

Priprava N,O-acetalnih derivata izoindolinona s prirodnim alkoholima

Čikulin, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:256501>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-27**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Kristina Čikulin

Priprava *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona s prirodnim alkoholima

Diplomski rad

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

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju, Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod mentorstvom dr. sc. Matije Gredičaka i neposrednim voditeljstvom dr. sc. Danijela Glavača. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odsjeka je doc. dr. sc. Đani Škalamera.

Diplomski rad izrađen je u sklopu HRZZ projekta IP-2018-01-4053.

Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru dr. sc. Matiji Gredičaku na izboru teme, ukazanom povjerenju i stručnim savjetima pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujem se neposrednom voditelju dr. sc. Danijelu Glavaču na prenesenom znanju i vještinama prilikom izrade eksperimentalnog dijela diplomskog rada. Zahvaljujem se cijelom Laboratoriju za biomimetičku kemiju na pomoći i ugodnoj atmosferi tijekom rada u laboratoriju.

Zahvaljujem se i doc. dr. sc. Đaniju Škalameri na predanom znanju tijekom studija te konačnim savjetima koji su pridonijeli kvaliteti rada.

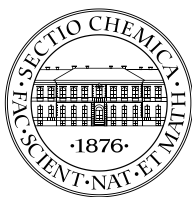
Veliko hvala svim prijateljima i kolegama na podršci, druženjima te nezaboravnim uspomenama.

Najviše se zahvaljujem obitelji koja je bila uz mene kroz cijelo vrijeme studiranja.

Sadržaj

SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Acetali.....	2
2.2. Sinteza <i>N,O</i> -acetala s tetrasupstituiranim kiralnim centrom	3
2.3. Biološka aktivnost	6
2.4. Pregled metoda priprave 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona	9
2.5. Grignardova reakcija	11
2.6. Organolitijevi reagensi	12
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	14
3.1. Materijali i metode.....	14
3.2. Priprava spojeva	15
3.2.1. Priprava 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-ona (1).....	15
3.2.2. Priprava 3-hidroksi-3-(3-metoksifenil)izoindolin-1-ona (2).....	16
3.2.3. Priprava 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona (3).....	17
3.2.4. Priprava 3-hidroksi-3-[4-(trifluorometil)fenil]izoindolin-1-ona (4)	18
3.2.5. Priprava 3-hidroksi-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)izoindolin-1-ona (5)	19
3.2.6. Priprava 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (6)	19
3.2.7. Priprava 1-(((tert-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metanola (7).....	20
3.2.8. Priprava 3-((1-(((tert-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metoksi)-3-fenilizoindolin-1-ona (8) 21	
3.2.9. Priprava 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-metoksiizoindolin-1-ona (9)	22
3.2.10. Priprava 3-etoksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (10)	22
3.2.11. Priprava 3-(<i>p</i> -tolil)-3-(2,2,2-trifluoretoksi)izoindolin-1-ona (11)	23
3.2.12. Priprava 3-(but-3-in-1-iloksi)-3-(3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-ona (12)	24
3.2.13. Priprava 3-(naftalen-2-il)-3-((2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3 <i>aH</i> -bis([1,3]dioksolo)[4,5- <i>b</i> :4',5'- <i>d</i>]piran-5-il)metoksi)izoindolin-1-ona (13)	25
3.2.14. Priprava 3-(2-brometoksi)-3-fenilizoindolin-1-ona (14)	27
3.2.15. Priprava 3-etoksi-3-fenilizoindolin-1-ona (15).....	27
3.2.16. Priprava 3-(but-3-in-1-iloksi)-3-fenilizoindolin-1-ona (16)	28
3.2.17. Priprava 3-(3-metoksifenil)-3-(tetradekiloksi)izoindolin-1-ona (17).....	28

3.2.18.	Priprava 3-fenil-3-(((2R)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il)oksi)izoindolin-1-ona (18) 29	
3.2.19.	Priprava 3-(benziloksi)-3-fenilizoindolinon-1-on (19).....	30
3.2.20.	Priprava 3-(aliloksi)-3-(3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-ona (20).....	30
3.2.21.	Priprava (Z)-3-dek-4-en-1-iloksi)-3-(4-(trifluormetil)fenil)izoindolin-1-ona (21)	31
3.2.22.	Priprava 5,6-dikloro-3-(3,5-difluorofenil)-3-((2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH- bis([1,3]dioksolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metoksi)izoindolin-1-ona (22)	32
§ 4.	REZULTATI I RASPRAVA	33
4.1.1.	Studija priprave N,O-acetala s kvaternim centrom	35
§ 5.	ZAKLJUČAK	41
§ 6.	POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA (PREMA POTREBI)	42
§ 7.	LITERATURNI IZVORI.....	44
§ 8.	ŽIVOTOPIS	XLVI



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA *N,O*-ACETALNIH DERIVATA IZOINDOLINONA S PRIRODNIM ALKOHOLIMA

Kristina Čikulin

U radu je prikazana priprava *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona, u kojima su izvor eterske komponente bili prirodni alkoholi, poput borneola, 1-tetradekanola i izopropilidenima zaštićeni derivat galaktoze. Istraživanja su pokazala da su *N,O*-acetali važni strukturni motivi i sintetski intermedijeri raznim prirodnim spojevima i farmaceutskim lijekovima. Također, izoindolinonski derivati *N,O*-acetala poznati su inhibitori MDM2-p53 protein-protein interakcija. U prvoj fazi ovog istraživačkog rada pripremljeni su 3-supstituirani-3-hidroksiizoindolinoni adicijom Grignardovog reagensa, reakcijom izmjene halogen-litij. Na pripremljenim spojevima uvedena je *N,O*-acetalna podjedinica korištenjem serije primarnih i sekundarnih alkohola kao nukleofila.

(45 + xvi stranica, 20 slika, 7 tablica, 34 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: *N,O*-acetal, kvaterni centar, prirodni alkohol, 3-supstituirani-3-hidroksiizoindolinoni

Mentor: dr. sc. Matija Gredičak, v. zn. sur., IRB

Neposredni voditelj: dr. sc. Danijel Glavač

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

Ocjenitelji:

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

Datum diplomskog ispita: 21. veljače. 2023.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

PREPARATION OF *N,O*-ACETALS DERIVATIVES OF ISOINDOLINONE WITH NATURAL ALCOHOLS

Kristina Čikulin

The preparation of *N,O*-acetal-derived isoindolinones is described, in which the source of the ether component are natural alcohols, such as borneol, 1-tetradecanol, and isopropylidene protected derivatives of galactose. Research has shown that *N,O*-acetals are important structural motifs and synthetic intermediates in various natural compounds and commercially available drugs. Isoindolinone *N,O*-acetal derivatives are known inhibitors of MDM2-p53 protein-protein interactions. In the first phase of this work, 3-substituted-3-hydroxyisoindolinones were prepared by addition of Grignard reagent, halogen-lithium exchange reaction. The *N,O*-acetal subunit was introduced into the prepared compounds using a series of primary and secondary alcohols as nucleophiles.

(45 + xvi pages, 20 figures, 7 tables, 34 references, original in Croatian)

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

Keywords: *N,O*-acetal, quaternary center, natural alcohol, 3-substituted-3-hydroxyisoindolinone

Mentor: Dr. Matija Gredičak, Senior Research Associate

Assistant mentor: Dr. Danijel Glavač

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

Reviewers:

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

Date of exam: February 21, 2023.

Kristina Čikulin

Diplomski rad

§ 1. UVOD

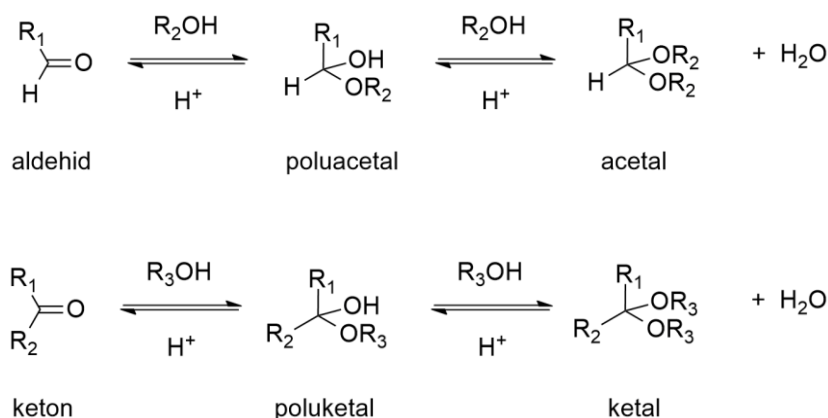
Razvoj kemijskih transformacija koje brzo i lako uvode strukturnu raznolikost predstavlja primarni cilj u sintetskoj organskoj kemiji. Postojeće metode dobivanja *N,O*-acetala uključuju reakcije dobivanja *N,O*-acetala s tercijarnim ugljikovim centrom te ograničenost u varijabilnosti funkcionalnih skupina. Acetali se nalaze u brojnim bioaktivnim prirodnim spojevima te se koriste u farmaceutskoj industriji kao gradivni blokovi u sintezi prirodnih spojeva i lijekova. S ekološkog i ekonomskog gledišta, postoji težnja za dodatnim načinima sinteze tetrasupstituiranih *N,O*-acetala zbog svog potencijala u medicinskoj kemiji. Novi protokoli koji bi se razlikovali od dosadašnjih metodologija morali bi zadovoljavati kriterije prihvatljivosti, održivosti, selektivnosti i široke primjenjivosti.

Cilj istraživačkog rada je razvoj metodologije za pripravu izoindolinonskih derivata *N,O*-acetala s tetrasupstituiranim kiralnim centrom. *N,O*-acetali važne su funkcijske skupine u prirodnim spojevima s antiproliferativnim djelovanjem te stabilizirajućim djelovanjem na mikrotubule. Cilj ovog diplomskog rada je priprava *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona, u kojima su izvori eterske komponente prirodni alkoholi, poput ugljikohidrata i terpenoida. Početni 3-arilizoindolinonski alkoholi bit će pripremljeni Grignardovom reakcijom i adicijom organolitijevih spojeva. Na pripremljenim spojevima uvest će se *N,O*-acetalna podjedinica korištenjem alkohola kao nukleofila. Mehanizam reakcije uključuje kisele uvjete, odnosno koristit će se Brønstedove kiseline kao katalizatori. Tijek reakcije bit će praćen tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC), a identifikacija produkata provesti će se metodama nuklearne magnetske rezonancije (^1H i ^{13}C NMR).

§ 2. LITERATURNI PREGLED

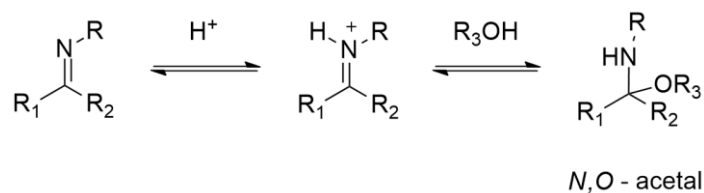
2.1. Acetali

Acetali su spojevi formule $R_1C(OR_2)_2$. R_1 skupine mogu biti organski fragmenti ili vodik, dok R_2 skupine moraju biti organski fragmenti. Dvije jednake R_2 skupine daju simetrični acetal, a različite daju mješoviti acetal. Acetali nastaju reakcijom aldehida ili ketona s alkoholima, dok N,O -acetali nastaju reakcijom aldimina, odnosno ketimina s alkoholom.¹ Hidroksilna skupina poluacetal se protonira u kiselim uvjetima te dolazi do eliminacije vode. Nastali karbokation brzo napada molekulu alkohola. Gubitak protona iz vezanog alkohola daje acetal. Središnji atom ugljika ima četiri veze, odnosno zasićen je te ima tetraedarsku geometriju.



Shema 1. Mehanizmi nastajanja acetala i ketal.

N,O -acetali su spojevi na kojima je na središnjem atomu ugljika vezan atom kisika i dušika.¹ Nastaju kiselinjski kataliziranom adicijom alkohola na imin. Protoniranjem dušika imina nastaje rezonantno stabiliziran atom ugljika. Napadom alkohola nastaje N,O -acetal.

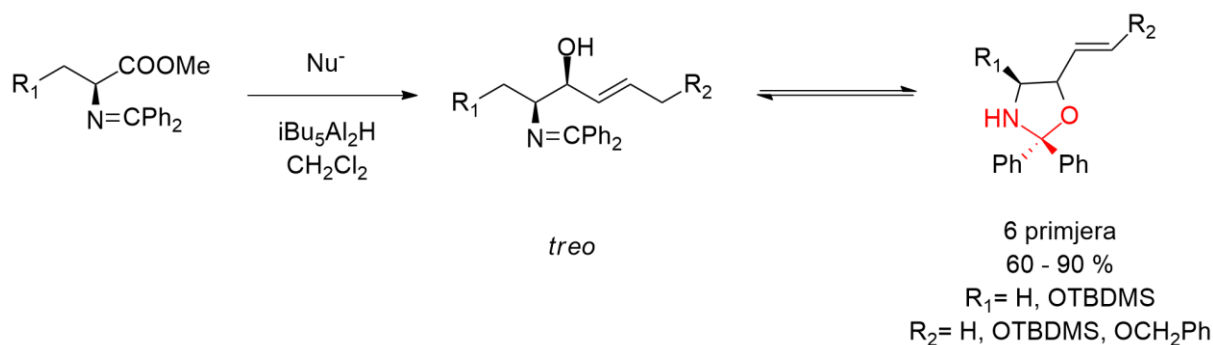


Shema 2. Mehanizam nastajanja N,O -acetala.

