

Razvoj metode za pripremu kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada

Purić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:217:200844>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Marko Purić

Razvoj metode za pripravu kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra kemije

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za biomimetičku kemiju Instituta Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Nikole Topolovčana, znanstveni suradnik. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odsjeka je izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta NPOO.C3.2.R2-I1.06.0022 RESET principi u dizajnu kiralnih ciklopentadienilnih liganada s podesivim steričkim elementima.

Voditelj projekta: dr. sc. Nikola Topolovčan.

Zahvale

Hvala mentoru dr. sc. Nikoli Topolovčanu na ukazanoj prilici za izradu ovog diplomskog rada. Hvala na trudu i pomoći prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela i pisanja teksta.

Hvala svim zaposlenicima Laboratorija za biomimetičku kemiju na savjetima, pomoći i ugodnoj radnoj atmosferi.

Hvala roditeljima, baki i djedu te ostalim članovima obitelji na podršci tijekom cijelog studija.

Hvala svim poznanicima i prijateljima. Posebno hvala Irinu na druženju, podršci te korisnim savjetima i pomoći prilikom oblikovanja ovog teksta.

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Kratki povijesni pregled.....	3
2.2. Dizajn učinkovitijih kiralnih ciklopentadiena.....	4
2.3. Podjela kiralnih ciklopentadiena.....	6
2.3.1. Ciklopentadieni izvedeni iz manitola	6
2.3.2. Ciklopentadieni vezani na streptavidin.....	8
2.3.3. Ciklopentadieni izvedeni iz BINOL-a.....	9
2.3.4. Ciklopentadieni izvedeni iz SPINOL-a.....	12
2.3.5. Ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže piperidin	14
2.3.6. Ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže ciklopentan	15
2.3.7. Ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže ferocen.....	16
2.4. Kompleksi prijelaznih metala s kiralnim BINOL-ciklopentadienima	17
2.4.1. Kompleksi rodija(III).....	19
2.4.2. Kompleksi iridija(III) i kobalta(III).....	23
2.5. Utjecaj supstituenata na stereoselektivnost kataliziranih reakcija	25
2.6. Pregled kemije cirkonijevih spojeva.....	29
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	33
3.1. Materijali i metode.....	33
3.2. Sinteza diina koji na položajima 3 i 3' okosnice (R)-BINOL-a ne sadrže dodatne supstituente	34
3.2.1. Sinteza (R)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalena (3).....	34
3.2.2. Sinteza (R)-2,2'-bis(brommetil)-1,1'-binaftalena (4).....	35
3.2.3. Sinteza (R)-2,2'-bis(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalena (6).....	36
3.2.4. Sinteza (R)-2,2'-di(prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalena (7)	37
3.3. Sinteza diina supstituiranih na alfa položajima u odnosu na trostruke veze	38
3.3.1. Sinteza (R)-2,2'-bis(dibrommetil)-1,1'-binaftalena (39)	38
3.3.2. Sinteza (R)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dikarbaldehida (40).....	39
3.3.3. Sinteza 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(p-tolil)prop-2-in-1-ola) (50)	40
3.3.4. Sinteza 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-ola) (51)	41

3.3.5. Sinteza 2,2'-bis(1-((tert-butildimetilsilil)oksi)-3-(p-tolil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalena (54).....	42
3.4. Sinteza diina supstituiranih na položajima 3 i 3' okosnice (R)-BINOL-a.....	43
3.4.1. Sinteza (R)-2,2'-bis(metoksimetoksi)-1,1'-binaftalena (59).....	43
3.4.2. Sinteza (R)-2,2'-bis(etoksimetoksi)-1,1'-binaftalena (69).....	44
3.4.3. Sinteza (R)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (70).....	45
3.4.4. Sinteza (R)-2,2'-bis(metoksimetoksi)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diola (60).....	46
3.4.5. Sinteza (R)-2,2'-bis(etoksimetoksi)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diola (81).....	47
3.4.6. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-2,2'-bis(metoksimetoksi)-1,1'-binaftelena (61).....	48
3.4.7. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-2,2'-bis(etoksimetoksi)-1,1'-binaftalena (82).....	49
3.4.8. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diola (62).....	50
3.4.9. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalena (64).....	51
3.5. Sinteza produkata hidrolize cirkonabicikličkih međuprodukata.....	52
3.5.1. Sinteza (R)-(4E,5E)-4,5-bis(trimetilsilil)metilen-3,4,5,6-tetrahidrociklookta[2,1-A:3,4-A']dinaftalena (101).....	52
3.5.2. Sinteza (R)-((4,5-bis((Z)-4-metilbenziliden)-3,4,5,6-tetrahidrociklookta[2,1-A:3,4-A']dinaftalen-3,6-diil)bis(oksi))bis(tert-butildimetilsilana) (102).....	53
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	55
4.1. Sinteza diina koji na položajima 3 i 3' okosnice (R)-BINOL-a ne sadrže dodatne supstituente.....	55
4.2. Sinteza diina supstituiranih na alfa položajima u odnosu na trostruke veze	66
4.3. Sinteza diina supstituiranih na 3 i 3' položajima okosnice (R)-BINOL-a.....	78
4.4. Unakrsno povezivanje cirkonabicikličkih međuprodukata s dijodmetanom.....	87
4.5. Hidroliza cirkonabicikličkih međuprodukata nastalih reakcijom diina s Negishijevim reagensom	91
§ 5. ZAKLJUČAK	95
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	97
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	99
§ 8. DODATAK.....	XIII
8.1. Kopije ¹ H i ¹³ C NMR spektara.....	xiii
8.2. Kopije 2D NMR spektara.....	xxxvii
§ 9. ŽIVOTOPIS	XLII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

RAZVOJ METODE ZA PRIPRAVU KIRALNIH VIŠESUPSTITUIRANIH CIKLOPENTADIENILNIH LIGANADA

Marko Purić

Kompleksi prijelaznih metala s kiralnim 1,2-supstituiranim ciklopentadienilnim ligandima do sada su uspješno korišteni u brojnim stereoselektivnim transformacijama. Novija istraživanja upućuju da dodatna supstitucija prstena ciklopentadiena može povoljno utjecati na modulaciju stereoelektronskih svojstava katalitičkih džepova kompleksa. Međusobna ovisnost supstitucijskog uzorka i stereoelektronskih svojstava ukazuje na potrebu za novijim i učinkovitijim metodama sinteze takvih liganada. Ovaj rad predstavlja metodologiju za njihovu pripremu s osnovnom hipotezom da se kiralni višesupstituirani ciklopentadienilni ligandi mogu pripremiti reakcijom neterminalnog diina s Negishijevim reagensom pri čemu nastaju odgovarajući cirkonabociklički međuprodukti. Sintetski put započinje sintezom diina i završava ciklizacijom diina s Negishijevim reagensom nakon čega slijedi reakcija unakrsnog povezivanja s alkil-dijodidom. Konačni produkt je kiralni višesupstituirani ciklopentadienilni ligand s "proširenom bočnom stijenkom" i dodanom "prednjom stijenkom".

(101 stranica, 92 slike, 63 literaturna 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: asimetrična kataliza, kiralni višesupstituirani ciklopentadienilni ligandi, BINOL-ciklopentadieni, utjecaj supstituenata na stereoselektivnost, Negishijev reagens

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

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

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera
 2. izv. prof. dr. sc. Aleksandra Maršavelski
 3. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 11. srpnja 2024.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF METHOD FOR SYNTHESIS OF CHIRAL MULTISUBSTITUTED CYCLOPENTADIENYL LIGANDS

Marko Purić

Transition metal complexes with chiral 1,2-substituted cyclopentadienyl ligands have so far been successfully used in numerous stereoselective transformations. Recent research indicates that additional substitution of the cyclopentadiene ring can favorably influence the modulation of the stereoelectronic properties of the catalytic pockets of such complexes. The interdependence of the substitution pattern and stereoelectronic properties indicates the need for newer and more efficient methods for their synthesis. This work presents methodology for their preparation with the basic hypothesis that chiral multisubstituted cyclopentadienyl ligands can be prepared by the reaction of a non-terminal diyne with the Negishi reagent, resulting in the formation of corresponding zirconabicyclic intermediates. The synthetic route begins with the synthesis of diynes and concludes with the cyclization of diynes with the Negishi reagent, followed by a cross-coupling reaction with an alkyl diiodide. The final product is a chiral multisubstituted cyclopentadienyl ligand with an "extended sidewall" and an added "frontwall".

(101 pages, 92 figures, 63 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: asymmetric catalysis, chiral multisubstituted cyclopentadienyl ligands, BINOL-cyclopentadienes, influence of substituents on stereoselectivity, Negishi reagent

Mentor: Dr. Nikola Topolovčan, Research Associate

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

Reviewers:

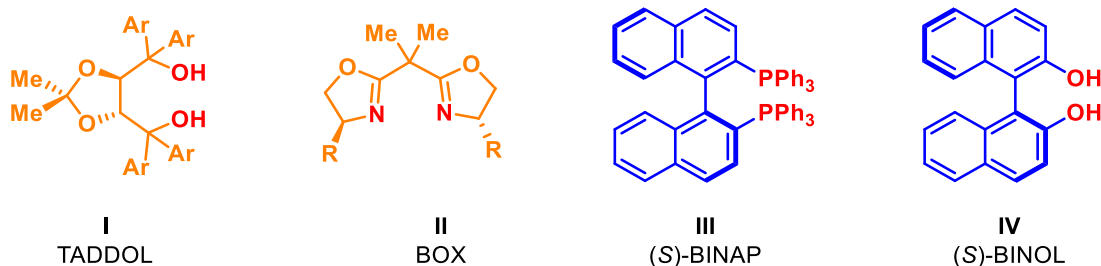
1. Dr. Đani Škalamera, Associate Professor
 2. Dr. Aleksandra Maršavelski, Associate Professor
 3. Dr. Biserka Prugovečki, Professor
- Substitute: Dr. Željka Car, Assistant Professor

Date of exam: July 11th, 2024.

§ 1. UVOD

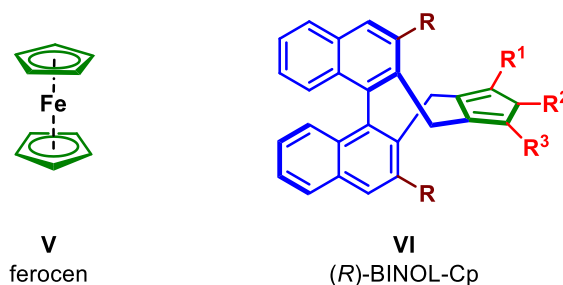
U današnje vrijeme moderna sintetska organska kemija nezamisliva je bez uporabe katalizatora. Jedna od najbitnijih značajki katalizatora koji se danas koriste je mogućnost kontrole stereokemijskog ishoda kemijske reakcije. Takvi katalizatori našli su svoju primjenu u brojnim industrijama koje se koriste kemijskim spoznajama, a posebice u farmaceutskoj industriji prilikom sinteze kiralnih lijekova u enantiomerno čistom obliku.¹

Homogena kataliza primjenom kompleksa prijelaznih metala koji u svojoj strukturi sadrže kiralne ligande, pokazala se kao moćna metoda za kontrolu stereokemijskog ishoda kemijskih reakcija u organskoj sintezi.² Danas su poznati brojni kiralni ligandi kao što su oni koji sadrže strukturnu okosnicu $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioksolan-4,5-dimetanola (TADDOL) (I), bisoksazolina (BOX) (II), 2,2'-bis(trifenilfosfin)-1,1'-binaftila (BINAP) (III), 1,1'-bi-2-naftola (BINOL) (IV) te mnogi drugi. Svim ovim kiralnim ligandima zajedničko je da atom prijelaznog metala koordiniraju preko heteroatoma (Slika 1).^{3,4}



Slika 1. Neki od kiralnih liganada koji se koriste u stereoselektivnoj katalizi.

Godine 1951. otkriven je ferocen (V) - kompleks u kojem se atom željeza u oksidacijskom stanju +II nalazi u sendvič kompleksu koordiniran dvama ciklopentadienilnim ligandima.⁵ Ovo otkriće poslužilo je kao osnova za razvoj katalizatora koji u svojoj strukturi sadrže kiralne ciklopentadienilne ligande (Cp^X). Dosad najviše istraženi i najviše korišteni predstavnici ove skupine su kompleksi koji u svojoj strukturi sadrže kiralne ciklopentadiene izvedene iz BINOL-a (BINOL-Cp) (VI) (Slika 2).



Slika 2. Strukturna formula ferocena i kiralnog ciklopentadiena izvedenog iz (*R*)-BINOL-a.

Do sada je pokazano da se ovakvi kiralni ligandi mogu koristiti u stereoselektivnoj katalizi širokog spektra reakcija, a najpodrobnije su ispitani u reakcijama C-H funkcionalizacije i različitim anulacijama prilikom čega dolazi do nastanka produkata visoke enantiomerne čistoće.⁶

Uočeno je da supstitucija prstena ciklopentadiena (R^1 , R^2 , R^3) ili binaftalenske okosnice na položajima 3,3' za posljedicu ima promjenu stereoelektronskih svojstava katalizatora što omogućuje modulaciju njegovih kemijsko-fizikalnih svojstava i izravan utjecaj na stereokemijski ishod reakcije.⁷

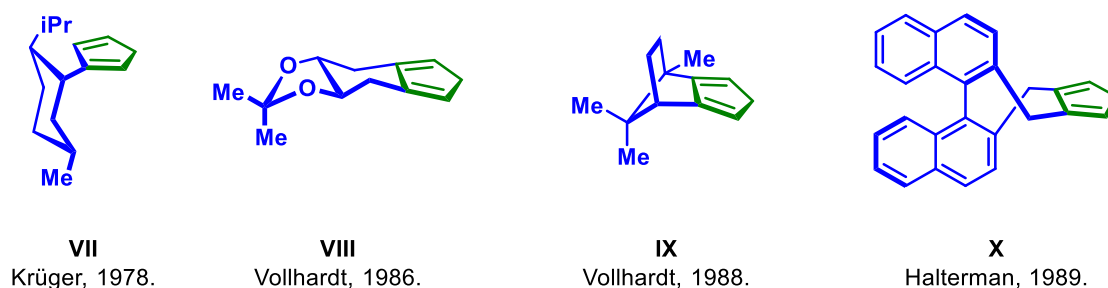
Glavne mane katalizatora prijelaznih metala koji kao ligande koriste kiralne ciklopentadiene jesu nedostatak boljih načina sinteze kiralnih ciklopentadiena te parametara i metoda za predikciju utjecaja supstitucijskog uzorka na kiralnom ligandu na stereokemijski ishod reakcije.

Ovaj diplomski rad za cilj ima pokazati da je kiralne ciklopentadiene s binaftalenskom okosnicom moguće sintetizirati iz odgovarajućih diina ciklizacijom s niskovalentnim cirkonijevim specijama (Negishijev reagens) što drastično smanjuje broj sintetskih koraka, a istovremeno omogućuje vrlo visoku razinu strukturne modifikacije.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kratki povijesni pregled

U drugoj polovici 20. stoljeća zabilježeni su prvi primjeri kiralnih ciklopentadiena koji su tada sintetizirani iz kiralnih blokova koje nalazimo u prirodi. Krüger je iz (-)-mentola pripremio ciklopentadien **VII** dok je Vollhardt iz (+)-vinske kiseline i (+)-kamfora sintetizirao ciklopentadiene **VIII** i **IX**.^{8,9,10} Halterman je 1989. godine sintetizirao prvi kiralni ciklopentadien s BINOL okosnicom **X** (Slika 3).¹¹



Slika 3. Prvi primjeri kiralnih ciklopentadiena.

Takvi kiralni ciklopentadieni u kompleksima s prijelaznim metalima (većinom titanija i cirkonija) nisu davali zadovoljavajuće rezultate na polju stereokemijske kontrole kataliziranih reakcija.¹² Dvadesetak godina kasnije (2012. godine) Cramer i suradnici razvili su metodologiju i dizajnirali poboljšanu verziju kiralnih BINOL i manitol-ciklopentadiena.

2.2. Dizajn učinkovitijih kiralnih ciklopentadiena

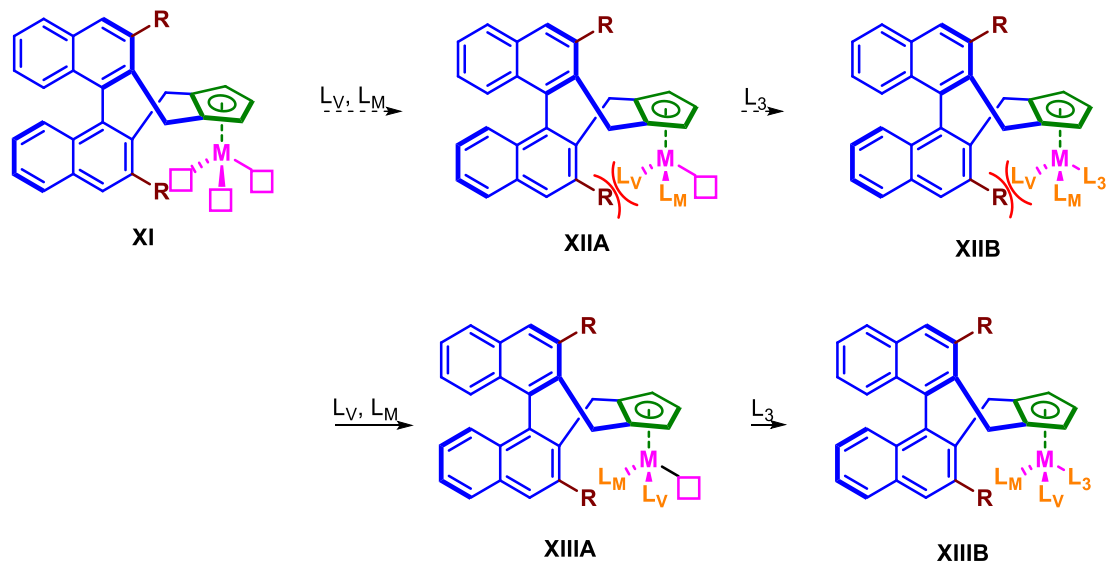
Cramer i suradnici su 2012. godine dizajnirali prve kiralne ciklopentadienilne liganade poboljšanih svojstava.

Postulirali su da učinkoviti kiralni ciklopentadienilni ligand u svojoj okosnici od koje najčešće i potiče kiralnost mora imati sterički zahtjevnu skupinu (eng. *backwall*) te da okosnica na položajima koji su proksimalni metalnom centru mora biti supstituirana istovrsnim supstituentina (eng. *sidewall*).^{13,14}

Ovakav dizajn za posljedicu ima uvođenje dva bitna svojstva. Jedno od ta dva svojstva možemo objasniti promatranjem nekog općeg kiralnog ciklopentadienilnog liganda s BINOL okosnicom koordiniranog na metal u polusendvič kompleksu (Slika 4).

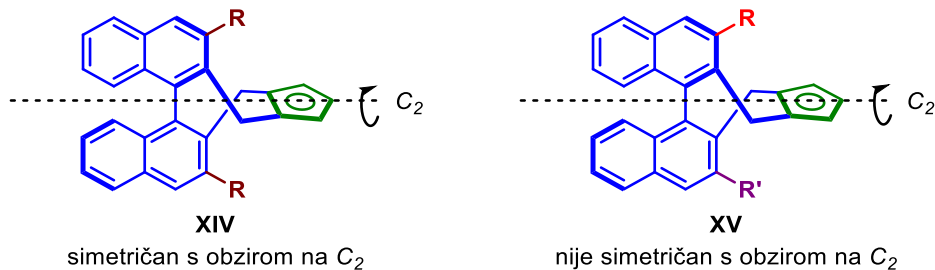
Struktura **XI** prikazuje kiralni katalizator koji ima tri slobodna položaja za koordinaciju. Koordinacija na način da nastane **XIIA** neće biti povoljna jer u takvom međuprojektu dolazi do nepovoljnih interakcija i stereoelektronskog odbijanja između većeg liganda i skupine proksimalne atomu metala (eng. *sidewall*). Koordinacija na način da nastane dijastereoizomer **XIIIA** bit će povoljna jer u takvom međuprojektu ne dolazi do takvih nepovoljnih interakcija.

Pristupnost sterički zahtjevne binaftalenske okosnice (eng. *backwall*) dopustiti će prilaz trećeg liganda samo s prednje strane ciklopentadiena pri čemu će nastati **XIIIB**. Daljnim transformacijama iz **XIIB** i **XIIIB** nastaju produkti koji se odnose kao enantiomeri. S obzirom da je na ovakav način moguća kontrola reakcije i favorizirano nastajanje **XIIIB**, katalizirana reakcija bit će stereoselektivna, odnosno enantioselektivna.



Slika 4. Utjecaj steričkih svojstava novodizajniranih liganada na stereoselektivnost reakcije.

Drugo bitno svojstvo ovako dizajniranih kiralnih ciklopentadienilnih liganada jest C_2 simetrija (Slika 5). Uvedemo li na položaje 3 i 3' identične supstituente (**XIV**), rotacijom oko osi drugog reda dobivamo identičnu strukturu. Uvedemo li na 3 i 3' položaje različite supstituente (**XV**), rotacijom oko iste osi za isti iznos dobivamo strukturu koja se ne može preklopiti sa strukturom prije rotacije. Strane ciklopentadienskog prstena koji na položajima 3 i 3' binaftalenske okosnice ima iste supstituente su stoga homotopne pa je svejedno s koje strane će doći do koordinacije atoma metala jer će kao produkt koordinacije nastati isti enantiomer. Strane ciklopentadienskog prstena koji na položajima 3 i 3' binaftalenske okosnice ima različite supstituente su pak dijastereotopne pa će kao produkt koordinacije na atom metala nastati smjesa dijastereoizomera koje često nije moguće odvojiti, a na kromatografskoj koloni se pri standardnim uvjetima često i raspadaju.



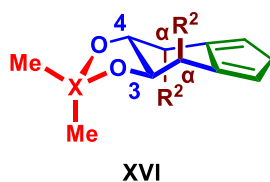
Slika 5. Simetrijska svojstva novodizajniranih liganada.

2.3. Podjela kiralnih ciklopentadiena

Do sada poznate kiralne ciklopentadiene možemo podijeliti u sedam skupina s obzirom na strukturne karakteristike. Neki od strukturnih motiva koji se najčešće pojavljuju potječu od manitola, BINOL-a, SPINOL-a i piperidina.

2.3.1. Ciklopentadieni izvedeni iz manitola

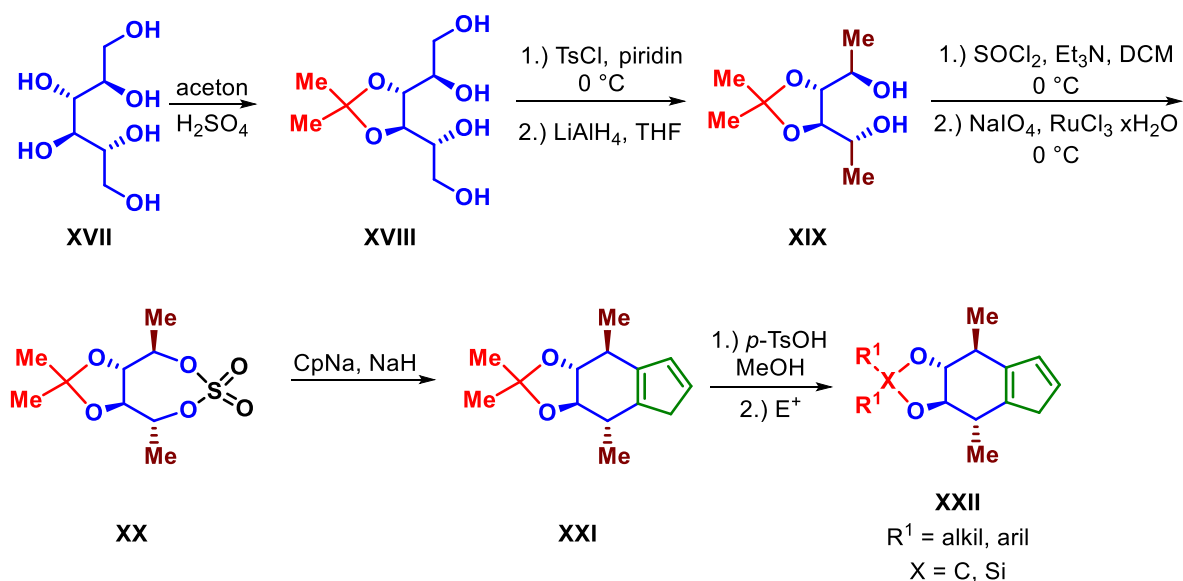
Prvi novodizajnirani i sintetizirani kiralni ciklopentadieni potječu od D-manitola (**XVI**) (Slika 6). U svojoj okosnici sadrže karakterističan šesteročlani prsten koji je moguće modificirati na dva načina. Dvije hidroksilne skupine koje se nalaze na položajima 3 i 4 šesteročlanog prstena u *trans* položaju obično su zaštićene u obliku acetala što omogućava modifikaciju okosnice (eng. *backwall*). Modifikacijom suspsituenata na α -položajima u odnosu na prsten ciklopentadiena moguće je modificirati drugo bitno mjesto koje utječe na stereoselektivnost katalizatora (eng. *sidewall*).¹³



Slika 6. Kiralni ciklopentadien izveden iz manitola.

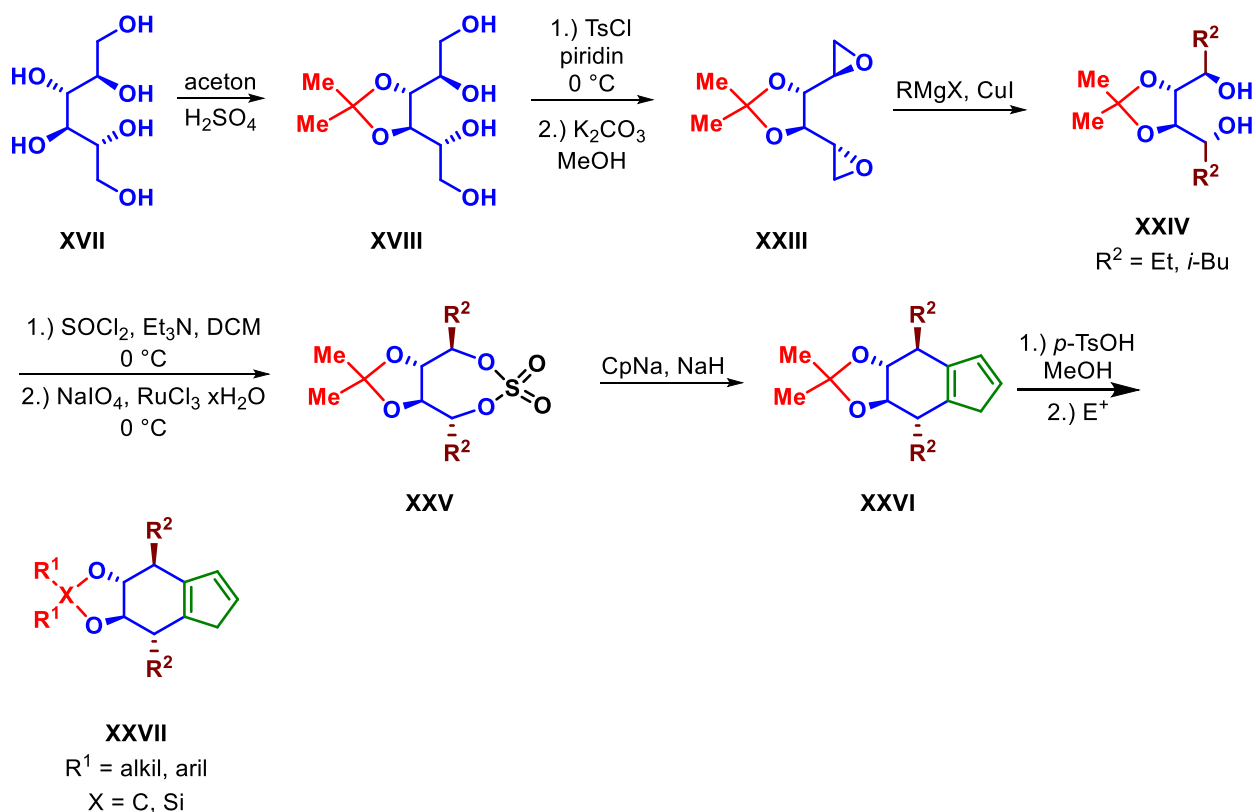
Sinteza ovakvih kiralnih ciklopentadiena započinje iz D-manitola i prikazana je na Slici 7. U prvom koraku se *trans*-1,2,-diol **XVII** zaštićuje acetonom u kiselom mediju u obliku acetala pri čemu nastaje **XVIII**. Primarni alkohol prevodi se tosil-kloridom do tosilata koji se potom reducira litijevim aluminijevim hidridom pri čemu nastaje međuprodukt **XIX**. Međuprodukt **XIX** potom ulazi u reakciju s tionil-kloridom te nakon oksidacije s natrijevim perjodatom i rutenijevim(III) kloridom daje odgovarajući ciklički sulfatni ester **XX**. Nastali ciklički sulfatni ester se u prisutnosti natrijevog hidrida i natrijevog ciklopentadienida prevodi u kiralni ciklopentadien **XXI**. Hidroksilne skupine na položajima 3 i 4 prstena manitola zaštićene su u obliku acetonida te je moguća modifikacija tog položaja hidrolizom acetonida i

reakcijom s odgovarajućim elektrofilom pri čemu nastaju derivati **XXII** u kojima je taj položaj zaštićen sterički zahtjevnijim acetalima ili u obliku cikličkih sililnih etera.



Slika 7. Put sinteze kiralnih D-manitol-ciklopentadiena.

Na ovaj način sintetiziran je kiralni ciklopentadien **XXII** koji u svojoj okosnici na položajima alfa u odnosu na prsten ciklopentadiena sadrži metilne skupine. Modifikacija tog položaja također je moguća i prikazana je na Slici 8. Reakcijom **XVIII** s tosil-kloridom i slabom bazom poput kalijevog karbonata nastaje diepoxid **XXIII**. Reakcijom diepoksida s odgovarajućim Grignardovim reagensom dolazi do regioselektivnog otvaranja prstena pri čemu se nukleofilni napad događa na sterički manje ometanom atomu ugljika. Reakcijom diepoksida s metilmagnezijevim halogenidom dolazi do uvođenja etilne skupine (R^2) i nastanka sekundarnog alkohola **XXIV** koji se prevodi u ciklički sulfatni ester **XXV**, a potom u željeni kiralni ciklopentadien **XXVI** odnosno **XXVII**.^{13,15}

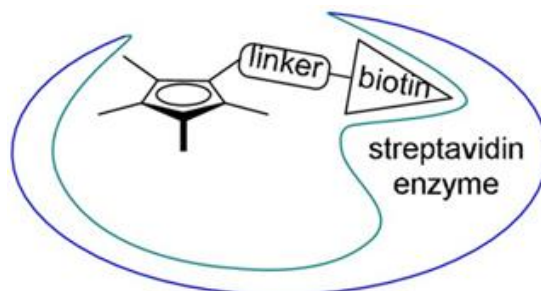


Slika 8. Mogućnost modifikacije supstituenata na položaju alfa uz prsten ciklopentadiena kod kiralnih ciklopentadiena izvedenih iz D-manitola.

Ovakvi kiralni ciklopentadieni su do sada uspješno korišteni u katalizi kao ligandi u rodijevim kompleksima.¹³

2.3.2. Ciklopentadieni vezani na streptavidin

Ward i Rovis su 2012. godine sintetizirali prvi kiralni ciklopentadien u kojem je prsten ciklopentadiena razmaknicom povezan na enzim streptavidin (Slika 9). Njihova ideja bila je da tehnikom usmjerene evolucije sintetiziraju najbolji ligand za odabranu stereoselektivnu pretvorbu. Ovakvi katalizatori do sada su upotrijebljeni na skromnom broju reakcija što je posljedica zahtjevnosti tehnike usmjerene evolucije i činjenice da su enzimi osjetljivi na reakcijske uvjete.¹⁶



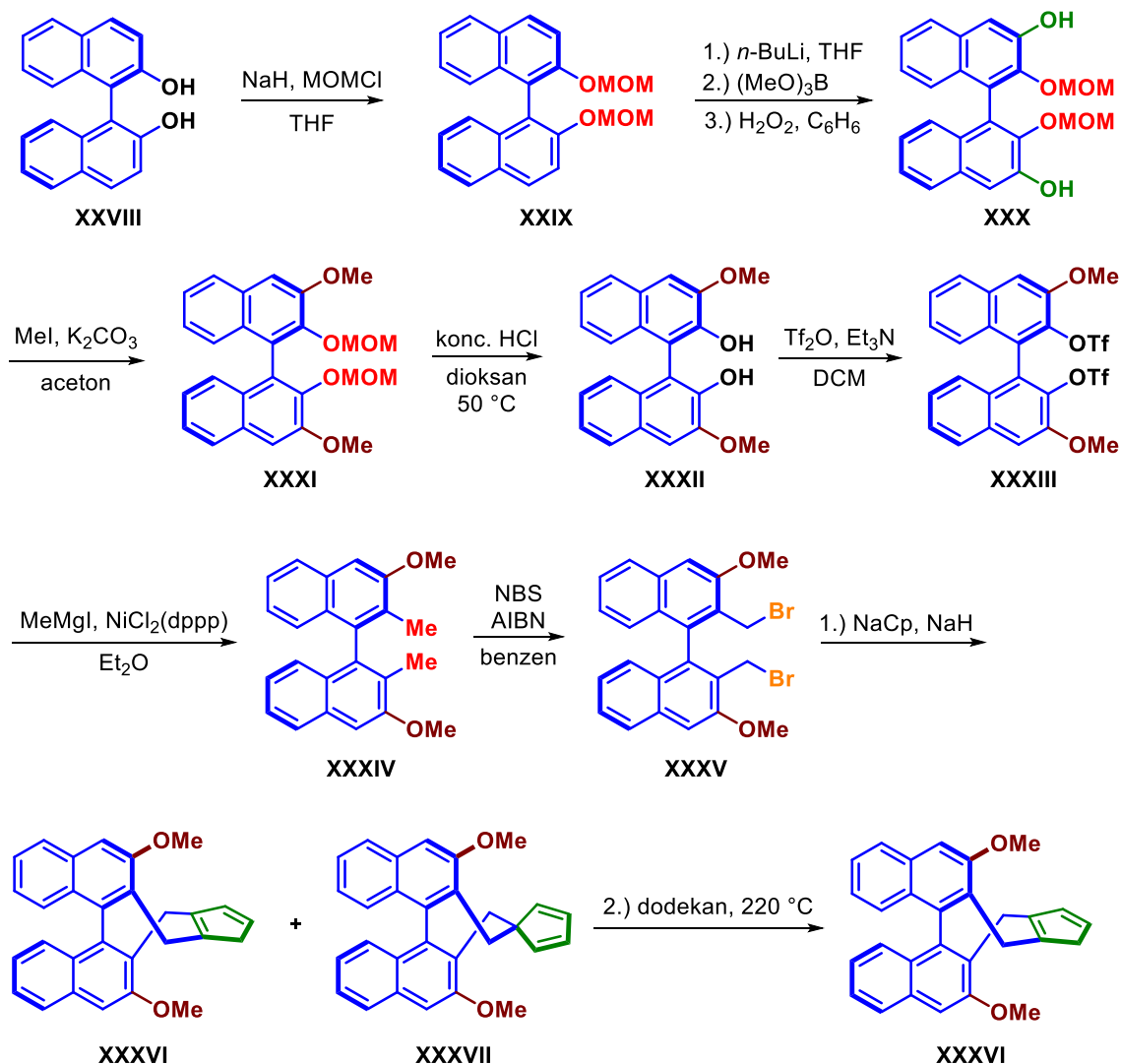
Slika 9. Shematski prikaz kiralnog ciklopentadiena u kojem je prsten ciklopentadiena povezan na enzim streptavidin. Slika je preuzeta.⁶

2.3.3. Ciklopentadieni izvedeni iz BINOL-a

Kiralni ciklopentadieni čija okosnica potječe od BINOL-a, a na položajima 3 i 3' je supstituirana identičnim supstituentima sintetizirani su 2013. godine.¹⁴

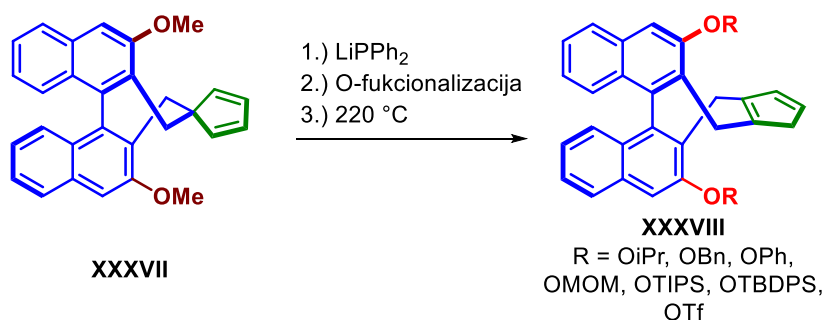
Sinteza ovakvih kiralnih ciklopentadiena prikazana je na Slici 10. Kao polazni spoj u njihovoj sintezi koristi se enantiomerno čist (*R*)-BINOL ili (*S*)-BINOL. Reakcijom BINOL-a (**XXVIII**) s natrijevim hidridom dolazi do deprotoniranja hidroksilnih skupina BINOL-a nakon čega u reakciji s klormetil-metil-eterom dolazi do uvođenja metoksimetilne eterske zaštite i nastanka **XXIX**. Uvođenje hidroksilne skupine na položaje 3 i 3' postiže se litiranjem u prisutnosti butil-litija, a potom reakcijom s elektrofilnim trimetil-boratom. Nastali boronat u reakciji s vodenom otopinom vodikovog peroksida prevodi se u **XXX**. Reakcijom **XXX** sa slabom bazom poput kalijevog karbonata dolazi do deprotoniranja hidroksilnih skupina na položajima 3 i 3' nakon čega u reakciji s metil-jodidom dolazi do uvođenja metilne eterske zaštite odnosno metoksi-supstituenata na položajima 3 i 3' i nastanka **XXXI**. Zagrijavanje **XXXI** u prisutnosti klorovodične kiseline u dioksanu uzrokuje selektivno uklanjanje metoksimetilne eterske zaštite u prisutnosti metilne eterske zaštite što dovodi do nastanka **XXXII**. Reakcijom takvih slobodnih hidroksilnih skupina s triflatnim anhidridom nastaje triflatni ester **XXXIII**. U sljedećem koraku pseudohalogen poput triflata služi kao izvrsna aktivacijska skupina za Kumada reakciju u kojoj se na položaje 2 i 2' binaftalena u reakciji **XXXIII** s metilmagnezijevim-jodidom u prisutnosti niklovog katalizatora uvodi po jedna metilna skupina. Radikalnim bromiranjem metilnih položaja u prisutnosti NBS-a i AIBN-a uz refluks u benzenu iz **XXXIV** nastaje dibromid **XXXV**. Iz dibromida **XXXV** reakcijom s natrijevim ciklopentadienidom u prisutnosti natrijevog hidrida nastaje kiralni ciklopentadien

XXXVI koji sadrži binaftalensku okosnicu te spirociklički dien **XXXVII** koji se zagrijavanjem pri 220 °C u dodekanu također prevodi u željeni produkt. U praksi zapravo nastaju regioizomeri **XXXVI** koji se razlikuju s obzirom na položaj dvostrukih veza u prstenu ciklopentadiena.^{14,17}



Slika 10. Sinteza disupstituiranih kiralnih ciklopentadiena izvedenih iz BINOL-a supstituiranih na 3 i 3' položajima binaftalenske okosnice.

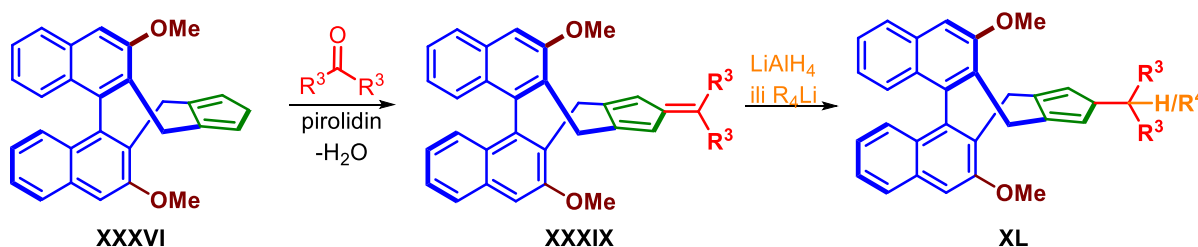
Modifikacija supstituenata na položajima 3 i 3' moguća je i u kasnijim stadijima sinteze te je prikazana na Slici 11. Tako je iz **XXXVII** u tri koraka, demetilacijom, O-funkcionalizacijom i termalnim pregrađivanjem moguće dobiti velik broj derivata **XXXVIII** pri čemu je iz onih koji na 3 i 3' položajima kao supstituente imaju triflat reakcijama unakrsnog povezivanja moguće osim alkosi-supstituenata uvesti i alkilne te arile supstituente.^{18,19,20}



Slika 11. Modifikacija 3 i 3' položaja binaftalenske okosnice kiralnog ciklopentadiena u kasnijim fazama sinteze.

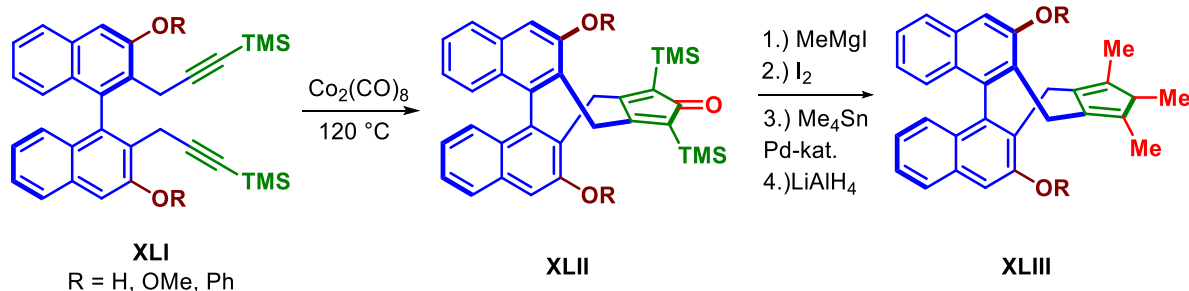
Novija istraživanja pokazuju da supstitucija ciklopentadienskog prstena također može bitno utjecati na stereokemijski ishod reakcija pa su osim gore navedenih disupstituiranih kiralnih ciklopentadiena sintetizirani trisupstituirani i pentasupstituirani kiralni ciklopentadieni.

Trisupstituirani ciklopentadieni sintetizirani su zagrijavanjem **XXXVI** sa ketonom u prisutnosti pirolidina pri čemu dolazi do izdvajanja molekule vode i nastanka fulvena **XXXIX**. Redukcijom fulvena litijevim aluminijevih hidridom ili alkil-litijevim reagensom nastaje trisupstituirani kiralni ciklopentadien **XL** (Slika 12).²¹



Slika 12. Sinteza trisupstituiranih kiralnih ciklopentadiena koji sadrže binaftalensku okosnicu (eng. *frontwall modification*).

Pentasupstituirani kiralni ciklopentadieni do sada su sintetizirani iz diina **XLI** kobaltom potpomognutom karbonilativnom ciklizacijom (Pauson-Khand reakcijom) pri čemu nastaje ciklički dienon **XLII** iz kojeg je funkcionalizacijom u četiri koraka moguće dobiti derivate **XLIII** (Slika 13).²²



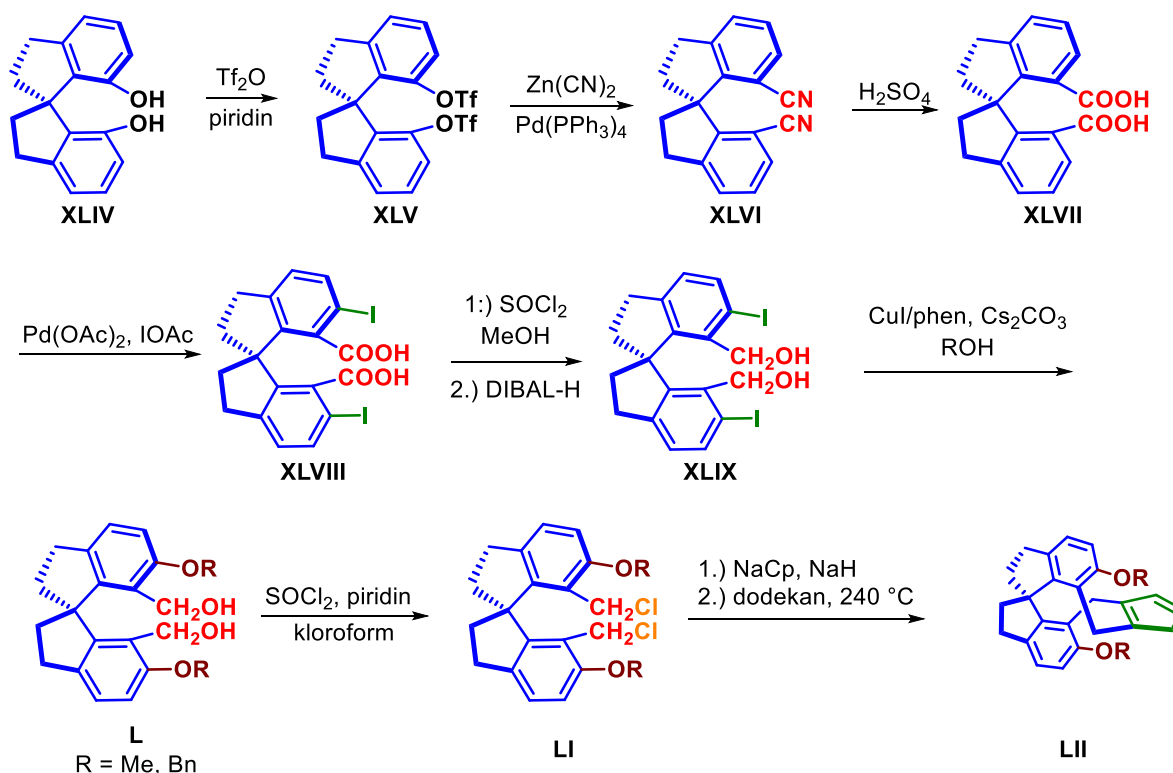
Slika 13. Sinteza pentasupstituiranih kiralnih ciklopentadiena s binaftalenskom okosnicom.

Do sada je sintetiziran velik broj ciklopentadiena ove skupine koji su upotrijebljeni kao ligandi u kompleksnim spojevima velikog broja prijelaznih metala i metala rijetkih zemalja poput rodija, iridija, kobalta, rutenija, lantana, skandija, itrija i drugih.

2.3.4. Ciklopentadieni izvedeni iz SPINOL-a

Kiralni ciklopentadieni čija okosnica potječe od (*R*)-SPINOL-a ili (*S*)-SPINOL-a strukturno su slični kiralnim ciklopentadienima čija okosnica potječe od BINOL-a. Njihova sinteza također je u mnogočemu slična sintezi kiralnih ciklopentadiena izvedenih iz BINOL-a. Kao polazni spoj za njihovu sintezu koristi se komercijalno dostupan kiralan SPINOL.²³

U prvom koraku reakcijom slobodnih hidroksilnih skupina SPINOL-a (**XLIV**) s triflatnim anhidridom nastaje triflatni ester **XLV**. Unakrsnim povezivanjem takvog aril-triflata s cinkovim cijanidom u prisutnosti paladijevog katalizatora nastaje nitril **XLVI** koji se potom hidrolizira u dikarboksilnu kiselinu **XLVII**. Reakcijom dikarboksilne kiseline s etanoil-jodidom i paladijevim acetatom dolazi do uvođenja po jednog atoma joda na *ortho* položajima SPINOL okosnice i nastanka **XLVIII**. Reakcijom s tionil-kloridom nastaje odgovarajući kiselinski-halogenid koji se potom reducira s DIBAL-om pri čemu nastaje **XLIX**. Ullmannovom reakcijom **XLIX** koji u *ortho* položajima sadrži po atom joda s odgovarajućim alkoholom u prisutnosti bakrovog katalizatora i cezijevog karbonata kao baze nastaju odgovarajući derivati **L** koji na *ortho* položajima SPINOL okosnice sadrže po jedan alkoksi supstituent. Primarni alkohol se potom s tionil-kloridom prevodi u diklorid **LI** koji u reakciji s natrijevim ciklopentadienidom u prisutnosti natrijevog hidrida i uz termičko pregrađivanje daje derivate **LII** (Slika 14).^{23,24}

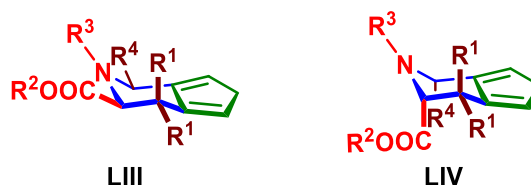


Slika 14. Sinteza kiralnih ciklopentadiena koji sadrže kiralnu SPINOL okosnicu.

Sintetizirano je tek nekoliko predstavnika ove skupine koji su upotrijebljeni kao ligandi u kompleksima rodija. Ciklopentadienilni ligandi izvedeni iz SPINOL-a su kao i oni izvedeni iz BINOL-a simetrični s obzirom na os rotacije drugog reda. Difrakcijom rendgenskih zraka na jediničnim kristalima ovakvih katalizatora pokazano je da su supstituenti u *ortho* položajima bliži metalnom centru od supstituenata u katalizatorima u kojima je metal koordiniran ciklopentadienom s binaftalenskom okosnicom. Takav prostorni raspored potencijalno bi mogao povoljnije utjecati na stereokemijski ishod u stereoselektivnoj katalizi. Eksperimentalno je do sada potvrđeno da je taj utjecaj na stereokemijski ishod reakcije zanemariv.⁶

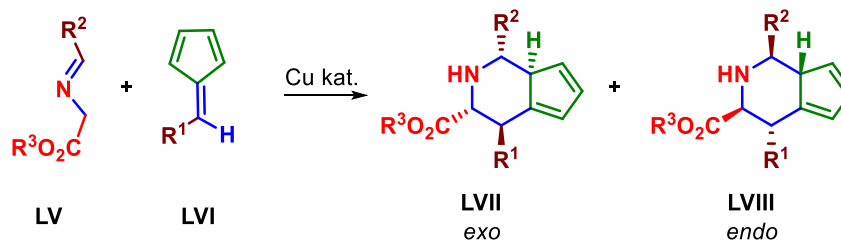
2.3.5. Ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže piperidin

Prve kiralne ciklopentadiene koji kao okosnicu sadrže biciklički povezan šesteročlani prsten piperidina (**LIII**, **LIV**) sintetizirali su 2017. godine Antonchick i Waldmann (Slika 15).



Slika 15. Dijastereoizomeri kiralnog ciklopentadiena koji kao okosnicu sadrže biciklički povezan prsten piperidina.

Ovakvi kiralni ciklopentadieni do sada su sintetizirani u jednom koraku iz imino estera **LV** i fulvena **LVI** u reakciji [6+3] ciklizacije katalizirane kompleksima bakra s fenilfosfinskim ligandima. Takva reakcija je dijastereoselektivna te kao produkti nastaju odgovarajući *exo* i *endo* dijastereoizomeri (Slika 16).



