

Novi postupci priprave enantiomera 1,1'-bi-2-naftola

Ranogajec, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:217:060444>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Tea Ranogajec

NOVI POSTUPCI PRIPRAVE ENANTIOMERA 1,1'-BI-2-NAFTOLA

Diplomski rad

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

Zagreb, 2017. godina.

Ovaj diplomski rad izrađen je u laboratoriju Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ines Primožič.

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ines Primožič oko izbora teme za diplomski rad, ukazanom povjerenju i stručnim savjetima prilikom izrade eksperimentalnog djela i pomoći prilikom pisanja. Posebno hvala na strpljenu koje je iskazala i kojim je omogućila da izradim ovaj diplomski rad.

Zahvaljujem i ostalim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na pomoći i ugodnoj atmosferi prilikom rada u laboratoriju.

Veliko hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi olakšali studij i polaganje ispita, te na druženjima i provodima.

Najveće hvala mojoj obitelji koja je uvijek vjerovala u mene, bila uz mene, i pružila mi beskrajnu podršku.

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED.....	2
2.1. Kiralnost.....	2
2.2. Struktura i svojstva 1,1'-bi-2-naftola.....	3
2.3. Sinteza 1,1'-bi-2-naftola.....	4
2.4. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s kompleksima željeza	11
2.5. Odjeljivanje enantiomera tekućinskom kromatografijom	14
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	18
3.1. Opće napomene.....	18
3.2. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u vodi	19
3.3. Priprava <i>N</i> -benzilcinhonidinijevog klorida	19
3.4. Kemijska rezolucija racemičnog 1,1'-bi-2-naftola	19
3.5. Priprava kiralnih derivata 1,1' – bi – 2 – naftola	20
3.6. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz dodatak kiralnih derivata 1,1'-bi-2-naftola.....	21
3.7. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz dodatak (<i>R</i>)-(+)-1,1'-bi-2-naftola	24
3.8. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti	25
3.9. Spektroskopske metode.....	26
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	28
4.1. Uvod.....	28
4.2. Stereoselektivna sinteza	29
4.3. Analiza sintetiziranih spojeva spektroskopskim metodama.....	43
§ 5. ZAKLJUČAK	48
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	49
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	50
§ 8. ŽIVOTOPIS	LII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

NOVI POSTUPCI PRIPRAVE ENANTIOMERA 1,1'-BI-2-NAFTOLA

Tea Ranogajec

U ovom radu cilj je bio ispitati stereoselektivnost reakcija sinteze enantiomera 1,1'-bi-2-naftola oksidativnim povezivanjem 2-naftola u nekoliko organskih otapala uz korištenje željezovog(III) klorida heksahidrata i različitih kiralnih liganada u prisutnosti zraka. Dodatkom di-*tert*-butilperoksida kao oksidansa reakcije su bitno ubrzane. Racemični 1,1'-bi-2-naftol dobiven sintezom u vodi podvrgnut je kemijskoj rezoluciji korištenjem *N*-benzilcinhonidinijevog klorida da bi se odvojili enantiomeri. Iz odvojenih enantiomera sintetizirani su (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen i (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen. Struktura dobivenih derivata provjerena je uz pomoć ¹H NMR, ¹³C NMR i IR spektroskopskih tehnika. Kao kiralni ligandi u stereoselektivnoj sintezi enantiomera 1,1'-bi-2-naftola korišteni su: (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen, (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen, (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamin, (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen, (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat i (*R*)-(+)-1,1'-bi-2'-naftol. Kao otapala u sintezama korišteni su acetonitril, metanol i voda. Stereoselektivnost reakcije praćena je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na kiralnoj koloni. Kao najbolji kiralni ligand pokazao se (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen, dajući kao produkt (*R*) – enantiomer.

(vii+51 stranica,32 slike,5 tablica,20 shema,29 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: 1,1'-bi-2-naftol, kemijska rezolucija, kiralna HPLC analiza, kiralni ligandi, stereoselektivna sinteza

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Ines Primožič
2. izv. prof. dr. sc. Sanda Rončević
3. izv. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki

Datum diplomskog ispita: 27. rujna 2017.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

NOVEL METHODS FOR PREPERATION OF ENANTIOMERICALLY PURE 1,1'-BI-2-NAPHTOL

Tea Ranogajec

Purpose of this diploma thesis was to investigate stereoselectivity of aerobic oxidative phenolic coupling of 2-naphthol with iron(III) chloride and some chiral ligandes in several organic solvents. Addition of di-*tert*-butylperoxide accelerated the reactions. Racemic mixture of 1,1'-bi-2-naphthole was sythesized in wather and by using *N*-benzylcinchonidinium chloride chemical resolution was preformed. After separation of enantiomers, (*R*)-(+)-2,2'-dimetoxy-1,1'-binaphtalene and (*S*)-(-)-2,2'-dimetoxy-1,1'-binaphtalene were synthesized. Structure of those derivates was verified by using ¹H NMR, ¹³C NMR and IR spetroscopy. In stereospecific synthesis of 1,1'-bi-2-naphthol enantiomers various chiral ligands were used: (*R*)-(+)-2,2'-dimetoxy-1,1'-binaphtalene, (*S*)-(-)-2,2'-dimetoxy-1,1'-binaphtalene, (*R*)-(+)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine, (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenilphosphino)-1,1'-binaphtalene, (*R*)-(-)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate and (*R*)-(+)-1,1'-bi-2'-naphthole. Acetonitrile, water and methanol were used as solvents in reactions. Chiral high performance liquid chromatography was used to detect stereoselectivity of reactions. The best stereoselectivity was observed in reaction with (*S*)-(-)-2,2'-dimetoxy-1,1'-binaphtalene, giving (*R*)-enantiomer as product.

(vii+51 pages,32 figures,5 tables,20 scheme,28 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: 1,1 – bi – 2 – naphthol, chemical resolution, chiral HPLC analasys, chiral ligands, stereoselective synthesis

Mentor: Dr. Ines Primožič, Associate Professor

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Associate Professor
2. Dr. Sanda Rončević, Associate Professor
3. Dr. Biserka Prugovečki, Associate Professor

Date of exam: September 27, 2017.

§ 1. UVOD

U modernoj sintetskoj organskoj kemiji, stereoselektivne sinteze i razne metode pripreve enantiomerno čistih spojeva sve više dobivaju na važnosti iz razloga jer enantiomeri pojedinih kiralnih spojeva mogu pokazivati različita svojstva u biološkim sustavima. Laboratorijskom sintezom najčešće nastaju racemati. Ukoliko nastane racemat radi se kemijska rezolucija koja se može provesti kokristalizacijom s enantiomerno čistim reagensima ili kromatografskim metodama s kiralnim nepokretnim fazama. Osim ovog načina može se provesti stereoselektivna sinteza uz primjenu stereoselektivnih katalizatora, koji će tvoriti interakcije samo s jednim enantiomerom i provesti željenu transformaciju.^{1,2}

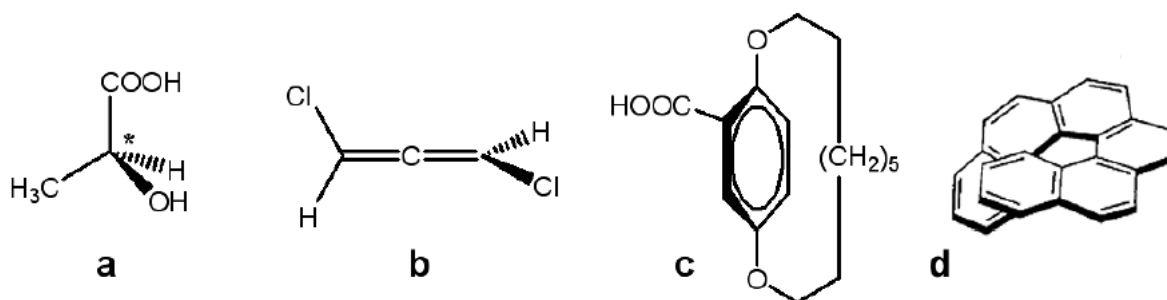
Atropoizomeri 1,1'-bi-2-naftola i njegovih derivata postali su jedni od najviše korištenih kiralnih liganada u stereoselektivnoj asimetričnoj sintezi. Nekoliko je poznatih sintetskih puteva za provođenje asimetrične sinteze, no jedan od važnijih načina sinteze optički aktivnog 1,1'-bi-2-naftola je oksidativno povezivanje 2-naftola katalizirano kiralnim metalnim kompleksima.³

Svrha ovog diplomskog rada bilo je provođenje kemijske rezolucije racemične smjese 1,1'-bi-2-naftola kokristalizacijom sa enantiomerno čistim reagensom i zatim istraživanje stereoselektivnosti reakcija sinteze enantiomera 1,1'-bi-2 naftola u reakcijama s $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, DTBP i uz dodatak samog (*R*)-1,1'-bi-2-naftola ili raznih derivata 1,1'-bi-2-naftola kao kiralnih liganada u nekoliko organskih otapala u prisutstvu zraka.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kiralnost

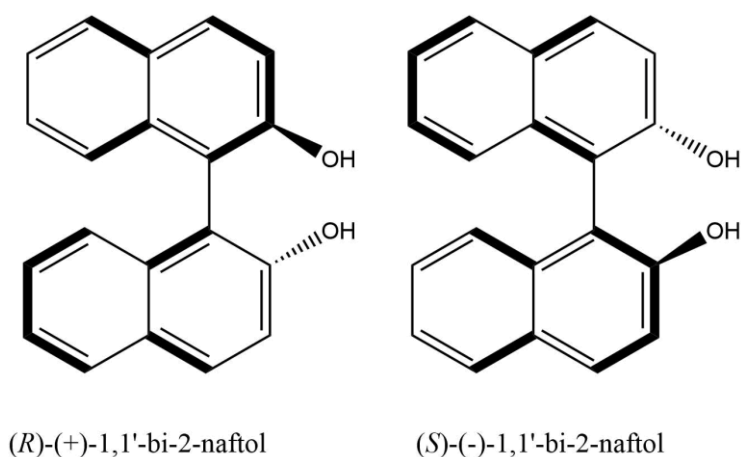
Enantiomeri su strukture koje se odnose kao predmet i njegova zrcalna slika. Strukture koje se ne mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom, a mogu postojati kao jedan od dva moguća enantiomera nazivaju se kiralnim strukturama. Konfiguracija kiralnih centara može se opisati kao *R* ili *S* prema Chan–Ingold–Prelogovim pravilima ili kao *d*- ili *l*-, odnosno (+) i (-) s obzirom na stranu zakretanja linearno polarizirane svjetlosti. Enantiomeri spadaju u skupinu izomera koji se nazivaju stereoizomeri,. Stereoizomeri imaju istu molekulsku formulu i istu konektivnost, ali je raspored atoma u prostoru različit. Smjesa koja sadrži jednaki udio oba enantiomera naziva se racemičnom smjesom. Uzorci kiralnih spojeva koji sadrže samo jedan enantiomer nazivaju se enantiomerno čistim uzorcima. Razlikuju se 4 oblika kiralnosti: središnja kiralnost, osna kiralnost, planarna kiralnost i uzvojnična kiralnost (slika 1) ^{1,2}



Slika 1. Oblici kiralnosti : središnja kiralnost (a), osna kiralnost (b), planarna kiralnost (c) i uzvojnična kiralnost (d)²

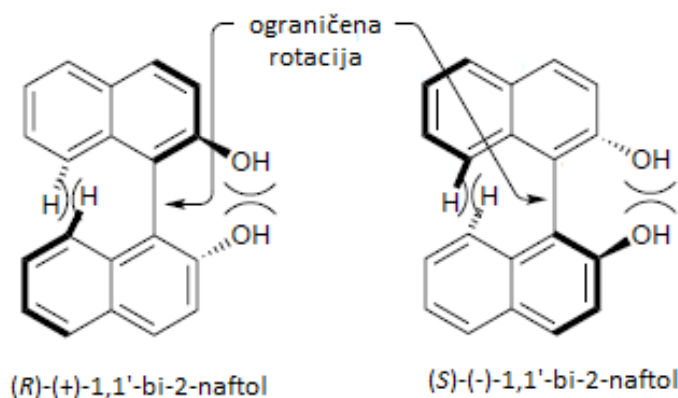
2.2. Struktura i svojstva 1,1'-bi-2-naftola

1,1'-bi-2-naftol i njegovi derivati su spojevi koji imaju osnu kiralnost.⁴ Molekule s osnom kiralnosti su one koje nemaju kiralni centar, već kiralnu os s obzirom na koju su 4 supstituenta raspoređena na način da se ne mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom (slika 2).⁵



Slika 2. Enantiomeri 1,1'-bi-2-naftola

Enantiomeri (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol i (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftol spadaju u skupinu stereoisomera koji se nazivaju atropoizomeri. Atropoizomeri su stereoisomeri koji se mogu izolirati kao zasebne vrste zbog ograničene rotacije oko jednostruke veze zbog velikih skupina koje sterički ometaju rotaciju. Kod 1,1'-bi-2-naftola veza s ograničenom rotacijom je veza koja spaja dvije naftolne podjedinice (slika 3).⁵



Slika 3. Prikaz veze koja ima ograničenu rotaciju kod atropoizomera 1,1'-bi-2-naftola⁵

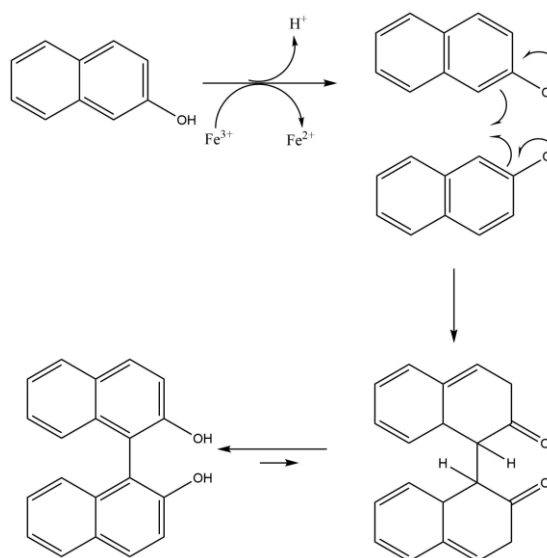
Iako su relativno stabilni, atropoizomeri mogu podlijeći racemizaciji ukoliko se u sustav uvede dovoljna i značajna količina kinetičke energije koja omogućuje savladavanje barijere koja sprječava rotaciju jednostruke veze. No, atropoizomeri 1,1'-bi-2-naftola su termički vrlo stabilni⁵ zbog čega se (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftol i njihovi sintetski derivati mogu koristiti kao kiralni ligandi u mnogim asimetričnim sintezama, koordinirajući prijelazni metal čime nastaje kompleks koji djeluje kao kiralni katalizator.^{6,7}

2.3. Sinteza 1,1'-bi-2-naftola

2.3.1. Sinteza racemične smjese 1,1'-bi-2-naftola

Metode pripreme racemične smjese 1,1'-bi-2-naftola dobro su istražene i jednostavne.⁸ Oksidativno povezivanje dviju molekula 2-naftola izravan je način dobivanja 1,1'-bi-2-naftola,⁶ a kao katalizatori i/ili oksidansi u toj reakciji mogu se koristiti mnogi prijelazni metali kao što su Fe(III), Cu(II), Mn(III), Ti(IV) i V(V).⁷

Mehanizam reakcije možemo proučiti na primjeru reakcije 2-naftola sa FeCl₃ (shema 1). U ovoj reakciji FeCl₃ djeluje kao oksidans. Prvo se kompleksira s hidroksilnom skupinom 2-naftola, a nakon toga reducira iz Fe³⁺ u Fe²⁺ čime je omogućeno nastajanje radikala. Dva nastala radikala 2-naftola reagiraju čime nastaje nova C–C veza. U zadnjem koraku dolazi do tautomerizacije i ravnoteža se pomiče prema nastanku 1,1'-bi-2-naftola zbog obnavljanja aromatičnosti.

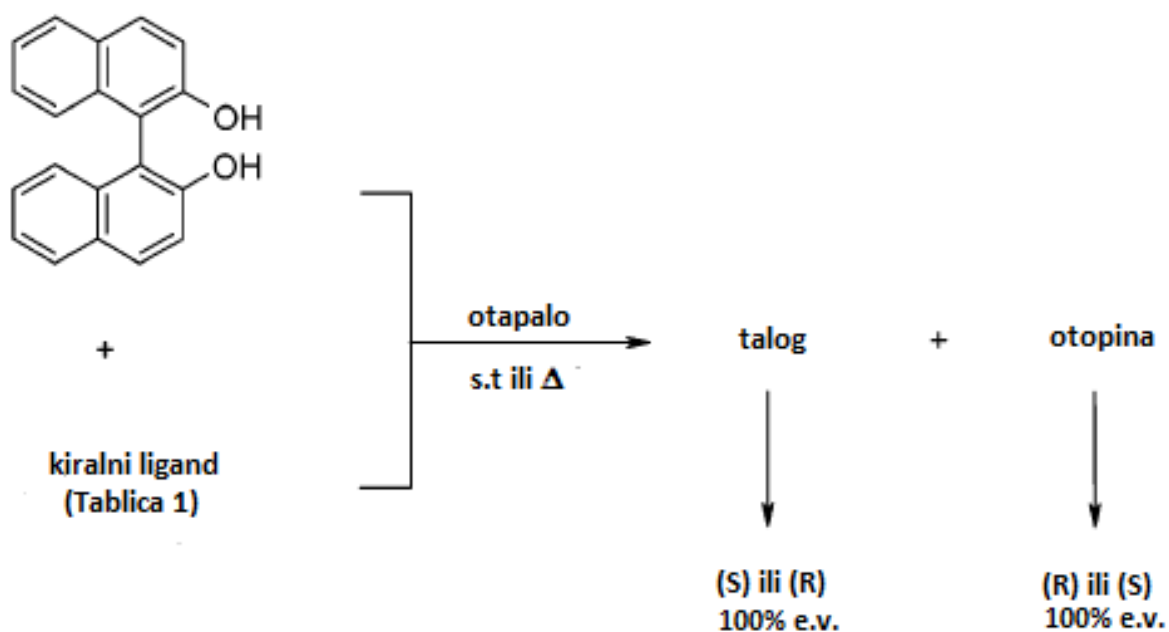


Shema 1.