2.2. Sinteza *N,O*-acetala s tetrasupstituiranim kiralnim centrom

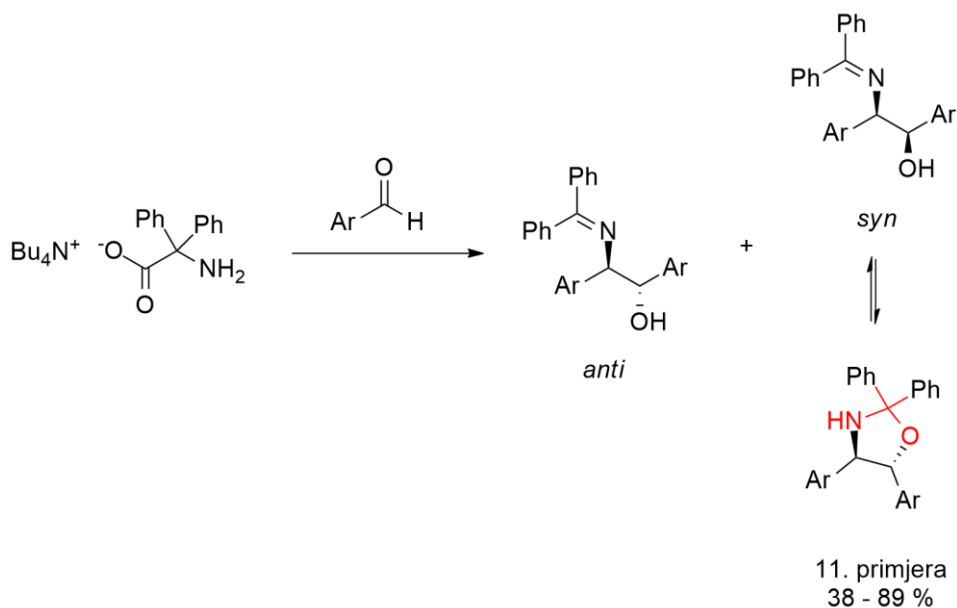
Trenutne metode dobivanja kiralnih *N,O*-acetala uključuju metalo- i organokatalizirane reakcije. Pojavljuju se kao međuprodukti raznih sintetskih puteva bioloških aktivnih spojeva.

Glikozidaze su enzimi koji su uključeni u razgradnju ugljikohidrata, preradu eukariotskih glikoproteina i glikolipida. Ovi enzimi neophodni su za normalan stanični razvoj svih organizama. Polt i sur. su predvidjeli da aza-šećeri, odnosno dušikovi analozi šećera posjeduju aktivnost protiv glikozidaza specifičnih za izvorne šećere.² Putem tandemske reduktivne alkenilacije sintetizirani su aza-šećeri u enantiomerno čistom obliku iz aminokiseline L-alanina. Reduktivna alkenilacija daje *treo* produkt u suvišku, koji dalje ciklizira u akiralan oksazolidin-2-on (shema 3).



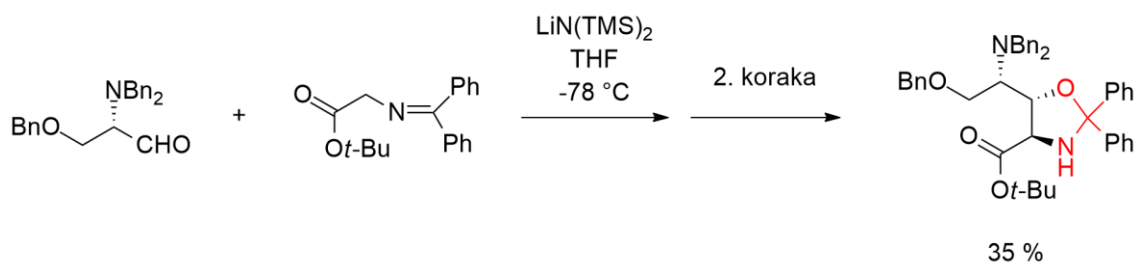
Shema 3. Nastanak *N,O*-acetala ciklizacijom *treo* produkta reduktivne alkenilacije.

Chruma i sur. su ispitivali dekarboksilaciju Erlenmeyerovom reakcijom (shema 4).³ Kondenzacija tetrabutilamonijeve soli 2,2-difenilglicina i aldehida daje smjesu dijastereomera u dobrim prinosima. Dijastereomerni omjer se mijenja tijekom vremena, odnosno *anti* dijastereomer je kinetički produkt, dok je *syn* dijastereomer, akiralan oksazolidin tautomer, termodinamički produkt.



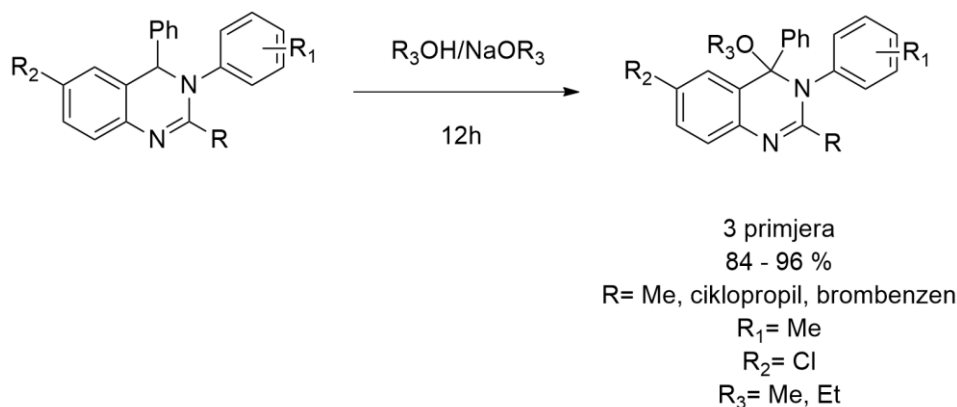
Shema 4. Nastanak dijastereomera dekarboksilativnom Erlenmeyerovom reakcijom.

Metodu pripreve bioaktivnih neribosomskih peptida razvijali su Fuse i sur.⁴ Ovaj pristup je uspješno primijenjen na potpunu sintezu cikličkog heksapeptidnog aglikona manopeptimicina, skupine glikopeptida poznatih po snažnom djelovanju protiv bakterija rezistentnih na postojeće lijekove. U jednom od koraka sinteze nastaje *N,O*-acetal s tetrasupstituiranim akiralnim centrom.



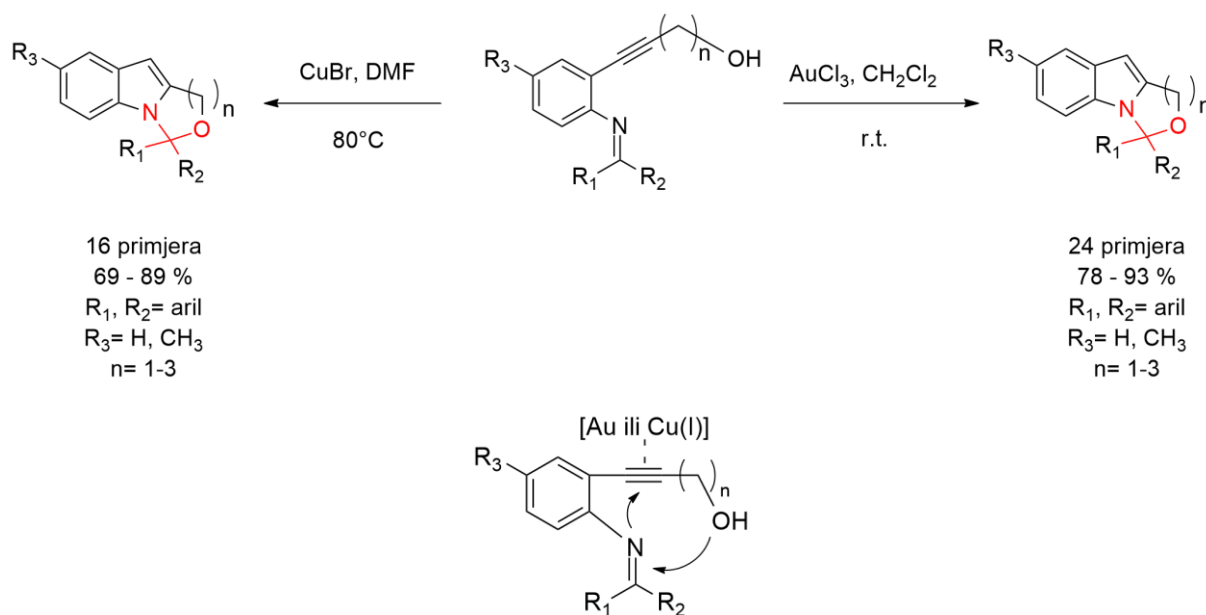
Shema 5. Nastanak *N,O*-acetala s tetrasupstituiranim centrom u jednom od koraka sinteze bioaktivnih neribosomskih peptida.

U svom radu Liu i sur. opisuju sintezu različito supstituiranih *N*-arilkinazolinijevih soli.⁵ Kinazolin i njegovi derivati posjeduju farmakološka djelovanja, antiasmatična, antituberkulozna, antivirusna i druga. Nukleofilnom adicijom alkoksida na kinazolinijeve soli nastaje dihidrokinazolin (shema 6).



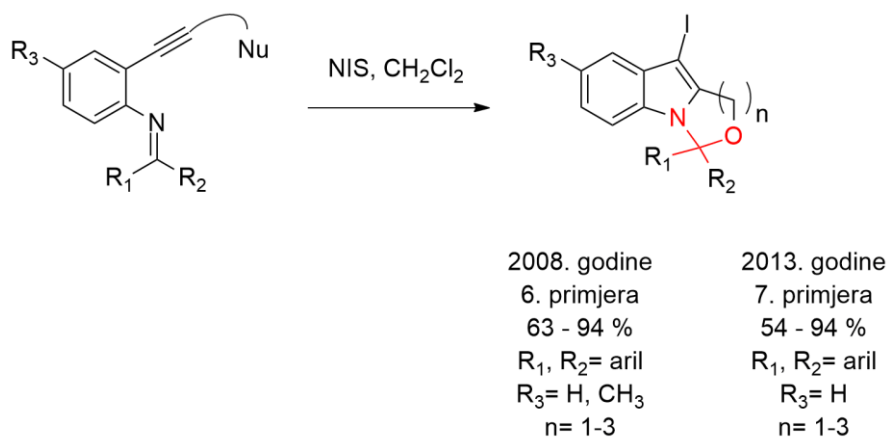
Shema 6. Priprava dihidrokinazolina nukleofilnom adicijom alkoksida na kinazolinijeve soli.

Ji i sur. su razvili učinkovitu sintezu prstenasto kondenziranih indola pomoću zlata(III) klorida kao katalizatora (shema 7).⁶ Također, Fu i sur. istražili su istu intramolekularnu ciklizaciju koristeći bakar(I) bromid kao katalizator.⁷ Karakteristike ove metode su relativno blagi uvjeti, jednostavna procedura te dobar prinos reakcije.



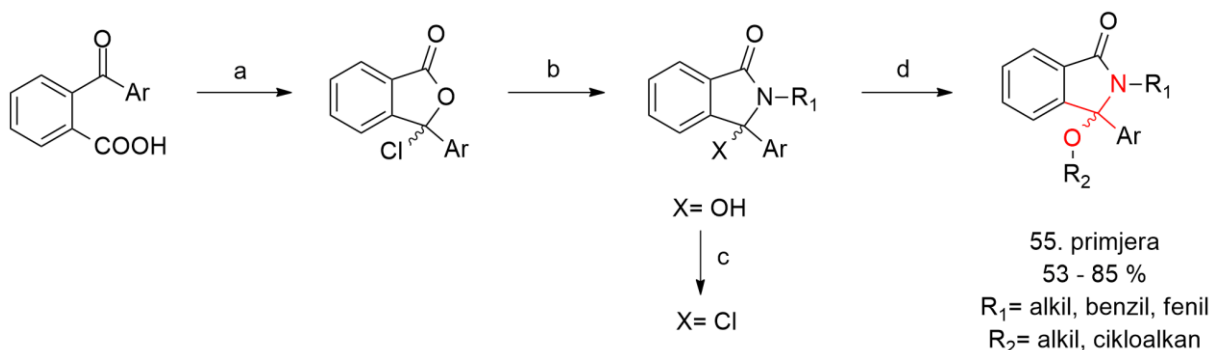
Shema 7. Priprava prstenasto kondenziranih indola pomoću Cu(I) i Au(III) katalizatora.

Flynn i sur. publicirali su 2008. godine, a zatim i 2013. godine metodu sinteze prstenasto kondenziranih indola kataliziranu jodom u diklormetanu (shema 8).^{8,9}



Shema 8. Prikaz sinteze prstenasto kondenziranih indola s jodom kao katalizatorom.

Hardcastle i sur. su istražili sintezu supstituiranih izoindolinona kroz četiri koraka (shema 9).¹⁰ Odgovarajuće benzoilbenzojeve kiseline su pretvorene u odgovarajuće kisele kloride. Potom su kiseli kloridi kondenzirani s primarnim aminima kako bi se dobili 3-hidroksiizoindolinoni. Zatim su spojevi pretvoreni u svoje odgovarajuće kloride te su dalje reagirali s odgovarajućim alkoholima u prisutnosti baze da bi se dobili konačni produkti kao racemati.