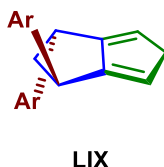
Slika 16. Sinteza kiralnih ciklopentadiena koji kao okosnicu sadrže biciklički povezan prsten piperidina.

Glavna prednost ovakvih kiralnih ciklopentadiena je izuzetno kratak put njihove sinteze te je u samo jednom koraku moguće dobiti kiralni ciklopentadien čija je okosnica modificirana na čak četiri položaja. Na taj je način moguće u kratkom vremenu napraviti veliku bazu kiralnih ciklopentadiena koji se mogu testirati kao kiralni ligandi u stereoselektivnoj katalizi. Mana njihove sinteze leži u činjenici da se sintezom dobivaju smjese *exo* i *endo* diastereoizomera koje je zbog nedovoljne enantiomerne čistoće prije koordinacije na atom prijelaznog metala potrebno pročistiti na kiralnoj koloni. Ovakvi kiralni ciklopentadieni također nisu simetrični s obzirom na os rotacije drugog reda.

Kiralni ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže biciklički povezan piperidinski prsten do sada su primijenjeni u stereoselektivnoj katalizi u obliku nekoliko kompleksa rodija.²⁵

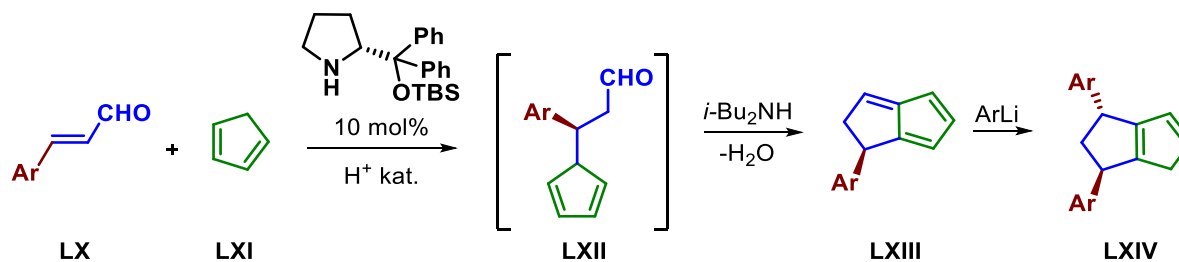
2.3.6. Ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže ciklopentan

Kod ovakvih kiralnih ciklopentadiena (**LIX**) na položajima 1 i 2 prstena ciklopentadiena biciklički je povezan ciklopentanski prsten koji je na alfa položajima supstituiran sterički zahtjevnim arilnim supstituentima (Slika 17).



Slika 17. Strukturna formula kiralnog ciklopentadiena koji kao okosnicu sadrži biciklički povezan prsten ciklopentana.

Takvi kiralni ciklopentadieni prvi put su sintetizirani 2018. godine. Radi se o još jednoj klasi kiralnih ciklopentadiena koji su dobiveni u malom broju sintetskih koraka uz primjenu stereoselektivne sinteze. Sintetizirani su iz ciklopentadiena **LXI** i cinamaldehida **LX** pri čemu nastaje **LXII** koji se bez izolacije u reakciji s diizobutilaminom prevodi u **LXIII** koji sadrži jedan arilni supstituent na *ortho* položaju ciklopentanske okosnice. Drugi arilni supstituent uvodi se reakcijom s aril-litijem pri čemu nastaje konačni produkt **LXIV** (Slika 18).



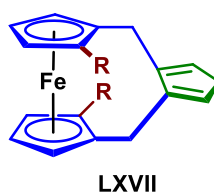
Slika 18. Sinteza kiralnih ciklopentadiena koji kao okosnicu sadrže biciklički povezan prsten ciklopentana.

Do sada je sintetizirano sedam predstavnika ove skupine koji su u stereoselektivnoj katalizi upotrijebljeni kao ligandi u kompleksima rodija.^{26,27}

2.3.7. Ciklopentadieni koji kao okosnicu sadrže ferocen

Kod ovakvih kiralnih ciklopentadiena (**LXVII**) kiralna okosnica se sastoji od sendvič kompleksa ferocena supstituiranog identičnim supstuentima na položajima 2 i 2'. Ferocen je na položajima 1 i 1' povezan metilenskim razmaknicama na prsten ciklopentadiena (Slika 19). Prvi predstavnici ove skupine sintetizirani su 2020. godine.

Ovakvi kiralni ciklopentadieni su do sada su upotrijebljeni u asimetričnoj katalizi u obliku kompleksnih spojeva rodija(I), iridija(I) i rutenija(II).²⁸



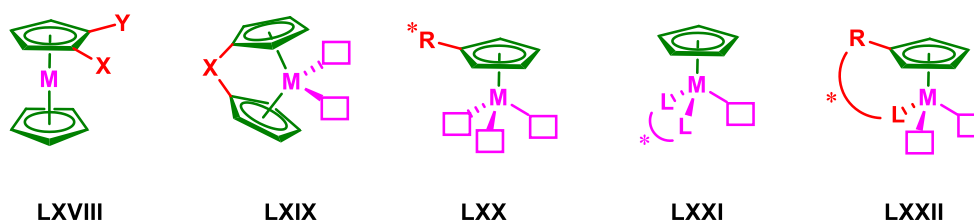
Slika 19. Strukturna formula kiralnih ciklopentadiena koji kao kiralnu okosnicu sadrže ferocen.

2.4. Kompleksi prijelaznih metala s kiralnim BINOL-ciklopentadienima

Do sada je pripremljen velik broj kompleksa metala d-bloka i f-bloka s kiralnim ciklopentadienima koji su se pokazali učinkovitima u velikom broju stereoselektivnih transformacija. Takvi kompleksi međusobno se mogu razlikovati prema broju mjesta slobodnih za koordinaciju (Slika 20).

Sendvič kompleksi **LXVIII** koji su koordinacijski zasićeni, na prstenu ciklopentadiena imaju supstituirane skupine koje sadrže heteroatome kojima koordiniraju neki drugi metalni centar.²⁹ *Ansa*-metaloceni **LXIX** u kojima su prstenovi ciklopentadiena premošteni nekom skupinom (**X**) posjeduju dva mjesta slobodna za koordinaciju.³⁰ Kompleksi **LXXI** i **LXXII** sadrže kelatne ligande i posjeduju jedno odnosno dva mjesta slobodna za koordinaciju (Slika 20).^{31,32}

U kontekstu stereoselektivne katalize upotrebom kompleksa prijelaznih metala s kiralnim ciklopentadienima pa tako i kiralnim BINOL-ciklopentadienima, najzanimljivijima su se pokazali kompleksi **LXX** koji na metalnom centru imaju čak tri mjesta slobodna za koordinaciju (Slika 20).³³



Slika 20. Kompleksi prijelaznih metala s ciklopentadienilnim ligandima.

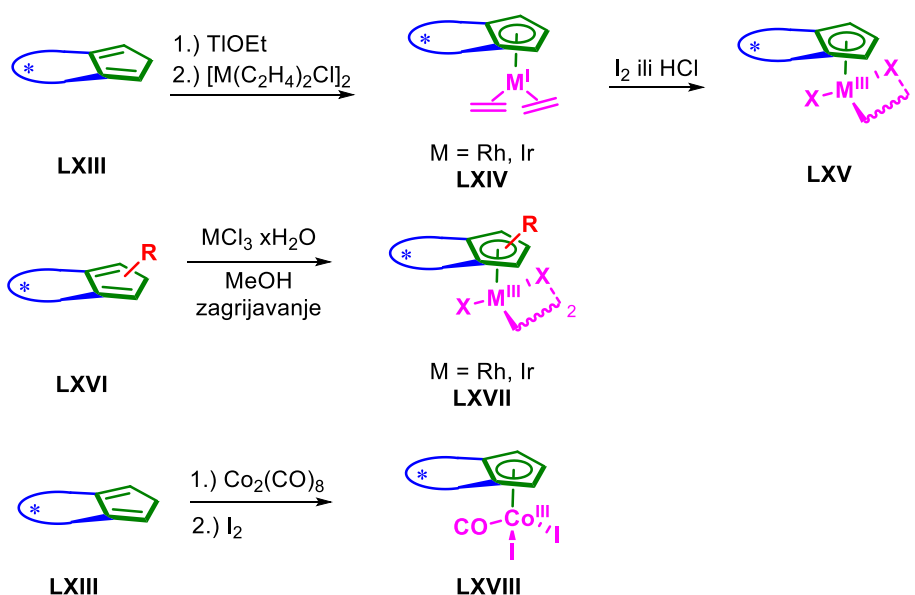
Za razliku od fosfinskih, bisoksazolinskih i drugih kompleksa kod kojih je kompleksacija moguća *in situ*, komplekse prijelaznih metala s kiralnim BINOL-ciklopentadienima je zbog duljeg vremena kompleksacije te nastajanja nusprodukata potrebno prethodno pripremiti i pročititi. Kompleksi se najčešće pripremaju u obliku koji nije katalitički aktivan, a za njihovu sintezu koriste se metode transmetalacije ili direktne metalacije.

Kod metode transmetalacije kiralni ciklopentadien deprotonira se u prisutnosti organolitijevog reagensa ili talijevih soli nakon čega slijedi transmetalacija u prisutnosti

odgovarajućeg halogeniranog kompleksa. U slučaju direktne metalacije dolazi do reakcije kiralnih ciklopentadiena s kompleksima prijelaznih metala pri čemu nastaju kompleksi prijelaznih metala s kiralnim ciklopentadienima.⁶

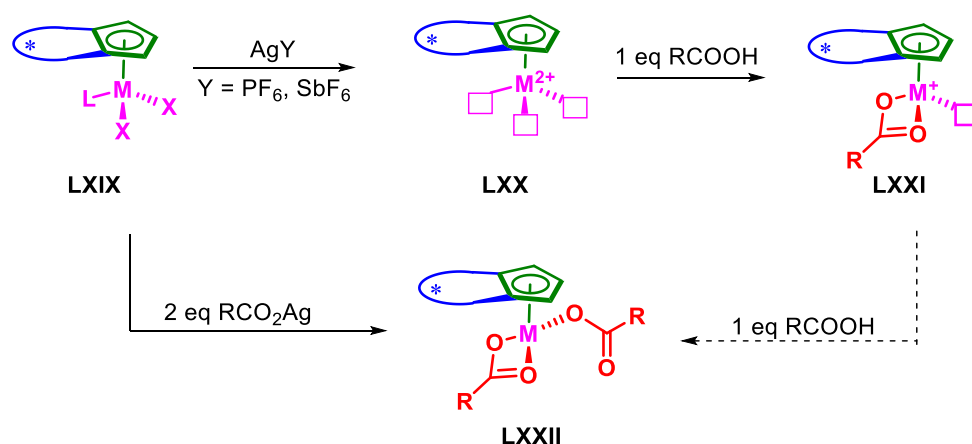
Kompleksi rodija(III) i iridija(III) mogu se dobiti na dva načina ovisno o tome radi li se o disupstituiranim ili trisupstituiranim tj. pentasupstituiranim ligandima pri čemu su trisupstituirani i pentasupstituirani ligandi otporniji na rigoroznije kompleksacijske uvjete. Kompleksi rodija(III) i iridija(III) s disupstituiranim kiralnim ciklopentadienima dobivaju se deprotoniranjem kiralnog ciklopentadiena **LXIII** talijevim etoksidom nakon čega slijedi transmetalacija u prisutnosti odgovarajućeg rodijeveg(I) odnosno iridijeveg(I) kompleksa $[M(C_2H_4)_2Cl]_2$. Na taj način dobiveni su kompleksi rodija(I) odnosno iridija(I) s kiralnim ciklopentadienom **LXIV** koji se potom oksidiraju u prisutnosti elementarnog joda ili klorovodične kiseline do odgovarajućih dimernih kompleksa **LXV**.^{21,34} Komplekse s trisupstituiranim kiralnim ciklopentadienima **LXVII** moguće je dobiti direktnom metalacijom tj. zagrijavanjem kiralnog ciklopentadiena **LXVI** u prisutnosti hidrata rodijeveg(III) klorida ili iridijeveg(III) klorida u metanolu (Slika 21).^{22,35}

Kompleksi kobalta(III) dobivaju se direktnom metalacijom u reakciji kiralnog ciklopentadiena s dikobaltovim oktakarbonilom pri čemu nastaju kompleksi kobalta(I) koji se u prisutnosti elementarnog joda oksidiraju do kompleksa kobalta(III) **LXVIII** (Slika 21).³⁶



Slika 21. Metode dobivanja kompleksa rodija(III), iridija(III) i kobalta(III) s kiralnim ciklopentadienilnim ligandima.

Ovako dobiveni kompleksi nisu katalitički aktivni te ih je za potrebe stereoselektivne katalize potrebno prevesti u katalitički aktivan oblik. Kompleksi rodija(III), iridija(III) i kobalta(III) u katalitički aktivan oblik prevode se *in situ* izdvajanjem halida u prisutnosti nekoordinirajućih srebrovih soli (Slika 22). Na taj način iz **LXIX** nastaje **LXX** koji sadrži tri položaja slobodna za koordinaciju. Velik broj reakcija koje kataliziraju ovakvi kompleksi uključuju reakcije aktivacije i funkcionalizacije ugljik-vodik veze kod kojih su za katalitičku aktivnost bitne vrste poput **LXXI** i **LXXII**.⁶



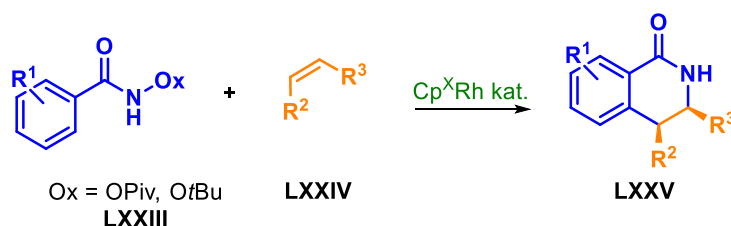
Slika 22. Metode koje se koriste za *in situ* aktivaciju kompleksa Rh(III), Ir(III) i Co(III).

2.4.1. Kompleksi rodija(III)

Od svih kompleksa prijelaznih metala s kiralnim ciklopentadienima, kompleksi rodija(III) čine skupinu koja je do sada najviše istražena na području stereoselektivne katalize pri čemu su dobivene brojne obitelji produkata koje sadrže stereogene centre s centralnom, aksijalnom i planarnom kiralnošću.⁶

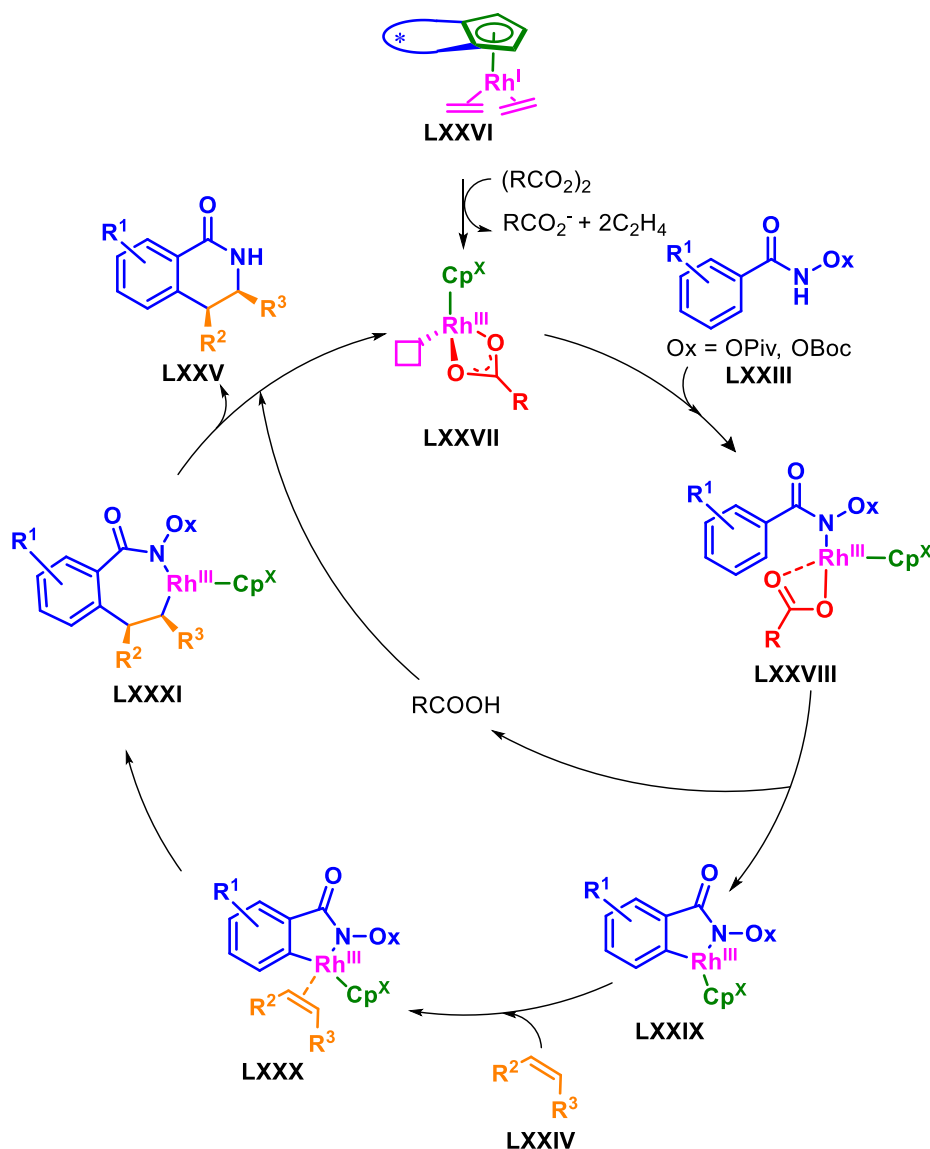
Razvoj ovakvih kompleksa pa tako i onih koji kao ligande sadrže kiralne BINOL-ciklopentadiene između ostalog je posljedica ubrzanog razvoja kemije metalnim kompleksima kataliziranih ugljik-vodik funkcionalizacija koji se dogodio početkom prošlog desetljeća.³³

Tako su na primjer Cramer i suradnici 2012. godine uspješno sintetizirali dihidroizokinolinone **LXXV** rodijem(III)-kataliziranom ugljik-vodik aktivacijom hidroksiamata **LXXIII** uz unakrsno povezivanje s alkenima **LXXIV** (Slika 23.).¹³



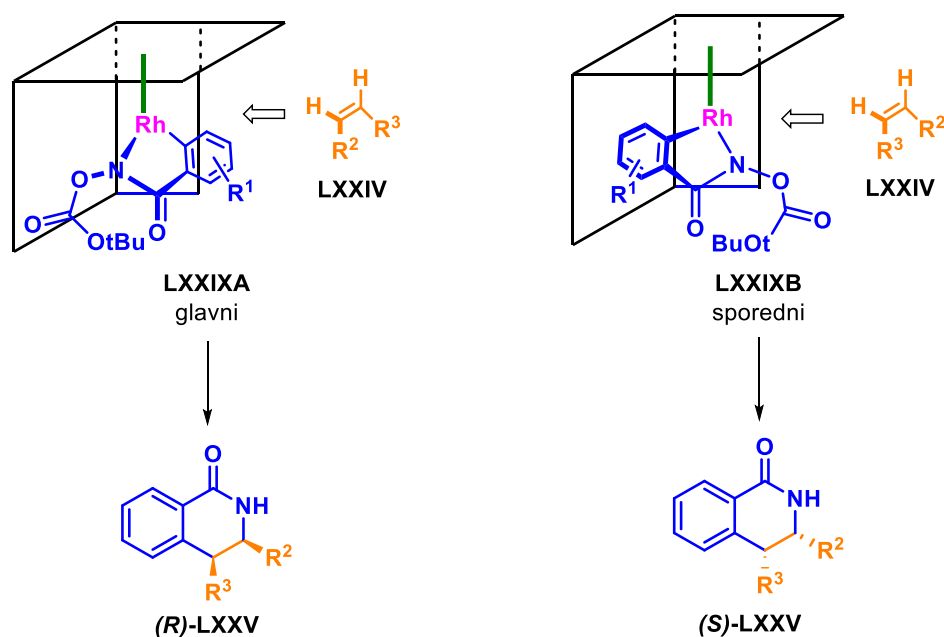
Slika 23. Reakcija sinteze dihidroizokinolinona katalizirana kompleksima $Cp^X Rh(III)$.

Općeprihvaćeni mehanizam ovakve reakcije prikazan je na Slici 24. Iz katalitički neaktivnog rodijevog kompleksa **LXXVI** u reakciji s karboksilatom *in situ*, nastaje katalitički aktivan rodijev kompleks **LXXVII** koji ima jedan položaj slobodan za koordinaciju. Hidroksiamat **LXXIII** potom koordinira atom rodija na slobodnom položaju pomoću slobodnog elektronskog para na atomu dušika dajući **LXXVIII**. U sljedećem i bitnom koraku dolazi do karboksilatom potpomognute usklađene metalacije-deprotoniranja³⁷ pri čemu nastaje peteročlani rodaciklički međuprodukt **LXXIX** uz izdvajanje molekule karboksilne kiseline. Atom rodija rodacikličkog međuprodukta koordiniran je alkenom **LXXIV** na način da nastaje **LXXX** nakon čega dolazi do stereoselektivnog umetanja alkena u rodij-ugljik vezu i nastajanja sedmeročlanog rodacikličkog međuprodukta **LXXXI**. U posljednjem koraku sedmeročlani rodaciklički međuprodukt podliježe istovremeno reduktivnoj eliminaciji i oksidativnom cijepanju dušik-kisik veze pri čemu nastaju dihidroizokinolinon **LXXV** i regenerirana katalitički aktivna rodijeva vrsta.⁶



Slika 24. Mehanizam rodijem(III) katalizirane reakcije hidroksamata s alkenom.

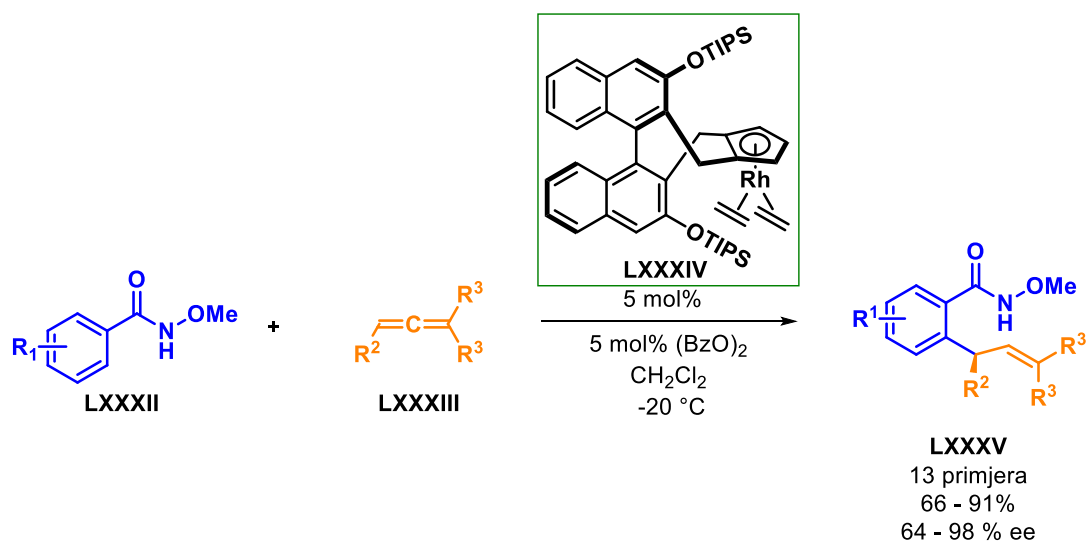
Stereokemijski ishod ove reakcije možemo objasniti promatranjem Slike 4 i Slike 25. Nastanak peteročlanog rodacikličkog međuprodukta stereoelektronski je kontroliran kiralnim okruženjem koje je posljedica prisutnosti ciklopentadienilnog liganda. Ciklometalacijom hidroksamata mogu nastati dva dijastereoizomera, **LXXIXA** i **LXXIXB**, pri čemu je nastanak dijastereoizomera **LXXIXA** stereoelektronski povoljniji. Drugi bitan korak je umetanje alkena **LXXIV** i nastanak sedmeročlanog rodacikličkog međuprodukta. U tom koraku dolazi do poravnavanja veće skupine na alkenu ($\text{R}^2 > \text{R}^3$) s funkcionalnom skupinom hidroksamata tako da iz dijastereoizomera **LXXIXA** nastaje (*R*)-**LXXV** dok iz **LXXIXB** nastaje njegov enantiomer (*S*)-**LXXV**.⁶



Slika 25. Utjecaj kiralnog okruženja $\text{Cp}^{\text{X}}\text{Rh}$ katalizatora na stereokemijski ishod reakcije hidroksiamata s alkenom.

Reakcija unakrsnog povezivanja hidroksiamata s alkenima katalizirana kompleksima rodija(III) s kiralnim ciklopentadienima tek je jedna od velikog broja reakcija u kojima su se ovakvi kompleksi pokazali učinkovitima u stereoselektivnoj katalizi.^{38,39,40} Jedan primjer reakcije u kojoj su se kompleksi rodija(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienima pokazali učinkovitijima u odnosu na druge, na primjer komplekse s kiralnim manitol-ciklopentadienima je reakcija unakrsnog povezivanja benzohidroksiamata **LXXXII** s alenima **LXXXIII** pri čemu nastaju alilirani produkti **LXXXV** (Slika 26).

Visoki prinosi i visoke optičke čistoće produkata postignute su upotrebom rodijeveg(III) katalizatora **LXXXIV** koji je na *ortho* položajima okosnice BINOL-a supstituiran hidroksilnim skupinama zaštićenima triizopropilsililnom eterskom zaštitom. Pokazano je da je reakcija regioselektivna s obzirom na manje supstituirani kraj alena.¹⁴



Slika 26. Sinteza aliliranih benzohidroksiamata u reakciji kataliziranoj kompleksom rodija(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienom.

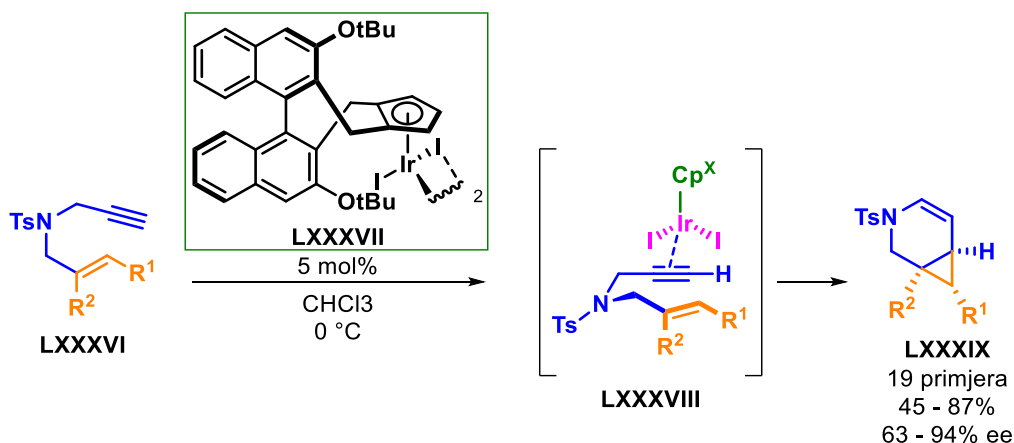
2.4.2. Kompleksi iridija(III) i kobalta(III)

Iridij i kobalt su prijelazni metali koji pripadaju desetoj skupini periodnog sustava elemenata kao i rodij. Kompleksi iridija(III) i kobalta(III) predstavljaju jeftiniju i manje otrovnu alternativu srodnim kompleksima rodija(III) koji su još uvijek daleko bolje istraženi.⁴¹

Do sada su pripremljeni kompleksi iridija(III) s akiralnim i kiralnim ciklopentadienima. Kompleksi iridija(III) s akiralnim ciklopentadienima u stereoselektivnoj katalizi korišteni su u kombinaciji s kiralnim organskim kiselinama pri čemu nisu postignuti značajni rezultati.⁴² S druge strane, kompleksi iridija(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienima pokazali su se korisni prilikom desimetrizacije aril-fosfin-oksida amidacijom s odgovarajućim sulfonil azidima u prisutnosti kiralnih organskih kiselina.⁴³

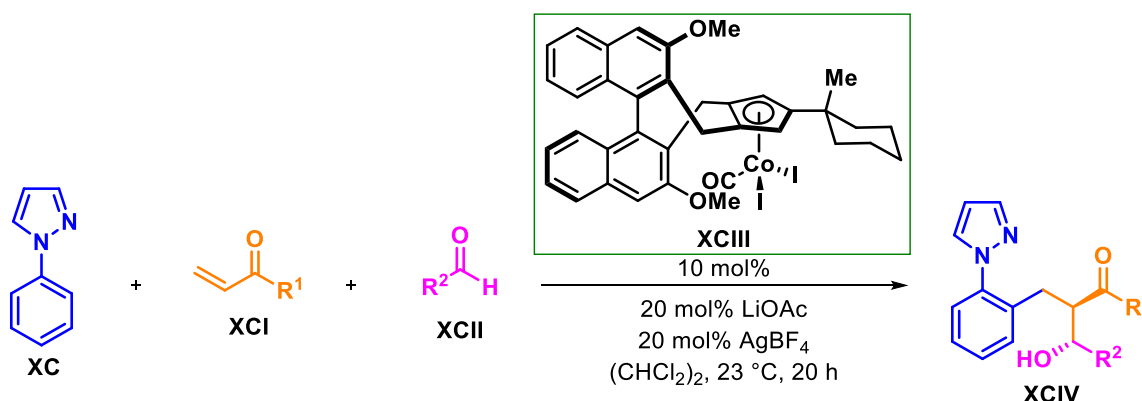
Kompleksi iridija(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienima do sada su pokazali svoju svestranost i u reakcijama koje ne uključuju aktivaciju ugljik-vodik veze. Tako je 2012. godine sintetiziran iridijev(III) kompleks **LXXXVII** koji je na *ortho* položajima okosnice BINOL-a supstituiran hidroksilnim skupinama zaštićenima *tert*-butilnom eterskom zaštitom, a upotrijebljen je u reakcijama cikloizomerizacije enina **LXXXVI** pri čemu su dobiveni derivati ciklopropaniranog dehidropiperidina **LXXXIX** u dobrim do vrlo dobrim prinosima i optičkim čistoćama produkata (Slika 27).⁴⁴

Zanimljivo je da se kompleksi iridija(III) ponašaju kao Lewisove kiseline što je karakteristično za komplekse plemenitih metala poput zlata i platine.⁴⁵ Predloženi mehanizam reakcije na Slici 27 uključuje nastanak međuprodukta **LXXXVIII** u kojem je atom iridija koordiniran trostrukom vezom enina aktivirajući tako trostruku vezu za nukleofilni napad.



Slika 27. Sinteza ciklopropaniranih dehidropiperidina cikloizomerizacijom enina kataliziranom kompleksom iridija(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienom.

Od još uvijek malog broja reakcija kataliziranih kompleksima kobalta(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienima, zanimljivo je izdvojiti primjer trokomponentne reakcije u kojoj su iz po jednog ekvivalenta pirazola **XC**, Michaelovog akceptora **XCI** i aldehida **XCII** dobiveni β -hidroksiketoni **XCIV** s dvije nove ugljik-ugljik veze i dva nova stereogena središta. Korištenje kompleksa **XCIII** koji sadrži dodatan sterički zahtjevan supstituent na prstenu ciklopentadiena u ovom se slučaju pokazalo ključnim za postizanje visoke stereoselektivnosti (Slika 28).⁴⁶

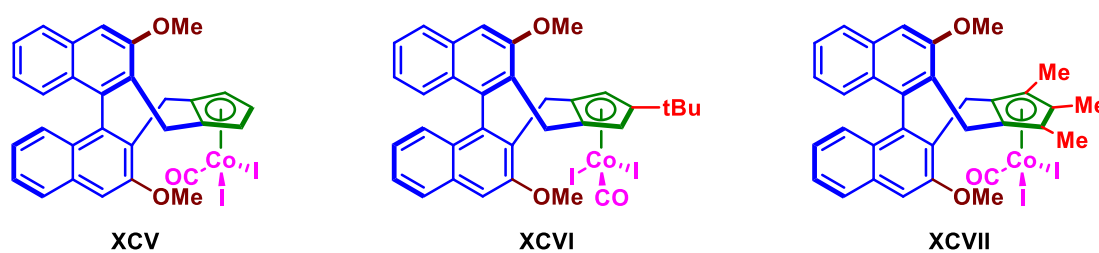


Slika 28. Primjer trokomponentne reakcije katalizirane kompleksom kobalta(III) s kiralnim BINOL-ciklopentadienom.

2.5. Utjecaj supstituenata na stereoselektivnost kataliziranih reakcija

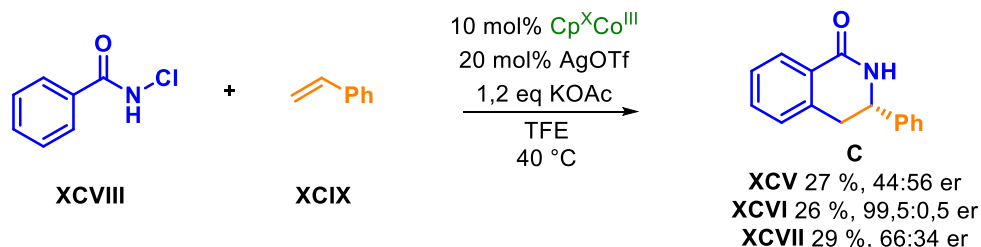
Otprije je poznato da je glavni preduvjet stereoselektivnosti reakcija kataliziranih kompleksima prijelaznih metala s kiralnim BINOL-ciklopentadienima supstitucija okosnice BINOL-a na *ortho* položajima.¹⁴ U posljednje vrijeme sve je više rezultata koji ukazuju da variranje supstituenata, kako na *ortho* položajima okosnice BINOL-a tako i supstituenata na prstenu ciklopentadiena, može značajno utjecati na stereokemijski ishod takvih reakcija.^{7,47}

Takav utjecaj možemo uočiti na primjeru triju kompleksa kobalta(III) prikazanih na Slici 29.



Slika 29. Kompleksi kobalta(III) koji se razlikuju s obzirom na supstitucijski uzorak na prstenu ciklopentadiena.

Utjecaj supstitucijskog uzorka ovih kompleksa na enantioselektivnost reakcije ispitan je u modelnoj reakciji ugljik-vodik aktivacije klorbenzamida **XCVIII** uz unakrsno povezivanje sa stirenom **XCIX** pri čemu nastaje dihidroizokinolinon **C** (Slika 30).⁴⁸



Slika 30. Modelna reakcija *N*-klorbenzamida sa stirenom korištena za praćenje utjecaja kompleksa kobalta(III) na stereoselektivnost.

Promatranjem prinosa i enantiomernih omjera ove reakcije upotrebom tri različita kompleksa kobalta(III) možemo doći do zanimljivog opažanja. Prinosi reakcija u sva tri slučaja su relativno niski. Upotreba kompleksa **XCV** nije dovela do nastanka produkta u zadovoljavajućem enantiomernom omjeru. Kompleks **XCVI** koji na prstenu ciklopentadiena sadrži supstituiranu sterički zahtjevnu *tert*-butilnu skupinu doveo je do nastanka produkta u enantiomernom omjeru 99,5:0,5 dok je kompleks **XCVII**, koji na prstenu ciklopentadiena sadrži dodatno supstituirane tri metilne skupine, doveo do nastanka produkta u lošijem enantiomernom omjeru od 66:34.

Ovakvi rezultati dobiveni korištenjem kompleksa **XCVI** nadmašili su selektivnosti dobivene korištenjem srodnih kompleksa rodija(III) kod kojih je najveći dobiveni enantiomerni omjer u ovoj reakciji iznosio 96:4. Zanimljivo je primjetiti da kod reakcija kataliziranih kompleksima rodija(III) preferirano nastaje suprotan enantiomer.

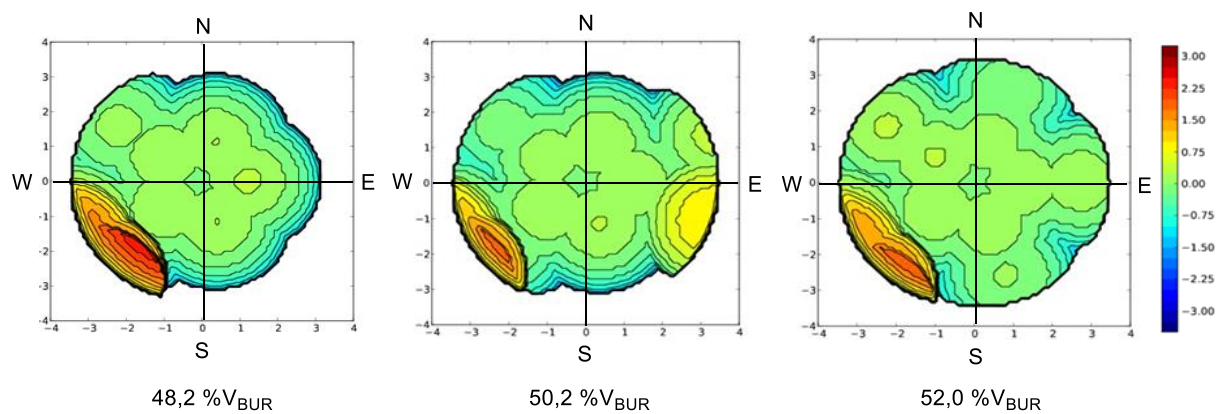
Reakcija katalizirana kompleksom **CXVI** dodatno je optimizirana te je korištenjem cezijevego pivaloata kao baze i heksafluorizopropanola kao otapala dobiven prinos od 90% bez negativnog utjecaja na visoke vrijednosti enantiomernog omjera.

Na dobivenim kompleksima provedeni su eksperimenti difrakcije X-zraka kako bi se dobio uvid u strukturu i objasnio utjecaj supstitucijskog uzorka na dobivene vrijednosti enantiomernih omjera. Uočena je bitna razlika između vrijednosti diedarskog kuta biarilnih prstenova okosnice kompleksa **XCVI** i druga dva kompleksa. Vrijednost diedarskog kuta u

slučaju kompleksa **XCVI** iznosi $76,5^\circ$ dok je u slučaju kompleksa **XCIV** vrijednost tog kuta manja i iznosi $69,6^\circ$. Veća vrijednost diedarskog kuta upućuje na blago odmicanje metoksi-supstituenata i otvaranje katalitičkog džepa u slučaju kompleksa **XCVI**. Druga strukturna karakteristika koja izdvaja kompleks **XCVI** od druga dva kompleksa je izmjena položaja CO liganda na metalnom centru. Kod kompleksa **XCIV** i **XCVII** CO ligand se nalazi u ravnini u kojoj leži donji biarilni prsten okosnice ciklopentadiena dok je u slučaju kompleksa **XCVI** došlo do izmjene položaja liganada CO i I koja je očito posljedica bitno drugačijeg kiralnog okruženja.

Na Slici 31. prikazane su vrijednosti ukopanog volumena i stereotopografske mape katalitičkih džepova triju kompleksa kobalta(III) dobivene pomoću SambVca 2.0. Ukopani volumen predstavlja udio u ukupnom volumenu oko središnjeg atoma kojeg zauzima ligand, a koji je opisan zamišljenom sferom u čijem se središtu nalazi atom metala. Ukopani volumen stoga se koristi za kvantifikaciju steričkih smetnji koje su uzrokovane prisutnošću liganda. Možemo primijetiti da se vrijednost ukopanog volumena kompleksa **CXVI** nalazi između vrijednosti ukopanog volumena kompleksa **XCIV** i **XCVII** koji su pokazali lošiju stereokontrolu. Na stereotopografskim mapama katalitičkih džepova svih triju kompleksa uočava se utjecaj glomazne BINOL okosnice (eng. *backwall*) u SW kvadrantu. Ostala tri kvadranta na stereotopografskim mapama katalitičkih džepova kompleksa **CXV** i **CXVII** ne pokazuju bitne posebnosti u steričkim svojstvima. Na stereotopografskoj mapi katalitičkog džepa kompleksa **XCVI** u SE kvadrantu uočava se bitan sterički utjecaj glomazne *tert*-butilne skupine.

Prvi bitan korak koji utječe na stereoselektivnost ovakve reakcije je nastanak rodacikličkog međuprodukta koji je kontroliran prisutnošću glomazne okosnice ciklopentadiena. Drugi bitan korak je umetanje stirena u strukturu takvog međuprodukta i nastanak sedmeročlanog rodacikličkog međuprodukta koji je u slučaju kompleksa **XCVI** daleko bolje kontroliran jer je prilazak stirena zbog stereoelektronskog odbijanja pod utjecajem skupina u južnoj hemisferi daleko manje vjerojatan od prilaska stirena sa sjeverne strane. Nedostatak takve kontrole u slučaju kompleksa **XCIV** i **XCVII** očituje se lošijim enantiomernim omjerima produkata.⁴⁸



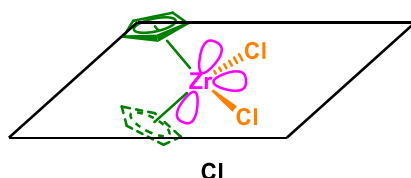
Slika 31. Stereotopografske mape katalitičkih džepova kompleksa XCV, XCVI, XCVII.

2.6. Pregled kemije cirkonijevih spojeva

Cirkonij je prijelazni metal koji se zajedno uz titanij i hafnij nalazi u četvrtoj odnosno IVb skupini periodnog sustava elemenata. Spojeve cirkonija u prirodi prate spojevi hafnija, a potreba za njihovim odvajanjem uzrokuje probleme u proizvodnji cirkonijevih spojeva. Bez obzira na to, radi se o jednom od najjeftinijih prijelaznih metala.

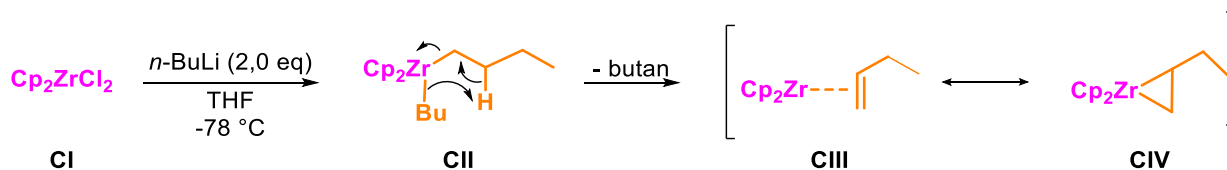
Cirkonij se u svojim spojevima najčešće nalazi u oksidacijskom stanju +IV. Komercijalno najdostupniji spoj cirkonija u kojem se cirkonij nalazi u oksidacijskom stanju +IV je cirkonocen diklorid, **CI** (Slika 32). Radi se o prvom poznatom organocirkonijevom spoju koji je otkriven 1954. godine, a koji se i danas najčešće koristi prilikom dobivanja cirkonocenskih derivata.

Cirkonocen diklorid je 16-elektronski d^0 cirkonijev(IV) kompleks u kojem se na atomu cirkonija nalazi nepopunjena orbitala u valentnoj ljusci (Slika 32) koja je dostupna za koordinaciju, zbog čega se cirkonocen diklorid ponaša kao Lewisova kiselina i ulazi u reakcije s Lewisovim bazama.⁴⁹

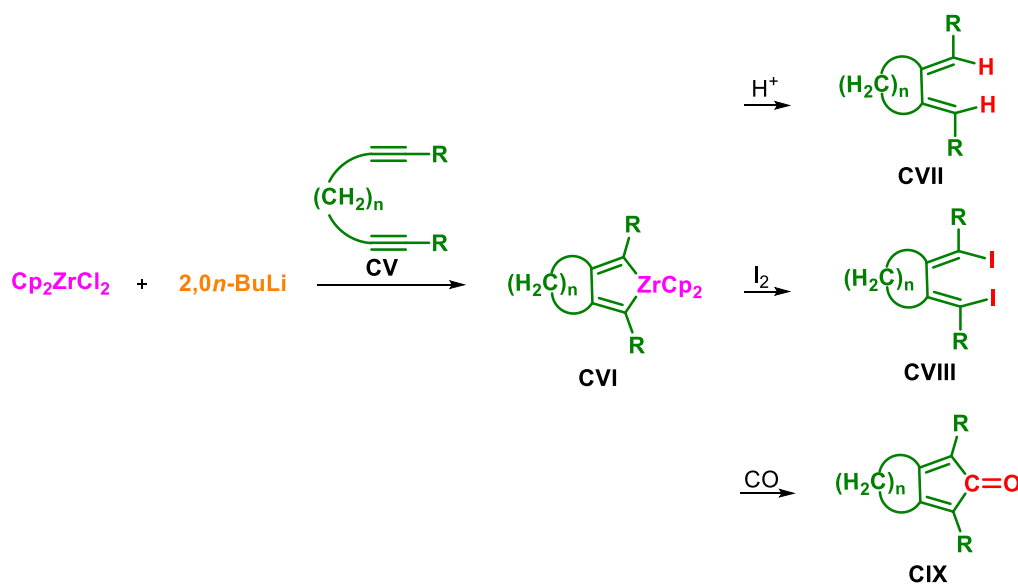


Slika 32. Strukturni prikaz cirkonocen diklorida.

Od spojeva u kojima se cirkonij javlja u oksidacijskom stanju +II možemo izdvojiti spoj koji formalno možemo zapisati formulom $ZrCp_2$. Radi se o aktivnoj vrsti Negishijevog reagensa koji se dobiva reakcijom cirkonocen diklorida s 2.0 ekv. *n*-butillitija u tetrahidrofuranu pri temperaturi od $-78\text{ }^\circ\text{C}$. U prvom koraku dolazi do supstitucije liganada na cirkonocen dikloridu pri čemu nastaje **CII** koji potom podliježe β -eliminaciji uz izdvajanje molekule butana. Tako nastala vrsta je rezonancijski hibrid kojeg možemo prikazati dvjema rezonancijskim strukturama. U strukturi **CIII**, $ZrCp_2$ je stabiliziran elektronskim parom π -donora dok se u strukturi **CIV** atom cirkonija nalazi u tročlanom prstenu cirkonaciklopropana (Slika 33).⁴⁹

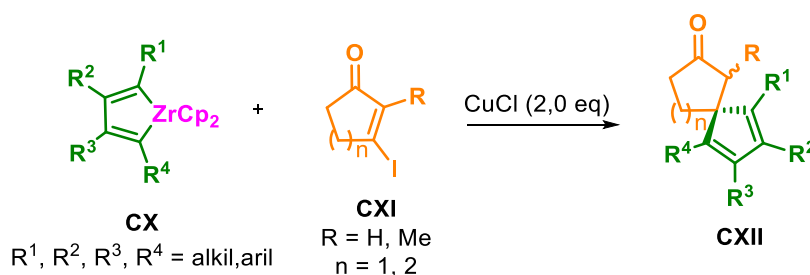
Slika 33. Priprava Negishijevog reagensa reakcijom cirkonocen diklorida s *n*-butillitijem.

Kemija organocirkonijevih spojeva uključujući Negishijev reagens detaljno je istražena u drugoj polovici 20. stoljeća pod vodstvom Ei-ichi Negishija. Između ostalog je pokazano da Negishijev reagens u reakciji s alkenima, alkinima, dienima, eninima i diinima daje odgovarajuće cirkonacikličke i cirkonabicikličke spojeve koji su nestabilni i podliježu reakcijama protolize, jodolize i karbonilacije. Na Slici 34 prikazana je reakcija diina **CV** s Negishijevim reagensom pri čemu nastaje cirkonabiciklički međuprodukt **CVI**. Protolizom **CVI** nastaje **CVII** dok jodolizom nastaje odgovarajući dijodid **CVIII**. Konačno, karbonilacijom cirkonabicikličkog međuprodukta nastaje ciklopentadienon **CIX**.^{50,51,52}



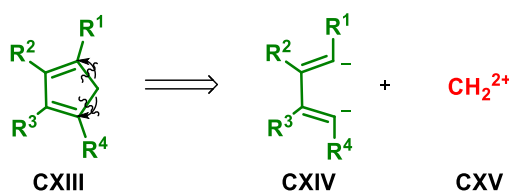
Slika 34. Protoliza, jodoliza i karbonilacija cirkonabicikličkog međuprodukta dobivenog reakcijom diina s Negishijevim reagensom.

Promotrimo li reakciju cirkonabicikličkog međuprodukta **CVI** s molekulom ugljikova monoksida u kojoj nastaje ciklopentadienon **CIX**, možemo pretpostaviti da molekula ugljikovog monoksida nije jedini jednostavni gradivni blok čijom reakcijom s odgovarajućim cirkonacikličkim spojem mogu nastati sintetski zanimljive molekule. Takav pristup možemo uočiti u mnogim radovima Takahashija i suradnika koji su na primjer reakcijom cirkonaciklopentadiena **CX** s 3-jodcikloenonima **CXI** u prisutnosti bakrovog(I) klorida pripremili velik broj spirocikličkih spojeva **CXII** (Slika 35).⁵³



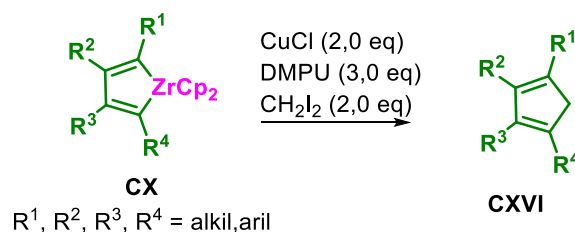
Slika 35. Reakcija tetrasupstituiranog cirkonaciklopentadiena s 3-jodcikloenonom potpomognuta bakrovim(I) kloridom.

Provedemo li retrosintetsku analizu ciljne molekule **CXIII** na način da ugljik-ugljik veze pocijepamo heterolitički, kako je to prikazano na Slici 36, kao retrone ćemo dobiti vinilni karbanion **CXIV** i metilenijev kation **CXV** iza kojih stoje logični sintetski ekvivalenti, a to su cirkonaciklopentadien i diiodmetan.



Slika 36. Retrosintetska analiza molekule tetrasupstituiranog ciklopentadiena.

Sinteza ciklopentadiena reakcijom cirkonaciklopentadiena s diiodmetanom već je opisana u literaturi. Na primjer sinteza tetrasupstituiranih ciklopentadiena **CXVI** reakcijom unakrsnog povezivanja cirkonaciklopentadiena **CX** dobivenog *in situ* s diiodmetanom u reakciji potpomognutoj bakrovim(I) kloridom u prisutnosti DMPU (Slika 37).⁵⁴



Slika 37. Sinteza tetrasupstituiranih ciklopentadiena unakrsnim povezivanjem cirkonaciklopentadiena s diiodmetanom.

Literaturno poznate reakcije dobivanja cirkonabicikličkih spojeva i njihovo unakrsno povezivanje s diiodmetanom koje su opisane na Slikama 34 i 37 u ovom su diplomskom radu korištene s ciljem dobivanja kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada kako je to opisano u nastavku ovog teksta.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Ukoliko nije drugačije naznačeno, otapala korištena u reakcijama bila su analitičke ili HPLC čistoće. Korišteni tetrahidrofuran dodatno je predestiliran u prisutstvu elementarnog natrija i benzofenona. Kod smjesa otapala sastav je izražen u obliku volumnih omjera. Ukoliko nije drugačije naznačeno, sve korištene vodene otopine bile su zasićene. Reagensi su korišteni izravno kako su isporučeni od glavnih dobavljača kemikalija.

