

Stereoselektivnost sinteza 1,1'-bi-2-naftola u reakcijama s FeCl₃

Križić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:217:983365>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

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



IVANA KRIŽIĆ

**STEREOSELEKTIVNOST SINTEZA 1,1'-BI-2-NAFTOLA U
REAKCIJAMA S FeCl_3**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

IVANA KRIŽIĆ

**STEREOSELEKTIVNOST SINTEZA 1,1'-BI-2-NAFTOLA U
REAKCIJAMA S FeCl_3**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog stupnja

magistra kemije

Zagreb, 2016.

Ovaj je diplomski rad izrađen u laboratoriju Zavoda za organsku kemiju pod mentorstvom izv. prof. dr.sc. Ines Primožič u sklopu Diplomskog studija kemije na Kemijskom odsjeku Prirodoslovno–matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja zvanja magistra kemije.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr. sc. Ines Primožič za pomoć pri izradi ovog rada; od izbora teme, ukazanom povjerenju prilikom izrade eksperimentalnog dijela te stručnim savjetima i pomoći pri pisanju. Posebno hvala na neprocjenjivom iskustvu i suradnji te razumijevanju i strpljenju. Zahvaljujem također Almi Ramić, mag. chem. na savjetima i pomoći pri snimanju i interpretaciji NMR spektara.

Veliko hvala svim mojim prijateljima i kolegama, a posebno Luciji, Kristini, Leontini, Mariji Z. i Mariji S. uz koje je svaki dan studiranja bio nezaboravan a svaki ispit lakši.

I na kraju, najveća hvala mojoj obitelji, osobito mami i tati na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

Sadržaj

§ 1. Uvod	1
§ 2. Literaturni pregled	2
2.1. Struktura i svojstva 1,1'-bi-2-naftola	2
2.1.1. Sinteza racemičnog 1,1'-bi-2-naftola	3
2.2. Sinteza enantiomerno čistih (<i>R</i>)- i (<i>S</i>)-1,1'-bi-2-naftola	4
2.2.1. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola oksidativnim povezivanjem 2-naftola	6
2.3. Stereoselektivna kataliza s kompleksima željeza	9
2.3.1. Reakcije oksidativnoga fenolnog povezivanja uz željezov(III) klorid heksahidrat	11
2.4. Odjeljivanje enantiomera tekućinskom kromatografijom	13
2.4.1. Kiralno prepoznavanje i podjela kiralnih stacionarnih faza	14
§ 3. Eksperimentalni dio	17
3.1. Opće napomene	17
3.2. Priprava 1,1'-bi-2-naftola	18
3.2.1. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u acetonu	18
3.2.2. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u toluenu	18
3.2.3. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u vodi	18
3.2.4. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u metanolu	19
3.2.5. Mehanokemijska sinteza 1,1'-bi-2-naftola uz katalitičku količinu otapala	19
3.2.6. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u diklormetanu uz dodatak di-tert-butilperoksida	19
3.2.7. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilperoksida	20
3.2.8. Priprava 1,1'-bi-2-naftola uz tris(pentan-2,4-dionato)željeza(III), [Fe(C ₅ H ₇ O ₂) ₃]	20
3.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola	21
3.3.1. Mehanokemijska stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s cinhoninom uz katalitičku količinu otapala	21
3.3.2. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s cinhoninom u metanolu	21
3.3.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s cinhonidinom u acetonitrilu	22
3.3.4. Priprava N-benzilcinhoninijevog klorida	22
3.3.5. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s N-benzilcinhoninijevim kloridom u acetonitrilu	22
3.3.6. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s N-benzil-(<i>S</i>)-(+)-3-hidroksikinuklidinijevim bromidom u acetonitrilu	23
3.3.7. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (<i>S</i>)-(-)-1-feniletilaminom u acetonitrilu	23
3.3.8. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (<i>S</i>)-1-feniletanolom u acetonitrilu	23
3.3.9. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s metil-β-D-glukopiranozidom u acetonitrilu	24
3.3.10. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s β-cikodekstrinom u acetonitrilu	24
3.3.11. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (<i>S</i>)-1,1'-bi-2-naftolom u acetonitrilu	25
3.3.12. Postupak razdvajanja enantiomera 1,1'-bi-2-naftola uz N-benzilcinhoninijev klorid	26

3.3.13. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (R)-1,1'-bi-2-naftolom u acetonitrilu	27
3.4. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti	28
3.5. Spektroskopske metode	29
3.5.1. NMR spektroskopija	29
3.5.2. UV / Vis spektroskopija	30
§ 4. Rezultati i rasprava	30
4.1. Uvod.....	30
4.2. Priprava spojeva.....	32
4.2.1. Priprava 1,1'-bi-2-naftola	32
4.2.2. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola.....	34
4.2.3. Ispitivanje interakcija korištenjem NMR i UV/VIS spektroskopije.....	43
§ 5. Zaključak.....	50
§ 6. Literaturna vrela	51
§ 7. Kratice i simboli	53
§ 8. Životopis	54

SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijски odsjek

Diplomski rad

STEREOSELEKTIVNOST SINTEZA 1,1'-BI-2-NAFTOLA U REAKCIJAMA S FeCl₃

IVANA KRIŽIĆ

Zavod za organsku kemiju, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
Horvatovac 102a, Zagreb, Hrvatska

Enantiomerno čisti 1,1'-bi-2-naftol te njegovi derivati imaju široku primjenu kao kiralni katalizatori u stereoselektivnim organskim sintezama. U ovom radu istražena je priprava 1,1'-bi-2-naftola u reakciji oksidativnog fenolnog povezivanja 2-naftola uz Fe(III) klorid uz prisustvo zraka, u organskim otapalima i mehanokemijski, uz katalitičku količinu otapala. Optimirani su uvjeti reakcije u metanolu, acetonu i acetonitrilu. Reakcija je bitno ubrzana dodatkom di-*tert*-butilperoksida. Mehanokemijska sinteza (LAG) nije se pokazala kao dobra metoda za izvođenje reakcije. Sintetiziranom racemičnom 1,1'-bi-2-naftolu razdvojeni su enantiomeri kemijskom metodom s *N*-benzilcinhonidinijevim kloridom. Da bi istražili moguće postizanje stereoselektivnosti reakcije (acetonitril/di-*tert*-butilperoksid) u reakcijsku smjesu dodan je niz kiralnih spojeva (cinchonidin, cinhonin, *N*-benzilcinhoninijev klorid, (*S*)-(–)-1-feniletilamin, *N*-benzil-(*S*)-3-hidroksikinuklidinijev bromid, (*S*)-1-feniletanol, metil-β-*D*-glukopiranozid, β-cikodekstrin) te HPLC metodom na kiralnoj koloni praćena inducirana stereoselektivnost reakcije. Najbolja stereoselektivnost pokazala se u reakciji s (*S*)-1-feniletilaminom (e.v. 14,4 %). Reakcija priprave 1,1'-bi-2-naftola izvedena je i uz dodatak jednog od produkata reakcije, (*S*)-enantiomera. Dobiven je stereospecifično kao produkt (*R*)-enantiomer.

(viii + 54 stranice, 22 slike, 18 shema, 2 tablice, 32 literaturna navoda, jezik izvornika:
hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb, Hrvatska.

Ključne riječi: 1,1'-bi-2-naftol / kiralna HPLC analiza / oksidativno fenolno povezivanje / aerobna priprava s Fe(III) / stereoselektivna sinteza

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

Ocjenitelji: Izv. prof. dr. sc. Ines Primožič
Izv. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
Izv. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki

Diplomski ispit: 27. rujna 2016.

ABSTRACT

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma thesis

STEREOSELECTIVITY OF 1,1'-BI-2-NAPHTHOL SYNTHESSES USING FeCl₃

IVANA KRIŽIĆ

Division of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science,
University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia

Enantiomerically pure 1,1'-bi-2-naphthol and its derivatives have a wide usage as chiral catalysts in stereoselective organic synthesis. In this thesis aerobic oxidative phenolic coupling of 2-naphthol with Fe(III) chloride in organic solvents was investigated. Reaction was performed in methanol, acetonitrile and acetone successfully. Addition of di-*tert*-butylperoxide significantly speeded up the reaction. Mechanochemical synthesis (LAG) was investigated as well, but under the used experimental conditions no product was observed. Chemical resolution of racemic 1,1'-bi-2-naphthol using *N*-benzylcinchonidinium chloride was performed to gain pure enantiomers. To evaluate possible stereoselectivity of the reaction (acetonitrile/di-*tert*-butylperoxide), a series of chiral compounds were added as well: cinchonidine, cinchonine, *N*-benzylcinchoninium chloride, (*S*)-(-)-1-phenylethylamine, *N*-benzyl-(*S*)-3-hydroxyquinuclidium bromide, (*S*)-1-phenylethanol, methyl-β-D-glucopyranoside, β-cyclodextrin. Chiral HPLC method was used to detect induced stereoselectivity of reactions. In the reaction with (*S*)-1-phenylethylamine, the best stereoselectivity was observed (*ee* 14.4 %). When the stereoselective reaction was conducted in the presence of the product, (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol, the reaction proceeded stereospecifically toward the (*R*)-enantiomer.

(viii + 54 pages, 22 figures, 2 tables, 18 scheme, 32 references, original in Croatian)

Thesis deposited in the Central Chemical Library, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia.

Keywords: 1,1'-bi-2-naphthol / chiral HPLC analysis / oxidative phenolic coupling / aerobic synthesis with Fe(III) / stereoselective synthesis

Mentor: Dr. Ines Primožič, Associate Professor

Reviewers: Dr. Ines Primožič, Associate Professor
Dr. Iva Juranović Cindrić, Associate Professor
Dr. Biserka Prugovečki, Associate Professor

Final exam: September 27, 2016

§ 1. Uvod

U sintetskoj organskoj kemiji kiralnih spojeva priprava enantiomerno čistih spojeva sve više dobiva na važnosti.¹ Ako postupkom sinteze nastaje racemat, radi se resolucija nastale smjese stereoizomera. Jedan od načina sinteze enantiomerno čistog spoja je i stereoselektivna sinteza kojom je moguće formirati kiralni produkt iz optički inaktivnog početnog spoja. Potrebna je neka enantiomerno čista molekula ili dio molekule koji će tijekom reakcije kontrolirati nastanak kiralnosti.²

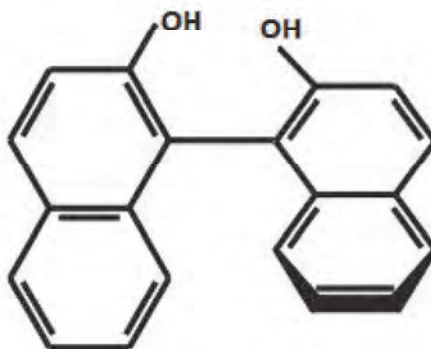
Enantiomerno čisti 1,1'-bi-2-naftol i njegovi derivati imaju široku primjenu kao kiralni katalizatori u stereoselektivnim organskim sintezama. Oksidativno povezivanje identičnih molekula 2-naftola katalizirano kiralnim metalnim kompleksima jedan je od važnijih puteva sinteze optički aktivnog 1,1'-bi-2-naftola.³

Cilj ovog diplomskog rada bilo je istraživanje reakcije oksidativnog fenolnog povezivanja 2-naftola uz Fe(III) klorid uz prisustvo zraka, u organskim otapalima i mehanokemijski samo uz katalitičku količinu otapala. Također kako bi se istražila stereoselektivnost reakcije u reakcijsku smjesu dodao se niz kiralnih spojeva te se visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom (HPLC) na kiralnoj koloni pratila inducirana stereoselektivnost reakcije.

§ 2. Literaturni pregled

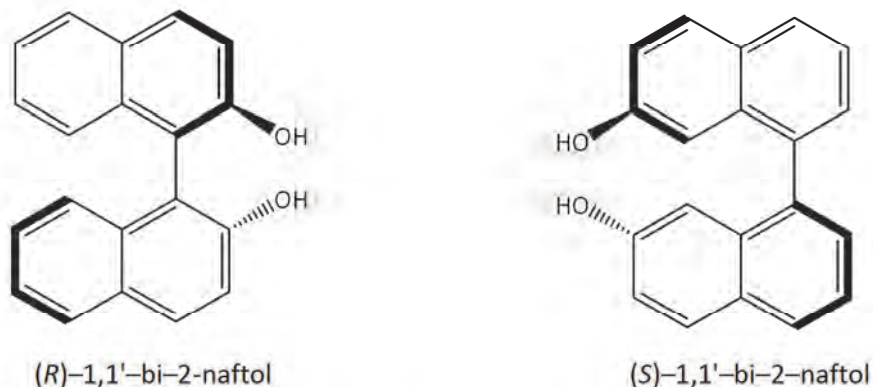
2.1. Struktura i svojstva 1,1'-bi-2-naftola

Za postojanje kiralnosti i optičke aktivnosti nije nužno postojanje kiralnog središta. 1,1'-bi-2-naftol (binol) je jedan od predstavnika spojeva s aksijalnom kiralnosti, slika 1. Aksijalna kiralnost javlja se kao posljedica postojanja aksijalne osi s obzirom na koju se supstituenti ne mogu preklopiti sa svojom zrcalnom slikom.⁴



Slika 1. Prikaz (*R*)-1,1'-bi-2-naftola.

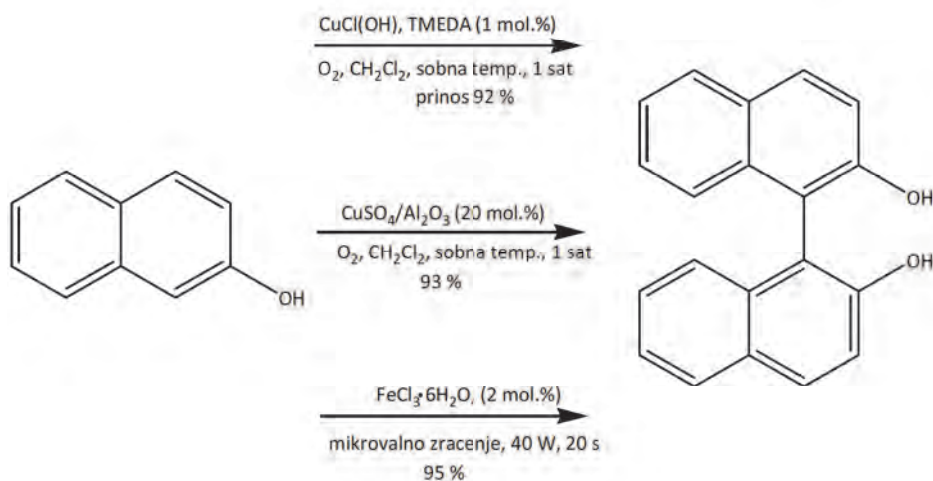
Kod spojeva koji imaju velike skupine, koje sterički smetaju rotaciju, dolazi do ograničene rotacije oko jednostruke veze. Time je omogućena izolacija atropomera.⁵ Na slici 2. prikazani su atropomeri 1,1'-bi-2-naftola. Zbog vrlo stabilne kiralne konfiguracije enantiomerno čisti (*R*)-1,1'-bi-2-naftol, (*S*)-1,1'-bi-2-naftol te njihovi derivati imaju široku primjenu kao kiralni ligandi u stehiometrijskim i katalitičkim stereoselektivnim organskim sintezama.^{6,7}



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

2.1.1. Sinteza racemičnog 1,1'-bi-2-naftola

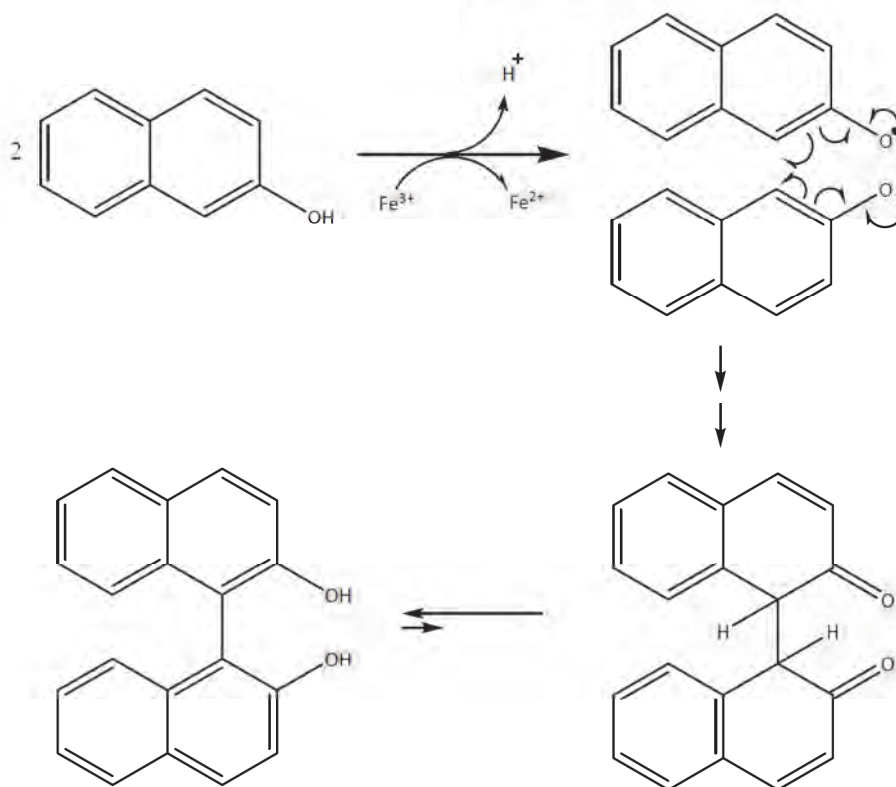
Racemični 1,1'-bi-2-naftol prvi puta je sintetizirao von Richter 1873. godine.⁸ Od tada metode sinteze racemičnog 1,1'-bi-2-naftola široko su istražene. Dimerizacija molekule 2-naftola izravan je put priređivanja racemičnog 1,1'-bi-2-naftola,⁶ a veliki broj prijelaznih metala (Fe(III), Cu(II), Mn(III), Ti(IV) i V(V)) su često korišteni kao katalizatori i/ili oksidansi u navedenoj reakciji.⁷ Neke od poznatijih metoda oksidacije molekule 2-naftola koriste FeCl_3 , $\text{Mn}(\text{acac})_3$, $\text{CuCl}(\text{OH})$, $\text{CuSO}_4(\text{Al}_2\text{O}_3)$ s prinosima reakcije i do 90%, shema 1.⁸



Shema 1.