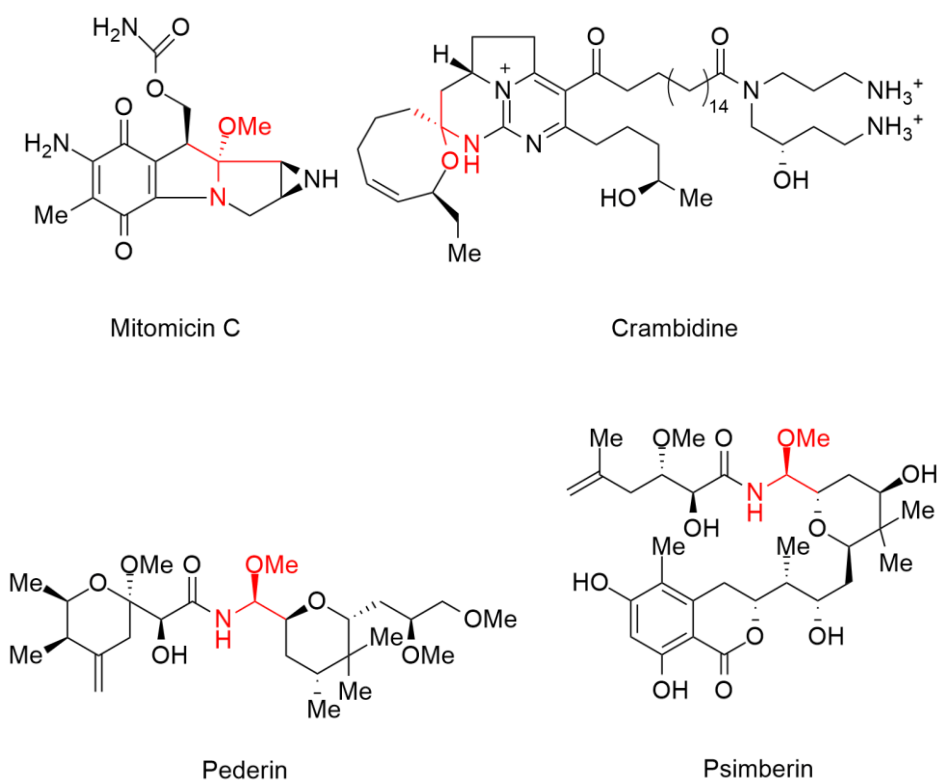
a) SOCl₂, DMF, THF; b) R₁NH₂, *i*-Pr₂EtN ili Et₃N, THF; c) SOCl₂, DMF, THF; d) R₂OH, K₂CO₃ ili *i*-Pr₂EtN, THF.

Shema 9. Prikaz sinteze supstituiranih izoindolinona.

2.3. Biološka aktivnost

N,O- acetali su kao strukturni motivi i sintetski međuprodukti važni gradivni elementi prirodnih spojeva i farmaceutskih lijekova. Kiralne *N,O*-acetalne podjedinice postoje u brojnim zanimljivim prirodnim spojevima kao što su pederin,¹¹ koji je prisutan kod kukaca. Posjeduje

nekrotična svojstva te pokazuje nanomolarnu toksičnost protiv širokog spektra stanica raka. Izoliran iz morske spužve, crambidin,¹² pokazuje izvanredna biološka svojstva kao što su antifungalna, anti-HIV i antikancerogena. Također *N,O*-acetalne podjedinice nalazimo u bioaktivnim molekulama poput mitomicina C¹³ i psimberina^{14,15} (slika 1). Mitomicin C ima antitumorsko i antibiotsko djelovanje. Proučava se od 1960-ih za liječenje mnogih vrsta tumora, no njegova upotreba je ograničena zbog pojava raznih nuspojava i toksičnosti. Psimberin također nalazimo kod kukaca te on pokazuje antitumorsko djelovanje.¹⁶

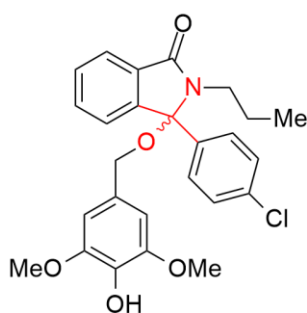


Slika 1. Biološki spojevi koji sadrže *N,O*-acetale.

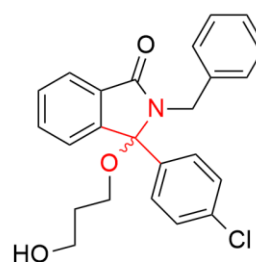
3-supstituirani 3-hidroksiizindolinoni tvore središnju strukturu u velikoj količini biološki aktivnih prirodnih proizvoda i farmaceutskih spojeva te se koriste kao učinkovita kiralna pomoćna sredstva. S obzirom na njihov širok raspon primjena, kao prekursori antiishemijskih agensa za moždani udar,¹⁷ inhibitori MDM2-p53 protein-protein interakcija, inhibitora HIV-1 integraze¹⁸ i inhibitori protein-tirozin fosfataze,¹⁹ te kao i antimikrobni i antitumorski agensi, interes za 3-supstituirane izoindolinone je porastao tijekom proteklih desetljeća. Također ovakav motiv prepoznamo u registriranim i komercijalno dostupnim anksioliticima,²⁰ antiepilepticima²¹ i antihipertenzivnim lijekovima.²²

Razvijen je velik broj sintetskih metoda, a studije su ukazale na sterokemijsku važnost kod njihovog antitumorskog djelovanja.²³ Izindolinonska struktura pokazala se izvrsnom za otkriće MDM2-p53 antagonista. Inhibicija interakcije MDM2-p53 ima antitumorski učinak, posebno kod tumora pojačanih MDM2.

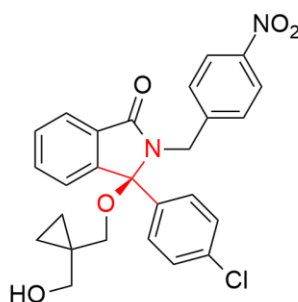
Hardcastle i sur. su 2011. godine detaljnije opisali inhibiciju interakcije MDM2-p53. Optimizacija prethodno istraženih inhibitora (NU8231, NU8165) ukazala je na ključna područja interakcije vezanja.^{24,25} Strukturne informacije su dobivene pomoću rendgenske kristalografije i NMR-a. Zatim je varijacija 2-*N*-benzila i 3-alkoksi supstituenata rezultirala identifikacijom snažnog inhibitora MDM2-p53 (slika 2).¹⁰ Razdvajanje enantiomera inhibitora ukazuje da snažna aktivnost pripada *R*-enantiomeru. Stanična aktivnost ključnih spojeva je ispitana u stanicama s definiranim MDM2 i p53. Inhibitor aktivira transkripciju p53 i MDM2 u stanicama s MDM2 te pokazuje umjerenu selektivnost za divlji tip p53. Izondolinoni poput ovog inhibitora su obećavajući za daljni razvoj terapije raka.



NU8231
 $IC_{50} = 5,3 \times 10^{-9} \text{ M}$



NU8165
 $IC_{50} = 15,9 \times 10^{-9} \text{ M}$



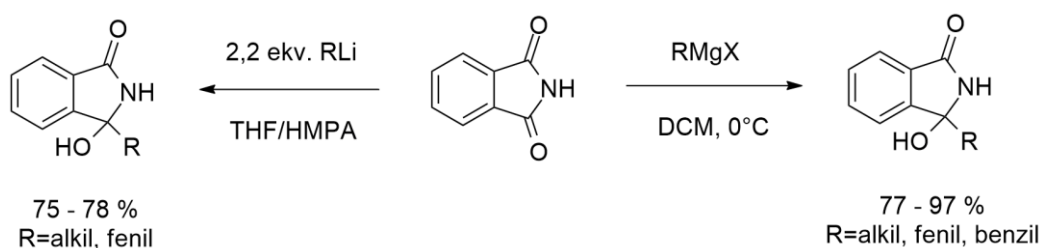
R-enantiomer
 $IC_{50} = 0,17 \times 10^{-9} \text{ M}$

Slika 2. Inhibitori interakcije MDM2-p53.

2.4. Pregled metoda priprave 3-supstituiranih 3-hidroksiizoindolinona

3-supstituirani izoindolinonski alkoholi su važne strukturne jedinice i ključni međuprodukti mnogih prirodnih alkaloida ili sintetskih produkata. Zbog toga danas mnogi kemičari pridaju pozornost razvijanju metoda sinteze takvih spojeva.

Prvi primjer adicije organolitijevih spojeva na ftalimide publicirali su Wang i suradnici 2002. godine.²⁶ Dvije godine kasnije Huang i sur. proširili su ovu metodologiju korištenjem Grignardovih reagensa kao nukleofila.²⁷ U oba rada sintetiziran je samo jedan primjer gdje je R skupina bila nesupstituirani fenilni prsten. Ostali spojevi su imali R skupinu s alifatskim lancima različitih veličina.

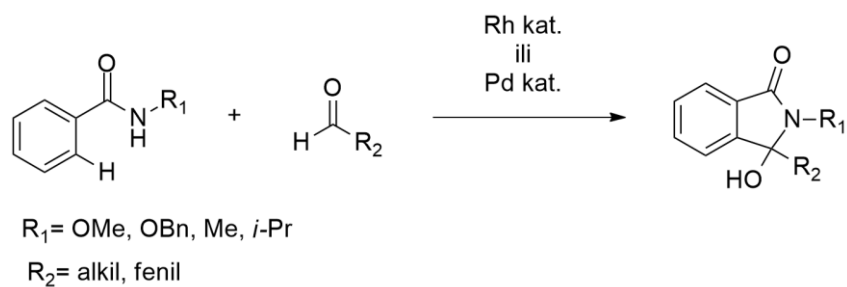


Shema 10. Priprava izoindolinonskih alkohola adicijom Grignardovih reagensa ili organolitijevih spojeva na ftalimid.

Osim Grignardovih i organolitijevih reagensa, razvijene su ostale metodologije za sintezu 3-supstituiranih 3-hidroksiizindolinona poput niklom katalizirane reakcije adicije organocinkovih spojeva uz obaveznu funkcionalizaciju ftalimidnog dušika.²⁸⁻³⁰

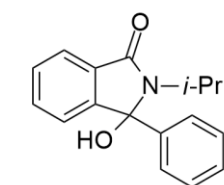
S obzirom na dostupnost početnog materijala i stabilnost funkcionalnih skupina, većina ovih reakcija koristi veoma reaktivne i komercijalno dostupne nukleofile, poput alkilnih lanaca i aktiviranih aromatskih prstenova.

Druga metoda sinteze je ciklizacija sekundarnih benzamida. Kim i sur. su opisali tandem rodij(III) katalizirane oksidacijske acilacije sekundarnih benzamida i aril aldehida te intramolekulske ciklizacije.³¹ Istu transformaciju ispitali su Zhao i sur. pomoću paladijevog acetata kao katalizatora. Ovu metodu karakteriziraju kraće vrijeme reakcije, širok opseg supstrata te dobar reakcijski prinos.³² Oba rada pružaju širok spektar sintetiziranih spojeva s raznim funkcionalnim skupinama. Za R₁ korištene su skupine poput metila, metoksi i izopropila, dok su za R₂ korištene različite alkilne i supstituirane fenilne skupine (shema 11).

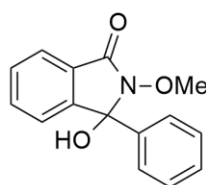


Rh(III) kat.

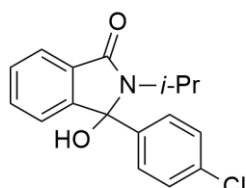
Pd kat.



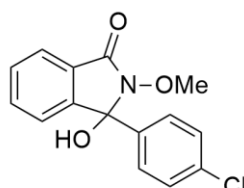
45 %



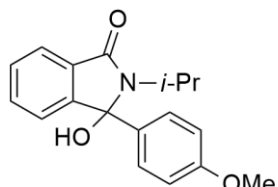
91 %



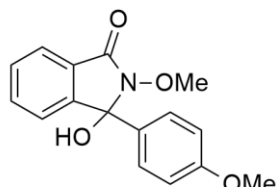
64 %



79 %



30 %



82 %

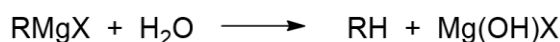
Shema 11. Priprava 3-aryl-3-hidroksiizoindolinona ciklizacijom sekundarnih benzamida.

Iako metoda ciklizacije ima nekoliko prednosti u odnosu na druge metode, također ima i nekoliko nedostataka. Nedostaci su skupi katalizatori, oksidansi, visoke reakcijske temperature te što je konačan produkt dobiven kao *N*-supstituiran produkt. Nesupstituirani dušik ključan je za pozitivnu interakciju s kiralnim katalizatorima u stereoselektivnoj sintezi.^{31,32}

2.5. Grignardova reakcija

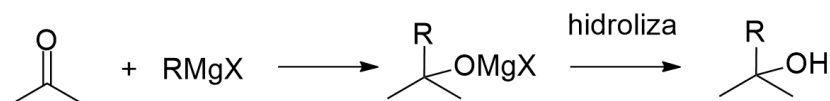
Reakcijom alkil, vinil ili arilhalida s elementarnim magnezijem najčešće u suhim eterima (Et₂O ili THF) nastaje odgovarajući organomagnezijev halid.¹ Grignardova reakcija je poznata kao oksidativna adicija, a njen mehanizam do danas nije u potpunosti razjašnjen. Do reakcije nastajanja reagensa dolazi na površini metala, a ne u otopini. Najčešće se koriste strugotine magnezija. Magnezij ponekad može biti presvučen površinskim slojem magnezijvog oksida, stoga se u takvim slučajevima za iniciranje reakcije u reakcijsku smjesu dodaje elementarni jod, 1,2-dibrometan ili se potakne ultrazvučno kako bi se otklonio sloj MgO.

Nadalje, reakciju pripreve reagensa potrebno je raditi u eterskom otapalu.¹ Grignardovi reagensi su topljivi samo u eteru, te za razliku od alkohola neće reagirati s Grignardovim reagensom. Dakle, reakcija pripreve reagensa izvodi se u bezvodnim uvjetima. Obzirom da je Grignardov reagens jaka baza, on reagira ne samo s jakim kiselinama, već i s tvarima koje su slabe kiseline, poput alkohola i fenola. Tako se u reakciji s vodom Grignardov reagens raspada na konjugiranu bazu, odnosno alkan (shema 12).



Shema 12. Reakcija Grignardovog reagensa s vodom (X=Cl, Br, I).