Kolonska kromatografija provodila se na stupcu korištenjem silikagela (Merck, veličina 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 kiselim vodenom otopinom cerijevog amonijevog molibdata ili *p*-anisaldehida. Otopina cerijevog amonijevog molibdata za vizualizaciju pripravljena je otapanjem amonijevog molibdata (24 g) i cerijevog sulfata dihidrata (1 g) u vodenoj otopini sumporne kiseline dobivenoj miješanjem koncentrirane sumporne kiseline (30 mL) i destilirane vode (400 mL). Otopina *p*-anisaldehida za vizualizaciju pripravljena je miješanjem apsolutnog etanola (350 mL), koncentrirane sumporne kiseline (17,5 mL), ledene octene kiseline (5 mL) i *p*-anisaldehida (7 mL).

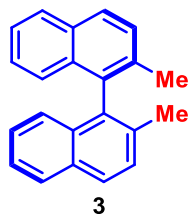
NMR spektri snimljeni su na Bruker Avance 600 MHz i 300 MHz spektrometrima, snimajući pri 150,92 MHz za ¹³C i 600,13 MHz za ¹H jezgru. Kemijski pomaci izraženi su u ppm vrijednostima s obzirom na signal tetrametilsilana (TMS). ¹H spektri asignirani su na sljedeći način: ¹H NMR (frekvencija spektrometra, otapalo, temperatura): δ kemijski pomak/ppm (multiplicitet, *J* – konstante sprege, broj protona). ¹³C spektri asignirani su na sljedeći način: ¹³C NMR (frekvencija spektrometra, otapalo, temperatura): δ kemijski pomak/ppm. Skraćene oznake multipliciteta su: s – singlet; d – dublet; t – triplet; q – kvartet; m – multiplet; dd – dublet dubleta; ddd – dublet dubleta dubleta. Multipleti su zabilježeni u smjeru smanjenja veličine konstante sprege. Asignacija spektara potpomognuta je korištenjem 2D tehnika i provođenjem NOESY eksperimenata. Spektri su snimljeni pri 298 K.

MS spektri snimljeni su na instrumentu Shimadzu LC/MS-2020. Temperature taljenja (m.p., *melting points*) određene su elektrotermalnim 9100 uređajem u otvorenim kapilarama.

3.2. Sinteza diina koji na položajima 3 i 3' okosnice (*R*)-BINOL-a ne sadrže dodatne supstituente

3.2.1. Sinteza (*R*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalena (**3**)

U okrugloj tikvici od 250 mL otopljen je (*R*)-BINOL (5,73 g, 20,0 mmol) u diklormetanu (50,0 mL). Otopina je propuhana argonom te je pod strujom argona dodan trietilamin (8,45 mL, 60,6 mmol). Reakcijska smjesa ohlađena je na -78 °C te je dodan anhidrid trifluormetansulfonske kiseline (7,5 mL, 84,0 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 2 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,89$). Reakcijska smjesa obrađena je otopinom klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol L}^{-1}$) nakon čega je vodena faza ekstrahirana heksanom (tri puta). Organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, a potom sušene preko natrijevog sulfata i profiltrirane. Otopina produkta uparena je na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt upotrijebljen je bez pročišćavanja kako slijedi u nastavku teksta. U okrugloj tikvici od 500 mL prethodno opisani produkt otopljen je u dietil-eteru (20,0 mL). U otopinu je dodan dikloro[1,3-bis(difenilfosfino)propan]nikal (0,6500 g, 1,23 mmol) te je dobivena suspenzija dobro propuhana argonom. Suspenzija je ohlađena na 0 °C te je pod strujom argona dodana otopina metilmagnezijevog-jodida u dietil-eteru (26,0 mL, 78,0 mmol, $c(\text{MeMgI, reagens}) = 3 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa obrađena je opreznim dodavanjem vodene otopine klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol L}^{-1}$) nakon čega je profiltrirana. Filtrat je ekstrahiran dietil-eterom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te koncentrirane na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietil-eter = 20:1, $R_f = 0,84$). Dobiveno je 5,18 g (92 %) produkta **3** u obliku bijele krutine.



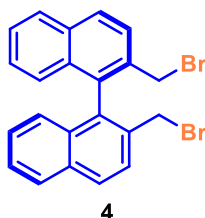
m.p. = 88,3 – 89,4 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7,88 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,03 (s, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 135,1, 134,3, 132,8, 132,2, 128,7, 127,9, 127,4, 126,1, 125,6, 124,9, 20,0.

3.2.2. Sinteza (R)-2,2'-bis(brommetil)-1,1'-binaftalena (4)

U okrugloj tikvici od 250 mL otopljen je spoj **3** (2,74 g, 9,70 mmol) u tetraklorugljiku (90,0 mL). Potom su dodani *N*-bromsukcinimid (3,45 g, 19,4 mmol) i azobis(izobutilnitril) (0,1594 g, 0,970 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je 2 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 5:1, R_f = 0,90). Ohlađena reakcijska smjesa je profiltrirana te je filtrat uparen na rotacijskom uparivaču. Uparenom ostatku dodana je destilirana voda te je vodena faza ekstrahirana etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te koncentrirane na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt pročišćen je trituracijom u heksanu. Dobiveno je 2,37 g (56 %) produkta **4** u obliku svijetlo žute krutine.



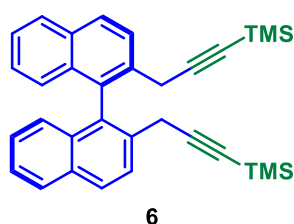
m.p. = 177,8 – 178,9.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 2H), 7,28 – 7,25 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,25 (s, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 134,2, 134,1, 133,3, 132,5, 129,4, 128,0, 127,8, 126,9, 126,8, 126,8, 32,6.

3.2.3. Sinteza (R)-2,2'-bis(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalena (6)

U Schlenkovu tikvicu od 50 mL pod strujom argona dodani su trimetilsililacetilen (1,12 mL, 7,87 mmol) i tetrahidrofuran (7,6 mL). Dobivena otopina ohlađena je na 0 °C nakon čega je polako dokapana otopina etilmagnezijevog bromida u dietil-eteru (2,66 mL, 7,98 mmol, $c(\text{etilmagnezijev-bromid, reagens}) = 3 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa potom je refluksirana 1 sat nakon čega je ohlađena na sobnu temperaturu te su dodani bakrov(I) jodid (0,1916 g, 1,00 mmol) i spoj **4** (0,88 g, 2,00 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Ohlađenoj reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina amonijevog klorida. Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietil-eter = 20:1, $R_f = 0,78$). Dobiveno je 653,3 mg (69 %) produkta **6** u obliku žute krutine.



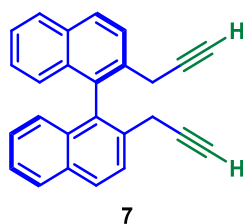
Prilikom mjerenja temperature taljenja, dolazi do raspada prije postizanja temperature taljenja.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,34 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 3,24 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 0,12 (s, 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 133,6, 132,9, 132,7, 132,3, 128,5, 128,1, 126,6, 126,6, 125,6, 125,6, 104,1, 87,3, 24,6, 0,0.

3.2.4. Sinteza (R)-2,2'-di(prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalena (7)

U okruglu tikvicu od 100 mL dodani su spoj **6** (1,6045 g, 3,379 mmol), metanol (33,8 mL), tetrahidrofuran (6,0 mL) i kalijev karbonat (2,80 g, 20,3 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa uparena je na rotacijskom uparivaču. Uparenom ostatku dodana je destilirana voda. Dobivena otopina ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene prko natrijevog sulfata, profiltrirane te koncentrirane na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietil-eter = 20:1, $R_f = 0,8$). Dobiveno je 927,2 mg (83 %) produkta **7** u obliku žute voluminozne krutine.



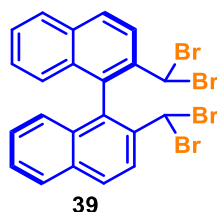
Prilikom mjerenja temperature taljenja, dolazi do raspada prije postizanja temperature taljenja.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,76 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 5,08 – 5,04 (m, 4H).

3.3. Sinteza diina supstituiranih na alfa položajima u odnosu na trostruke veze

3.3.1. Sinteza (R)-2,2'-bis(dibrommetil)-1,1'-binaftalena (**39**)

U okrugloj tikvici od 250 mL otopljen je spoj **3** (4,96 g, 17,6 mmol) u tetraklorugljiku (85,0 mL). Potom su dodani N-bromsukcinimid (33,7 g, 189 mmol) i azobis(izobutilnitril) (0,1396 g, 0,850 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,69$). Ohlađena reakcijska smjesa je profiltrirana te je filtrat uparen na rotacijskom uparivaču. Uparenom ostatku dodana je destilirana voda te je vodena faza ekstrahirana etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te koncentrirane na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt pročišćen je trituracijom u heksanu. Dobiveno je 10,10 g (96 %) produkta **39** u obliku svijetlo žute krutine.



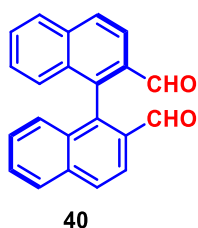
Prilikom mjerenja temperature taljenja, dolazi do raspada prije postizanja temperature taljenja.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,21 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 138,2, 133,7, 130,8, 130,6, 128,2, 127,8, 127,8, 127,5, 127,5, 126,4, 40,0. Uzorak produkta **39** sadrži određenu količinu nepoznatih nečistoća.

3.3.2. Sinteza (R)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dikarbaldehida (**40**)

U okruglu tikvicu od 500 mL dodani su spoj **39** (5,68 g, 9,50 mmol), tetrahidrofuran (82 mL), destilirana voda (41 mL) i srebrov nitrat (7,78 g, 45,8 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je 4 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Ohlađenoj reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina natrijevog klorida ohlađena na 0 °C. Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Spojene organske faze isprane su vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata potom vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene su preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,68$). Dobiveno je 1,71 g (58 %) produkta **40** u obliku bijele voluminozne krutine.



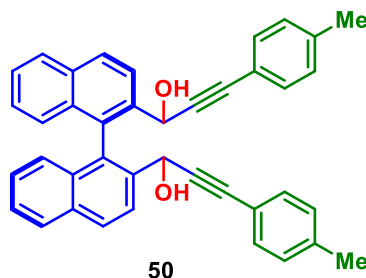
m.p. = 108,8 - 109,9 °C.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 9,62 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,65 – 7,63 (m, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,24 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 0,5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 191,1, 139,7, 135,9, 133,5, 133,3, 129,8, 129,4, 128,6, 127,9, 127,3, 122,3.

3.3.3. Sinteza 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(p-tolil)prop-2-in-1-ola) (**50**)

U okruglu tikvicu pod strujom argona dodani su *p*-tolilaceten (1,14 mL, 9,00 mmol) i tetrahidrofuran (45,0 mL). Dobivena otopina ohlađena je na -78 °C nakon čega je polako dokapana otopina *n*-butillitija u heksanu (5,64 mL, 9,00 mmol, $c(n\text{-BuLi, reagens}) = 1,6 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa pri -78 °C sljedećih sat vremena nakon čega je dodan spoj **40** (0,9311 g, 3,00 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedećih 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Ohlađenoj reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina amonijevog klorida. Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,33$). Dobiveno je 440,6 mg (27 %) produkta **50** u obliku svijetlo žute krutine.



m.p. = 96,7 – 97,9 °C

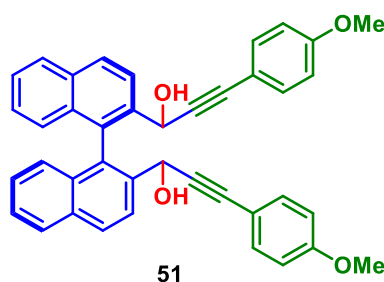
MS-ESI m/z $[M+Na]^+$ 565

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 3H), 7,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 7,16 – 7,12 (m, 4H), 7,05 – 7,02 (m, 4H), 5,36 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 2,30 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 2,21 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 139,0, 138,8, 138,4, 137,3, 133,4, 133,4, 132,9, 132,5, 132,2, 132,1, 131,7, 131,5, 129,6, 129,5, 129,0, 128,8, 128,1, 128,0, 127,1, 126,9, 126,7, 126,6, 126,5, 126,5, 125,0, 124,5, 119,5, 118,6, 88,5, 88,1, 87,3, 86,6, 62,9, 62,7, 21,5, 21,4.

3.3.4. Sinteza 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-ola) (**51**)

U dvogrlu okruglu tikvicu od 250 mL pod strujom argona dodani su 4-etinilanisol (2,17 mL, 16,8 mmol) i tetrahidrofuran (60,0 mL). Dobivena otopina ohlađena je na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nakon čega je polako dokapana otopina *n*-butilitija u heksanu (10,48 mL, 16,8 mmol, $c(n\text{-BuLi, reagens}) = 1,6\text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sljedećih sat vremena nakon čega je dodan spoj **40** (1,30 g, 4,19 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedećih 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Ohlađenoj reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina amonijevog klorida. Vodena faza ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 2:1, $R_f = 0,49$). Dobiveno je 515.5 mg (21 %) produkta **51** u obliku žute krutine.



m.p. = 96,2 – 97,1 $^{\circ}\text{C}$.

MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 597

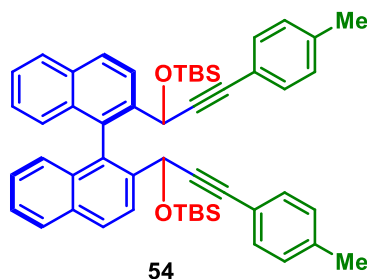
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 8,16 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 3H), 7,94 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,28 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 3H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,13 (m, 2H), 6,78 – 6,74 (m, 4H), 5,36 (d, $J = 3,1\text{ Hz}$, 1H), 5,34 (d, $J = 3,3\text{ Hz}$, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,64 (d, $J = 3,6\text{ Hz}$, 1H), 2,25 (d, $J = 3,9\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 159,9, 159,6, 138,8, 137,4, 133,4, 133,3, 133,3, 133,0, 132,9, 132,5, 132,2, 132,0, 129,6, 129,5, 128,1, 128,0, 127,1, 126,9, 126,6, 126,5, 126,5, 126,5, 125,0, 124,5, 114,7, 113,9, 113,7, 87,9, 87,4, 87,1, 86,4, 62,9, 62,7, 55,2, 55,2. U ^{13}C NMR

spektru produkta **51** dolazi do preklapanja dvaju signala atoma ugljika u aromatskoj regiji zbog čega njihovi pomaci nisu ispisani pojedinačno.

3.3.5. Sinteza 2,2'-bis(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalena (**54**)

U okruglu tikvicu od 100 mL dodani su spoj **50** (0,4229 g, 0,78 mmol), diklormetan (15 mL), imidazol (0,2444 g, 3,59 mmol) i DMAP (21,3 mg, 0,17 mmol). Tako dobivena smjesa ohlađena je na 0 °C nakon čega je dodan *tert*-butildimetilsilil-klorid (0,4702 g, 3,12 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina natrijevog hidrogenkarbonata. Vodena faza ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:dietil-eter = 20:1, $R_f = 0,67$). Dobiveno je 438,8 mg (73 %) produkta **54** u obliku bijele krutine.



m.p. = 81,9 – 82,8 °C.

MS-ESI m/z $[M+Na]^+$ 794

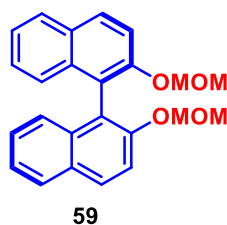
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J_1 = 8,7$, $J_2 = 5,6$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 6,7$ Hz, 2H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 2H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 8,8$ Hz, 3H), 6,79 – 6,77 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,61 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), -0,25 (s, 3H), -0,75 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 138,8, 138,3, 137,8, 137,2, 133,3, 133,2, 133,1, 132,7, 131,5, 131,2, 131,1, 128,9, 128,9, 128,8, 128,5, 128,0, 127,6, 127,6, 127,6, 126,3, 126,2, 126,0, 126,0, 125,8, 124,0, 120,1, 119,8, 90,8, 89,6, 86,9, 85,9, 62,9, 62,8, 25,8, 25,7, 21,5, 21,4, 18,1, 17,9, -4,2, -4,8, -4,9, -5,9. Na ^{13}C NMR spektru produkta **54** dolazi do preklapanja dvaju signala atoma ugljika u aromatskoj regiji zbog čega njihovi pomaci nisu ispisani pojedinačno.

3.4. Sinteza diina supstituiranih na položajima 3 i 3' okosnice (R)-BINOL-a

3.4.1. Sinteza (R)-2,2'-bis(metoksimetoksi)-1,1'-binaftalena (**59**)

U okruglu tikvicu od 250 mL pod strujom argona dodani su (R)-BINOL (4,75 g, 16,6 mmol) i tetrahidrofuran (75 mL). Dobivena otopina ohlađena je na 0 °C nakon čega je dodana disperzija natrijevog hidrida u mineralnom ulju ($w(\text{NaH}, \text{reagens}) = 60\%$, 1,46 g, 36,5 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na 0 °C sljedećih sat vremena. U reakcijsku smjesu potom je polako dokapan klormetil-metil-eter (2,77 mL, 36,5 mmol) nakon čega je reakcijska smjesa ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi 2,5 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,55$). Reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina amonijevog klorida nakon čega je dobivena smjesa uparena na rotacijskom uparivaču. Zaostala vodena faza ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane i uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen trituracijom u heksanu. Dobiveno je 4,67 g (75 %) produkta **59** u obliku bijele krutine.



m.p. = 106,9 – 108,1 °C.

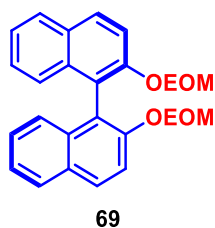
MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 (s, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 152,7, 134,0, 129,9, 129,4, 127,9, 126,3, 125,6, 124,1, 121,3, 117,3, 95,2, 55,8.

3.4.2. Sinteza (R)-2,2'-bis(etoksimetoksi)-1,1'-binaftalena (**69**)

U okruglu tikvicu od 500 mL pod strujom argona dodani su (R)-BINOL (8,58 g, 30,0 mmol) i tetrahidrofuran (135 mL). Dobivena otopina ohlađena je na 0 °C nakon čega je dodana disperzija natrijevog hidrida u mineralnom ulju (2,64 g, 66,0 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na 0 °C sljedećih sat vremena. U reakcijsku smjesu potom je polako dokapan klormetil-etil-eter (5,89 mL, 66,0 mmol) nakon čega je reakcijska smjesa ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi 2,5 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 5:1, R_f = 0,59). Reakcijskoj smjesi dodana je vodena otopina amonijevog klorida nakon čega je dobivena smjesa uparena na rotacijskom uparivaču. Zaostala vodena faza ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane i uparene na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 12,8 g (>96 %) produkta **69** u obliku svijetlo žute amorfne lako rastaljive krutine.



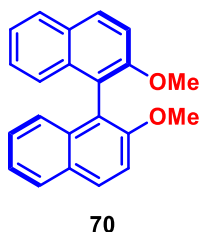
MS-ESI m/z [M+Na]⁺ 425

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7,4 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,33 (ddd, J_1 = 8,0, J_2 = 6,7, J_3 = 1,0 Hz, 2H), 7,21 (ddd, J_1 = 8,0, J_2 = 6,7, J_3 = 1,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,42 – 3,30 (m, 4H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 152,8, 134,0, 129,8, 129,3, 127,9, 126,2, 125,6, 124,0, 121,3, 117,5, 93,9, 64,0, 14,9.

3.4.3. Sinteza (*R*)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (**70**)

U okruglu tikvicu od 500 mL dodani su (*R*)-BINOL (9,00 g, 31,4 mmol), aceton (290,0 mL), kalijev karbonat (14,80 g, 107 mmol) i metil-jodid (9,78 mL, 157 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 1:1, $R_f = 0,4$). Reakcijska smjesa uparena je na rotacijskom uparivaču. Uparenom ostatku dodana je destilirana voda te je vodena faza ekstrahirana diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 6,78 g (69 %) produkta **70** u obliku svijetlo žute krutine.



m.p. = 234,3 – 235,7 °C.

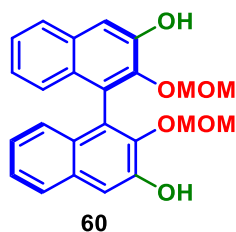
MS-ESI m/z $[M+Na]^+$ 337, m/z $[M+H]^+$ 315

1H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ 8,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ 155,0, 134,0, 129,4, 129,2, 127,9, 126,3, 125,3, 123,5, 119,6, 114,3, 56,9.

3.4.4. Sinteza (R)-2,2'-bis(metoksimetoksi)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diola (**60**)

U Schlenkovu tikvicu pod strujom argona dodani su spoj **59** (0,37 g, 1,00 mmol) i tetrahidrofuran (2,94 mL). Dobivena otopina ohlađena je na -78 °C nakon čega joj je polako dokapana otopina *n*-butilitija u heksanu (1,50 mL, 2,40 mmol, $c(n\text{-BuLi, reagens}) = 1,6 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na 0 °C sljedećih sat vremena. Nakon sat vremena, reakcijska smjesa je ponovno ohlađena na -78 °C te joj je polako dokapan triizopropilborat (0,69 mL, 3,00 mmol). Tako dobivena reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 24 sata. Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je uparena na rotacijskom uparivaču, a dobiveni upareni ostatak suspendiran je u benzenu (3,53 mL). Dobivena suspenzija ohlađena je na 0 °C nakon čega je polako dokapana 30 %-tna vodena otopina vodikovog peroksida (0,29 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je sljedeća 2 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa obrađena je hladnom vodenom otopinom natrijevog sulfita. Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 2:1, $R_f = 0,4$). Dobiveno je 165,1 mg (41 %) produkta **60** u obliku svijetlo žute krutine.



m.p. = 117,9 – 119,1 °C.

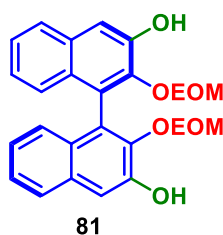
MS-ESI m/z $[M+Na]^+$ 429, m/z $[M+H]^+$ 407, m/z $[M-H]^-$ 405

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,77 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,37 (ddd, $J_1 = 8,1$, $J_2 = 6,8$, $J_3 = 1,2 \text{ Hz}$, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 2H), 4,71 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 4,63 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,38 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 148,1, 145,0, 132,1, 128,3, 126,7, 125,8, 125,7, 125,5, 124,2, 111,9, 99,7, 57,4.

3.4.5. Sinteza (R)-2,2'-bis(etoksimetoksi)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diola (**81**)

U dvogrlu okruglu tikvicu od 500 mL pod strujom argona dodani su spoj **69** (~30,0 mmol) i tetrahidrofuran (88,0 mL). Dobivena otopina ohlađena je na -78 °C nakon čega joj je polako dokapana otopina *n*-butilitija u heksanu (28,8 mL, 72,0 mmol, $c(n\text{-BuLi, reagens}) = 2,5 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na 0 °C sljedećih sat vremena. Nakon sat vremena, reakcijska smjesa je ponovno ohlađena na -78 °C te joj je polako dokapan triizopropilborat (20,7 mL, 90,0 mmol). Tako dobivena reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 24 sata. Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je uparena na rotacijskom uparivaču, a dobiveni upareni ostatak suspendiran je u benzenu (105,0 mL). Dobivena suspenzija ohlađena je na 0 °C nakon čega je polako dokapana 30 %-tna vodena otopina vodikovog peroksida (8,7 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je sljedeća 2 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa obrađena je hladnom vodenom otopinom natrijevog sulfita. Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 2:1, $R_f = 0,82$). Dobiveno je 2,04 g (16 %) produkta **81** u obliku žutog ulja.



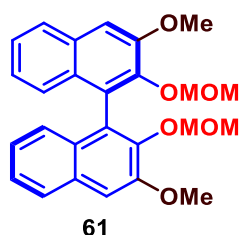
MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 433

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,76 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,37 – 7,34 (m, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 4,76 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 2H), 4,67 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 4H), 1,18 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 148,2, 145,2, 132,1, 128,3, 126,7, 125,7, 125,7, 125,6, 124,1, 111,9, 98,2, 66,0, 15,0.

3.4.6. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-2,2'-bis(metoksimetoksi)-1,1'-binaftelena (**61**)

U okruglu tikvicu dodani su spoj **60** (0,1417 mg, 0,349 mmol), aceton (3,5 mL) i kalijev karbonat (0,14 g, 1,01 mmol). Dobivena suspenzija ohlađena je na 0 °C te joj je polako dokapan metil-jodid (0,11 mL, 1,77 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa uparena je na rotacijskom uparivaču te je uparenom ostatku dodana destilirana voda. Vodena faza ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 2:1, R_f = 0,49). Dobiveno je 106,2 mg (70 %) produkta **61** u obliku bijele krutine.



m.p. = 125,1 – 126,1 °C.

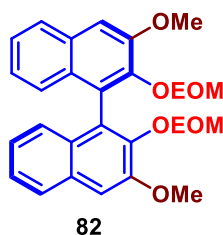
MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 – 7,34 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 4H), 4,96 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 6H), 2,58 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 152,0, 144,5, 131,3, 129,0, 126,8, 126,4, 125,3, 124,0, 107,2, 98,1, 56,0, 55,6.

3.4.7. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-2,2'-bis(etoksimetoksi)-1,1'-binaftalena (**82**)

U okruglu tikvicu dodani su spoj **81** (2,04 g, 4,70 mmol), aceton (45,0 mL) i kalijev karbonat (1,93 g, 14,0 mmol). Dobivena suspenzija ohlađena je na 0 °C te joj je polako dokapan metil-jodid (1,46 mL, 23,5 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa uparena je na rotacijskom uparivaču te je uparenom ostatku dodana destilirana voda. Vodena faza ekstrahirana je diklormetanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 5:1, $R_f = 0,27$). Dobiveno je 1,46 g (67 %) produkta **82** u obliku žute krutine.



m.p. = 129,5 – 130,4 °C.

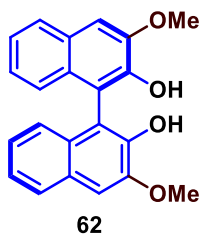
MS-ESI m/z $[M+Na]^+$ 485

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 4H), 5,00 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,91 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,02 (s, 6H), 2,99 – 2,94 (m, 2H), 2,71 – 2,66 (m, 2H), 0,57 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ 152,1, 144,6, 131,3, 129,0, 126,7, 126,4, 126,4, 125,2, 124,0, 107,2, 96,8, 64,3, 55,6, 14,3.

3.4.8. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diola (**62**)

U okruglu tikvicu od 500 mL dodani su spoj **61** (5,07 g, 11,7 mmol), tetrahidrofuran (150 mL) i vodena otopina klorovodične kiseline ($c = 3 \text{ mol L}^{-1}$, 104 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je sljedećih sat vremena. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 2:1, $R_f = 0,24$). Reakcijska smjesa obrađena je dodatkom 10 %-tne vodene otopine natrijevog hidrogenkarbonata. Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane i uparene na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 4,48 g (>96 %) produkta **62** u obliku prljavo bijele krutine. Produkt **62** u sljedećem je koraku korišten bez pročišćavanja.



m.p. = 229,0 – 230,0 °C (uz raspad).

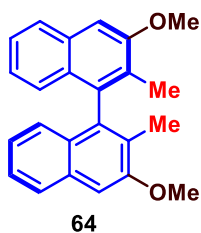
MS-ESI m/z $[M+H]^+$ 347, m/z $[M-H]^-$ 345

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,77 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 4,08 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 147,3, 143,7, 129,1, 128,9, 126,9, 124,7, 124,6, 124,1, 114,4, 106,3, 56,0.

3.4.9. Sinteza (R)-3,3'-dimetoksi-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalena (**64**)

U okruglu tikvicu od 250 mL dodani su spoj **62** (~11,7 mmol) i tetrahidrofuran (30 mL). Dobivena otopina propuhana je argonom te je pod strujom argona dodan trietilamin (4,93 mL, 35,4 mmol). Reakcijska smjesa ohlađena je na -78 °C nakon čega je dodan anhidrid trifluormetansulfonske kiseline (4,38 mL, 26,0 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 2 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom (petroleter:etil-acetat = 2:1, $R_f = 0,73$). Reakcijska smjesa obrađena je dodatkom vodene otopine klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol L}^{-1}$). Vodena faza ekstrahirana je heksanom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te uparene na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt upotrijebljen je bez pročišćavanja kako slijedi u nastavku teksta. U okrugloj tikvici je prethodno opisani produkt otopljen je u dietil-eteru (11,7 mL). U otopinu je dodan dikloro[1,3-bis(difenilfosfino)propan]nikal (0,1900 g, 0,360 mmol) te je dobivena suspenzija dobro propuhana argonom. Suspenzija je ohlađena na 0 °C te je pod strujom argona dodana otopina metilmagnezijevog-bromida u dietil-eteru (15,17 mL, 45,5 mmol, $c(\text{MeMgBr, reagens}) = 3 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na sobnoj temperaturi sljedeća 24 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa obrađena je opreznim dodavanjem vodene otopine klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol L}^{-1}$) nakon čega je profiltrirana. Filtrat je ekstrahiran dietil-eterom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, osušene preko natrijevog sulfata, profiltrirane te koncentrirane na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter:etil-acetat = 2:1, $R_f = 0,88$). Dobiveno je 2,88 g (72 %) produkta **64** u obliku bijele krutine.

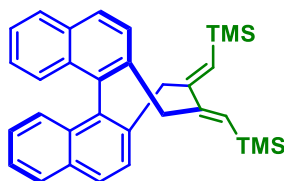


$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,78 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,02 (s, 6H), 1,92 (s, 6H).

3.5. Sinteza produkata hidrolize cirkonabicikličkih međuprodukata

3.5.1. Sinteza (R)-(4E,5E)-4,5-bis((trimetilsilil)metilen)-3,4,5,6-tetrahidrociklookta[2,1-A:3,4-A']dinaftalena (**101**)

U Schlenkovu tikvicu od 25 mL pod strujom argona dodani su cirkonocen-diklorid (0,3203 g, 1,096 mmol) i tetrahidrofuran (6 mL). Nakon što je sav cirkonocen-diklorid otopljen, otopina je ohlađena na -78 °C te je polako dokapana otopina *n*-butilitija (1,37 mL, 2,191 mmol, c (*n*-BuLi, reagens) = 1,6 mol L⁻¹). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na -78 °C sljedećih sat vremena. Nakon sat vremena u reakcijsku smjesu dodan je spoj **6** (0,4335 g, 0,913 mmol) te je reakcijska smjesa ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi 3 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa obrađena je vodenom otopinom klorovodične kiseline ($c = 1$ mol L⁻¹). Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela (petroleter, $R_f = 0,45$). Dobiveno je 230,5 mg (53 %) produkta **101** u obliku bijele krutine.



101

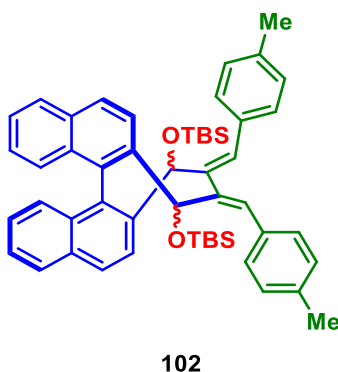
m.p. = 69,9 – 70,1 °C.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,42 – 7,40 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 3,57 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 3,20 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 0,05 (s, 18H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 160,0, 137,6, 135,1, 132,4, 132,3, 128,1, 128,0, 127,9, 127,0, 126,7, 126,0, 125,2, 40,1, 0,2.

3.5.2. *Sinteza (R)-((4,5-bis((Z)-4-metilbenziliden)-3,4,5,6-tetrahidrociklookta[2,1-A:3,4-A']dinaftalen-3,6-diil)bis(oksi))bis(tert-butildimetilsilana) (102)*

U Schlenkovu tikvicu od 25 mL pod strujom argona dodani su cirkonocen-diklorid (0,1929 g, 0,66 mmol) i tetrahidrofuran (4 mL). Nakon što je sav cirkonocen-diklorid otopljen, otopina je ohlađena na -78 °C te je polako dokapana otopina *n*-butilitija (0,83 mL, 1,32 mmol, $c(n\text{-BuLi, reagens}) = 1,6 \text{ mol L}^{-1}$). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa na -78 °C sljedećih sat vremena. Nakon sat vremena u reakcijsku smjesu dodan je spoj **54** (0,4243 g, 0,55 mmol) te je reakcijska smjesa ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi 4,5 sata. Završetak reakcije utvrđen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa obrađena je vodenom otopinom klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol L}^{-1}$). Vodena faza ekstrahirana je etil-acetatom (tri puta). Dobivene organske faze su spojene, isprane vodenom otopinom natrijevog klorida, sušene preko natrijevog sulfata te uparene na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu aluminijevog oksida (petroleter:dietil-eter = 50:1, $R_f = 0,89$). Dobiveno je 115.3 mg produkta **102** u obliku svijetlo žute krutine. Utvrđeno je da se radi o smjesi dijastereoizomera u približnom omjeru 11:2. Apsolutne konfiguracije ugljikovih atoma u alfa položajima u odnosu na dvostruke veze u oba dijastereoizomera su iste. Zaštićene hidroksilne skupine nalaze se u *cis* odnosu.



m.p. = 106,1 – 109,2 °C.

MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 795

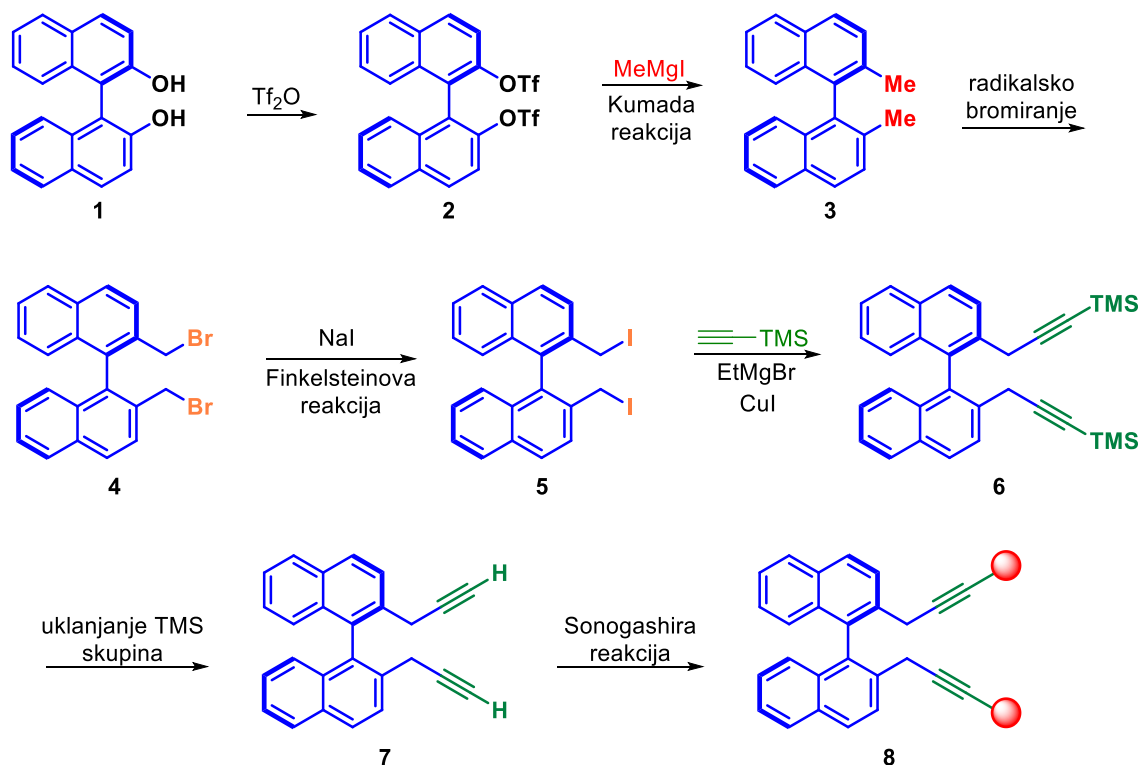
Kemijski pomaci dani su za oba dijastereoizomera. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7,98 – 7,90 (m, 0,54H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,18H), 7,79 (t, $J = 8,6$ Hz, 3H), 7,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,18H), 7,50 – 6,90 (preklapanje signala, približno 14H + 2,70H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,13 (s, 0,18H), 4,89 (s, 0,18H), 3,44 (s, 0,18H), 3,39 (s, 0,18H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 0,54H), 2,36 (s, 0,54H), 0,53 (s, 1,62H), 0,48 (s, 9H), 0,31 (s, 9H), 0,25 (s, 1,62H), -0,40 (s, 0,54H), -0,40 (s, 0,54H) -0,42 (s, 3H), -0,43 (s, 0,54H), -0,46 (s, 3H), -0,49 (preklapanje signala, približno 3H + 0,54H), -0,51 (s, 3H).

Kemijski pomaci dani su za oba dijastereoizomera. $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 150,6, 148,7, 145,6, 143,1, 141,0, 140,4, 139,8, 139,0, 138,8, 138,1, 136,6, 136,4, 136,1, 135,4, 134,9, 134,2, 133,9, 133,1, 133,0, 132,7, 132,7, 132,7, 132,6, 132,4, 131,9, 131,6, 131,3, 129,5, 129,3, 129,2, 128,8, 128,7, 128,5, 128,5, 128,0, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,6, 127,5, 127,3, 127,1, 127,1, 127,1, 126,1, 126,1, 125,7, 125,6, 125,6, 125,5, 125,3, 125,1, 124,8, 124,8, 124,5, 122,3, 74,5, 73,9, 72,2, 70,2, 57,3, 55,6, 25,9, 25,5, 25,5, 25,3, 21,3, 21,2, 21,2, 21,1, 18,3, 17,9, 17,7, -4,8, -5,0, -5,1, -5,2, -5,2, -5,3, -5,4. Na $^{13}\text{C NMR}$ spektru produkta **102** dolazi do preklapanja signala pojedinih atoma ugljika zbog čega njihovi pomaci nisu ispisani pojedinačno.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

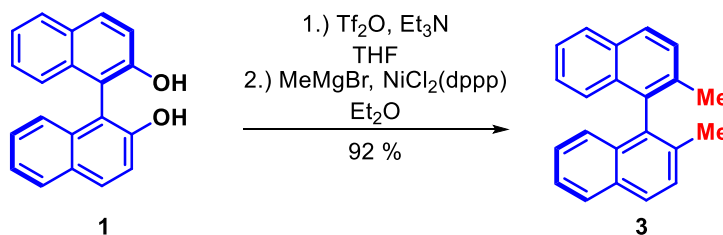
4.1. Sinteza diina koji na položajima 3 i 3' okosnice (*R*)-BINOL-a ne sadrže dodatne supstituente

Kao polazni spoj za sintezu ovakvih diina korišten je enantiomerno čist (*R*)-BINOL. Planirani sintetski put sastojao se od sedam koraka: uvođenja triflata, Kumada reakcije, radikalskog bromiranja, Finkelsteinove reakcije, sinteze diina koji na krajevima trostrukih veza sadrži TMS skupine, uklanjanja TMS skupina i Sonogashira reakcije (Slika 38).⁵⁵



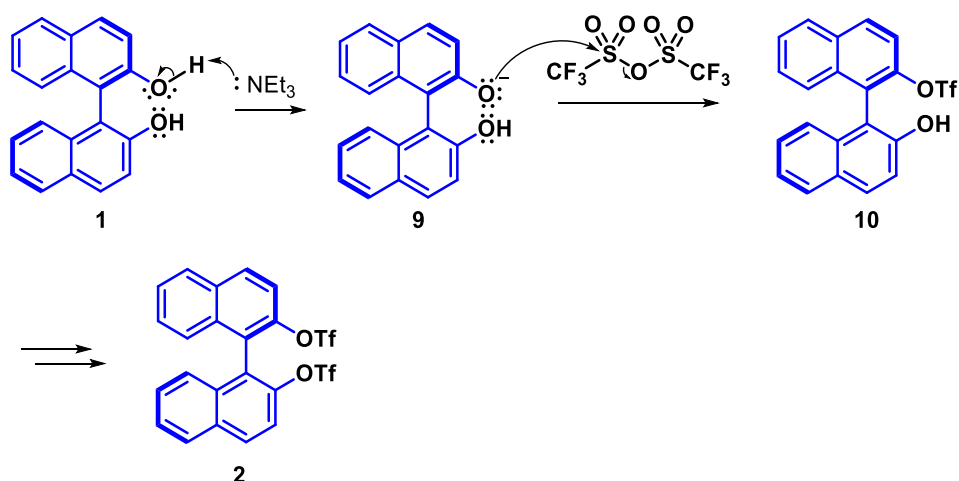
Slika 38. Planirani put sinteze diina koji na položajima 3 i 3' okosnice (*R*)-BINOL-a ne sadrže dodatne supstituente.

Reakcijom (*R*)-BINOL-a **1** s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline u prisutnosti trietilamina kao baze dobiven je **2**, ester (*R*)-BINOL-a i trifluormetansulfonske kiseline. Takav triflatni ester predstavlja aktivirani supstrat za sljedeću reakciju. Kumada reakcija je provedena bez pročišćavanja triflatnog estera, unakrsnim povezivanjem triflatnog estera s metilmagnezijevim-jodidom u prisutnosti niklovog katalizatora pri čemu je izoliran spoj **3** uz ukupno iskorištenje od 92 % (Slika 39).



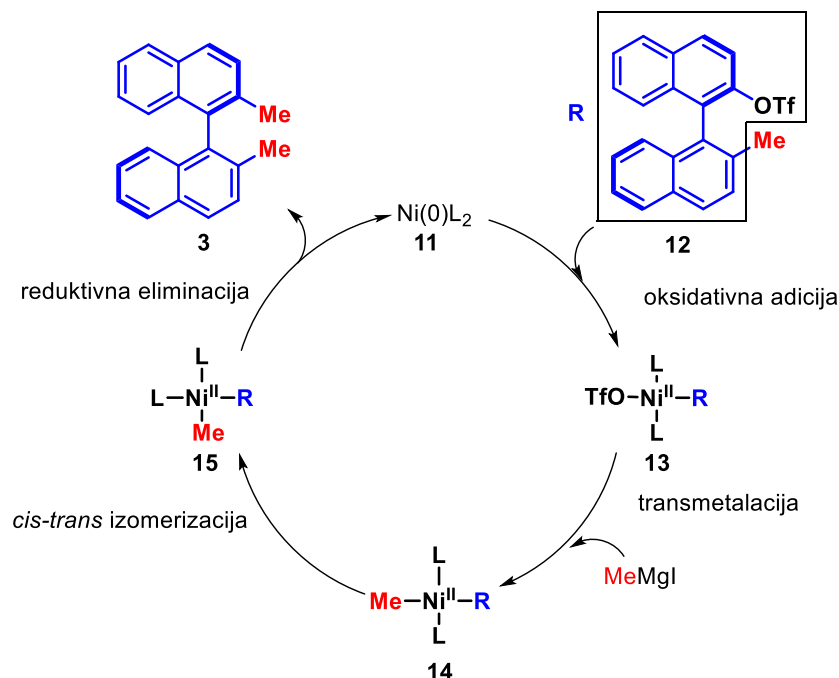
Slika 39. Reakcija aktivacije (*R*)-BINOL-a u obliku triflatnog estera **2** nakon čega slijedi Kumada reakcija uz nastanak produkta **3**.

Mehanizam nastanka triflatnog estera **2** prikazan je na Slici 40. U prvom koraku dolazi do kiselo-bazne reakcije između (*R*)-BINOL-a i trietilamina. Negativno nabijeni kisikov atom međuprodukta **9** je nukleofil i napada elektrofilni atom sumpora u molekuli anhidrida trifluormetansulfonske kiseline pri čemu dolazi do uvođenja triflatne skupine na 2 ili 2' položaj (*R*)-BINOL-a i nastanka produkta **10**. S obzirom da su hidroksilne skupine (*R*)-BINOL-a kemijski ekvivalentne, dolazi do uvođenja triflata na obje hidroksilne skupine.



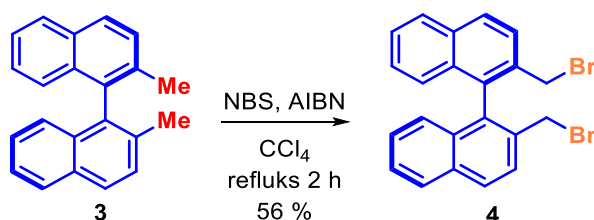
Slika 40. Mehanizam reakcije (*R*)-BINOL-a s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline u prisutnosti trietilamina.

Mehanizam Kumada reakcije prikazan je na Slici 41. Mehanizam je prikazan kao jedan katalitički ciklus katalitički aktivne vrste **11**. U prvom koraku dolazi do oksidativne adicije aktiviranog supstrata **12** na molekulu **11** pri čemu se atom nikla oksidira i prelazi iz oksidacijskog stanja 0 u oksidacijsko stanje +II. U drugom koraku međuprodukt **13** i molekula Grignardovog reagensa ulaze u reakciju transmetalacijskog tipa pri čemu nastaje međuprodukt **14** koji potom podliježe izomerizaciji dajući *cis*-izomer **15**. *Cis*-izomer **15** u procesu reduktivne eliminacije daje kao konačan produkt spoj **3** i regeneriranu katalitički aktivnu vrstu **11**.⁵⁶



Slika 41. Mehanizam Kumada reakcije.

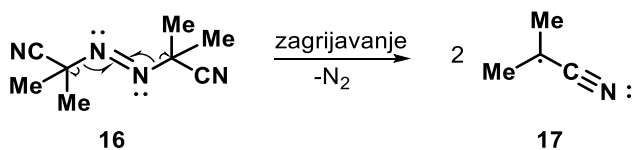
Radikaliskim bromiranjem oba benzilna položaja tako dobivenog spoja **3** dobiven je spoj **4**. Radikalско bromiranje provedeno je refluksiranjem spoja **3** u otopini *N*-bromosukcinimida u tetraklorugljiku u prisutnosti AIBN-a kao inicijatora radikala (Slika 42).

Slika 42. Reakcija radikalskog bromiranja kojom je iz spoja **3** dobiven spoj **4**.

Mehanizam takve radikalске reakcije relativno je složen, a sastoji se od tri faze: inicijacije, propagacije i terminacije.⁵⁶

Inicijacija radikalске reakcije u najjednostavnijem slučaju je proces u kojem iz neutralnih molekula nastaju radikali. U ovoj reakciji korišten je AIBN (**16**) koji se pri temperaturama većim od 60 °C raspada dajući izobutil-nitrilne radikale **17** uz izdvajanje molekule dušika (Slika 43).

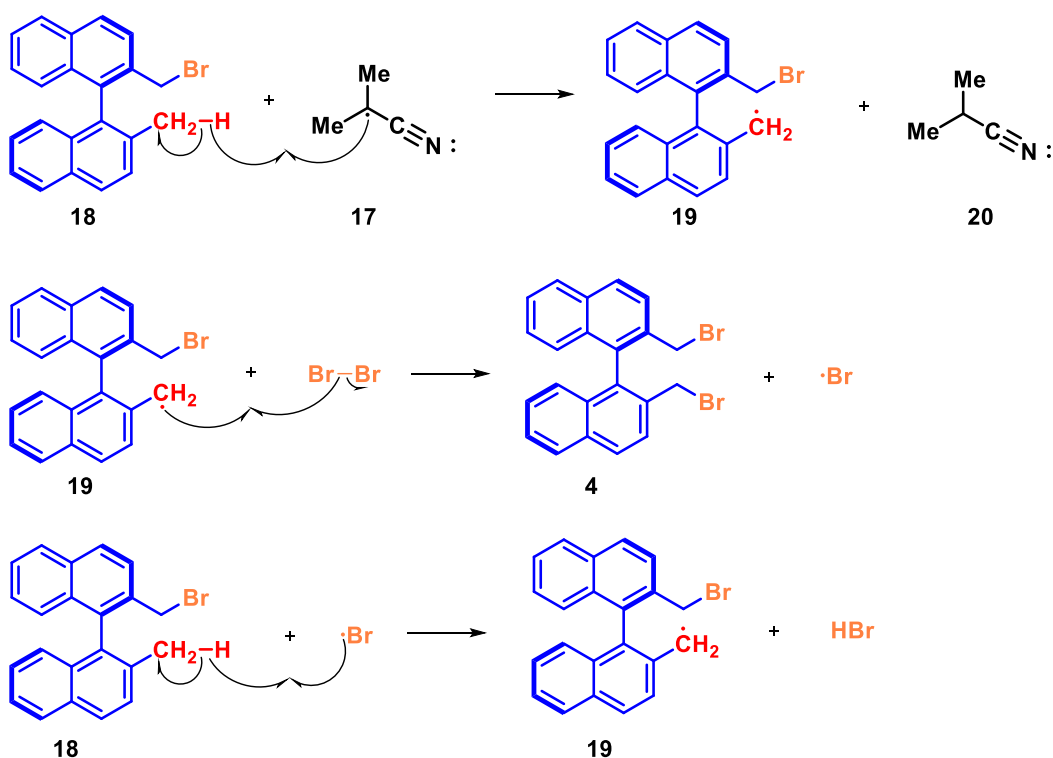
inicijacija:



Slika 43. Termički potpomognut raspad AIBN-a.

Propagacijska faza ovakve reakcije između ostalog uključuje reakcije opisane na Slici 44. Reakcijom međuprodukta **18** s izobutil-nitril radikalom **17** nastaju radikal **19** i izobutil-nitril **20**. Reakcijom radikala **19** s molekulom broma nastaju konačni spoj **4** i atomarni brom. Reakcijom međuprodukta **18** s atomarnim bromom nastaju međuprodukt **19** i bromovodik.

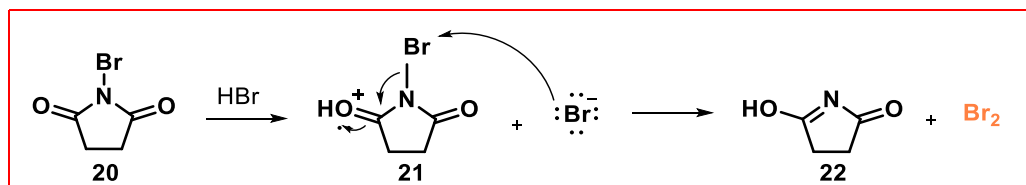
propagacija:



Slika 44. Propagacijska faza radikalne reakcije u kojoj iz spoja **3** nastaje spoj **4**.

Bromovodik nastao u propagacijskoj fazi reagira s *N*-bromosukcinimidom **20** pri čemu nastaju *N*-bromosukcinimid protoniran na kisikovom atomu **21** i bromidni anion. Bromidni anion

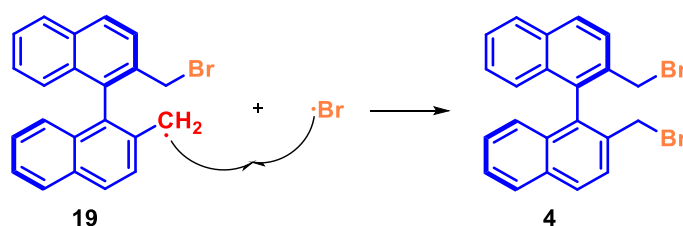
je nukleofil te ulazi u reakciju s protoniranim *N*-bromosukcinimidom pri čemu nastaju 5-hidroksi-3,4-dihidro-2*H*-pirol-2-on **22** i elementarni brom. Na ovaj način NBS služi kao stalni izvor niske koncentracije elementarnog broma (Slika 45).⁵⁶



Slika 45. Reakcija NBS-a s bromovodikom koja je odgovorna za održavanje stalne i niske koncentracije broma.