Mehanizam reakcije objašnjen je na primjeru stehiometrijske reakcije 2-naftola s Fe(III) kloridom, shema 2. U reakciji Fe(III) klorid djeluje kao oksidans koji se prvo

kompleksira s hidroksilnom skupinom 2-naftola, a zatim reducira u Fe(II) što omogućuje nastajanje radikala. Dvije nastale molekule 2-naftoksil-radikala međusobno reagiraju prilikom čega postoji jednaka statistička vjerojatnost prilaza jedne molekule drugoj s dvije strane, što rezultira nastankom racemičnog 1,1'-bi-2-naftola.⁸



Shema 2.

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

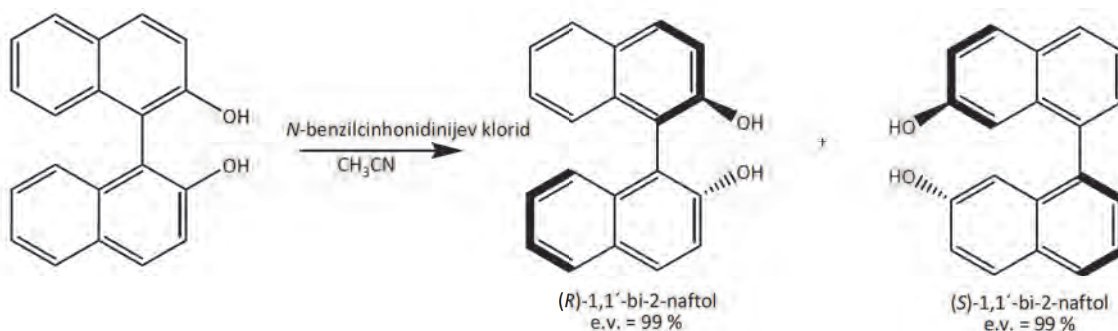
U sintetskoj organskoj kemiji kiralnih spojeva važno je sintetizirati kiralni produkt (enantiomer ili diastereomer), a ne smjesu stereoizomera. Priprava enantiomerno čistih spojeva sve više dobiva na važnosti, osobito u farmaceutskoj industriji.⁴ Enantiomerno čisti kiralni spojevi mogu se prirediti separacijskim ili sintetskim metodama, slika 3. Separacijske metode, enzimске ili kemijske,⁸ razdvajanja racemične smjese temelje se na činjenici da kiralne molekule u kiralnom okruženju iskazuju različita fizikalno-kemijska svojstva.² Kataliza je posebno važna u sintezi kiralnih spojeva, gdje mala količina kiralnog katalizatora može

proizvesti veliku količinu kiralnog produkta iz akiralnog polaznog spoja. Kiralni metalni kompleksi vrlo se često koriste u homogenoj stereoselektivnoj katalizi.⁹



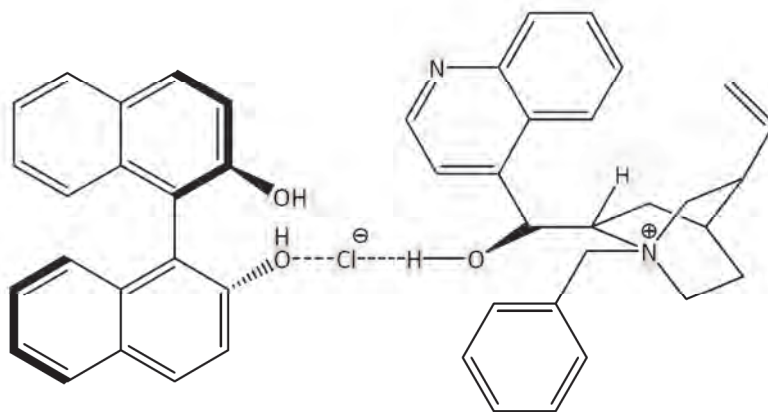
Slika 3. Prikaz metoda pripreve enantiomerno čistih spojeva.

Kada postupkom sinteze nastaje racemat, radi se resolucija nastale smjese stereoizomera. Kemijska resolucija racemičnog 1,1'-bi-2-naftola dosta je istražena u literaturi i temelji se na jednostavnom odvajanju dijastereoizomernog para iz racemične smjese. Jacques i suradnici¹⁰ prvi su opisali sintezu 1,1'-binaftilfosforne kiseline iz racemičnog 1,1'-bi-2-naftola te resoluciju putem soli dobivene s cinhoniom. Toda i suradnici¹¹ proučavali su razdvajanje racemičnog 1,1'-bi-2-naftola pomoću *N*-benzilcinhonidinijevog klorida (NBCC). U toj reakciji metanol je korišten kao otapalo, a (*R*)-enantiomer je dobiven u visokom iskorištenju te visoke enantiomerne čistoće dok (*S*)-enantiomer nije bilo moguće izolirati ovim postupkom. Izolacija oba enantiomera uspješno je izvedena koristeći acetonitril kao otapalo, shema 3.¹²



Shema 3.

Koristeći *N*-benzilcinhonidinijev klorid¹² i *N*-benzilcinhoninijev klorid¹³ moguće je izolirati pojedine enantiomere 1,1'-bi-2-naftola visoke enantiomerne čistoće i visokog iskorištenja. Navedeni alkaloidi tvore sol kokristala samo s (*R*)-enantiomerom (slika 4.) dok (*S*)-enantiomer zaostaje u filtratu.



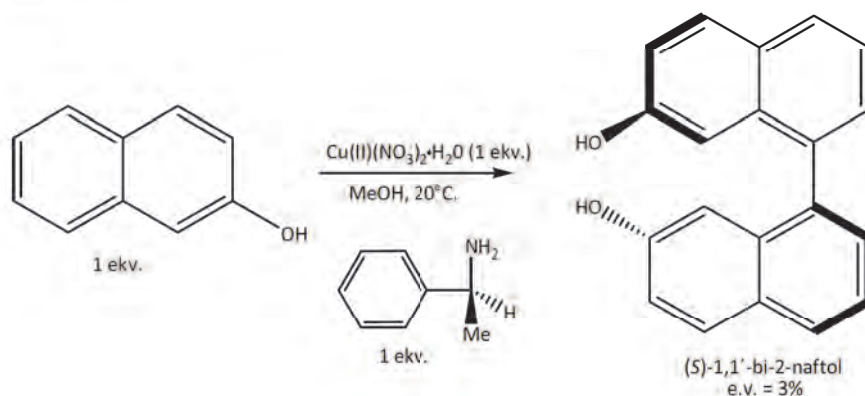
Slika 4. Prikaz kompleksa (*R*)-1,1'-bi-2-naftola i *N*-benzilcinhonidinijevog klorida.¹²

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

Jedan od načina dobivanja kiralnog produkta je stereoselektivna sinteza kojom je moguće formirati produkt iz optički inaktivnog početnog spoja. U stereoselektivnoj sintezi potrebna je neka enantiomerno čista molekula koja će tijekom reakcije biti u interakciji s reaktantima i tako kontrolirati nastanak kiralnosti. Aktivan može biti supstrat ili reagens, katalizator ili otapalo ili se reakcija izvodi u prisutnosti kružno polarizirane svjetlosti. U sintezi katalizator može biti kompleks metala i kiralnog liganda.

Enantioselektivno fenolno oksidativno povezivanje identičnih molekula 2-naftola katalizirano kiralnim metalnim kompleksima jedan je od važnijih puteva sinteze optički aktivnog 1,1'-bi-2-naftola.³

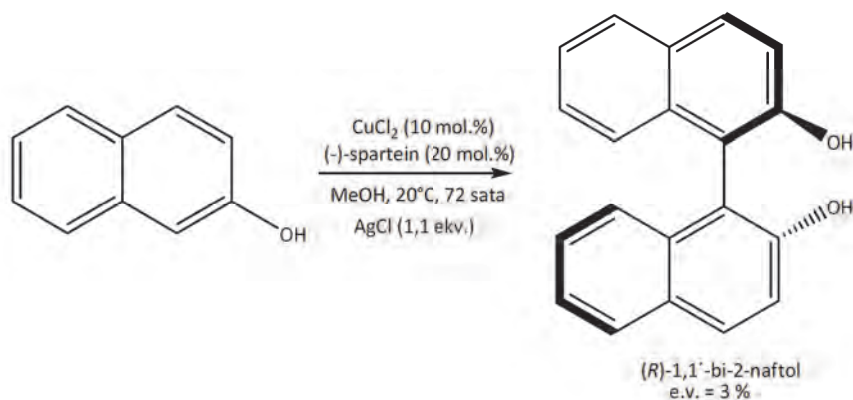
U radu Wynberg i suradnika,¹⁴ opisano je oksidativno povezivanje 2-naftola u reakciji kompleksa bakra(II) i (*S*)-feniletilamina te 2-naftola u ekvimolarnim količinama pri sobnoj temperaturi. Reakcija se odvijala uz metanol kao otapalo te u atmosferi dušika, shema 4. Iako je prinos reakcije iznosio 63 % enantiomerni višak (*S*)-1,1'-bi-2-naftola iznosio je samo 3%.



Shema 4.

Na temelju ovih rezultata, Brussee¹⁵ je pokazao da ukoliko se (*S*)-feniletilamin zamijeni s (*S*)-1-metil-2-feniletilaminom (amfetamin) u velikom suvišku prinos reakcije iznosi 98 % uz enantiomerni višak (*S*)-1,1'-bi-2-naftola od 96%.

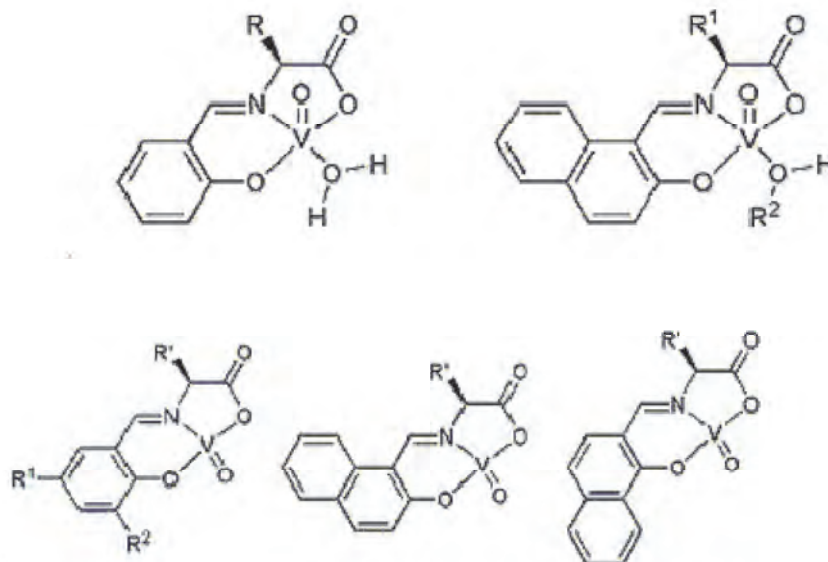
Kocovsky i suradnic,³ poboljšali su navedeni reakcijski sustav uvođenjem CuCl_2 -spartein kompleksa u ekvimolarnoj količini pri čemu je kao produkt reakcije dobiven (*R*)-1,1'-bi-2-naftol u 100% enantimernom višku, ali u vrlo malom prinosu, tek 14 %. Ista grupa autora pokazala je da se uvođenjem srebrovog klorida kao oksidansa prinos reakcije povećava na 70% uz enantiomerni višak od 3 %, shema 5.



Shema 5.

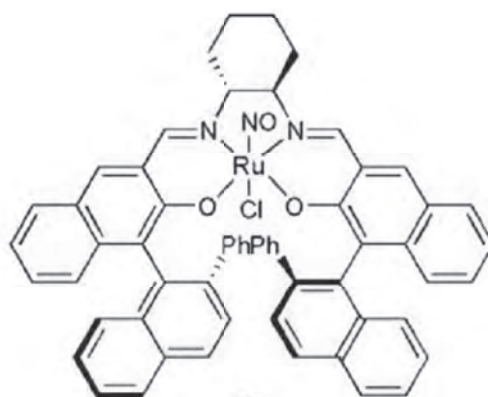
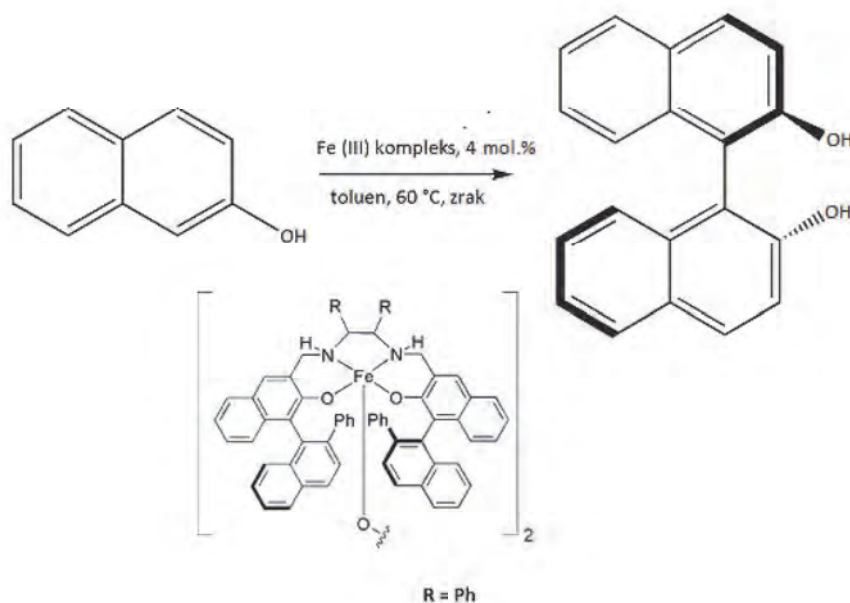
U radu Uang i suradnika³ opisana je stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola koristeći kiralne vanadijeve komplekse. Također pokazali su da dodatak Lewisove ili Brönstedove kiseline može poboljšati katalitičku aktivnost, tj visoku enantioselektivnost nastajanja 1,1'-bi-2-naftola. Neovisno o ovom radu, Chen i suradnici sintetizirali su kiralne

oksovanadijeve(IV) komplekse koji su se pokazali kao efikasni katalizatori u stereoselektivnoj sintezi 1,1'-bi-2-naftola, slika 5.³



Slika 5. Strukture vanadijevih kompleksa korištenih kao katalizatori u stereoselektivnoj sintezi 1,1'-bi-2-naftola.³

U potrazi za što djelotvornijim kiralnim katalizatorima uz bakrove i vanadijeve komplekse za enantioselektivno povezivanje 2-naftola istaživani su i rutenijevi kompleksi. Katsuki i suradnici objavili su uspješnu enantioselektivnu sintezu (*R*)-1,1'-bi-2-naftola (e.v. = 65 %) koristeći fotoaktivirani kiralni kompleks Ru(II)-salen, slika 6.³ Ista grupa suradnika objavila je i Fe(salen) kompleks kao efikasni katalizator za stereoselektivnu sintezu (*R*)-1,1'-bi-2-naftola uz enantiomerni višak od 58 %, shema 6.¹⁶ Zanimljivo je da Fe(salen) kompleks, iako strukturno sličan navedenom Ru(salen) kompleksu, nije bio pogodan za katalizu oksidativnog spajanja 2-naftola.

Slika 6. Struktura rutenijevog kompleksa korištenog u stereoselektivnoj sintezi 1,1'-bi-2-naftola.³

Shema 6.

2.3. Stereoselektivna kataliza s kompleksima željeza

Kao što je već navedeno kiralnost katalizatora izvodi se iz kiralnog liganda koordiniranog na katalitičko središte. Homogeni katalizatori obično su metalni kompleksi u otopini. Kompleks može djelovati kao katalizator pod uvjetom da posjeduje prazna koordinacijska mjesta.¹⁷

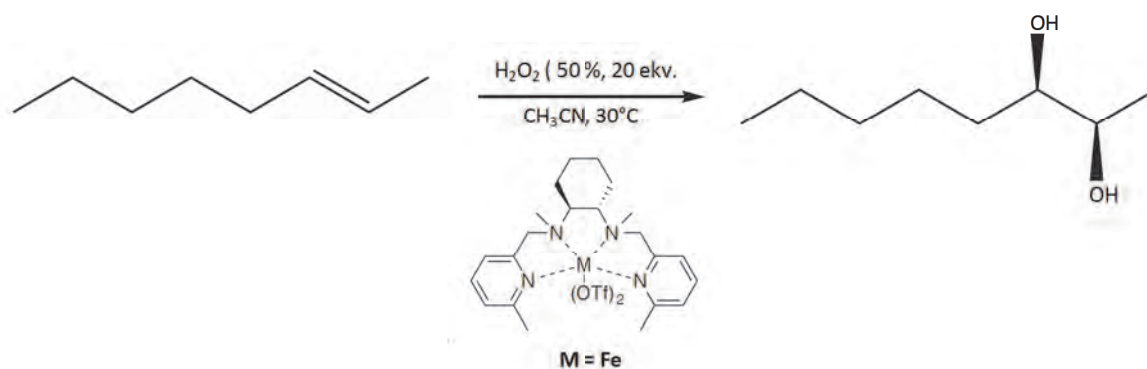
Prijelazni metali nalaze svoju ulogu i u sintetskoj organskoj kemiji. Zbog lake i jeftine dostupnosti te netoksičnosti katalizatori koji sadrže željezo često se koriste.¹⁸

Katalitička oksidacija uporabom oksidansa koji nije štetan, kao što je to primjerice vodikov peroksid posebno je atraktivna metoda kako s ekološkog tako i s ekonomskog

stajališta budući da je reakcije moguće provesti pri znatno blažim uvjetima. Osim toga, vodikov peroksid je neselektivan i ekološki prihvatljiv oksidans.^{19,20}

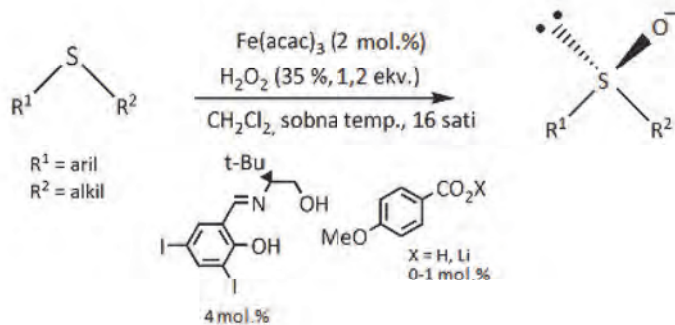
Osim navedenih kompleksa željeza korištenih u oksidativnom povezivanju 2-naftola u literaturi su opisane brojne enantioselektivne reakcije koje koriste kompleks željeza.