Jedna od najvažnijih reakcija su Grignardove reakcije, odnosno reakcije Grignardovog reagensa s aldehydima i ketonima. Reakcija Grignardova reagensa s formaldehidom daje primarni alkohol, dok sa svim ostalim aldehydima daje sekundarne alkohole, a s ketonima daje tercijarne alkohole. U prvom koraku reakcije dolazi do nastajanja magnezijeva alkoksida što zahtjeva hidrolizu do alkohola. Hidroliza se obično provodi uz dodatak razrijeđenih kiselina.



Shema 13. Produkt Grignardove reakcije s ketonom.

U reakcijama s esterima, adicija na karbonil daje keton, no u takvim uvjetima najčešće dolazi do adicije drugog Grignardovog reagensa zbog veće reaktivnosti nastalog ketona te u

konačnici nastaje tercijarni alkohol s dvije iste R skupine. Izolacija ketona kao glavnog produkta ponekad je moguća na nižim temperaturama.¹

2.6. Organolitijevi reagensi

Kao i magnezij, litij je vrlo elektropozitivan metal, a Li–C veza u organolitijevim reagensima visoko je polarizirana prema ugljiku. Stoga su organolitijevi reagensi vrlo snažni nukleofili i napadaju karbonilnu skupinu dajući alkohole, time tvoreći novu C–C vezu.

Budući da su vrlo reaktivni, organolitijevi spojevi se obično koriste na niskim temperaturama, često $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, u aprotionskim otapalima kao što su Et_2O ili THF.¹ Protionska otapala poput vode ili alkohola imaju kisele protone s kojima mogu reagirati, ali neprotionska otapala poput etera nemaju (shema 14). Organometalni spoj djeluje kao baza koja se protonira i stvara njegovu konjugiranu kiselinu, alkan.

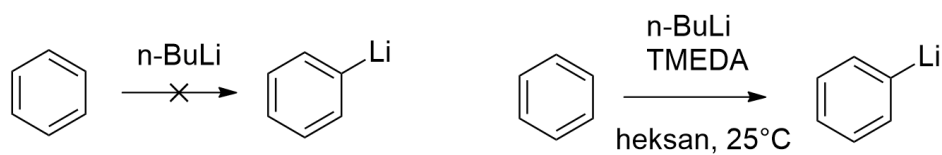


Shema 14. Reakcija organolitijevog reagensa s vodom ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$).

Organolitijevi spojevi također reagiraju s kisikom, zbog toga se nalaze u inertnoj atmosferi dušika ili argona. Reagiraju i s aldehydima i s ketonima. Dodavanje organolitijevog reagensa aldehydu daje sekundarni alkohol, dok dodatak ketonu daje tercijarni alkohol. Uobičajeni i komercijalno dostupni organolitijevi reagensi uključuju *n*-butillitij i fenillitij.

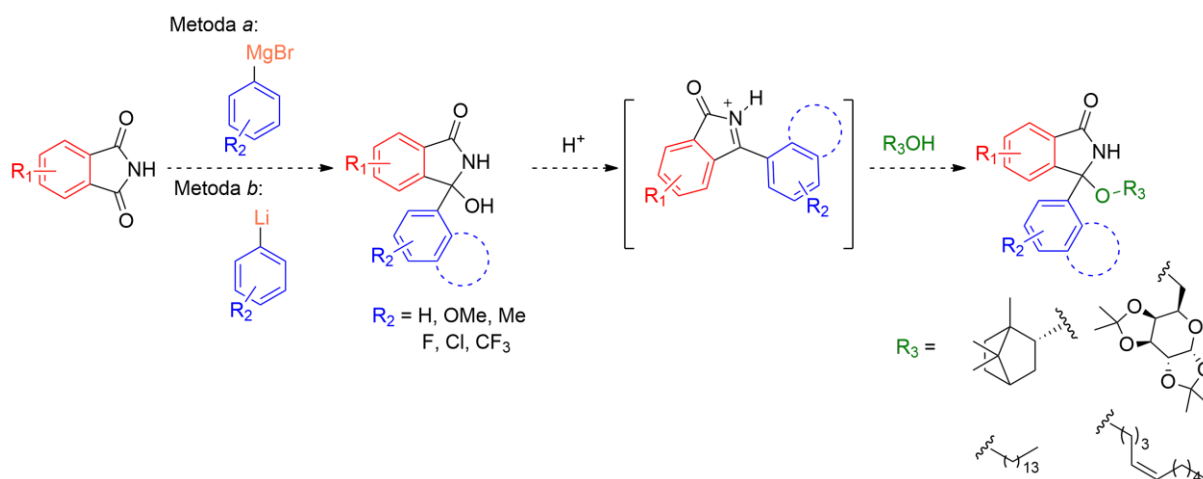
Priprema organolitijevih spojeva je slična kao priprava Grignardovih reagensa. Nastaju reakcijom oksidativne supstitucije litija halogena iz alkilnog/arilnog halida.¹ Svaka reakcija zahtijeva dva atoma litija i stvara jedan ekvivalent soli litijeva halida. Litij prelazi iz $\text{Li}(0)$ u $\text{Li}(\text{I})$ tijekom reakcije te nema vezanog halogenida za Li. Umjesto toga koristi se drugi atom Li da bi se napravio litijev halid. Sama reakcija je ireverzibilna, jer je $\text{Li}(\text{I})$ je puno stabilniji od $\text{Li}(0)$.

Također, često se koriste aditivi za povećanje reaktivnosti organolitijevih reagensa. Uobičajeni aditivi su tetrametiletilendiamin (TMEDA), heksametilfosforamid (HMPA) i kalijev tert-butoksid.³³



Shema 15. Primjer uvjeta povećanja reaktivnosti organolitijevog reagensa.

U okviru ovog diplomskog rada pripremiti će se *N,O*-acetalni derivati izoindolinona. Početni 3-arilizoindolinonski alkoholi bit će pripremljeni Grignardovom reakcijom i adicijom organolitijevih spojeva. Na pripremljenim spojevima uvest će se *N,O*-acetalna podjedinica korištenjem alkohola kao nukleofila.

Shema 16. Prikaz priprave *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Otapala korištena za reakcije destilirana su prije upotrebe, a ostali reagensi i kemikalije korišteni su bez prethodnog čišćenja. Korišteni petroleter za pročišćavanje produkata uključuje frakcije destilirane pri temperaturi od 40–60 °C. Polazni spoj ftalimid je komercijalno dostupan.

NMR spektri snimljeni su na Bruker 600 spektrometru, pri frekvencijama 600,13 Hz (^1H) i 300,13 MHz (^{13}C) te na Bruker 300 spektrometru pri frekvencijama 150,92 (^1H) i 75,47 (^{13}C). Spektri su snimljeni u CDCl_3 , CD_3OD ili $\text{DMSO}-d_6$ pri sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci izraženi su u ppm jedinicama u relativnom odnosu prema tetrametilsilanu (TMS) kao unutarnjem standardu. Konstante sprege (J) izražene su u Hz. Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, dd = dublet dubleta, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet.

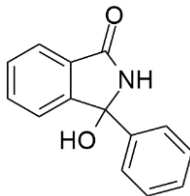
Maseni spektri snimljeni su na Agilent Technologies 1200 HPLC sustavu sa DAD detektorom (Diode – Array Detector) vezanog s tendemskim spektrometrom mase. Korištena je ionizacija elektroraspršenjem. Kao mobilna faza korištena je smjesa metanola i 0,1%-tne vodene otopine mravlje kiseline (1:1), protok 0,1 mL/min. Za MS/MS spektre korišten je dušik kao kolizijski plin.

Tankoslojnom kromatografijom praćen je tijek reakcija. Kao nepokretna faza korištene su komercijalno dostupne pločice silikagela, 60 GF₂₅₄ (Merck) 0,040-0,063 nm u odgovarajućem sustavu otapala. Spojevi su detektirani pomoću UV lampe pri 254 nm, te korištenjem otopine fosfomolibdenske kiseline, cerijevog(II) sulfata i sumporne kiseline u vodi uz zagrijavanje i otopine željezova(III) klorida u smjesi vode i metanola (1:1) uz zagrijavanje.

Kromatografsko čišćenje produkata provedeno je *flash* kromatografijom na kolonama punjenim silikagelom (Merck) 0,040-0,063 nm uz odgovarajući eluens.

3.2. Priprava spojeva

3.2.1. Priprava 3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-ona (**1**)



U tikvicu su stavljene magnezijeve strugotine (0,99 g, 0,04 mol) koje su aktivirane kristalićem joda. Zatim je tikvica evakuirana i napunjena argonom. Dodan je svježe destiliran tetrahidrofuran (50 mL) te brombenzen (2,14 mL, 0,02 mol). Reakcijska smjesa miješana je pri temperaturi od 70 °C do 5 sati. Ftalimid (1,00 g, 6,79 mmol) je otopljen u diklorometanu (20 mL) u atmosferi argona pri 0 °C. Nastala otopina Grignardovog reagensa ohlađena je na sobnu temperaturu i polako dodana u suspenziju ftalimida. Nakon dodavanja reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcija je dovršena dodatkom vodene otopine amonijevog klorida. Vodeni sloj je ekstrahiran tri puta s etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni te osušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Nakon uparavanja otapala, produkt je očišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustava otapala diklormetan : metanol 40:1. Čist produkt je bijela krutina. Iskorištenje: 1,31 g, (86 %).

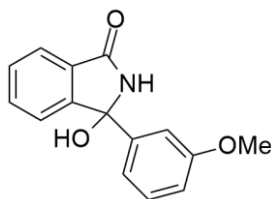
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 6,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 4H), 7,39 – 7,25 (m, 4H), 6,90 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169,9, 150,0, 139,9, 133,2, 129,5, 129,4, 128,6, 128,6, 125,5, 123,6, 122,9, 88,2.

ESI-MS: 248 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

*Podaci su u skladu s literaturno poznatima.*²⁵

3.2.2. Priprava 3-hidroksi-3-(3-metoksifenil)izoindolin-1-ona (2)



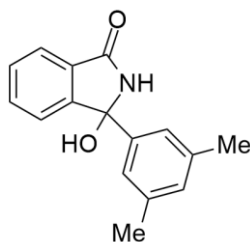
U tikvicu su stavljene magnezijeve strugotine (0,99 g, 0,04 mol) koje su aktivirane kristalićem joda. Zatim je tikvica evakuirana i napunjena argonom. Dodan je svježe destiliran tetrahidrofuran (50 mL) te 3-bromanisol (2,53 mL, 0,02 mol). Reakcijska smjesa miješana je pri temperaturi od 70 °C do 5 sati. Ftalimid (1,00 g, 6,79 mmol) je otopljen u diklorometanu (20 mL) u atmosferi argona pri 0 °C. Nastala otopina Grignardovog reagensa ohlađena je na sobnu temperaturu i polako dodana u suspenziju ftalimida. Nakon dodavanja reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcija je dovršena dodatkom vodene otopine amonijevog klorida. Vodeni sloj je ekstrahiran tri puta s etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni te osušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Nakon uparavanja otapala, produkt je očišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustava otapala diklormetan : metanol 40:1. Čist produkt je bijela krutina. Iskorištenje: 1,64 g, (95 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 168,8, 159,7, 151,2, 144,3, 132,8, 131,0, 129,8, 129,4, 123,2, 123,0, 118,2, 113,4, 111,9, 87,7, 55,5.

ESI-MS: 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3.2.3. Priprava 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizindolin-1-ona (3)



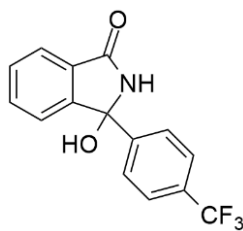
U tikvicu su stavljene magnezijeve strugotine (0,99 g, 0,04 mol) koje su aktivirane kristalićem joda. Zatim je tikvica evakuirana i napunjena argonom. Dodan je svježe destiliran tetrahidrofuran (50 mL) te 1-bromo-3,5-dimetilbenzen (2,72 mL, 0,02 mol). Reakcijska smjesa miješana je pri temperaturi od 70 °C do 5 sati. Ftalimid (1,00 g, 6,79 mmol) je otopljen u diklorometanu (20 mL) u atmosferi argona pri 0 °C. Nastala otopina Grignardovog reagensa ohlađena je na sobnu temperaturu i polako dodana u suspenziju ftalimida. Nakon dodavanja reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcija je dovršena dodatkom vodene otopine amonijevog klorida. Vodeni sloj je ekstrahiran tri puta s etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni te osušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Nakon uparavanja otapala, produkt je očišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustava otapala diklormetan : metanol 40:1. Čist produkt je bijela krutina. Iskorištenje: 1,39 g, (80 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,24 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 168,8, 151,4, 142,5, 137,6, 132,8, 131,0, 129,6, 129,3, 123,7, 123,2, 122,9, 87,7, 21,5.

ESI-MS: 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3.2.4. Priprava 3-hidroksi-3-[4-(trifluorometil)fenil]izoindolin-1-ona (4)



Tikvica je evakuirana i napunjena argonom. Dodan je svježe destiliran tetrahidrofuran (50 mL) i 1-bromo-4-(trifluorometil)benzen (2,00 mL, 0,01 mol). Reakcijska smjesa je ohlađena na -78°C . Zatim je dodan *n*-butilitij (4,60 mL, 0,01 mol, 2,5 M) te se reakcijska smjesa miješala do 3 sata pri temperaturi -78°C . Ftalimid (0,68 g, 4,60 mmol) je dodan odjednom. Reakcijska smjesa je ostavljena da se zagrije na sobnu temperaturu te se miješala 2 sata. Reakcija je dovršena dodatkom vodene otopine amonijevog klorida. Vodeni sloj je ekstrahiran 3 puta s etil-acetatom, organski slojevi su spojeni i sušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : metanol 40:1. Iskorištenje: 1,33 g (79 %).