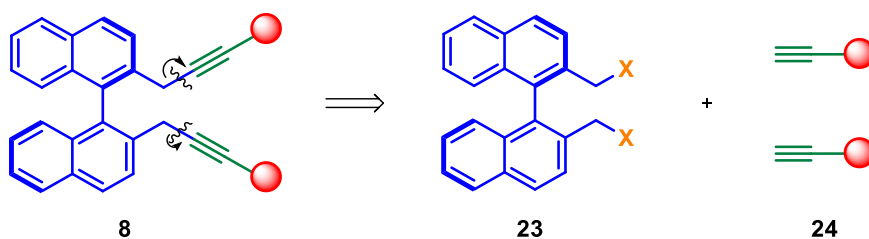
Terminacijska faza uključuje sve reakcije koje za posljedicu imaju smanjenje koncentracije radikala u sustavu. Tako na primjer uključuje reakciju u kojoj iz međuprodukta **19** i atomarnog broma nastaje željeni spoj **4** (Slika 46).

terminacija:

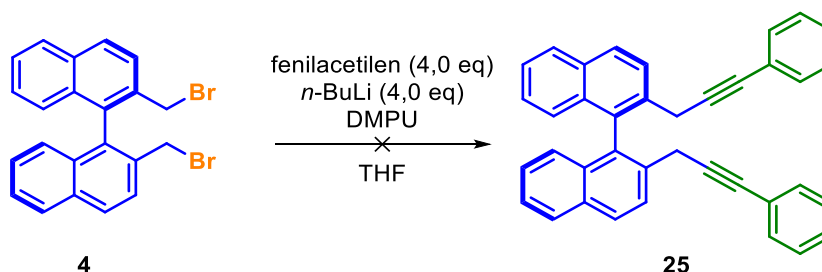


Slika 46. Terminacijska faza radikalne reakcije u kojoj iz spoja **3** nastaje spoj **4**.

Provedemo li retrosintetsku analizu diina **8**, kao logične sintetske ekvivalente dobiti ćemo dihalogenid **23** i dva ekvivalenta acetilena **24**. Za očekivati je stoga da je sinteza diina **8** moguća reakcijom dihalogenida **23** s dva ekvivalenta acetilida dobivenog deprotoniranjem acetilena **24** (Slika 47).

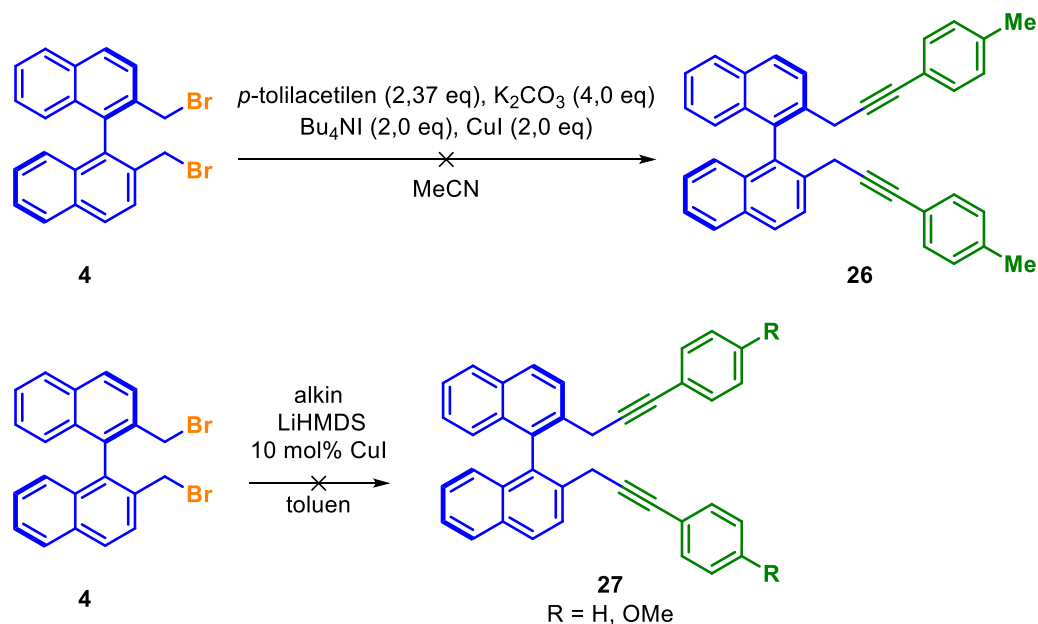
Slika 47. Retrosintetska analiza diena **8**.

Suprotno očekivanju, pokušaj sinteze diena **25** reakcijom spoja **4** s četiri ekvivalenta acetilida dobivenog deprotoniranjem fenilacetilena *n*-butillitijem u prisutnosti DMPU, nije dao očekivani produkt (Slika 48).

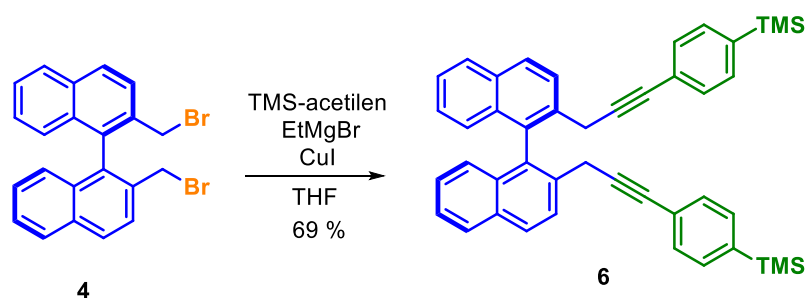
Slika 48. Pokušaj sinteze diena **25** reakcijom spoja **4** s acetilidom dobivenim deprotoniranjem fenilacetilena.

Da do očekivane S_N2 reakcije između acetilida kao nukleofila i alkil-halogenida na benzilnom položaju često ne dolazi potvrđeno je i uvidom u literaturu. U literaturi su opisane metode kojima se ovom problemu pokušava doskočiti reakcijama unakrsnog povezivanja dodatkom katalizatora na bazi paladija,⁵⁷ dodatkom bakrovog(I) jodida i korištenjem „egzotičnijih“ baza poput LiHMDS-a.⁵⁸

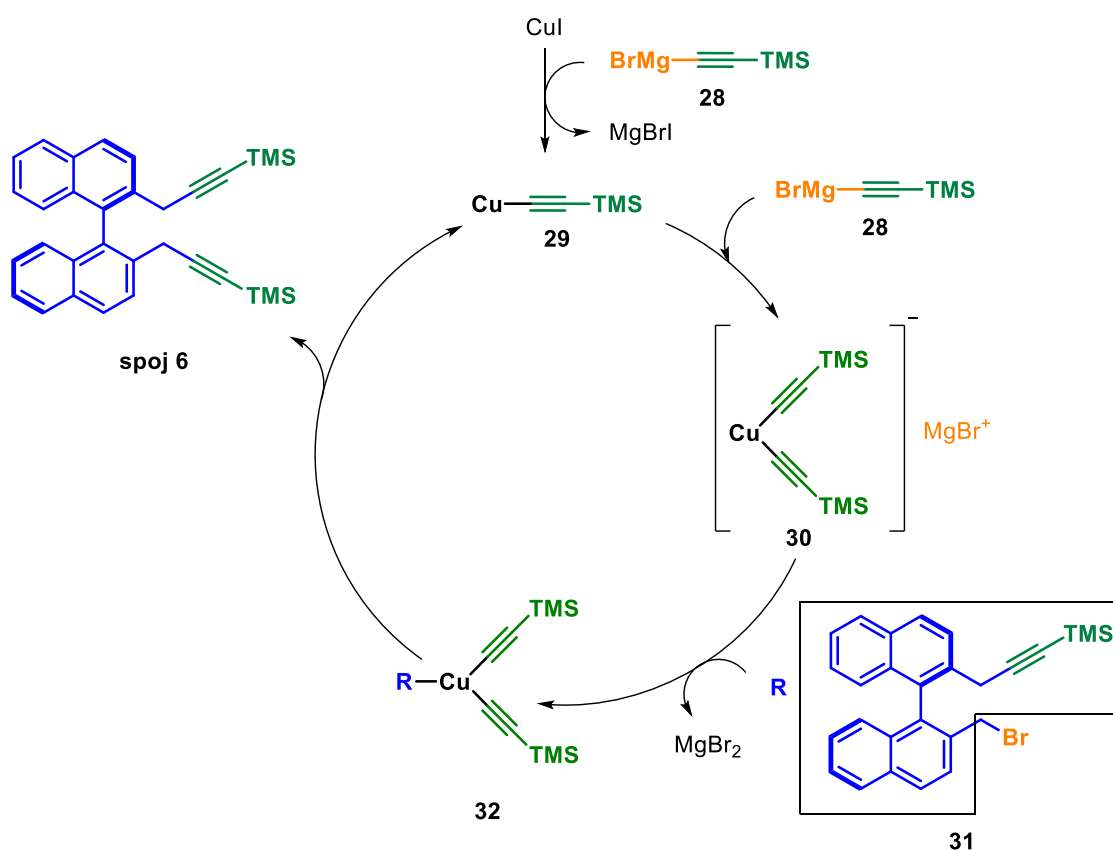
Na Slici 49 prikazani su pokušaji sinteze diena od kojih ni jedan nije rezultirao željenim produktom. Reakcija spoja **4** s *p*-tolilacetenom u prisutnosti kalijeveg karbonata kao baze, tetrabutilamonijevog jodida kao reagensa za Finkelsteinovu reakciju *in situ* i bakrovog(I) jodida u acetonitrilu nije dala željeni produkt **26**. Isto tako reakcija spoja **4** s alkinom u prisutnosti LiHMDS-a i bakrovog(I) jodida u toluenu nije dala željene produkte **27**.

Slika 49. Pokušaji sinteze diena **26** i **27**.

Sinteza spoja **6** već je ranije opisana u literaturi gdje je spoj **6** sintetiziran iz odgovarajućeg dijodida **5** u reakciji s trimetilsililacetilnom uz dodatak etilmagnezijevog-bromida i bakrovog(I) jodida. U ovom slučaju spoj **6** sintetiziran je iz odgovarajućeg dibromida tj. spoja **4** pri istim uvjetima uz iskorištenja slična iskorištenjima opisanima u literaturi (Slika 50).⁵⁵

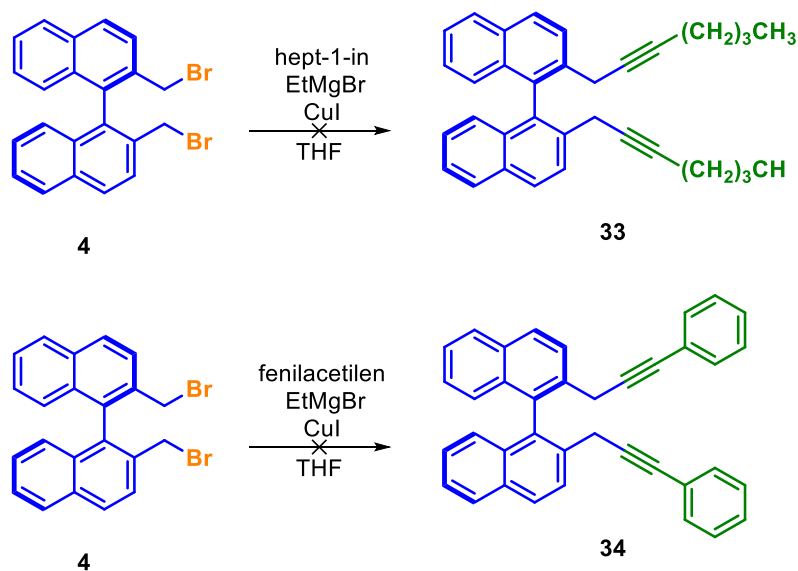
Slika 50. Reakcija u kojoj je iz spoja **4** dobiven spoj **6**.

Mehanizam ovakve reakcije nije u potpunosti razjašnjen. Na Slici 51 prikazan je pretpostavljeni mehanizam reakcije Grignardovog reagensa s alkil-halogenidom potpomognute dodatkom bakrovog(I) jodida. Odgovarajući Grignardov reagens **28** nastaje deprotoniranjem trimetilsililacetilena etilmagnezijevim bromidom. Reakcijom bakrovog(I) jodida s jednim ekvivalentom Grignardovog reagensa **28** nastaje aktivna vrsta **29** koja potom ulazi u reakciju s drugim ekvivalentom Grignardovog reagensa **28** dajući organokuprat **30**. Organokuprat **30** potom ulazi u reakciju supstitucijskog tipa s **31** pri čemu nastaje međuprodukt **32** iz kojeg u posljednjem koraku reaktivnom eliminacijom nastaju spoj **6** i regenerirana aktivna vrsta **29**.⁵⁹



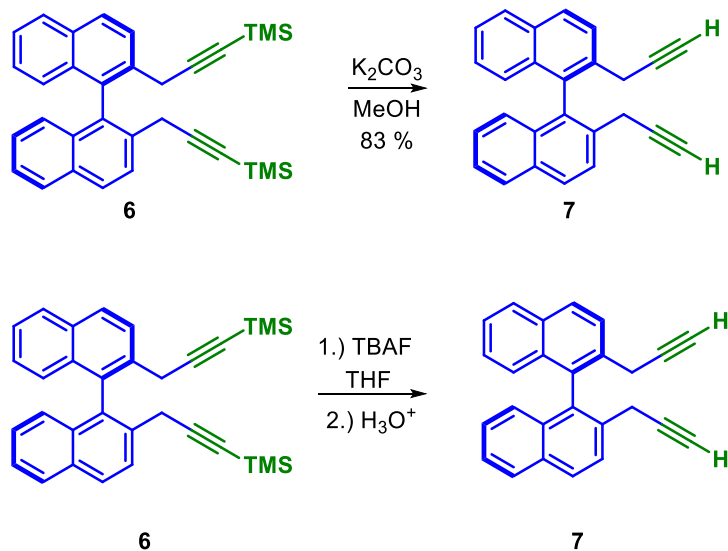
Slika 51. Pretpostavljeni mehanizam reakcije dibromida s trimetilsililacetilnom potpomognute etilmagnezijevim-bromidom i bakrovim(I) jodidom u kojoj nastaje spoj **6**.

Za razliku od reakcije u kojoj je nastao spoj **6** (Slika 50), u reakciji spoja **4** s hept-1-inom odnosno fenilacetenom u prisutnosti etilmagnezijevog-bromida i bakrovog(I) jodida nisu izolirani željeni produkti tj. diini **33** i **34** (Slika 52).



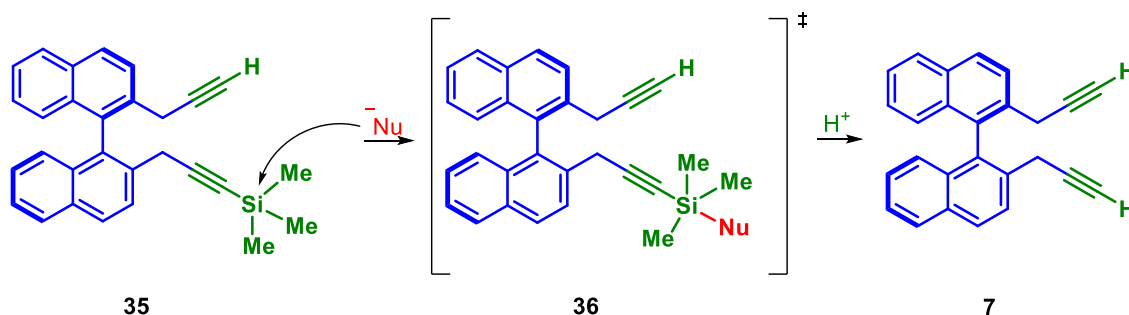
Slika 52. Pokušaji sinteze diina **33** i **34**.

Uklanjanje terminalnih trimetilsililnih skupina spoja **6** pri čemu nastaje spoj **7** uspješno je provedeno. Takvu reakciju desililacije moguće je provesti u baznim reakcijskim uvjetima dodatkom kalijevog karbonata u metanolu ili uklanjanjem pomoću fluoridnih iona reakcijom spoja **6** s tetrabutilamonijevim fluoridom (Slika 53).⁶⁰



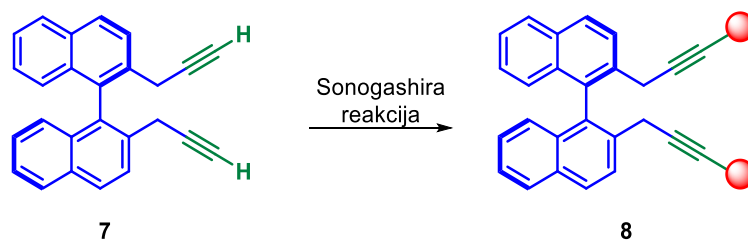
Slika 53. Reakcije uklanjanja terminalnih trimetilsililnih skupina diena **6** pri čemu nastaje terminalni diin **7**.

Mehanizam uklanjanja TMS skupina prikazan je na Slici 54. U prvom koraku kao nukleofil reagira fluoridni anion ili metoksidni anion nastao deprotoniranjem alkohola pri čemu iz **35** nastaje pentakoordinirano prijelazno stanje **36** iz kojeg konačno nastaje spoj **7**.

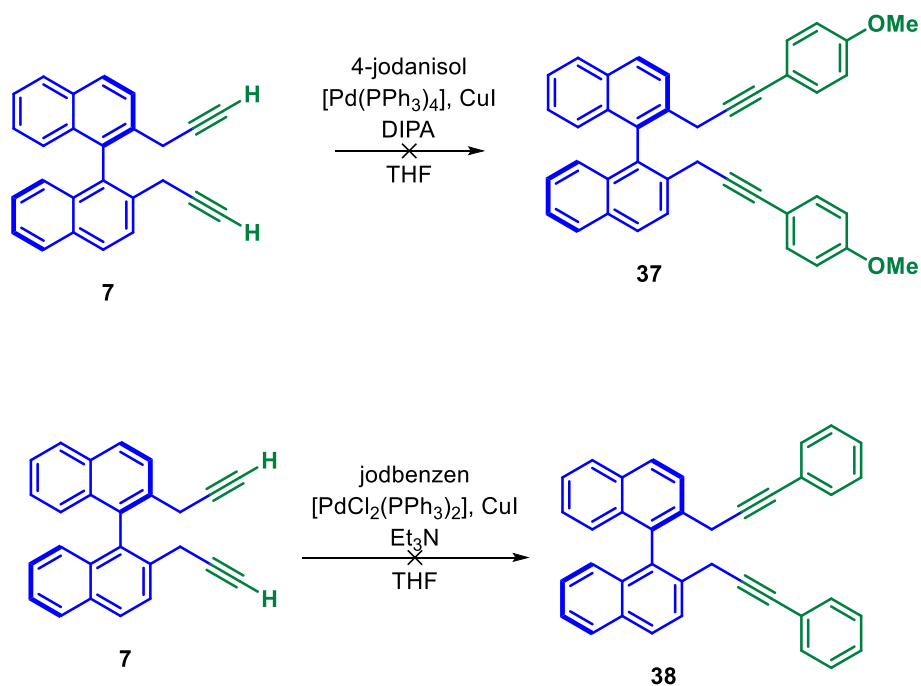


Slika 54. Mehanizam uklanjanja TMS skupina spoja **6**.

Sljedeći cilj bio je iz spoja **7** koji sadrži dvije terminalne trostruke veze Sonogashira reakcijom dobiti katalog diena **8** koji bi se mogli iskoristiti kao vrijedni prekursori u posljednjoj fazi ove metodologije (Slika 55).

Slika 55. Planirani put sinteze diina **8** Sonogashira reakcijom.

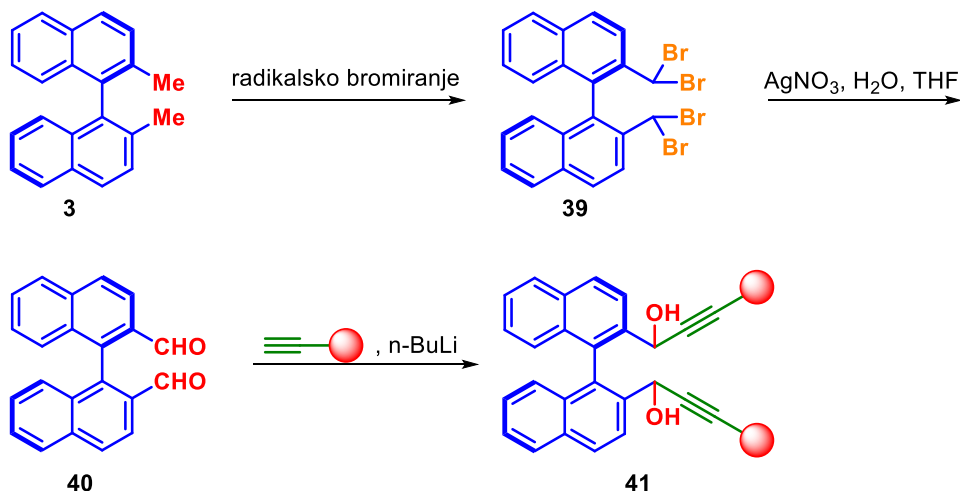
Ovakav sintetski put ipak nije ostvaren jer Sonogashira reakcijom spoja **7** s odgovarajućim aril-halogenidima ipak nije došlo do nastanka i izolacije odgovarajućih diina **37** i **38** kako je prikazano na Slici 56.

Slika 56. Pokušaj sinteze diina **37** i **38** Sonogashira reakcijom.

4.2. Sinteza diina supstituiranih na alfa položajima u odnosu na trostruke veze

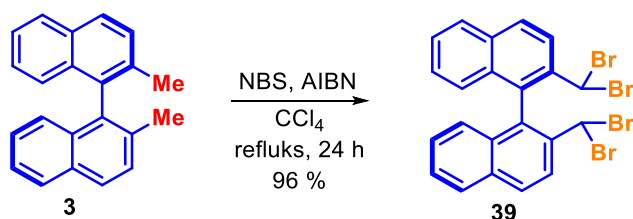
S obzirom da na prethodno opisani način nije došlo do nastanka diina koji bi se mogli iskoristiti kao prekursori u posljednjoj fazi ovakve metodologije, sljedeći pristup sastojao se od sinteze diina koji su na alfa položajima u odnosu na trostruke veze supstituirani hidroksilnim

skupinama. Sinteza takvih diina moguća je iz spoja **3** i sastoji se od tri koraka: radikalskog bromiranja, prevođenja tetrabromida u dikarbaldhid i nukleofilne adicije acetilida pri čemu nastaju odgovarajući diini (Slika 57).



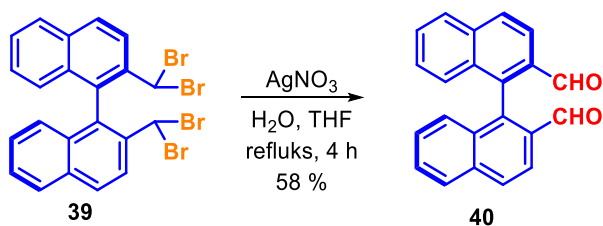
Slika 57. Planirani put sinteze diina supstituiranih na alfa položajima u odnosu na trostruke veze.

Radikalnim bromiranjem benzilnih položaja spoja **3** dobiven je spoj **39**. Radikalno bromiranje provedeno je refluksiranjem spoja **3** u otopini *N*-bromsukcinimida u tetraklorugljiku u prisutnosti AIBN-a kao inicijatora radikala uz iskorištenje od 96 % (Slika 58). Mehanizam takve radikalske reakcije ekvivalentan je prethodno opisanom mehanizmu reakcije radikalskog bromiranja spoja **3** u kojoj nastaje spoj **4**. Dobivanje željenog produkta u oba slučaja kontrolirano je vremenom reakcije i količinom dodanog *N*-bromsukcinimida.

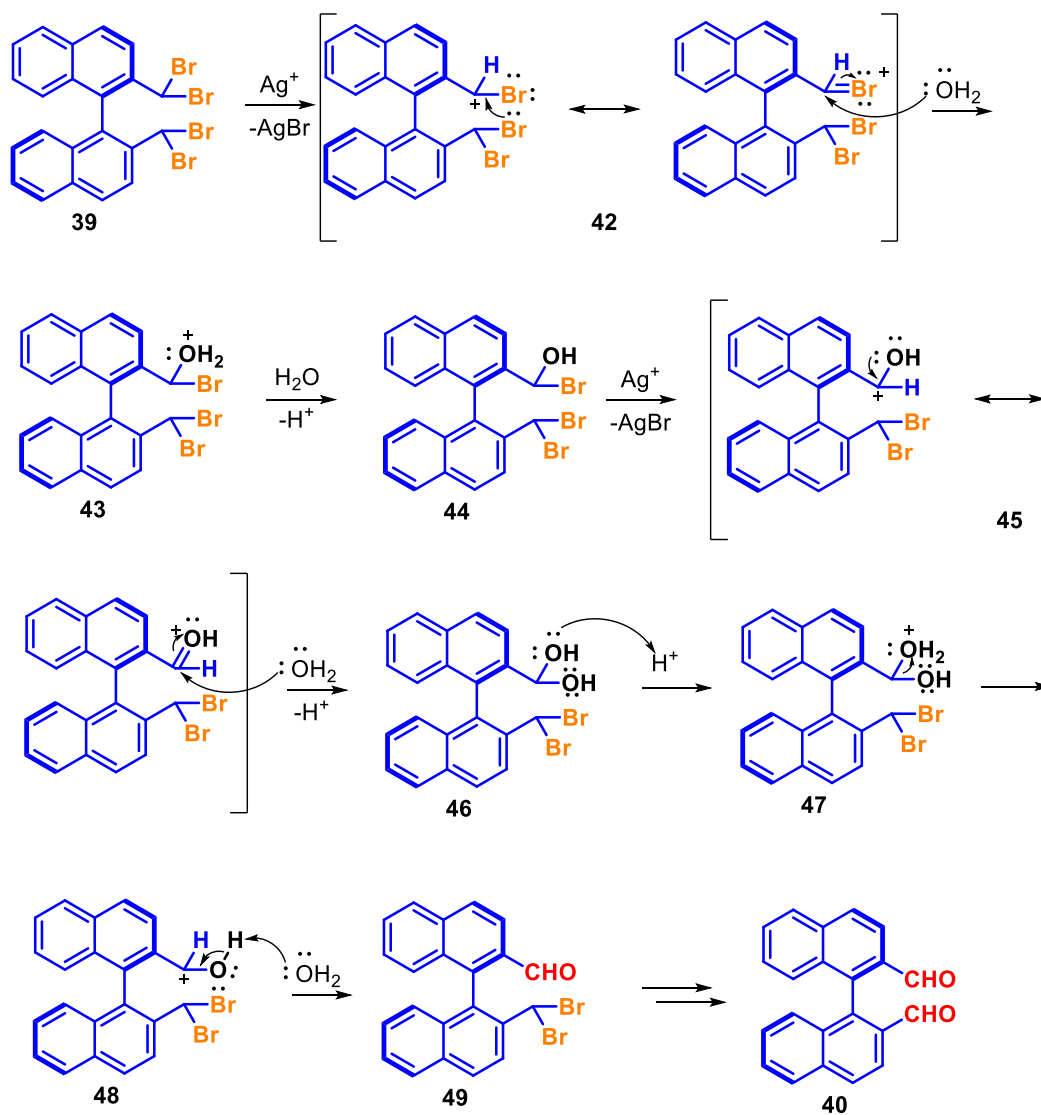


Slika 58. Reakcija radikalskog bromiranja u kojoj je iz spoja **3** dobiven spoj **39**.

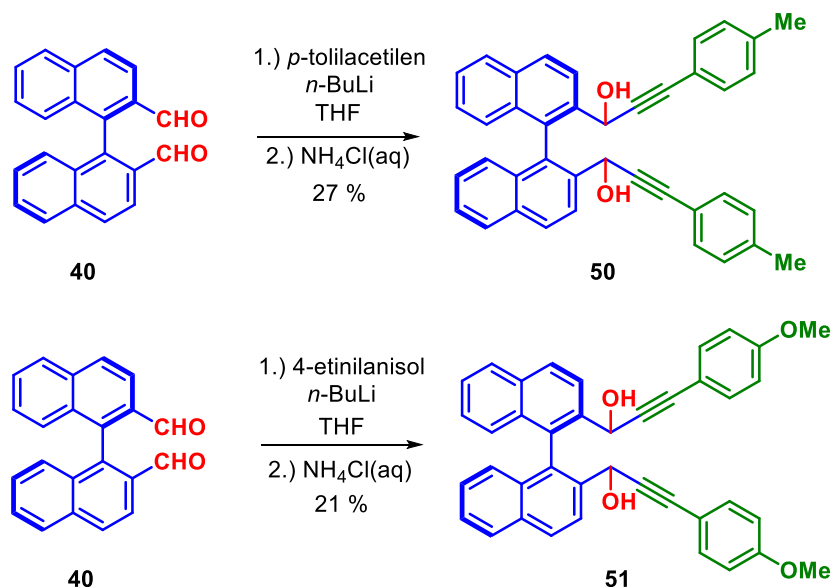
Spoj **40** dobiven je refluksiranjem spoja **39** u smjesi tetrahidrofurana i vode u prisutnosti srebrovog nitrata uz iskorištenje od 58 % (Slika 59).

Slika 59. Reakcija hidrolize spoja **39** u kojoj je dobiven spoj **40**.

Mehanizam ovakve reakcije prikazan je na Slici 60. U prvom koraku dolazi do ireverzibilnog izdvajanja bromida pri čemu iz spoja **39** nastaje karbokation **42**. Nastali karbokation rezonancijski je stabiliziran. Nukleofilnim napadom kisikovog atoma molekule vode na ugljikov atom tako rezonantno stabiliziranog karbokationa nastaje **43** koji nakon deprotoniranja daje međuprodukt **44**. Ponovnim izdvajanjem bromida iz **44** nastaje rezonancijski stabilizirani karbokation **45** koji podliježe nukleofilnom napadu atoma kisika iz molekule vode tako da nastaje međuprodukt **46**. Geminalni diol **46** nije stabilan u takvoj vodenoj otopini pa dolazi do njegovog protoniranja uz nastanak međuprodukta **47**. Izdvajanjem molekule vode nastaje protonirani aldehid **48** koji deprotoniranjem daje **49**. Reakcija se odvija na obje kemijski ekvivalentne funkcijske skupine geminalnog dibromida u molekuli spoja **39** pri čemu nastaje spoj **40**. Alternativni mehanizam koji ne uključuje nastanak geminalnog diola možemo uočiti promatranjem rezonancijski stabiliziranog karbokationa **45**. U tom slučaju umjesto nukleofilnog napada atoma kisika iz molekule vode, može doći do direktnog deprotoniranja karbokationa **45** pri čemu također nastaje **49**.

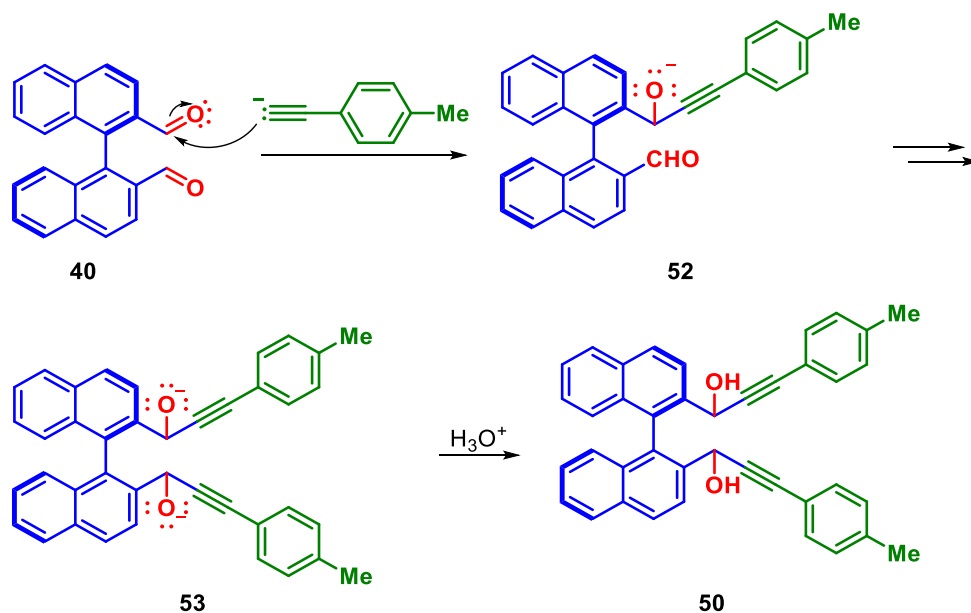
Slika 60. Mehanizam reakcije u kojoj iz tetrabromida **39** nastaje dikarbaldhid **40**.

Nukleofilnom adicijom odgovarajućih acetilida dobivenih deprotoniranjem *p*-tolilacetilena odnosno 4-etinilanisola dobiveni su diini **50** i **51** koji su na alfa položajima u odnosu na trostruke veze supstituirani hidroksilnim skupinama (Slika 61).



Slika 61. Reakcije u kojima su iz dikarbaldehida **40** dobiveni diini **50** i **51**.

Mehanizam ovakve reakcije prikazan je na Slici 62 na primjeru reakcije dikarbaldehida **40** s acetilidom dobivenim deprotoniranjem *p*-tolilacetilena. Acetilid nastao deprotoniranjem *p*-tolilacetilena reagira kao nukleofil i napada atom ugljika karbonilne skupine pri čemu nastaje međuprodukt **52**. Ista reakcija odvija se na obje kemijski ekvivalentne aldehydne skupine dikarbaldehida **40**. Dobiveni međuprodukt **53** protoniranjem konačno prelazi u spoj **50**.



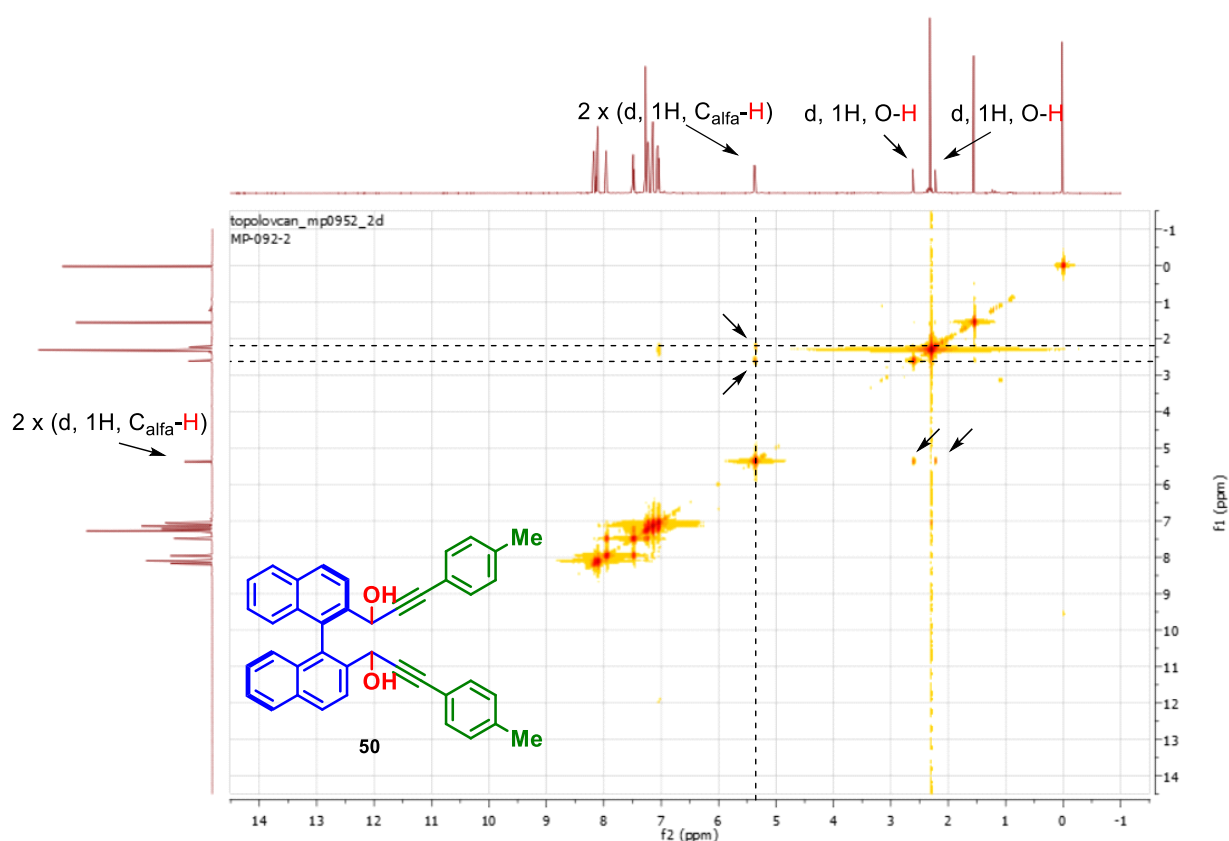
Slika 62. Mehanizam nukleofilne adicije acetilida na karbonilnu skupinu.

Reakcija nukleofilne adicije litijevog acetilida na aldehydne skupine dikarbaldhida **40** prikazana na Slici 61 nije stereoselektivna te do nukleofilnog napada acetilida može doći s obje strane ravnine u kojoj leže aldehydne skupine.⁶¹ S obzirom da ovakvom nukleofilnom adicijom acetilida nastaju dva nova stereogena središta, za očekivati je da će kao produkt nastati smjesa četiri stereoizomera koji će se međusobno odnositi kao dijastereoizomeri.

Dobiveni spoj **50** je prije karakterizacije pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela ($\eta = 27\%$). Nakon izolacije spoj **50** podvrgnut je tekućinskoj kromatografiji spregnutoj s masenom spektrometrijom (LC-MS). Kromatogram je pokazao jedan kromatografski pik pri 254 nm. Nakon ionizacije raspršenjem detektiran je signal koji pripada vrsti $[50+Na]$. Uzmemo li u obzir da stereoizomere koji se odnose kao dijastereoizomeri možemo međusobno razdvojiti zbog razlike u fizikalnim svojstvima, možemo zaključiti da je spoj **50** izoliran u obliku jednog dijastereoizomera.

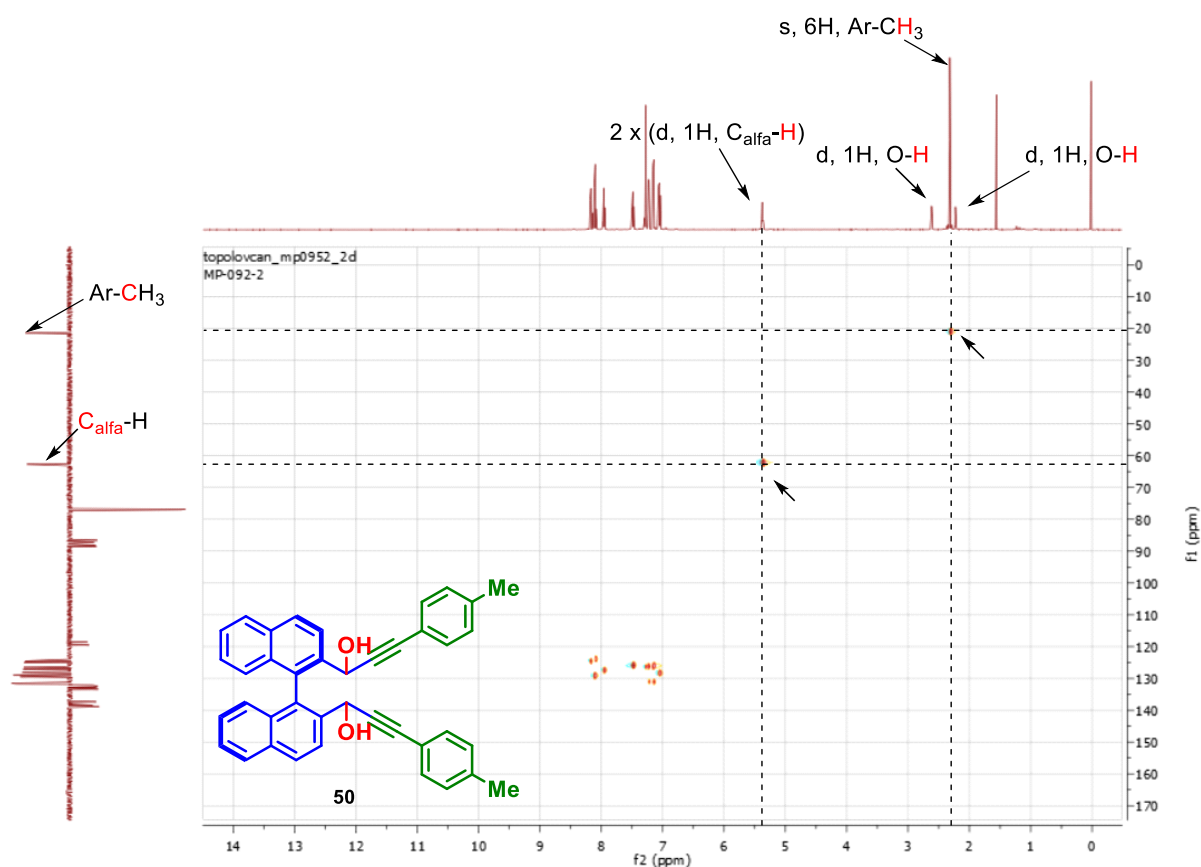
Struktura spoja **50** dodatno je proučavana višedimenzijским tehnikama spektroskopije nuklearne magnetske rezonancije (COSY, HSQC, HMBC) te provođenjem eksperimenata nuklearnog Overhauserovog efekta (NOESY).

Na Slici 63 prikazan je COSY spektar spoja **50** na kojem su istaknute sprege protona hidroksilnih skupina s protonima vezanima na ugljikove atome na alfa položajima u odnosu na trostruke veze. Takva sprega ostvarena je interakcijom kroz tri veze.



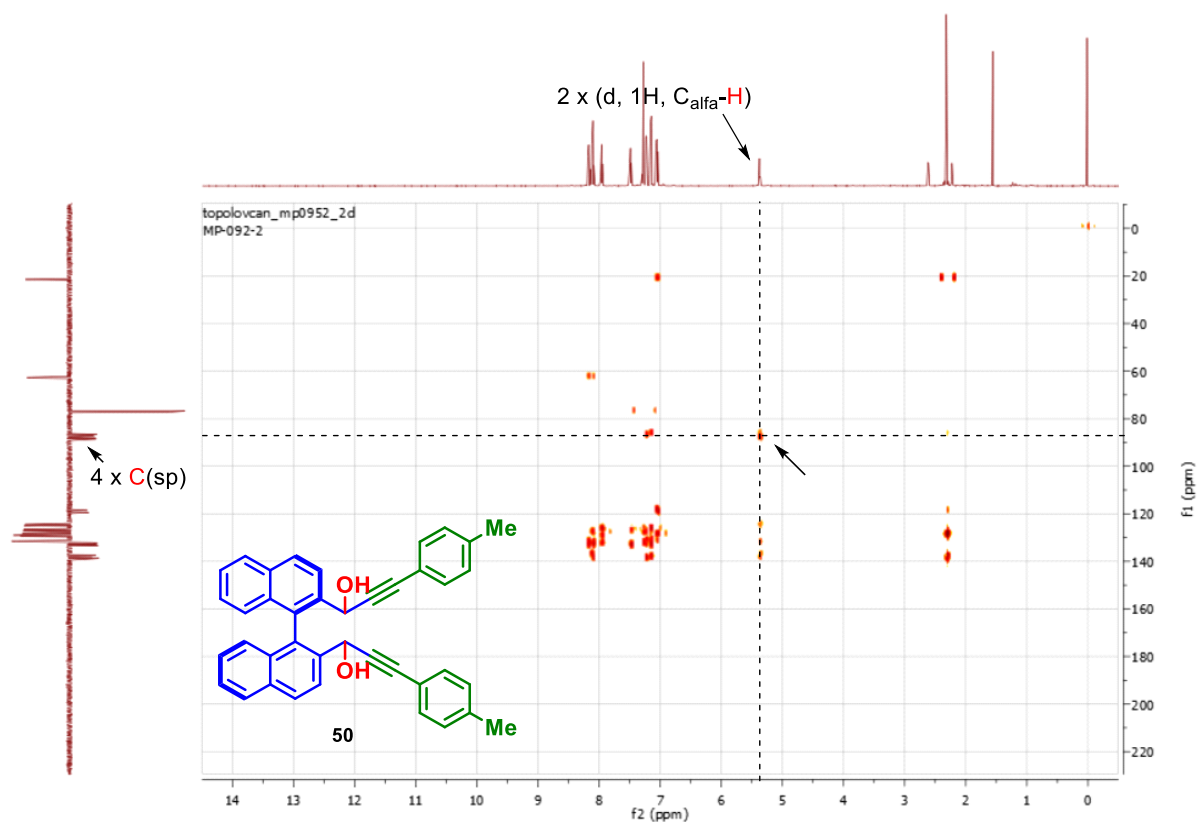
Slika 63. COSY spektar spoja **50**.

Na Slici 64 prikazan je HSQC spektar spoja **50**. Iz takvog spektra vidljivo je da su vodikovi atomi vezani na alfa položajima u odnosu na trostruke veze u sprezi s ugljikovim atomima na koje su vezani. Protoni hidrosilnih skupina nisu u sprezi s ugljikovim atomima zbog čega ih je moguće razlikovati od protona vezanih na ugljikove atome na alfa položajima u odnosu na trostruke veze.



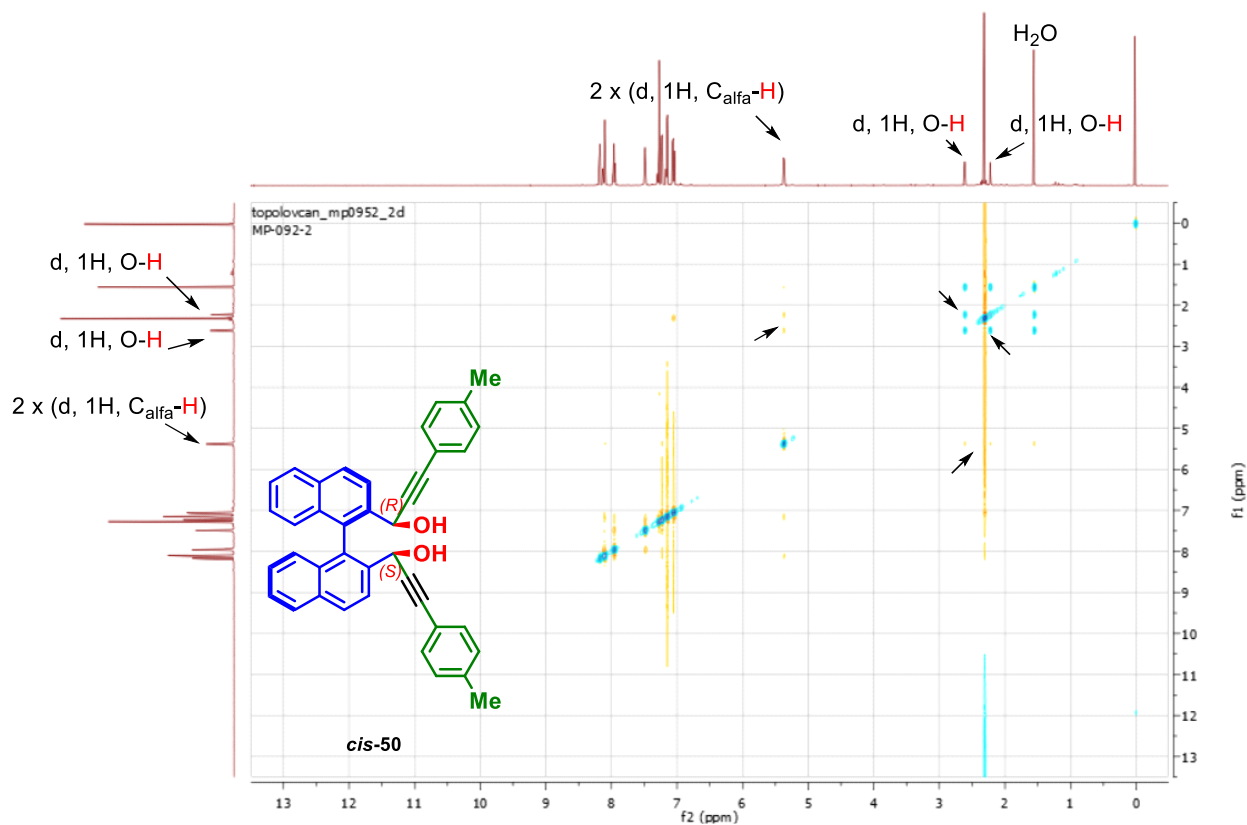
Slika 64. HSQC spektar spoja **50**.

Na Slici 65 prikazan je HMBC spektar spoja **50**. Prikazana interakcija pripada sprezi protona vezanih na ugljikove atome na alfa položajima u odnosu na trostruke veze s ugljikovim atomima trostrukih veza. Na spektru se ne vidi nikakvih interakcija protona hidroksilnih skupina s atomima ugljika.



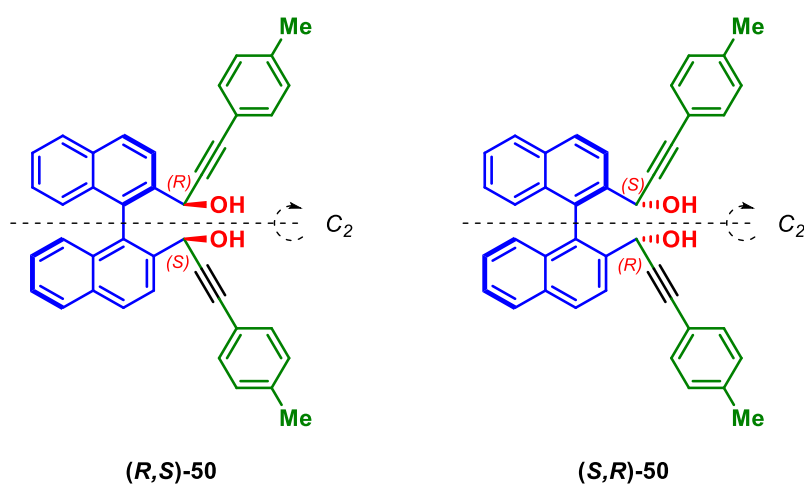
Slika 65. HMBC spektar spoja **50**.

Konačno, na Slici 66 je prikazan NOESY spektar spoja **50**. Na spektru možemo uočiti intenzivnu spregu kroz prostor protona hidroksilnih skupina koje se nalaze vezane na različitim atomima ugljika. Sprega protona hidroksilnih skupina s protonima vezanima na atomima ugljika pojavljuje se kao isprega izrazito niskog intenziteta.