Que i suradnici razvili su željezov kompleks tetraaza liganda pomoću kojeg su postigli prvu enantioselektivnu hidroksilaciju alkena pomoću kompleksa željeza kao katalizatora, shema 7.



Shema 7.

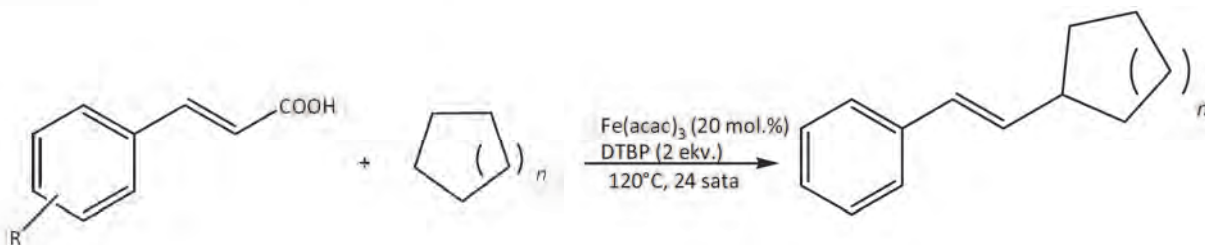
U radu Legrosa i Bolma opisana je visokoenantioselektivna stereoselektivna kataliza formiranja sulfoksida koristeći željezov kompleks bidentatnog liganda tris(2,4-pentandionato) željeza(III) ($\text{Fe}(\text{acac})_3$), shema 8.²¹



Shema 8.

$\text{Fe}(\text{acac})_3$ pokazao se i kao dobar katalizator u reakciji dekarboksilatnog povezivanja derivata cimetne kiseline s cikloalkanima koristeći di-*tert*-butilperoksid (DTBP) kao oksidans. Pokazalo

se da je to dobra metoda za stereospecifičnu sintezu supstituiranih (*E*)-alkena s visokim prinosom reakcije (71-95 %), shema 9.²²

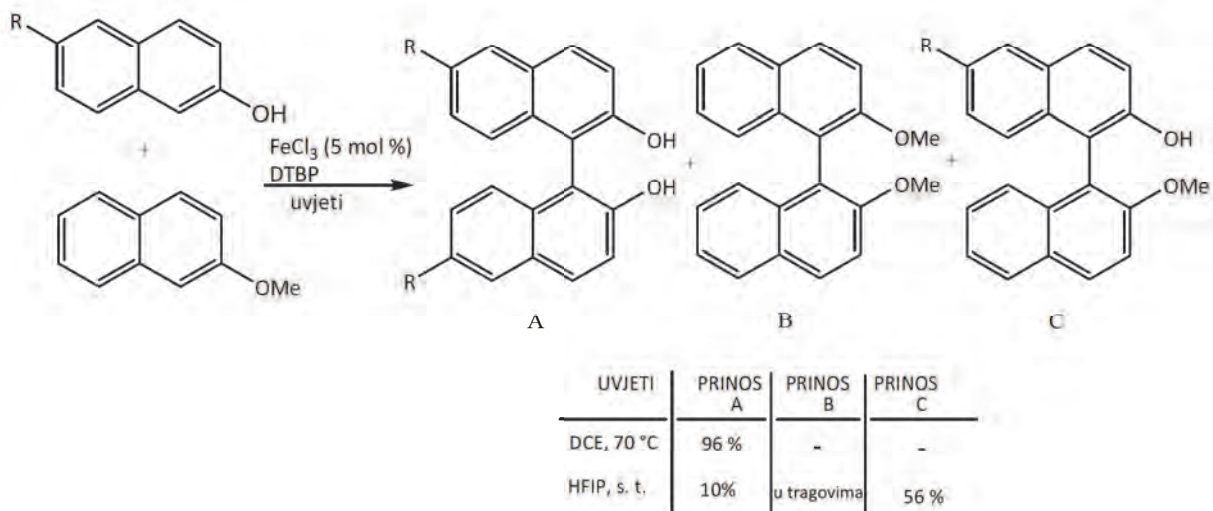


Shema 9.

2.3.1. Reakcije oksidativnoga fenolnog povezivanja uz željezov(III) klorid heksahidrat

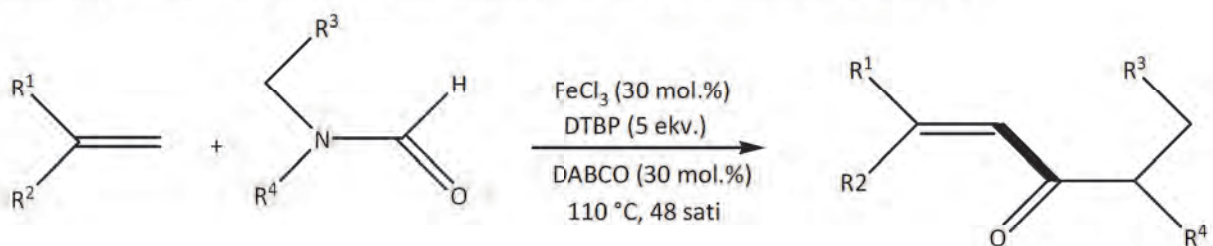
Oksidativno povezivanje fenola vrlo je djelotvorno u stehiometrijskom omjeru Fe(III) klorida heksahidrata te katalitički uz kompleks Cu(II) i amina.²³

U radu Gaster i suradnika²⁴ istražen je utjecaj fluoriranih alkohola na brzinu i prinos reakcije oksidativnoga fenolnog povezivanja 2-naftola uz Fe(III) klorid kao katalizator te DTBP kao oksidans. Prvo je izvedena reakcija na sobnoj temperaturi uz 1,2-dikloretnan (DCE), te je u tim uvjetima nakon 24 sata prinos reakcije iznosio tek 9 %. U reakciji s 2,2,2-trifluoetanolom (TFE) i 2,2,2-trikloretanolom uočen je veliki prinos reakcije, 75 % i 97 % nakon 24 sata, dok u reakciji s 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-olom (HFIP) već nakon sat vremena dolazi do potpune konverzije 2-naftola u 1,1'-bi-2-naftol. 1,1,1,-trifluorpropan-2-ol i 1-fenil-2,2,2-trifluoetanol nisu imali veliki utjecaj na brzinu i prinos reakcije dok etanol i octena kiselina nisu bila učinkovita otapala. Također u istom radu opisan je utjecaj otapala na oksidativno povezivanje. U reakciji 6-metoksikarbonil-2-naftola i 2-metoksinaftalena uz Fe(III) klorid i DTBP u DCE nastaje 1,1'-bi-2-naftol uz prinos od 96 %, dok uz HFIP pri sobnoj temperaturi nastaje tek 10 % 1,1'-bi-2-naftola i reakcija ide u smjeru povezivanja različito supstituiranih jedinica, shema 10.²⁴



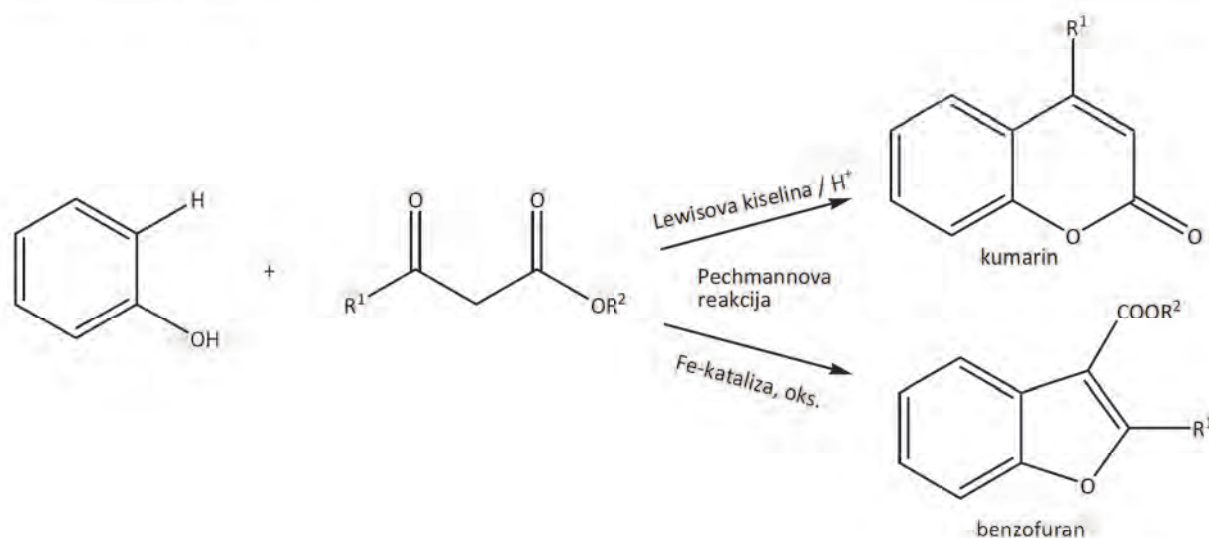
Shema 10.

Jedan od novih primjera oksidativnoga fenolnog povezivanja uz Fe(III) klorid i DTBP je i oksidativno povezivanje terminalnih alkena s amidima prikazano na shemi 11.²⁵



Shema 11.

Oksidativnim povezivanjem fenola i β -ketoestera uz Fe(III) klorid heksahidrat i DTBP pripremljen je i benzofuran koji je važna strukturna jedinica brojnih heterocikličkih spojeva, shema 12. Katalitički učinak Fe(III) klorida heksahidrata u usporedbi s bezvodnim Fe(III) kloridom pokazao se efikasniji te je istražena uloga vode u navedenoj reakciji. Istraživanje je pokazalo da voda, kao i drugi izvori protona poput alkohola mogu ubrzati kemijsku reakciju i povećati prinos reakcije.¹⁵



2.4. Odjeljivanje enantiomera tekućinskom kromatografijom

Racemična smjesa se ne može odvojiti na enantiomere standardnim kromatografskim postupcima s nekiralnim stacionarnim i mobilnim fazama, jer su osim kiroptičkih svojstava sva ostala fizikalno–kemijska svojstva enantiomera potpuno jednaka. Temelj za odjeljivanje racemata kiralnom kromatografijom je nastajanje diastereomera tijekom interakcije enantiomera s kiralnom fazom. Nekovalentnom interakcijom racemata s optički čistom kiralnom supstancijom, nastaju diastereomeri, koji su po svojim fizikalno–kemijskim svojstvima dva različita entiteta.²⁶

Tehnike kromatografije koje se rabe za razdvajanje racemata na enantiomere su kiralna tekućinska kromatografija (LC), kiralna plinska kromatografija (GC) i kapilarna elektroforeza (CE). Visokodjelotvorna tekućinska kromatografija (HPLC) je važna tehnika za određivanje enantiomerne čistoće i laboratorijsko razdvajanje racemičnih produkata na enantiomere.

Razlikujemo dva načina odjeljivanja enantiomera tekućinskom kromatografijom. Jedan se odnosi na primjenu kiralne stacionarne faze, a drugi na primjenu kiralne mobilne faze. Kiralne nepokretne faze sadrže enantiomerno čiste kiralne molekule koje na sebe vežu enantiomere iz smjese različitim afinitetima² dok je u suprotnom slučaju, optički čisti kiralni spoj otopljen u mobilnoj fazi koja se zove kiralna mobilna faza.²⁶

2.4.1. Kiralno prepoznavanje i podjela kiralnih stacionarnih faza

Kao što je već navedeno enantiomeri posjeduju iste fizikalno-kemijske osobine u akiralnom mediju. Tek njihovom interakcijom s kiralnom stacionarnom fazom dolazi do razlike te nastaju dva diastereomera različitih stabilnosti. Što je razlika u stabilnosti veća, to je enantiomerni višak, odnosno optička čistoća nastalog enantiomera veća. Enantiomerna čistoća kiralnog spoja izražava se kao enantiomerni višak i predstavlja omjer razlike i sume molarnih udjela enantiomera u smjesi dvaju enantiomera. Na kromatografskoj koloni enantiomeri se razdvajaju zbog različitog vremena zadržavanja na kiralnoj stacionarnoj fazi.² Onaj enantiomer čiji je diastereomerni kompleks stabilniji zadržava se dulje.

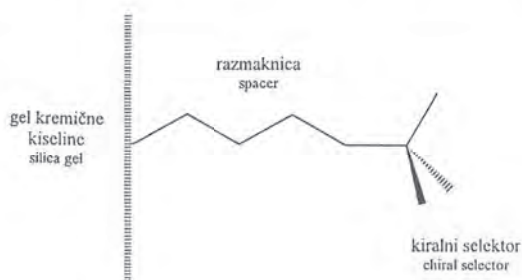
Kiralne stacionarne faze možemo podijeliti prema njihovim osnovnim kemijskim značajkama te prema vrstama privlačnih sila između stacionarne faze i pojedinih enantiomera. Da bi došlo do uspješnog odjeljivanja enantiomera potreban je utjecaj više nekovalentnih interakcija. Prema tim interakcijam Wainer je podijelio stracionarne faze u pet skupina, tablica 1.

Tablica 1. Wainerova podjela kiralnih stacionarnih faza.²⁸

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

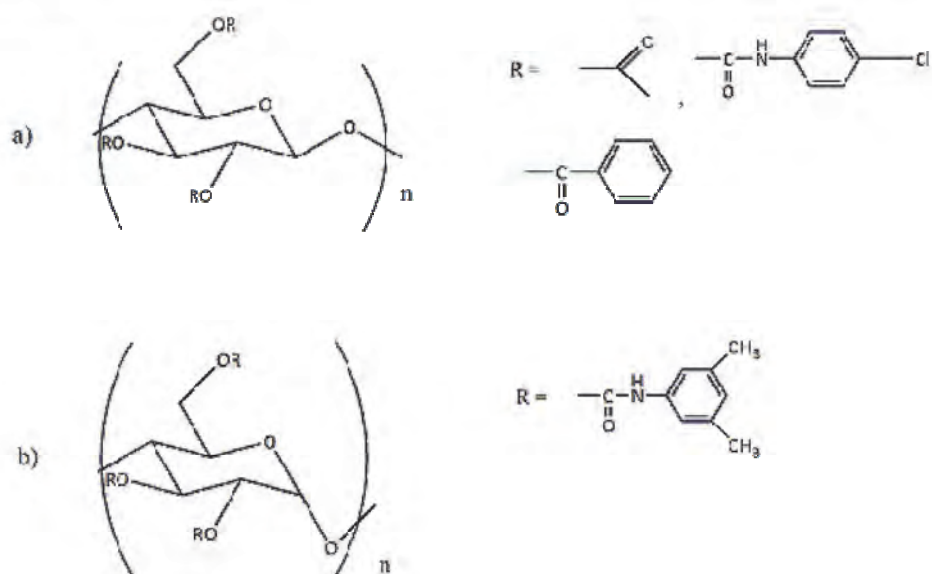
Prema svojim općim strukturnim svojstvima kiralne stacionarne faze mogu se podijeliti u dvije skupine. U prvoj skupini nalaze se Pirleove stacionarne faze odnosno male kiralne organske molekule (selektor) vezane preko razmaknice na silikagel,²⁷ dok drugoj skupini pripadaju prirodni odnosno sintetički polimeri kojima je svaka monomerna jedinica kiralna.

Pirkleove nepokretne faza – prema Wainerovoj podijeli pripadaju I. skupini odnosno nastajanje diastereomernih kompleksa temelji se na privlačenjima vodikovom vezom i $\pi - \pi$ interakcijama.²⁶ Njihovo je strukturno obilježje kiralni selektor, koji je preko nekiralne razmaknice vezan na porozni silikagel, slika 7. Njihova strukturna i konformacijska svojstva mogu se odrediti NMR spektroskopijom a na temelju pretpostavljenog mehanizma kiralnog prepoznavanja može se pretpostaviti i redosljed ispiranja enantiomera.²⁸



Slika 7. Kiralni selektor vezan na silikagel.

Polisaharidne nepokretne faze – prema Wainerovoj podijeli pripadaju II. odnosno III. skupini kiralnih stacionarnih faza te sadrže kao kiralnu jedinicu ugljikohidrate. Možemo ih podijeliti na nederivatizirane polisaharide (celuloza, škrob, ciklodekstrini), zatim derivati polisaharida (triacetilirana celuloza, benzoilirana celuloza) te derivati polisaharida adsorbirani na silikagel (derivati celuloze i amiloze). Zbog veće učinkovitosti te visoke otpornosti koja omogućuje uporabu mobilnih faza različitih polarnosti do sada su istraženi mnogi derivati celuloze i amiloze koji su na tržištu dostupni u kiralnim kolonama Chiralcel (derivati celuloze) i Chiralpak (derivati amiloze), slika 8.²⁸



Slika 8. Derivati celuloze i amiloze koji su na tržištu dostupni u kiralnim kolonama Chiralcel (derivati celuloze) i Chiralpak (derivati amiloze).

§ 3. Eksperimentalni dio

3.1. Opće napomene

Sve upotrebljene kemikalije i otapala bile su analitičke čistoće ili su pročišćavane standardnim postupcima opisanim u literaturi. Spojevi cinhonidin, cinhonine, (S)-(–)-1-feniletilamin, (S)-1-feniletanol, (S)-1,1'-bi-2-naftol, metil-β-D-glukopiranozid, β-cikodekstrin, di-*tert*-butilperoksid (DTBP) i 2-naftol su komercijano dostupni i nisu bili dodatno pročišćavani. *N*-benzil-(S)-(+)-3-hidroksikinuklidinijev bromid sintetiziran je prethodno kao dio diplomskog rada.²⁹

Tijek reakcije, identifikacija i kontrola čistoće pripremljenih spojeva ispitivana je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Tankoslojna kromatografija rađena je na pločicama silikagela (HPTLC Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck). Supstancije su detektirane reverzibilnom adicijom joda te UV lampom. Stereoselektivnost reakcije praćena je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) na kiralnoj koloni.