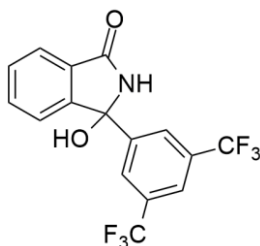
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 7,77 – 7,63 (m, 5H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 168,8, 150,6, 147,3, 133,1, 131,1, 129,7, 129,1, 128,7, 126,9, 125,7, 123,2, 87,4.

ESI-MS: 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$

*Podaci su u skladu s literaturno poznatima.*²⁷

3.2.5. Priprava 3-hidroksi-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)izoindolin-1-ona (5)



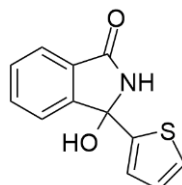
Tikvica je evakuirana i napunjena argonom. Dodan je svježe destilirani tetrahidrofuran (50 mL) i 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzen (2,00 mL, 0,01 mol). Reakcijska smjesa je ohlađena na -78°C . Zatim je dodan n-butilitij (4,60 mL, 0,01 mol, 2,5 M) te se reakcijska smjesa miješala do 3 sata pri temperaturi -78°C . Ftalimid (0,68 g, 4,6 mmol) je dodan odjednom. Reakcijska smjesa je ostavljena da se zagrije na sobnu temperaturu te se miješala 2 sata. Reakcija je dovršena dodatkom vodene otopine amonijevog klorida. Vodeni sloj je ekstrahiran 3 puta s etil-acetatom, organski slojevi su spojeni i sušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : metanol 40:1. Čist produkt je bijela krutina. Iskorištenje: 1,33 g (80 %).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 168,3, 149,2, 145,7, 132,9, 130,7, 130,5, 130,2, 129,7, 126,2, 124,9, 122,9, 122,8, 122,1, 121,3, 86,4.

ESI-MS: 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3.2.6. Priprava 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (6)



Ftalimid (1,00 g, 6,79 mmol) je suspendiran u suhom tetrahidrofuranu (30 mL) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ te je polako dodan 2-tienil litij (1M otopina u heksanu) (27 mL, 0,03 mol). Reakcijska smjesa miješana je do 3 sata na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijevog klorida, te je vodeni sloj ekstrahiran etil-acetatom. Organski slojevi su skupljeni i osušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Organski sloj je zatim uparen. Čist produkt dobiven je *flash* kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala diklormetan-metanol 40:1 (v/v) kao smeđa krutina. Iskorištenje: 1,26 g (80 %).

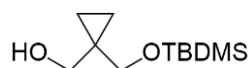
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,49 (m, 3H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 5,0, 3,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,4, 149,1, 144,2, 138,7, 135,4, 134,3, 133,2, 129,7, 129,0, 127,1, 124,8, 86,8.

ESI-MS: 254 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

*Podaci su u skladu s literaturno poznatima.*³⁴

3.2.7. Priprava (1-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metanola (7)



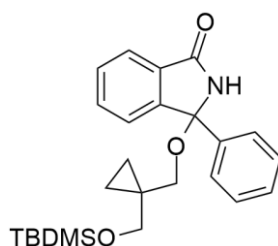
U tikvicu je dodan 1,1-bis(hidroksimetil)ciklopropan (0,96 g, 9,4 mmol) i imidazol (0,96 g, 0,01 mol) te diklormetan (80 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zatim je dodan *t*-butildimetilsilil klorid (1,5 g, 9,8 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija je dovršena s NaHCO_3 , ekstrahirana s etil-acetatom. Skupljeni organski slojevi su sušeni iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : etil-acetat 5:1 (v/v). Čist produkt je bezbojna tekućina. Iskorištenje: 1,37 g (67 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,36 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,37 – 0,28 (m, 4H), 0,02 (s, 6H).

ESI-MS: 217 $[M+H]^+$

Podaci su u skladu s literaturno poznatima.^{35,36}

3.2.8. Priprava 3-((1-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metoksi)-3-fenilizoindolin-1-ona (**8**)



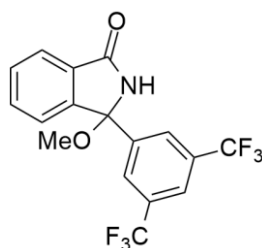
3-fenil-3-hidroksiizoindolin-1-on (50,00 mg, 0,222 mmol) i fenilfosfinska kiselina (3,51 mg, 0,022 mmol) su suspendirani u kloroformu (5 mL). Dodan je (1-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metanol (52,80 mg, 0,024 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na 50 °C. Čist produkt dobiven je *flash* kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala petrol eter : aceton 10:1 (v/v). Iskorištenje: 94,00 mg (98 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,71 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,50 – 0,28 (m, 4H), 0,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,5; 147,1; 140,4; 132,9; 130,9; 129,5; 128,6; 128,5; 125,6; 123,7; 123,3; 91,4; 66,2; 65,9; 25,9; 22,3; 18,3; 8,2; 8,1; -5,3; -5,3.

ESI-MS: 446 $[M+\text{Na}]^+$

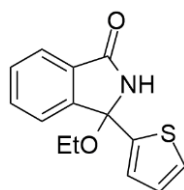
3.2.9. Priprava 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-metoksiizoindolin-1-ona (9)



U tikvicu je dodan 3-hidroksi-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)izoindolin-1-on (25,0 mg, 0,069 mmol), *p*-toulensulfonska kiselina (1,2 mg, 0,069 mmol) te kloroform (2,5 mL). Zatim je dodan metanol (1,4 μ L, 0,345 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1,5 dana na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : etil-acetat 2:1 (v/v). Iskorištenje: 7,5 mg (29 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 1,63 (s, 3H).

3.2.10. Priprava 3-etoksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-ona (10)



- a) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on (25,0 mg, 0,10 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (1,7 mg, 0,01 mmol) te kloroform (2,5 mL). Zatim je dodan etanol (29,0 μ L, 0,50 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1,5 dan na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 20:1. Iskorištenje: 7,4 mg (29 %).
- b) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on (100,00 mg, 0,43 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (14,80 mg, 0,09 mmol) te je tikvica evakuirana i napunjena argonom. Zatim je dodan toluen (5,00 mL) i etanol (0,13 mL, 2,15 mmol). Reakcijska

smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : THF 30:1 (v/v). Iskorištenje: 31,00 mg (28 %).

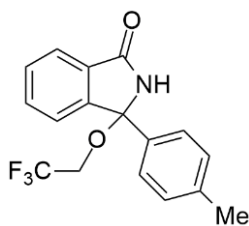
- c) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(tiofen-2-il)izoindolin-1-on (50,00 mg, 0,22 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (7,60 mg, 0,44 mmol) te etil-acetat (3,00 mL). Zatim je dodan etanol (0,06 mL, 1,1 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 2 dana na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 40:1 (v/v). Iskorištenje: 40,00 mg (70 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,93 (dd, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 3,7$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 168,0; 145,4; 143,2; 132,0; 129,4; 128,8; 125,9; 125,1; 123,4; 122,84; 122,2; 89,3; 57,9; 14,2.

ESI-MS: 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3.2.11. Priprava 3-(*p*-tolil)-3-(2,2,2-trifluoretoksi)izoindolin-1-ona (11)

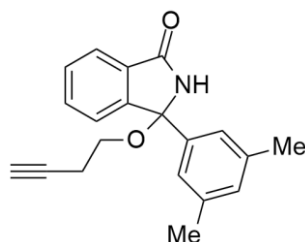


- a) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-on (25,00 mg, 0,11 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (1,90 mg, 0,01 mmol) te kloroform (2,5 mL). Zatim je dodan 2,2,2-trifluoretanol (5,5 μL , 32,00 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 dana na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 20:1 (v/v). Iskorištenje: 14,70 mg (42 %).

- b) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(*p*-tolil)izoindolin-1-on (100,00 mg, 0,44 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (15,20 mg, 0,09 mmol) te je tikvica evakuirana i napunjena argonom. Zatim je dodan toluen (5 mL) i 2,2,2-trifluoretanol (13 mL, 2,2 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : THF 30:1. Iskorištenje: 14,40 mg (10 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,88 – 3,71 (m, 1H), 3,48 – 3,31 (dq, *J* = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

3.2.12. Priprava 3-(but-3-in-1-iloksi)-3-(3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-ona (12)

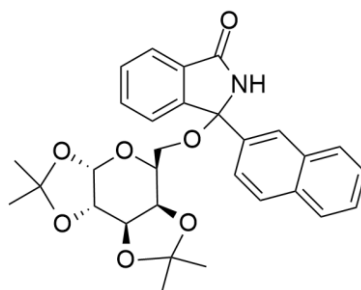


- a) U tikvicu je stavljen 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (25,0 mg, 0,10 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (1,7 mg, 0,01 mmol) te kloroform (2,5 mL). Zatim je dodan but-3-in-1-ol (37 µL, 0,50 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 2,5 dana na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 20:1. Iskorištenje: 12,8 mg (42 %).
- b) U tikvicu je stavljen 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (100,0 mg, 0,39 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (13,4 mg, 0,08 mmol) te je evakuirana i napunjena argonom. Zatim je dodan toluen (5 mL) i but-3-in-1-ol (0,15 mL, 1,95 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : etil-acetat 30:1 (v/v). Iskorištenje: 53,7 mg (45 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 – 9,84 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,97 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,6; 146,8; 139,7; 138,3; 133,1; 130,4; 129,7; 123,8; 123,3; 123,19; 123,2; 91,7; 81,0; 69,5; 61,0; 21,4; 20,0.

3.2.13. Priprava 3-(naftalen-2-il)-3-((2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioksolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metoksi)izoindolin-1-ona (**13**)



- a) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(naftalen-2-il)izoindolin-1-on (25,0 mg, 0,09 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (1,6 mg, 0,01 mmol) te kloroform (2,5 mL). Zatim je dodana 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoza (119,7 mg, 0,46 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 2,5 dana na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 20:1 (v/v). Iskorištenje: 14,0 mg (29 %); d.r. = 63:37 (omjer određen iz ^1H NMR spektra).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,37H), 8,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,63H), 7,95 – 7,78 (m, 3H), 7,71 – 7,51 (m, 5H), 7,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 6,90 (s, 0,37H), 6,85 (s, 0,63H), 5,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,37H), 5,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,63H), 4,59 (td, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,37 – 4,17 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 0,63H), 3,70 – 3,59 (m, 0,37H), 3,35 (dd, $J = 10,2, 4,8$ Hz, 0,37H), 3,20 (dd, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 0,63H), 1,51 – 1,30 (m, 12H).

- b) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(naftalen-2-il)izoindolin-1-on (100,0 mg, 0,37 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (12,7 mg, 0,07 mmol) te je tikvica evakuirana i napunjena

argonom. Zatim je dodan toluen (5 mL) i 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoza (481,5 mg, 1,85 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 30:1 (v/v). Iskorištenje: 54,7 mg (29 %).

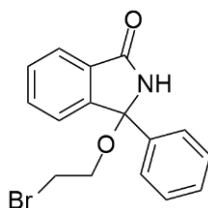
- c) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(naftalen-2-il)izoindolin-1-on (50,0 mg, 0,18 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (6,4 mg, 0,04 mmol) te etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan i 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoza (239,4 mg, 0,92 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 40:1 (v/v). Iskorištenje: 22,0 mg (45 %); d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 6H), 7,71 – 7,51 (m, 10H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 2H), 4,36 – 4,16 (m, 4H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 169,4; 169,1; 145,5; 145,1; 135,1; 135,0; 135,0; 134,9; 132,9; 132,6; 131,7; 131,7; 130,9; 130,8; 130,3; 130,3; 130,2; 130,1; 129,3; 129,1; 126,9; 126,6; 126,4; 125,8; 125,8; 124,9; 124,6; 124,6; 124,5; 124,4; 124,4; 124,3; 124,3; 109,4; 109,4; 108,7; 108,7; 96,4; 96,3; 94,1; 93,9; 71,1; 70,9; 70,7; 70,6; 70,5; 67,1; 66,4; 62,6; 61,3; 26,2; 26,1; 26,0; 25,9; 25,1; 24,9; 24,8; 24,5. (jedan signal aromatskog ugljika nije vidljiv)

ESI-MS: 540 [M+Na]⁺

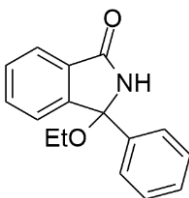
3.2.14. Priprava 3-(2-brometoksi)-3-fenilizoindolin-1-ona (14)



U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (100,0 mg, 0,44 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (15,2 mg, 0,09 mmol) i toluen (5 mL). Zatim je dodan 2-brometanol (0,14 mL, 2,20 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50°C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 20:1 (v/v). Iskorištenje: 108,0 mg (74 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 4H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 1H), 3,48 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 1H).

3.2.15. Priprava 3-etoksi-3-fenilizoindolin-1-ona (15)

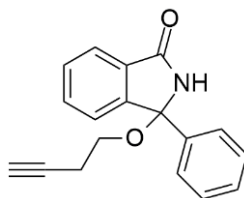


U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (100,0 mg, 0,44 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (15,2 mg, 0,09 mmol) i toluen (5 mL). Zatim je dodan etanol (0,13 mL, 2,20 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 10:1 (v/v). Iskorištenje: 85,5 mg (77 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,62 – 7,43 (m, 4H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,6; 147,2; 140,2; 132,9; 130,9; 129,6; 128,6; 128,6; 125,5; 123,7; 123,2; 91,7; 58,5; 15,3.

3.2.16. Priprava 3-(but-3-in-1-iloksi)-3-fenilizoindolin-1-ona (**16**)

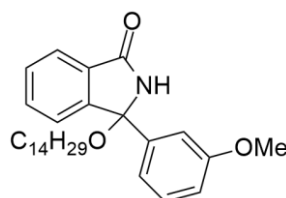


U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (100,0 mg, 0,44 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (15,2 mg, 0,09 mmol) i toluen (5 mL). Zatim je dodan but-3-in-1-ol (0,17 mL, 2,20 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 6 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 20:1 (v/v). Iskorištenje: 102,0 mg (84 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (dd, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,48 (td, $J_1 = 6,7$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 2H), 1,98 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,5; 146,6; 139,9; 133,1; 129,8; 128,7; 128,7; 125,5; 125,5; 123,8; 123,3; 91,7; 81,0; 69,5; 61,0; 20,0.