2.3.2. Sinteza enantiomerno čistih (R) i (S)-1,1'-bi-2-naftola

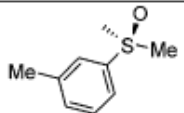
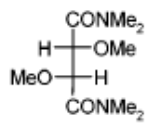
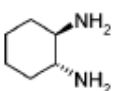
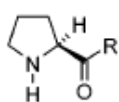
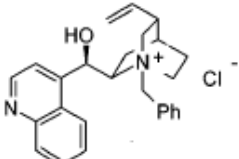
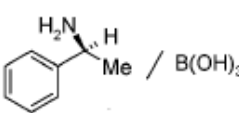
Priprava enantiomerno čistih spojeva je važna zbog toga što enantiomeri nekih kiralnih spojeva mogu pokazivati različita biološka svojstva (farmakološka učinkovitost ili toksičnost). Enantiomerno čisti spojevi mogu se pripremiti separacijskim ili sintetskim tehnikama. Separacijske tehnike dijele se na enzimске i kemijske, a temelje se na činjenici da kiralne molekule u kiralnom okruženju imaju različita svojstva.²

Kemijska rezolucija racemične smjese 1,1'-bi-2-naftola dobro je proučena i svaka metoda temelji se na jednostavnom odvajanju dva diastereoizomera koji nastaju reakcijom kiralnog liganda i 1,1'-bi-2-naftola. Razvijeno je mnogo metoda ovakve kemijske rezolucije uz korištenje mnogih kiralnih liganada (shema 2), a kao jedan od najučinkovitijih se pokazao *N*-benzilcinhonidinijev klorid (tablica 1).⁸ Kataliza je važna u sintezi kiralnih spojeva jer čak i mala količina katalizatora može proizvesti veliku količinu produkta. Kiralni metalni kompleksi vrlo često se koriste u homogenoj stereoselektivnoj katalizi.⁹

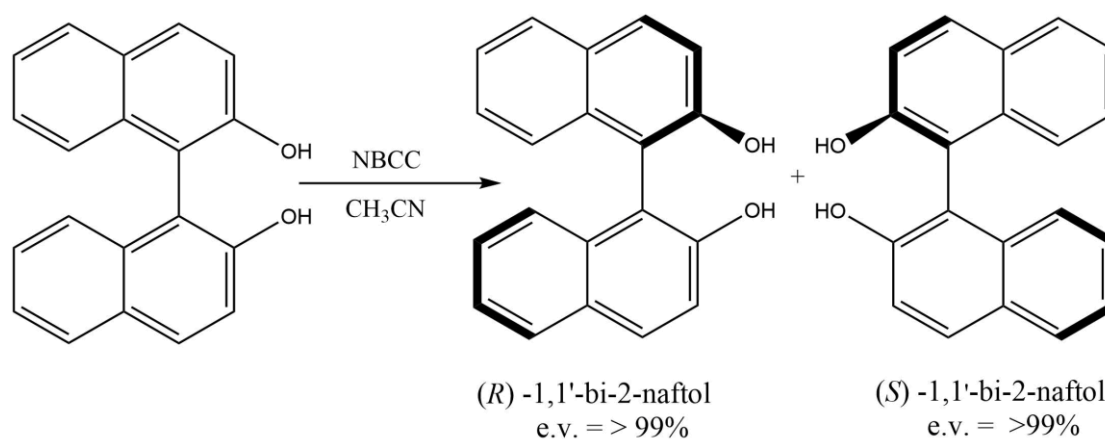


Shema 2. Kemijska rezolucija uz korištenje kiralnih liganada pri čemu jedan diastereoizomerni kompleks kristalizira, a drugi zaostaje u otopini⁸

Tablica 1. Različiti kiralni ligandi koji se mogu koristiti za rezoluciju racemičnog 1,1'-bi-2-naftola ⁸

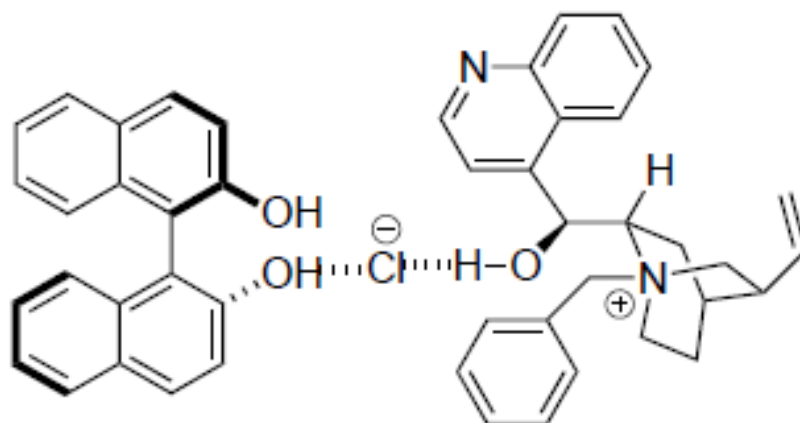
kiralni ligand	(R)		(S)	
	iskorištenje(%)	e.v.(%)	iskorištenje(%)	e.v.(%)
	86	85	83	100
	59	100	72	100
	86	94	57	67
	R = OH 74	63	52	66
	R = NH ₂	70	75	39
	95	>99.8	99	99
	53	56	58	99

Prvi opis sinteze 1,1'-binaftilfosforne kiseline iz racemične smjese 1,1'-bi-2-naftola, te njezine kemijske rezolucije uz pomoć soli alkaloida cinchonina dali su Jacques i suradnici.¹⁰ Kao što je prethodno spomenuto, jedna od najefektivnijih metoda za uspješno izoliranje oba enantiomera 1,1'-bi-2-naftola je uz korištenje *N*-benzilcinchonidinijevog klorida i u acetonitrilu kao otapalu (shema 3).¹¹



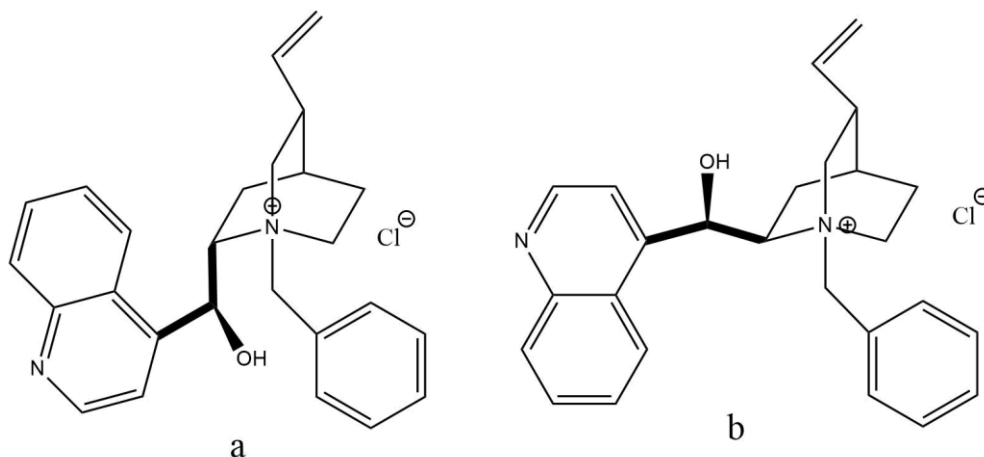
Shema 3.

Sol *N*-benzilcinhonidinijev klorid kompleksira (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol tako da klor tvori 2 vodikove veze, jednu sa OH skupinom 1,1'-bi-2-naftola, a drugu sa OH skupinom *N*-benzilcinhonidinijevog klorida (slika 4). Dobiveni kompleks ima vrlo malu topljivost pri 0 °C u acetonitrilu, a (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftol ne tvori kompleks i time zaostaje u acetonitrilu.¹¹



Slika 4. Prikaz kompleksa (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftola i *N*-benzilcinhonidinijevog klorida¹¹

U postupku kemijske rezolucije *N*-benzilcinhoninijev klorid također će kompleksirati (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol što je iznenađujuća činjenica, pošto je cinhonin pseudo enantiomer cinhonidina (slika 5) i za očekivati je da će kompleksirati suprotni (*S*)-enantiomer.^{11,12}

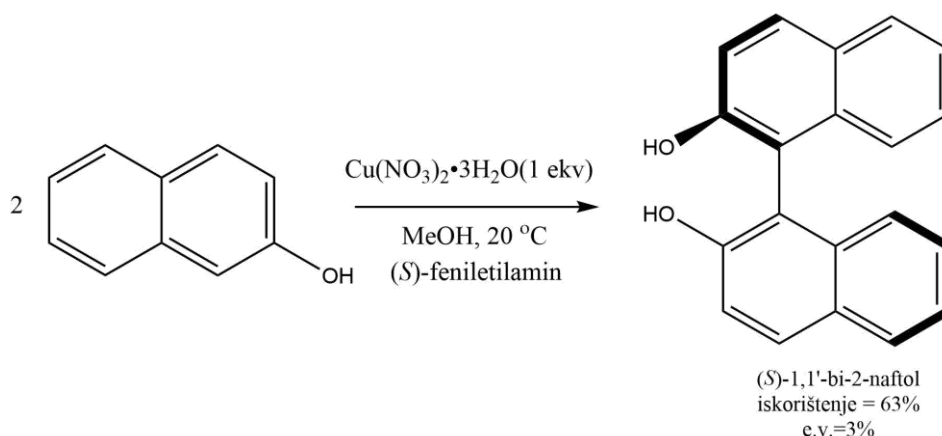


Slika 5. *N*-benzilcinhonidinijev klorid (a) i *N*-benzilcinhoninijev klorid (b)

2.3.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola oksidativnim povezivanjem 2-naftola

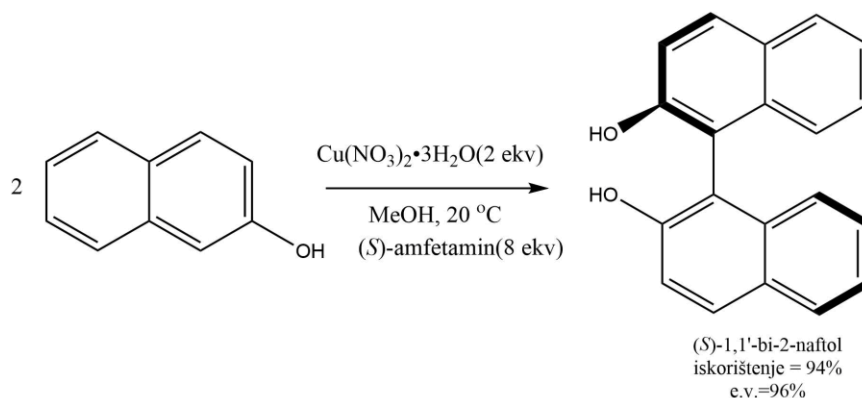
Stereoselektivna sinteza je način dobivanja enantiomerno čistog produkta. Kao katalizator u sintezi se može koristiti kompleks metala i kiralnog liganda.

Često korišteni prijelazni metal u ulozi metalnog katalizatora i oksidansa je bakar. Wynberg i suradnici¹³ u svom radu opisali su reakciju asimetričnog oksidativnog povezivanja 2 molekule 2-naftola uz kompleks bakra i (*S*)-feniletilamina u metanolu kao otapalu i pri sobnoj temperaturi u atmosferi dušika (shema 4). Iskorištenje reakcije iznosilo je 63%, a enantiomerni višak u korist (*S*)-(-)-1,1'-bi-2 naftola samo 3%.



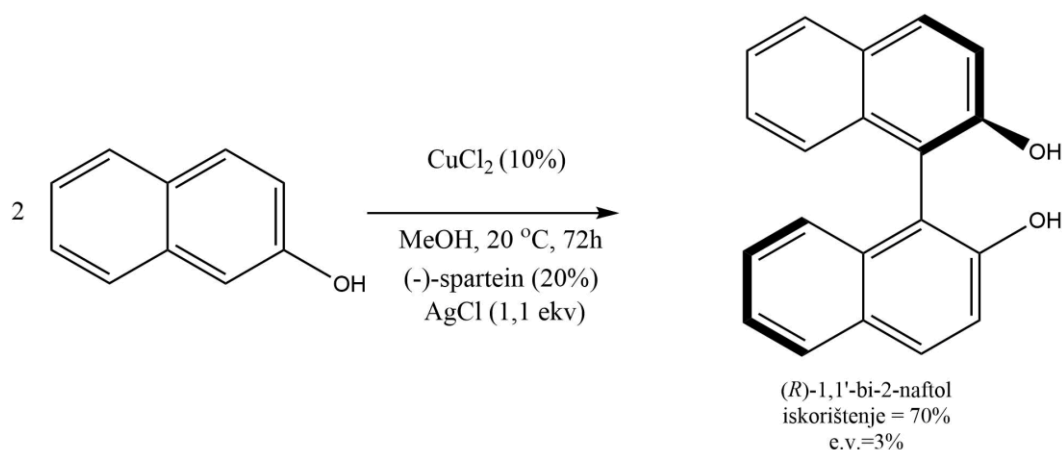
Shema 4.

Ovaj postupak, iako ne toliko uspješan, postavio je temelje za daljnja istraživanja. Na temelju spomenutih rezultata, Brusse i suradnici¹⁴ proveli su stereoselektivnu sintezu 1,1'-bi-2-naftola zamjenom (*S*)-feniletilamina sa (*S*)-amfetaminom. Ovaj kiralni ligand pokazao se kao bolji izbor jer je enantiomerni višak u korist (*S*)-enantiomera iznosio 96%, a iskorištenje 94% (shema 5).



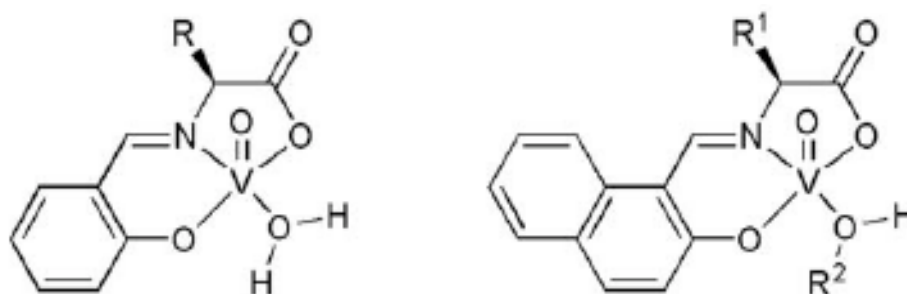
Shema 5.

Kocovsky i suradnici³, u potrazi za isplativijim putem stereoselektivne sinteze, koriste reakcijski sustav u kojem se nalaze CuCl_2 i (-)-sperteina čime nastaje kompleks. Dobiveni produkt je (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol uz enantiomerni višak 100% ali vrlo slabo iskorištenje od 3%. Uvođenjem srebrova klorida kao oksidansa iskorištenje reakcije se povećava na 70%, no enantiomerni višak pada na 3% (shema 6).

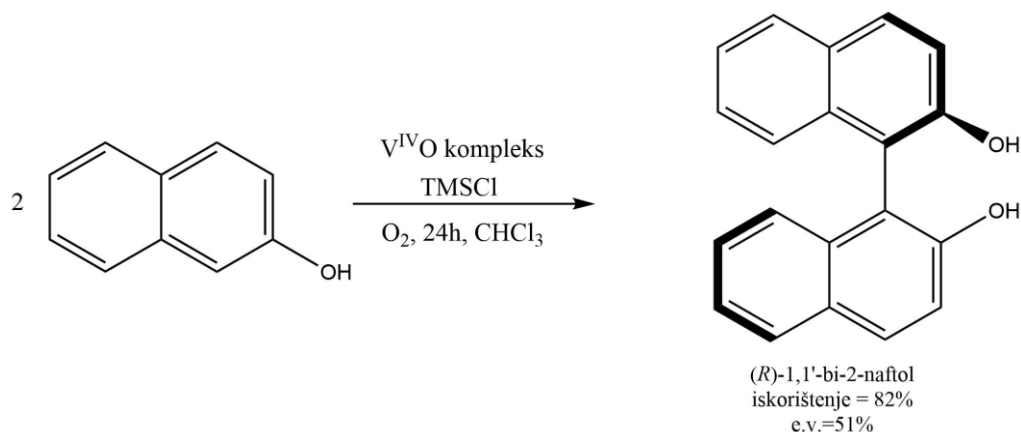


Shema 6.

Osim bakra sve se više koriste i kiralni oksovanadijevi kompleksi u asimetričnom oksidativnom povezivanju 2-naftola zbog visoke enantioselektivnosti koju pokazuju.⁸ Uang i suradnici³ zabilježili su korištenje oksovanadijevih kompleksa u stereoselektivnoj sintezi (slika 6). Oksidativno povezivanje 2-naftola uz oksovanadijev (IV) katalizator, TMSC u kloroformu (CHCl_3) na sobnoj temperaturi i uz kisik iz zraka daje produkt (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol uz iskorištenje od 82% i enantiomerni višak od 51% (shema 7). Katalitička aktivnost može se poboljšati dodatkom Lewisovih ili Bronstedovih kiselina.

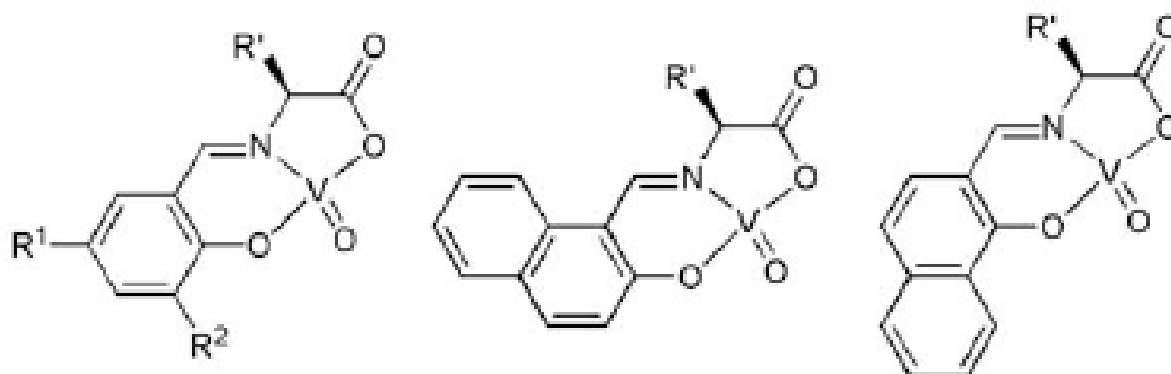


Slika 6. Strukture oksovanadijevih^{IV} kompleksa korištenih u asimetričnom oksidativnom povezivanju 2-naftola³

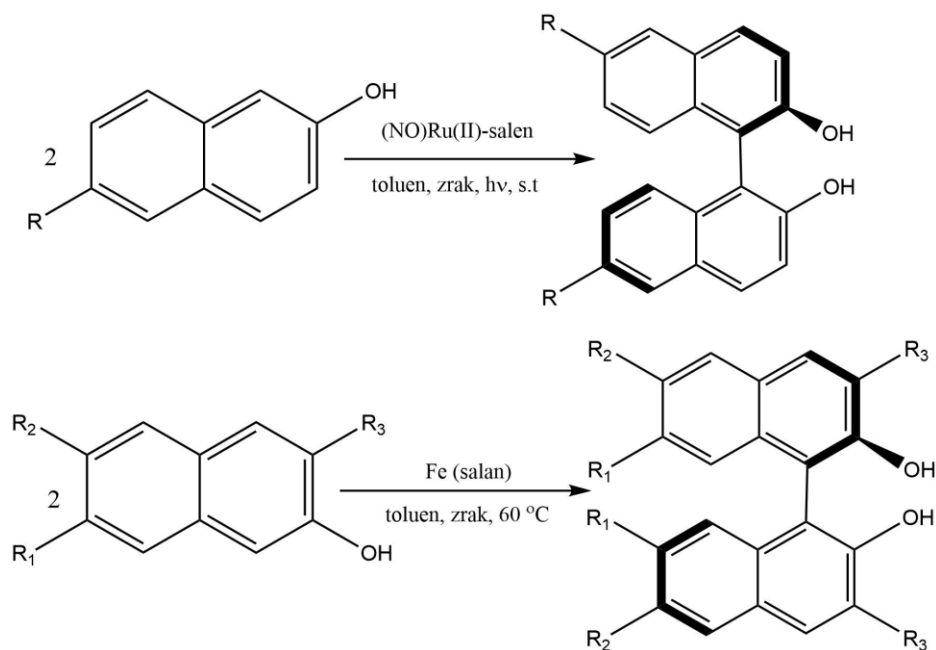


Shema 7.