NMR spektri snimljeni su na Bruker Avance III HD 400 MHz/54 mm Ascend. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm). Konstante sprege, *J*, izražene su u Hz. Signali su označeni kao s=singlet, d=dublet, t=triplet, dd=dublet dubleta, m=multiplet.

UV/Vis mjerenja su izvođena na AnalytikJena Specord 200 spektrofotometru u kvarcnim kivetama s optičkim putem od 1 cm.

Mehanokemijska sinteza rađena je u kugličnom mlinu Retsch MM200, u posudici od nehrđajućeg čelika volumena 10 ml uz jednu kuglicu od istog materijala. Frekvencija mljevenja bila je 25 Hz, a vrijeme mljevenja 60 minuta.

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

3.2.1. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u acetonu

Postupak A: U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je 2-naftol (0,5 g, 3,5 mmol) u acetonu (11 mL). Zatim se dokapa otopina $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,95 g u 3 mL acetona) kroz 30 minuta. Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 20 sati na temperaturi 80 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : aceton = 9 : 3. Dobivena reakcijska smjesa uparena je do suha na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Nastali kristali profiltrirani su vakuum filtracijom, $m = 0,24$ g.

Postupak B: Reakcija je izvedena kao u postupku A, ali bez zagrijavanja reakcijske smjese.

3.2.2. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u toluenu

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je 2-naftol (0,25 g, 1,7 mmol) u toluenu (8 mL). Zatim se dokapa otopina $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,46 g u 65 mL toluena) kroz 30 minuta. Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 72 sata na temperaturi 120 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : aceton = 9 : 3. Dobivena reakcijska smjesa profiltrirana je vakuum filtracijom i matičnica uparena pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Nastali kristali profiltrirani su vakuum filtracijom, $m = 0,07$ g.

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

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je 2-naftol (1,44 g, 1 mmol) u vodi (100 mL). Reakcijska smjesa zagrijana je do vrenja a potom se dokapa otopina $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,7 g u 20 mL vode) kroz 20 minuta. Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 1 sat na temperaturi 110 °C. Nakon sat vremena, još vruća reakcijska smjesa profiltrira se preko Büchnerovog lijevka, talog se vrati u tikvicu s 20 mL vode te zagrijava uz povrat još 10 minuta. Nastali kristali profiltrirani su vakuum filtracijom, $m = 1,12$ g.

3.2.4. Priprava 1,1-bi-2-naftola u metanolu

Reakcija je izvedena prema postupku 3.2.1. (postupak A), ali uz metanol kao otapalo (0,25 g 2-naftola u 2 mL metanola i 0,46 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ u 3 mL metanola), $m = 0,17$ g.

3.2.5. Mehanokemijska sinteza 1,1-bi-2-naftola uz katalitičku količinu otapala

Postupak A: Kapljevinom potpomognuto mljevenje, LAG: U smjesu 2-naftola (100 mg) i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (143 mg) dodana je katalitička količina acetona (30 μL). Reakcijska je smjesa mljevena u mlinu 90 minuta. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela te nije uočen nastanak produkta.

Postupak B: Kapljevinom potpomognuto mljevenje, LAG: Reakcija je izvedena prema postupku A uz katalitičku količinu metanola.

3.2.6. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u diklormetanu uz dodatak di-tert-butilperoksida

Postupak A: 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (7,48 g, 27,7 mmol) otopljeni su u diklormetanu uz dodatak DTBP (500 μL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 2 sata na temperaturi uljne kupelji 50 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : aceton = 9 : 3. Nakon 2 sata uočen nastanak produkta i reakcijska smjesa ostavljena je još 20 h uz miješanje i zagrijavanje. Nakon 20 sati na TLC-u više nije uočen produkt. Reakcijska smjesa uparena pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Zaostali uljasti produkt je otopljen u vodi (10 mL) i zagrijan do vrenja. Dobiveni talog je profiltriran i vraćen u tikvicu s vodom (5 mL), zagrijan i ponovno profiltriran. Dobivena reakcijska smjesa prekrizalizirana je iz toluena. Prekrizalizacijom nisu nastali kristali produkta.

Postupak B: 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,75 g, 2,8 mmol) otopljeni su u diklormetanu (7 mL) uz dodatak DTBP (50 μL , 0,27 mmol). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 2 sata na temperaturi 50 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Nakon 2 sata uočen nastanak produkta i reakcijska smjesa je ostavljena još 20 h uz miješanje i zagrijavanje. Nakon 20 sati na TLC pločici uočen nastanak nusprodukata.

3.2.7. Priprava 1,1'-bi-2-naftola u acetonitrilu uz dodatak di-tert-butilperoksida

Postupak A: 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,75 g, 2,8 mmol) otopljeni su u acetonitrilu (6 mL) uz dodatak DTBP (50 μL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijava se 3,5 sata na temperaturi 80 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Nakon 3 sata uočen nastanak produkta uz neizreagirani 2-naftol. Potom je u reakcijsku smjesu dodan aktivni ugljen te je reakcijska smjesa zagrijava se do vrenja. Zagrijavanjem se postepeno gubi crna boja reakcijske smjese a filtracijom kroz naborani filter papir ostaje matičnica ciglaste boje. Matičnica je uparena pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt višekratno je ispran s benzenom a potom je dodana voda i reakcijska smjesa zagrijava se do vrenja. Zagrijavanjem nastaju kristali produkta, $m = 40$ mg.

Postupak B: U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) u acetonitrilu (2 mL) i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,187 g, 0,7 mmol) u acetonitrilu (3 mL). Toj otopini je zatim dodan DTBP (50 μL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijava se 2 sata te je potom dodano još 50 μL DTBP. Nakon toga reakcijska smjesa zagrijava se još 20 sati na uljnoj kupelji uz mehaničko miješanje. Dobivena reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Reakcijska smjesa je profiltrirana a filter papirom prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu uz dodatak toluena. Otopina je zagrijava se do vrenja te radi potpunijeg taloženja ostavljena u hladnjaku. Prekristalizacijom nastaju kristali produkta, $m = 5,9$ mg.

Postupak C: Reakcija je izvedena prema postupku 3.2.7. (postupak B) iz 2-naftola (0,2 g, 1,4 mmol), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,093 g, 0,3 mmol) i DTBP (500 μL).

3.2.8. Priprava 1,1'-bi-2-naftola uz tris(pentan-2,4--dionato)željeza(III), [Fe(C₅H₇O₂)₃]

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) u acetonitrilu (2 mL). Toj otopini dokapan je [Fe(C₅H₇O₂)₃] (0,980 g, 2,8 mmol) kroz 20 minuta u 15 mL acetonitrila. Potom je nastaloj reakcijskoj smjesi dodan DTBP (50 μL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijava se 3 sata na temperaturi 85 °C. Nakon 3 sata reakcijska smjesa ostavljena

je 24 sata samo uz miješanje. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela. Nije uočen nastanak produkta.

3.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola

3.3.1. Mehanokemijska stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s cinhoninom uz katalitičku količinu otapala

Postupak A: Kapljevinom potpomognuto mljevenje, LAG: U smjesu 2-naftola (20 mg, 0,14 mmol), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (45 mg, 0,28 mmol) te cinhonina (163 mg, 0,56 mmol) dodana je katalitička količina acetona (30 μL). Reakcijska je smjesa mljevena u mlinu 120 minuta. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela. Na TLC pločici nije uočen nastanak produkta.

Postupak B: Kapljevinom potpomognuto mljevenje, LAG: Reakcija je izvedena prema postupku A uz katalitičku količinu metanola. Na TLC pločici nije uočen nastanak produkta.

3.3.2. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s cinhoninom u metanolu

Postupak A: U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl_3 (0,45 g, 2,8 mmol) u metanolu (10 mL) te kroz 30 minuta dokapan cinhonin (1,62 g, 5,5 mmol). Toj otopini je zatim dodan 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) otopljen u metanolu (5 mL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 20 sati. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otpala *n*-heksan : aceton = 9:3 i kloroform : metanol = 9 : 1, te nije uočen nastanak produkta. Potom je u reakcijsku smjesu dodan FeCl_3 u suvišku (2,28 g, 8,4 mmol) te je reakcija uz snažno miješanje i zagrijavanje ostavljena još 24 sata. Nakon 24 sata na TLC pločici nije uočen nastanak produkta.

Postupak B: U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,75 g, 2,8 mmol) i cinchonin (0,816 g, 2,8 mmol) u acetonitrilu (10 mL). Uz snažno miješanje otopina se zagrije do vrenja kroz 30 minuta. Toj otopini je zatim dokapan 2-naftol (0,1 g, 0,6 mmol) otopljen u acetonitrilu (2 mL) kroz 10 minuta te je potom dodan DTBP (50 μL). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala

n-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 22 sata. Na pločici TLC pločici nije uočen nastanak produkta te je u reakcijsku smjesu dodano još dva puta više $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i DTBP (101 μL) i ostavljeno uz zagrijavanje i miješanje još 24 sata. Na TLC pločici nije uočen nastanak produkta.

3.3.3. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s cinhonidinom u acetonitrilu

Postupak A: U dvogrloj tikvici otopljen je $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,7 g, 10 mmol) u vodi (20 mL) te je dodan cinhonidin (1,47 g, 5 mmol). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta. Toj otopini potom se kroz 20 minuta dokapava 2-naftol (1,44 g, 10 mmol) otopljen u vodi (100 mL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 1 sat na temperaturi 120 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Još vruća reakcijska smjesa profiltrirana je preko Büchnerovog lijevka, talog se vrati u reakcijsku tikvicu uz pomoć 20 mL vode te miješa i zagrijava uz povrat još 10 minuta. Dobivena reakcijska smjesa profiltrirana je preko Büchnerovog lijevka. Dobiveni kristali produkta, $m = 0,98$ g.

Postupak B: Reakcija je izvedena prema postupku A ali uz suvišak cinhonidina (5,88 g, 20 mmol). Na TLC pločici nije uočen nastanak produkta.

3.3.4. Priprava N-benzilcinhoninijevog klorida

U okruglu tikvicu od 250 mL stavi se cinhonin (2,94 g, 9,98 mmol), benzil-klorid (1,57 mL, 13,6 mmol) i 70 mL apsolutnog acetona te se zagrijava uz povrat 2 dana. Žućkasta otopina se zatim ohladi na sobnu temperaturu i precipitirani produkt se profiltrira te dva puta ispere s po 20 mL acetona.

3.3.5. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s N-benzilcinhoninijevim kloridom u acetonitrilu

Reakcija je izvedena prema postupku 3.3.2. (postupak B) ali uz prethodno pripravljen N-benzilcinhoninijev klorid (1,16 g) kao kiralni ligand. Na TLC pločici nije uočen nastanak produkta.

3.3.6. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s N-benzil-(S)-(+)-3-hidroksikinuklidinijevim bromidom u acetonitrilu

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je N-benzil-(S)-(+)-3-hidroksikinuklidinijev bromid (0,20 g, 0,7 mmol) u acetonitrilu (25 mL) te je dokapana otopina FeCl₃·6H₂O (0,75 g u 3 mL acetonitrila). Uz snažno miješanje otopina je zagrijavana kroz 30 minuta na temperaturi 80 °C. Zatim je dokapan 2-naftol (0,1g, 0,7 mmol) u acetonitrilu (2 mL) kroz 10 minuta te je dodan DTBP (25 µL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 2 sata. Nakon 2 sata dodano je još DTBP (25 µL) te nakon 30 minuta još FeCl₃·6H₂O (0,37 g). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala n-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Nakon 3,5 sata dobivena reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Produkt je profiltriran a filter papir prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju je dodan toluen te zagrijavano do vrenja. Nije uočen nastanak produkta.

3.3.7. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (S)-(-)-1-feniletilaminom u acetonitrilu

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl₃·6H₂O (0,75g) i (S)-(-)-1-feniletilamin (357 µL) u acetonitrilu. Uz snažno miješanje otopina je zagrijana do vrenja uz miješanje kroz 30 minuta. Zatim je dokapan 2-naftol (0,1g, 0,6 mmol) u acetonitrilu (2 mL) kroz 10 minuta te je potom dodan DTBP (50 µL). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala n-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Reakcijska smjesa uz snažno miješanje zagrijavana je 22 sata. Na TLC pločici nije uočen nastanak produkta te je dodano još dva puta više FeCl₃·6H₂O i DTBP (101 µL) i reakcijska smjesa uz snažno miješanje zagrijavana je još 24 h. Na TLC-u uočen nastanak produkta te je dodano još FeCl₃·6H₂O i DTBP, *m* = 1,6 mg.

3.3.8. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (S)-1-feniletanolom u acetonitrilu

Postupak A: U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je FeCl₃·6H₂O (0,75g, 2,8 mmol) u acetonitrilu (3 mL) te je dokapan (S)-1-feniletanol (83,7 µL, 0,7 mmol). Uz snažno miješanje otopina se zagrijava kroz 20 minuta. Zatim je dokapan 2-naftol (0,1g, 0,7 mmol) otopljen u acetonitrilu

(2 mL) kroz 10 minuta te je dodan DTBP (25 μ L). Uz snažno miješanje otopina je zagrijavana 2 sata na temperaturi 80 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Dobivena reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Produkt je profiltriran te zajedno s filter papirom prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju je dodan toluen te zagrijavano do vrenja i profiltrirano. Produkt nije istaložio te je toluen uparen a ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Iz profiltrirane matičnice dobiveni kristali produkta, $m = 10$ mg.

Postupak B: Reakcija je izvedena prema postupku A iz $\text{FeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,37, 1,4 mmol) i (S)-1-feniletanola (837 μ L, 7 mmol).

3.3.9. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s metil- β -D-glukopiranozidom u acetonitrilu

U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je metil- β -D-glukopiranozid (0,53g, 2,8 mmol) u acetonitrilu (6 mL). Uz snažno miješanje otopina je zagrijana do vrenja na temperaturi 92°C. Zatim je dokapan $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,375g, 1,4 mmol) otopljen u acetonitrilu (3 mL). Reakcijska smjesa miješa se 15 minuta te je dodan DTBP (25 μ L) i 2-naftol (0,1g, 0,7 mmol) otopljen u acetonitrilu (2 mL). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz povrat 2 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan: etil-acetat = 8 : 2. Dobivena reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Produkt je profiltriran te zajedno s filter papirom prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju je dodan toluen te zagrijavano do vrenja i profiltrirano. Produkt nije istaložio te je toluen uparen a ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. U vodi su istaložili kristali spoja, $m = 50$ mg.

3.3.10. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s β -cikodekstrinom u acetonitrilu β -cikodekstrin (2,5 g) i 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) otopljeni su u vodi (10 ml). Reakcijska smjesa zagrijavana je 15 minuta na uljnoj kupelji uz miješanje mehaničkom mješalicom na temperaturi 125 °C. Nakon 15 minuta dokapan je $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,56 g, 2 mmol) kroz 10 minuta. Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je uz povrat 2 sata. Nakon 2 sata

dobivena reakcijska smjesa je profiltrirana te zajedno s filter papirom prebačena u Erlenmeyerovu tikvicu uz dodatak toluena. Reakcijska smjesa zagrijana je do vrenja i profiltrirana. Toluen je uparen pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču te je zaostao uljasti produkt.

3.3.11. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (S)-1,1'-bi-2-naftolom u acetonitrilu

Postupak A: 2-naftol (0,20g, 1,4 mmol) i (S)-1,1'-bi-2-naftol (0,2 g,) otopljeni su u acetonitrilu (5 mL) te se nastaloj otopini kroz 20 minuta dokapa $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,75 g, 2,8 mmol) otopljen u acetonitrilu (3 mL). Toj otopini je potom dodan DTBP (50 μL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je uz povrat 1 sat. Nakon sat vremena dodano još $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,70 g) te nakon sat vremena još 0,3 g. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Reakcijska smjesa ostavljena je 20 sati bez zagrijavanja samo uz miješanje. Nakon 20 sati u reakcijsku smjesu dodan je aktivni ugljen i acetonitril te zagrijano do vrenja. Produkt je profiltriran vakuum filtracijom kroz sinter i celit. Matičnica je uparena pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. U vodi talože kristali produkta, $m = 1,3$ mg.

Postupak B: U dvogrloj okrugloj tikvici otopljen je $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,6 g, 5,5 mmol) u acetonitrilu (10 mL). Kroz 20 minuta dokapan je (S)-1,1'-bi-2-naftol (0,2 g) u acetonitrilu (2 mL) te nakon toga kroz 10 minuta 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) u 2 mL acetonitrila. Toj otopini dodan je DTBP (50 μL). Reakcijska smjesa miješana je 1,5 sat bez zagrijavanja. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 8 : 2. Reakcijska smjesa uparena pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Reakcijska smjesa je profiltrirana a filter papir prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu u koju je dodan toluen te je otopina zagrijana do vrenja. Nakon filtracije reakcijska smjesa radi potpunijeg taloženja ostavljena je u hladnjaku. Dobiveni kristali produkta, $m = 80$ mg.

Postupak C: $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,093 g, 0,3 mmol) i (S)-1,1'-bi-2-naftol (0,099 g, 0,3 mmol) otopljeni su u 5 mL acetonitrila te zagrijani uz miješanje kroz 20 minuta. Nakon 20 minuta

dodan je DTBP (500 μ l) te potom dokapan 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) u acetonitrilu (2 mL). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijavana je 4 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela te je nakon 40 minuta uočen nastanak produkta uz neizreagirani 2-naftol. Nakon 4 sata reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Ostatak je otopljen u vodi i zagrijan do vrenja. Dobiveni produkt je profiltriran a filter papir prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu uz dodatak toluena i zagrijan. Nakon filtracije reakcijska smjesa radi potpunijeg taloženja ostavljena je u hladnjaku. Dobiveni kristali produkta, $m = 25\text{mg}$.