3.2.17. Priprava 3-(3-metoksifenil)-3-(tetradekiloksi)izoindolin-1-ona (**17**)



- a) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(3-metoksifenil)izoindolin-1-on (100,0 mg, 0,41 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (14,0 mg, 0,08 mmol) te je tikvica evakuirana i

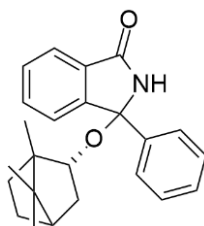
napunjena argonom. Zatim je dodan toluen (5 mL) i tetradekan-1-ol (450,0 mg, 2,1 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 4 dana na temperaturi od 50 °C. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : tetrahidrofuran 10:1 (v/v). Iskorištenje: 150,1 mg (81 %).

- b) U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(3-metoksifenil)izoindolin-1-on (50,0 mg, 0,20 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (7,1 mg, 0,04 mmol) te etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan i tetradekan-1-ol (218,7 mg, 1,02 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : THF 10:1 (v/v). Iskorištenje: 48,2 mg (52 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 1,60 – 1,51 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 22H), 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,6; 159,8; 147,1; 142,0; 132,9; 130,9; 129,7; 129,6; 123,7; 123,17; 117,9; 113,7; 111,7; 91,5; 62,8; 55,3; 31,9; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,4; 26,2; 22,7; 14,11. (tri signala alifatskih ugljika nisu vidljiva)

3.2.18. Priprava 3-fenil-3-(((2*R*)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il)oksi)izoindolin-1-ona (**18**)

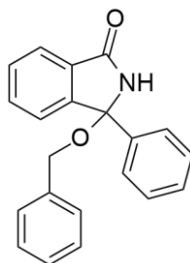


U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (50,0 mg, 0,22 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (7,6 mg, 0,04 mmol) i etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan borneol (169,7 mg, 1,10 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 dan na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala

diklormetan : etil-acetat 40:1 (v/v). Iskorištenje: 59,4 mg (75 %); d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,42 – 6,04 (m, 1H), 3,68 – 2,96 (m, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,52 – 1,23 (m, 3H), 1,19 – 1,08 (m, 1H), 1,01 – 0,89 (m, 1H), 0,86 – 0,54 (m, 9H).

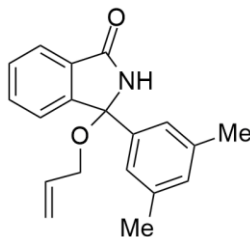
3.2.19. Priprava 3-(benziloksi)-3-fenilizoindolinon-1-on (19)



U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-fenilizoindolin-1-on (50,0 mg, 0,22 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (7,6 mg, 0,04 mmol) i etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan benzil alkohol (119,0 mg, 1,1 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 dan na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : diklormetan 1:1, a zatim diklormetan : metanol 50 : 1 (v/v). Iskorištenje: 72,0 mg (90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (dd, J = 5,4, 2,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 5H), 7,36 – 7,29 (m, 8H), 6,50 (s, 1H), 4,52 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 11,4 Hz, 1H).

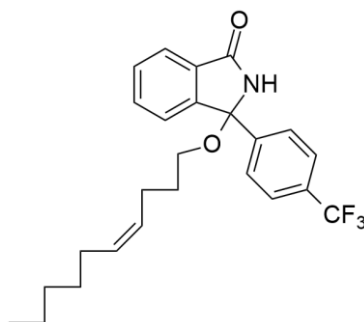
3.2.20. Priprava 3-(aliloksi)-3-(3,5-dimetilfenil)izoindolin-1-ona (20)



U tikvicu je stavljen 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizindolin-1-on (50,0 mg, 0,20 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (6,8 mg, 0,04 mmol) i etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan prop-2-en-1-ol (57 μ L, 0,99 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton 40:1 (v/v). Iskorištenje: 30 mg (52 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,32 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,99 – 5,82 (m, 1H), 5,32 – 5,20 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 2,28 (s, 6H).

3.2.21. Priprava (Z)-3-dek-4-en-1-iloksi-3-(4-(trifluormetil)fenil)izindolin-1-ona (21)

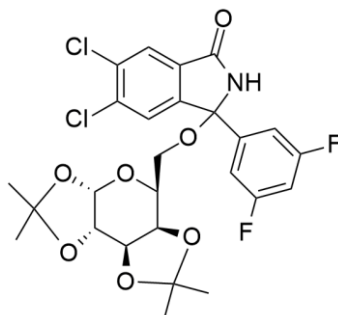


U tikvicu je stavljen 3-hidroksi-3-(4-(trifluormetil)fenil)izindolin-1-on (50,0 mg, 0,17 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (5,9 mg, 0,03 mmol) i etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan cis-4-deken-1-ol (0,16 mL, 0,85 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : etil-acetat 5:1 (v/v). Iskorištenje: 70,0 mg (90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (dd, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,57 – 7,47 (m, 4H), 7,22 (dd, $J_1 = 5,9$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,43 – 5,24 (m, 4H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 4H), 1,99 (q, $J = 6,8$ Hz, 4H), 1,68 – 1,62 (m, 5H), 1,38 – 1,23 (m, 12H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169,5; 146,4; 144,4; 133,2; 130,9; 130,9; 130,8 (t, $J = 48.5$ Hz) 130,0; 128,5; 126,2; 125,6 (q, $J = 3.8$ Hz); 124,0; 123,9 (d, $J = 272.2$ Hz); 123,1; 91,2; 62,3; 31,5; 29,7; 29,3; 27,2; 23,8; 22,5; 14,0.

3.2.22. Priprava 5,6-dikloro-3-(3,5-difluorfenil)-3-((2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioksolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metoksi)izoindolin-1-ona (22)



U tikvicu je stavljen 5,6-dikloro-3-(3,5-difluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-on (50,0 mg, 0,15 mmol), *p*-toluensulfonska kiselina (5,2 mg, 0,03 mmol) i etil-acetat (3 mL). Zatim je dodan 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galaktopiranoza (195,0 mg, 0,75 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja otapala, produkt je pročišćen *flash* kromatografijom na koloni silikagela u sustavu otapala petrol eter : etil-acetat 5:1 (v/v). Iskorištenje: 76,2 mg (89 %); d.r = 56:44 (omjer određen iz ^1H NMR spektra).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 0,56H), 7,90 (s, 0,44H), 7,38 (s, 0,44H), 7,37 (s, 0,56H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 4H), 6,68 (s, 0,44H), 6,62 (s, 0,56H), 5,49 (s, 0,44H), 5,48 (s, 0,56H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 2H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,39 – 1,31 (m, 9H).

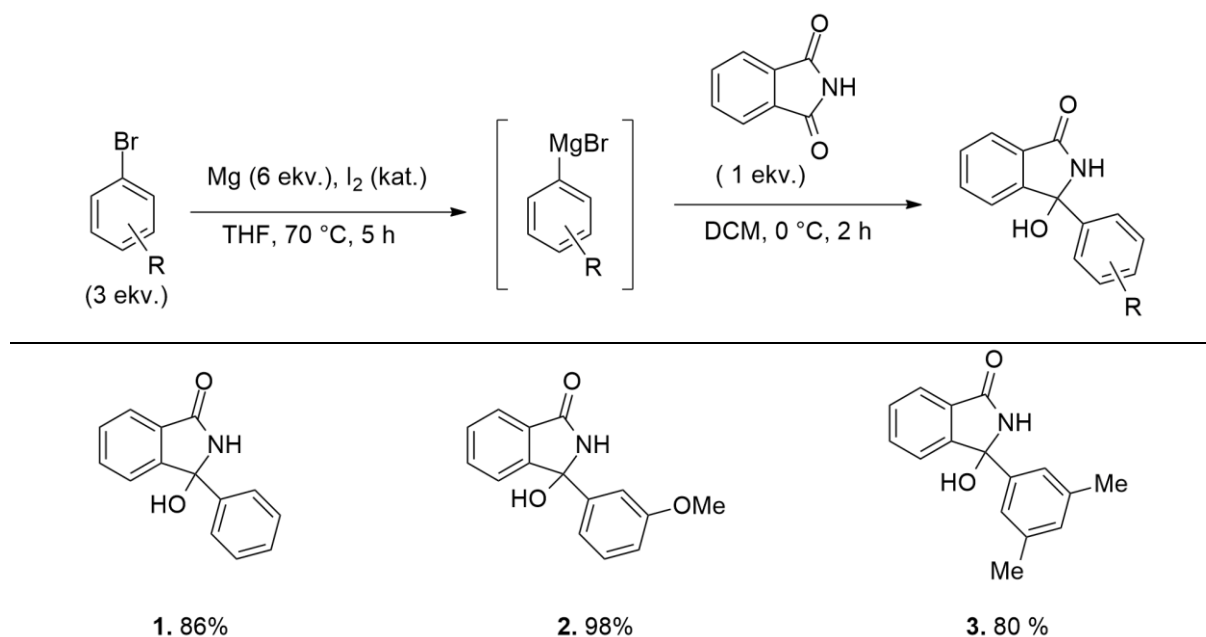
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 167,1; 166,8; 163,23 (d, $J = 250,0$ Hz); 163,1 (d, $J = 250,0$ Hz); 144,9; 144,7; 143,3 (t, $J = 8,7$ Hz); 143,11 (t, $J = 8,7$ Hz); 137,9; 137,7; 135,3; 135,3; 130,5; 130,4; 125,9; 125,9; 125,7; 125,6; 109,7; 109,5; 109,2; 109,1; 109,0; 109,0; 109,0; 108,9; 108,9; 108,9; 108,8; 104,7; 104,6; 104,4; 96,3; 96,2; 90,6; 90,5; 71,0; 70,9; 70,6; 70,6; 70,5; 70,5; 66,5; 66,4; 62,2; 62,2; 26,1; 25,9; 25,8; 24,9; 24,7; 24,5.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

Ovaj rad uključuje razvoj metode za pripravu *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona s prirodnim alkoholima. Početni supstrati su 3-hidroksiizoindolinonski alkoholi, a oni su pripremljeni adicijom organometalnih reagensa na ftalimid. Prva faza istraživanja predstavlja pripravu supstrata pomoću organolitijevog reagensa te Grignardove reakcije.

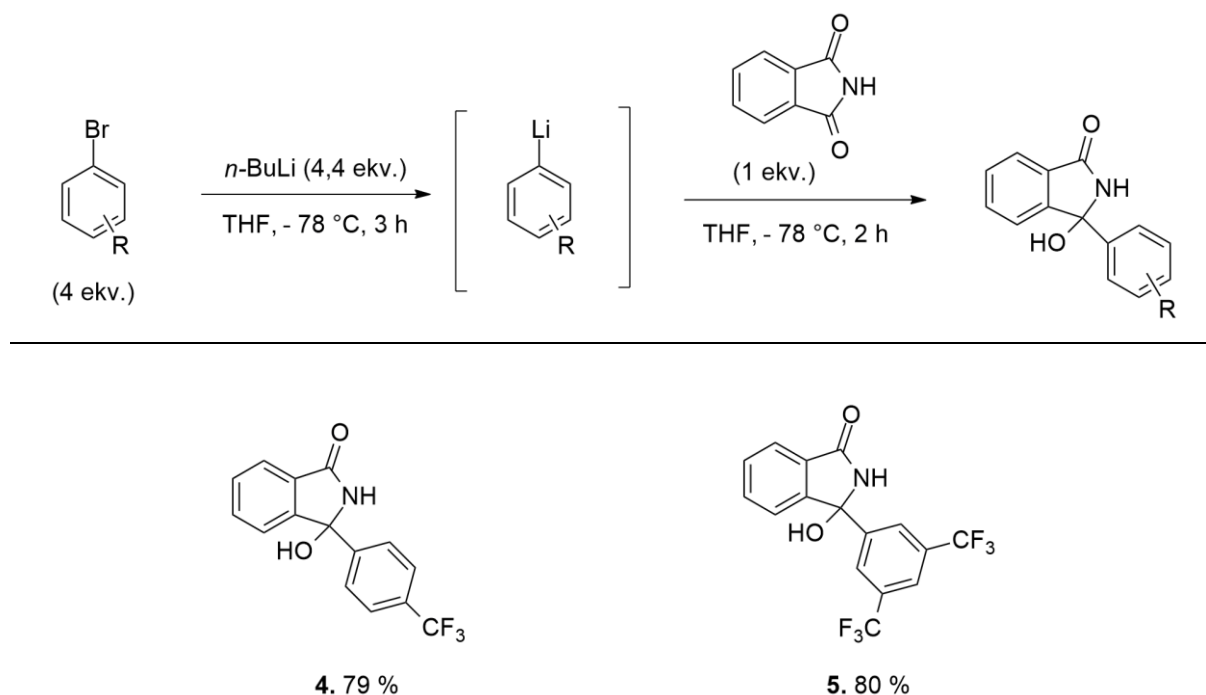
Priprava polaznih supstrata započeta je Grignardovom reakcijom adicije organomagnezijevih spojeva na nesupstituirani ftalimid (Tablica 1.). Za početak je testirana poznata reakcija dodavanja fenilmagnezijevog bromida u suspenziju ftalimida u diklormetanu. Dodatkom organometalnog reagensa na ftalimid, 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon **1** dobiven je nakon dva sata u 86 % izoliranom prinosu. U NMR spektru produkta karakteristično je nastajanje novog singletnog signala (cca. 6.8 ppm) koji odgovara hidroksilnoj skupini alkohola te pojava novih signala u aromatskom dijelu spektra koji odgovaraju protonima iz aril-bromida. Nakon toga je ispitan arilbromid koji posjeduje aktivirajuću metoksi-skupinu. Nakon potpune pretvorbe u Grignardov reagens, produkt **2** je dobiven s odličnim prinosima od 98 %. Naposljetku produkt **3** je dobiven u prinosu od 80 %.