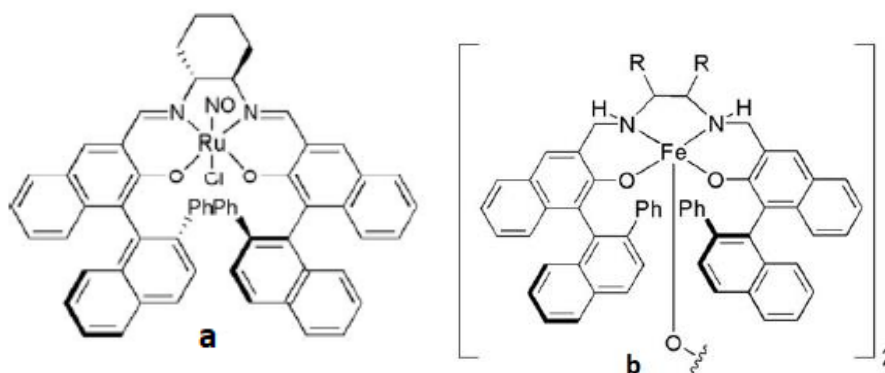
Chen i suradnici³, također su sintetizirali niz oksovanadijevih kompleksa (slika 7) koji efikasno mogu katalizirati asimetrično oksidativno povezivanje derivata 2-naftola u prisustvu zraka .

Slika 7. Tridentantni oksovanadijevi^{IV} kompleksi korišteni za asimetrično oksidativno povezivanje³

Rutenij je također metal pogodan za ove vrste reakcija. Koristeći fotoaktivirani kompleks (NO)Ru(II)-salen moguće je uspješno sintetizirati (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol uz umjereni enantiomerni višak (33% - 69%) i iskorištenja do 93%. Isto tako i Fe(salan) kompleksi pokazali su se kao uspješni katalizatori (slika 8). Variranjem supstituenata mogu se postići iskorištenja reakcija i do 94%, a enantiomerni višak u korist (*R*)-enantiomera 93% (shema 8). Zanimljivo je da Fe(salen) kompleks koji je strukturno sličan navedenom (NO)Ru(II)-salen kompleksu nije pogodan kao katalizator za oksidativno povezivanje 2-naftola.^{3,15}



Shema 8.

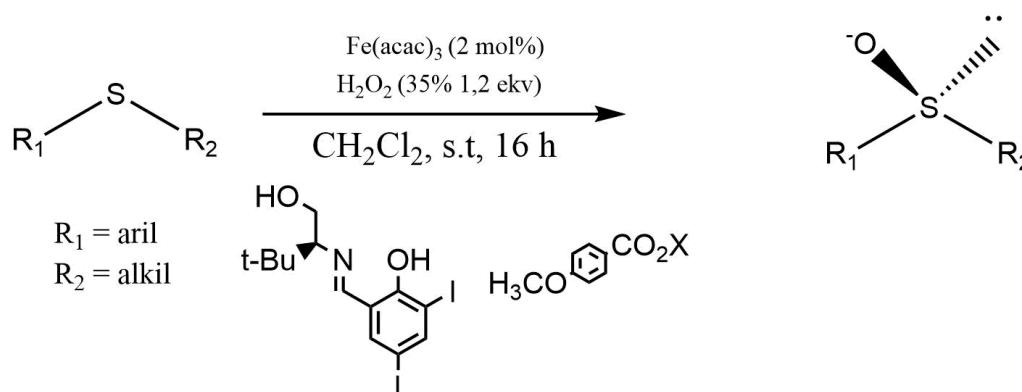
Slika 8. Strukture(NO) Ru(II)-salen kompleksa (a) i Fe(salan) kompleksa (b)³

2.4. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s kompleksima željeza

Homogeni katalizatori obično su metalni kompleksi u otopini, a taj kompleks će djelovati kao katalizator ukoliko posjeduje prazna koordinacijska mjesta.¹⁶ Prijelazni metali se vrlo često koriste u sintetskoj kemiji kao katalizator, naročito katalizatori željeza koji su jeftini, lako dostupni i netoksični. Svoju primjenu nalaze u mnogim reakcijama, a u novije vrijeme i sve više u redoks procesima. Kao željezni katalizatori mogu se koristiti FeCl₂, FeBr₂, FeCl₃, FeCl₃·3H₂O i Fe(ClO₄)₃·H₂O.¹⁷

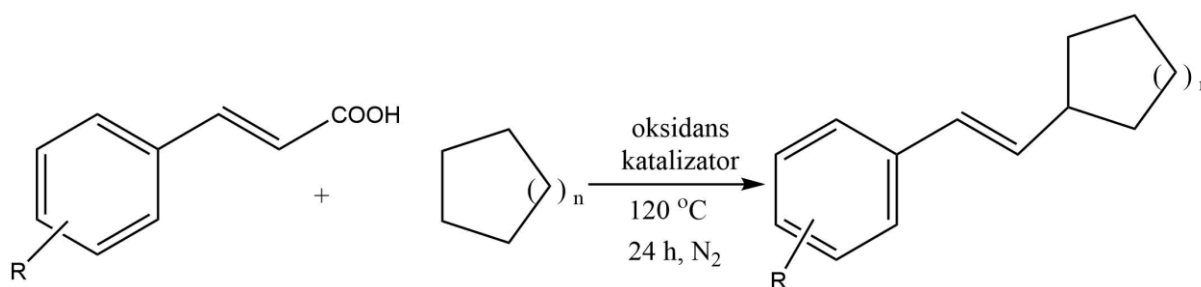
Razvojem tehnologije i industrije javlja se i sve veća potreba za postupcima koji su ekološki i ekonomski prihvatljivi. Jedan od takvih postupaka je postupak oksidacije u kojem se organska tvar oksidira uz pomoć ekološki prihvatljivih tvari kao što je na primjer vodikov peroksid. Pri tome nastaju hidroksilni radikali koji su odgovorni za oksidaciju organske tvari. Da bi se ove reakcije ubrzale koriste se katalizatori. Kationi prijelaznih metala, bakar i željezo, koji imaju ulogu katalitički aktivnih centara, vrlo su djelotvorni pri oksidacijama fenola i aromatskih spojeva.^{18,19}

U svojim istraživanjima Legrosa i Bolma²⁰ opisali su visoko enantioselektivnu katalizu formiranja sulfoksida koristeći željezov kompleks bidentatnog liganda tris(2,4-pentandionato) željeza ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) (shema 9).



Shema 9.

$\text{Fe}(\text{acac})_3$, jeftin i lako dostupan, može katalizirati dekarboksilativno povezivanje raznih aromatskih i alkilnih karboksilnih kiselina. Kao oksidansi mogu se koristiti *tert*-butilhidroperoksid (TBHP) ili di-*tert*-butilperoksid (DTBP). U stereoselektivnoj sintezi povezivanja derivata cimetine kiseline DTBP pokazao se boljim oksidansom od TBHP, a kao katalizator najbolje rezultate dao je $\text{Fe}(\text{acac})_3$. Dobiveni produkti su E-konfiguracije (shema 10.)²¹

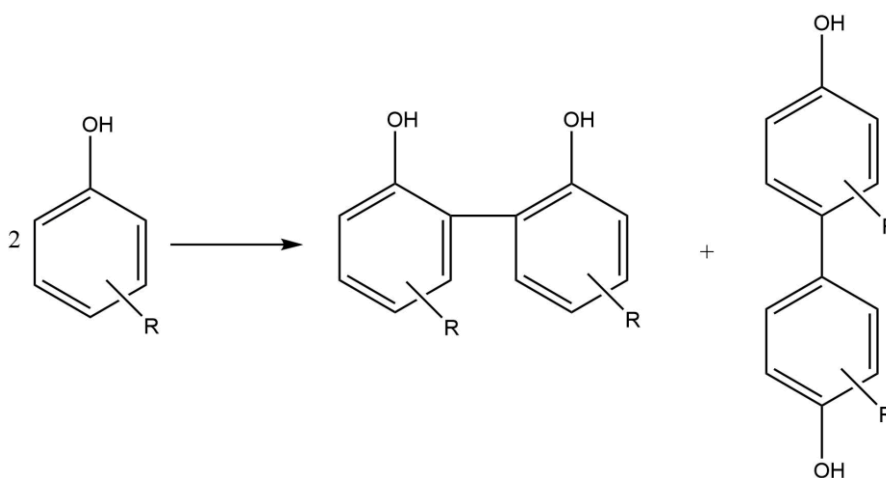


Shema 10.

2.4.1. Oksidativno povezivanje uz željezov(III) klorid heksahidrat

Katalitička učinkovitost željezovog(III) klorida heksahidrata je veća od katalitičke učinkovitosti bezvodnog željezovog(III) klorida. Voda koja je prisutna asistira procesa transfera protona uključenih u reakciju. Drugi izvori protona, kao što su razni alkoholi, također mogu ubrzati reakciju i povećati prinos reakcije.¹⁷

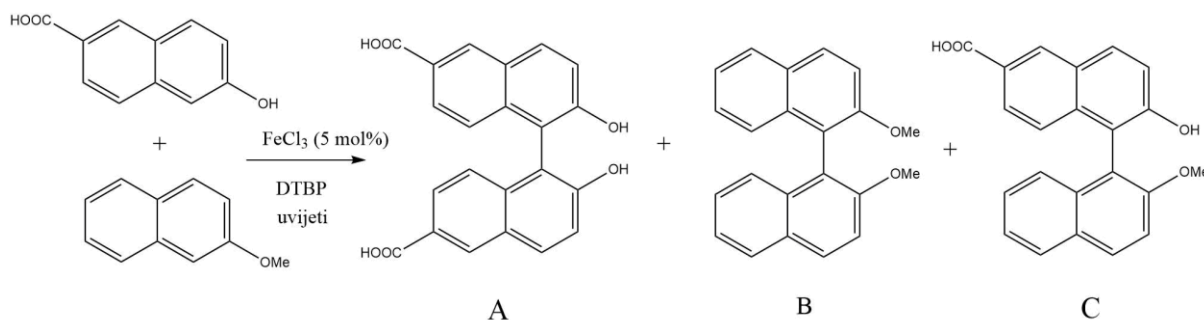
Oksidativna dimerizacija fenola i njegovih derivata, to jest, sličnih spojeva može se provesti stehiometrijski uz željezov(III) klorid heksahidrat i katalitički uz bakar(II)-amin komplekse. Mehanizam dimerizacije vjerojatno uključuje jednu dvoelektronsku ili dvije jednoelektronske oksidacije pri čemu dolazi do nastanke veze u *ortho* ili *para* položaju (shema 11).²²



Shema 11.

Spojevi 1,1,1,3,3,3-heksafluoropropan-2-ol (HFIP) i 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) su polarna otapala s niskim točkama vrelišta, visokim dielektričnim konstantama i velikom ionizacijskom moći, te zbog toga imaju stabilizirajući efekt na radikale katione koji nastaju kao međuprodukti. Takvi fluorirani alkoholi pokazuju značajan utjecaj na željezom(III) katalizirane reakcije oksidativnog povezivanja 2-naftola uz DTBP kao oksidans. Ako se reakcija provodi u 1,2-diklorretanu (DCE) prinos reakcije iznosi svega 9%. No, ukoliko se reakcija provodi u TFE ili 2,2,2-triklorretanolu prinos reakcije raste na 75% odnosno 97%, a ako se provodi u HFIP već nakon 1 sat skoro sav 2-naftol se prevede u 1,1'-bi-2-naftol. Otapalo također pokazuje određeni utjecaj na oksidativno povezivanje. U reakciji 6-metoksikarbonil-2-naftola i 2-metoksinaftalena uz željezov(III) klorid i DTBP u DCE kao otapalu skoro isključivo nastaje supstituirani 1,1'-bi-2-naftol (A) uz iskorištenje 96%. Ako tu

reakciju ponovimo u HFIP kao otapalu dominira proces oksidativnog povezivanja različito supstituiranih jedinica (C) (shema 12, tablica 2).²³



Shema 12.

Tablica 2. Prinosi produkata dobivenih u reakciji sa Sheme 11 pri različitim uvjetima²³

uvijeti	prinos A/%	prinos B/%	prinos C/%
DCE	96	-	-
HFIP	10	u tragovima	56

2.5. Odjeljivanje enantiomera tekućinskom kromatografijom

Kromatografske tehnike su tehnike koje se koriste za separaciju i izolaciju spojeva, a koje se temelje na različitoj adsorpciji pojedine komponente iz tekuće ili plinovite faze na sitne čestice stacionarne faze. Racemična smjesa spojeva ne može se odvojiti klasičnim standardnim postupcima kromatografije (nekiralna stacionarna faza i mobilna faza) jer su sva fizikalna i kemijska svojstva enantiomera jednaka, jedino se razlikuju u kirooptičkim svojstvima. Zbog interakcija enantiomera s optički čistom kiralnom supstancom, tijekom odjeljivanja nastaju dijastereoizomeri. Dijastereoizomeri se razlikuju po svojim fizikalnim i kemijskim svojstvima.²⁴

Tehnike kromatografije koje se najviše koriste su kiralna tekućinska kromatografija (LC), kiralna plinska kromatografija (GC) i kapilarna elektroforeza. Tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (HPLC) vrlo se često koristi u laboratorijima. Dva su moguća načina odvajanja enantiomera. Jedna tehnika odnosi se na korištenje kiralne stacionarne faze, a druga na korištenje kiralne mobilne faze. Kiralne nepokretne faze sadrže enantiomerno čiste kiralne molekule koje vežu enantiomere različitim afinitetima. Tako se molekule različito dugo zadržavaju na koloni i razdvoje se. Onaj enantiomer koji tvori stabilniji diastereoizomer zadržava se duže, a što je veća razlika u stabilnosti diastereoizomera to je veći i enantiomerni višak.² Ako govorimo o sustavu s kiralnom mobilnom fazom, spoj se otopi u mobilnoj fazi koja je kiralna. U mobilnoj fazi tako nastaju diastereoizomeri koji se različitim afinitetom vežu za nekiralnu stacionarnu fazu.²⁴

2.5.1. Podjela kiralnih stacionarnih faza

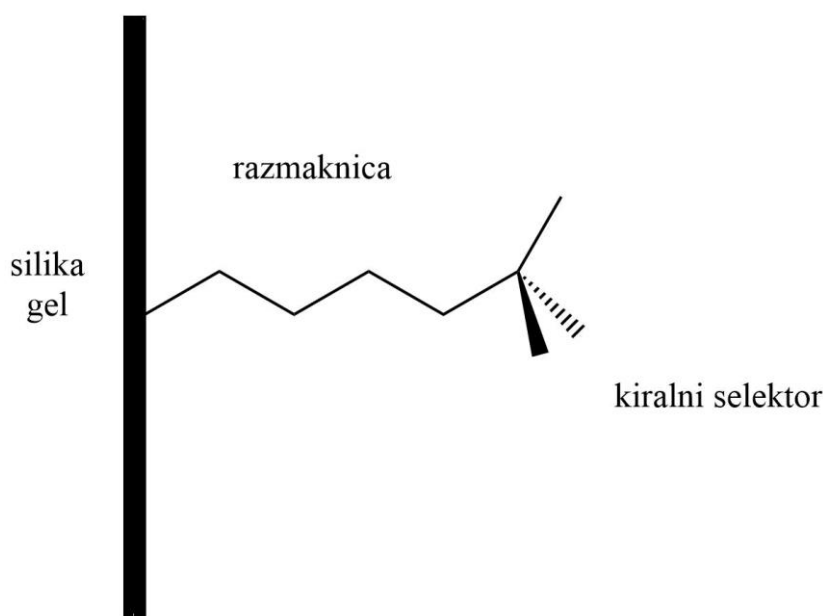
Kiralne stacionarne faze mogu se dijeliti prema osnovnim strukturnim značajkama te prema vrsti privlačnih sila koje djeluju između stacionarne faze i pojedinih enantiomera. Da bi došlo do uspješnog odvajanja enantiomera potreban je utjecaj više nekovalentnih interakcija. Na temelju tih interakcija Wainer je podijelio stacionarne faze u pet skupina (tablica 3).²⁴

Tablica 3. Wainerova podjela kiralnih stacionarnih faza²⁴

Kiralna stacionarna faza	Način kiralnog prepoznavanja
I. skupina	vodikova veza i pi-pi interakcije
II. skupina	vodikova veza i pi-pi interakcije i nastajanje inkluzijskih kompleksa
III. Skupina	nastajanje inkluzijskih kompleksa u kiralnim šupljinama
IV. Skupina	zamjena liganada
V. skupina	hidrofobne interakcije i polarne interakcije

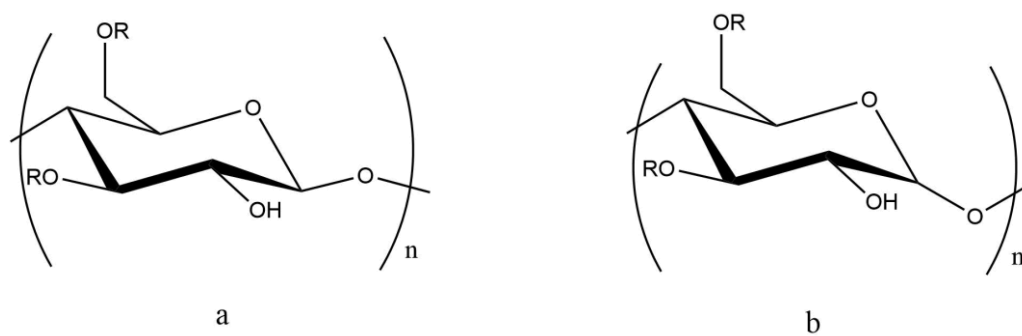
Po svojim strukturnim svojstvima kiralne faze mogu se podijeliti na prirodne, odnosno sintetičke polimere kojima je svaka monomerna jedinica kiralna i Pirkleove stacionarne faze, male organske kiralne molekule, nazvane kiralnim selektorima, vezane preko razmaknice na silika gel.²⁴

Pirkleove nepokretne faze pripadaju prvoj skupini stacionarnih faza, to jest, nastajanje diastereoizomera temelji se na vodikovim vezama i pi-pi interakcijama.²⁴ Kiralni selektor je kiralna molekula koja je ionskom ili kovalentnom vezom vezana na porozni silikagel (slika 9). Struktura i konformacijska svojstva mogu se odrediti NMR spektroskopskim metodama, a na temelju pretpostavljenog mehanizma kiralnog prepoznavanja može se pretpostaviti redoslijed ispiranja enanimera.²⁵



Slika 9. Kiralni selektor vezan na silika gel²⁵

Polimerne nepokretne faze pripadaju drugoj i trećoj skupini nepokretnih faza, a kao kiralnu jedinicu sadrže ugljikohidrate. Možemo razlikovati nederivatizirane polisaharide (celuloza, škrob, ciklodekstrin), derivate polisaharida (triacetilirana celuloza, benzoilirana celuloza) i derivate polisaharida adsorbirane na silika gel (derivati celuloze i amiloze, slika 10). Zbog veće učinkovitosti i visoke otpornosti koja omogućuje upotrebu mobilnih faza različite polarosti, derivati polisaharida adsorbirani na silika gel imaju prednost u odnosu nad samo derivatima polisaharida.²⁵



Slika 10. Derivati celuloze (a) i amiloze (b) adsorbirani na silikagel koji su na tržištu dostupni kao kiralne kolone Chiralcel (celuloza) i Chiralpak (amiloza)²⁵

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Sve korištene kemikalije i otapala bili su analitičke čistoće ili su pročišćavani standardnim postupcima za pročišćavanje. Spojevi cinhonidin, benzil-klorid, 2-naftol, željezov(III) klorid heksahidrat, metil-jodid, di-*tert*-butilperoksid (DTBP), (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamin, (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat, (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen komercijalno su dostupni i nisu bili dodatno pročišćavani.