3.3.12. Postupak razdvajanja enantiomera 1,1'-bi-2-naftola uz N-benzilcinhonidinijev klorid

U okruglu tikvicu stavi se 1'-bi-2-naftol (2,94 g, 10,2 mmol), N-benzilcinhonidinijev klorid (2,38 g, 5,1 mmol) i 30 mL acetonitrila te se zagrijava uz povrat 3 sata. Reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu te ostavi stajati na ledu 30 minuta. Kristaličan produkt se profiltrira i opere s tri puta po 10 mL acetonitrila. Iz filtrata se izolira (S)-enantiomer, a iz kristaličnog produkta (R)-enantiomer.

Izolacija (R)-enantiomera: Kristaličan produkt se zagrije s 20 mL metanola do vrenja, pusti da se ohladi na sobnu temperaturu te profiltrira. Kristali se isperu s još 10 mL metanola. Zatim se stave u tikvicu s 40 mL etil-acetata i 20 mL HCl te miješaju na sobnoj temperaturi pola sata. Organska faza se odvoji u lijevku za odjeljivanje te ispere prvo s 20 mL 2M HCl te s 20 mL zasićene vodene otopine NaCl. Nakon sušenja s bezvodnim NaSO₄, otapalo se upari, a kristali osuše i izvažu, $m = 0,56\text{ g}$.

Izolacija (S)-enantiomera: Acetonitril se upari na rotacijskom uparivaču. Kristali se stave u tikvicu s 40 mL etil-acetata i 20 mL HCl te miješaju na sobnoj temperaturi 15 minuta. Organska faza se odvoji u lijevku za odjeljivanje te ispere prvo s 20 mL zasićene vodene otopine NaCl. Nakon sušenja s bezvodnim NaSO₄, otapalo se upari, a kristali osuše i izvažu, $m = 1,02\text{ g}$.

3.3.13. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola s (R)-1,1'-bi-2-naftolom u acetonitrilu

FeCl₃·6H₂O (0,187 g, 0,7 mmol) i (R)-1,1'-bi-2-naftol (0,2g, 0,7 mmol) otopljeni su u acetonitrilu (5 mL). Reakcijska smjesa zagrijavana je 20 minuta na uljnoj kupelji uz miješanje mehaničkom mješalicom. Nakon 20 minuta dodan je DTBP (500 µl) te dokapan 2-naftol (0,2 g, 1,4 mmol) u acetonitrilu (2 mL). Reakcijska smjesa zagrijana je do vrenja uz miješanje. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela. Nakon 4 sata reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču. Potom je u reakcijsku smjesu dodana voda i zagrijano do vrenja. Dobivena reakcijska smjesa je profiltrirana a filter papir prebačen u Erlenmeyerovu tikvicu uz dodatak toluena. Reakcijska smjesa zagrijana je do vrenja i profiltrirana. Prekristalizacijom nije došlo do taloženja te je toluen uparen pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču.

3.4. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti

Radni uvjeti HPLC analize

- Uređaj: TSP, binarna pumpa P-2000, UV detektor UV-2000, $\lambda_{\max} = 254 \text{ nm}$
- Izokratno eluiranje, mobilna faza : *n*-heksan:izopropanol = 70 : 30
- Protok: 0,5 mL min⁻¹
- Vrijeme analize: 30 minuta
- Kolona: CHIRALCEL® OJ-H, dimenzije 250 x 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, CHIRALLICA d.o.o.

Standardne otopine 2-naftola, racemičnog 1,1'-bi-2-naftola te enantiomerno čistih (*R*)-1,1'-bi-2-naftola i (*S*)-1,1'-bi-2-naftola množinske koncentracije 10⁻³ mol dm⁻³ pripremljene su otapanjem spojeva u 5 mL mobilne faze. Volumen injektiranog uzorka: 20 μL.

3.5. Spektroskopske metode

3.5.1. NMR spektroskopija

Za snimanje ^1H NMR spektara pripremljene su otopine **a)** 2-naftola (10,3 g); **b)** smjesa 2-naftola (10,3 g) i željezovog(III) klorida heksahidrata (11,2 g); **c)** 1,1'-bi-2-naftol (10,0 g); te smjesa 1,1'-bi-2-naftola (10,4 g) i željezovog(III) klorida heksahidrata (11,2 g) u deuteriranom acetonitrilu kao otapalu. Svi ^1H NMR spektri su snimljeni pri temperaturi od 25 °C.

a) 2-naftol

^1H NMR (400 MHz, acetonitril- d_3) δ /ppm: 7,13 (dd, $J=8,80$, 2,45 Hz, 1 H, H3) 7,20 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H, H1) 7,21 (s, 1 H, OH) 7,33 (ddd, $J=8,25$, 6,91, 1,22 Hz, 1 H, H6) 7,44 (ddd, $J=8,19$, 6,85, 1,34 Hz, 1 H, H7) 7,70 – 7,75 (m, 1 H, H8) 7,77 – 7,82 (m, 2 H, H4, H5).

b) 2-naftol i Fe(III) klorid heksahidrat

^1H NMR (400 MHz, acetonitril- d_3) δ /ppm: 6,98 (2 H) 7,05 (2 H) 7,20 (2 H) 7,32 (2 H) 7,61 (2 H) 7,67 (4 H).

c) (S)-1,1'-bi-2-naftol

^1H NMR (400 MHz, acetonitril- d_3) δ /ppm: 6,59 (s, 2 H, OH) 6,99 – 7,05 (m, 2 H, H3) 7,24 – 7,30 (m, 2 H, H8) 7,32 – 7,37 (m, 4 H, H6, H7) 7,93 (d, $J=8.07$ Hz, 2 H, H5) 7,98 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H, H4).

d) (S)-1,1'-bi-2-naftol i Fe(III) klorid heksahidrat

^1H NMR (400 MHz, acetonitril- d_3) δ /ppm: 6,78 (2 H) 7,15 (6 H) 7,80 (4 H).

3.5.2. UV / Vis spektroskopija

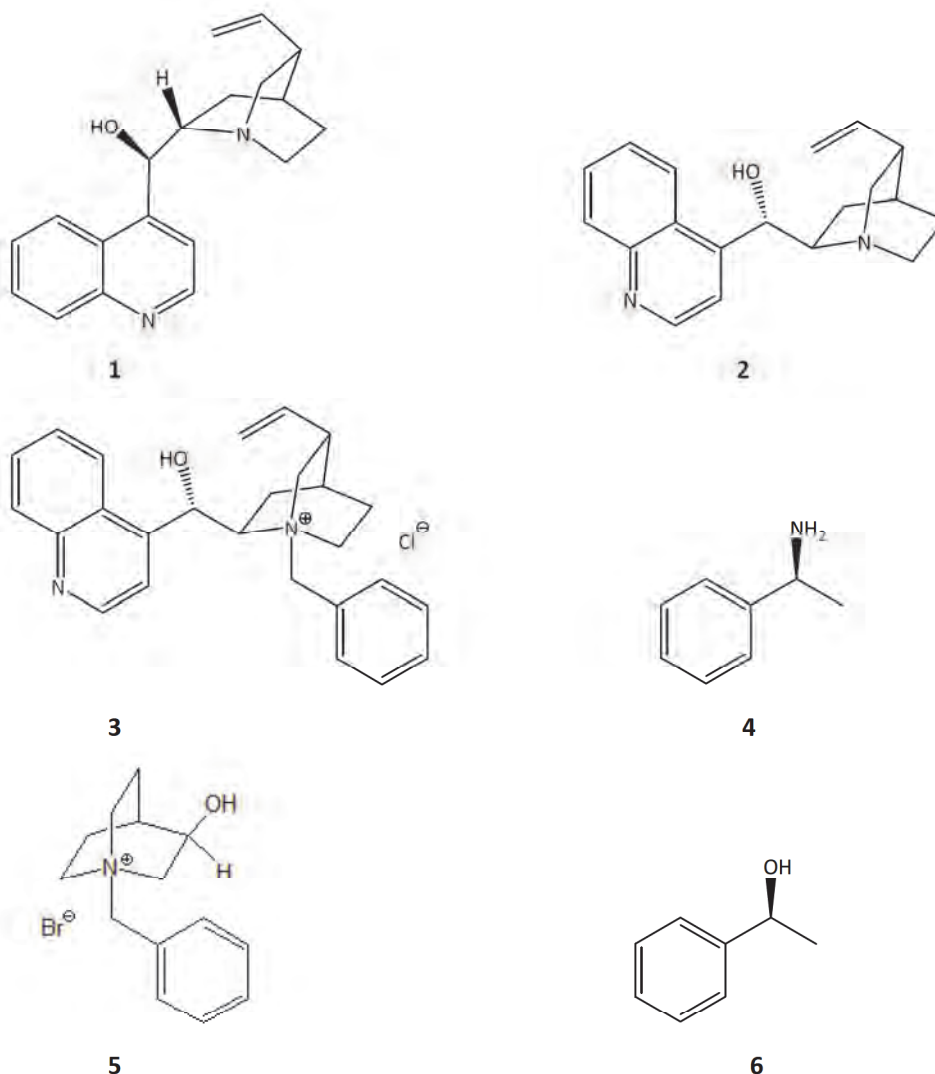
Standardna acetonitrilna otopina Fe(III) klorida heksahidrata pripravljena je otapanjem 2,7 mg Fe(III) klorida heksahidrata u odmjerne tikvici od 10 mL te nadopunjena acetonitrilom do oznake. Potom se otpipetira alikvot (250 μL) u kivetu te doda 2250 μL acetonitrila. Standardna acetonitrilna otopina (S)-1,1'-bi-2-naftola pripravljena je otapanjem 2,78 mg (S)-1,1'-bi-2-naftola u odmjerne tikvici od 10 mL te nadopunjena acetonitrilom do oznake. Potom se otpipetira alikvot (25 μL) u kivetu te doda 2550 μL acetonitrila. Priređenim spojevima snimljeni su spektri u UV/Vis području.

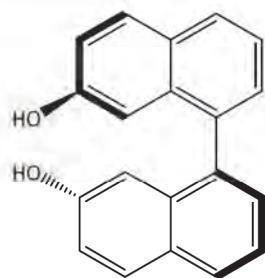
Kod UV/Vis titracije spojeva praćene su promjene spektara na valnim duljinama (λ) 200-400 nm. U acetonitrilne otopine ispitivanog spoja (S)-1,1'-bi-2-naftola ($c = 10^{-5}$ mol dm^{-3}) dodaju se u određenim alikvotima (8 μL) acetonitrilne otopine titranta Fe(III) klorida heksahidrata. ($c = 10^{-3}$ mol dm^{-3}) te se nakon svakog dodatka u zadanom vremenu snimaju spektralni odgovori. Po svakom dodatku nakon vremena uravnoteženja (300 s) snimljen je spektar ispitivanog spoja.

§ 4. Rezultati i rasprava

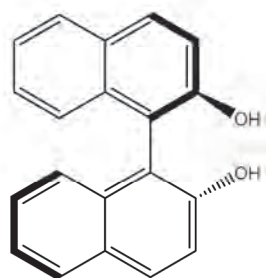
4.1. Uvod

U ovom radu istražena je reakcija oksidativnog fenolnog povezivanja 2-naftola uz Fe(III) klorid uz prisustvo zraka. Optimirani su uvjeti sinteze u organskim otapalima i mehanokemijski, uz katalitičku količinu otapala. Cilj je bio istražiti stereoselektivnost reakcije kada se u reakcijsku smjesu doda i neki kiralni spoj, slika 9.

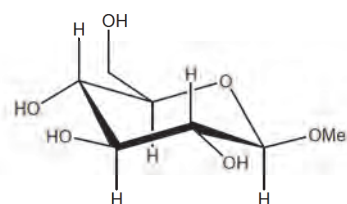




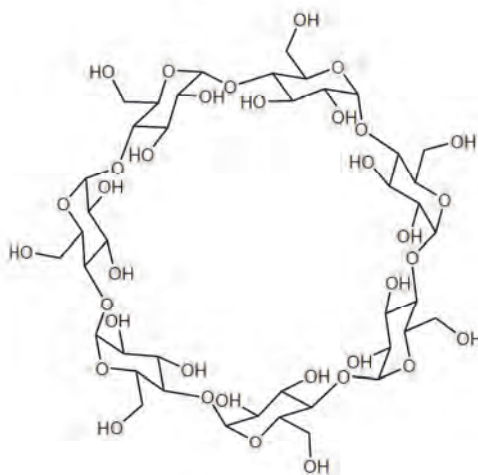
7



8



9



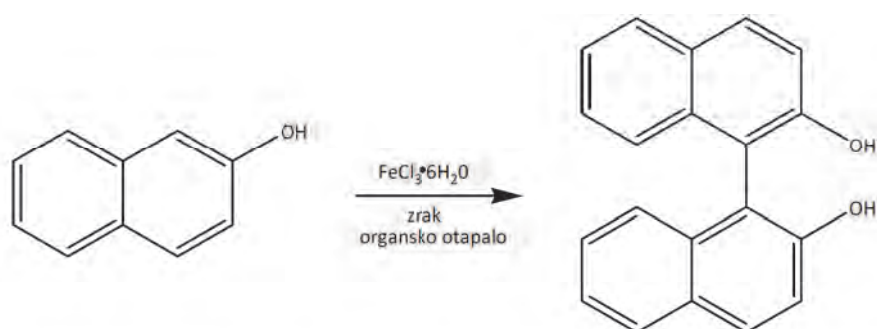
10

Slika 9. Strukture kiralnih spojeva korištenih za postizanje stereoselektivnosti reakcije oksidativnog fenolnog povezivanja 2-naftola uz Fe(III) klorid; cinchonidin (1), cinchonin (2), *N*-benzilcinchoninijev klorid (3), (*S*)-(-)-1-feniletilamin (4), *N*-benzil-(*S*)-(+)-3-hidroksikinuklidinijev bromid (5), (*S*)-1-feniletanol (6), (*S*)-1,1'-bi-2-naftol (7), (*R*)-1,1'-bi-2-naftol (8), metil- β -D-glukopiranozid (9), β -cikodekstrin (10).

4.2. Priprava spojeva

4.2.1. Priprava 1,1'-bi-2-naftola

Priprava 1,1'-bi-2-naftola provedena je standardnim postupkom, klasičnom metodom sinteze, u reakciji 2-naftola i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ u vodi.³⁰ Zatim je ista reakcija rađena u odabranim organskim otapala, shema 14., kako bi odredili optimalne uvjete za istraživanje stereoselektivnosti reakcije uz upotrebu kiralnih liganada.

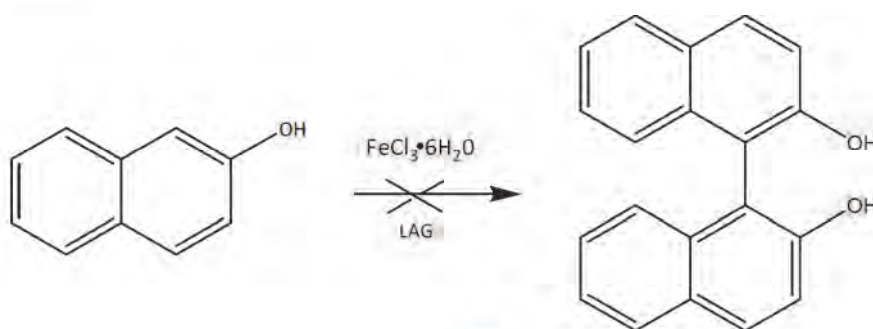


Organsko otapalo	Vrijeme reakcije / h	Prinos reakcije η / %
acetone	20	48
acetone ^a	48	6
toluen	72	28
voda	1	78
metanol	20	68

^a – bez zagrijavanja

Shema 14.

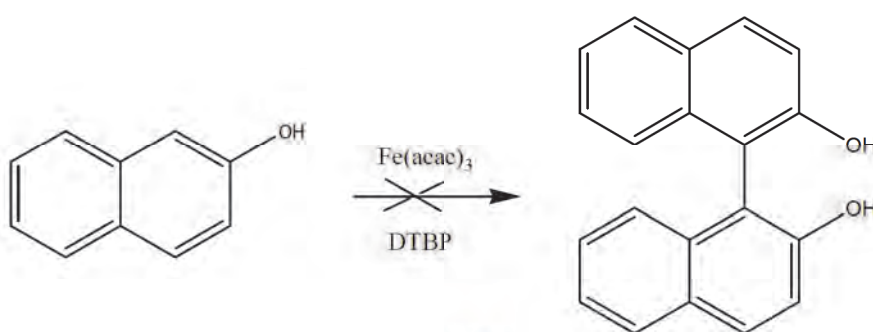
Iz literature je poznato da je sintezu racemičnog 1,1'-bi-2-naftola moguće izvesti i mehanokemijskom sintezom.³¹ Stoga su istražene mogućnosti priprave 1,1'-bi-2-naftola u ekvimolarnom omjeru 2-naftola i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ uz katalitičku količinu otapala. Mehanokemijska sinteza provedena je u kugličnom mlinu pri sobnoj temperaturi uz dodatak 30 μL acetona ili metanola, tijekom 90 minuta, shema 15. Iako u literaturi ima opisanih primjera ovakve sinteze,³¹ nije detektiran produkt.



Shema 15.

Kako bi ubrzali vrijeme reakcije, prema literaturnim navodima,^{18,22,25} u reakcije sinteze 1,1'-bi-2-naftola dodan je di-*tert*-butil-peroksid. Dodatkom DTBP u reakciju 2-naftola i Fe(III) klorida, uz acetonitril kao organsko otapalo, vrijeme reakcije smanjeno je na tri sata. DTBP u reakciji 2-naftola i Fe(III) klorida djeluje kao oksidans, čime se u reakciji Fe^{2+} ion oksidira u Fe^{3+} ion.

Je li moguće sintetizirati racemični 1,1'-bi-2-naftol ukoliko $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ zamijenimo s nekim drugim spojem željeza istraženo je u reakciji 2-naftola, tris(2,4-pentandionato)željeza(III) i DTBP u acetonitrilu. Praćenje reakcije tankoslojnom kromatografijom pokazalo je da u danim eksperimentalnim uvjetima nije moguće dobiti 1,1'-bi-2-naftol kao produkt, shema 16.