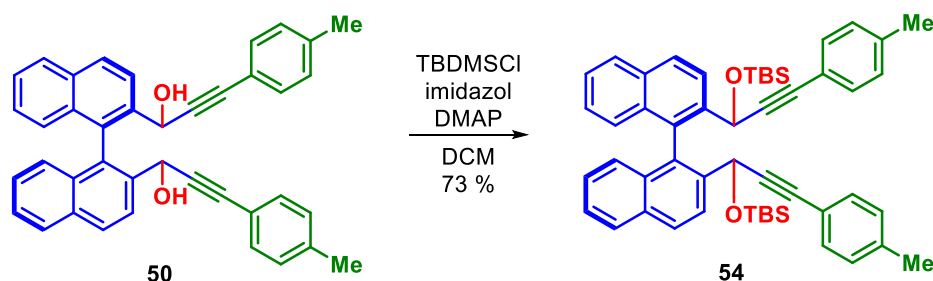
Slika 66. NOESY spektar spoja **50**.

Razmatranjem podataka dobivenih spektroskopskom karakterizacijom uključujući ^1H NMR i ^{13}C DEPT NMR spektre spoja **50** možemo zaključiti da su hidroksilne skupine vezane na atome ugljika na alfa položajima u odnosu na trostruke veze supstituirane na način da molekula spoja **50** nije simetrična s obzirom na rotaciju oko osi drugog reda. Spoj **50** stoga je izoliran kao jedan od dva moguća dijastereoizomera u kojima su hidroksilne skupine u relativnom *cis* odnosu (Slika 67).



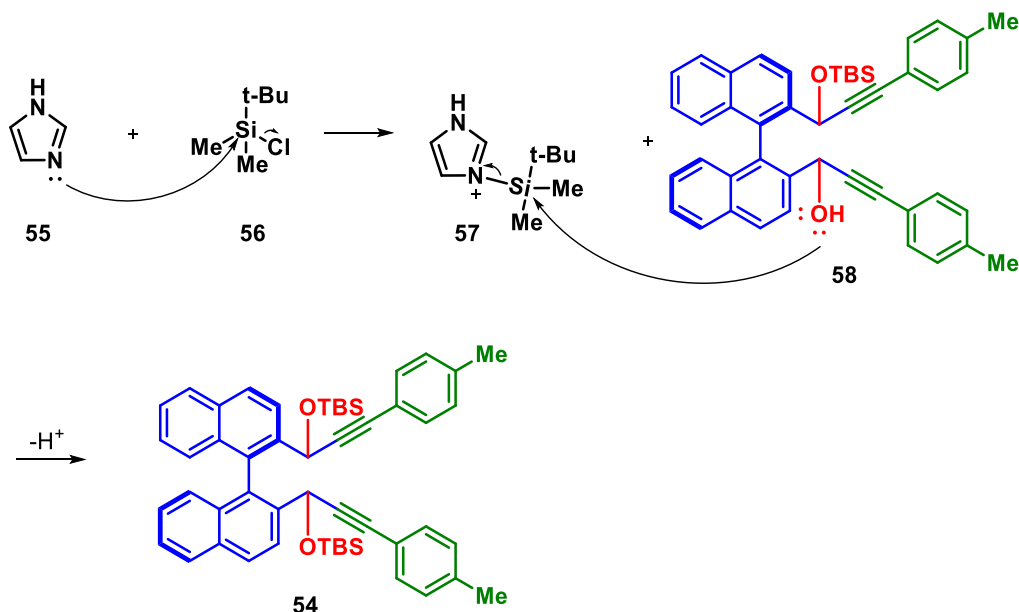
Slika 67. Dijastereoizomeri spoja **50** u kojima su hidroksilne skupine u relativnom *cis* odnosu.

Hidroksilne skupine dobivenog spoja **50** zaštićene su *tert*-butildimetilsilil eterskom zaštitom. Zaštita je uvedena reakcijom spoja **50** s *tert*-butildimetilsilil-kloridom i imidazolom u prisutnosti katalitičke količine DMAP-a u diklormetanu pri čemu je nastao spoj **54** (Slika 68).⁶²



Slika 68. Reakcija uvođenja TBS zaštite na spoj **50**.

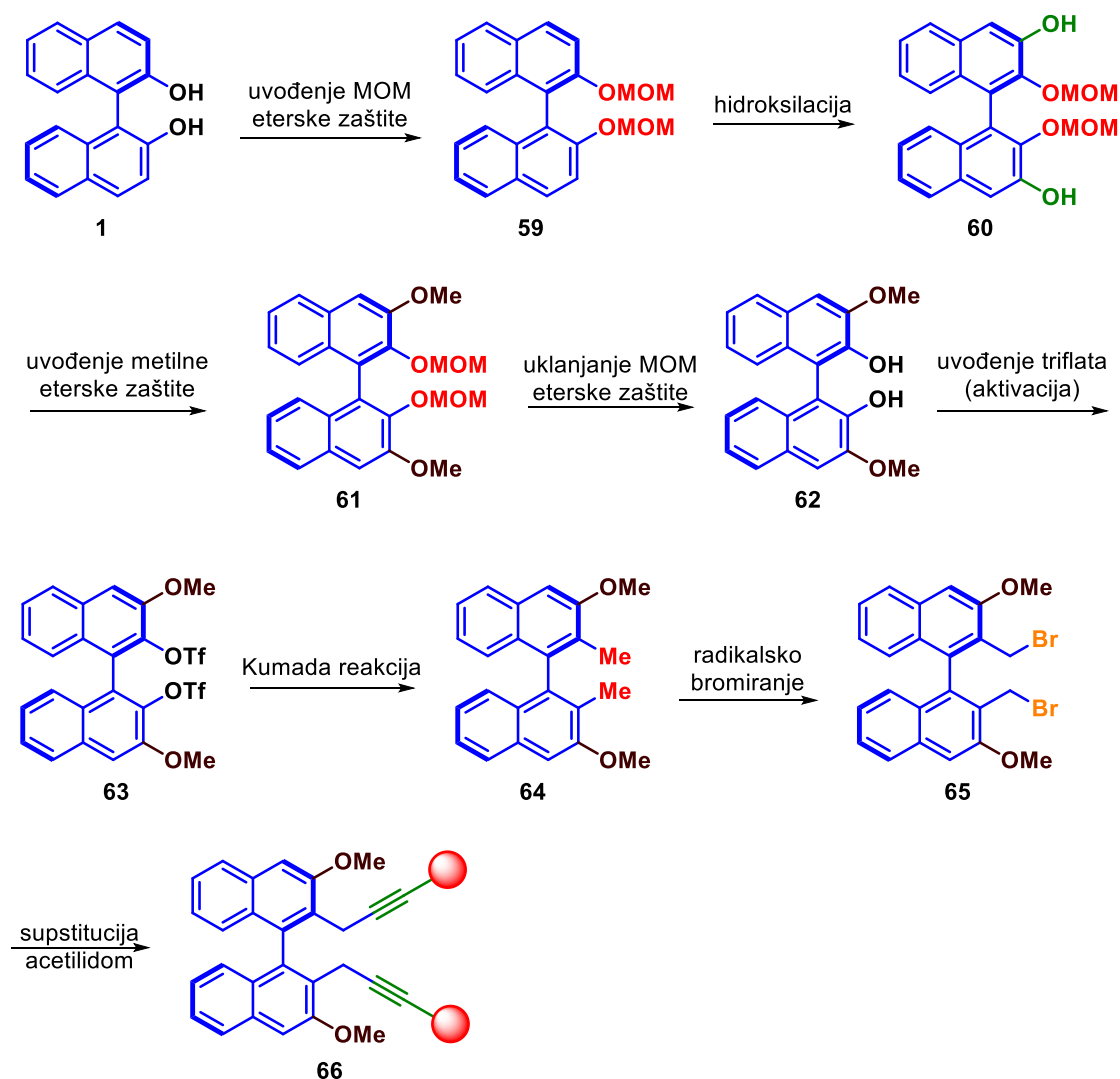
Mehanizam uvođenja TBS zaštite prikazan je na Slici 69. Reakcijom imidazola **55** s *tert*-butildimetilsilil-kloridom **56** nastaje *N*-*tert*-butildimetilsililimidazol **57**. **57** se u ovom slučaju ponaša kao reaktivan sililacijski reagens jer sadrži dobru izlaznu skupinu tj. imidazol. Nukleofilnim napadom kisikovog atoma spoja **58** kao konačni produkt nastaje spoj **54**.



Slika 69. Mehanizam uvođenja *tert*-butildimetilsililne eterske zaštite.

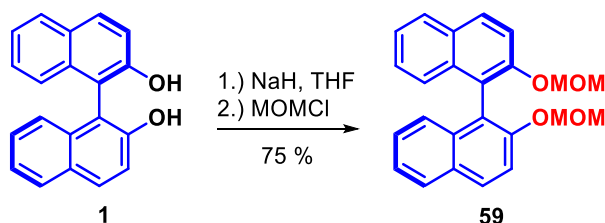
4.3. Sinteza diina supstituiranih na 3 i 3' položajima okosnice (*R*)-BINOL-a

Sintezu ovakvih diina također je moguće ostvariti polazeći od enantiomerno čistog (*R*)-BINOL-a. Sintetski put u ovom se slučaju sastoji od osam koraka: uvođenja metoksimetilne eterske zaštite, hidroksilacije 3 i 3' položaja, metiliranja na 3 i 3' položajima, uklanjanja metoksimetilne eterske zaštite, aktivacije hidroksilnih skupina, Kumada reakcije, radikalskog bromiranja i supstitucije halogenida acetilidom (Slika 70).^{17,55}



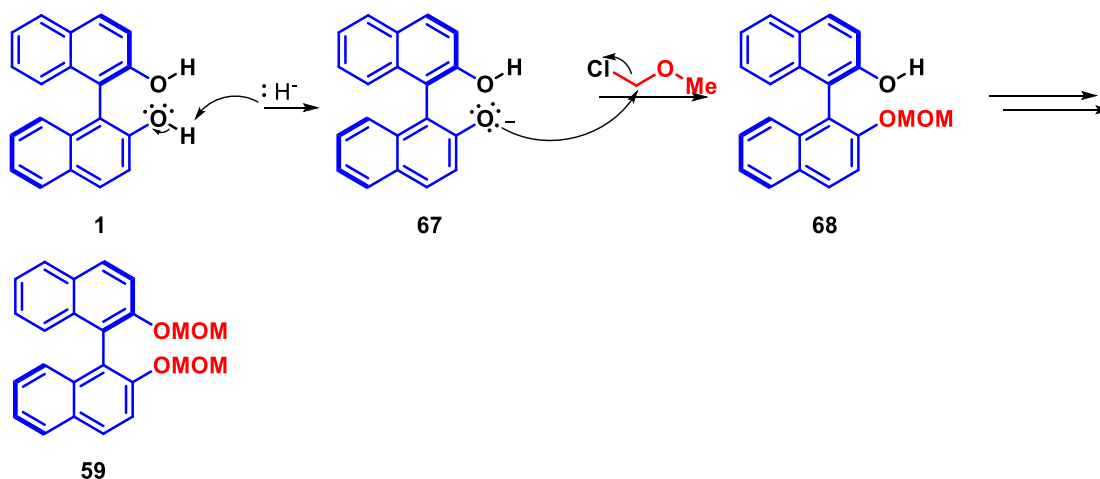
Slika 70. Planirani put sinteze diina supstituiranih na 3 i 3' položajima okosnice (*R*)-BINOL-a.

U prvom koraku sinteze hidroksilne skupine (*R*)-BINOL-a zaštićene su metoksimetilnom (MOM) eterskom zaštitom. Radi se o tipičnoj Wiliamsonovoj sintezi etera u kojoj je iz (*R*)-BINOL-a **1** reakcijom s klormetil-metil-eterom u prisutnosti natrijevog hidrida kao baze u THF-u dobiven spoj **59** s iskorištenjem od 75 % (Slika 71).



Slika 71. Reakcija (*R*)-BINOL-a s klormetil-metil-eterom u prisutnosti natrijevog hidrida u THF-u u kojoj je dobiven spoj **59**.

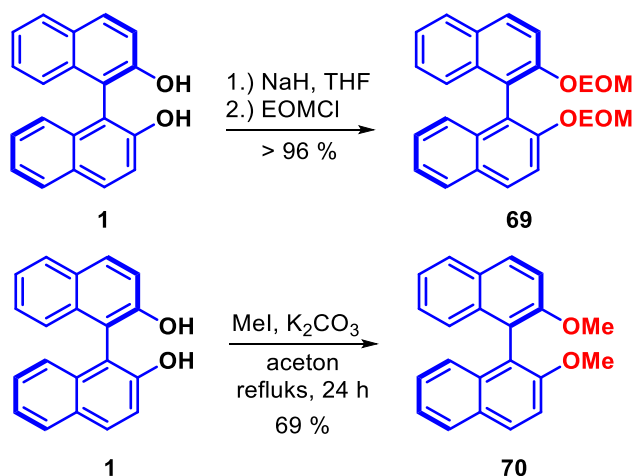
Mehanizam Wiliamsonove sinteze etera prikazan je na Slici 72.⁶⁰ U prvom koraku dolazi do kiselo-bazne reakcije između (*R*)-BINOL-a i hidridnog aniona pri čemu nastaje fenoksidni međuprodukt **67**. Negativno nabijeni atom kisika potom nukleofilno napada ugljikov atom klormetil-metil-etera u reakciji S_N2 tipa pri čemu nastaje **68**. Na isti način reagira i druga hidroksilna skupina (*R*)-BINOL-a pri čemu konačno nastaje spoj **59**.



Slika 72. Mehanizam Wiliamsonove sinteze etera.

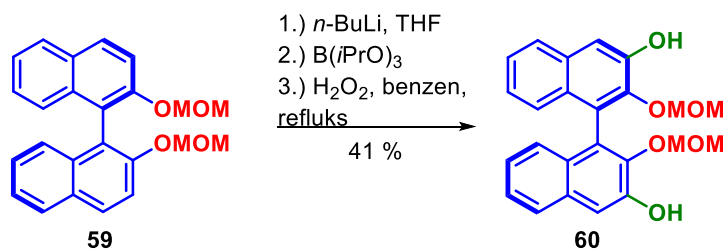
Osim u obliku metoksimetilnog etera, hidroksilne skupine (*R*)-BINOL-a uspješno su zaštićene i u obliku etoksimetilnog etera te metilnog etera. Takvo zaštićivanje također je

provedeno Wiliamsonovom sintezom etera korištenjem klormetil-etil-etera odnosno metiljodida te odgovarajuće baze (Slika 73).



Slika 73. Reakcije zaštićivanja hidroksilnih skupina (*R*)-BINOL-a etoksimetilnom i metilnom eterskom zaštitom.

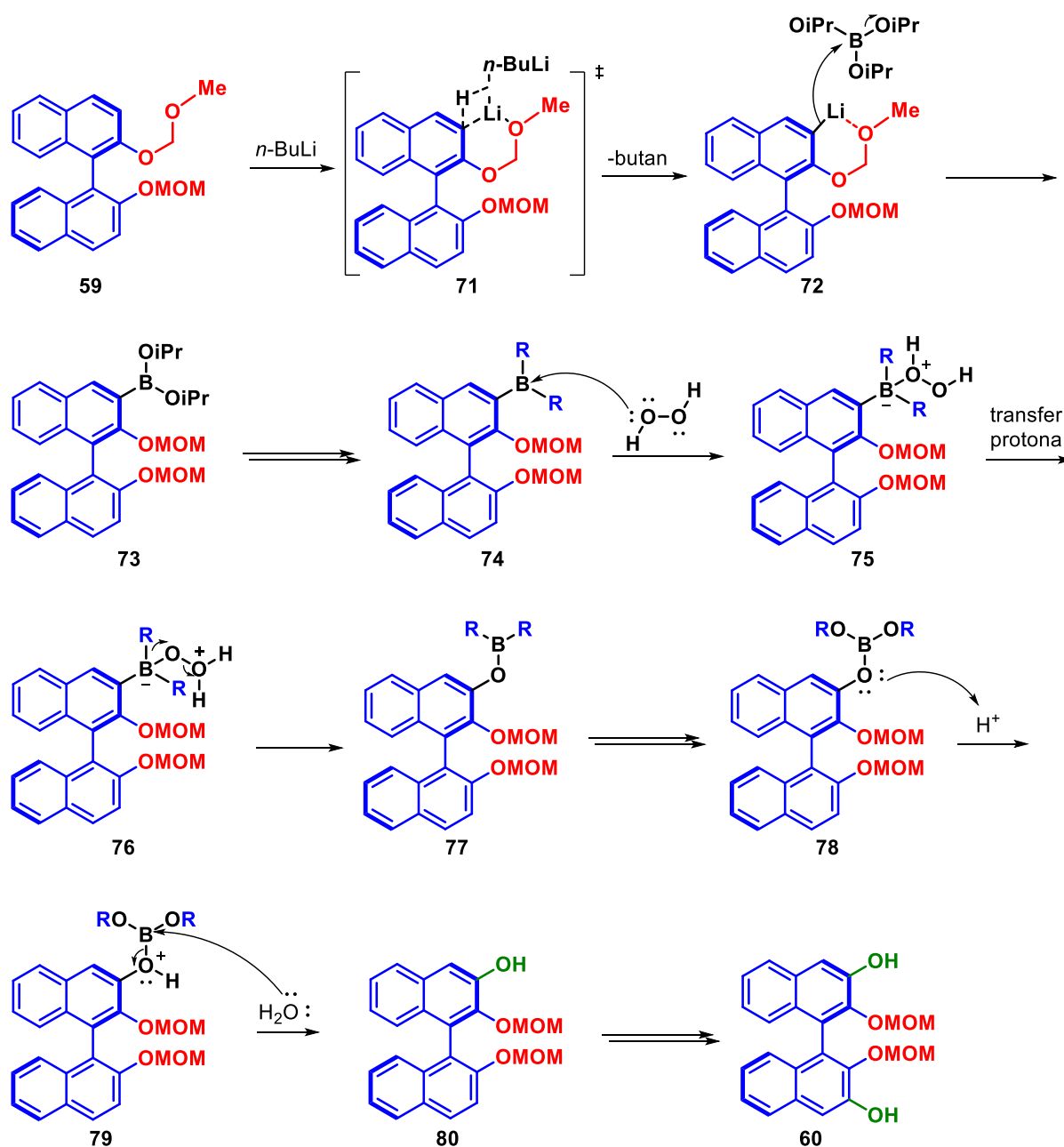
Na ovaj način na 2 i 2' položaje binaftalenskog kostura uvedeni su supstituenti koji u reakcijama metalacije odnosno litiranja služe kao stabilizirajuće i usmjerujuće skupine usmjeravajući litiranje u *ortho* položaj.⁶⁰ Spoj **60** stoga je dobiven iz spoja **59** kako je to prikazano na Slici 74, bez izolacije stabilnog prekursora, triaril-borana.



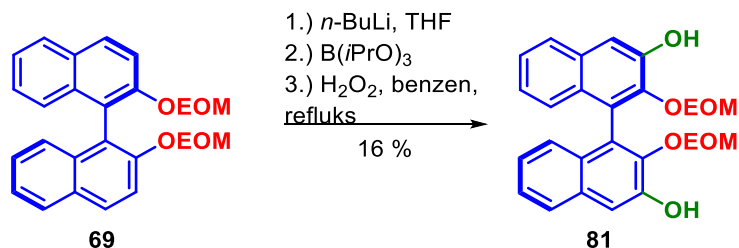
Slika 74. Reakcija uvođenja hidroksilnih skupina na 3 i 3' položaje spoja **59** u kojoj je dobiven spoj **60**.

Mehanizam ovakve reakcije prikazan je na Slici 75. Spoj **59** u reakciji s *n*-butillitijem daje međuprodukt **72** kolapsom prijelaznog stanja **71** stabiliziranog šesteročlanim prstenom koji sadrži atom litija. Ugljik-litij veza međuprodukta **72** nije stabilna te dolazi do nukleofilnog napada elektronskog para te veze na elektrofilan atom bora triizopropil-borata pri čemu nastaje

boronatni ester **73**. S obzirom da triizopropil-borat sadrži tri veze bor-kisik, do takvog nukleofilnog napada može doći ukupno tri puta što u konačnici dovodi do nastanka triaril-borana **74**. Hidroliza triaril-borana odvija se u vodenoj otopini vodikovog peroksida. U prvom koraku dolazi do nukleofilnog napada kisikovog atoma vodikovog peroksida na atom bora triaril-borana pri čemu kao međuprodukt nastaje peroksiboran **75**. U sljedećem koraku dolazi do transfera protona s jednog kisikovog atoma na drugi kisikov atom pri čemu nastaje **76** koji kao dobru izlaznu skupinu sadrži molekulu vode. Odcjepljivanje izlazne skupine i migracija arila u sljedećem koraku dovode do nastanka međuprodukta **77** koji još dva puta podliježe transferu protona i migraciji arila što u konačnici dovodi do nastanka triaril-boratnog estera **78**. Protoniranjem kisikovog atoma triaril-boratnog estera nastaje **79** koji sadrži dobru izlaznu skupinu. Nukleofilni napad kisikovog atoma vode na borov atom takvog međuprodukta dovodi do odcjepljivanja izlazne skupine tj. produkta **80**. S obzirom da su 3 i 3' položaji polaznog spoja kemijski ekvivalenti, u konačnici će kao produkt nastati spoj **60**.

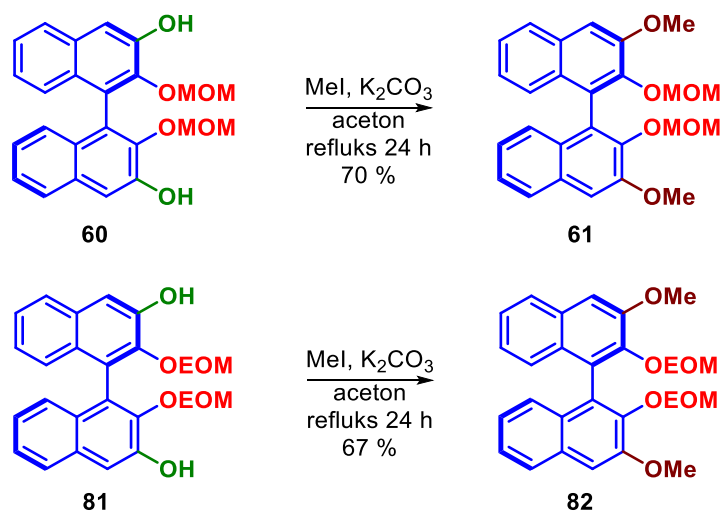
Slika 75. Mehanizam uvođenja hidroksilnih skupina na 3 i 3' položaje spoja **59**.

Hidroksilne skupine su na isti način uvedene na 3 i 3' položaje etoksimetilnim eterskim zaštitama zaštićenog (*R*)-BINOL-a **69** pri čemu je dobiven spoj **81**, no u znatno lošijem iskorištenju koje je iznosilo 16 % (Slika 76).



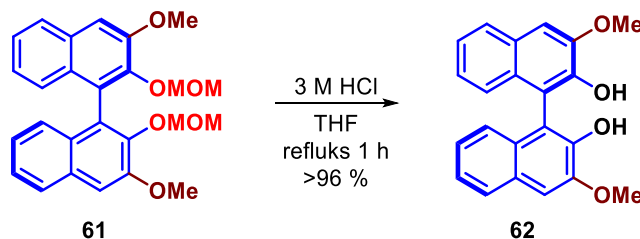
Slika 76. Reakcija uvođenja hidroksilnih skupina na 3 i 3' položaje spoja **69** u kojoj je dobiven spoj **81**.

U sljedećem koraku sinteze tako dobivene hidroksilne skupine na 3 i 3' položajima spojeva **60** i **81** uspješno su zaštićene metilnim eterskim zaštitama. Zaštićivanje je provedeno reakcijom spoja **60** odnosno **81** s metil-jodidom u prisutnosti kalijevog karbonata kao baze uz refluxiranje u acetonu pri čemu su dobiveni spoj **61** odnosno spoj **82** (Slika 77). Mehanizam ovakve Wiliamsonove sinteze etera ekvivalentan je već opisanom mehanizmu reakcije u kojoj je (*R*)-BINOL preveden u spoj **59** (Slika 72).



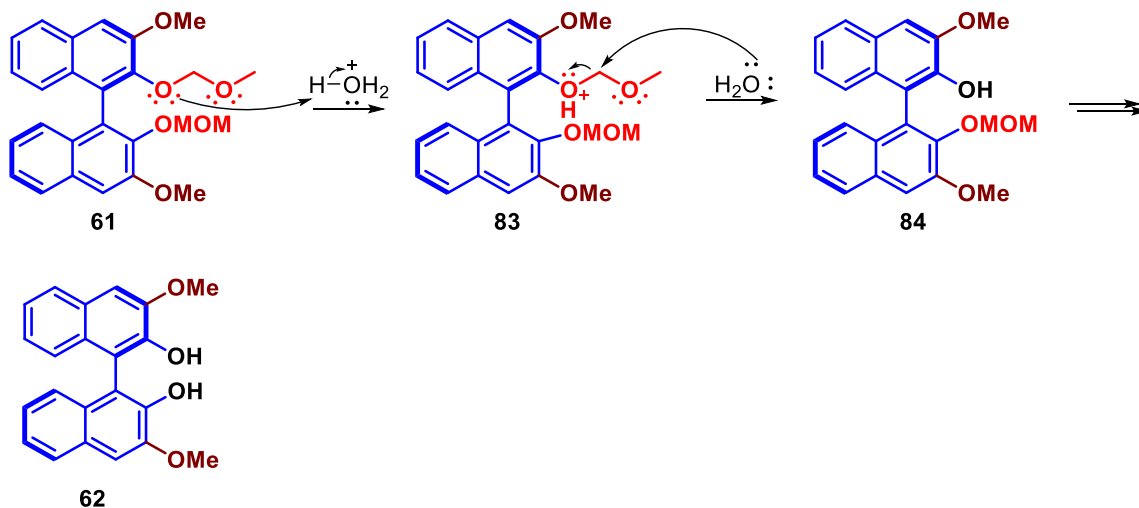
Slika 77. Reakcija zaštićivanja hidroksilnih skupina na 3 i 3' položajima spojeva **60** i **81**.

Metoksimetilna eterska zaštita je kiselo labilna te ju je moguće ukloniti refluksiranjem u smjesi 3M vodene otopine klorovodične kiseline i THF-a, a da pritom ne dođe do uklanjanja stabilnije metilne eterske zaštite. Na taj način iz spoja **61** dobiven je spoj **62** (Slika 78)⁶².



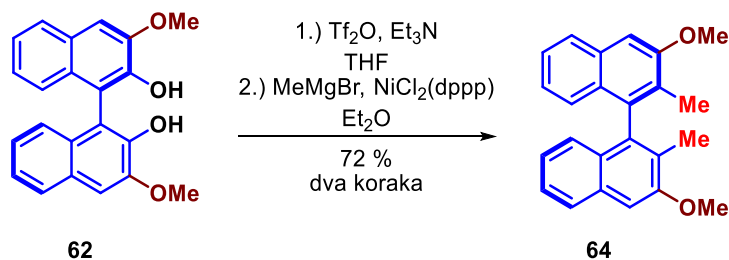
Slika 78. Reakcija u kojoj je dobiven spoj **62** uklanjanjem kiselo labilne metoksimetilne eterske zaštite.

Mehanizam uklanjanja metoksimetilne eterske zaštite prikazan je na Slici 79. Protoniranjem kisikovog atoma spoja **61** nastaje međuprodukt **83** koji sadrži dobru izlaznu skupinu. Nukleofilnim napadom kisikovog atoma molekule vode na ugljikov atom u alfa položaju u odnosu na izlaznu skupinu, dolazi do odcjepljenja izlazne skupine i nastanka **84**. S obzirom da dolazi do uklanjanja obje metoksimetilne eterske zaštite, konačan produkt je spoj **62**.



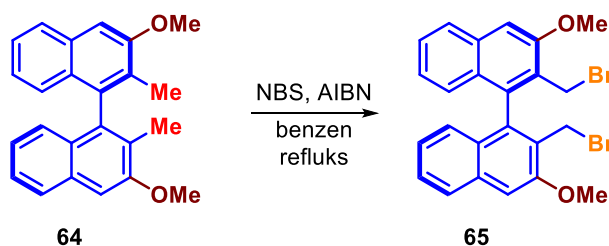
Slika 79. Mehanizam uklanjanja metoksimetilne eterske zaštite.

Reakcijom slobodnih hidroksilnih skupina spoja **62** s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline u prisutnosti trietilamina kao baze dobiven je triflatni ester **63**. Nakon aktivacije hidroksilnih skupina, spoj **63** je bez pročišćavanja upotrijebljen u Kumada reakciji pri čemu je kao konačan produkt dobiven spoj **64** s ukupnim iskorištenjem od 72 % (Slika 80). Mehanizmi aktivacije hidroksilnih skupina u obliku triflata i Kumada reakcije ekvivalentni su mehanizmima prikazanim na Slikama 40 i 41.



Slika 80. Reakcija u kojoj je u dva koraka iz spoja **62** dobiven spoj **64**.

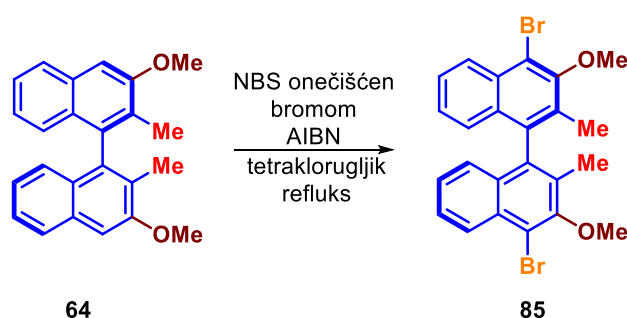
Radikalno bromiranje spoja **64** *N*-brosukcinimidom u prisutnosti AIBN-a refluksiranjem u benzenu pri čemu nastaje spoj **65** literaturno je poznata reakcija (Slika 81).¹⁷



Slika 81. Literaturno poznata reakcija radikalnog bromiranja spoja **64** u kojoj nastaje spoj **65**.

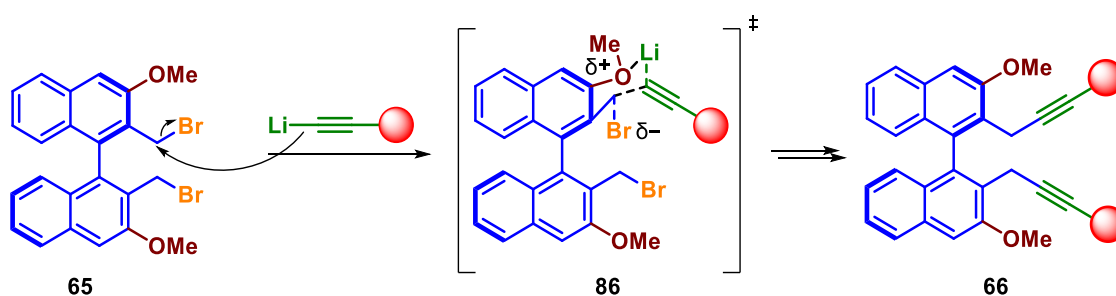
U okviru ovog rada, nakon reakcije radikalnog bromiranja spoja **64** *N*-brosukcinimidom u prisutnosti AIBN-a refluksiranjem u tetraklorugljiku nije izoliran željeni produkt, spoj **65**. Umjesto željenog produkta izoliran je spoj **85** koji je nastao bromiranjem spoja **64** na položajima 4 i 4' (Slika 82). Nastanak ovog nepoželjnog produkta najvjerojatnije je posljedica prisutnosti veće količine elementarnog broma u komercijalno dostupnom *N*-brosukcinimidu koji je sa spojem **64** stupio u reakciju elektrofilne aromatske supstitucije koja je u ovom slučaju potpomognuta prisutnošću aktivirajućih metoksi supstituenata na položajima 3 i 3' koji su bromiranje usmjerili u položaje 4 i 4'. Kako bi se izbjegla ovakva nepoželjna reakcija, komercijalno dostupni *N*-brosukcinimid je prije reakcije

potrebno pročititi prekrizacijom iz destilirane vode ili 10 %-tne vodene otopine octene kiseline.



Slika 82. Reakcija bromiranja spoja **64** u kojoj je nastao neželjeni produkt **85** (^1H NMR spektar izoliranog spoja **85** priložen je u dodatku).

Konačno, za razliku od dihalogenida odnosno dibromida **4** koji ne podliježe reakcijama nukleofilne supstitucije litijevim acetilidom, dihalogenid odnosno dibromid **65** koji je na položajima 3 i 3' okosnice (*R*)-BINOL-a supstituiran alkoksi odnosno metoksi skupinama, podliježe takvim reakcijama što je i opisano u literaturi.⁵⁵ Takvim reakcijama je stoga moguće sintetizirati diine **66** koji mogu poslužiti kao prekursori u daljnjim koracima ove metodologije. Možemo pretpotaviti da je pozitivan utjecaj alkoksi supstitucije posljedica stabilizacije prijelaznog stanja **86** reakcije $\text{S}_{\text{N}}2$ tipa na način kako je opisano Slikom 83.

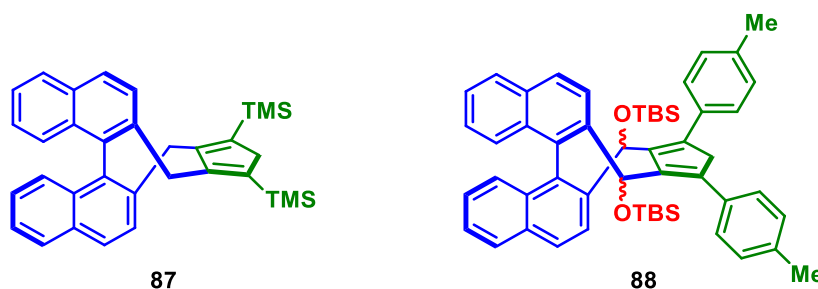


Slika 83. Reakcija spoja **65** s litijevim acetilidom u kojoj bi nastali diini **66**.

4.4. Unakrsno povezivanje cirkonabicikličkih međuprodukata s diiodmetanom

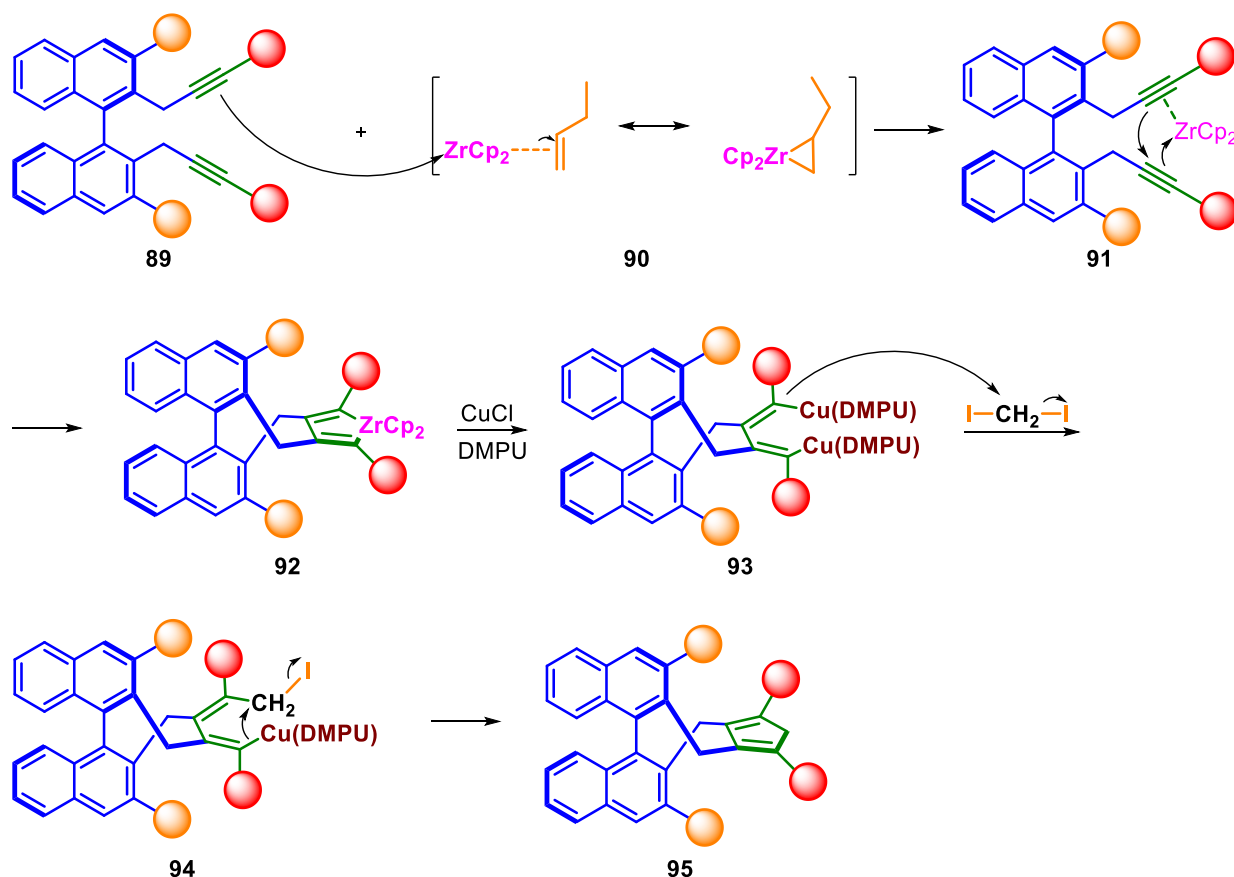
Glavna pretpostavka ovog rada je da je sinteza kiralnih ciklopentadiena s BINOL-okosnicom moguća unakrsnim povezivanjem cirkonabicikličkih međuprodukata (dobivenih ciklizacijom već opisanih diina Negishijevim reagensom) s diiodmetanom u reakciji koja je potpomognuta bakrovim(I) kloridom u prisutnosti *N,N'*-dimetilpropilenuree (DMPU).^{54,63}

Na taj bi način iz diina **6** i diina **54** stoga bilo moguće sintetizirati konačne produkte **87** i **88** čije su strukturne formule prikazane na Slici 84. Pretvorba diina **51** na kojem nije provedeno zaštićivanje hidroksilnih skupina u ovom trenutku nije razmatrana.



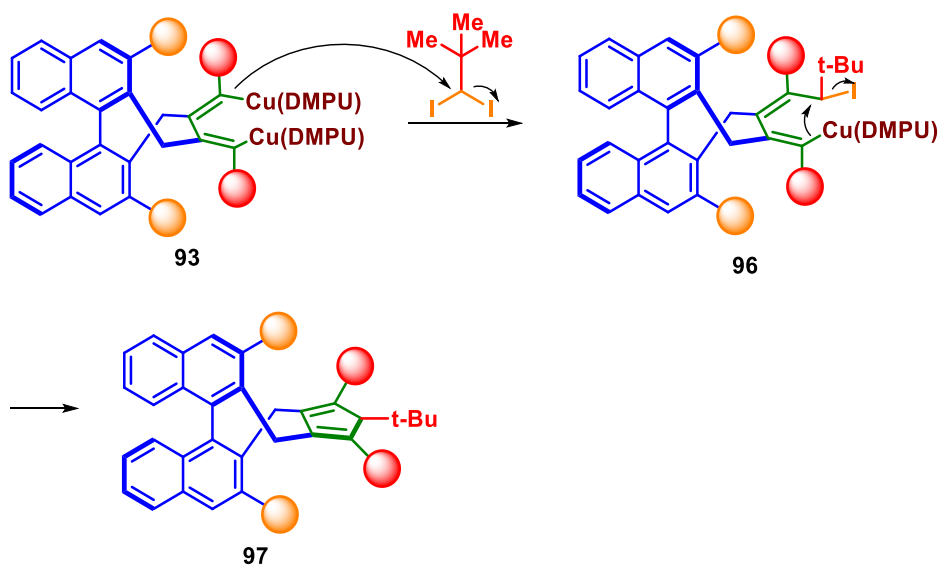
Slika 84. Kiralni tetrasupstituirani ciklopentadieni **87** i **88** čija je sinteza potencijalno moguća primjenom ovakve metodologije.

Mehanizam ovakve pretvorbe prikazan je na Slici 85 i odnosi se na opći neterminalni diin **89**. U prvom koraku diin **89** reagira s Negishijevim reagensom **90** pri čemu izmjenom π -donora nastaje međuprodukt **91**. U sljedećem koraku dolazi do intramolekulske karbometalacije pri čemu nastaje cirkonabiciklički međuprodukt **92**. Dodatkom bakrovog(I) klorida dolazi do transmetalacije i nastanka međuprodukta **93** koji je stabiliziran u kompleksu s *N,N'*-dimetilpropilenuream. Tako stabiliziran međuprodukt ulazi u reakciju supstitucijskog tipa s molekulom diiodmetana pri čemu nastaje međuprodukt **94**. U posljednjem koraku istovremeno dolazi do nukleofilnog napada elektronskog para ugljik-cirkonij veze te pucanja reaktivne ugljik-jod veze što dovodi do nastanka konačnog produkta, kiralnog tetrasupstituiranog ciklopentadiena s BINOL-okosnicom **95**.⁵⁴



Slika 85. Mehanizam reakcije u kojoj bi iz neterminalnog diena **89** trebao nastati kiralni tetrasupstituirani ciklopentadien s BINOL-okosnicom.

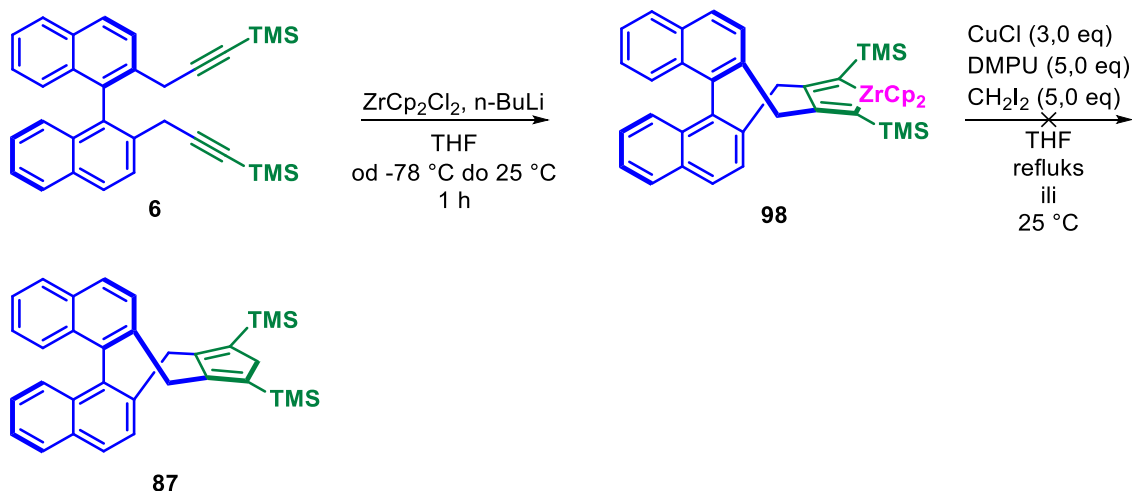
Možemo uočiti da bi provođenje ovakve metodologije dovelo do selektivnog uvođenja supstuenata te sinteze kiralnog tetrasupstituiranog ciklopentadiena. Osim na sintezu kiralnih tetrasupstituiranih ciklopentadiena, ovakva metodologija je potencijalno primjenjiva i na sintezu kiralnih pentasupstituiranih ciklopentadiena. Promatranjem mehanizma na Slici 85 možemo zaključiti da bi sinteza takvih pentasupstituiranih kiralnih ciklopentadiena trebala biti moguća zamjenom dijodmetana nekim drugim alkil-dijodidom poput 1,1-dijod-2,2-dimetilpropana pri čemu bi kao peti supstituent bila uvedena *tert*-butilna skupina (Slika 86).



Slika 86. Mehanizam reakcije u kojoj bi zamjena diiodmetana 1,1-dijod-2,2-dimetilpropanom potencijalno omogućila nastajanje kiralnog pentasupstituiranog ciklopentadiena s BINOL-okosnicom **97**.

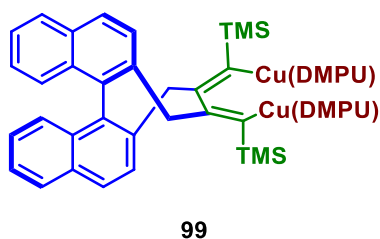
Osim selektivnog uvođenja supstituenata na prsten kiralnog ciklopentadiena, sinteza spoja **88** čija je strukturna formula prikazana na Slici 84, omogućila bi uvođenje supstituenata na alfa položajima u odnosu na prsten kiralnog ciklopentadiena. Ovakvi kiralni ciklopentadienilni ligandi do sada još nisu sintetizirani te nije poznato na koji bi način takva modifikacija utjecala na stereoelektronska svojstva kiralnih džepova katalizatora koji su izvedeni iz takvih liganada.

Eksperimentalno je u okviru ovog rada za sada pokušana sinteza kiralnog tetrasupstituiranog ciklopentadiena **87** na način kako je to prikazano na Slici 87. Takav pokušaj nije završio dobivanjem i izolacijom željenog produkta **87**.



Slika 87. Pokušaj sinteza kiralnog tetrasupstituiranog ciklopentadiena **87**.

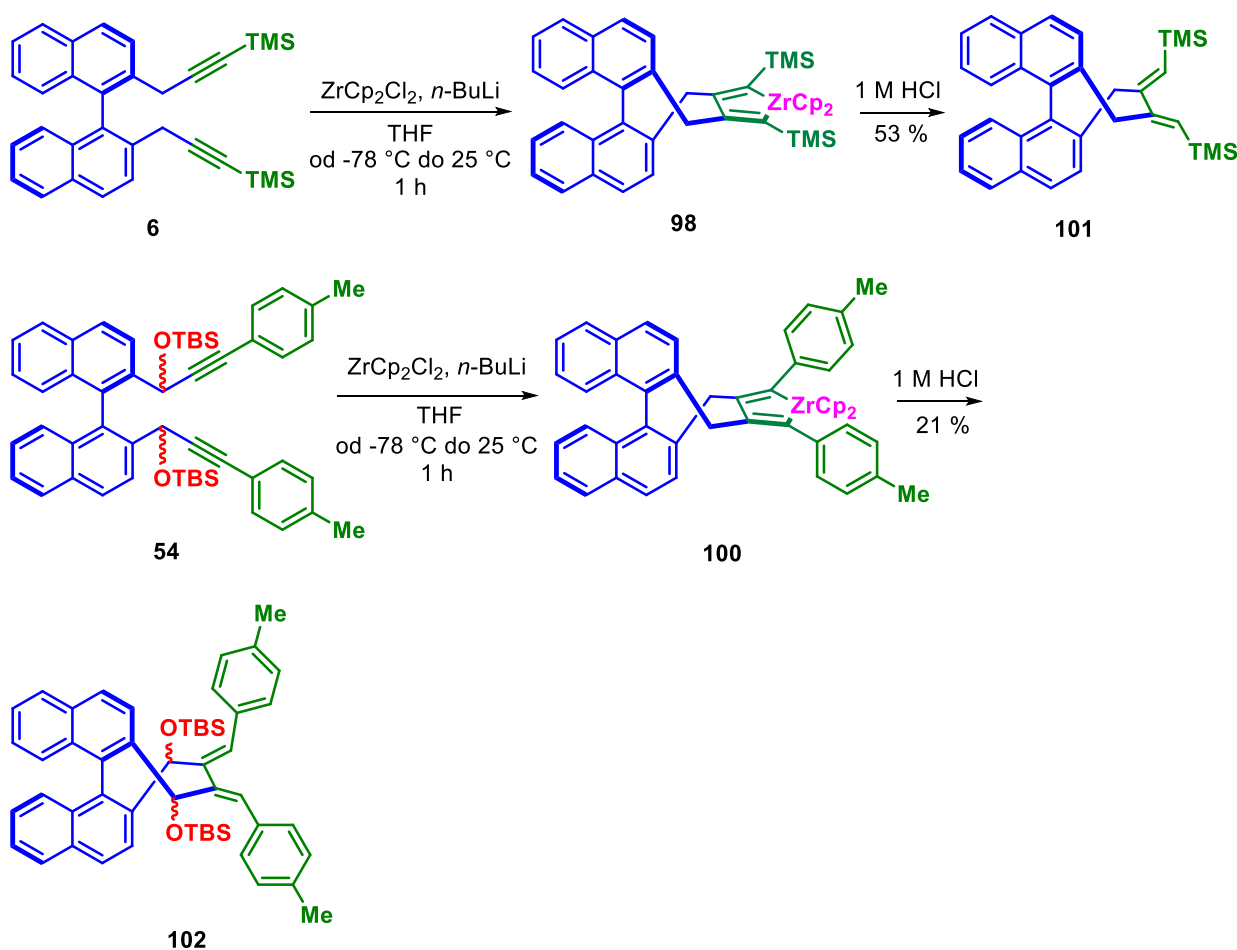
S obzirom da je nastanak cirkonabicikličkog međuprodukta **98** dokazan (poglavlje 4.5.), pretpostavka je da do sinteze željenog produkta **87** nije došlo zbog nestabilnosti međuprodukta **99** (Slika 88) koji nastaje transmetalacijom cirkonabicikličkog međuprodukta **98** s bakrovim(I) kloridom i preduvjet je nastanka konačnog produkta **87** kako je to prikazano mehanizmom na Slici 85. U takvom su međuproduktu na krajevima vinilnih skupina vezane po dvije skupine koje su elektron-donirajuće u induktivnom smislu što najvjerojatnije doprinosi nestabilnosti takvog međuprodukta.



Slika 88. Međuprodukt **99** koji bi trebao nastati transmetalacijom cirkonabicikličkog međuprodukta **98** s bakrovim(I) kloridom.