Tablica 1. Prikaz dobivenih polaznih supstrata Grignardovom reakcijom.

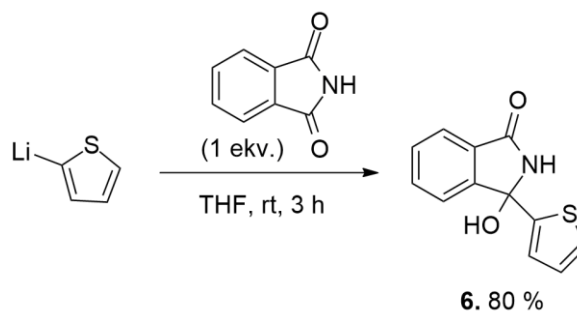


U laboratoriju je prethodno ustanovljeno da se elektronima bogati supstituirani fenili mogu uvesti Grignardovim reagensom, dok elektronima siromašniji zahtijevaju halogen-litij izmjenu. Poznato je da su trifluorometilfenilni Grignardovi reagensi visoko reaktivni i eksplozivni.³⁵ Stoga su trifluorometilfenilbromidi podvrgnuti aktivaciji izmjenom halogen-litija. Produkt **4** dobiven u prinosu od 79 %, a dodavanjem 3,5-bis (trifluorometil)fenil litija u otopinu ftalimida u diklormetanu dobiven je izoindolinonski alkohol **5** u prinosu od 80 %.

Tablica 2. Prikaz dobivanja spoja **4** i **5** izmjenom halogen-litija.



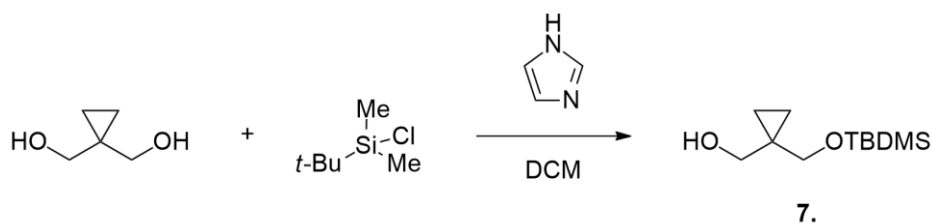
Također je ispitan i manji heteroaromat (tiofen) kao supstituent. Komercijalno dostupan 2-tienil litij reagirao je s ftalimidom, osiguravajući 3-hidroksiizindolinon **6** u prinosu od 80 %.



Shema 17. Prikaz dobivanja **6** produkta pomoću 2-tienil litija.

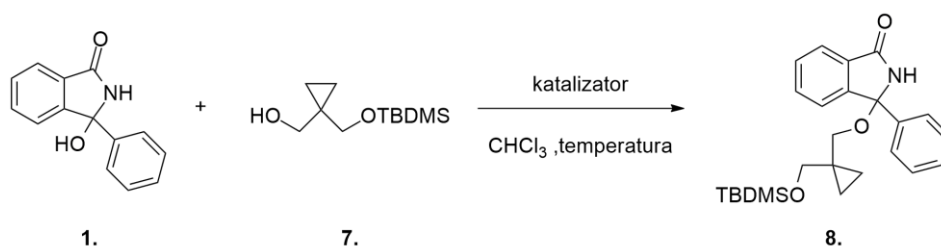
4.1.1. Studija pripreve *N,O*-acetala s kvaternim centrom

Za početak ove studije bilo je potrebno sintetizirati (1-(((tert-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metanol **7**. Taj spoj izabran je kao supstrat za optimizaciju jer je u bioloških studijama pokazao da najbolje inhibira MDM2-p53 protein-protein interakcije. Reakcijom komercijano dostupnog 1,1-bis(hidroksimetil)ciklopropana i *t*-butildimetilsilil klorida je nakon 24 sata dobiven produkt **7** u prinosu od 67 %.

Shema 18. Prikaz dobivanja produkta **7**.

Nakon pripreve početnih spojeva te produkta **7** provedena je reakcija pripreve *N,O*-acetala koristeći razne kiseline kao katalizatore (Tablica 3.).

Tablica 3. Probir kiselina kao katalizatora.



Unos	Katalizator	<i>t</i> / dan	<i>T</i> / °C	Iskorištenje produkta 8
1	FFK	7	rt	48%
2	<i>p</i> -TsOH	2	rt	-
3	MsOH	2	rt	56%
4	PhCOOH	7	rt	35%
5	AcOH	7	rt	62%
6	H ₂ SO ₄	2	rt	17%

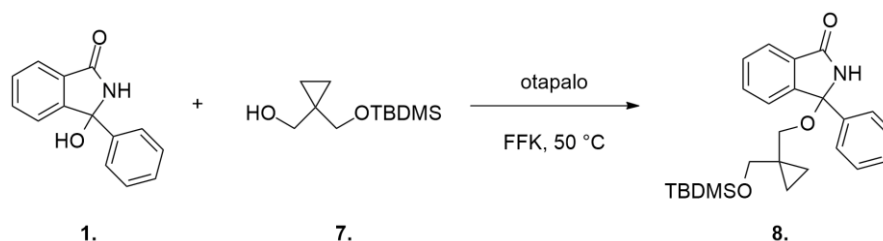
7	<i>p</i> -TsOH	4	rt	16%
8	FFK	4	50 °C	98%
9	PhCOOH	4	50 °C	31%
10	AcOH	4	50 °C	9%

FFK-fenil fosfinska kiselina; *p*-TsOH-*para*-toluensulfonska kiselina; MsOH-metansulfonska kiselina; PhCOOH-benzojeva kiselina; AcOH-octena kiselina.

Reakcijom spoja **1** s (1-(((tert-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metanolom, otopljenim u kloroformu uz dodatak različitih kiselina kao katalizatora ispitan je utjecaj na prinos reakcije. Reakcija s fenil fosfinskom kiselinom kao katalizatorom na sobnoj temperaturi nakon 7 dana daje iskorištenje od 48%. Prinos reakcije s benzojevom kiselinom je iznosio 35 %, dok je s octenom kiselinom 62%. Reakcija s *p*TsOH je nakon 2 dana zaustavljena zbog male količine novonastalog produkta. Ponovljena reakcija nakon 4 dana daje prinos od 16 %. Također su reakcije s metansulfonskom kiselinom (56 %) i sumpornom kiselinom (17 %) zaustavljene nakon 2 dana na sobnoj temperaturi. Praćenjem reakcija tankoslojnom kromatografijom primijećeno je u reakcijama s *p*TsOH i sumpornom kiselinom nastajanje više različitih nusprodukata. One reakcije koje su se pokazale kao najbolje su ponovljene i na temperaturi od 50 °C. Reakcija s fenil-fosfinskom kiselinom na 50 °C nakon 4 dana je imala najveći prinos reakcije (98 %), dok je prinos reakcija s benzojevom kiselinom iznosio 31 % te s octenom kiselinom niskih 9 %.

Dalje je ispitan utjecaj otapala na prinos reakcija.(Tablica 4.)

Tablica 4. Utjecaj otapala na prinos reakcija.



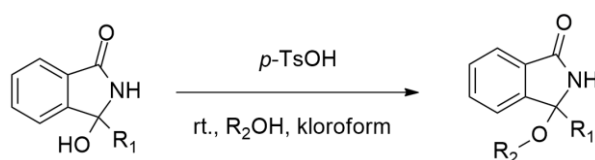
Unos	Otapalo	<i>t</i> / dan	<i>T</i> / °C	Iskorištenje produkta 8
1	Acetonitril	4	50 °C	22%
2	THF	4	50 °C	-

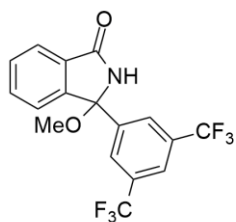
3	1,2-dikloretan	3	50 °C	33%
4	PhMe	4	50 °C	41%
5	Cikloheksan	4	50 °C	30%

Ispitani su utjecaji raznih otapala na 50 °C. Nakon 4 dana acetonitril daje iskorištenje od 22 %, toluen 41 % te cikloheksan 30 %. Reakcija s THF-om nakon 4 dana ne daje dovoljno produkta za izolaciju. 1,2-dikloretan nakon 3 dana daje prinos reakcije od 33 %. Iz dobivenih rezultata odlučeno je daljnja upotreba kloroforma i 1,2-dikloretana u reakcijama.

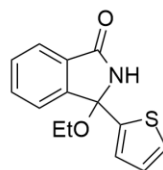
Nakon studije reakcijskih uvjeta na ishod reakcije 3-fenil-3-hidroksiizoindolinon **1** s (1-(((tert-butildimetilsilil)oksi)metil)ciklopropil)metanolom provedena je sinteza s drugim alkoholima. Za reakcije pripreve različitih *N,O*-acetala korištena je *p*-toluen sulfonska kiselina kao katalizator jer se pokazalo da je vrijeme reakcije kraće, a alkoholi koji su korišteni ne posjeduju labilne zaštitne skupine. Reakcijom polaznog alkohola koji u svojoj strukturi posjeduje dvije trifluorometilne skupine u *meta* položaju s metanolom izoliran je spoj **9** u niskom iskorištenju od 29 %. Prinos reakcije produkta **10a** ostao je isti kada je korišten polazni alkohol s manjom aromatskom jezgrom u reakciji s etanolom (29 %). Reakcija polaznog alkohola s metilnom skupinom u *para* položaju 3-arilnog prstena s trifluoroetanolom dobiven je produkt **11a** s prinosom od 49 %. Reakcijom but-3-in-1-ola s 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-onom dobiven je produkt **12a** u iskorištenju od 49 %. Veći sterički zahtjevniji polazni alkohol koji posjeduje naftilni prsten u svojoj strukturi reagirao je s izopropilidenima zaštićenim derivatom galaktoze dajući produkt **13a** s prinosom od 29 %.

Tablica 5. Reakcije različitih izoindolinonskih alkohola s različitim alkoholima u kloroformu.

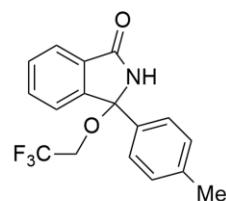




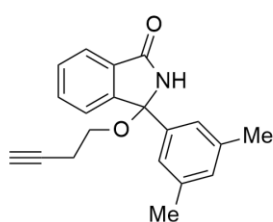
9. 29 %
1,5 dana



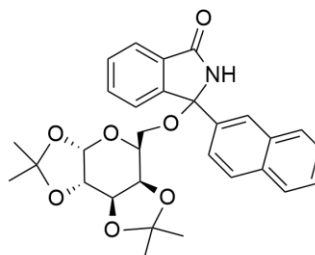
10a. 29 %
1,5 dana



11a. 49 %
3,5 dana



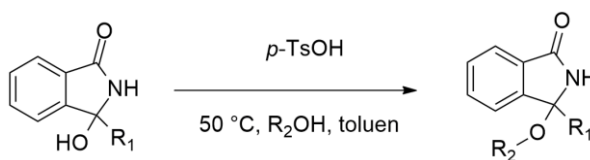
12a. 42 %
2,5 dana

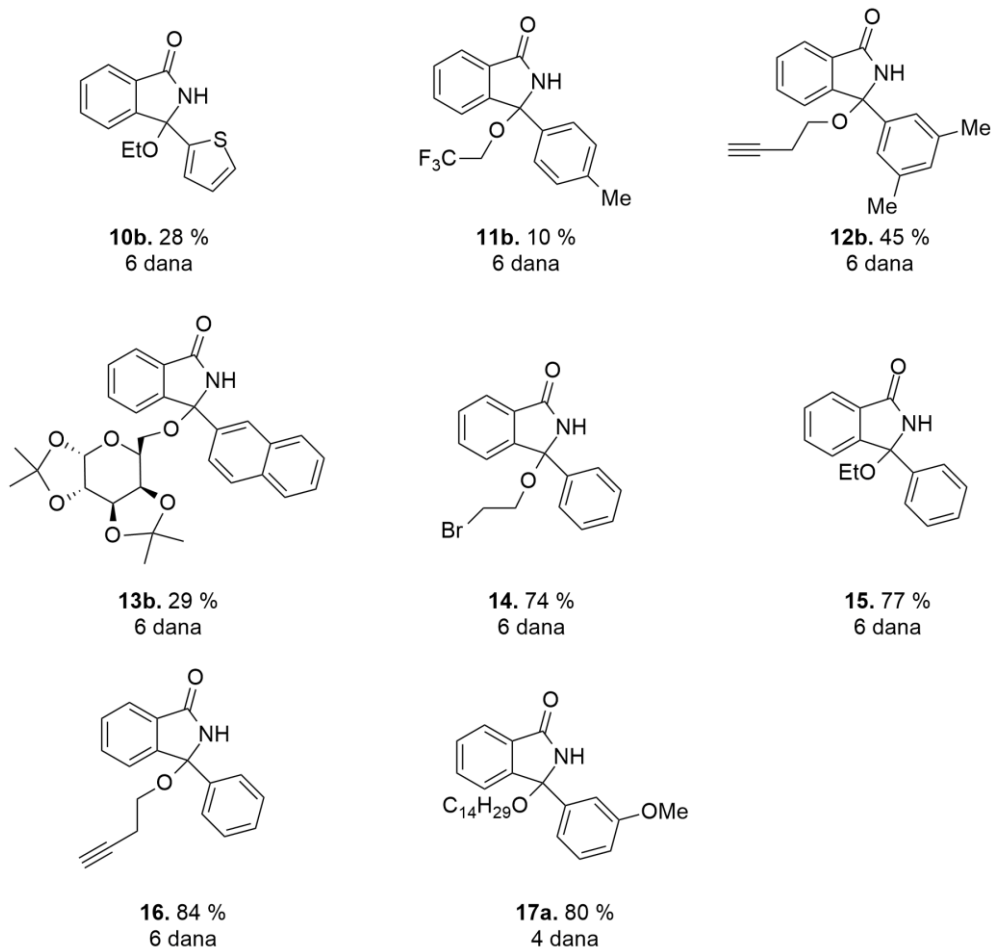


13a. 29 %
2,5 dana
d.r. = 63:37

Zbog vrlo niskih iskorištenja i dugog trajanja reakcije u kloroformu, testiran je ishod reakcije u toluenu. Reakcija u toluenu dala je produkt **10b** u istom iskorištenju kao i reakcija u kloroformu. U reakciji 3-fenil-3-hidroksiizoindolinona **1** i etanola zapaženo je povećanje prinosa te je produkt izoliran u iskorištenju od 77 %. Isti izoindolinonski alkohol korišten je u reakciji s 2-bromoetanolom i izoliran je spoj **14** u iskorištenju od 74 %. Reakcijom but-3-in-1-ola s 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-onom dobiven je produkt **12b** u iskorištenju od 45 % što je vrlo slično reakciji u kloroformu.