¹H NMR i ¹³C NMR spektri snimljeni su pri 400 MHz i 100 MHz u deuteriranom otapalu acetonu pri sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm). Signali su označeni kao singleti, dubleti, dubleti dubleta i tripleti dubleta.

IR spektri snimljeni su na FTIR Perkin–Elmer spectrum Two spektrometru kao pastile kalijevog bromida u području 4000 cm⁻¹-400 cm⁻¹ uz spektralno razlučenje 4 cm⁻¹. Na Y-osi nalazi se transmitancija, a na X-osi nalaze se valni brojevi izraženi u recipročnim centimetrima (cm⁻¹).

Tijek reakcije, nastajanje produkata i nestajanje reaktanta te čistoća pripremljenih spojeva praćena je uz pomoć tankoslojne kromatografije (TLC). Tankoslojna kromatografija rađena je na pločicama od silikagela (HPTLC Kieselgel 60 F254 Merck). Spojevi na pločicama detektirani su uz pomoć UV lampe i reverzibilne adicije joda. Stereoselektivnost reakcije praćena je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) na kiralnoj koloni. Kao eluens korištena je smjesa otapala *n*-heksan : propan-2-ol = 7 : 3, a eluiranje se provodi izokratno.

3.2. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u vodi

U dvogrloj tikvici otopi se 2-naftol (1,44 g, 1 mmol) u 100 ml vode . Uz snažno miješanje otopina se zagrije do vrenja (temperatura uljne kupelji 130 °C). Zatim se dokapa 20 mL vodene otopine FeCl₃·6H₂O (2,7 g, 10 mmol) kroz 20 minuta. Reakcijska smjesa miješa se 1 sat (temperatura uljna kupelji 100 °C). Još vruća, reakcijska smjesa profiltrira se preko Büchnerovog lijevka, talog se vrati u tikvicu uz pomoć 20 mL vode te zagrijava uz povrat još 10 minuta. Nastali kristali profiltrirani su vakuum filtracijom i prekrizalizirani iz toluena (m=1,11 g, η = 77,1 %).

3.3. Priprava N-benzilcinhonidinijevog klorida

U okruglu tikvicu stavi se cinhonidin (8 g, 27,2 mmol), benzil-klorid (3,96 g, 31,3 mmol) i 70 mL suhog acetona te se zagrijava se uz povrat 2 dana. Žućkasta otopina zatim se ohladi na sobnu temperaturu i nastali produkt se profiltrira te dva puta ispere s po 30 mL acetona (m = 9,10 g, η = 79,5 %).

3.4. Kemijska rezolucija racemičnog 1,1'-bi-2-naftola

U okruglu tikvicu stavi se 1,1'-bi-2-naftol (2,45 g, 8,55 mmol), N-benzilcinhonidinijev klorid (2 g, 4,75 mmol) i 100 mL acetonitrila. Reakcijska smjesa zagrijava se uz povrat 4 sata, ohlađena i zatim se ostavi miješati na sobnoj temperaturi preko noći. Dobivena smjesa ohladi se na temperaturu od 0-5 °C i na toj temperaturi drži 2 sata, te se nakon toga profiltrira.

3.4.1. Izolacija (S)-(-)-1,1'-bi-2-naftola

Filtrat se upari pod sniženim tlakom uz pomoć rotacijskog uparivača i otopi u 50 mL etil-acetata. Otopina etil-acetata ispere se dva puta s 50 mL klorovodične kiseline (c = 1 mol dm⁻³) i jednom s 50 mL zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Dobiveni organski sloj suši se

iznad natrijevog sulfata preko noći, zatim profiltrira, a otapalo se upari pod sniženim tlakom uz pomoć rotacijskog uparivača. Dobiveni je svjetlo smeđi produkt ($m = 1,04 \text{ g}$, $\eta = 80,9 \%$).

3.4.2. Izolacija (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftola

Talog zaostao nakon filtracije ispere se s 20 mL acetonitrila i osuši. Otopina acetonitrila ne koristi se zbog male optičke čistoće (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftola koji se u njoj nalazi. Oprani kompleks prebaci se u okruglu tikvicu i doda 50 mL metanola, a reakcijska smjesa grije se uz povrat 24 sata da bi se povećao enantiomerni višak. Nakon što se reakcijska smjesa ohladi na sobnu temperaturu, kruti kompleks ispere se s 10 mL metanola, te se otopi u 50 mL etil-acetata. Reakcijskoj smjesi doda se 50 mL klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$) i miješa 30 minuta. Otopina se prebaci u lijevak za odjeljivanje i ispere jednom s 50 mL klorovodične kiseline ($c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$) i jednom s 50 mL zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Organski sloj suši se iznad natrijevog sulfata preko noći, zatim profiltrira i otapalo upari uz pomoć rotacijskog uparivača. Dobiveni je produkt prljavo bijele boje ($m = 1,11 \text{ g}$, $\eta = 90,6 \%$).

3.5. Priprava kiralnih derivata 1,1'-bi-2-naftola

3.5.1. Sinteza (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena

U okruglu tikvicu stavi se (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (0,5 g, 1,75 mmol) i uz snažno miješanje otopi se u 30 mL suhog acetona. Zatim se doda kalijev karbonat (0,82 g, 5,94 mmol) i meti-jodid (0,42 mL, 0,958 g, 6,81 mmol). Reakcijska smjesa zagrijava se uz povrat u bezvodnim uvjetima 22 sata. Nakon toga doda se još metil-jodida (0,109 ml, 0,25 g, 1,75 mmol) i reakcijska smjesa grije uz povrat još 2 sata. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (diklormetan). Otapalo se upari uz pomoć rotacijskog uparivača na volumen 7 mL i zatim se doda 50 mL vode i miješa još dodatnih 30 minuta. Nastaje talog koji se zatim profiltrira, otopi u 20 mL diklormetana i ispere sa 20 mL zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Organski sloj suši se iznad magnezijevog sulfata i zatim upari. Sirovi produkt pročisti se tekućinskom kromatografijom na silika gelu uz diklormetan kao eluens. Dobiveni je produkt svijetlo žute boje ($m = 0,30 \text{ g}$, $\eta = 60 \%$).

3.5.2. *Sinteza (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena*

U okruglu tikvicu stavi se (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (0,5 g, 1,75 mmol) i uz snažno miješanje otopi se u 30 mL suhog acetona. Zatim se doda kalijev karbonat (0,82 g, 5,94 mmol) i metil-jodid (0,42 mL, 0,958 g, 6,81 mmol). Reakcijska smjesa zagrijava se uz povrat u bezvodnim uvjetima 22 sata. Nakon toga doda se još metil-jodida (0,109 mL, 0,25 g, 1,75 mmol) i reakcijska smjesa grije uz povrat još 2 sata. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (diklormetan). Otapalo se upari uz pomoć rotacijskog uparivača na volumen 7 mL i zatim se doda 50 mL vode i miješa još dodatnih 30 minuta. Nastaje talog koji se zatim profiltrira, otopi u 20 mL diklormetana i ispere s 20 mL zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Organski sloj suši se iznad magnezijevog sulfata i zatim upari. Sirovi produkt pročisti se tekućinskom kromatografijom na silika gelu uz diklormetan kao eluens. Dobiveni je produkt svijetlo žute boje ($m = 0,34$ g, $\eta = 68$ %).

3.6. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz dodatak kiralnih derivata 1,1'-bi-2-naftola

3.6.1. *Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilperoksida i (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen*

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (0,8 g, 2,75 mmol) u 5 mL acetonitrila. Zatim se doda (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (0,1 g, 0,32 mmol) u 12 mL acetonitrila i reakcijska smjesa miješa na 80 °C kroz 20 minuta. Nakon toga 2-naftol (0,1 g, 0,69 mmol) se otopi u 1 mL acetonitrila i dokapa u reakcijsku smjesu kroz 10 minuta. Reakcijska smjesa poprimi smeđu boju. Toj otopini dodan je di-tert-butilperoksid (50 μ L). Reakcijska smjesa miješa se 1 dan. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (*n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2). Reakcijska smjesa upari se pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču, a ostatak je otopljen u 30 mL vode i zagrijan do vrenja. Smjesa je profiltrirana, a talog je prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju je dodano 7 mL toluena, te je otopina zagrijava do vrenja. Nakon filtracije reakcijska smjesa je radi potpunijeg taloženja

ostavljena u hladnjaku. Produkt smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 mL eluensa.

3.6.2. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s FeCl₃·6H₂O u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilpreoksida i (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl₃·6H₂O (0,8 g, 2,75 mmol) u 5 mL acetonitrila. Zatim se doda (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (0,1g, 0,32 mmol) u 12 mL acetonitrila i reakcijska smjesa miješa na 80 °C kroz 20 minuta. Nakon toga 2-naftol (0,1 g, 0,69 mmol) se otopi u 1 mL acetonirila i dokapa u reakcijsku smjesu kroz 10 minuta. Reakcijska smjesa poprimi tamno smeđu boju. Toj otopini dodan je di-tert-butilperoksid (50 µL). Reakcijska smjesa miješa se 1 dan. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (*n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2). Reakcijska smjesa upari se pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču, a ostatak je otopljen u 30 ml vode i zagrijan do vrenja. Smjesa je profiltrirana a talog je prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju je dodano 7 mL toluena, te je otopina zagrijana do vrenja. Nakon filtracije reakcijska smjesa je radi potpunijeg taloženja ostavljena u hladnjaku. Produkt tamno smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 mL eluensa.

3.6.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s FeCl₃·6H₂O u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilperoksida i (R)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl₃·6 H₂O (0,8 g, 2,75 mmol) u 5 mL acetonitrila. (R)-(+)-1,1'-binaftil -2,2'-diamin (0,1 g, 0,35 mmol) otopi se u 10 mL acetonitrila i dokapa u tikvicu kroz 20 minuta, te se nakon toga otopi 2-naftol (0,1 g, 0,69 mmol) u 1 mL acetonitrila i dokapa u reakcijski smjesu kroz 10 minuta. Reakcijska smjesa poprimi tamno plavu boju. Toj otopini dodan je di-tert-butilperoksid (50 µL). Reakcijska smjesa miješa se 1 dan. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (*n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2). Reakcijska smjesa upari se pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču, a ostatak je otopljen u 30 mL vode i zagrijan do vrenja. Smjesa se profiltrira, a talog je prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju se doda 5 mL toluena, te je otopina zagrijana do vrenja. Nakon filtracije reakcijska smjesa je radi potpunijeg taloženja ostavljena u hladnjaku. Uljasti produkt tamno smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg produkta u 5 mL eluensa.

3.6.4. *Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftol s FeCl₃·6 H₂O u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilperoksida i (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfata*

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl₃·6 H₂O (0,8 g, 2,75 mmol) u 5 mL acetonitrila. Zatim se u tikvicu doda (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat (0,1 g, 0,29 mmol) i još 10 mL acetonitrila. Reakcijska smjesa miješa se 20 minuta, te se nakon toga otopi 2-naftol (0,1 g, 0,69 mmol) u 1 mL acetonitrila i dokapa u okruglu tikvicu kroz 10 minuta. Reakcijska smjesa poprimi smeđu boju. Toj otopini dodan je di-tert-butilperoksid (50 µL). Reakcijska smjesa miješa se 1 dan. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (*n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2). Reakcijska smjesa upari se pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču, a ostatak je otopljen u 30 mL vode i zagrijan do vrenja. Smjesa se profiltrira, a talog se prebaci u Erlenmeyerovu tikvicu u koju se doda 5 mL toluena, te je otopina zagrijana do vrenja. Nakon filtracije reakcijska smjesa je radi potpunijeg taloženja ostavljena u hladnjaku. Produkt tamno smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 mL eluensa.

3.6.5. *Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s FeCl₃·6 H₂O u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilperoksida i (S)-(-)-1,1'-bis(difenilfosfino)-2,2'-binaftalena*

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl₃·6 H₂O (0,8 g, 2,75 mmol) u 5 mL acetonitrila. Zatim se u tikvicu doda (S)-(-)-1,1'-bis(difenilfosfino)-2,2'-binaftalen (0,1 g, 0,16 mmol) i još 10 mL acetonitrila. Reakcijska smjesa miješa se 20 minuta, te se nakon toga otopi 2-naftol (0,1 g, 0,69 mmol) u 1 mL acetonitrila i dokapa u okruglu tikvicu kroz 10 minuta. Reakcijska smjesa poprimi tamno narančastu boju. Toj otopini dodan je di-tert-butilperoksid (50 µL). Reakcijska smjesa miješa se 1 dan. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom na pločici silika gela (*n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2). Reakcijska smjesa upari se pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču, a ostatak je otopljen u 30 mL vode i zagrijan do vrenja. Smjesa se profiltrira, a talog se prebaci u Erlenmeyerovu tikvicu u koju se doda 10 mL toluena, te je otopina zagrijana do vrenja. Nakon filtracije reakcijska smjesa je radi potpunijeg taloženja ostavljena u hladnjaku. Produkt tamno smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 mL otapala.

3.6.6. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftoa s $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ u metanolu uz dodatak (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena

U dvogrloj okrugloj tikvici otopi se 2-naftol (0,2 g, 1,39 mmol) u 10 mL metanola i doda se (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (0,2 g, 0,64 mmol). Uz snažno miješanje otopina se zagrije do vrenja (temperatura uljne kupelji 100 °C). Zatim se dokapa 3 mL otopine $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (0,375 g, 1,39 mmol) u metanolu kroz 20 minuta. Reakcijska smjesa miješa se 1 sat (temperatura uljne kupelji 65 °C). Otopalo se upari uz sniženi tlak uz pomoć rotacijskog uparivača, i doda se 20 mL vode. Sadržaj reakcijske tikvice miješa se i zagrijava uz povrat još 10 minuta (65 °C). Dobiveni sirovi produkt ponovno se profiltrira i prebaci u Erlenmeyerovu tikvicu i prekrizalizira iz 10 mL toluena,. Otopina se stavi u hladnjak radi taloženja produkta . Produkt smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 ml eluensa.

3.7. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz dodatak (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftola

3.7.1. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ u vodi uz dodatak (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftola

U dvogrloj okrugloj tikvici stavi se 2-naftol (0,2 g, 1,39 mmol), 10 mL vode i (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol (0,2 g, 0,69 mmol). Uz snažno miješanje otopina se zagrije do vrenja (temperatura uljne kupelji 130 °C). Zatim se dokapa 3 mL vodene otopine $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (0,375g, 1,39 mmol) kroz 20 minuta. Reakcijska smjesa miješa se 1 sat (temperatura uljne kupelji 100 °C). Još vruća, reakcijska smjesa profiltrira se preko Buchnerovog lijevka a talog se vrati u tikvicu, doda 20 mL vode i miješa uz povrat još 10 minuta (100 °C). Dobiveni sirovi produkt se ponovno profiltrira, prebaci u Erlenmeyerovu tikvicu i prekrizalizira iz 10 mL toluena. Otopina se stavi u hladnjak radi taloženja produkta. Produkt smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 mL eluensa.

3.7.2. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ u metanolu uz dodatak (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftola

U dvogrlu okruglu tikvicu stavi se 2-naftol (0,2 g, 1,39 mmol), 10 mL metanola i (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol (0,2 g, 0,69 mmol). Uz snažno miješanje otopina se zagrije do vrenja (temperatura uljne kupelji 100 °C). Zatim se dokapa 3 mL otopine $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ u metanolu kroz 20 minuta. Reakcijska smjesa miješa se 1 sat (temperatura uljne kupelji 65 °C). Otapalo se upari pod sniženim tlakom uz pomoć rotacijskog uparivača i doda se 20 mL vode. Sadržaj reakcijske tikvice miješa se uz povrat još 10 minuta (65 °C). Dobiveni sirovi produkt se profiltrira, prebaci u Erlenmeyerovu tikvicu i prekrizalizira iz 10 mL toluena. Otopina se ostavi u hladnjaku radi taloženja produkta. Produkt tamno smeđe boje analiziran je tehnikom HPLC tako da je otopljen 1 mg dobivenog produkta u 5 ml eluensa.