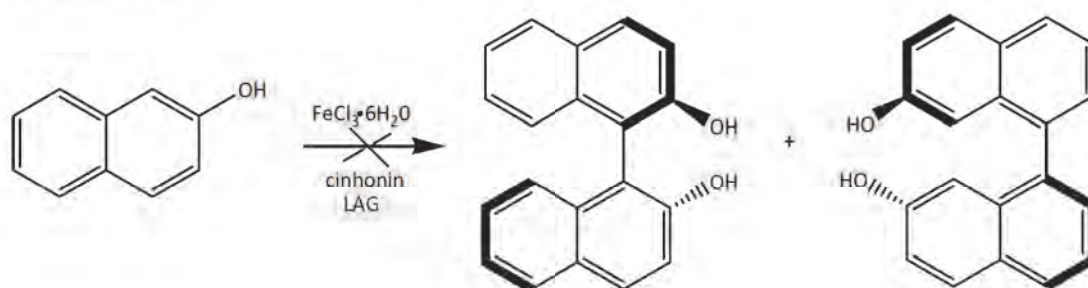


Shema 16.

4.2.2. Stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola

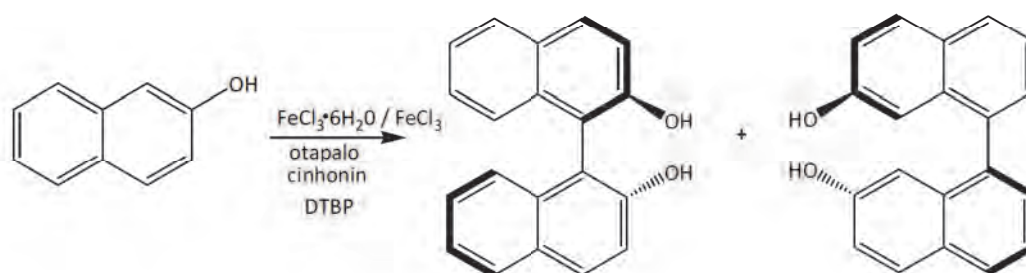
Kao što je već navedeno, za istraživanje mogućeg postizanja stereoselektivnosti reakcije oksidativnog fenolnog povezivanja 2-naftola uz Fe(III) klorid u reakcijsku smjesu dodan je niz kiralnih liganada prikazanih na slici 9. Prilikom ponavljanja reakcija s istim kiralnim ligandom varirani su uvjeti u kojim je provedena reakcija (vrijeme reakcije, redoslijed dodatka reaktanata, količinski odnos reaktanata).

Prvo je istražena mogućnost mehanokemijske sinteze 1,1'-bi-2-naftola u reakciji 2-naftola i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ uz dodatak cinhonina s katalitičkom količinom otapala (30 μL acetona ili metanola). Praćenjem reakcije (shema 17.) nije uočeno da je došlo do nastanka produkta nakon 90 minuta.



Shema 17.

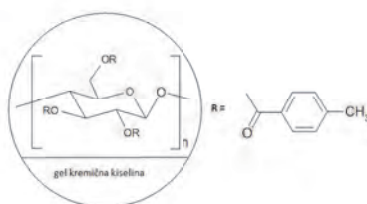
Potom je istražena klasična metoda sinteze 1,1'-bi-2-naftola u reakciji 2-naftola, bezvodnog FeCl_3 i cinhonina u metanolu. Praćenjem reakcije (shema 18.) također nije uočen nastanak 1,1'-bi-2-naftola kao produkta.



Shema 18.

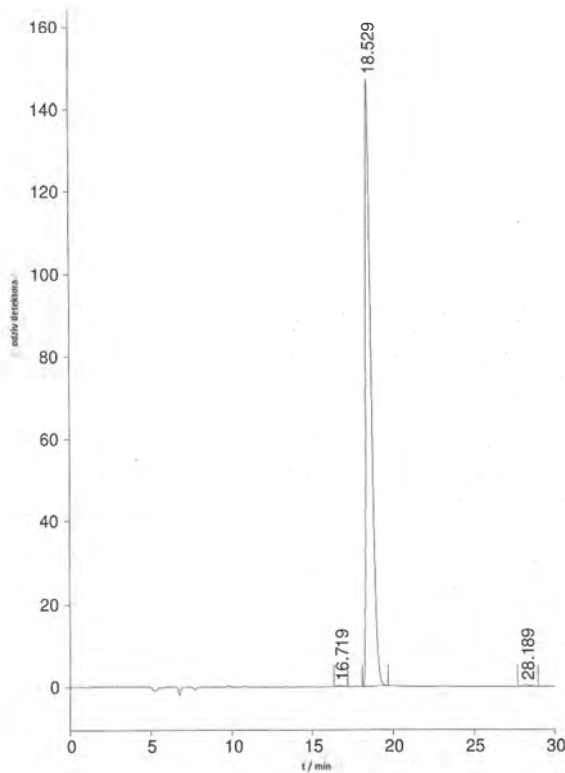
Osim navedenih reakcija sve ostale stereoselektivne sinteze izvedene su uz acetonitril kao otapalo. Stereoselektivnom sintezom uz cinhonin, *N*-benzilcinhoninijev klorid, te *N*-benzil-(*S*)-(+)-3-hidroksikinuklidinijev bromid nije uočen nastanak produkta 1,1'-bi-2-naftola.

Za stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz cinhonidin, (*S*)-(-)-1-feniletilamin, (*S*)-1-feniletanol, (*S*)-1,1'-bi-2-naftol, (*R*)-1,1'-bi-2-naftol, metil- β -D-glukopiranozid i β -cikodekstrin, za koje je uočen nastanak produkta 1,1'-bi-2-naftola, provedena je HPLC analiza na kiralnoj koloni (slika 10.) normalnih faza.



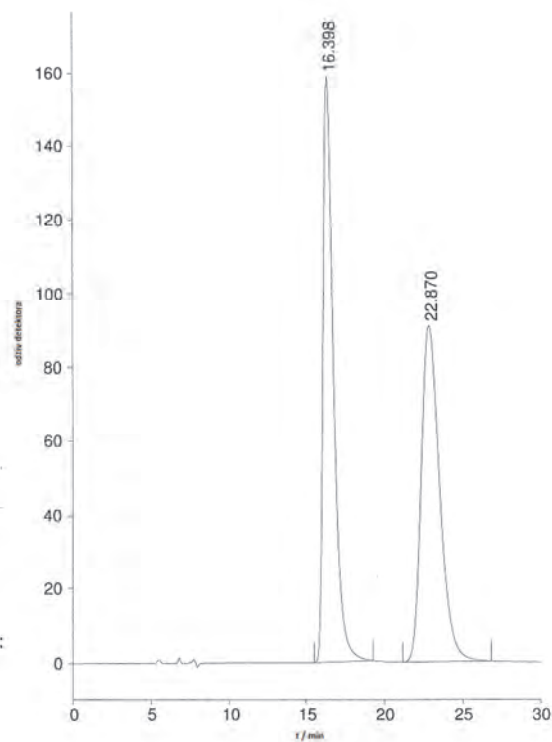
Slika 10. Kiralna kolona normalnih faza korištena u HPLC analizi.

HPLC metodom je snimljena otopina standarda 2-naftola koji pokazuje vrijeme zadržavanja od 18,5 minuta, slika 11.

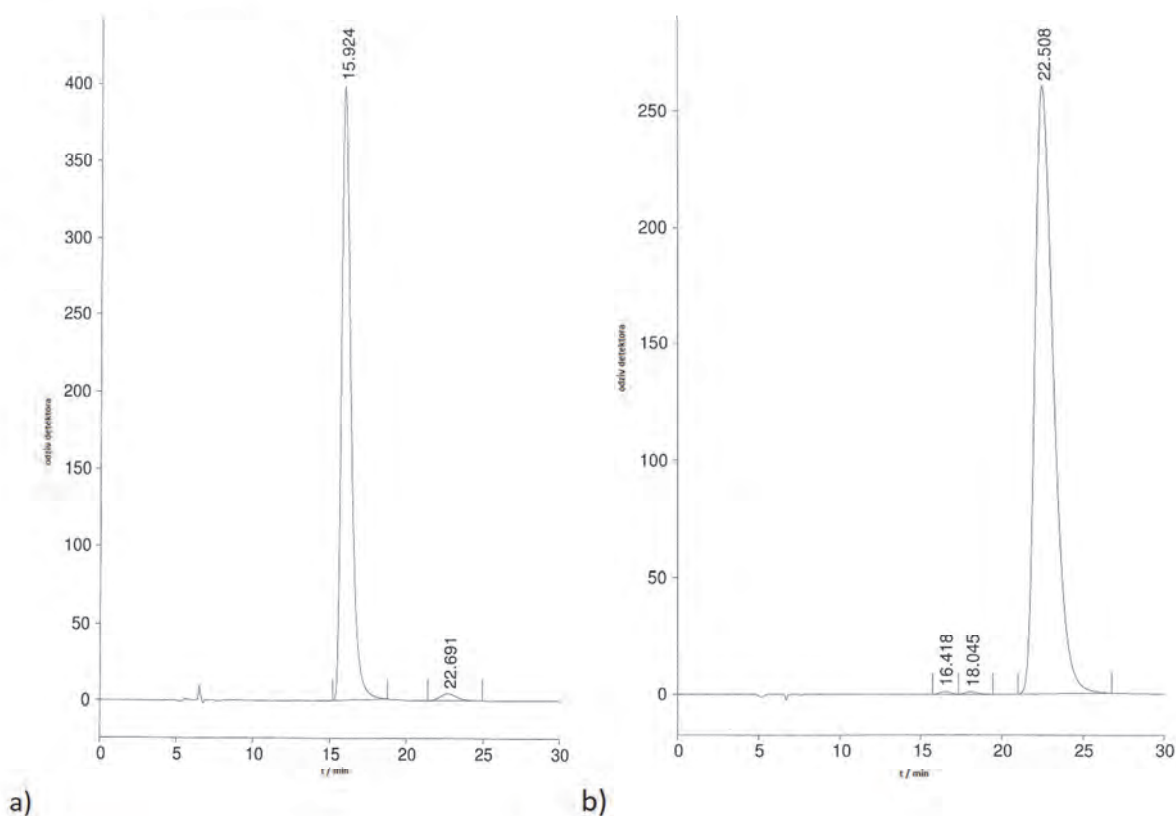


Slika 11. Kromatogram 2-naftola.

Potom su analizirane standardne otopine racemičnog 1,1'-bi-2-naftola (slika 12.) te standarda otopina (*R*)-1,1'-bi-2-naftola koji pokazuje kraće vrijeme zadržavanja od enantiomera (*S*)-1,1'-bi-2-naftola, slika 13.



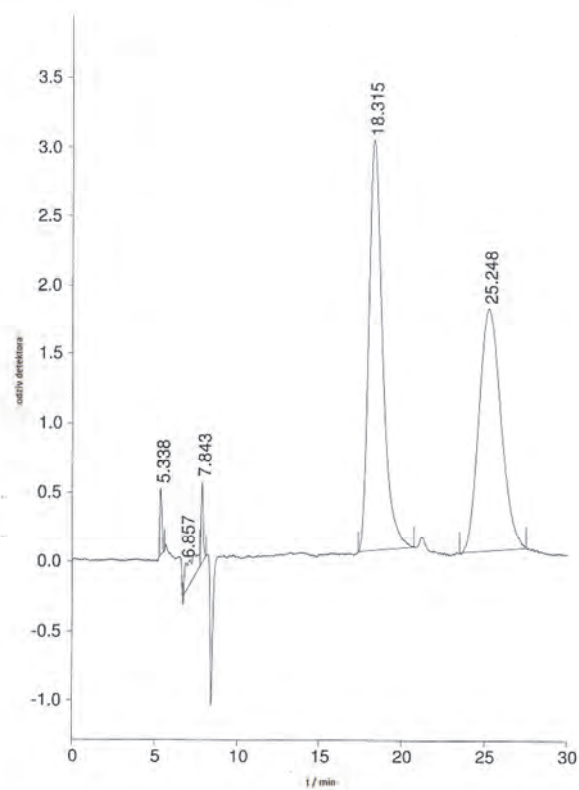
Slika 12. Kromatogram racemičnog 1,1'-bi-2-naftola.



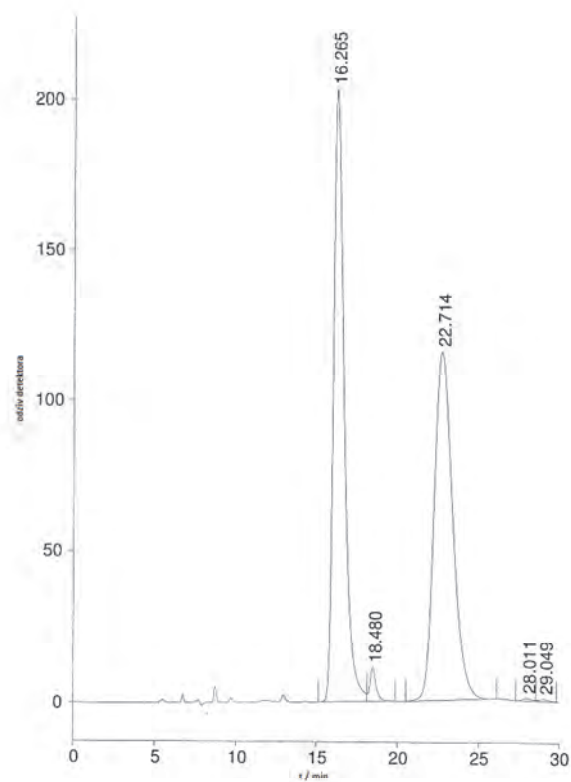
Slika 13 Kromatogrami standardnih otopina enantiomera a) (*R*)-1,1'-bi-2-naftola i b) (*S*)-1,1'-bi-2-naftola.

U reakciji cinhonidina prema postupku 3.3.3. (postupak A) uočen je nastanak 1,1'-bi-2-naftola (slika 14.), dok u reakciji 3.3.3 (postupak B) nije uočen nastanak produkta 1,1'-bi-2-naftola. HPLC analiza, 1'-bi-2-naftola nastalog u reakciji 3.3.3 (postupak A), pokazuje da reakcija ide u smjeru nastajanja (*R*)-1,1'-bi-2-naftola, ali uz vrlo mali enantiomerni višak, svega 2,6 %.

Stereoselektivna sinteza s metil- β -D-glukopiranozidom nije bila uspješna te u reakciji nastaje racemat 1,1'-bi-2-naftol, slika 15.

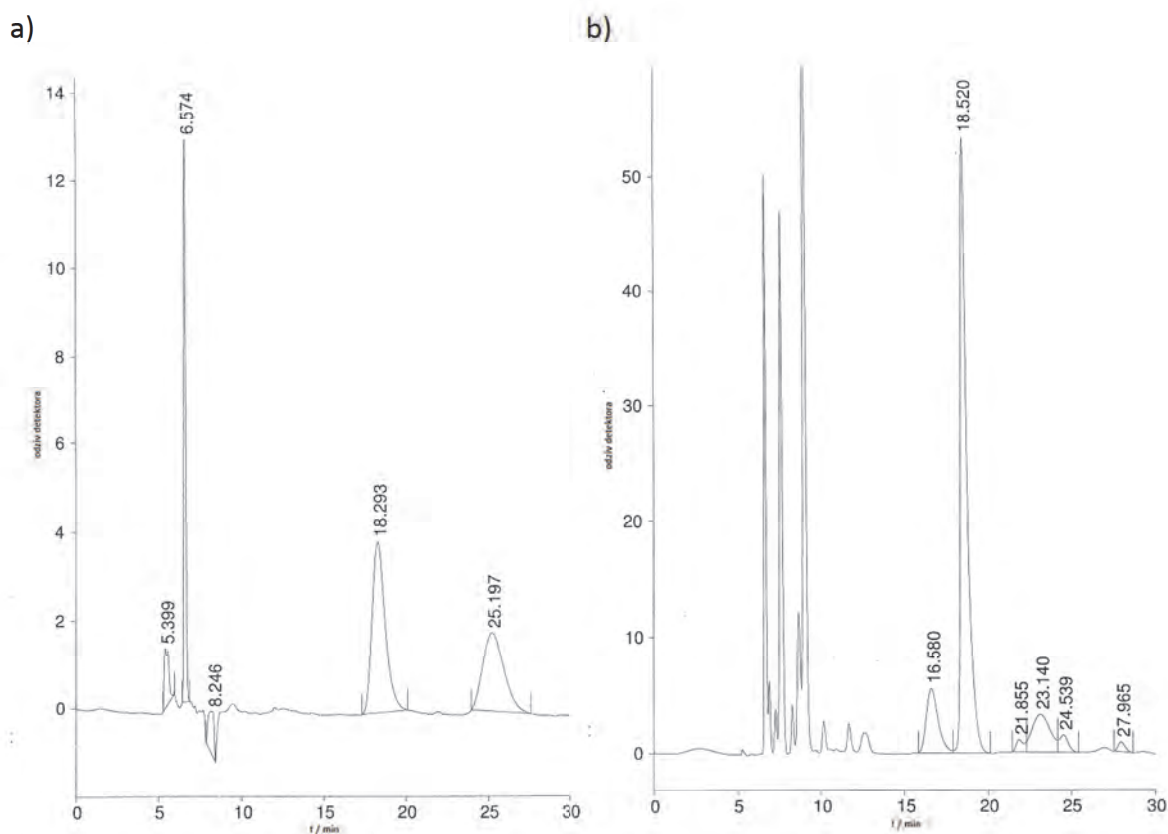


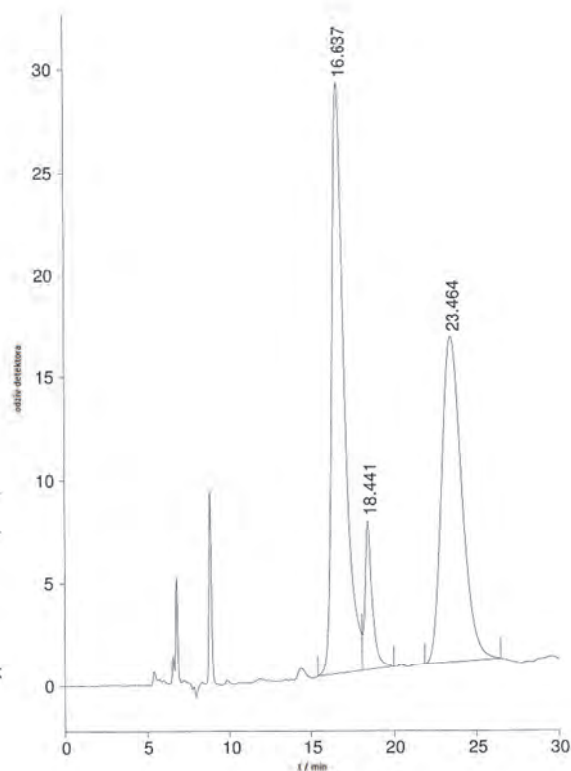
Slika 14. Kromatogram 1,1'-bi-2-naftola dobivenog induciranom stereoselektivnom reakcijom uz cinchonidin u reakciji 3.3.3. (postupak A).