Tablica 6. Reakcije različitih izoindolinonskih alkohola s različitim alkoholima u toluenu.



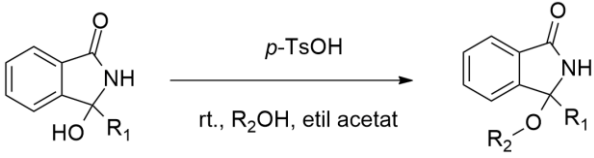
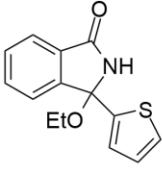
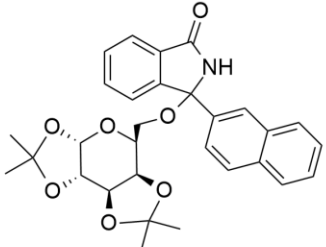
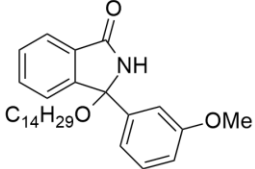
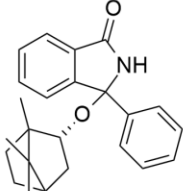
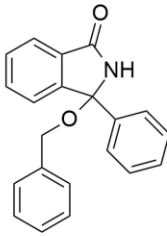
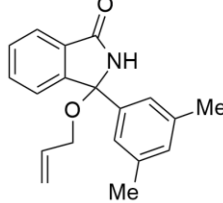
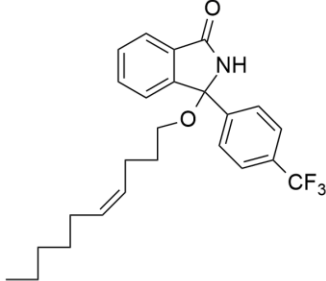
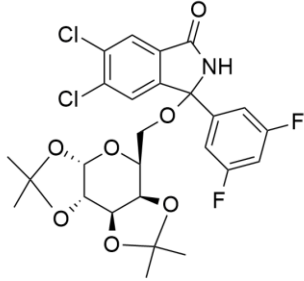


Reakcija trifluoroetanolata i polaznog alkohola s metilnom skupinom u *para* položaju 3-arilnog prstena dobiven je produkt **11b** s prinosom od 10 % što je niže u odnosu na reakciju u kloroformu. Reakcijom but-3-in-1-ola s nesupstituiranim izoindolinonskim alkoholom dobiven je produkt **16** u iskorištenju od 84 %. Uvođenjem skupine koje doniraju elektrone u *meta* pozicijama 3-arilnog prstena, reakcija s dugolančanim alifatskim alkoholom rezultirala je produktu **17a** s prinosom od 80 %. Reakcijom u toluenu izopropilidenima zaštićene galaktoze i 3-hidroksi-3-(2-naftalenil)izoindolin-1-ona dobiven je produkt s prinosom od 29 %, što je isto kao i reakcijom u kloroformu.

Zatim je testiran ishod reakcija u etil-acetatu. Zapaženo je povećanje prinosa produkta **10c** u odnosu na reakcije u kloroformu i toluenu (70 %). Reakcija u etil-acetatu dala je spoj **13c** u višem iskorištenju (45 %) naspram prethodnih reakcija. Znatnije opadanje prinosa reakcije uočeno je kod produkta **17b** s iskorištenjem od 52 %. Reakcijom 3-fenil-3-hidroksiizoindolinona i borneola dobiven je produkt s prinosom od 75 %. Isti izoindolinonski alkohol u reakciji s benzilnim alkoholom daje spoj **19** s prinosom reakcije od 90 %. Produkt **20** s iskorištenjem od 52 % dobiven je reakcijom 3-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona i

prop-2-en-1-ola. Reakcijom polaznog alkohola s trifluormetilnom skupinom u *para* položaju i cis-4-deken-1-ola dobiven je produkt u visokom prinosu od 90 %. U reakciji 5,6-dikloro-3-(3,5-difluorfenil)-3-hidroksiizoindolin-1-ona i izopropilidenima zaštićene galaktoze dobiven je spoj **22** s prinosom od 89 %.

Tablica 7. Reakcije različitih izoindolinonskih alkohola s različitim alkoholima u etil-acetatu.

		
 10c. 70 % 2 dana	 13c. 45 % 16 sati d.r.= 1:1	 17b. 52 % 16 sati
 18. 75 % 1 dan d.r.= 1:1	 19. 90 % 1 dan	 20. 52 % 16 sati
 21. 90 % 16 sati	 22. 89 % 16 sati d.r.= 56:44	

§ 5. ZAKLJUČAK

Ispitana je priprava tetrasupstituiranih kiralnih *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona s prirodnim alkoholima. U prvom dijelu pripremljeni su početni spojevi 3-supstituirani-3-hidroksiizoindolinoni **1-3** adicijom Grignardovih reagensa s prinosom od 80 % do 98 %. Spojevi **4** i **5** dobiveni reakcijom izmjene halogen-litija s iskorištenjem od 79 % do 80 %. Spoj **6** je dobiven pomoću komercijalno dostupnog organolitijevog reagensa u prinosu od 80 %.

Na pripremljenim spojevima uvedena je *N,O*-acetalna podjedinica korištenjem serije primarnih i sekundarnih alkohola kao nukleofila. Korištena je *p*-toluen sulfonska kiselina kao katalizator jer se pokazalo da je vrijeme reakcije kraće, a korišteni alkoholi ne posjeduju labilne zaštitne skupine.

Varijacijom različitih izoindolinonskih alkohola s različitim alkoholima u kloroformu pri sobnoj temperaturi dobiveni su spojevi s prinosom reakcije od 29 % do 49 %. Zbog relativno niskih iskorištenja i dugog trajanja reakcije u kloroformu, ispitan je ishod reakcija u toluenu pri temperaturi od 50 °C. Nakon približno 6 dana izolirani produkti imaju prinos reakcije od 10 % do 84 %. U zadnjoj fazi je testiran ishod reakcija u etil-acetatu pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je najkraći u odnosu na reakcije u kloroformu i toluenu. Iskorištenje reakcija je u rasponu od 45 % do 90 %.

Razvijena je metoda za pripravu *N,O*-acetalnih derivata izoindolinona, u kojima je izvor eterske komponente prirodni alkohol, poput ugljikohidrata i terpenoida.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA (prema potrebi)

AcOH – očetna kiselina

Ar – aril

Bn – benzil

d – dublet u NMR spektroskopiji

DCM – diklormetan

dd – dublet dubleta u NMR spektroskopiji

dt – dublet tripleta u NMR spektroskopiji

DMF – *N,N*-dimetilformamid

DMSO – dimetilsulfoksid

δ – kemijski pomak (NMR)

ekv. – ekvivalent

ESI – engl. electron spray ionization (ionizacija raspršenjem)

FFK – fenil-fosfinska kiselina

g – gram

HMPA - heksametilfosforamid

HPLC – eng. high performance liquid chromatography (visokodjelotvorna tekućinska kromatografija)

IR – engl. infrared (infracrveno elektromagnetsko zračenje)

m – multiplet u NMR spektroskopiji ili *meta* položaj na benzenu

Me – metil

MeO – metoksi

mL – mililitar

MsOH – metansulfonska kiselina

NIS – N-jodosukcinimid

NMR – engl. nuclear magnetic resonance (nuklearna magnetska rezonancija)

Nu - nukleofil

o – *ortho* položaj na benzenu

p – *para* položaj na benzenu

p-TsOH – *para*-toluensulfonska kiselina

Ph – fenilna skupina

PhCOOH – benzojeva kiselina

PhMe - toluen

*i*Pr – izopropil

q – kvartet u NMR spektroskopiji

s –singlet u NMR spektroskopiji

rt – sobna temperatura

t – triplet u NMR spektroskopiji

TLC – engl. thin layer chromatography (tankoslojna kromatografija)

TMEDA – tetrametiletilendiamin

TMS – tetrametilsilan

THF – tetrahidrofuran

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry 2* (2012)
2. R. Polt, D. Sames, J. Chruma, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 6147-6158
3. S. Tang, J. Y. Park, A. A. Yeagley, M. Sabat, J. J. Chruma, *Org. Lett* **17** (2015) 2042–2045
4. S. Fuse, H. Koinuma, A. Kimbara, M. Izumikawa, Y. Mifune, *J. Am. Chem. Soc.* (2014) 136, **34**, 12011–12017
5. M. Ramanathan, J. Wan, S.-T. Liu, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 7459–7467
6. W. Fu, C. Xu, G. Zou, D. Hong, D. Deng, Z. Wang, B. Ji, *Synlett* **5** (2009) 763-766
7. W. Fu, M. Zhu, G. Zou, *Appl. Organometal. Chem.* **24** (2010) 499-502
8. R. Halim, P. J. Scammells, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **10** (2008) 1967-1970
9. R. Halim, L. Aurelio, P. J. Scammells, B. L. Flynn, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 4708-4818
10. I. R. Hardcastle, J. Liu, E. Valeur, A. Watson, et al., *J. Med. Chem.* **54** (2011) 1233-1243
11. J. C. Jewett, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **119** (2007) 6622–6624
12. N. R. Perl, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 1802–1803
13. Z. Zheng, M. Touve, J. Barnes, N. Reich, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **126** (2014) 9456–9459
14. C.-Y. Wu, et al, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 18998–19003
15. M. Bielitz, S. Pietruszka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 2-28
16. C. Sheng, Z. Ling, Y. Luo, W. Zhang, *Nature Communications* (2022) 13:400
17. Z. Lan, et al., *Drug Des. Dev. Ther.* **9** (2015), 3377-3391
18. M. Fardis, H. Jin, S. Jabri, R. Z. Cai, M. Mish, M. Tsiang, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (2006), 4031-4035
19. D. G. Liu, Y. Gao, J. H. Voight, K. Lee, M. C. Nicklaus, L. Wu, Z. Y. Zhang, T. R. Burke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003), 3005-3007
20. Z. Hussein, D. J. Mulford, B. A. Bopp, G. R. Granneman, *Br. J. Clin. Pharmacol* **36** (1993), 357-361
21. J. N. Carlson, R. Haskew, J. Wacker, I. M. Maisonneuve, S.D. Glick, T.P. Jerussi, *Eur. J. Pharmacol.* **415** (2001) 181-189

22. J. Wright, D. Reynolds, G. Willis, M. Edwards, *J. Am. Med. Assoc.* **288** (2002) 2981-2997
23. M. Angelin, M. Rahm, A. Fischer, T. Brinck, O. Ramström, *J. Org. Chem.* (2010) 5882–5887
24. I. R. Hardcastle, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 1515–1520
25. I. R. Hardcastle, H. M. G. Willems, J. Lunec, et al., *J. Med. Chem.* **49** (2006) 6209-6221
26. E. C. Wang, H. F. Chen, P. K. Feng, Y. L. Lin, M. K. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 9163-9165
27. Y-P. Ruan, M-D. Chen, M-Z. He, X. Zhou, P-Q. Huang, *Synth. Commun.* **34** (2004) 853-861
28. K. S. Deglopper, J. M. Dennis, J. B. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **55** (2014) 1843-1845
29. J. M. Dennis, C. M. Calyore, J. S. Sjöholm, J. P. Lutz, J. J. Gair, J. B. Johnson, *Synlett* **24** (2013) 2567-2570
30. K. S. DeGlopper, S. K. Fodor, T. B. D. Endean, J. B. Johnson, *Polyhedron* **114** (2016) 393-398
31. S. Sharma, E. Park, J. Park, I.S. Kim, *Org. Lett.* **14** (2012) 906-909
32. Q. Yu, N. Zhang, J. Huang, S. Lu, Y. Zhu, X. Yu, K. Zhao, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 11184-11188
33. A. J. Chalk, T. J. Hoogeboom, *J. Organomet. Chem.* **11** (1968) 615
34. J. Suć, I. Dokli, M. Gredičak, *Chem. Commun.* **52** (2016) 2071
35. C. H. Oh, J. H. Hong, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **27** (2008) 186-195
36. L. J. et al., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **30** (2011) 784-797

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Kristina Čikulin

Datum rođenja: 25. siječnja 1997.

Mjesto rođenja: Koprivnica

Obrazovanje

2003. – 2011. Osnovna škola Ljudevita Modeca, Križevci

2011. – 2015. Gimnazija Ivana Zakmardija Dijankovečkoga, Križevci

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

2020. - Diplomski sveučilišni studij Kemija, smjer: istraživački, grane: fizikalna i organska kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016. – 2018. Otvoreni dani Kemijskog odsjeka