3.8. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti

Radni uvjeti HPLC analize:

- Uređaj : TSP, binarna pumpa P-2000, UV detektor UV-2000, $\lambda_{max} = 254$ nm
- Izokratno eluiranje, mobilna faza: *n*-heksan : propan-2-ol = 7 : 3
- Protok: 0,5 mL min⁻¹
- Vrijeme analize: 30 minuta
- Kolona: CHIRALCEL ® OJ-H, dimenzije 250 x 4,6 mm, veličina čestica 5 mm, CHIRALICA d.o.o.

Standardne otopine racemičnog 1,1'-bi-2-naftola, (*R*)-(+)-1,1'-bi-2,2'-naftola, (*S*)-(-)-1,1'-bi-2,2'-naftola, (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina, (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfata, (*S*)-(-)-1,1'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalena, (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena i (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena množinske koncentracije 10⁻³ mol dm⁻³ pripremljene su otapanjem spojeva u 5 mL mobilne faze. Volumen injektiranog uzorka: 20 µL.

Standardne otopine smjese produkta 1,1'-bi-2-naftola i kiralnog derivata 1,1'-bi-2-naftola pripremljene su otapanjem 1 mg dobivenog produkta u 5 mL mobilne faze. Volumen injektiranog uzorka: 20 μ L

3.9. Spektroskopske metode

3.9.1. NMR spektroskopija

Za snimanje ^1H NMR i ^{13}C NMR spektra pripremljene su dvije otopine (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena (10 mg) u deuteriranom acetonu kao otapalu. Oba NMR spektra snimljena su pri sobnoj temperaturi.

^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ /ppm: 8,09 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,21 (td, 1H), 7,04 (dd, 1H), 3,86 (m, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, aceton- d_6) δ /ppm : 55,86, 114,12, 123,31, 124,89, 126,09, 127,96, 129,32

3.9.2. IR spektroskopija

Za snimanje IR spektara uzorci su pripremljenu tehnikom KBr pastile. Uzorci (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena i (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena usitnjeni i miješani s prahom KBr u omjeru 1 : 100 . Dobivena smjesa prešana je u pastilu uz pomoć preše. Spektri su snimljeni pri sobnoj temperaturi. Pastila samog KBr napravljena je uz pomoć preše, a spektar je također snimljen pri sobnoj temperaturi.

a) (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3073,07 ($\nu =\text{C-H}$), 2956,07 ($\nu_{\text{as}} \text{C-H}$), 1911,08 (viši ton), 1618,08 ($\nu \text{C}=\text{C}$), 1250,37 ($\nu \text{O-C-O}$), 1065,01 ($\delta =\text{C-H}_{\text{ip}}$)

b) (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3073,69 (ν =C-H), 2955,076(ν_{as} C-H), 1911,08 (viši ton), 1619,04 (ν C=C), 1250,22 (ν O-C-O), 1065,40 (δ =C-H_{ip})

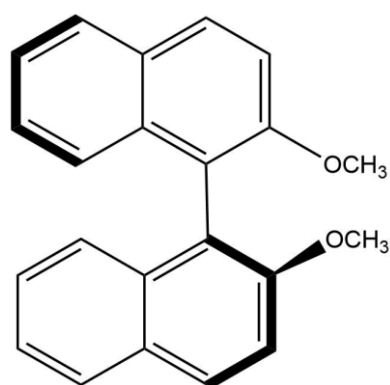
c) KBr

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3426,71 (ν O-H), 2925,08, 1634,84 (δ O-H)

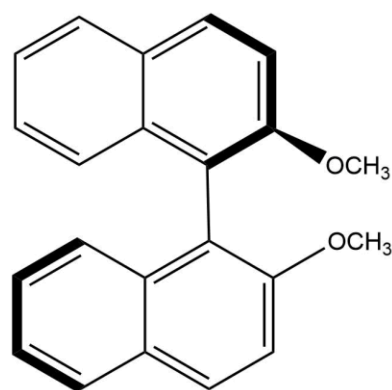
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

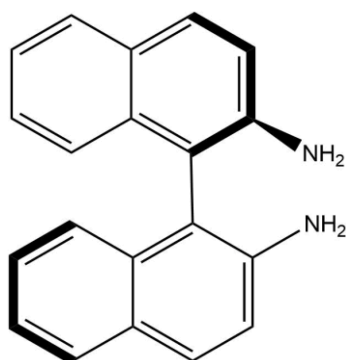
U ovom diplomskom radu istražena je stereoselektivnost reakcije sinteze enantiomera 1,1'-bi-2-naftola oksidativnim povezivanjem 2-naftola uz $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ u nekoliko otapala, DTBP i dodatak kiralnih liganda koji su derivati 1,1'-bi-2-naftola ili (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol u prisutnosti zraka (slika 11). Racemični 1,1'-bi-2-naftol sintetiziran je u vodi kao otapalu.²⁶ Uz korištenje *N*-benzilcinhonidinijevog klorida uspješno je provedena kemijska rezolucija enantiomer.²⁷



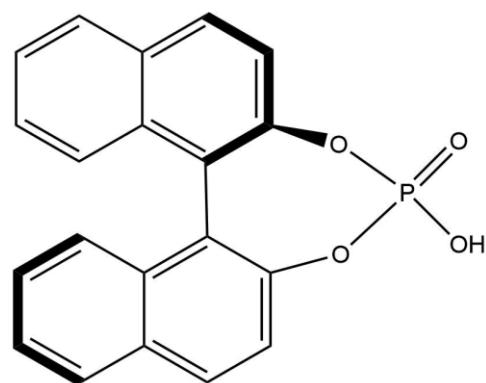
A



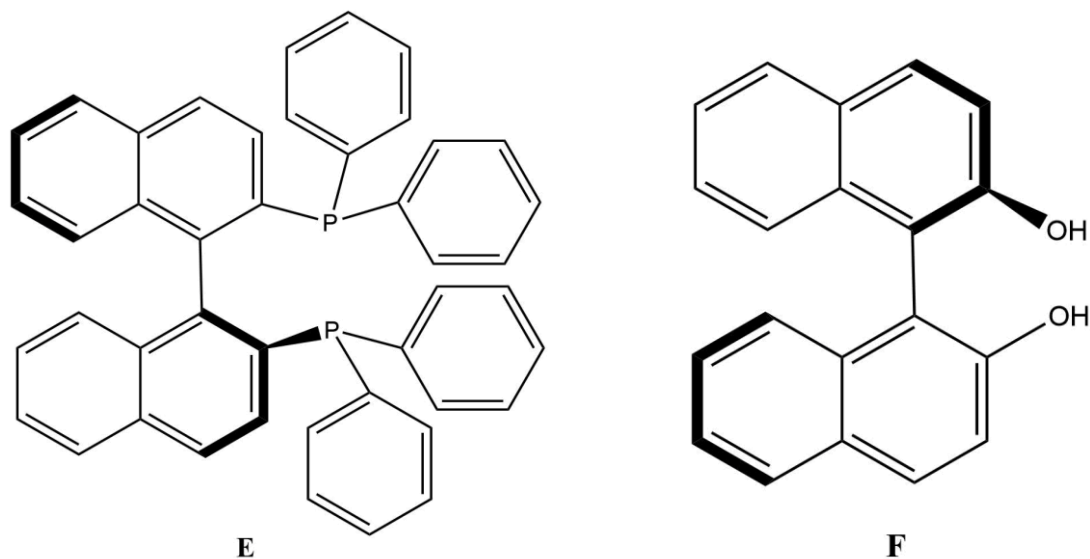
B



C



D



Slika 11. Strukture kiralnih spojeva koji su korišteni kao kiralni ligandi u stereoselektivnim oksidativnim povezivanjima 2-naftola u 1,1'-bi-2-naftol uz $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kao katalizator; (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (**A**), (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen (**B**), (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamin (**C**), (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat (**D**), (*S*)-(-)-2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftalen (**E**), (*R*)-1,1'-bi-2-naftol (**F**)

4.2. Stereoselektivna sinteza

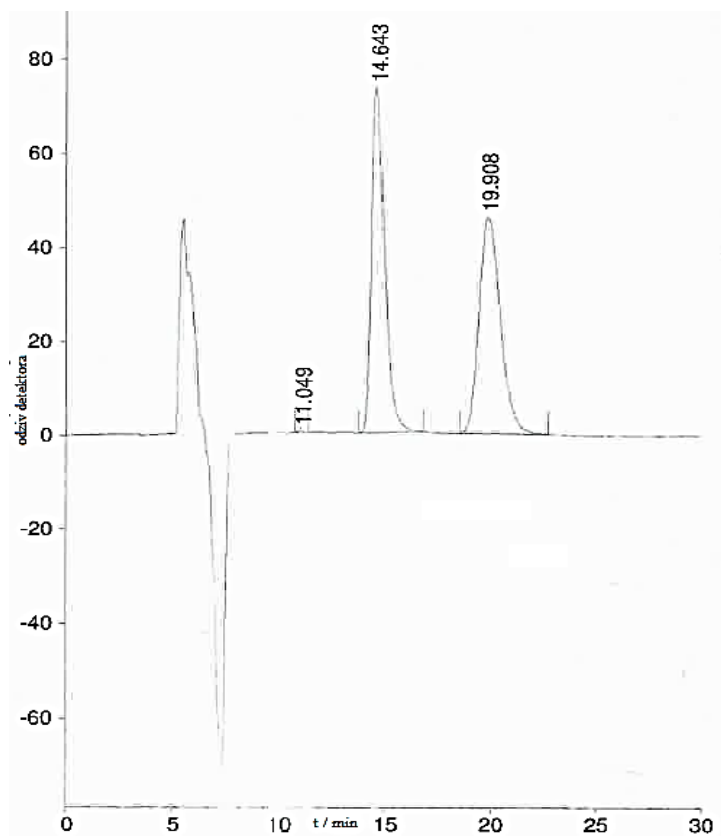
4.2.1. HPLC analiza kiralnih liganada

Prije provođenja samih stereoselektivnih sinteza 1,1'-bi-2-naftola potrebno je napraviti HPLC analizu kiralnih liganada kako bismo utvrdili retencijska vremena pojedinih liganada (tablica 4). Tako vidimo možemo li smjesu dobivenu stereoselektivnom sintezom podvrgnuti HPLC analizi, to jest, dolazi li do prekrivanja pikova u kromatogramu.

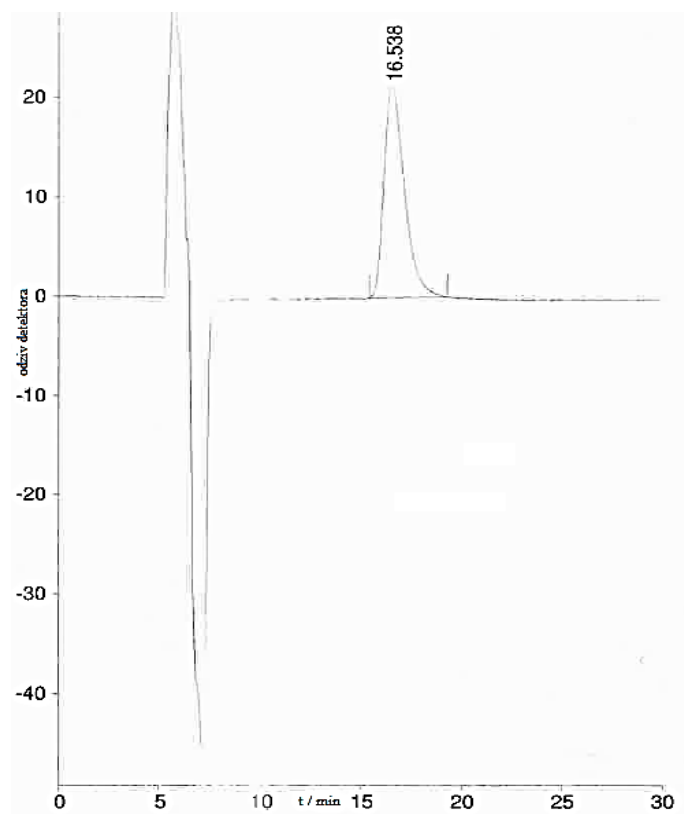
Tablica 4. Prikaz retencijskih vremena za oba enantiomera 1,1'-bi-2-naftola i kiralne ligande korištene u stereoselektivnoj sintezi

kiralni spoj	retencijsko vrijeme / min
(<i>S</i>)-(-)-1,1'-bi-2-naftol	14,6
(<i>R</i>)-(+)-1,1'-bi-2-naftol	19,9
(<i>S</i>)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen	16,5
(<i>R</i>)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen	16,6
(<i>R</i>)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamin	57,7
(<i>R</i>)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat	13, 3
(<i>S</i>)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen	11,8

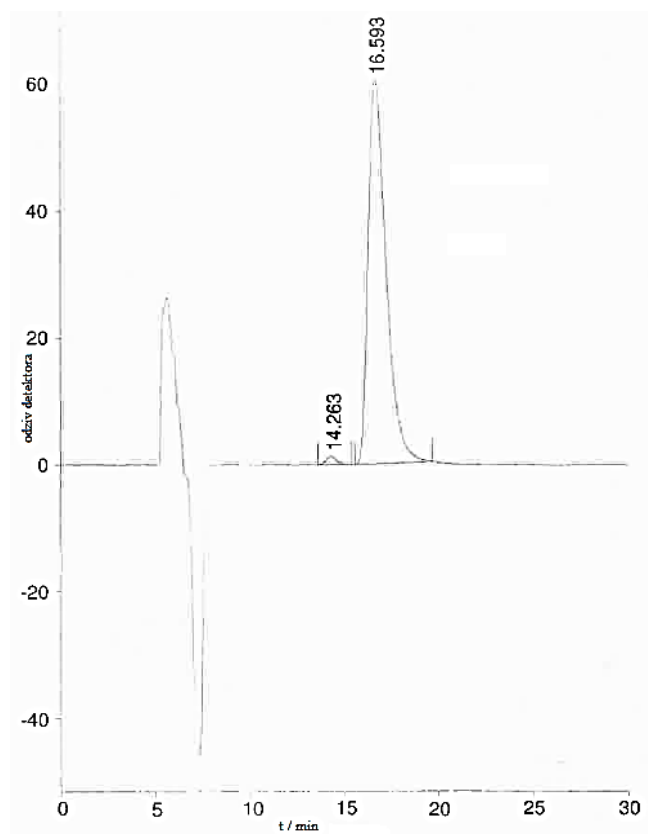
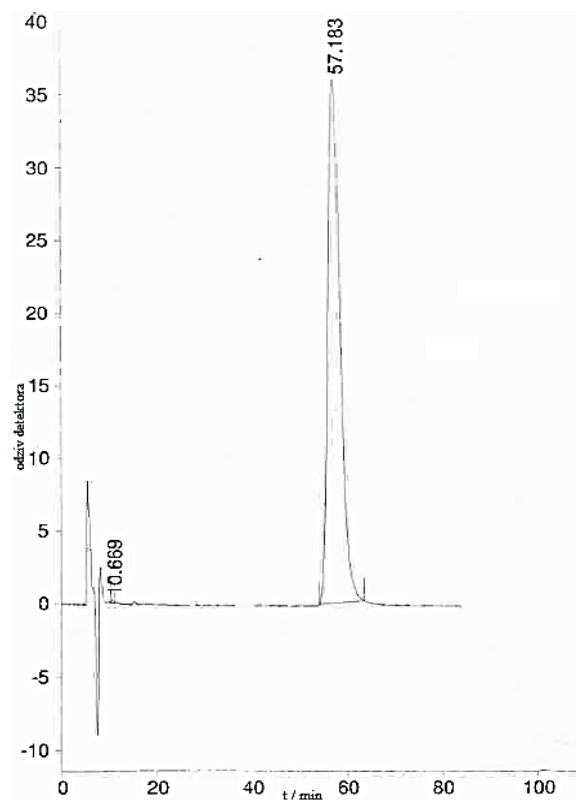
Dobivena retencijska vremena mogu varirati ovisno o vanjskim i ljudskim utjecajima. Na svim kromatogramima vidimo pik koji odgovara mjehuriću zraka. Rezultati dobiveni za (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen i (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen govore nam da se oni eluiraju istovremeno i da ih ova kolona ne može efikasno odvojiti (slika 13 i slika 14). Na kromatogramu (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina vidimo mali pik pri 10,6 minuta. On odgovara (*S*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diamninu pošto je komercijalno kupljeni spoj optičke čistoće 99% (slika 15). Pik dobiven za (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat izlazi prije, ali se dosta razvlači na koloni no to neće smetati pri detekciji dobivenog produkta (slika 16). Kromatogram (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalena pokazuje da se eluira prije oba enantiomera 1,1'-bi-2-naftola (slika 17). Standardne otopine liganada pripremljene su otapanjem spoja u 5 mL otapala (*n*-heksan : propan-2-ol = 7 : 3). Ukoliko se spoj nije otopio, otopina je profiltrirana preko filtera za HPLC, veličine pora 45 μm.