Slika 15. Kromatogram 1,1'-bi-2-naftola dobivenog induciranom stereoselektivnom reakcijom uz metil- β -D-glukopiranozid.

Kao i u reakciji s cinhonidinom, stereoselektivna sinteza s (*S*)-(–)-1-feniletilaminom, (*S*)-1-feniletanolom te β-cikodekstrinom ide u smjeru nastajanja (*R*)-1,1'-bi-2-naftola. Iz analize kromatograma (slika 16.) možemo vidjeti da, iako u vrlo malom suvišku, u reakciji s β-cikodekstrinom enantiomerni višak (*R*)-1,1'-bi-2-naftola iznosi 6 %, u reakciji s (*S*)-1-feniletanolom enantiomerni višak je 7 % dok se (*S*)-(–)-1-feniletilamin pokazao kao najuspješniji s enantiomernim viškom od 14,4 %.

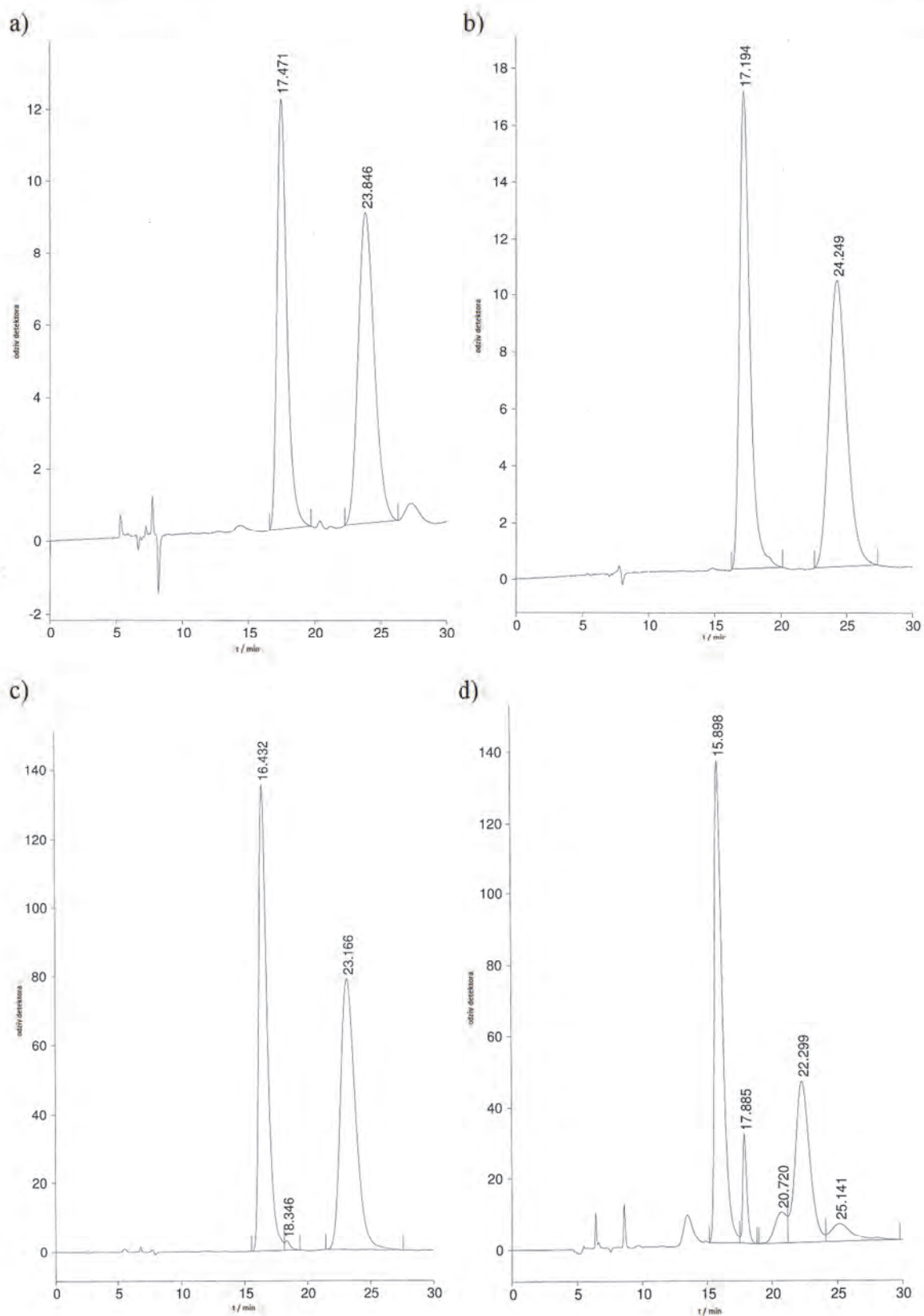




c)

Slika 16. Kromatogrami 1,1'-bi-2-naftola dobivenog induciranom stereoselektivnom reakcijom uz a) (S)-(-)-1-feniletilamin, b) (S)-1-feniletanol, c) β -ciklodekstrin.

Racemičnom 1,1'-bi-2-naftolu razdvojeni su enantiomeri kemijskom metodom s *N*-benzilcinchonidinijevim kloridom prema literaturnom postupku.³² Potom je stereoselektivna sinteza 1,1'-bi-2-naftola izvedena uz dodatak (*S*)-1,1'-bi-2-naftola i (*R*)-1,1'-bi-2-naftola kao kiralnih liganada. U tri reakcije u kojima je u stereoselektivnoj sintezi korišten (*S*)-enantiomer varirani su uvjeti provođenja reakcije. U reakciji 3.3.11. (A) u kojoj je Fe(III) klorid dodan četiri puta više u odnosu na 2-naftol, a omjer 2-naftola i (*S*)-1,1'-bi-2-naftola iznosio 1 : 0,5 dolazi do nastajanja suprotnog (*R*)-enantiomera, slika 17. (a). Zatim je izvedena reakcija 3.3.11. (B) u jednakim količinskim omjerima ali bez zagrijavanja i s promijenjenim redoslijedom dodatka reaktanata te je u toj reakciji stereospecifično nastao (*R*)-enantiomer, slika 17. (b). Također, (*R*)-enantiomer stereospecifično nastaje i u reakciji 3.3.11. (C) u kojoj je količinski omjer 2-naftola prema Fe(III) kloridu i (*S*)-1,1'-bi-2-naftolu iznosio 1 : 0,25, slika 17. (c). Potom je stereoselektivna sinteza provedena s (*R*)-enantiomerom u kojoj je omjer 2-naftola prema Fe(III) kloridu i (*R*)-1,1'-bi-2-naftolu iznosio 1 : 0,5. U toj reakciji dolazi do nastajanja (*S*)-enantiomera, ali reakcija nije išla do kraja te ne možemo tvrditi da bi, ukoliko bi reakcija išla do kraja, reakcija bila stereospecifična, slika 17. (d).



Slika 17. Kromatogrami 1,1'-bi-2-naftola dobivenog induciranom stereoselektivnom reakcijom uz a) (S)-1,1'-bi-2-naftol (postupak 3.3.11 (A)) b) (S)-1,1'-b-2-naftol (postupak 3.3.11 (B)), c) (S)-1,1'-bi-2-naftol (postupak 3.3.11 (C)), d) (R)-1,1'-bi-2-naftol.

Na temelju analize kromatograma dobivenih HPLC metodom u tablici 2. izdvojeni su i skupno prikazani rezultati stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola uz pripadne kiralne ligande.

Tablica 2. Prikaz rezultata stereoselektivne sinteze 1,1'-bi-2-naftola ,dobivenih analizom HPLC kromatograma, s različitim kiralnim spojevima u organskim otapalima i vodi uz varirano vrijeme reakcije te volumen DTBP.

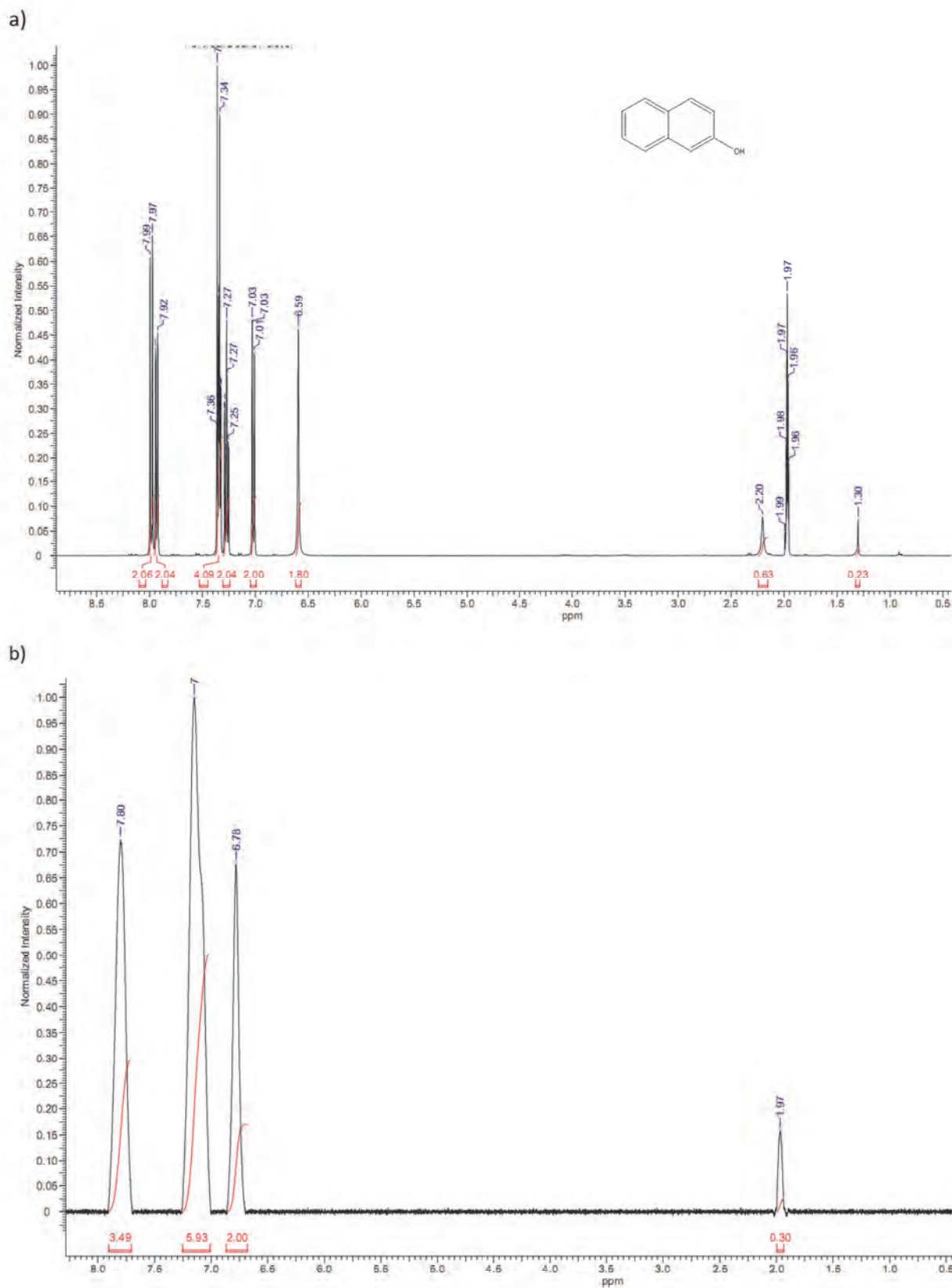
Kiralni spoj	Postupak	V(DTBP)/ μL	Otapalo	t/ h	A(R)/%	A(S)/%	e.v./%
cinhonin	3.3.2. (A)	-	metanol	24	-	-	-
cinhonin	3.3.2. (B)	151	acetonitril	46	-	-	-
cinhonidin	3.3.3. (A)	-	Voda	1	51,3	48,7	(R) 2,6
cinhonidin (suv.)	3.3.3. (B)	-	Voda	1	-	-	-
N-benzilcinhoninijev klorid	3.3.5.	151	acetonitril	46	-	-	-
N-benzil-(S)-(+)-3-hidroksikinuklidinijev bromide	3.3.6.	50	acetonitril	3,5	-	-	-
(S)-(-)-1-feniletamin	3.3.7.	151	acetonitril	46	57,2	42,8	(R) 14,4
(S)-1-feniletanol	3.3.8. (A)	25	acetonitril	24	53,5	46,5	(R) 7,0
(S)-1-feniletanol (suv.)	3.3.8. (B)	25	acetonitril	24	52,6	47,4	(R) 5,2
metil-β-D-glukopiranozid	3.3.9.	25	acetonitril	24	50,5	49,8	-
B-cikodekstrin	3.3.10.	-	Voda	2	53,0	47,0	(R) 6,0
(S)-1,1'-bi-2-naftol	3.3.11. (A)	50	acetonitril	22	45,5	54,5	-
(S)-1,1'-bi-2-naftol ^a	3.3.11. (B)	50	acetonitril	1,5	49,2	50,8	-
(S)-1,1-bi-2-naftol	3.3.11. (C)	500	acetonitril	4	49,2	50,8	-
(R)-1,1'-bi-2-naftol	3.3.12.	500	acetonitril	4	61,9	38,1	-

^a bez zagrijavanja

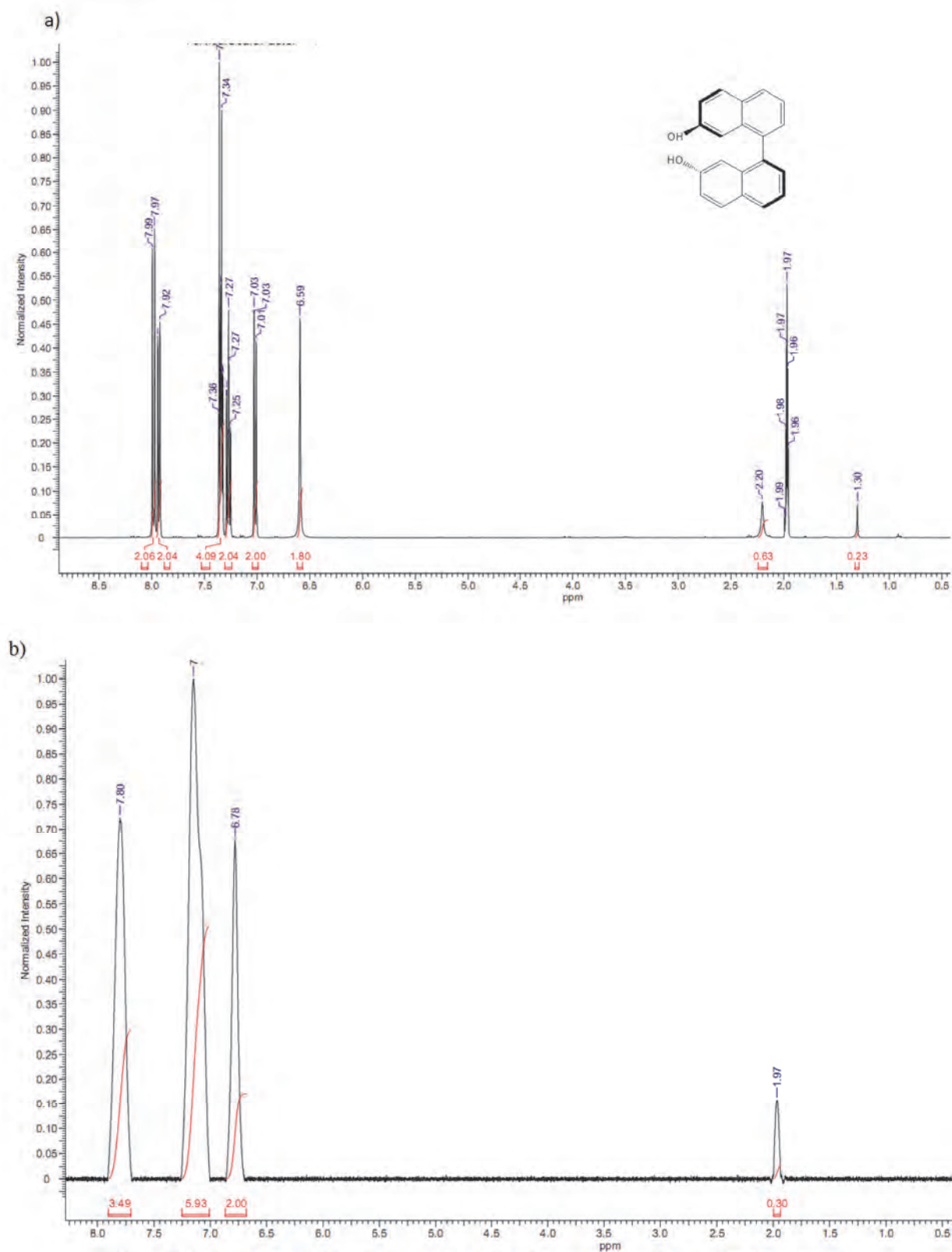
4.2.3. Ispitivanje interakcija korištenjem NMR i UV/VIS spektroskopije

Primjenom ^1H NMR spektroskopije ispitane su moguće interakcije između pojedinih spojeva.

Jednodimenzijском ^1H NMR tehnikom ispitana je interakcija 2-naftola i FeCl_3 te (S)-1,1'-bi-2-naftola i FeCl_3 . Na slici 18. prikazana je usporedba ^1H NMR spektra (a) 2-naftola i (b) smjese 2-naftola i FeCl_3 , a na slici 19. prikazana je usporedba ^1H NMR spektra (a) (S)-1,1'-bi-2-naftola i smjese (b) (S)-1,1'-bi-2-naftola i FeCl_3 . U ^1H NMR spektrima 2-naftola i (S)-1,1'-bi-2-naftola uočeni su karakteristični signali odgovarajućih aromatskih protona. Analizom ^1H NMR spektra smjese 2-naftola i FeCl_3 u odnosu na spektar 2-naftola primjećen je relativno malen kemijski pomak prema nižem magnetskom polju i proširenje signala, a isti efekt uočen je i u ^1H NMR spektru smjese (S)-1,1'-bi-2-naftola i FeCl_3 u odnosu na spektar (S)-1,1'-bi-2-naftola. Usporedbom ^1H NMR spektara nije moguće opažene pomake i proširenje linija jednoznačno pripisati nastajanju kompleksa, zbog efekata uslijed paramagnetičnosti Fe(III) .

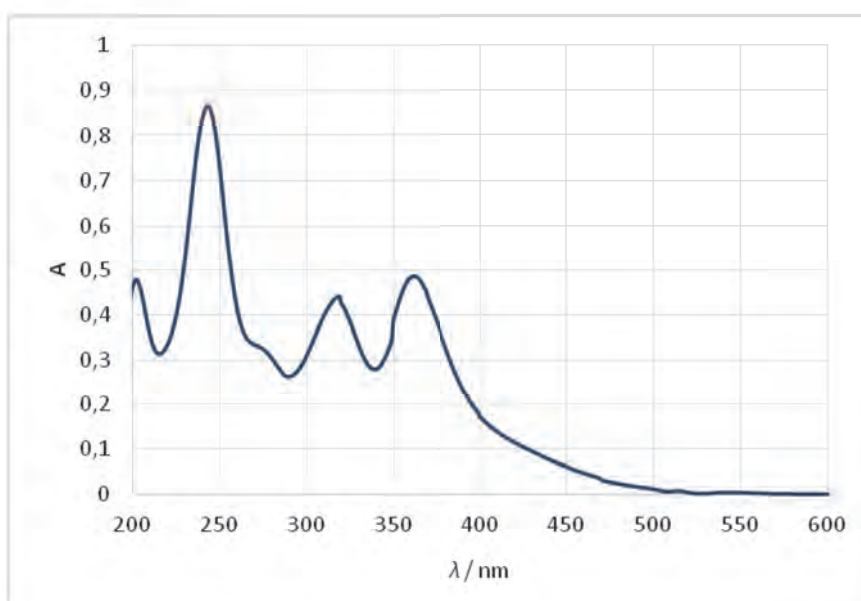


Slika 18. Usporedba ^1H NMR spektara a) 2-naftola i b) smjesa 2-naftola i FeCl_3 .



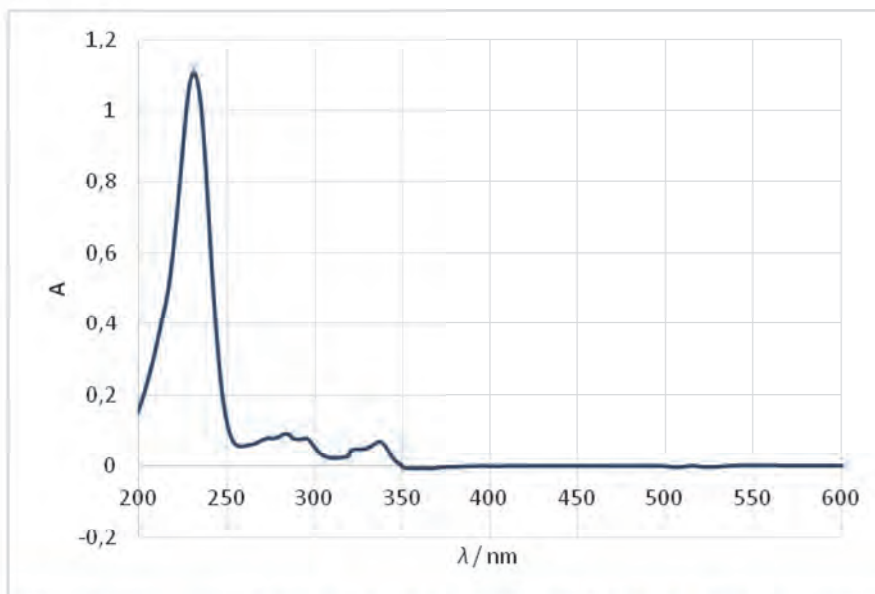
Primjenom UV/VIS spektroskopije također su ispitane moguće interakcije između pojedinim spojevima.

Na slici 20. prikazan je spektar otopine Fe(III) klorida ($c = 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu koji ima izražen maksimum na 242 nm čiji pripadni molarni apsorpcijski koeficijent (ϵ) iznosi $8608,9 \text{ cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{dm}^3$ te dva manja maksimuma na 316 nm ($\epsilon = 4340,5 \text{ cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{dm}^3$) i 359 nm ($\epsilon = 4797,4 \text{ cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{dm}^3$).



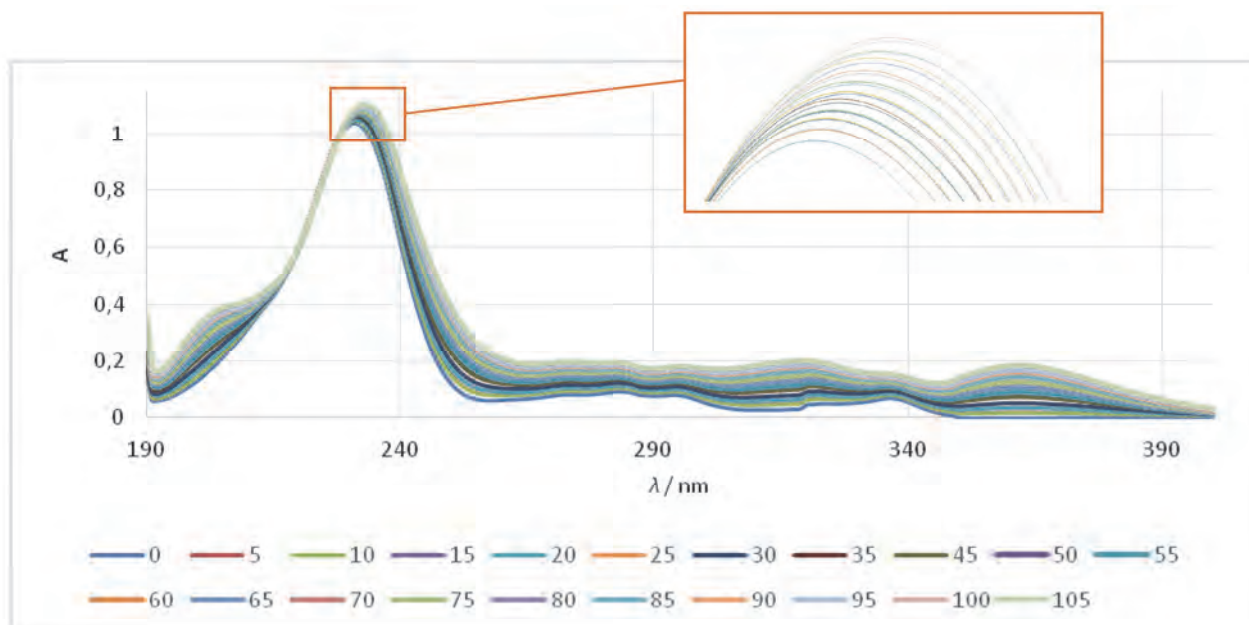
Slika 20. Ovisnost apsorpcije o valnoj duljini za acetonitrilnu otopinu Fe(III) klorida koncentracije $10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

Na slici 21. prikazan je spektar acetonitrilne otopine (S)-1,1'-bi-2-naftola ($c = 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) koji ima izražen maksimum na 229 nm čiji pripadni molarni apsorpcijski koeficijent (ϵ) iznosi $108463,1 \text{ cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{dm}^3$.



Slika 21. Ovisnost apsorbancije o valnoj duljini za acetonitrilnu otopinu (S)-1,1'-bi-2-naftola koncentracije 10^{-5} mol dm^{-3} .

Na slici 22. prikazane su krivulje UV/Vis titracija spoja (S)-1,1'-bi-2-naftola s Fe(III) kloridom heksahidratom. Tijekom spektrofotometrijske titracije dodatkom titranta mijenjaju se ravnotežne koncentracije apsorbirajućih vrsta u reakcijskoj smjesi, a time i same apsorbancije.



Slika 22. UV / Vis titracija (S)-1,1'-bi-2-naftola (10^{-5} mol dm^{-3}) s Fe(III) kloridom (10^{-4} mol dm^{-3})

Iz UV/Vis titracijske krivulje vidljivo je da tijekom dodavanja titranta Fe(III) klorida dolazi do porasta apsorbancije. Porast apsorbancije možemo pripisati promjeni koncentracije otopine dodatkom alikvota titranta u otopinu spoja (S)-1,1'-bi-2-naftola.

Iz rezultata UV/Vis spektroskopskih titracija spoja (S)-1,1'-bi-2-naftola s Fe(III) kloridom heksahidratom ne možemo zaključiti da u danom koncentracijskom području postoji interakcija među spojevima.

§ 5. Zaključak

- Optimirani su uvjeti reakcije pripreve 1,1'-bi-2-naftola iz 2-naftola i Fe(III) klorida u organskim otapalima. Najboljima su se pokazala polarnija otapala: acetonitril, metanol i aceton. Mehanokemijska sinteza s katalitičkom količinom otapala (LAG) nije se pokazala kao dobra metoda za izvođenje odabrane reakcije. Reakcija je bitno ubrzana dodatkom di-*tert*-butilperoksida. Racemičnom 1,1'-bi-2-naftolu razdvojeni su enantiomeri kemijskom metodom s *N*-benzilcinchonidinijevim kloridom.
- Za testiranje stereoselektivnosti reakcije odabran je sustav acetonitril/di-*tert*-butilperoksid. Kao stereoselektivni ligandi testirani su cinchonidin, cinchonin, *N*-benzilcinchoninijev klorid, (*S*)-(–)-1-feniletilamin, *N*-benzil-(*S*)-3-hidroksikinuklidinijev bromid, (*S*)-1-feniletanol, metil-β-*D*-glukopiranozid, β-cikodekstrin. Najbolja stereoselektivnost pokazala se u reakciji s (*S*)-1-feniletilaminom (e.v. 14,4 %).
- Reakcija pripreve 1,1'-bi-2-naftola izvedena je i uz dodatak jednog od enantiomera koji nastaje kao produkt. Na taj način dobivena je stereospecifična reakcija u kojoj nastaje suprotni enantiomer od dodanog. Pokazalo se da je za stereoselektivni ishod reakcije bitan redoslijed dodavanja reaktanata i kiralnog spoja.
- Snimljeni su ¹H NMR i UV spektri kako bi se definirale interakcije između reaktanata i kiralnog liganda. U danim eksperimentalnim uvjetima nisu potvrđena međudjelovanja kojima bi se mogla objasniti stereospecifičnost reakcije s dodanim enantiomernim produktom.

§ 6. Literaturna vrela

1. J. Clayden, N. Greeves i S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, II. Izdanje, 2012.
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)
6. Q.-X. Guo , Z.-J. Wu , Z.-B. Luo , Q.-Z. Liu , J.-L. Ye , S.-W. Luo , L.-F. Cui i L.-Z. Gong *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 13927–13938.
7. V. Patel, J. Chaudhary, J. Patel, M. Trivedi i P. Patel, *International Conference on Multidisciplinary Research & Practice* **1** (2000) 442-449.
8. J. M. Brunel *Chem. Rev.* **105** (2005) 3859.
9. S. Kirin, Kolokvija: "Minimalni umjetni enzimi: Primjena "posredne indukcije" kiralnosti u asimetričnoj katalizi, Projekti Hrvatske zaklade za znanost IP-2014-09-1461
10. J. Jacques, C. Fouquey i R. Viterbo *Tetrahedron Lett.* **12** (1971) 4617-4620
11. K. Tanaka, T. Okada i F. Toda *Angew. Chem. Int. Ed.* **32** (1993) 1147-1148.
12. David L. Hughes *Org. Synth.* **91** (2014) 1-11.
13. Y. Wang, J. Suna i K. Dinga *Tetrahedron* **56** (2000) 4447-4451.
14. B. Feringa i H. Wynberg *Bioorg. Chem.* **7** (1978) 397-408.
15. J. Brussee *Tetrahedron Lett* **24** (1983) 3261–3262.
16. H. Egami, K. Matsumoto, T. Oguma, T. Kunisu i T. Katsuki *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 13633-13635.
17. B. Kaitner i V. Stilinović, Interna skripta kolegija Anorganski reakcijski mehanizmi, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2012.
18. X. Guo, R. Yu, H. Li, Z. Li L.-Z. Gong *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 17387-17393.
19. K. Maduna Valkaj, V. Mandić, A. Katovic *Kem. Ind.* **64** (2015) 109-116.
20. K. Maduna Valkaj, O. Witinne, A. Katovic *Kem. Ind.* **64** (2015) 1-10.
21. M. Darwish, M. Wills *Catal. Sci. Technol.* **2** (2012) 243-255.
22. J. Zhao, H. Fang, J. Han, Y. Pan *Beilstein J. Org. Chem* **9** (2013) 1718-1723.
23. P. J. Wallis, K. J. Booth, A. F. Patti, J. L. Scott *Green Chemistry* **8** (2006) 333-337.

24. E. Gaster, Y. Vainer, A. Regev, S. Narute, K. Sudheendran, A. Werbeloff, H. Shalit i D. Pappo *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 1-6.
25. X.-H. Yang, W.-T. Wei, H.-B. Li, R.-J. Song, J. -H. Li *Chem. Commun.* **50** (2014) 12867-12869.
26. D. Kontrec, V. Vinković i V. Šunjić *Kem. Ind.* **46** (1997) 273-285.
27. A. Knežević, T. Ivšić i Z. Kokan, Postersko priopćenje "HIGIJENA KIRALNIH MOLEKULA" Znanstveni susreti 3. vrste (7 - 8 srpnja 2011.) Zagreb; <http://fulir.irb.hr/332/> (preuzeto 20. listopada 2016.)
28. D. Kontrec, V. Vinković i V. Šunjić *Kem. Ind.* **46** (1997) 345-359.
29. Alma Ramić, Priprava i biotransformacije kvaternih estera kinuklidin-3-ola, diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2011.
30. Interna skripta Višeg praktikuma Organske kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek
31. K. Shayesteh, J. Moghaddas, M. Haghghi i G. Imanzadeh *Sci. Res. Essays* **4** (2009) 1201-1204.
32. D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, i P. J. Reider *Organic Syntheses* **10** (2004) 93.; **76** (1999) 1.

§ 7. Kratice i simboli

acac	acetilaceton, pentan-2,4-dion
CH ₂ Cl ₂	diklormetan
DCE	1,2-dikloretan
DTBP	di- <i>tert</i> -butilperoksid
e.v.	enantiomerni višak
FeCl ₃ ·6H ₂ O	željezov(III) klorid heksahidrat
HFIP	1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-ol
HPLC	visokodjelotvorna tekućinska kromatografija (<i>eng. High Performance Liquid Chromatography</i>)
LAG	kapljevnom potpomognuto mljevenje (<i>eng. Liquid Assisted Grinding</i>)
NBCC	<i>N</i> -benzilcinhonidinijev klorid
TFE	2,2,2-trifluoetanol
TLC	tankoslojna kromatografija

§ 8. Životopis

Rođena sam u Zagrebu 09. ožujka 1990. godine. Završila sam Osnovnu školu „Granešina“ te II. Gimnaziju u Zagrebu. 2008. godine upisala sam Preddiplomski studij kemije na Prirodoslovno–matematičkom fakultetu. Godine 2014. stekla sam zvanje sveučilišne prvostupnice kemije te iste godine upisala Diplomski studij kemije, smjer Organska i Analitička kemija.

U akademskoj godini 2013./2014. sudjelujem u znanstvenim istraživanjima na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ines Primožič. Rezultati istraživanja objavljeni su u dva znanstvena rada te prezentirani na znanstvenom skupu:

- Ines Primožič, Tomica Hrenar, Krešimir Baumann, Lucija Krišto, Ivana Križić, Srđanka Tomić, *Mechanochemical and Conformational Study of N–heterocyclic Carbonyl–Oxime Transformations*, *Croat. Chem. Acta* **87** (2014) 155-162.
- Mirjana Skočibušić, Renata Odžak, Zoran štefanić, Ivana Križić, Lucija Krišto, Ozren Jović, Tomica Hrenar, Ines Primožič, Darija Jurašin, *Structure–property relationship of quinuclidinium surfactants—Towards multifunctional biologically active molecules*, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **140** (2016) 548-559.
- Darija Jurašin, Lucija Krišto, Ivana Križić, Irina Pucić, Ines Primožič, Srđanka Tomić, *Sinteza i termička svojstva kinuklidinijevih površinskih aktivnih tvari*, **X. susret mladih kemijskih inženjera**, Zagreb, 20.-21.02.2014.

U akademskoj godini 2014./2015. zajedno s kolegicom Lucijom Krišto, nagrađena sam **Rektorovom nagradom** iz područja prirodnih znanosti za studentski rad *Sinteza novih kinuklidinijevih spojeva kao mogućih površinskih aktivnih tvari*. Isti rad izlagale smo na **2. simpoziju studenata kemičara**, Kemijski odsjek Prirodoslovno-matematičkog fakulteta 24. listopada 2015. u Zagrebu.

Za uspješno sudjelovanje u znanstveno-istraživačkom radu na Kemijskom odsjeku dobila sam **Nagradu Kemijskoga odsjeka za znanstveno-istraživački rad studenata** 2015. godine

Od 2015. godine sudjelujem u volonterskom projektu Studentske sekcije Hrvatskoga kemijskog društva “Znanstvene čarolije”.