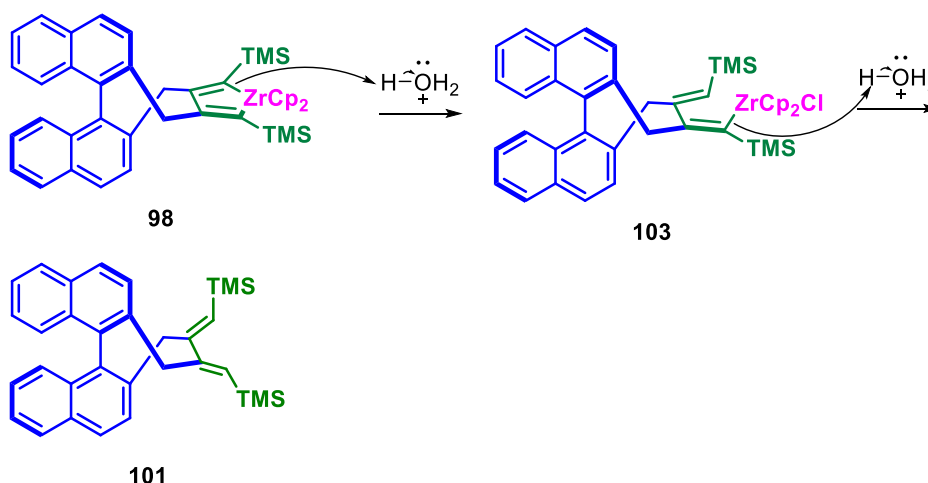
4.5. Hidroliza cirkonabicikličkih međuprodukata nastalih reakcijom diina s Negishijevim reagensom

Već je spomenuto da reakcijom diina **6** i diina **54** s Negishijevim reagensom nastaju cirkonabiciklički međuprodukti **98** i **100** iz kojih bi unakrsnim povezivanjem s diiodmetanom potpomognutim bakrovim(I) jodidom u prisutnosti DMPU trebali nastati kao konačni produkti kiralni tetrasupstituirani ciklopentadieni s BINOL-okosnicom **87** i **88**. Iako pokušaj sinteze kiralnog ciklopentadiena **87** u okviru ovog rada nije završio njegovom uspješnom izolacijom, nastanak cirkonabicikličkih međuprodukata **98** i **100** je indirektno dokazan njihovom protolizom pri čemu su dobiveni spojevi **101** i **102** (Slika 89).⁵¹



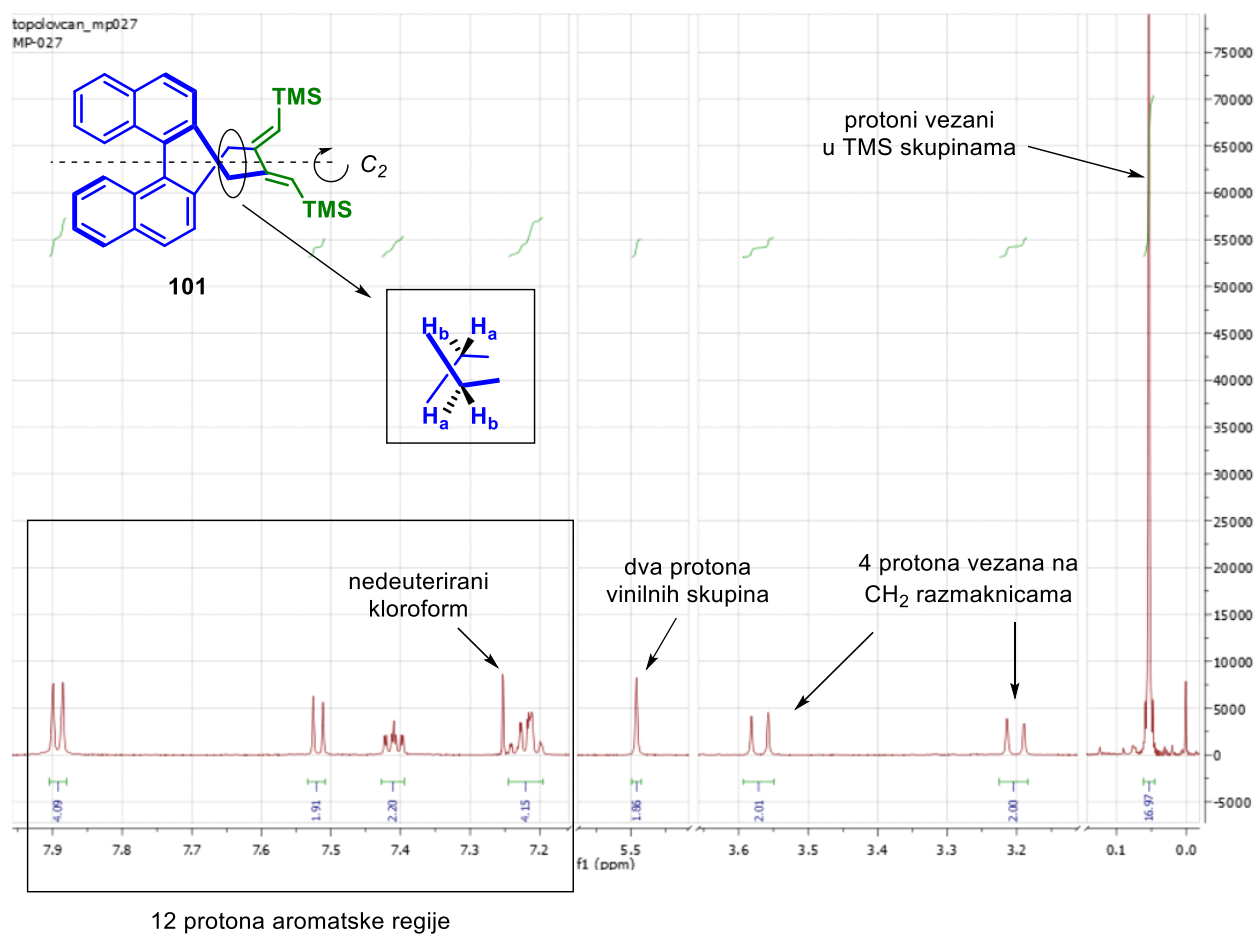
Slika 89. Protolitičke reakcije kojima su indirektno dokazani cirkonabiciklički međuprodukti **98** i **100**.

Mehanizam protolize prikazan je na primjeru protolize cirkonabicikličkog međuprodukta **98**. U prvom koraku elektronski par reaktivne ugljik-cirkonij veze nukleofilno napada proton vezan na molekulu vode pri čemu može nastati međuprodukt **103**. U drugom koraku, drugi elektronski par preostale ugljik-cirkonij veze reagira na isti način pri čemu nastaje spoj **101** (Slika 90).



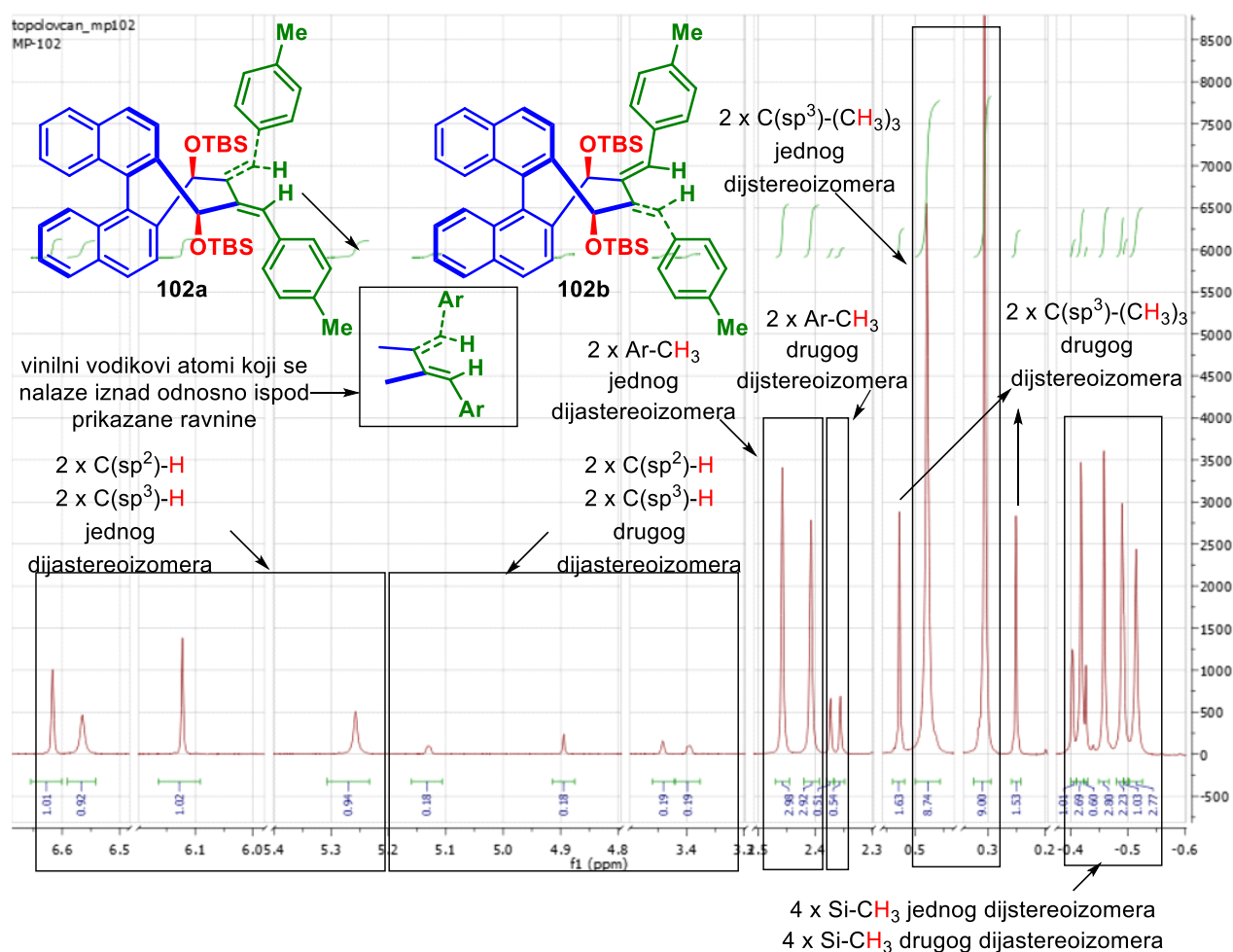
Slika 90. Mehanizam protolize cirkonabicikličkog međuprodukta **98**.

Promatranjem simetrijskih svojstava i ¹H NMR spektra spoja **101** zaključeno je da je spoj **101** dobiven i izoliran u obliku jednog stereoizomera. Na Slici 91 prikazane su samo regije kemijskih pomaka u kojima se nalaze signali protona koji pripadaju spoju **101**. Karakterizacija spoja **101** i cijeli ¹H NMR spektar nalaze se u poglavlju 3.5. te u dodatku ovom diplomskom radu. Dva vinilna protona simetrična su s obzirom na os rotacije drugog reda te su stoga homotopni te kemijski i magnetski ekvivalentni. Po dva para protona H_a i H_b koji se nalaze vezani na različitim atomima ugljika metilenskih razmaknica su također simetrični s obzirom na os rotacije drugog reda te su stoga homotopni te kemijski i magnetski ekvivalentni. Promotrimo li samo fragment molekule koji sadrži metilenske razmaknice (prikazan na Slici 91), uočiti ćemo da su parovi atoma H_a i H_b koji se nalaze vezani na istim atomima ugljika diastereotopni zbog čega dolazi do odvajanja signala kako je to vidljivo na spektru ¹H NMR prikazanom na Slici 91. Jedan signal pripada dvama protonima H_a dok drugi pripada dvama protonima H_b.

Slika 91. 1H NMR spektar spoja **101**.

Za razliku od spoja **101** koji je dobiven kao jedan stereoizomer, promatranjem simetrijskih svojstava i 1H NMR spektra spoja **102** zaključeno je da je spoj **102** dobiven i izoliran kao smjesa dijastereoizomera u približnom omjeru 11:2. Na Slici 92 prikazani su 1H NMR signali vinilnih protona, protona vezanih na atome ugljika u alfa položaju u odnosu na dvostruke veze te protona metilnih i *tert*-butilnih supstituenata TBS zaštitnih skupina obaju dijastereoizomera. Radi jednostavnosti, prikazane su strukturne formule dijastereoizomera **102a** i **102b** na način da se obje OTBS skupine nalaze na punim klinovima. Ovime je još jednom potvrđeno da se tako zaštićene hidroksilne skupine nalaze u *cis* odnosu jer upravo takva supstitucija ima za posljedicu gubitak simetrije rotacijom oko već spomenute osi drugog reda što pak ima za posljedicu dijastereotopičnost vinilnih protona što je na 1H NMR spektru vidljivo kao razdvajanje takvih magnetski neekvivalentnih protona. Parovi protona vezanih na atome ugljika u alfa položajima u odnosu na dvostruke veze te parovi protona metilnih i *tert*-butilnih

supstituenata TBS zaštitnih skupina pojedinog diastereoizomera također su diastereotopni što isto tako ima za posljedicu razdvajanje takvih signala u ^1H NMR spektru.



Slika 92. ^1H NMR spektar smjese diastereoizomera spoja **102a** i **102b**.

Ovime je pokazano da reakcijom odgovarajućih diena s Negishijevim reagensom dolazi do nastanka cirkonabicikličkih međuprodukata pri čemu dolazi do zatvaranja termodinamički zahtjevnih osmeročanih prstenova. Planirana sinteza kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada primjenom metodologije prikazane u ovom radu stoga je vrlo izgledna i biti će eksperimentalno ispitana izvan okvira ovog diplomskog rada.

§ 5. ZAKLJUČAK

Prilikom razvoja metodologije za sintezu kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada s okosnicom (*R*)-BINOL-a, prvo je razmatrana sinteza odgovarajućih diina koji bi ciklizacijom s Negishijevim reagensom dali odgovarajuće cirkonabicikličke spojeve. Takvi nestabilni cirkonabiciklički spojevi u reakciji unakrsnog povezivanja s dijodmetanom ili nekim drugim alkil-dijodidom u prisutnosti bakrovog(I) klorida i DMPU u konačnici bi doveli do sinteze kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada, što bi omogućilo selektivno uvođenje supstituenata na prsten ciklopentadiena takvog kiralnog višesupstituiranog ciklopentadienilnog liganda. Sinteza odgovarajućih diina razmatrana je u tri pravca.

S obzirom da je uočeno da do nukleofilne supstitucije odgovarajućeg litijevog acetilida na dibromidu **4** ne dolazi, sinteza diina koji na 3 i 3' položajima okosnice (*R*)-BINOL-a ne sadrže dodatne supstituente planirana je u šest sintetskih koraka: aktivacija hidroksilnih skupina (*R*)-BINOL-a u obliku triflata, Kumada reakcija, radikalno bromiranje, unakrsno povezivanje dibromida s TMS-acetilidmagnezijevim-bromidom potpomognuto bakrovim(I) jodidom, uklanjanje terminalnih trimetilsililnih skupina te Sonogashira reakcija. Tako dobiveni terminalni diini nisu se pokazali kao dobar supstrat za Sonogashira reakciju koja bi omogućila dobivanje kataloga ovakvih diina koji bi poslužili kao prekursori za dobivanje kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada. Dobiven je jedino diin **6** koji na krajevima trostrukih veza sadrži vezane trimetilsililne skupine.

Sinteza diina koji su dodatno supstituirani na alfa položajima u odnosu na trostruke veze ostvarena je u pet sintetskih koraka: aktivacija hidroksilnih skupina (*R*)-BINOL-a u obliku triflata, Kumada reakcija, radikalno bromiranje, hidroliza tetrabromida u dikabaldehid te nukleofilna adicija litijevog acetilida na aldehidne skupine dikarbaldehida. Na ovaj način dobiveni su diini **50** i **51** koji su na alfa položajima u odnosu na trostruke veze supstituirani hidroksilnim skupinama (propargilni alkoholi). Hidroksilne skupine diina **50** zaštićene su u obliku *tert*-butildimetilsililnog etera te je spektroskopskom karakterizacijom pokazano da se takve skupine nalaze u *cis* odnosu. Primjena diina dodatno supstituiranih na alfa položajima u odnosu na trostruke veze u metodologiji opisanoj u ovom radu dovela bi do sinteze kiralnih

višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada supstituiranih na alfa položajima u odnosu na prsten ciklopentadiena kakvi još nisu opisani u literaturi.

Razmatrana je sinteza diina supstituiranih na položajima 3 i 3' okosnice (*R*)-BINOL-a koja je već opisana u literaturi te se sastoji od osam sintetskih koraka: zaštićivanje hidroksilnih skupina (*R*)-BINOL-a metoksimetilnom eterskom zaštitom, hidroksiliranje 3 i 3' položaja okosnice, metiliranje 3 i 3' položaja okosnice, uklanjanje metoksimetilne eterske zaštite, aktivacija hidroksilnih skupina u obliku triflata, Kumada reakcija, radikalsko bromiranje te nukleofilna supstitucija dibromida odgovarajućim litijevim acetilidom. Ovakvi diini nisu sintetizirani u okviru ovog diplomskog rada (poglavlje 4.3.).

Reakcijom diina **6** s Negishijevim reagensom dobiven je odgovarajući cirkonabiciklički međuprodukt **98**. Reakcijom unakrsnog povezivanja takvog cirkonabicikličkog međuprodukta s dijodmetanom u prisutnosti bakrovog(I) klorida i DMPU nije dobiven očekivani produkt, kiralni tetrasupstituirani ciklopentadien **87**. U ovom trenutku možemo pretpostaviti da je takav nepovoljan ishod posljedica nestabilnosti međuprodukta **99** koji nastaje transmetalacijom cirkonabicikličkog međuprodukta s bakrovim(I) kloridom.

Iako željenji kiralni tetrasupstituirani ciklopentadien **87** nije sintetiziran, indirektno je dokazan nastanak cirkonabicikličkog međuprodukta **98** njegovom protolizom pri čemu je dobiven spoj **101**. Na isti način dokazan je nastanak cirkonabicikličkog međuprodukta **100** pri čemu je dobivena smjesa dijastereoizomera spoja **102**. Nastanak ovakvih cirkonabicikličkih međuprodukata glavni je preduvjet za sintezu kiralnih višesupstituiranih ciklopentadienilnih liganada primjenom ovakve metode.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac – etanoil (acetil)

AcO – etanoat (acetat)

AIBN – 2,2'-azobis(2-metilpropionitril)

Ar – aril

BINAP 2,2'-bis(trifenilfosfin)-1,1'-binaftil

BINOL – 1,1'-bi-2-naftol

Bn – benzil

Boc – *tert*-butiloksikarbonil

BOX – bisoksazolin

Bu – butil

CMD – eng. *concerted-metalation-deprotonation*

COSY – homonuklearna korelacijska spektroskopija

Cp – ciklopentadienil

DCM – diklormetan

DIBAL, DIBAL-H – diizobutilaluminijev hidrid

DIPA – diizopropilamin

DMAP – 4-dimetilaminopiridin

DMPU – *N,N'*-dimetilpropilenurea

DMSO – dimetilsulfoksid

dppp – 1,3-bis(difenilfosfin)propan

EOM – etoksimetil

Et – etil

HMBC – eng. *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HSQC eng. *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

i-Bu – 2-metilpropil

i-Pr – propan-2-il

LC-MS – tekućinska kromatografija spregnuta s masenom spektrometrijom

LiHMDS – litijev bis(trimetilsilil)amid

m. p. – temperatura tališta

Me – metil

MOM – metoksimetil

NBS – N-bromsukcinimid

n-BuLi – *n*-butilitij

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

NOESY – spektroskopija nuklearnog Overhauserovog efekta

Ph - fenil

Piv – pivaloil

R_f – faktor zadržavanja

SPINOL – 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol

TADDOL – $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioksolan-4,5-dimetanol

TBAF – tetrabutilamonijev fluorid

TBAI – tetrabutilamonijev jodid

TBDPS – *tert*-butildifenilsilil

TBS, TBDMS – *tert*-butildimetilsilil

t-Bu – *tert*-butil

Tf – triflil

TfO – triflat

TFE – 2,2,2-trifluoretanol

THF – tetrahidrofuran

TIPS – triizopropilsilil

TLC – tankoslojna kromatografija

TMS – trimetilsilil

Ts – tosil

TsO – tosilat

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. A. Calcaterra, I. D' Acquarica, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **147** (2018) 323-340.
2. H.-U. Blaser, H.-J. Federsel, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
3. T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **299** (2003) 1691-1693.
4. Q.-L. Zhou, *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
5. T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **168** (1951) 1039-1040.
6. J. Mas-Rosello, A. G. Herraiz, B. Audic, A. Laverny, N. Cramer, *Angew. Chem.* **60** (2021) 13198-13224.
7. T. Piou, F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, K. E. Jackson, N. Semakul, T. D. Taggart, B. S. Newell, C. D. Rithner, R. S. Paton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 1296-1310.
8. E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Kruger, *Angew. Chem.* **18** (1979) 779-780.
9. R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1461-1464.
10. R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **7** (1988) 883-892.
11. S. L. Colletti, R. L. Halterman, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 3513-3516.
12. E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **162** (1978) 297-309.
13. B. Ye, N. Cramer, *Science* **338** (2012) 504-506.
14. B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 636-639.
15. W. Li, Z. Zhang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 3489-3496.
16. T. K. Hyster, L. Knorr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **338** (2012) 500-503.
17. T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 5139-5151.
18. S. Reddy Chidipudi, D. J. Burns, I. Khan, H. W. Lam, *Angew. Chem.* **127** (2015) 14181-14185.
19. B. Ye, N. Cramer, *Synlett* **26** (2015) 1490-1495.
20. D. Kossler, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 12478-12481.
21. Y. Sun, N. Cramer, *Chem. Sci.* **9** (2018) 2981-2985.
22. W.-J. Cui, Z.-J. Wu, Q. Gu, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **142** (2020) 7379-7385.

23. J. Zheng, W.-J. Cui, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **138** (2016) 5242-5245.
24. S.-F. Zhu, Y. Yang, L.-X. Wang, B. Liu, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **7** (2005) 2333-2335.
25. Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **129** (2017) 2469-2474.
26. H. Gotoh, H. Ogino, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Tetrahedron* **66** (2010) 4894-4899.
27. S.-G. Wang, S.H. Park, N. Cramer, *Angew. Chem.* **130** (2018) 5557-5560.
28. H. Liang, L. Vasamsetty, T. Li, J. Jiang, X. Pang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **26** (2020) 14546-14550.
29. H.-U. Blasser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Topics in Catalysis* **19** (2002) 3-16.
30. A. H. Hoveyda, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35** (1996) 1262-1284.
31. H. Wang, Y. Park, Z. Bai, S. Chang, G. He, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 7194-7201.
32. B. M. Trost, M. Rao, A. P. Dieskau, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 18697-18704.
33. C. G. Newton, D. Kossler, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **138** (2016) 3935-1941.
34. T. J. Potter, D. N. Kamber, B. Q. Mercado, J. A. Ellman, *ACS Catal.* **7** (2017) 150-153.
35. M. Brauns, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (2019) 8902-8906.
36. K. Ozols, Y.-S. Yang, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 5675-5680.
37. L. Ackermann, *Chem. Rev.* **111** (2011) 1315-1345.
38. G. Zheng, Z. Zhou, G. Zhu, S. Zhai, H. Xu, X. Duan, W. Yi, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 2890-2896.
39. S.-G. Wang, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (2019) 2514-2518.
40. C. Duchemin, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **59** (2020) 14129-14133.
41. P. Gandeepan, T. Muller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **119** (2019) 2192-2454.
42. D. Gwon, S. Park, S. Chang, *Tetrahedron* **71** (2015) 4504-4511.
43. Y.-S. Jang, M. Dieckmann, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 15088-15092.
44. M. Dieckmann, Y.-S. Yang, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 12149-12152.
45. A. Furstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 11863-11869.
46. A. G. Herraiz, N. Cramer, *ACS Catal.* **11** (2021) 11938-11944.
47. H. Gao, W. Wang, W. Lv, G. Lu, Y. Li, *Org. Chem. Front.* **10** (2023) 1643-1650.
48. K. Ozols, Y.-S. Jang, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 5675-5680.

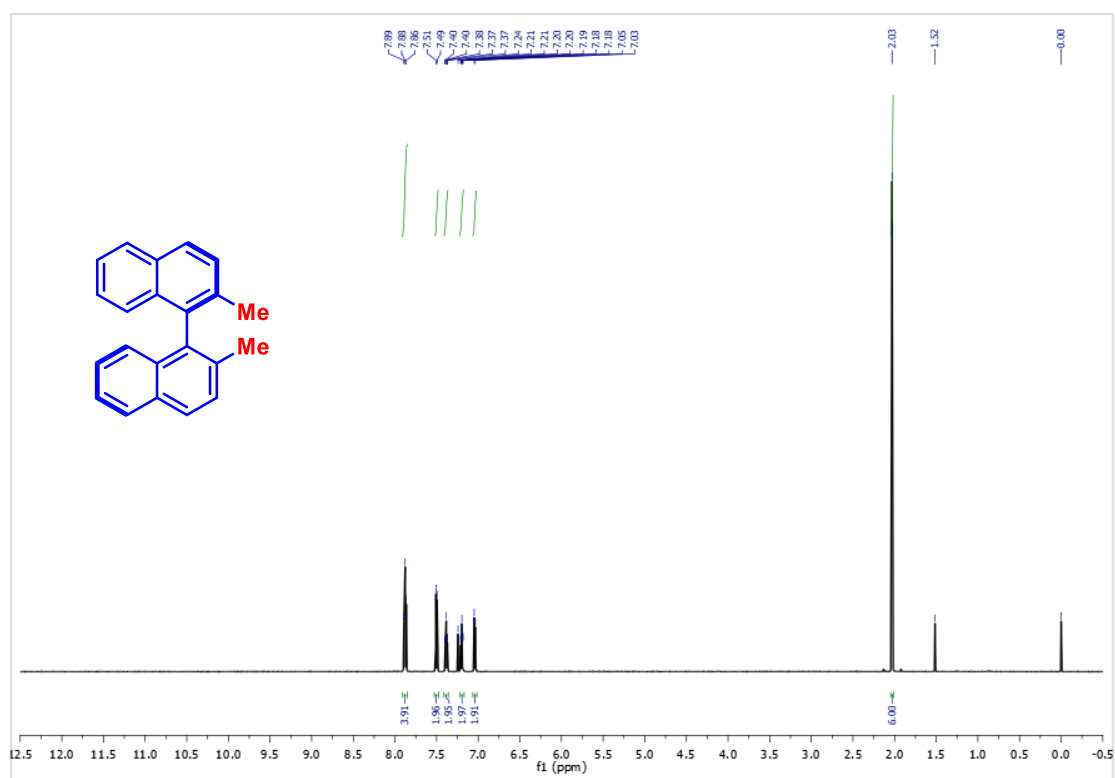
49. I. Marek, Titanium and zirconium in organic synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
50. E-i. Negishi, F. E. Cederbaum, T. Takahashi, *Tetrahedron Letters* **27** (1986) 2829-2832.
51. E-i. Negishi, S. J. Holmes, J. M. Tour, J. A. Miller, F. E. Cederbaum, D. R. Swanson, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 3336-3346.
52. E.-i. Negishi, *Dalton Trans.* (2005) 827-848.
53. C. Xi, M. Kotora, K. Nakajima, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 945-950.
54. W. Geng, C. Wang, J. Guang, W. Hao, W.-X. Zhang, Z. Xi, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 8657-8664.
55. P. Gajewski, M. Renom-Carrasco, S. Vailati Facchini, L. Pignataro, L. Lefort, J. G. de Vries, J. Ferraccioli, U. Piarulli, C. Gennari, *Eur. J. Org. Chem.* **2015** (2015) 5526-5536.
56. R. B. Grossman, *The Art Of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms*, Springer, New York, 2002.
57. A. Mondal, P. Visser, A. M. Doze, J. Buter, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **57** (2021) 7529-7532.
58. H. Zhang, N. Sun, B. Hu, Z. Shen, X. Hu, L. Jin, *Org. Chem. Front.* **6** (2019) 1983-1988.
59. A. Ouali, M. Taillefer, *Physical Sciences Reviews* **1** (2016).
60. R. D. Crouch, *Tetrahedron* **69** (2013) 2383-2417.
61. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012.
62. P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New Jersey, 2014.
63. X. Jan, C. Xi, *Acc. Chem. Res.* **48** (2015) 935-946.

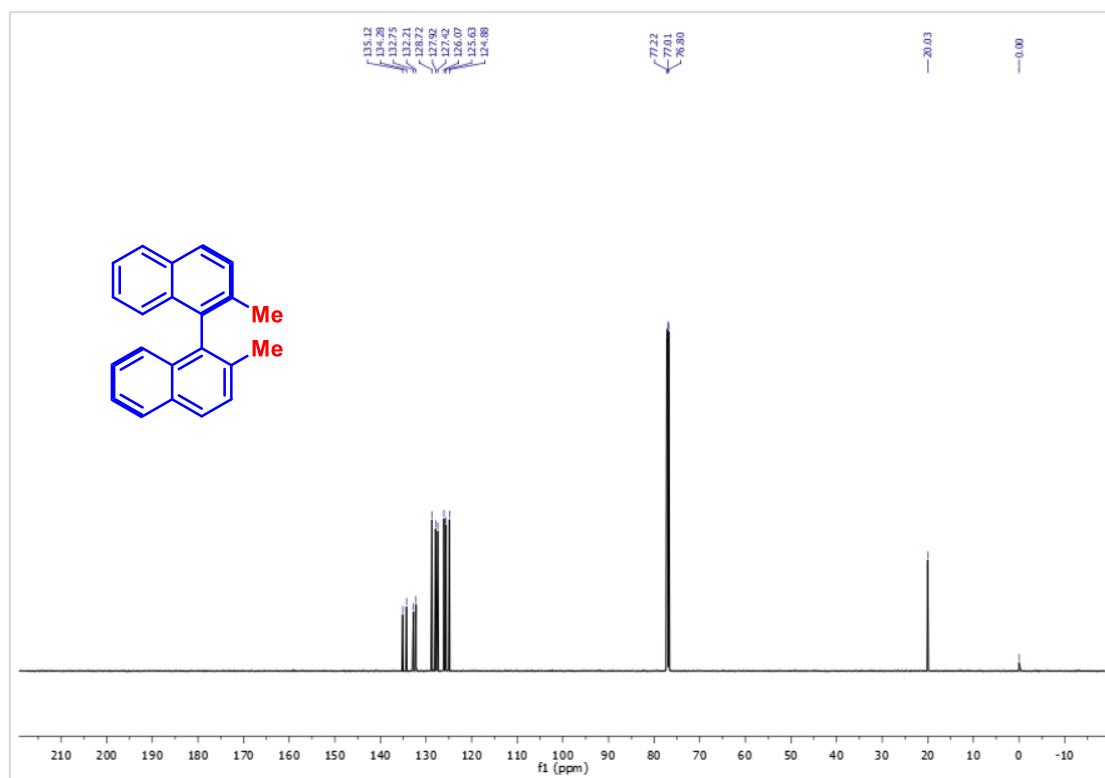
§ 8. DODATAK

8.1. Kopije ^1H i ^{13}C NMR spektara

(*R*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalen (**3**)

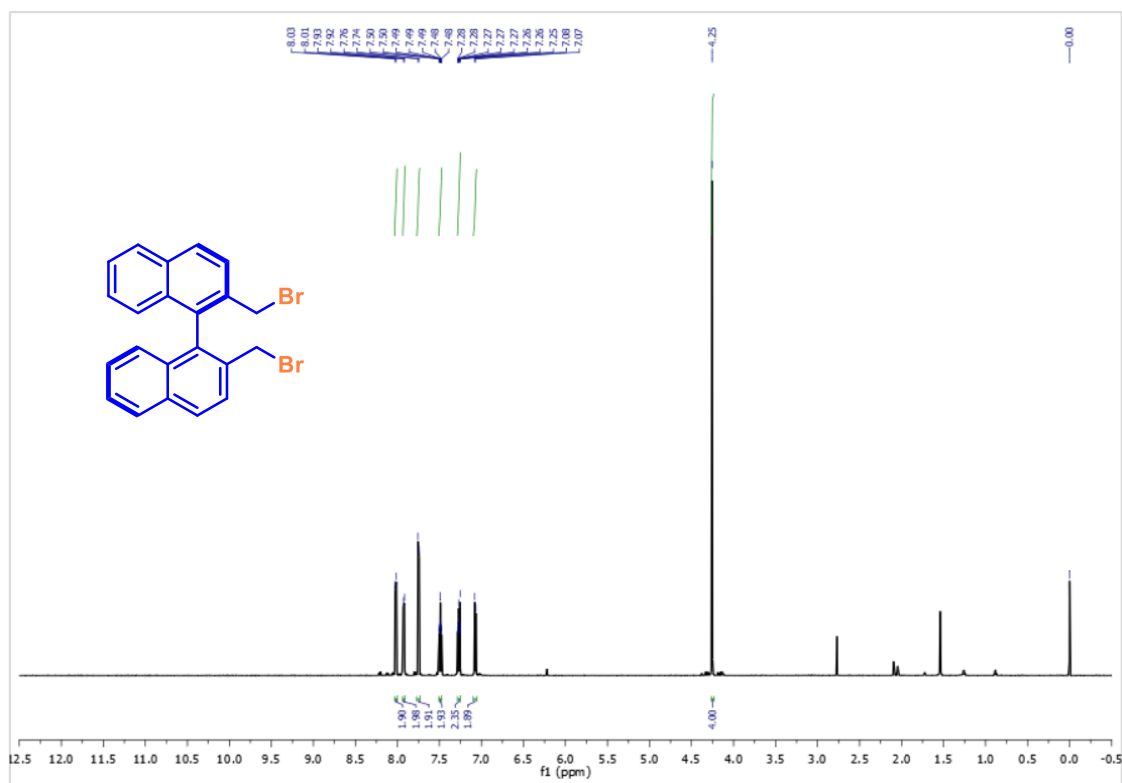
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



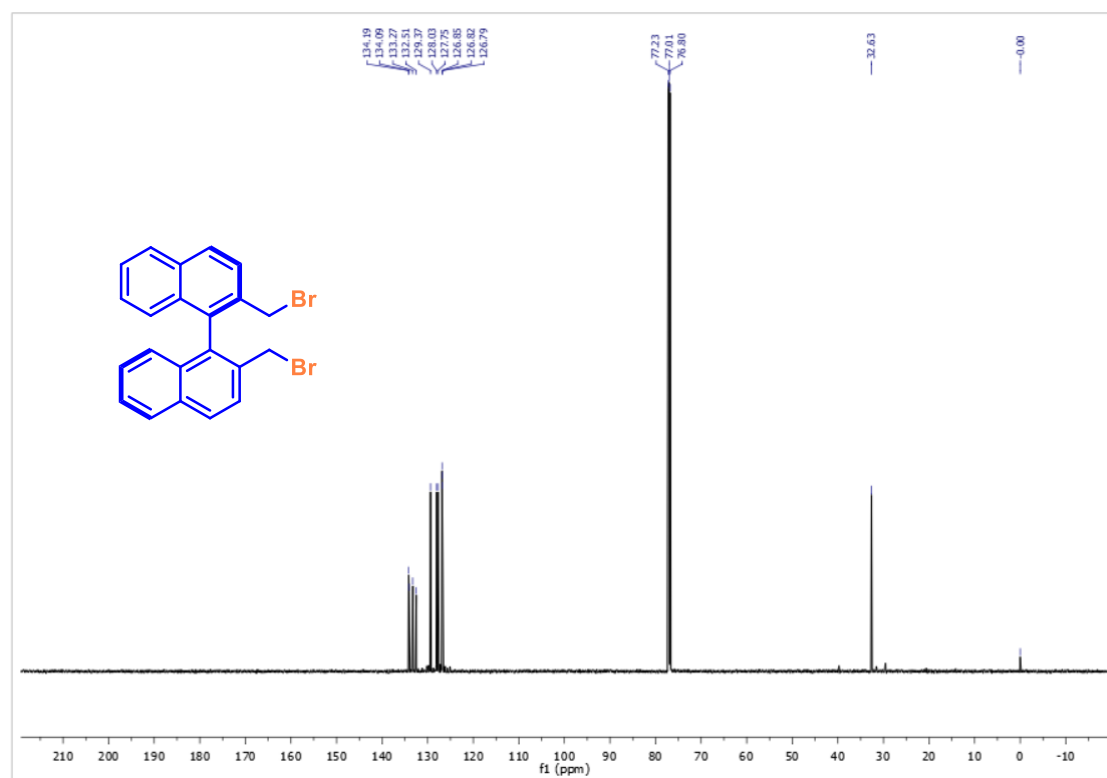
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

(*R*)-2,2'-bis(brommetil)-1,1'-binaftalen (**4**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

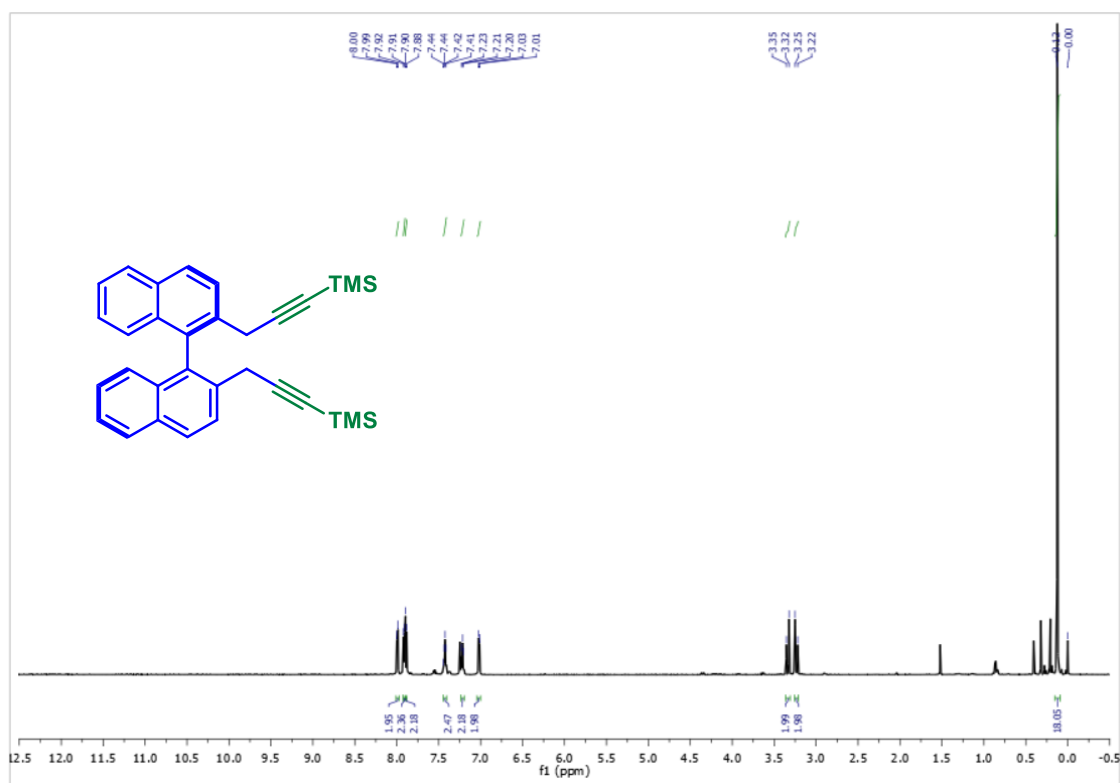


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

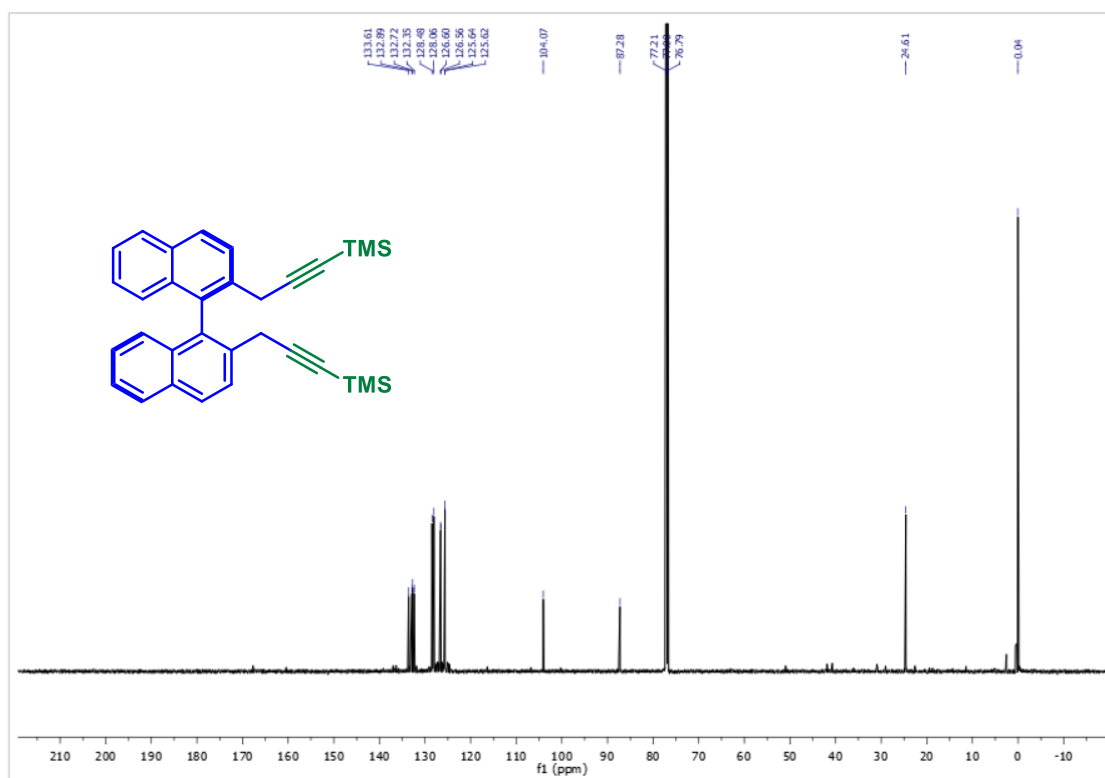


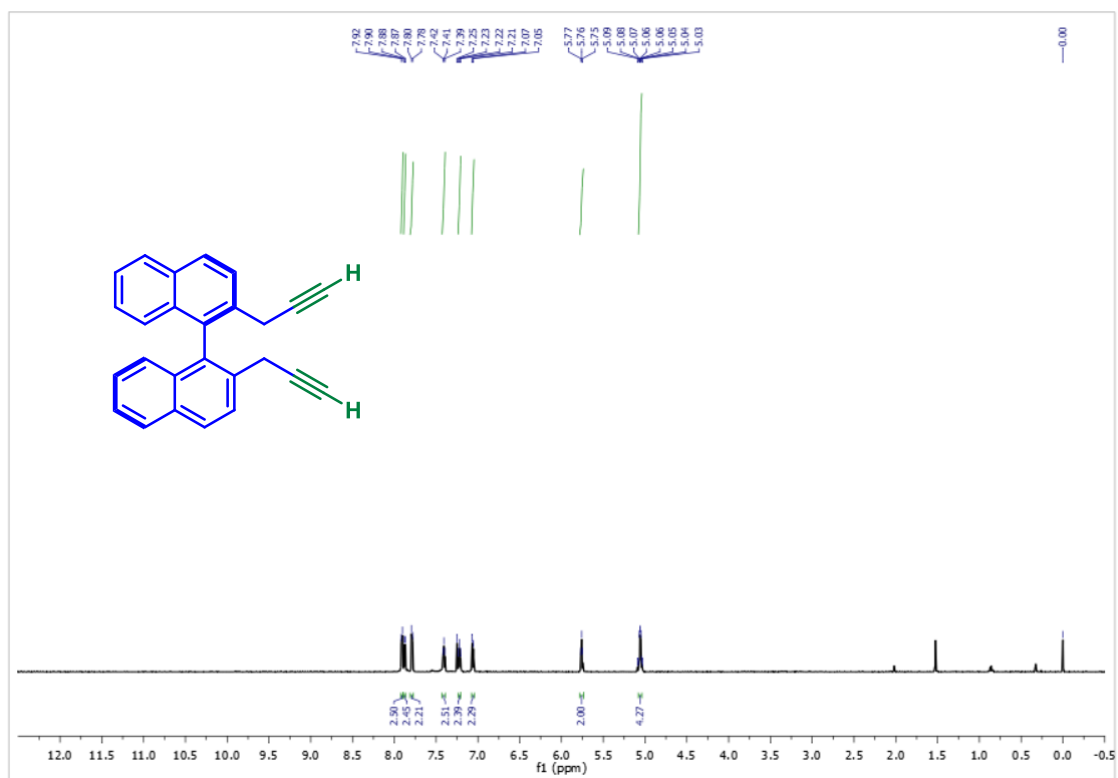
(*R*)-2,2'-bis(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalen (**6**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



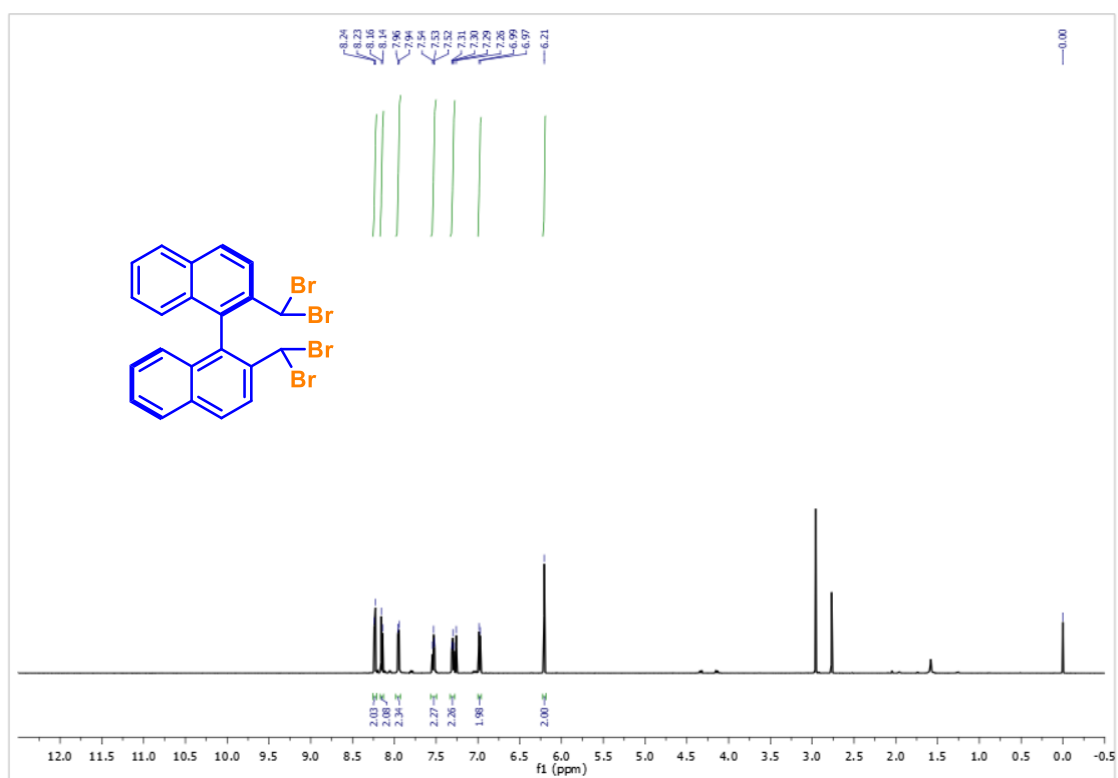
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



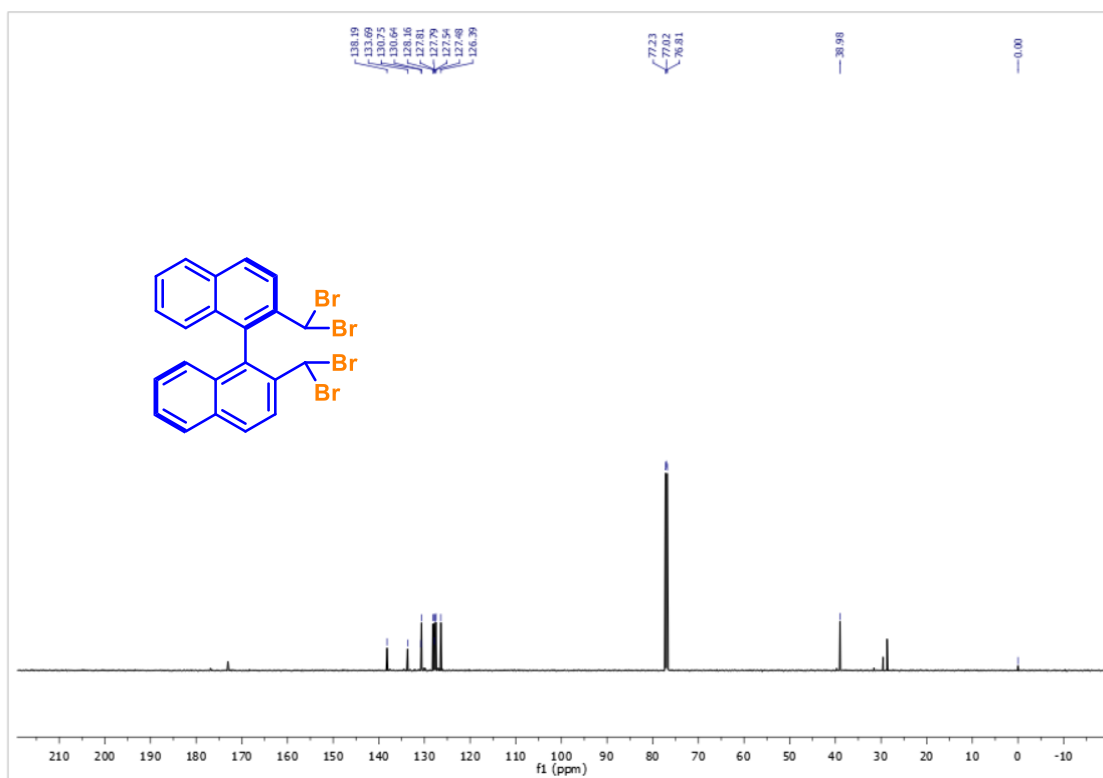
(R)-2,2'-di(prop-2-yn-1-yl)-1,1'-binaftalen (**7**)¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C)

(*R*)-2,2'-bis(dibrommetil)-1,1'-binaftalen (**39**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

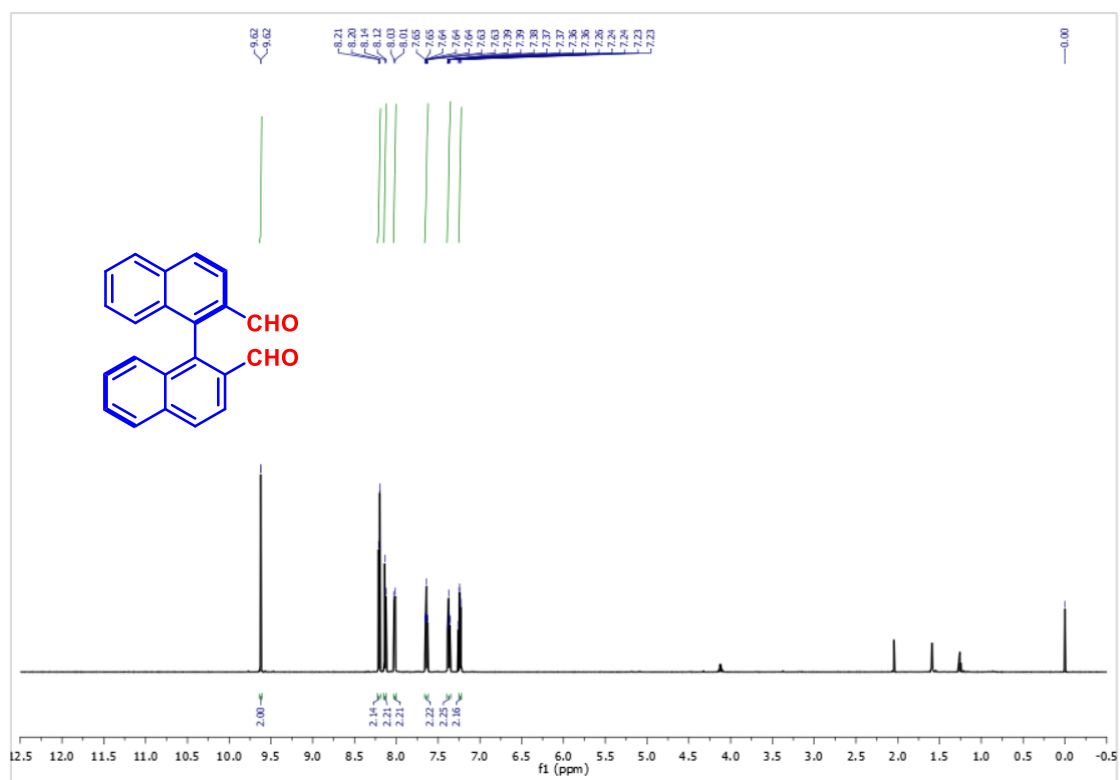


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

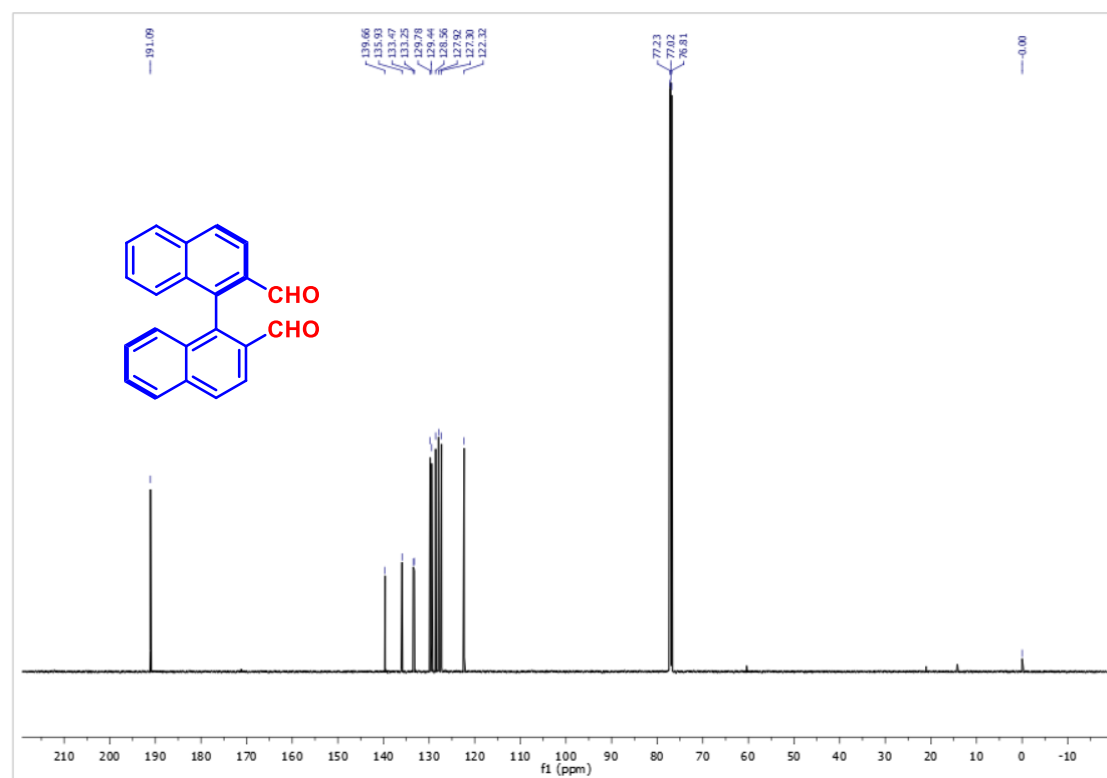


(*R*)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dikarbaldehid (**40**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