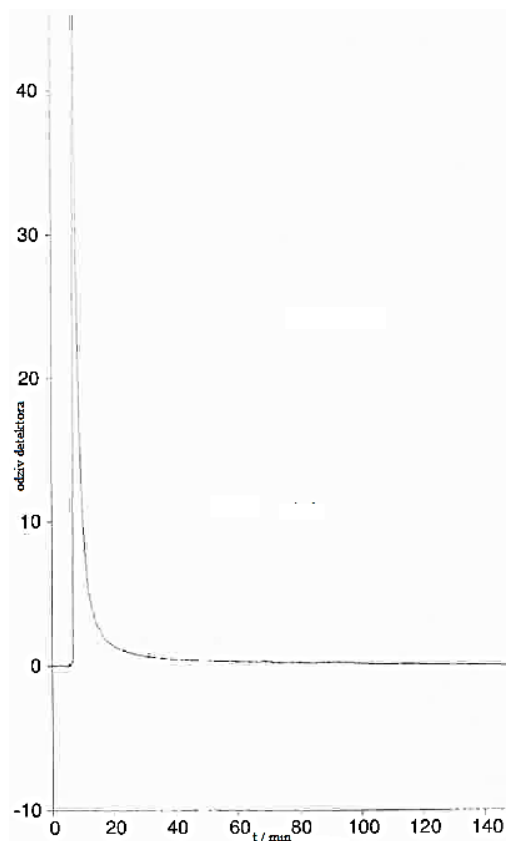


Slika 12. Kromatogram (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol i (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftol

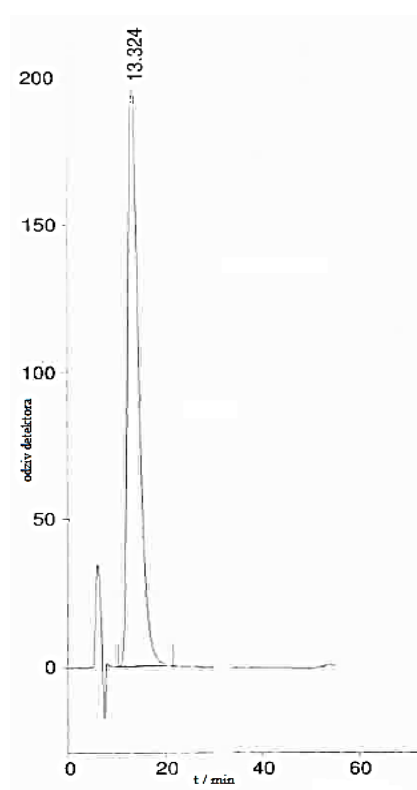


Slika 13. Kromatogram (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi -1,1'-binaftalena

Slika 14. Kromatogram (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalenaSlika 15. Kromatogram (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina



Slika 16. Kromatogram (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfostata



Slika 17. Kromatogram (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalena

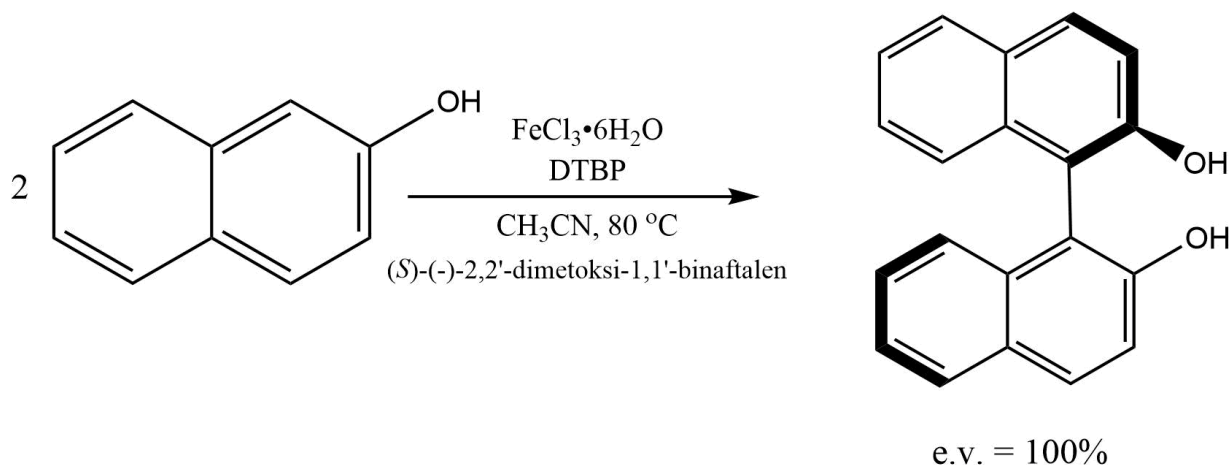
Svi ovi spojevi pogodni za stereoselektivnu sintezu pošto im se retencijska vremena razlikuju od retencijskih vremena (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftola i (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftola pa se pikovi u kromatogramima neće prekrivati .

4.2.2. Stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz derivate 1,1'-bi-2-naftola kao kiralne ligande

Za istraživanja mogućnosti stereoselektivne sinteze oksidativnog povezivanja 2-naftola uz željezov(III) klorid heksahidrat u reakcijsku smjesu dodan je niz kiralnih liganada koji su i sami derivati 1,1'-bi-2-naftola. Reakcije su izvođene u acetonitrilu kao otapalu i uz dodatak DTBP da bi se reakcija ubrzala.^{17,21}

Prilikom izvođenja reakcija temperatura reakcijska smjese je varirana ovisno o korištenom otapalu i kiralnom ligandu. Za HPLC analizu na kiralnoj koloni 1 mg svakog dobivenog produkta se otopi u 5 mL smjese otapala *n*-heksan : propan-2-ol = 7 : 3, a ukoliko se produkt ne otapa potpuno otopina se profiltrira preko filtera za HPLC veličine pora 45 μm.

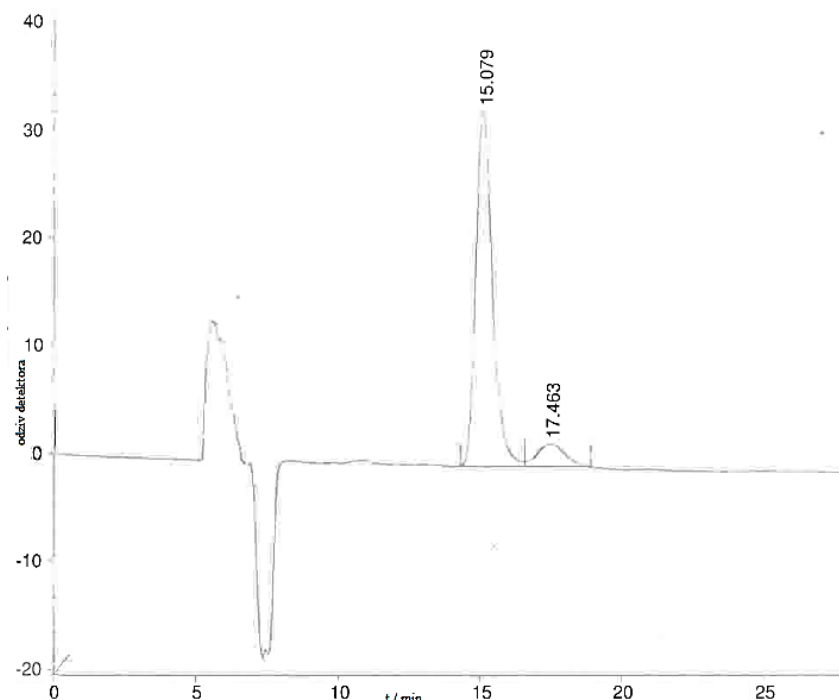
Prva provedena sinteza bila je uz (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen kao kiralni ligand. Reakcija je provedena prema postupku 3.6.1. (shema 13). Do nastanka produkta dolazi nakon 90 minuta no radi potpunijeg reagiranja reakcija se provodi jedan dan.



Shema 13.

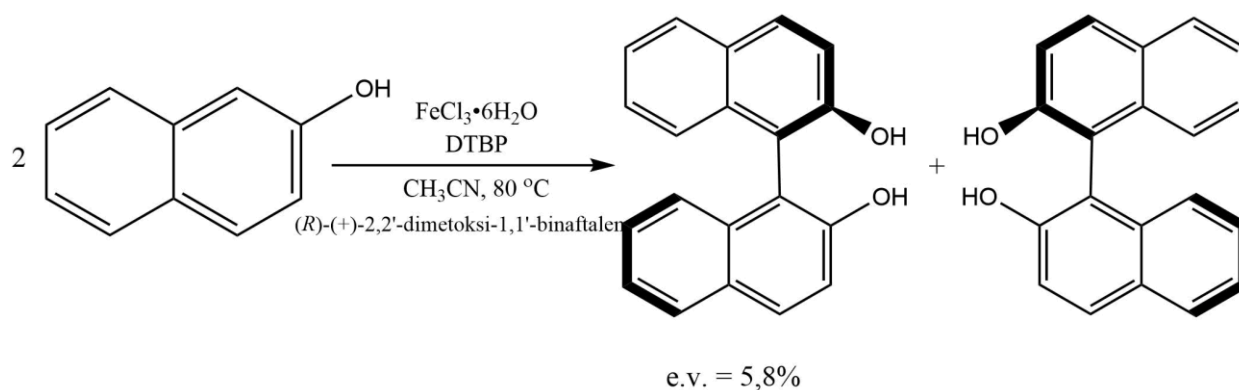
Za nastali produkt provodi se HPLC analiza da bi se utvrdio sastav smjese koja je dobivena. Iz dobivenog kromatograma (slika 18) vidimo dva pika. Jedan se nalazi na 15,1 min i odgovara (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftolu, a drugi na 17,4 min što odgovara kiralnom ligandu. Pik

koji bi odgovarao (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftolu nije uočen. Enantiomerni višak u korist (*R*)-enantiomera je 100%



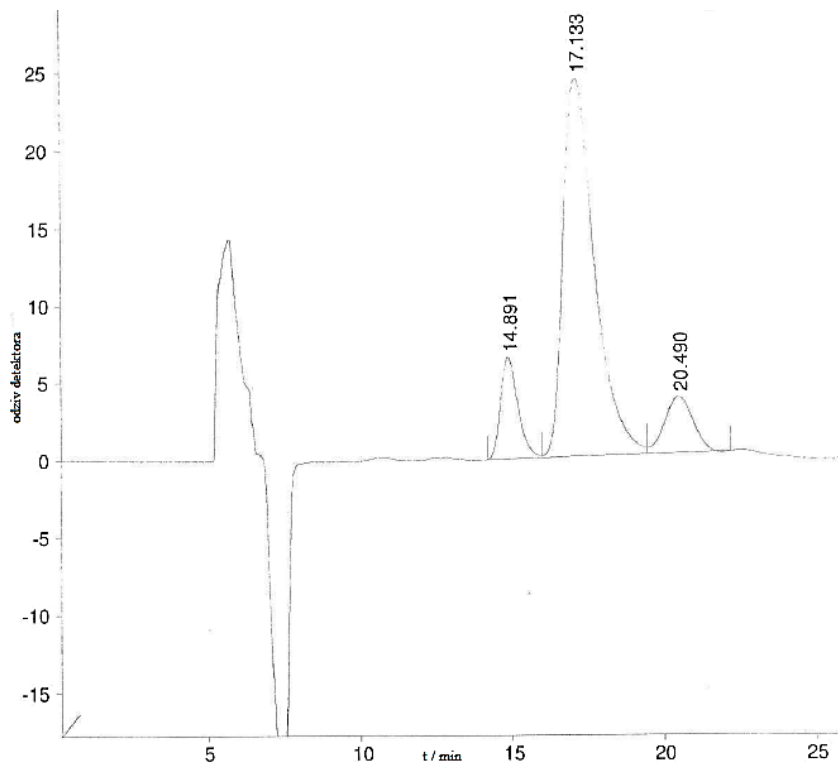
Slika 18. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen kao kiralni ligand

Stereoselektivna reakcija s (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalenom provodi se prema postupku 3.6.2. Radi potpunijeg nastanka produkta reakcija se provodi jedan dan (shema 14).



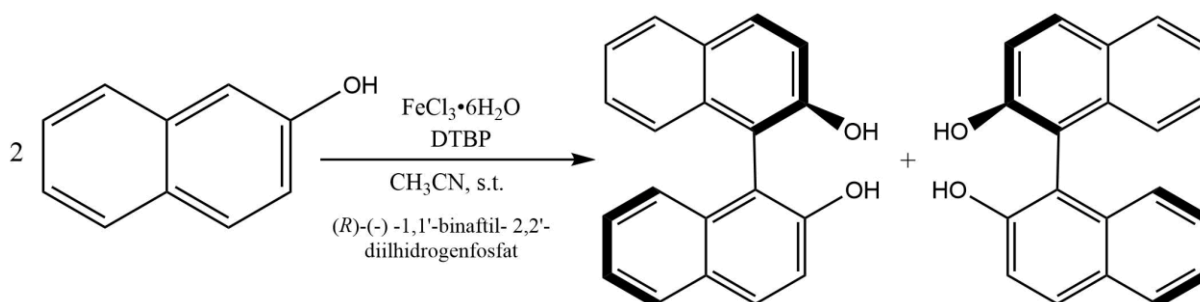
Shema 14.

Nakon izolacije produkta provedena je HPLC analiza. Iz dobivenog kromatograma vidimo 3 pika (slika 19). Pik pri 17,1 minuta odgovara kiralnom ligandu. Pik pri 14,8 minuta odgovara (*R*)-enantiomeru, a pri 20,5 minuta odgovara (*S*)-enantiomeru 1,1'-bi-2-naftola. Iz površina ispod pikova izračunato je da je enantiomerni višak od 5,8% u korist *R* enantiomera.



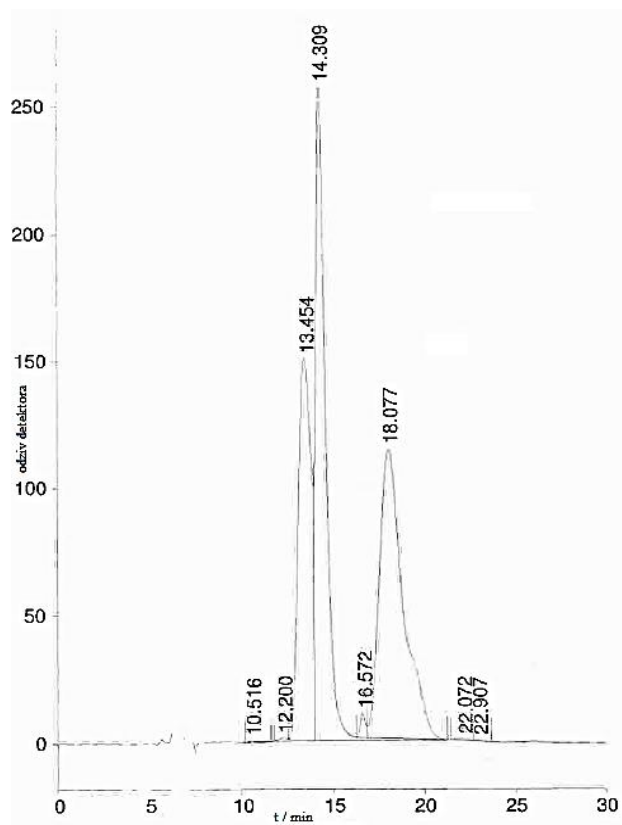
Slika 19. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen kao koralni ligand

Sljedeća sinteza provedena je uz (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat. Sinteza se provodi jedan dan prema postupku 3.6.4. (shema 15).



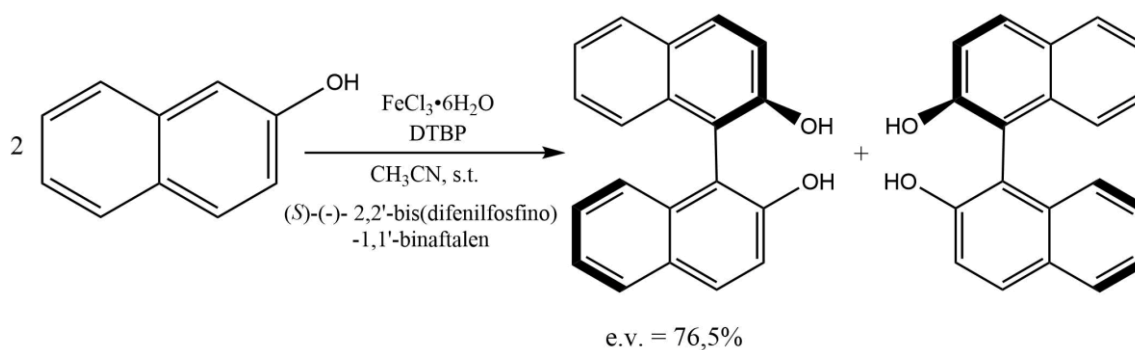
Shema 15.

Dobiveni kromatogram (slika 20) sadrži mnoštvo pikova iz kojih je teško razlučiti koji točno odgovara kojem enantiomeru 1,1'-bi-2-naftola. Možemo pretpostaviti da je uzorak onečišćen u procesu izolacije i da pik pri 18,1 minuta odgovara (*S*)-enantiomeru, a jedan od pikova pri 13,4 minute ili 14,4 minute (*R*)-enantiomeru. Zbog toga ne možemo odrediti stereoselektivnost ove reakcije.



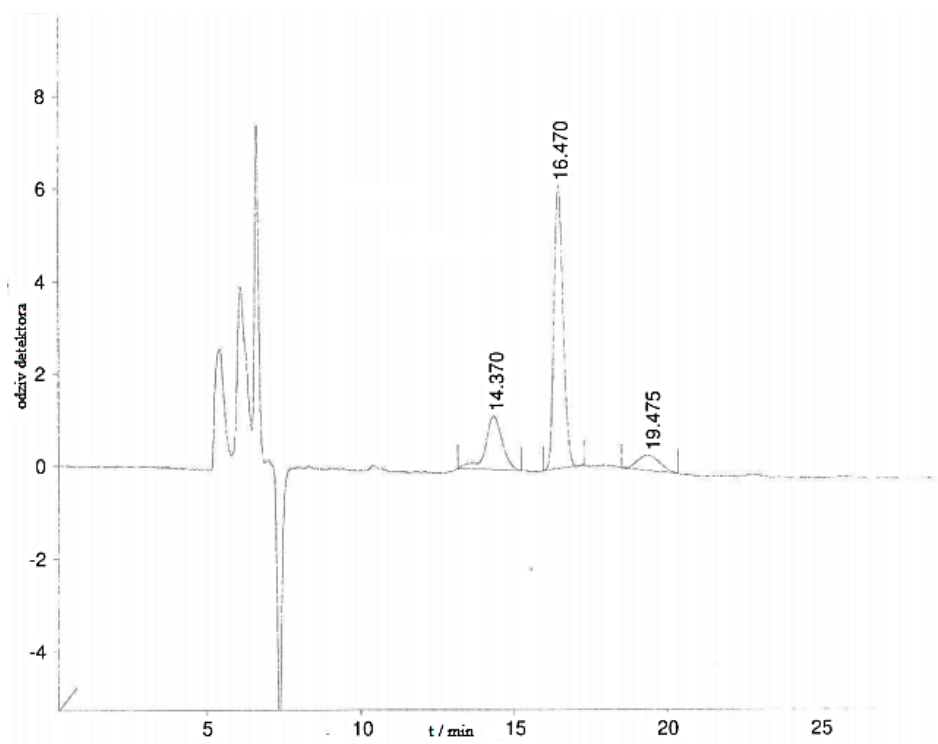
Slika 20. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat kao kiralni ligand

Postupkom 3.6.5. povodi se sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen kao kiralni ligand (shema 16).