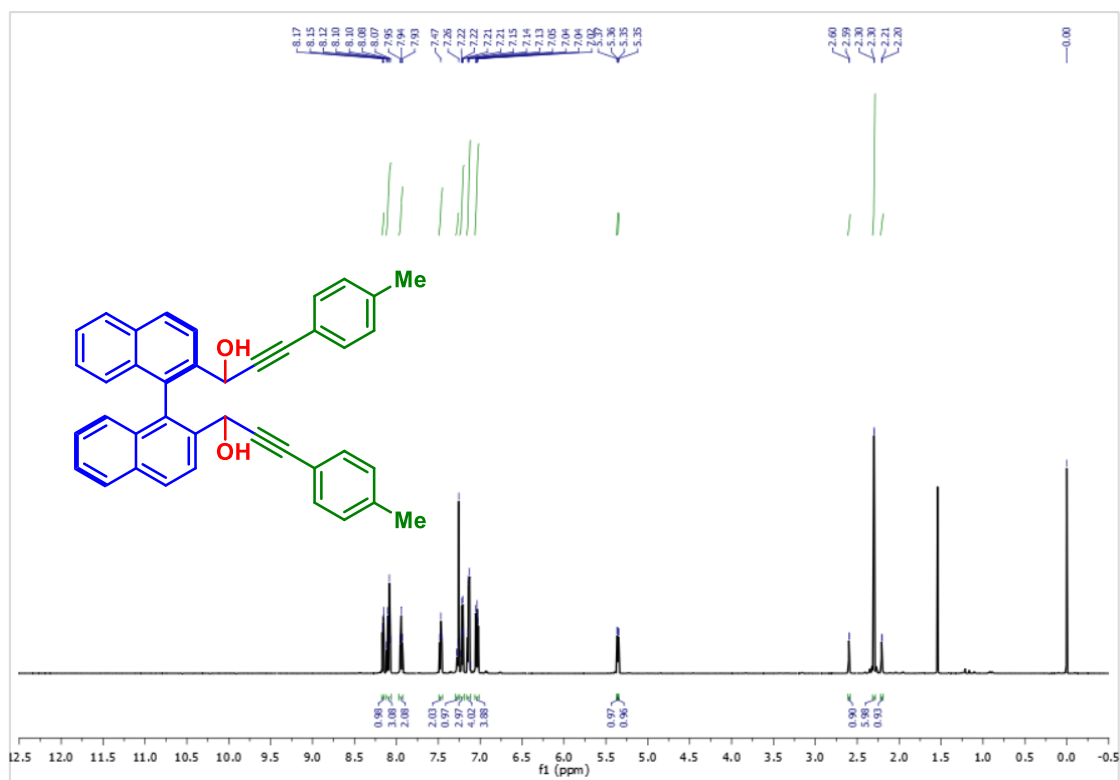


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

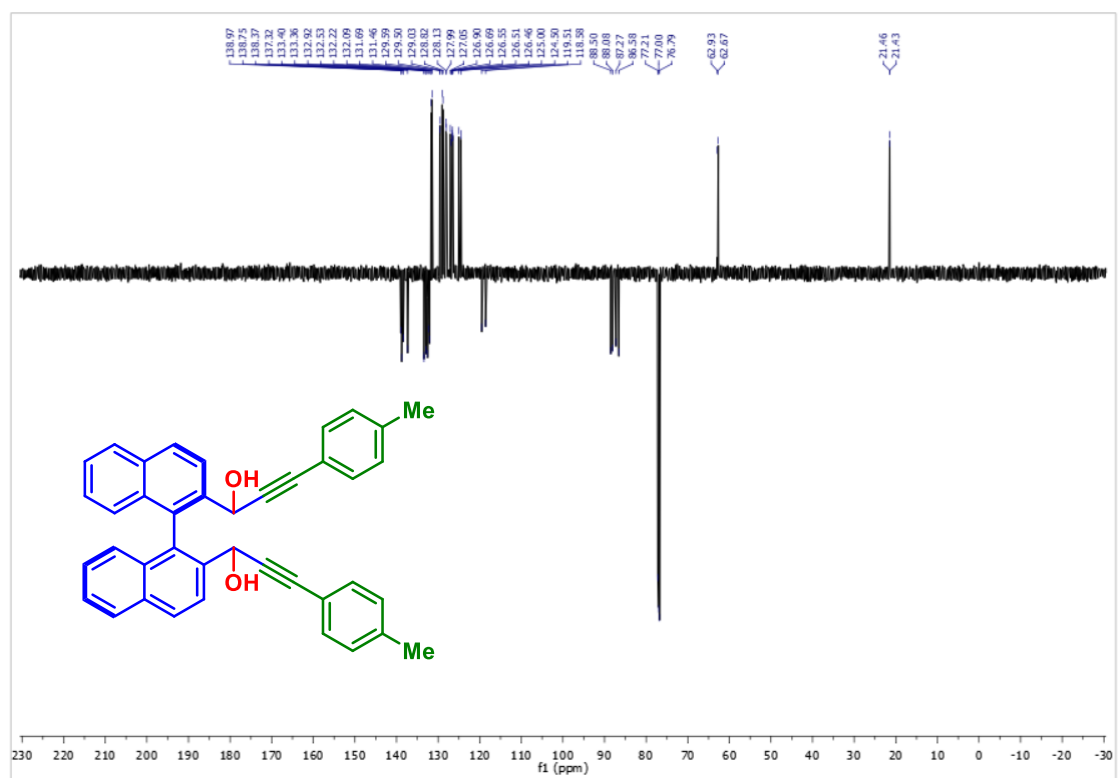


(*R*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ol) (**50**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

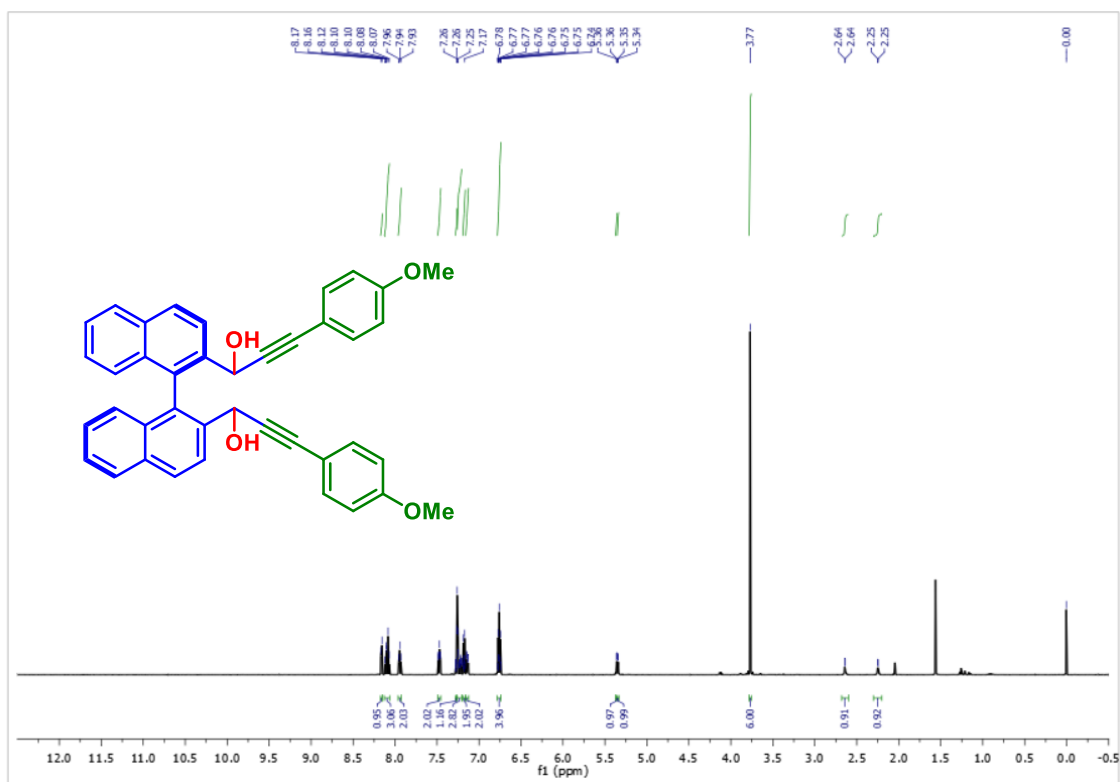


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

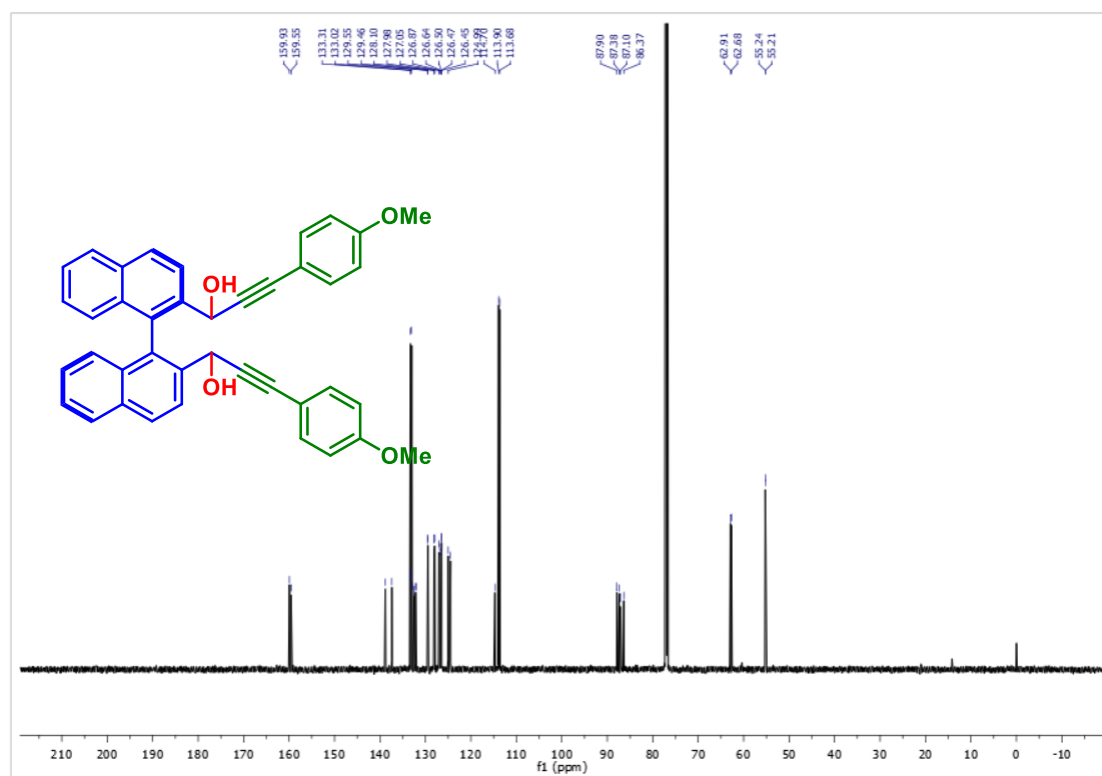


(*R*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-ol) (**51**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

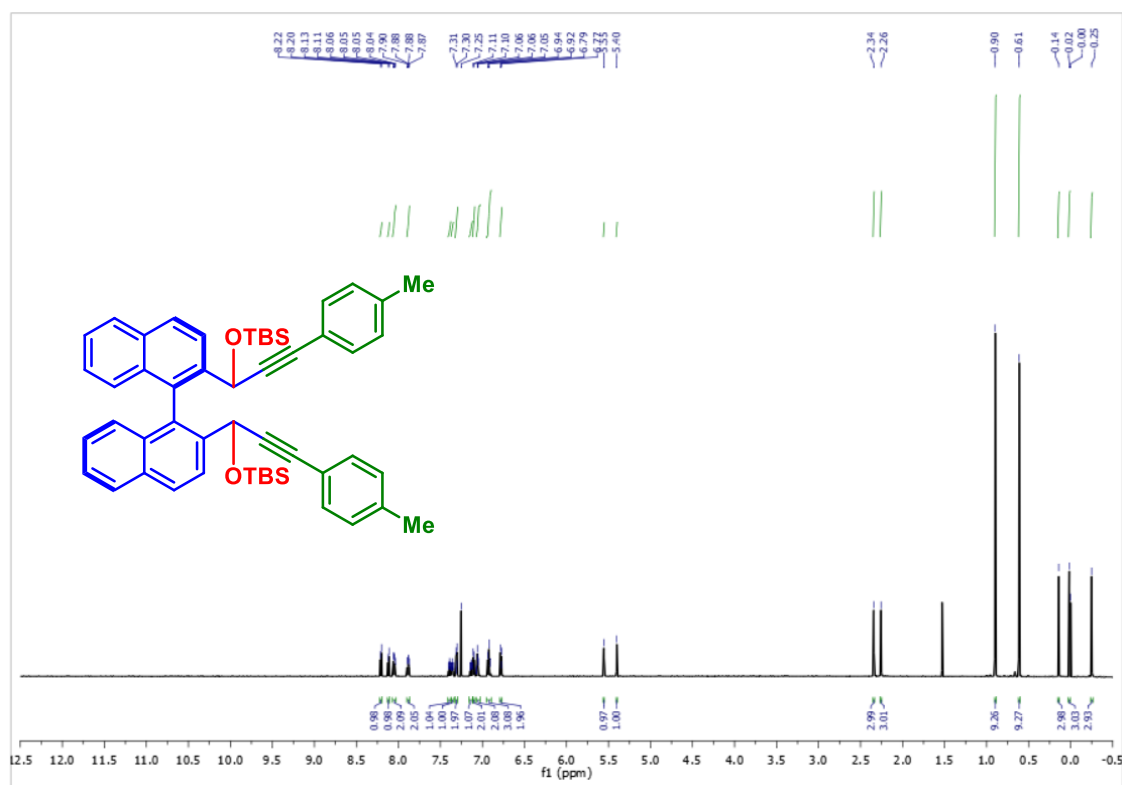


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

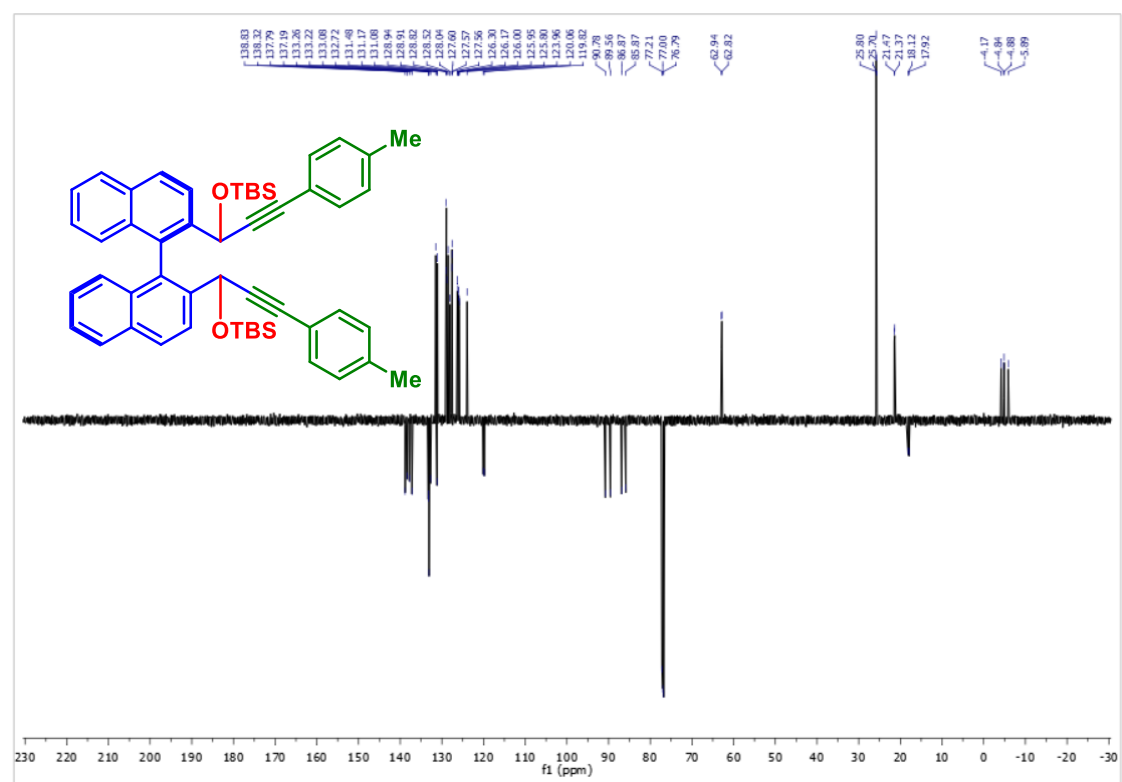


(*R*)-2,2'-bis(1-((tert-butildimetillsilil)oksi)-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalen (**54**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

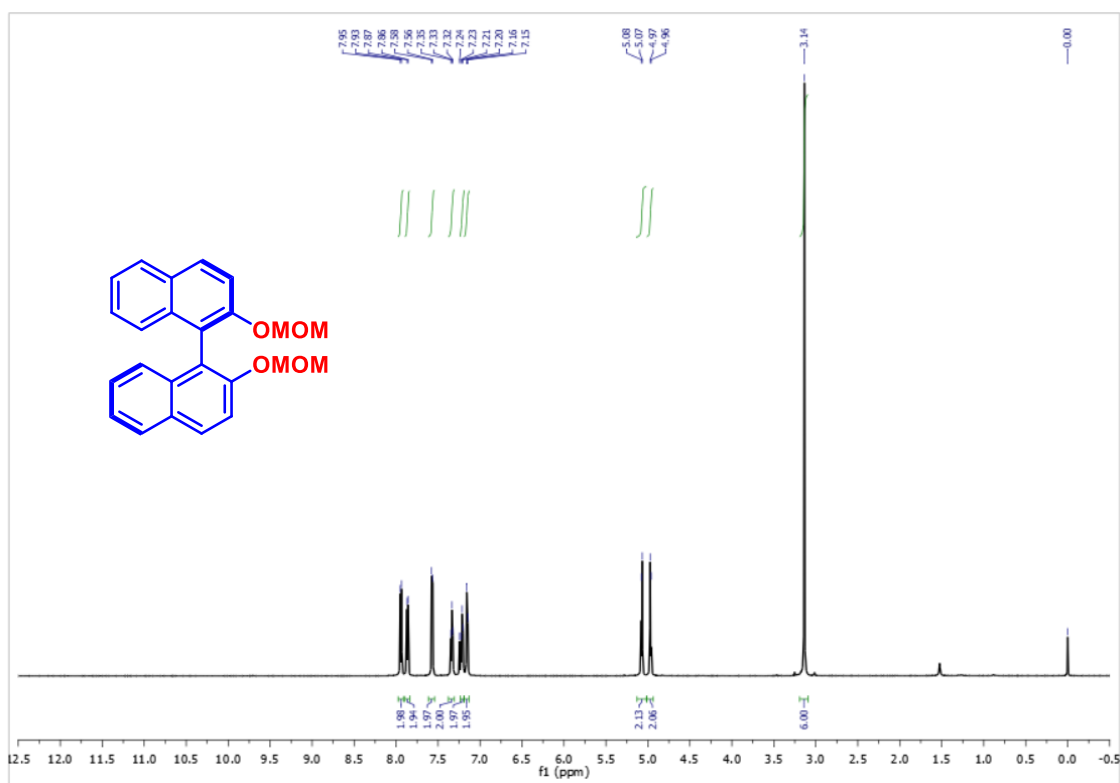


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

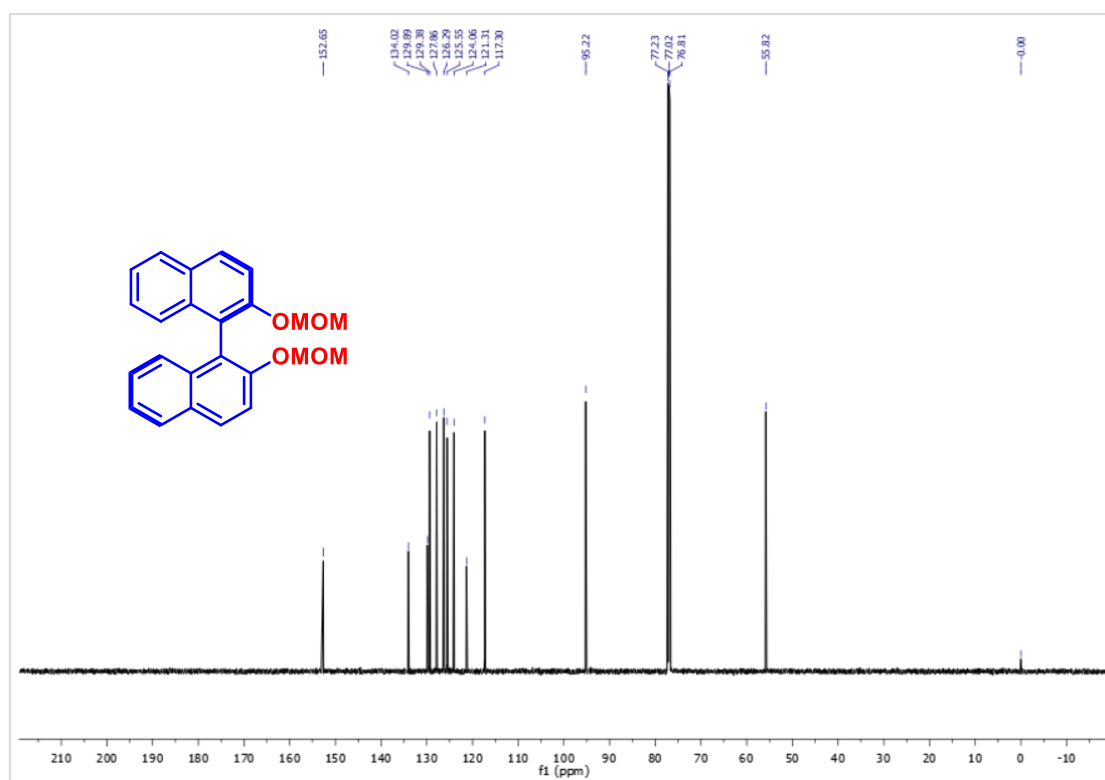


(*R*)-2,2'-bis(metoksimetoksi)-1,1'-binaftalen (**59**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

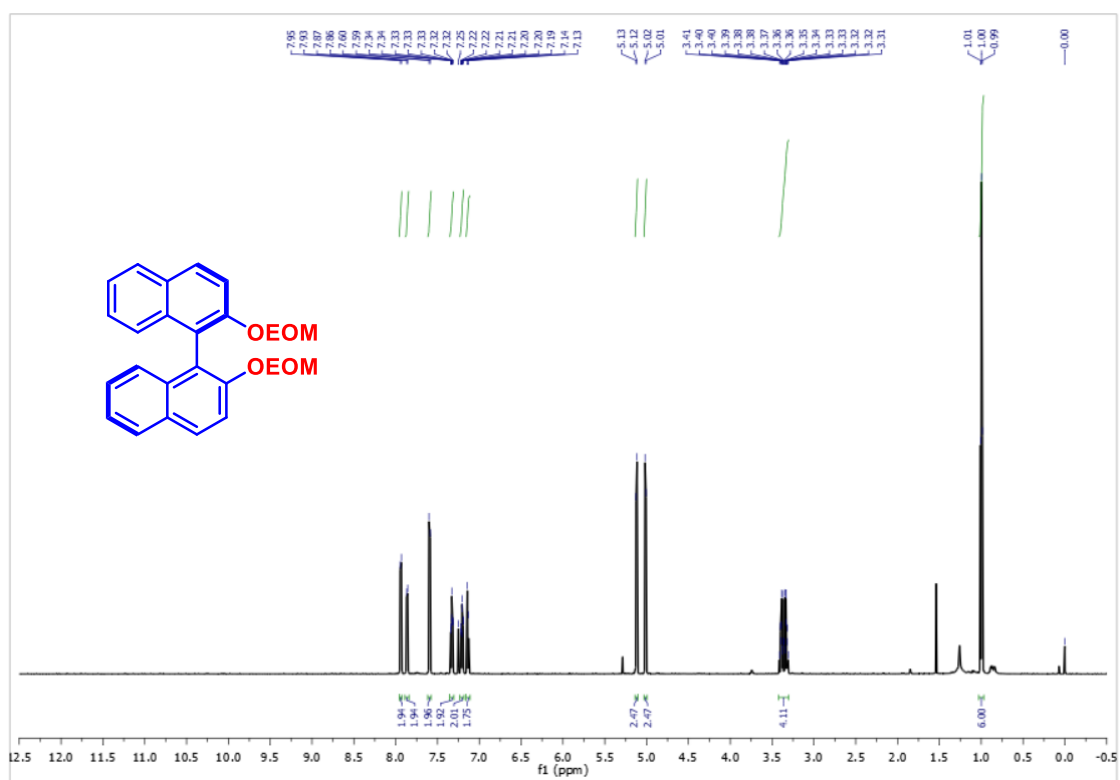


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

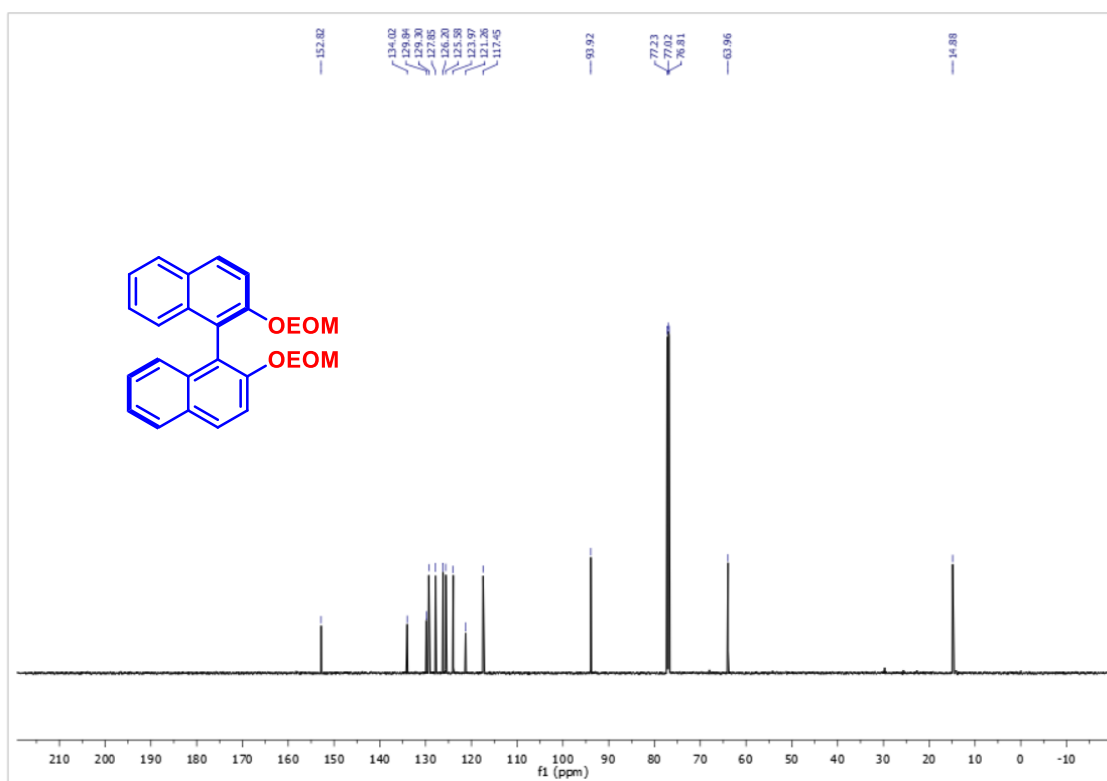


(*R*)-2,2'-bis(etoksimetoksi)-1,1'-binaftalen (**69**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

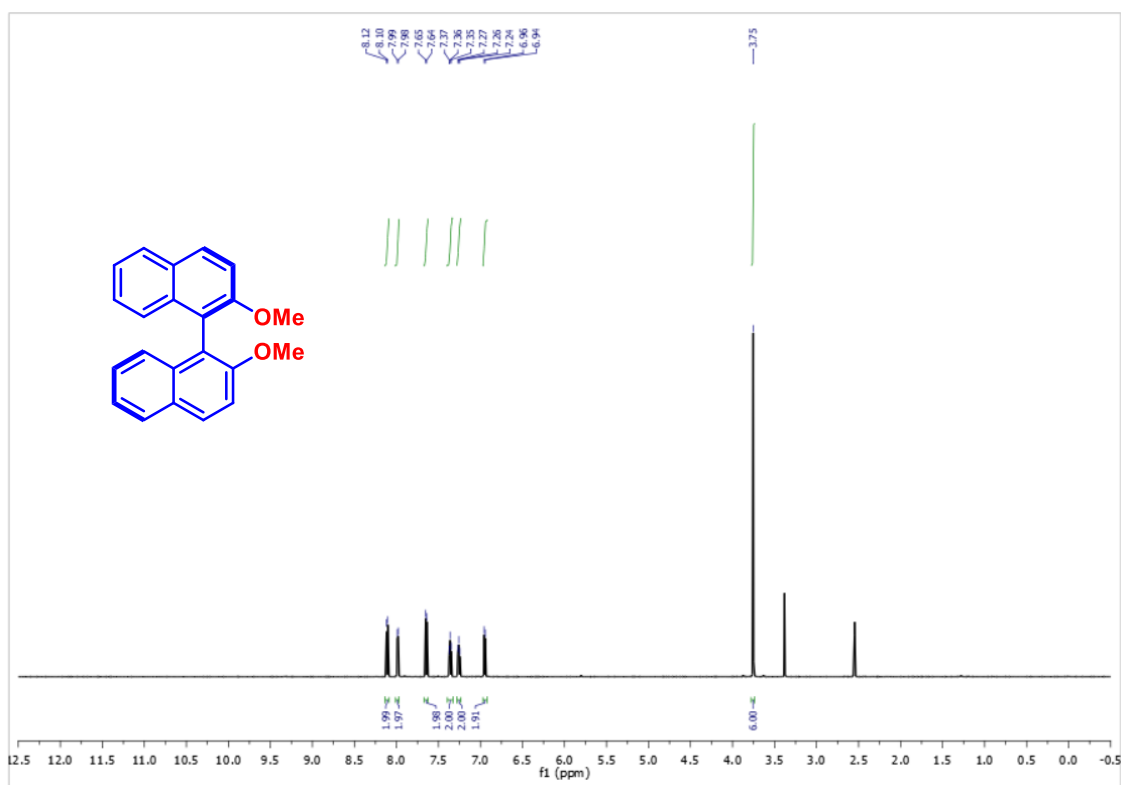


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

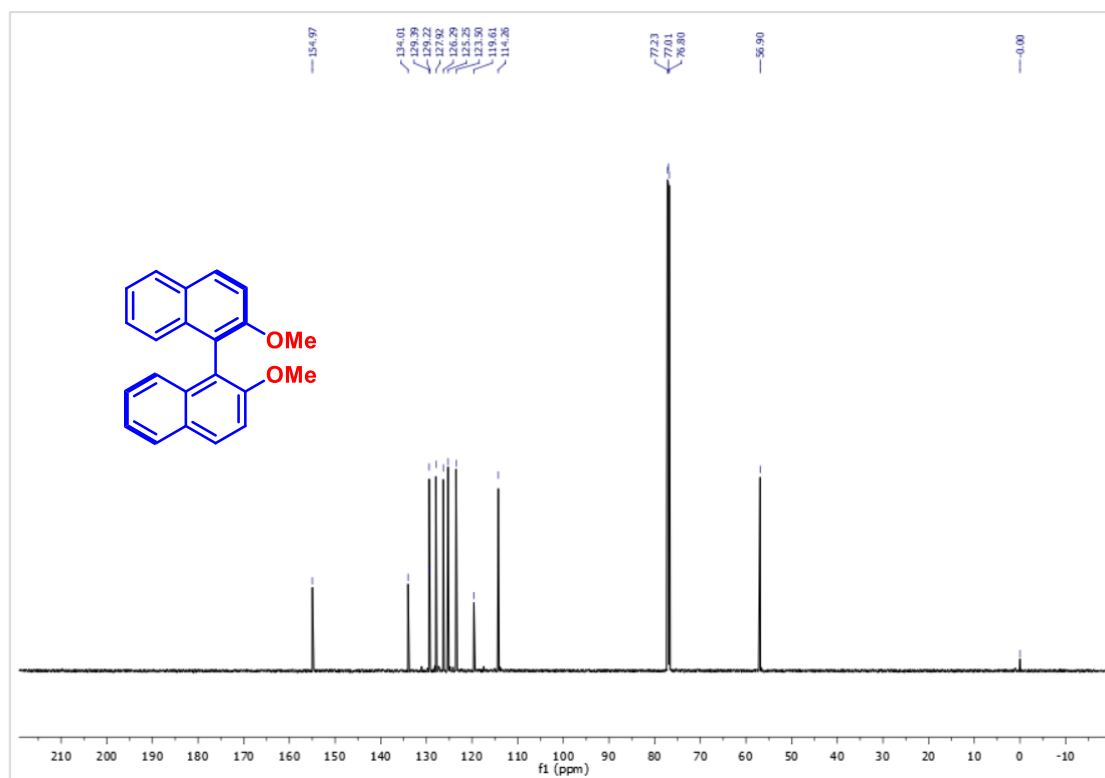


(*R*)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (**70**)

^1H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C)

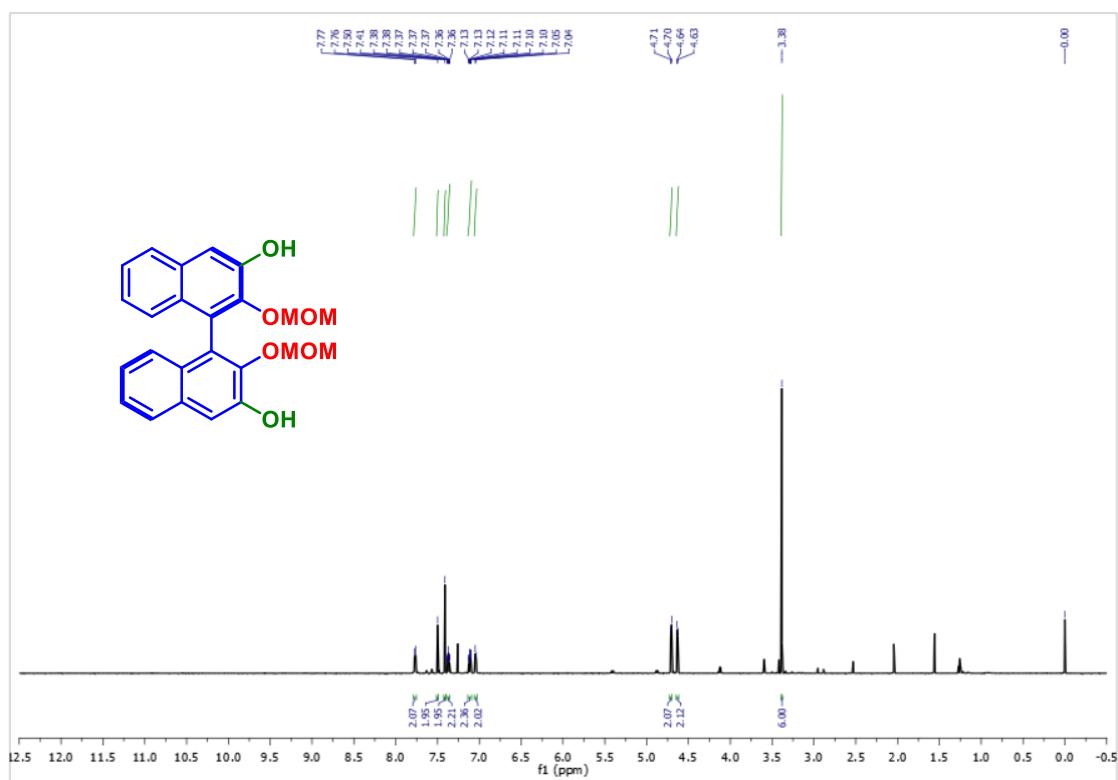


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

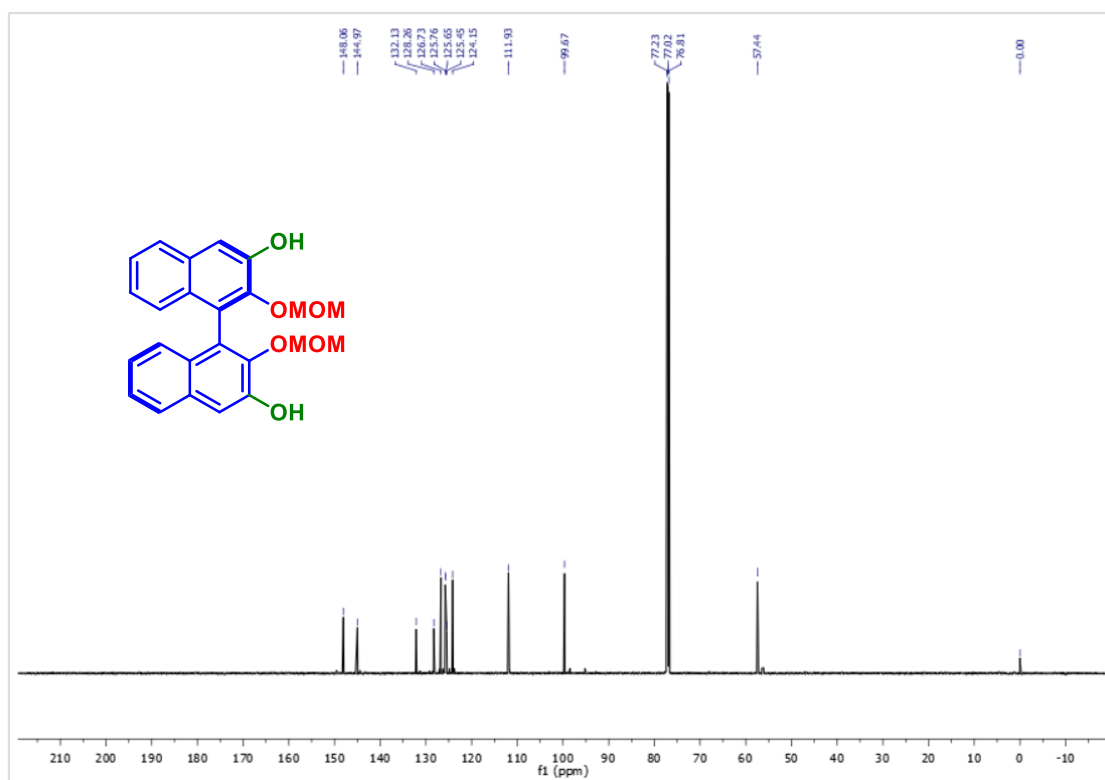


(*R*)-2,2'-bis(metoksimetoksi)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diol (**60**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

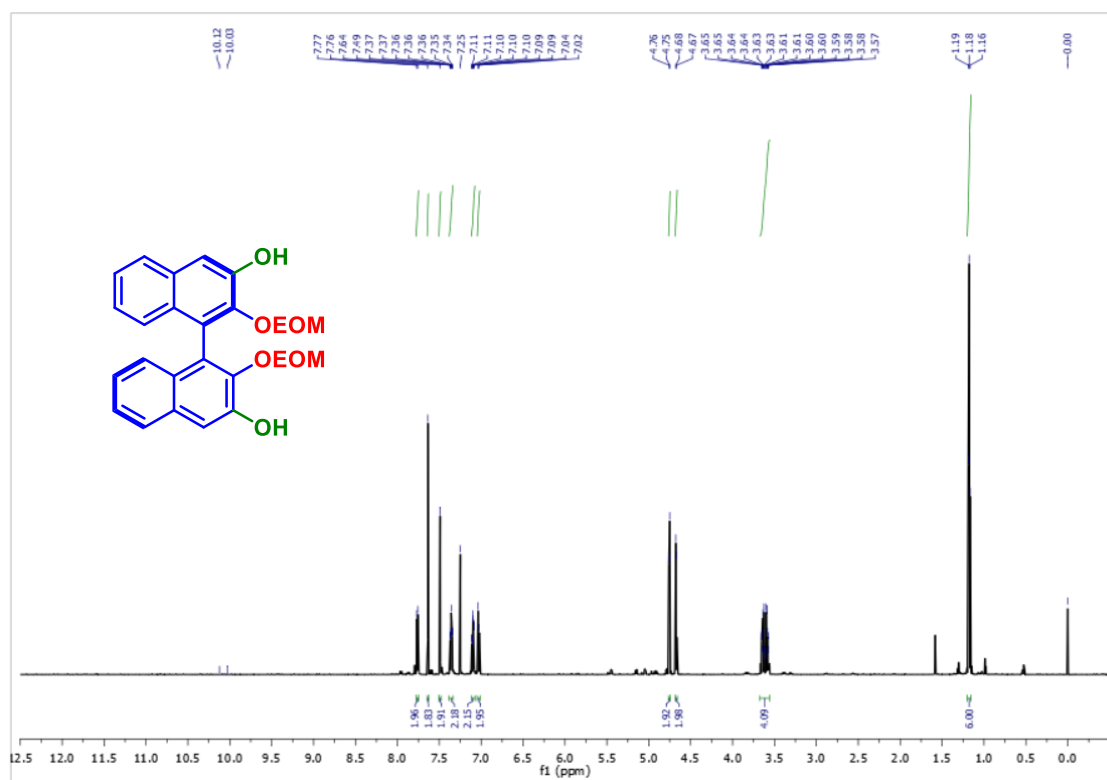


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

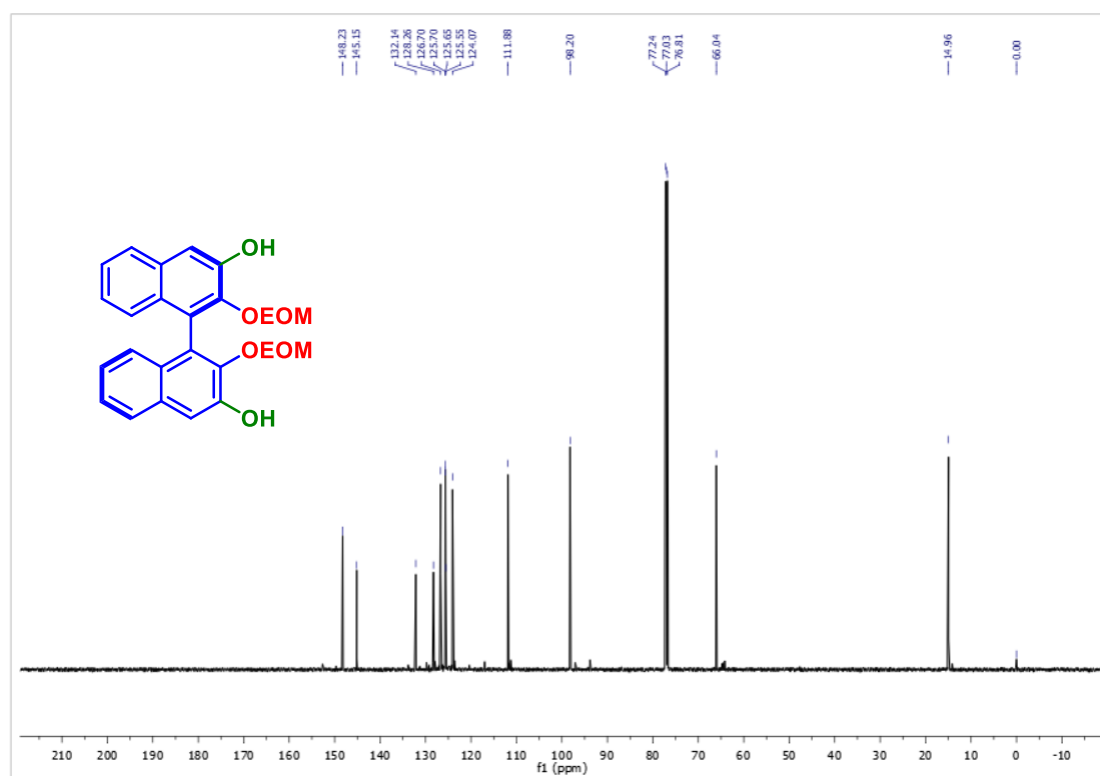


(*R*)-2,2'-bis(etoksimetoksi)-[1,1'-binaftalen]-3,3'-diol (**81**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

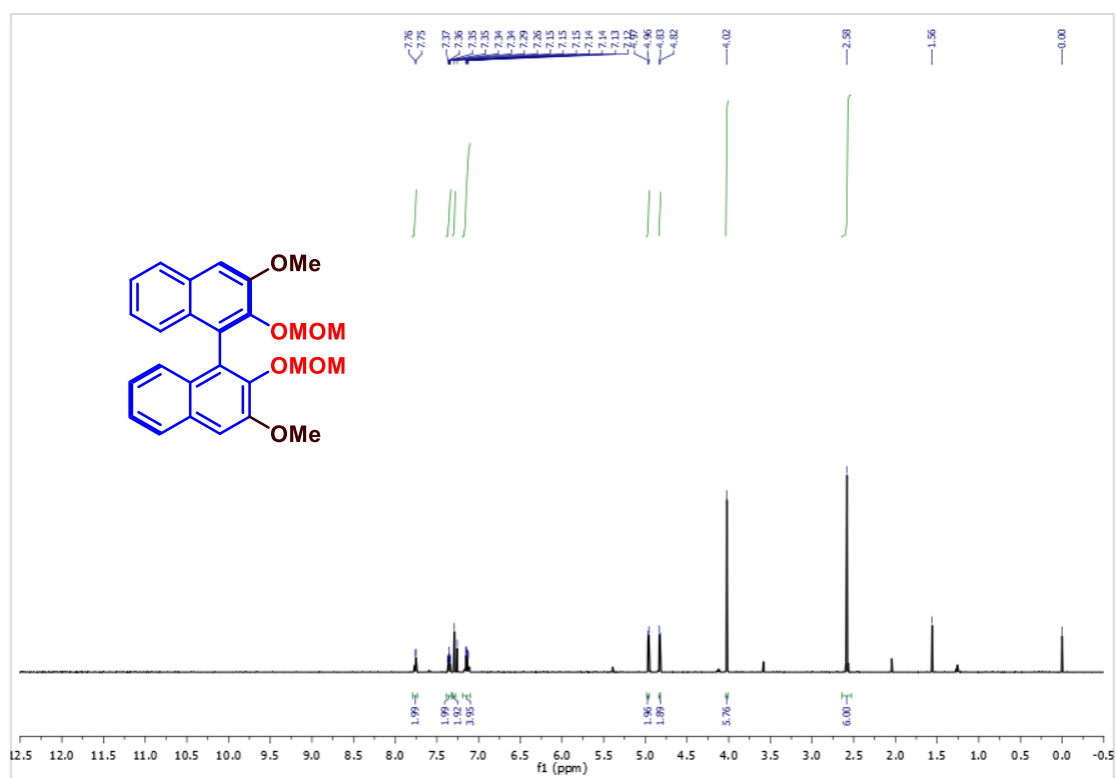


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

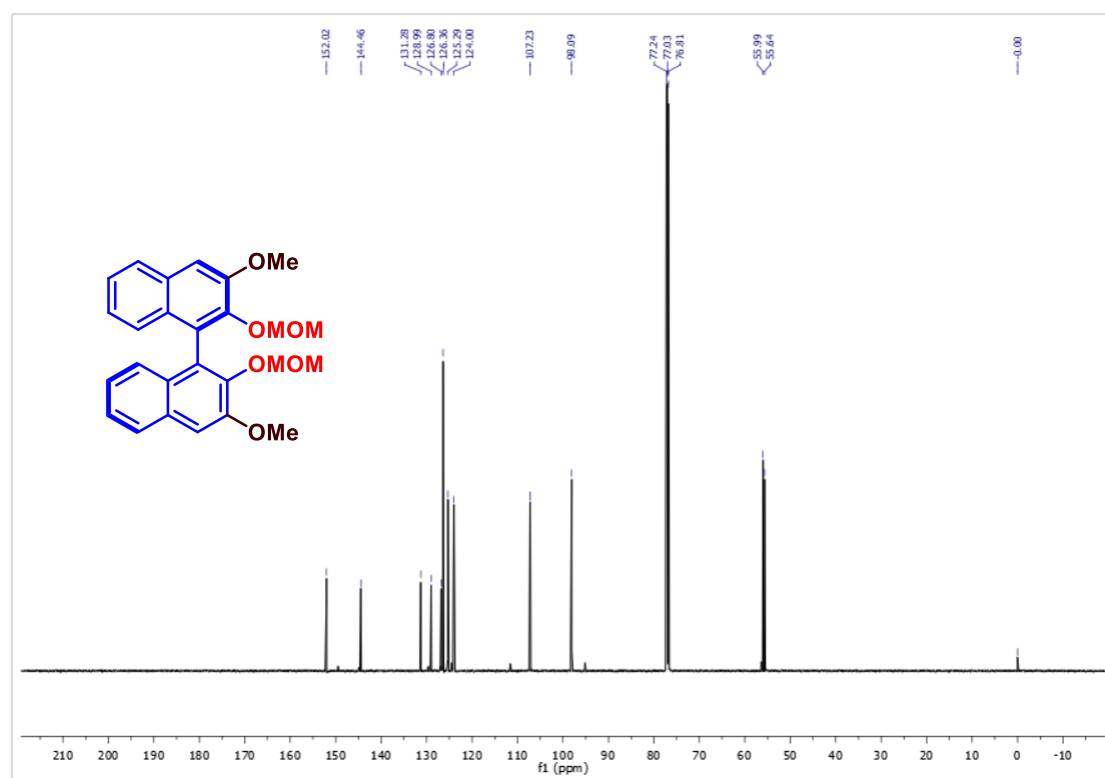


(*R*)-3,3'-dimetoksi-2,2'-bis(metoksimetoksi)-1,1'-binaftelen (61)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

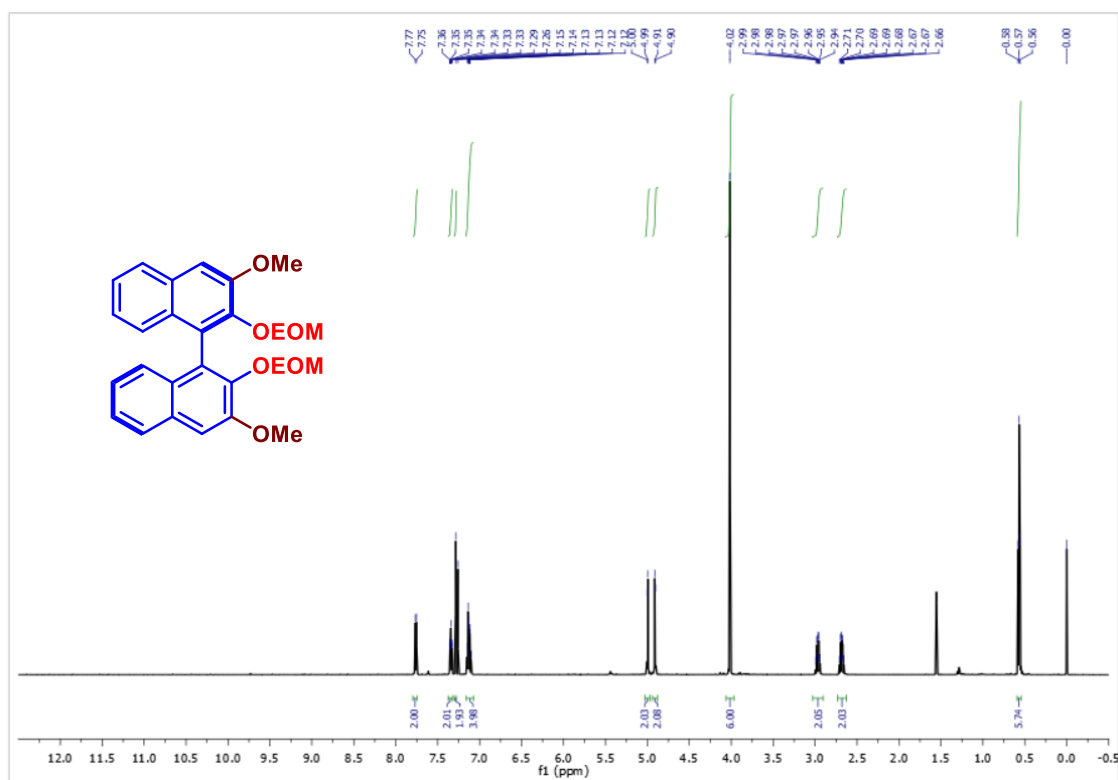


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

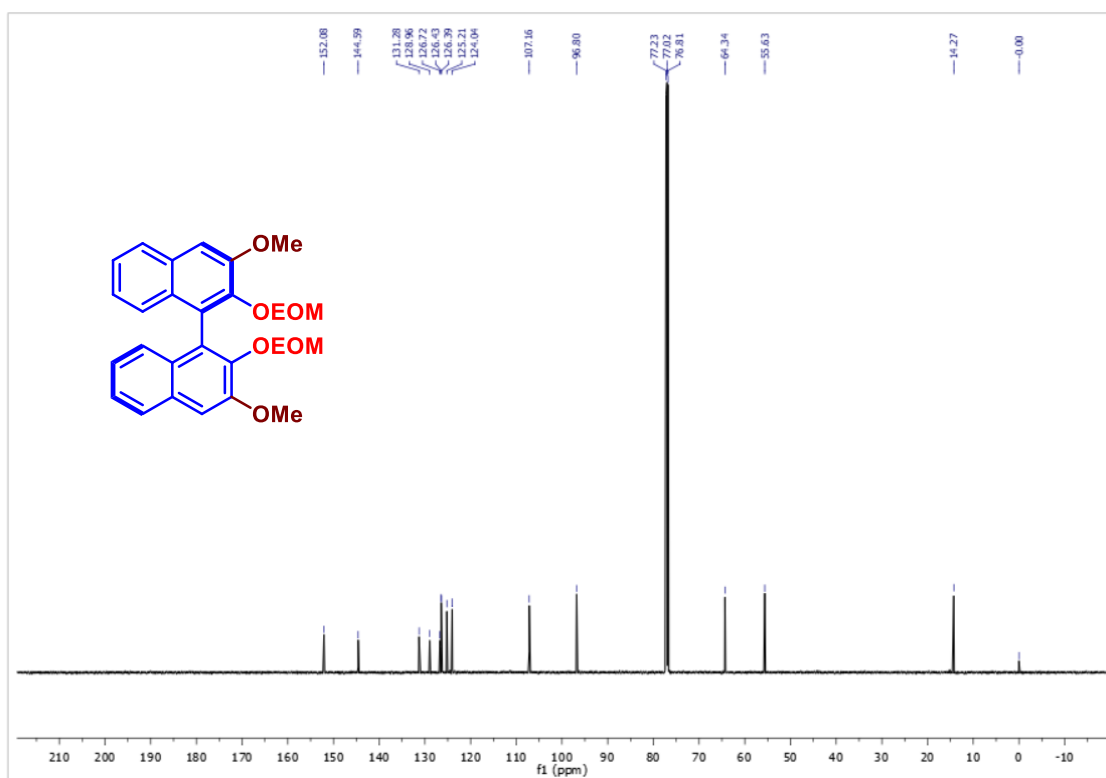


(*R*)-3,3'-dimetoksi-2,2'-bis(etoksimetoksi)-1,1'-binaftalen (**82**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

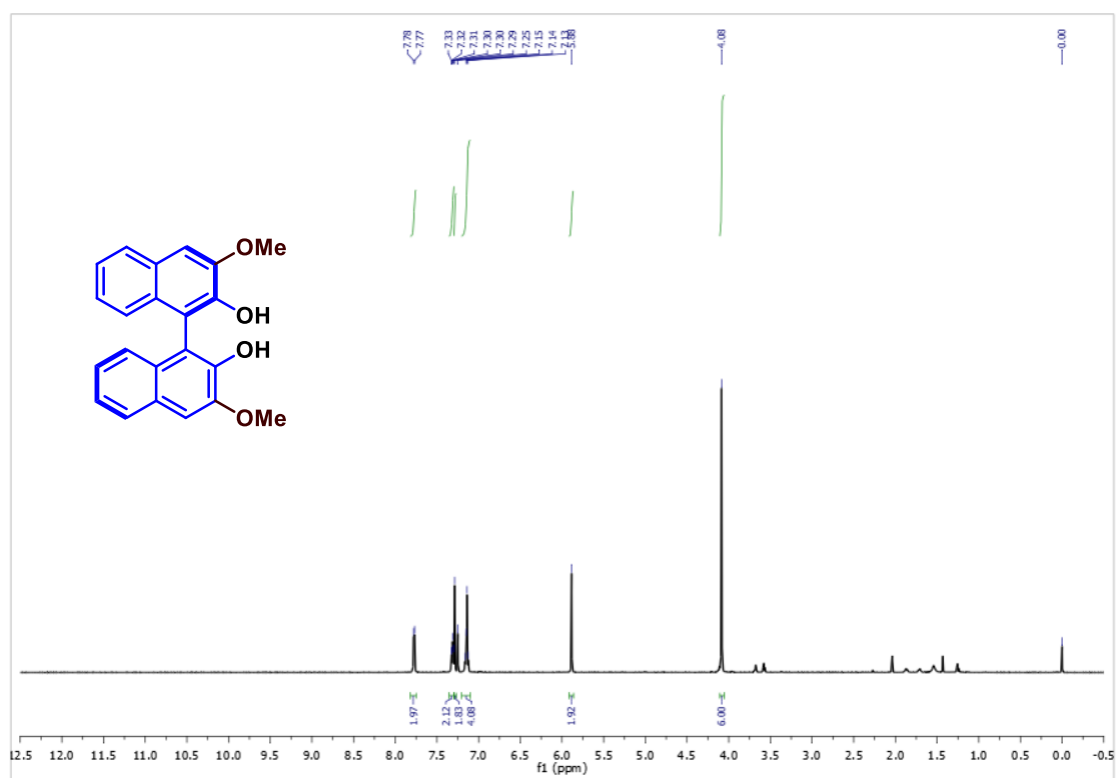


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

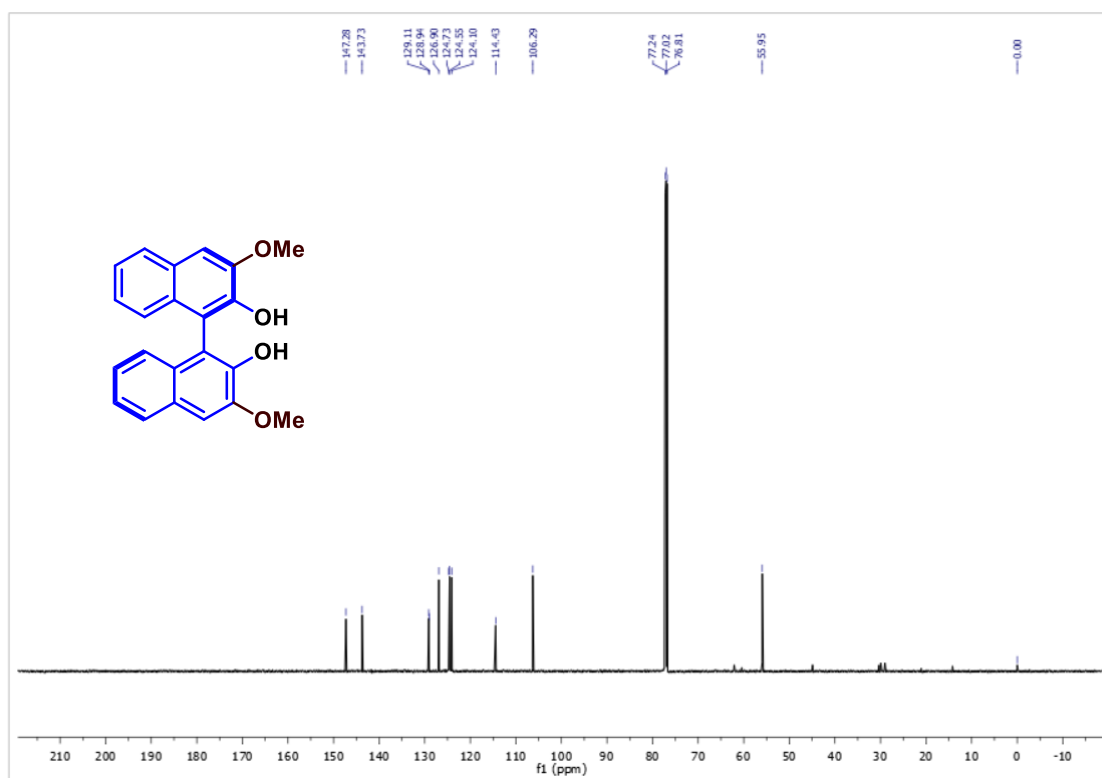


(*R*)-3,3'-dimetoksi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (**62**)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

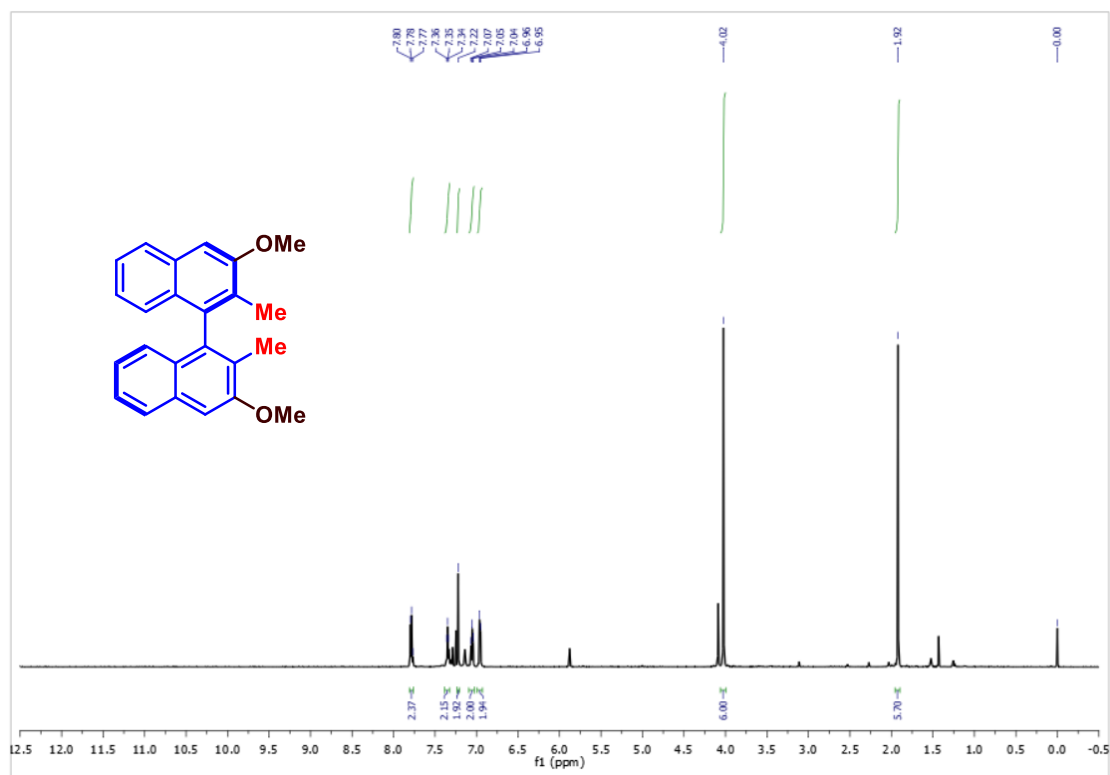


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



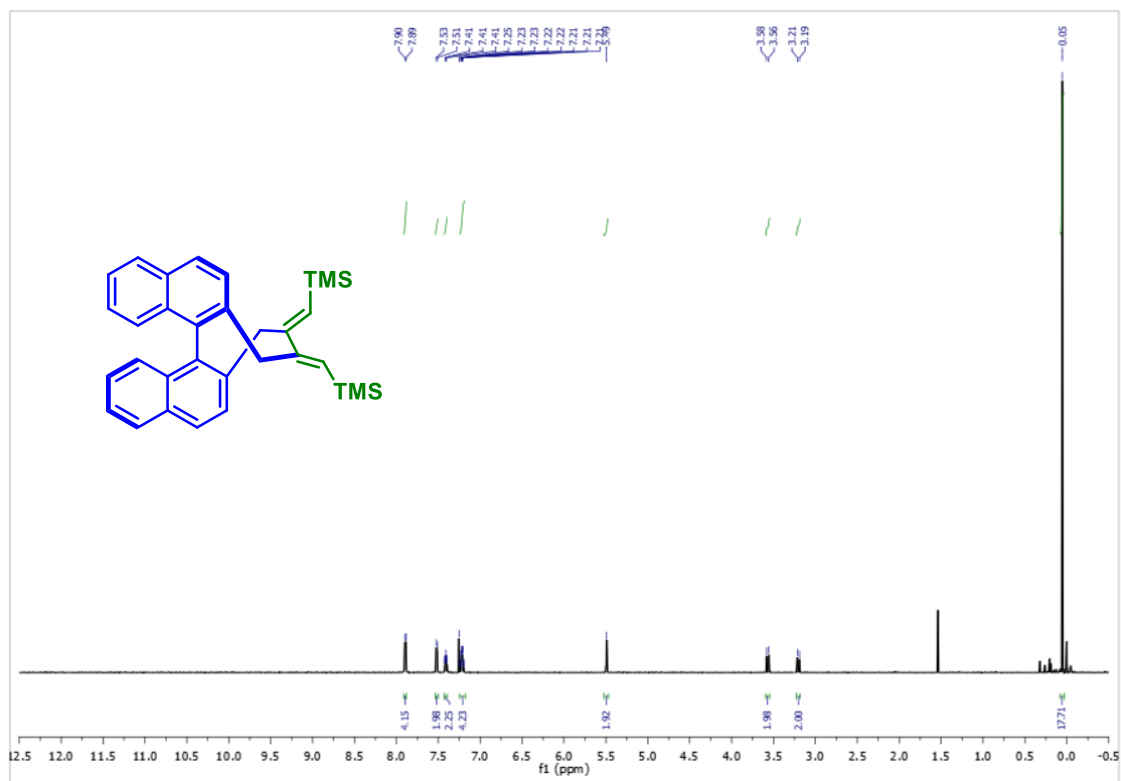
(*R*)-3,3'-dimetoksi-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalen (**64**)

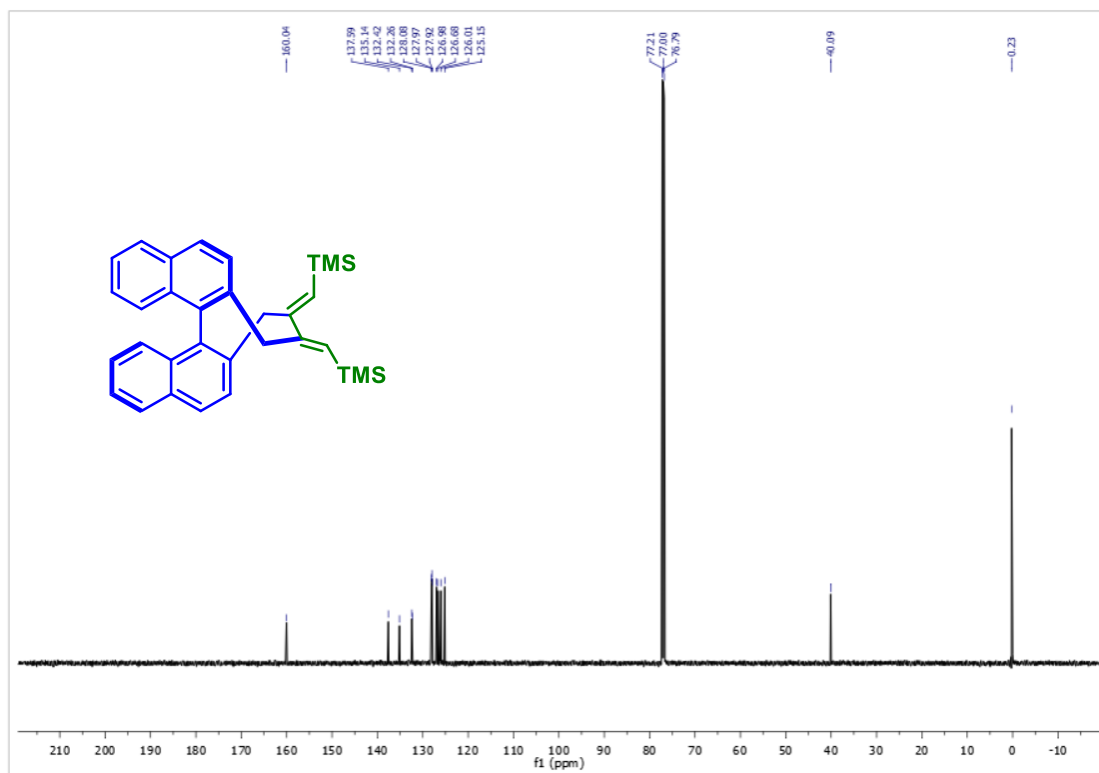
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



(*R*)-(4*E*,5*E*)-4,5-bis((trimetilsilil)metilen)-3,4,5,6-tetrahidrociklookta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen
(101)

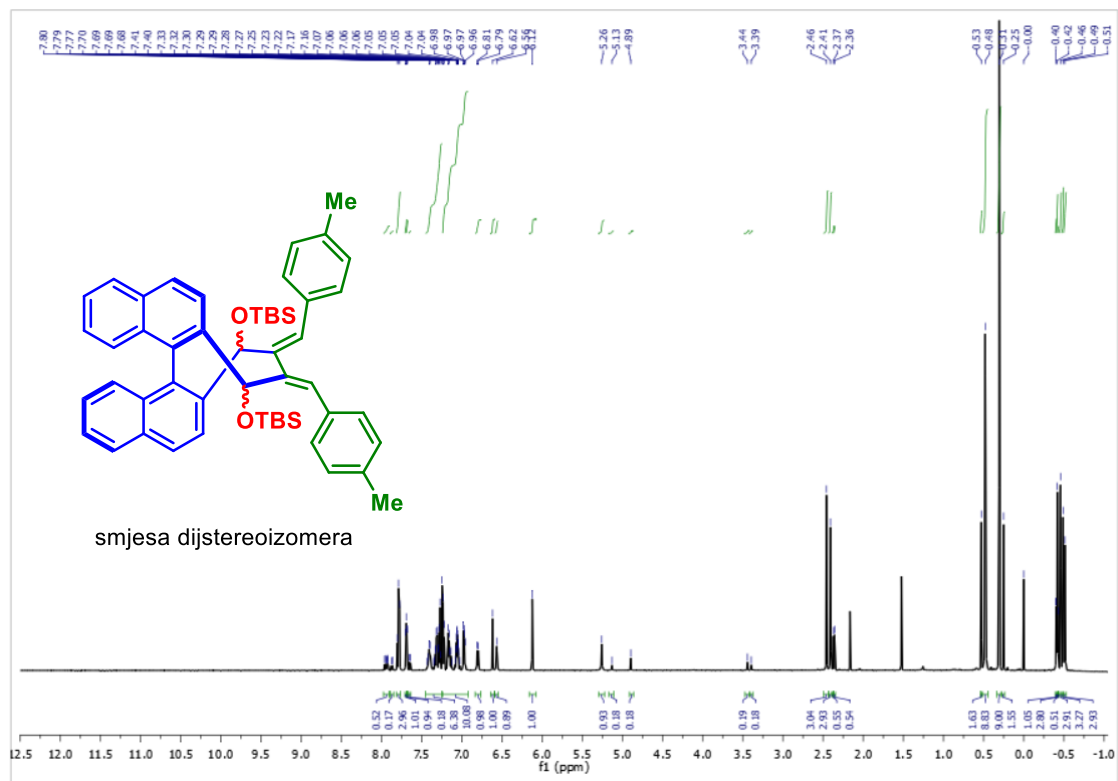
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

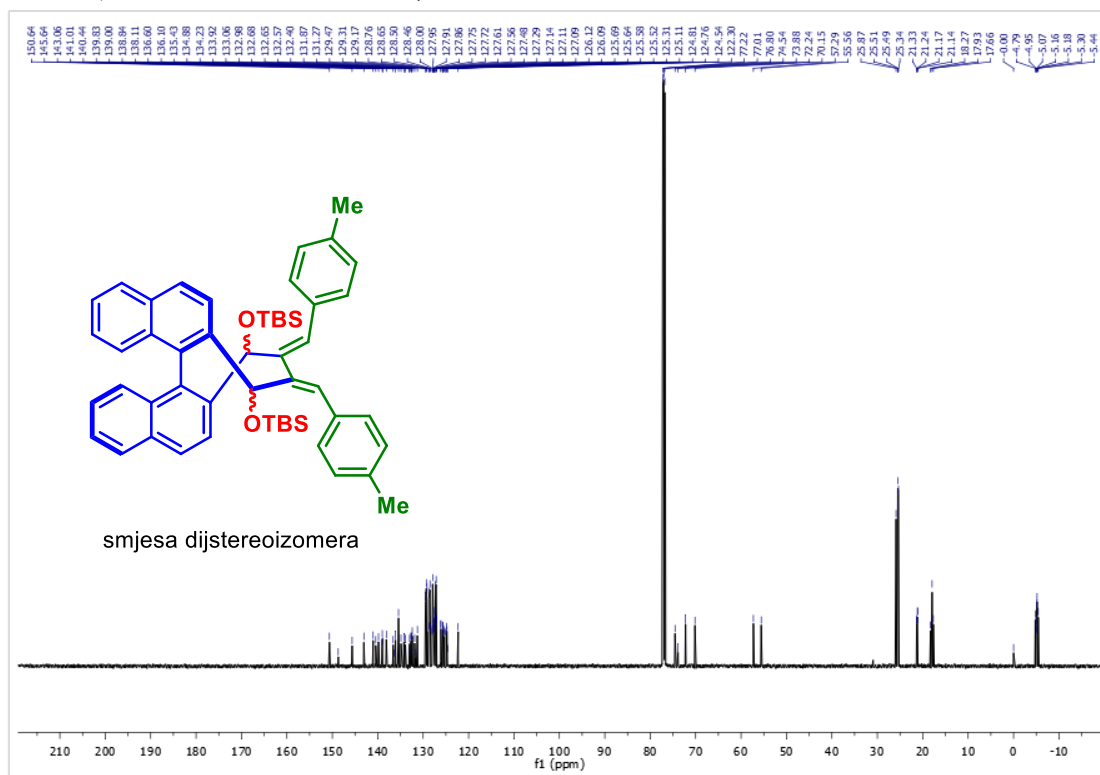


^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

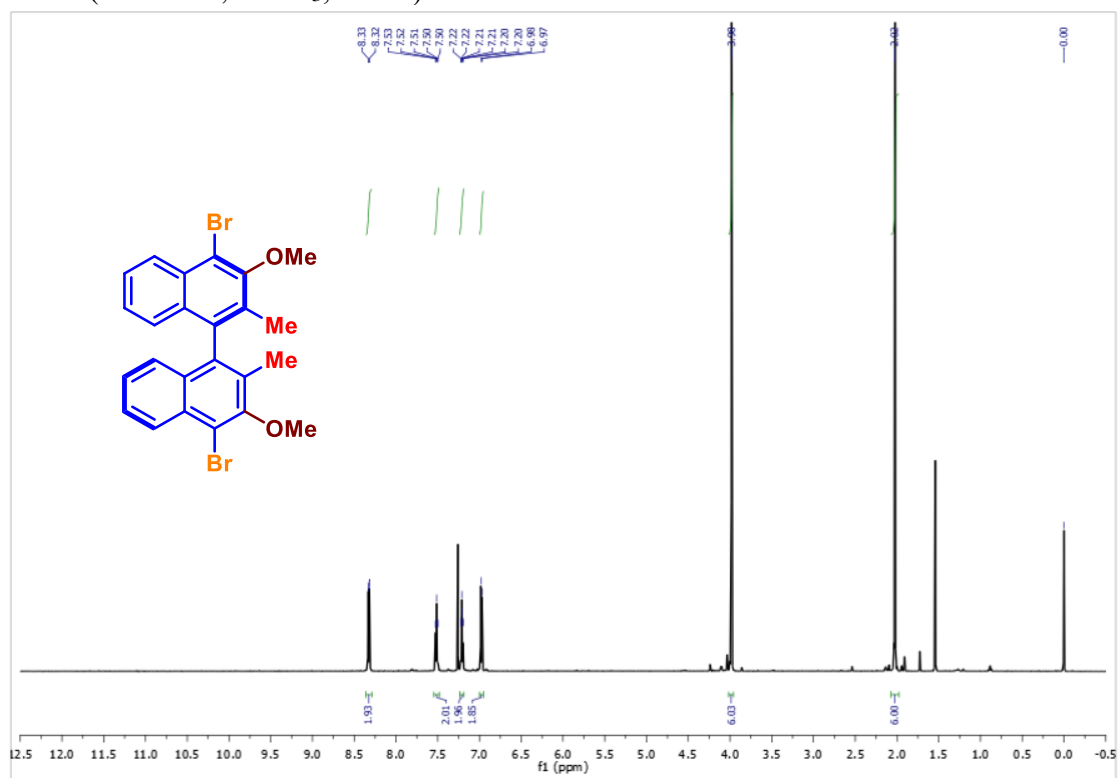
(*R*)-((4,5-bis((*Z*)-4-metilbenziliden)-3,4,5,6-tetrahidrociklookta[2,1-A:3,4-A']dinaftalen-3,6-diil)bis(oksi))bis(tert-butildimetilsilan) (**102**)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

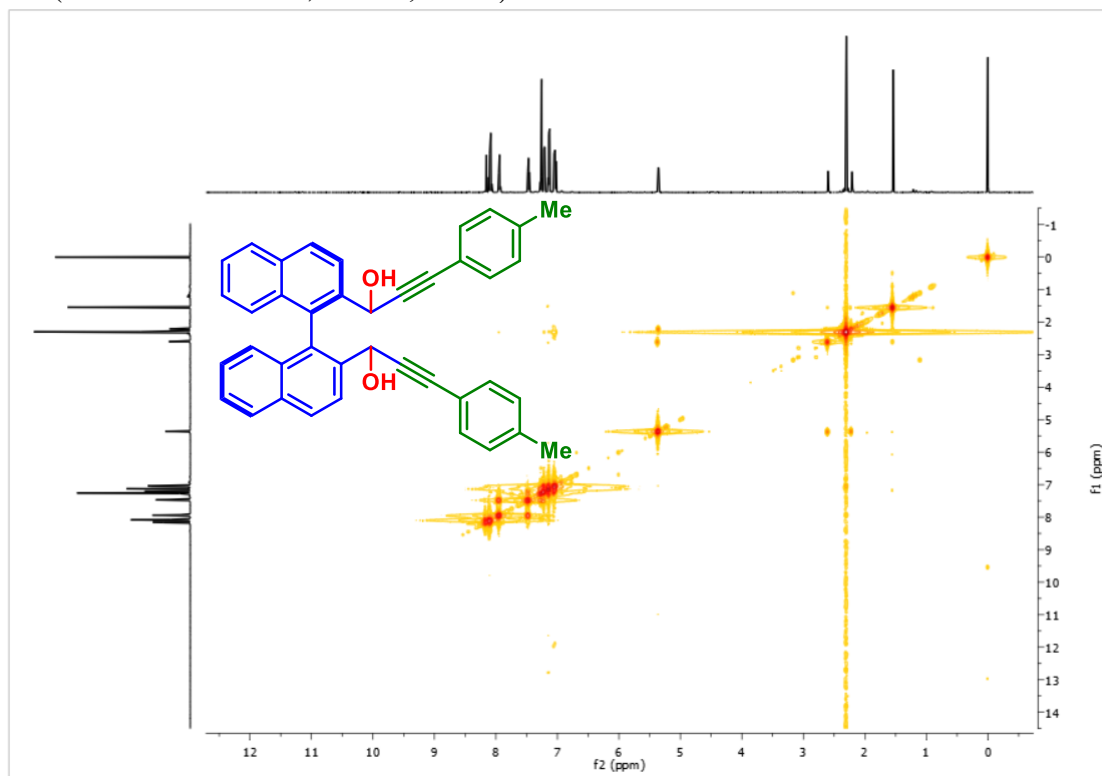
(R)-4,4'-dibrom-3,3'-dimetoksi-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalen
 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

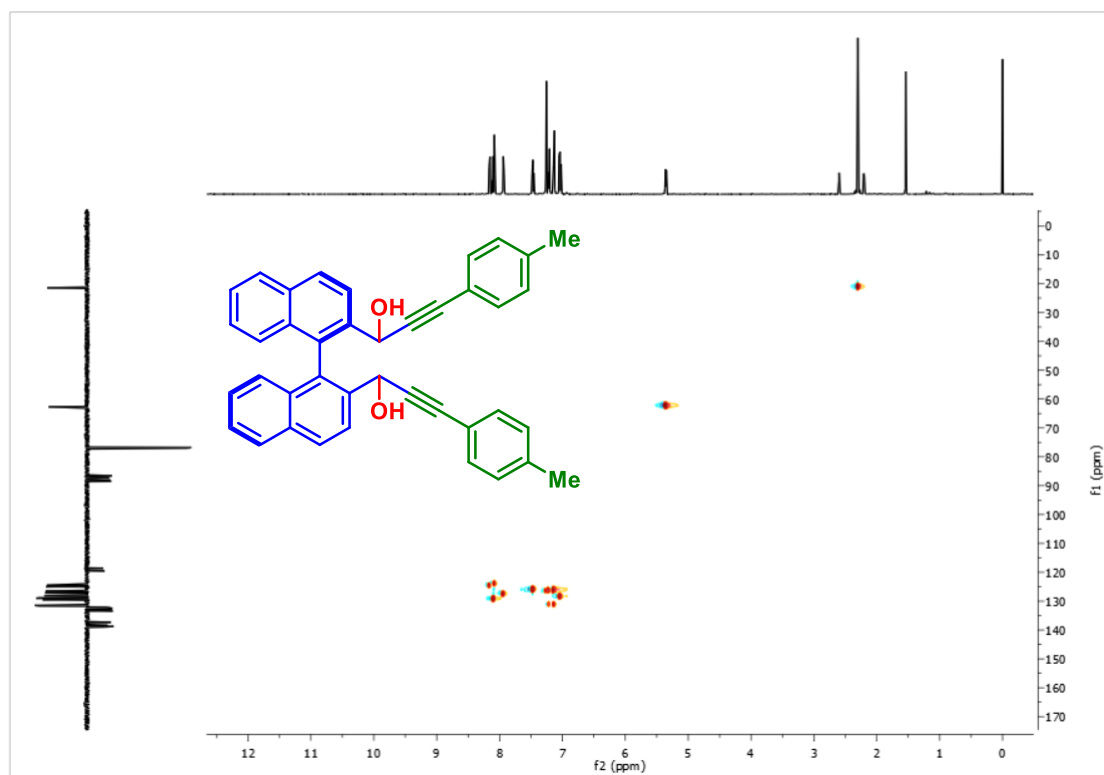
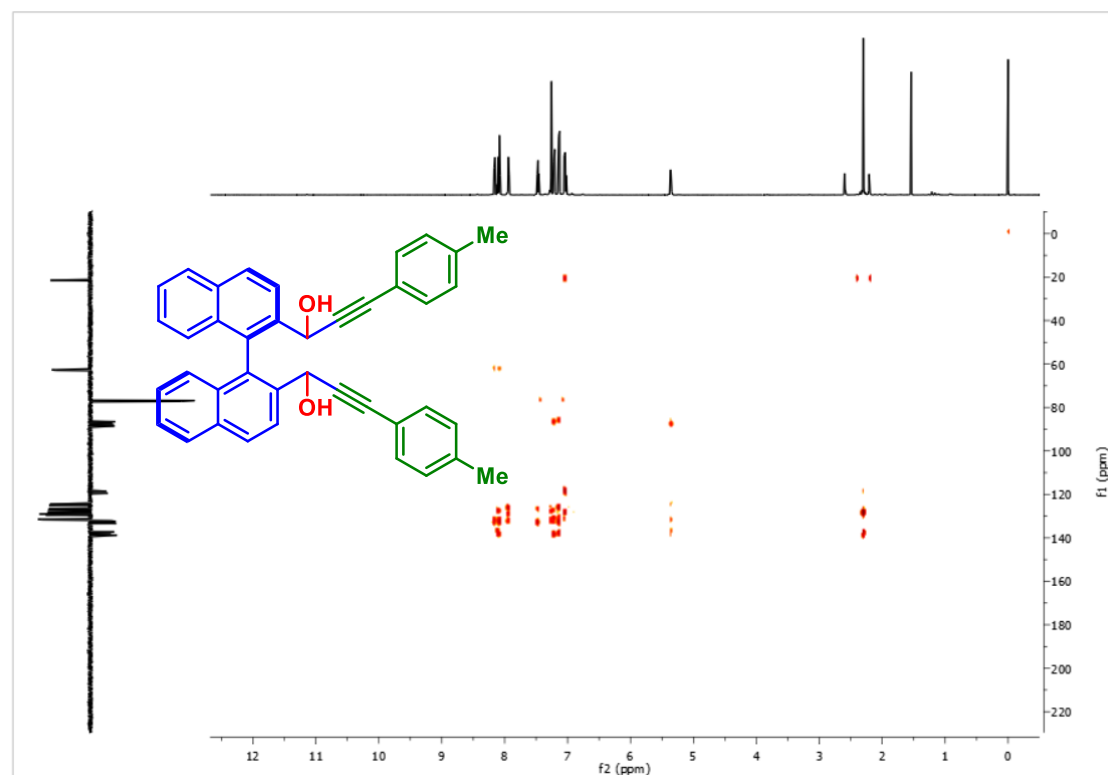


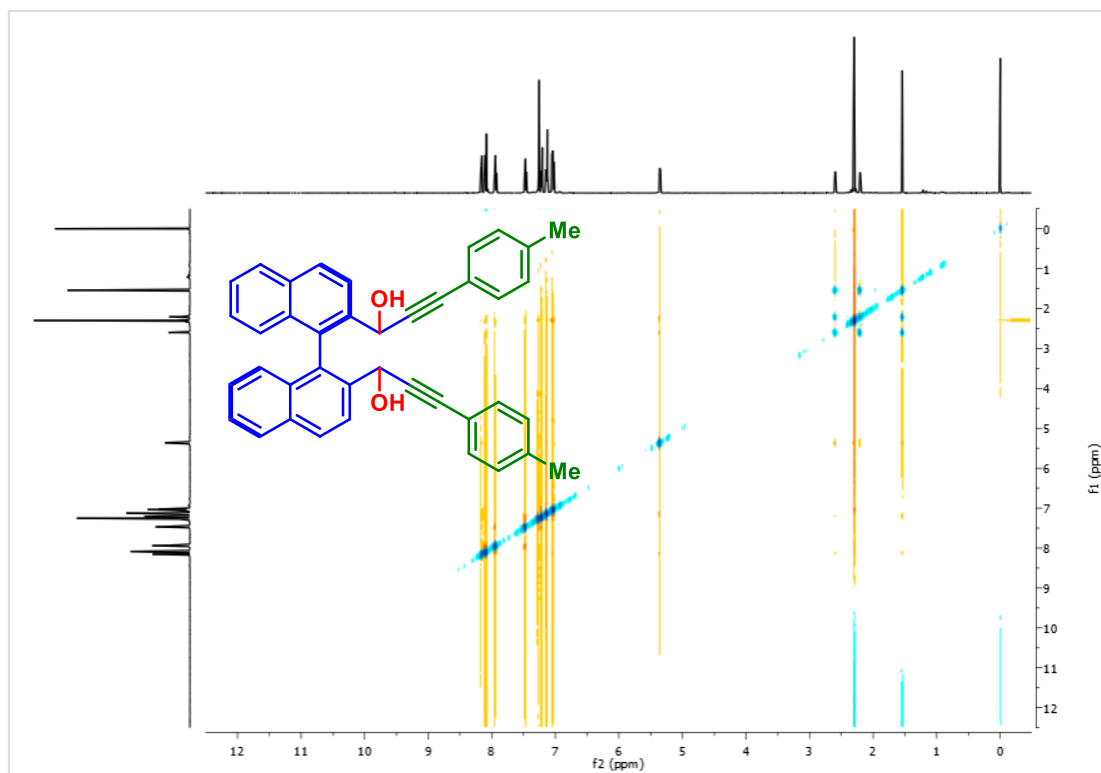
8.2. Kopije 2D NMR spektara

(*R*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-ol) (**50**)

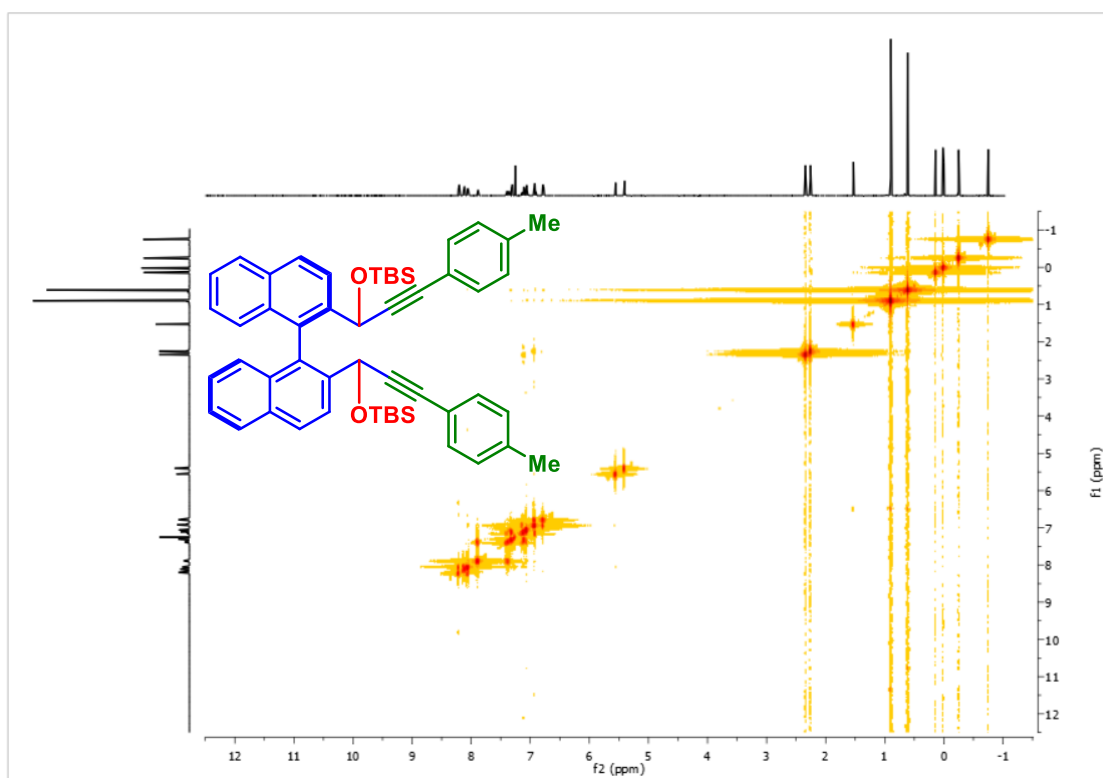
COSY (¹H NMR 600 MHz, CDCl₃, 25 °C)



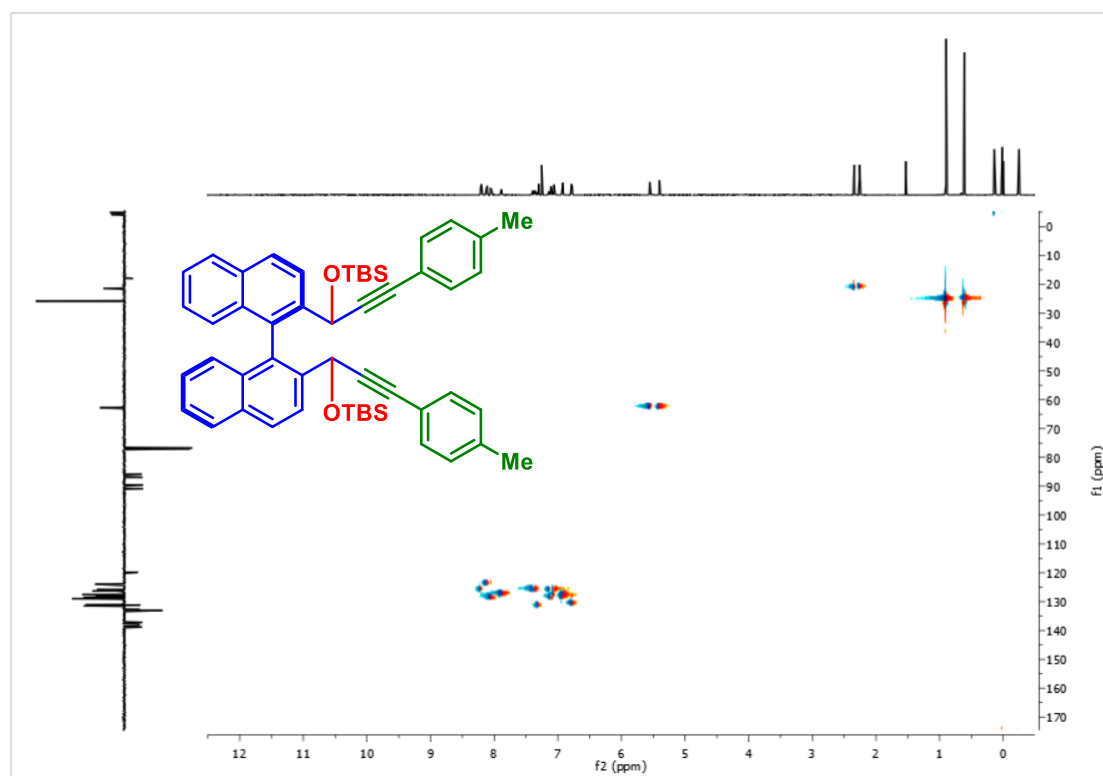
HSQC (^1H NMR 600 MHz, ^{13}C NMR 151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)HMBC (^1H NMR 600 MHz, ^{13}C NMR 151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

NOESY (^1H NMR 600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

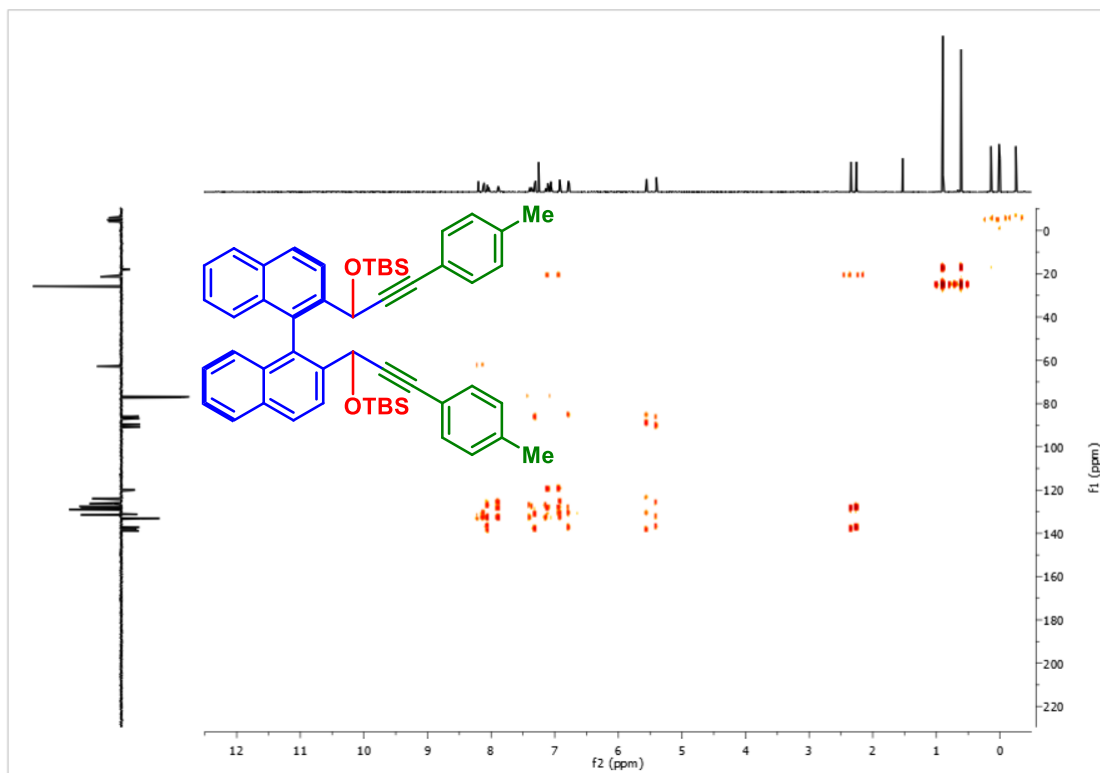
(*R*)-2,2'-bis(1-((tert-butildimetillsilil)oksi)-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-il)-1,1'-binaftalen (**54**)
COSY (^1H NMR 600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



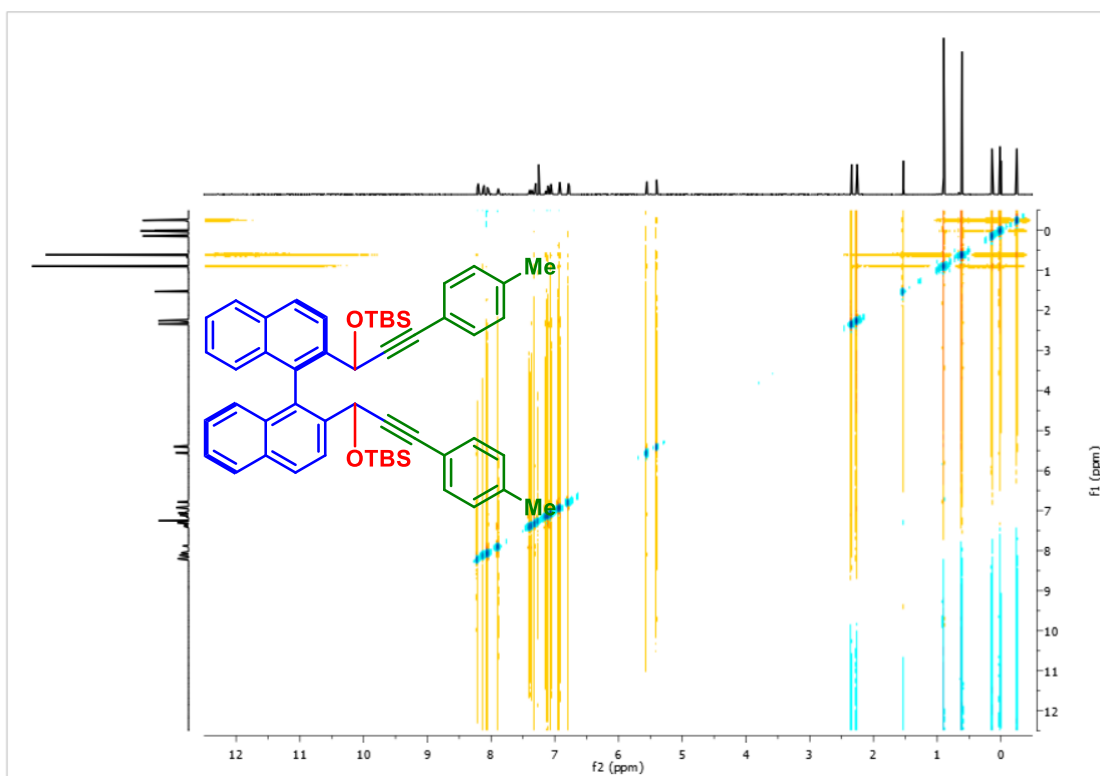
HSQC (^1H NMR 600 MHz, ^{13}C NMR 151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



HMBC (^1H NMR 600 MHz, ^{13}C NMR 151 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



NOESY (^1H NMR 600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)



§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Marko Purić

Datum rođenja: 23. prosinca 1998.

Mjesto rođenja: Split

Obrazovanje

2005.–2013. Osnovna škola Majstora Radovana, Trogir

2013.–2017. Prirodoslovna–tehnička škola Split, smjer: kemijski tehničar, Split

2017.–2022. Preddiplomski sveučilišni studij Kemija, Prirodoslovno–matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2022. – Diplomski sveučilišni studij Kemija, smjer: istraživački, grane: organska kemija i analitička kemija, Prirodoslovno–matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2018. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka PMF-a.