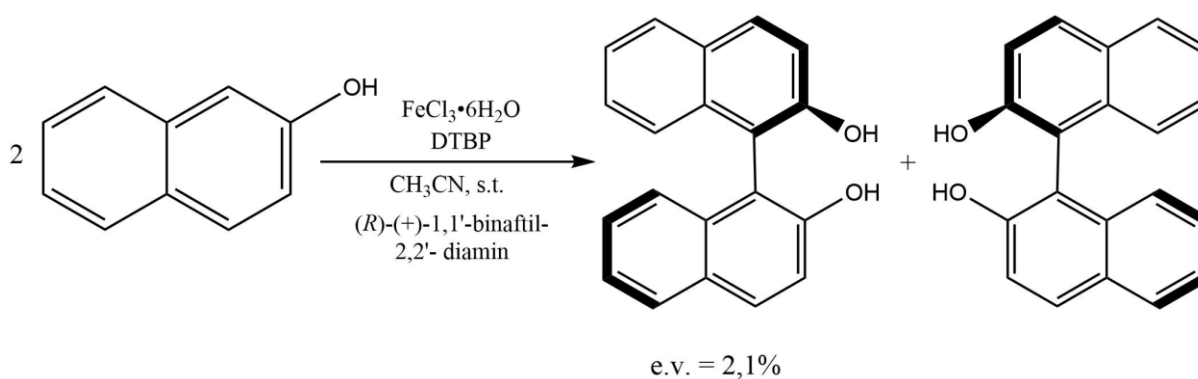
Shema 16

Kromatogram (slika 21) pokazuje 3 pika pri 14,3 minute, 16,5 minuta i 19,4 minute. Prvi pik odgovara kiralnom ligandu, drugi pik odgovara (*R*)-enantiomeru, a treći (*S*)-enantiomeru. Ova reakcija pokazuje enantiomerni višak od 76,5% u korist (*R*)-enantiomera.



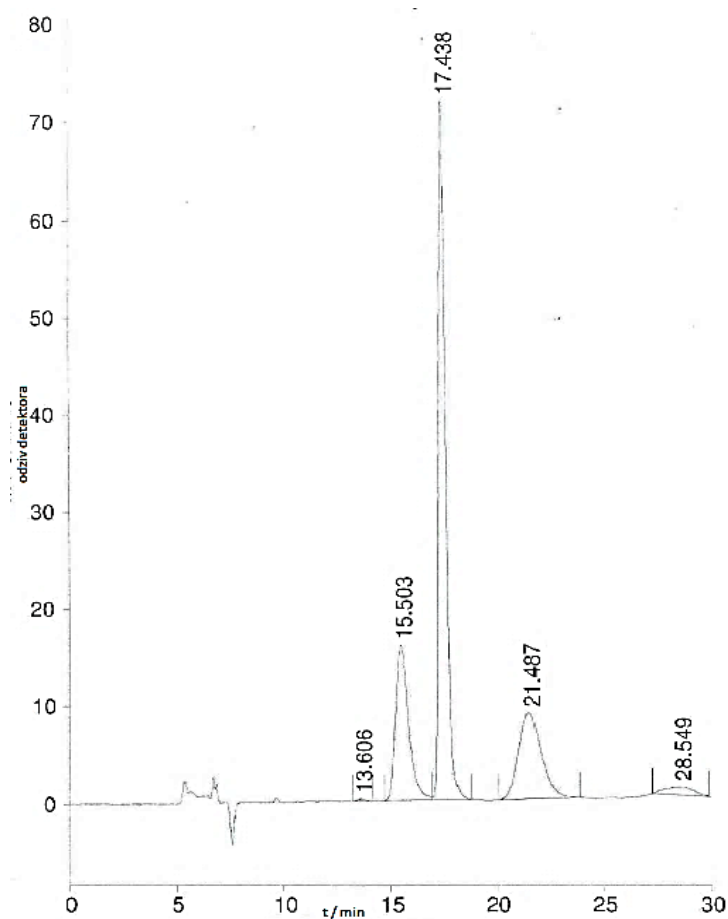
Slika 21. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen kao kiralni ligand

Sinteza uz (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamin kao kiralni ligand provodi se prema postupku 3.6.3. (shema 17).



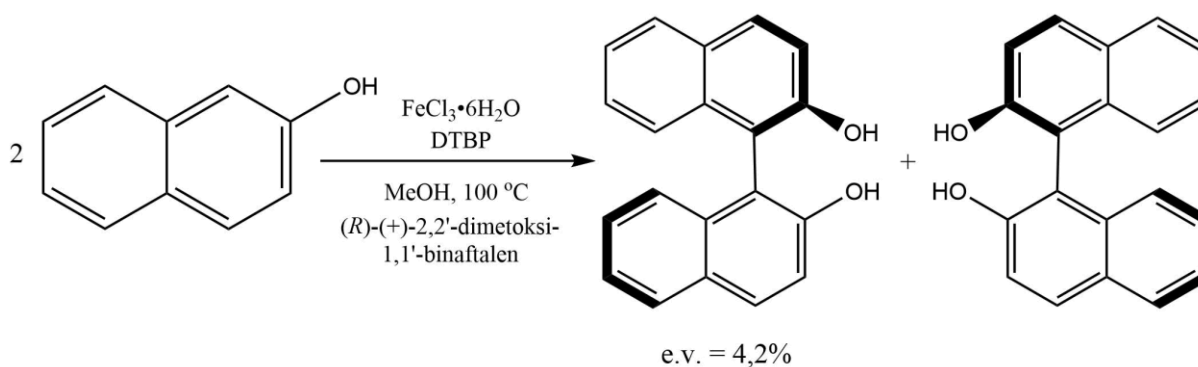
Shema 17.

Dobiveni kromatogram nakon HPLC analize pokazuje mnoštvo pikova, ali iz njega vidimo da reakcije ne pokazuje stereoselektivnost u smjeru nastajanja (*S*)-enantiomera (slika 22).



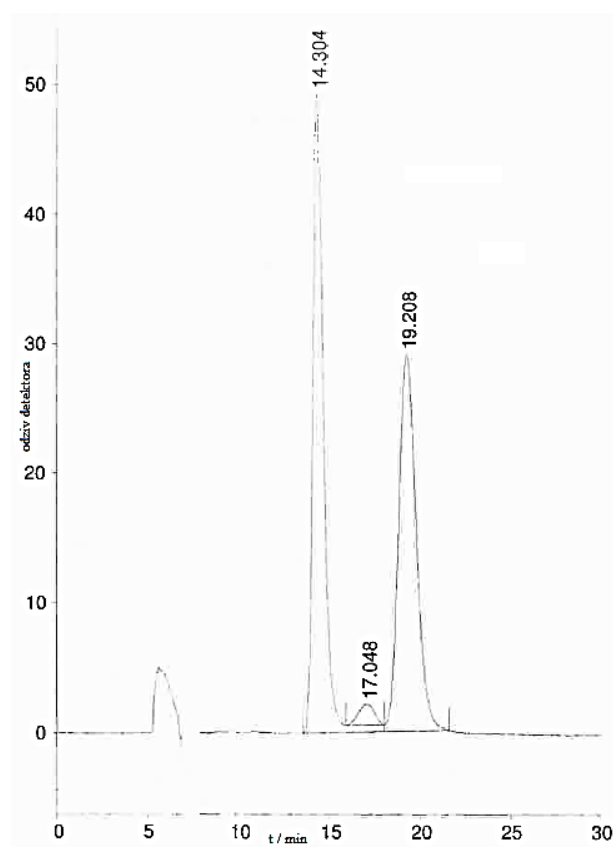
Slika 22. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz (*R*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diamin kao kiralni ligand

Prema postupku 3.6.6. sinteza se provodi uz (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen kao kiralni ligand u metanolu kao otapalu (shema 18).



Shema 18.

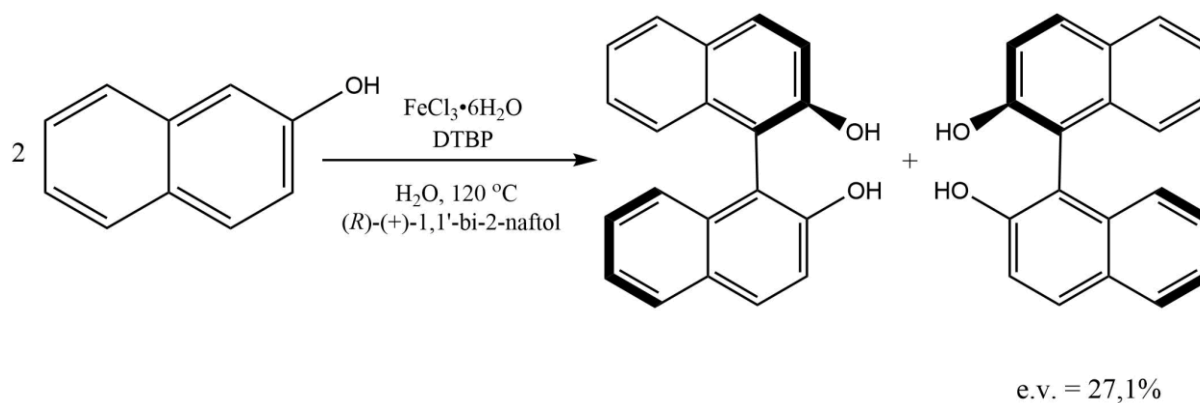
Kromatogram (slika 23) dobiven HPLC analizom produkta nakon sinteze pokazuje da reakcija ne pokazuje stereoselektivnost u korist (*S*)-enantiomera.



Slika 23. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola u metanolu uz (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen kao kiralni ligand

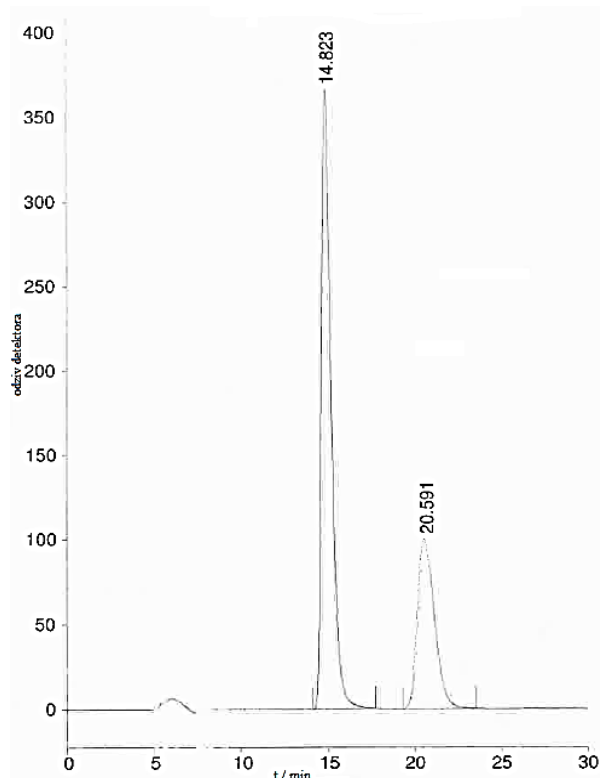
4.2.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz (*R*)-1,1'-bi-2-naftol kao kiralni ligand

Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola u vodi provodi se prema postupku 3.7.1. (shema 19).



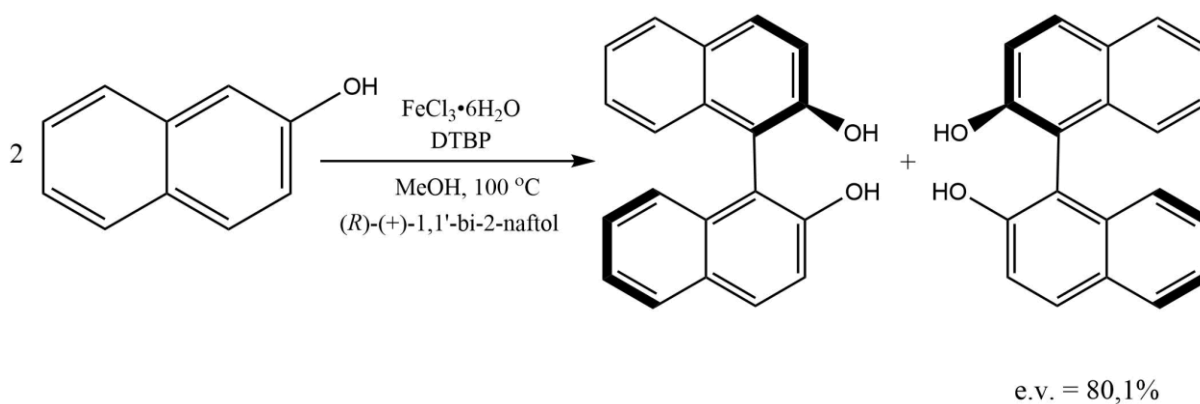
Shema 19.

Iz kromatograma (slika 24) vidimo prisutnost oba enantiomera, no iz površina se može izračunati da enantiomerni višak iznosi 27,1 % u korist (*S*)-enantiomera nakon što bi iz smjese izolirali (*R*)-enantiomer koji se bio u funkciji kiralnog liganda.



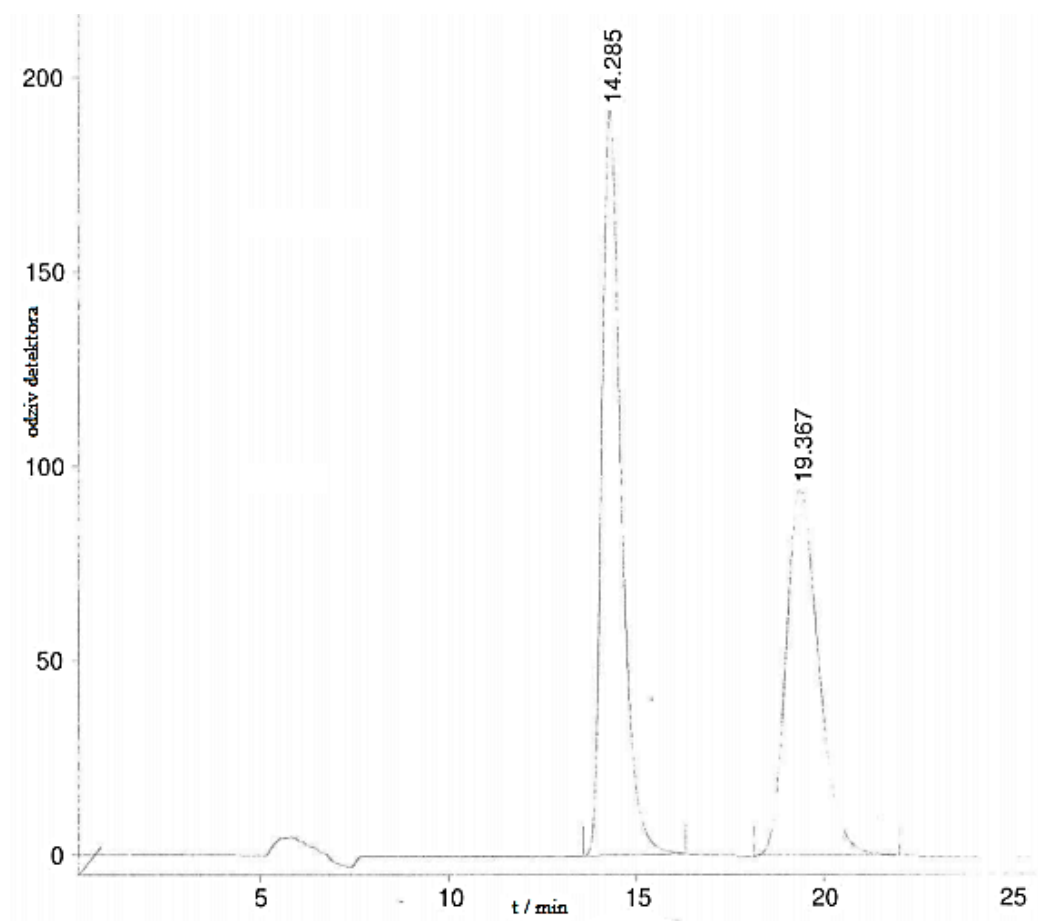
Slika 24. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola u vodi uz (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol kao kiralni ligand

Sinteza 1,1'-bi-2-naftola u metanolu, postupak 3.7.2. odvija se na isti način kao i u vodi, no temperature su prilagođene metanolu kao otapalu (shema 20).



Shema 20.

Iz dobivenog kromatograma vidimo da zamjenom vode s metanolom kao otapalom stereoselektivnost reakcije raste jer enantiomerni višak u korist (*S*)-enantimera iznosi 80,1 % nakon što bi iz smjese izolirali (*R*)-enantiomer koji je bio u funkciji kiralnog liganda (slika 25).



Slika 25. Kromatogram stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola u metanolu uz (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol kao kiralni ligand

Na temelju analize kromatograma koji su dobiveni HPLC analizom tablicom 5. prikazani su rezultati stereoselektivnih sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz različite kiralne ligande.

Tablica 5. Prikaz rezultata stereoselektivnih sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz variraje kiralnih liganda, otapala i temperature izvođenja reakcija

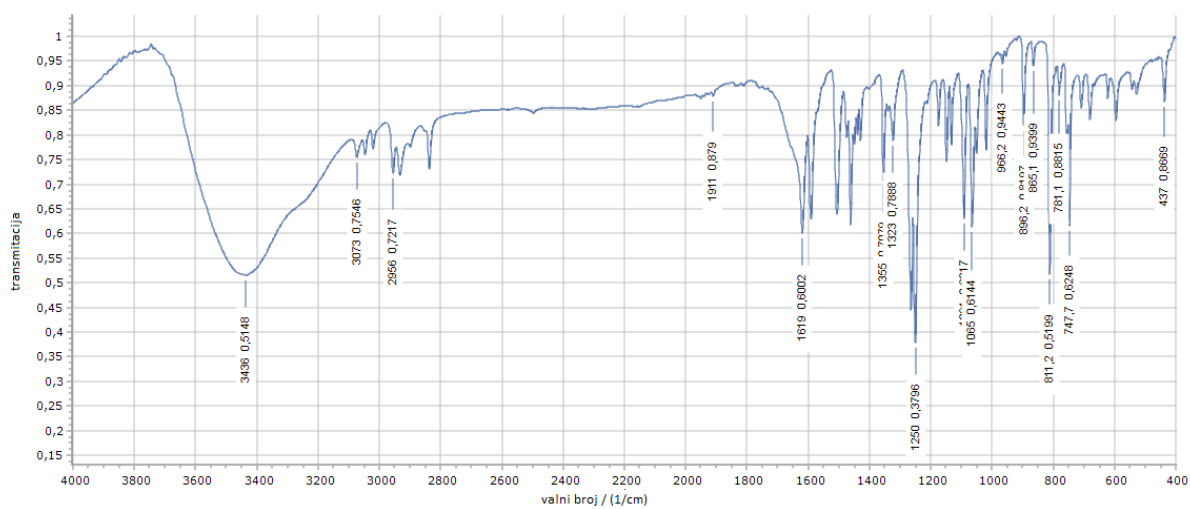
kiralni ligand	postupak	otapalo	t/ °C	A(R)/%	A(S)/%	e.v./%
(S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen	3.6.1.	acetonitril	80	100	0	(R)100
(R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen	3.6.2.	acetonitril	80	11,56	10,29	(R)5,8
(R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat	3.6.4.	acetonitril	s.t.	-	-	/
(S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen	3.6.5.	acetonitril	s.t.	67,17	8,95	(R)76,5
(R)-(+)-1,1'- binaftil-2,2'-diamin	3.6.3.	acetonitril	s.t.	22,10	21,20	(R)/2,1
(R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen	3.6.6.	metanol	100	50,91	46,73	(R)4,2
(R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol	3.7.1.	voda	120	68,23	31,77	(S)26,1
(R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol	3.7.2.	metanol	100	54,78	45,22	(S)80,1

4.3. Analiza sintetiziranih spojeva spektroskopskim metodama

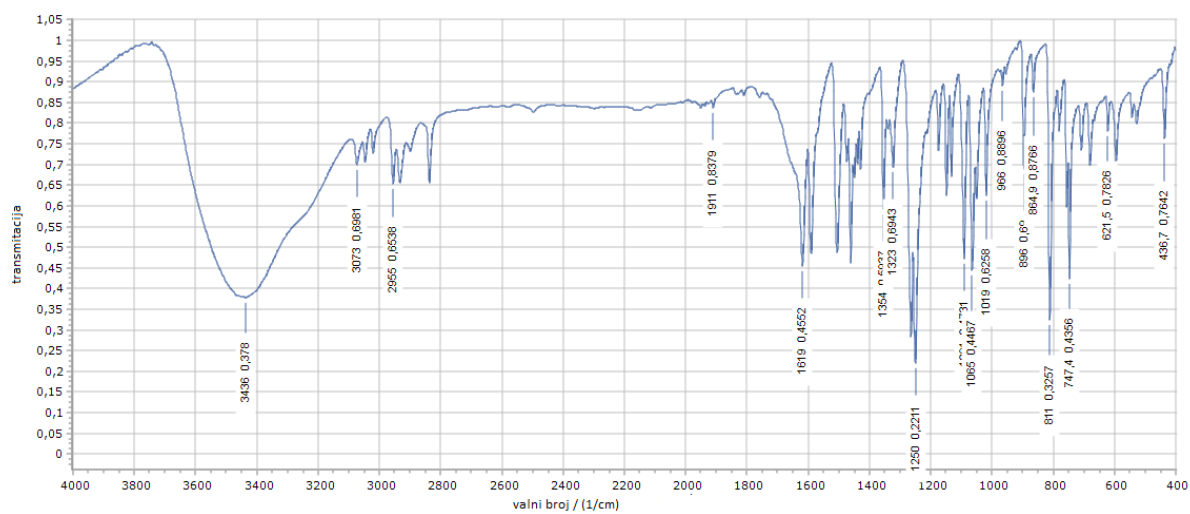
Nakon sinteze (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena i (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen potrebno je provesti karakterizaciju dobivenih produkata spektroskopskim metodama ¹H NMR, ¹³C NMR i IR.

4.3.1. IR spektroskopska analiza

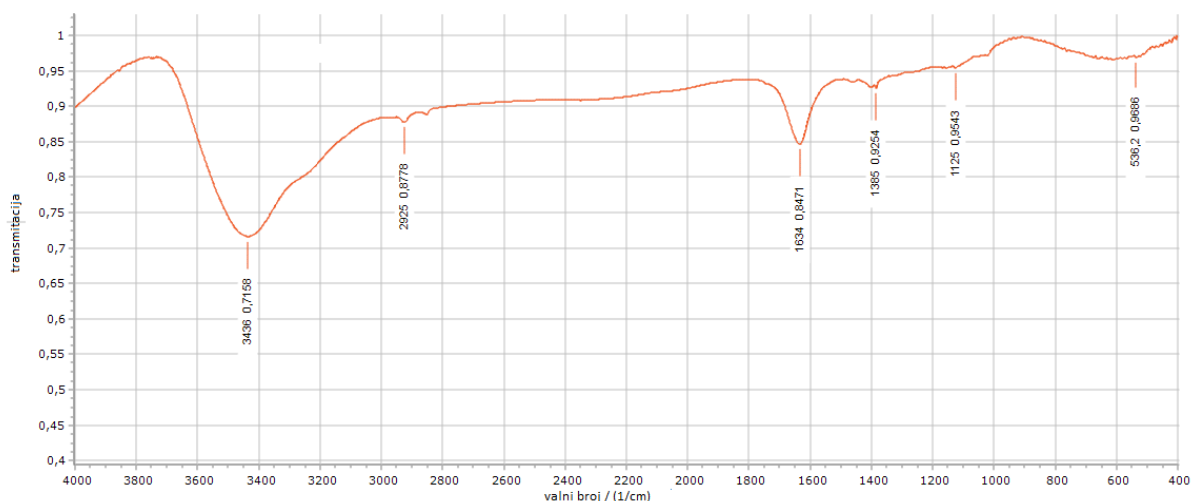
IR spektri snimljeni su da bi se mogla identificirati struktura sintetiziranih derivata 1,1'-bi-2-naftalena. Spektri su snimljeni tehnikom KBr pastile i snimljeni su pri sobnoj temperaturi. Na slikama 26 i 27 vidimo IR spektre snimljene za (R)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen i (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen. Asignacijom spektara vidimo da su spektri gotovo isti, svi valni brojevi se nalaze na istim ili vrlo bliskim vrijednostima. Vrpca koja se nalazi pri 3436, 03 cm⁻¹ ukazivala bi na to da spoj sadrži OH skupinu no snimanjem IR spektra samo KBr pastile dobiven je prikaz (slika 28) u kojem se vidi vrpca pri toj valnoj vrijednosti što znači da je korišteni KBr navukao vlagu i da ta vrpca u spektirima derivata 1,1'-bi-2-naftola odgovara vlazi iz KBr.



Slika 26. Spektar (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena snimljen tehnikom KBr pastile pri sobnoj temperaturi



Slika 27. Spektar (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena snimljen tehnikom KBr pastile pri sobnoj temperaturi

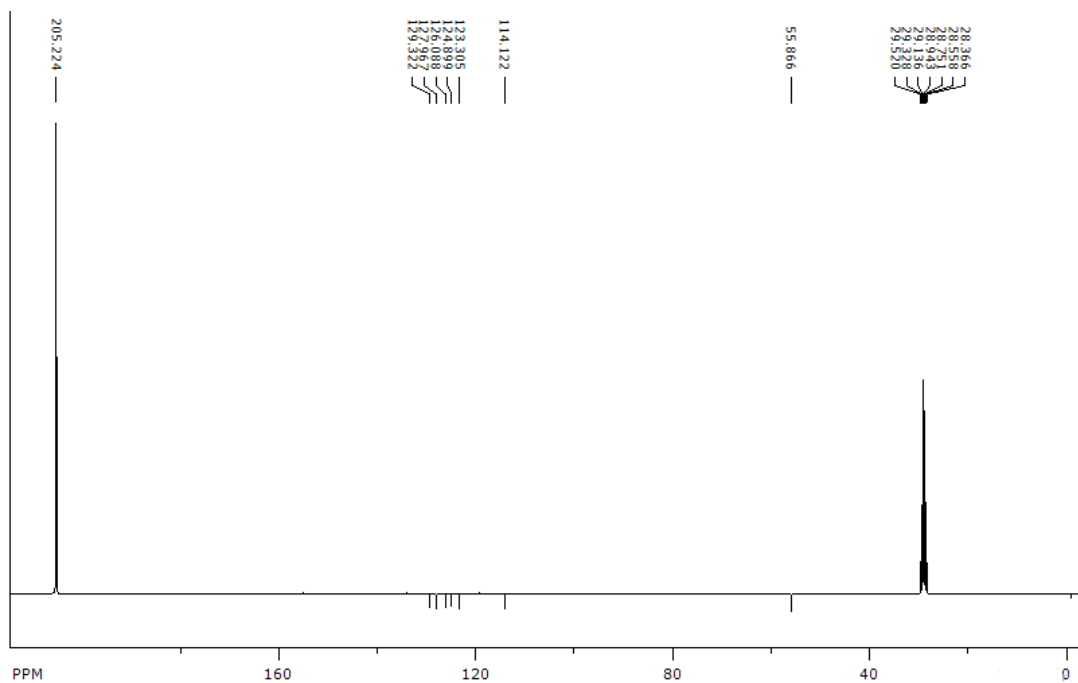


Slika 28. Spektar KBr snimljen tehnikom pastile pri sobnoj temperaturi

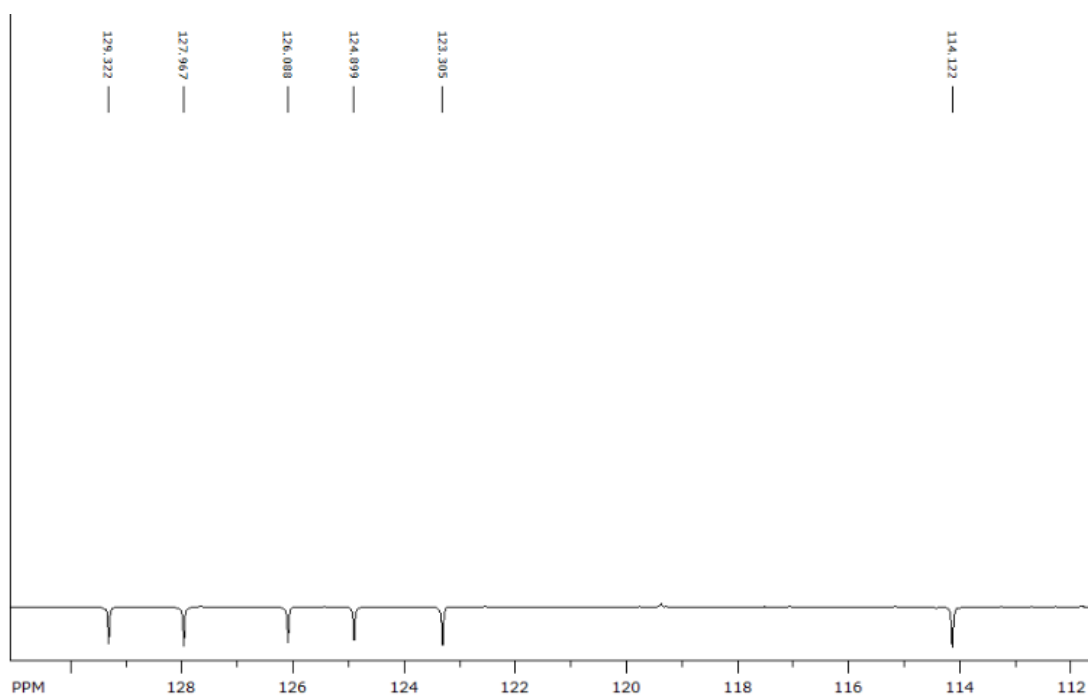
4.3.2. ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopija

NMR metode su također metode kojima se mogu ispitati različita svojstva spojeva, u ovom slučaju čistoća dobivenog (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena. Na slici 29 možemo vidjeti spektar dobiven ^1H NMR spektroskopijom. Može se uočiti pojava karakterističnih signala koji odgovaraju protonima aromatskog prstena i protonima koji odgovaraju metilenskim skupinama. Dobiveni pomaci djelomično se podudaraju sa literarnim podacima, pomaci koji odgovaraju protonima aromatskog prstena (slika 30) odgovaraju, no protoni koji odgovaraju metilenskim skupinama pokazuju drugačije kemijske pomake. Korišteno otapalo je deuterirani aceton za razliku od literarnih podataka u kojima je kao otapalo korišten deuterirani kloroform. Pomaci na 2,06 ppm i 2,83 potječu od otapala.

Na slici 31 vidimo spektar dobiven ^{13}C NMR spektroskopijom. Pomaci pri 28,36-29,52 ppm i 205,22 ppm odgovaraju otapalu.



Slika 31. ^{13}C NMR spektar (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena



Slika 32. Uvećani prikaz pomaka u ^{13}C NMR spektru (S)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalena

§ 5. ZAKLJUČAK

- Metoda kemijske rezolucije racemične smjese 1,1'-bi-2-naftola s *N*-benzilcinhonidinijevim kloridom pokazala se kao vrlo uspješna, dajući (*R*)-enantiomer u enantiomernom višku od 100%, a (*S*)-enantiomer u enantimernom višku od 98,9%
- Kao ligandi u stereoselektivnim reakcijama sinteze enantiomera 1,1'-bi-2-naftola testirani su derivati 1,1'-bi-2-naftola: (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen, (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalen, (*R*)-(+)-1,1'-binafil-2,2'-diamin, (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat, (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen i (*R*)-1,1'-bi-2-naftol. Reakcije sa svim ligandima provedene su sa di-*tert*-butilperoksidom kao oksidansom i FeCl₃·6H₂O u acetonitrilu kao otapalu, a reakcija s (*R*)-(+)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalenom kao ligandom provedena je i u metanolu kao otapalu. Reakcije s (*S*)-(-)-2,2'-dimetoksi-1,1'-binaftalenom (e.v. = 100%) i (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilposfino)-1,1'-binaftalenom (e.v. = 76,5%) kao kiralnim ligandima u acetonitrilu pokazuju stereoselektivnost. Drugi ligandi ne pokazuju značajnu stereoselektivnost u smjeru nastajanja predviđenog produkta.
- Osim derivata 1,1'-bi-2-naftola, proučene su i reakcije s (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftolom kao kiralnim ligandom u metanolu i vodi kao otapalu. Obje reakcije pokazuju određen stupanj stereoselektivnosti. Reakcija u vodi kao produkt daje pretežito (*S*)-enantiomer, e.v. = 80,1%, kao i reakcija u vodi, ali u znatno nižem enantiomernom višku, e.v. = 26,1%.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

acac	Pentan-2,4-dion
CH ₃ CN	acetonitril
CH ₂ Cl ₂	diklormetan
CHCl ₃	kloroform
DCE	1,2-dikloretan
DTBP	di- <i>tert</i> -butilperoksid
e.v.	enantiomerni višak
FeCl ₃ ·6H ₂ O	željezov(III) klorid heksahidrat
H ₂ O	voda
HFIP	1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-ol
HPLC	tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti
IR	infracrvena spektroskopija
MeOH	metanol
NBCC	<i>N</i> -benzilcinhonidinijev klorid
NMR	spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije
TBHP	<i>tert</i> -butil-hidroperoksid
TFE	2,2,2-trifluoetanol
TMSCl	trimetilsilil klorid
TLC	tankoslojna kromatografija

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, II. izdanje str. 302 – 327.
2. G. Šinko *Arh Hig Rada Toksikol* **56** (2005) 351 – 361.
3. H. Wang *Chirality* **22** (2010) 827 – 837.
4. K. Pandey *Synlett* **19** (2006) 3366 – 3367.
5. K. K. W. Mak *J. Chem. Educ.* **81** (2004) 1636 – 1640.
6. Q – X. Guo, Z – J. Wu, Z – B. Luo, Q – Z. Liu, J – L. Ye, S – W. Luo, L – F. Cun, L-Z. Gong *J. Am. Chem. Soc* **129** (2007) 13927 – 13938.
7. V. Patel, J. Chaudhary, J. Patel, M. Trivedi, P. Patel **1** 2321 – 2705.
8. J. M. Brunel *Chem. Rev* **105** (2005) 857 – 897.
9. S. Kirin, Kolokvija: *Minimalni umjetni enzimi: Primjena „posredne indukcije“ kiralnosti u asimetričnoj katalizi*, Zavod za kemiju materijala, Institut Ruđer Bošković
10. J. Jacques, C. Fouquey, R. Viterbo *Tetrahedron Lett.* **48** (1971) 4617 – 4620.
11. David L. Hughes *Org. Synth* **91** (2014) 1 – 11.
12. Y. Wang, J. Sun, K. Ding *Tetrahedron* **56** (2000) 4447 – 4451.
13. B. Feringa, H. Wynberg *Bioorg. Chem.* **7** (1978) 397 – 408.
14. J. Brussee, A.C.A. Jansen *Tetrahedron Lett* **24** (1983) 3261 – 3262.
15. H. Egami, T. Katsuki *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 6082 – 6083.
16. B. Kaitner, V. Stilinović, Interna skripta kolegija Anorganski reakcijski mehanizmi, Prirodoslovno – matematički fakultet 2012./2013
17. X. Guo, R. Yu, H. Li, Z. Li *J. Am. Chem. Soc* **131** (2009) 17387 – 17393.
18. K. Maduna Valkaj, O. Witinne, A. Katovic *Kem. Ind.* **64** (2015) 1 – 10.
19. K. Maduna Valkaj, V. Mandić, A. Katovic *Kem. Ind.* **64** (2015) 109 – 116.
20. M. Darwish, M. Wills *Catah. Sci. Tehnol* **2** (2012) 243 – 255.
21. J. Zhao, H. Fanga, J. Han, Y. Pan *Belistein J. Org. Chem.* **9** (2013) 1718 – 1723.
22. P. J. Wallis, K. J. Booth, A. F. Patti, J. L. Scott *Roy. Soc. Of Chem.* **8** (2006) 333 – 337.
23. E. Gaster, Y. Vainer, A. Regev, S. Narute, K. Sudheendran, A. Werbeloff, H. Shalit, D. Pappo *Angew. Chem. Int. Ed* **54** (2015) 1 – 6.

24. D. Kontrec, V. Vinković, V. Šunjić *Kem. Ind.* **46** (1997) 273 – 285
25. D. Kontrec, V. Vinković, V. Šunjić *Kem. Ind.* **46** (1997) 345 – 359.
26. D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, and P. J. Reider *Org. Synth.* **76** (1999) 1.
27. D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider *Org. Synth. Coll. Vol.* **10** (2004) 93.
28. L. – J. Yan, X. Liu, P. – A. Wang, H. – F. Nie, S. – Y. Zhang *Organic Preparations and Procedures Interbational* **45** (2013) 473 – 482.
29. I. Križić, *Stereoselektivnost sinteza 1,1 – bi – 2 – naftola u reakcijama s FeCl₃*, diplomski rad, Prirodoslovno – matematički fakultet, Kemijski odsjek, 2016.godina

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Tea Ranogajec

Datum rođenja: 06. kolovoza 1991

Mjesto rođenja: Varaždin

Obrazovanje

1998 – 2006. Četvrta osnovna škola, Varaždin

2006 – 2010 Prva gimnazija Varaždin, Varaždin

2010 – 2015 Preddiplomski sveučilišni studij kemije, Prirodoslovno – matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb