Primjena posredne indukcije kiralnosti u asimetričnoj katalizi

Kokan, Zoran

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:372173

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-19**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Zoran Kokan

APPLICATION OF BACKDOOR INDUCTION OF CHIRALITY IN ASYMMETRIC CATALYSIS: ENANTIOSELECTIVE HYDROGENATION WITH RHODIUM COMPLEXES OF TRIPHENYLPHOSPHINE AMINO ACID BIOCONJUGATES

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2014

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Zoran Kokan

PRIMJENA POSREDNE INDUKCIJE KIRALNOSTI U ASIMETRIČNOJ KATALIZI: ENANTIOSELEKTIVNO HIDROGENIRANJE KOMPLEKSIMA RODIJA S BIOKONJUGATIMA TRIFENILFOSFINA I KIRALNIH AMINOKISELINA

DOKTORSKI RAD

Mentor:
dr. sc. Srećko Kirin

Zagreb, 2014.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Zoran Kokan

APPLICATION OF BACKDOOR INDUCTION OF CHIRALITY IN ASYMMETRIC CATALYSIS: ENANTIOSELECTIVE HYDROGENATION WITH RHODIUM COMPLEXES OF TRIPHENYLPHOSPHINE AMINO ACID BIOCONJUGATES

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
dr. sc. Srećko Kirin

Zagreb, 2014

Odstrel kao takav

Šta reć? Ide vrime, dođe rok, eto vraga...prođe rok. O čem' pričaš? Pa valjda nisam zakasnija napisat par neozbiljnih rečenica u ovoj iznimno ozbiljnoj disertaciji? Naravno da nisam. Osim toga, ko je taj vrag i gdje on čuči? U kome? Neznam. Ali, sumirajmo unatoč. Tribalo bi napomenit da u svoj ovoj neozbiljnosti ipak leži ozbiljnost. Odnosno, preciznije – će ležati u narednim rečenicama unutar ovog XXL paragrafa. Dakle, neozbiljno napisane ozbiljne stvari. O tome se ovde radi. Zahvaljujem, zahvaljujem...ostavimo se formalnosti jer, formalnost često ubija igru i čini stvari suhoparnima. Dragi čitatelji ove zahvale i/ili/akko disertacije, daleko smo od formalnosti kao što je starac daleko od mladosti, balavac od mudrosti, snaha od babine ljubavi i guja od svračjih jaja. Ali se ipak polakomila, prokleta guja. Valjalo bi naglasit da je svaka rečenica od srca napisana, a njena je ludost istovremeno i iskrenost. Moga bi do beskonačnosti ovako, pa ću se suzdržat za sada. Stoga ću lagano počet nizat osobe i redom radit odstrel zahvalom. I tako se, ni kriva ni dužna, prva na odstrelu našla najdraža profesorica Marina Cindrić. Sud odlučuje – kriva je (eng. *guilty*). Profesorice, metak zahvale već je ispaljen i prekasno je za plakanje. To Vam je kazna za sve šta ste mi do sad pomogli – od tisuću kuna neočekivane božićnice skrivenih u malu vrećicu s plišanim čovječuljkom do činjenice da se vrijeme između moje diplome i zaposlenja mjeri u femtosekundama (jer mi *femto* zvuči profinjenije nego *ato* ili neki drugi prefiks). Ah, taj Srećko Kirin...šef kao takav, a opet uljudan, fin, drag, simpatičan, blag, iskren, pametan, strpljiv, dvojnik Super Maria, teški ovisnik o kemiji i koka-koli, mentor kakvog bi svako poželija, upravo pada na tvrdu zemlju pogođen među oči dum-dum metkom zahvale. Hvala, hvala, dum-dum. I njega nema, i nema, i nema ga više... Ali zato su tu u neposrednoj blizini Ernest Sanders i Lidija Androš, dragi kolege iz labosa. No, ruku na srce, očito nedovoljno dragi da ih ostavim na životu. Klik! – čuo se zvuk izvlačenja osigurača ručne zahvala-granate i kao da sam vic ispriča, oboje se pogledaju i puknu od smijeha – doslovno. Ha-ha! The joke's on you! Draga kolegica Marijana Jurić trenutno je na porodiljnom. Stoga sam bio primoran unajmit snajperista da obavi čist posao umjesto mene. Ništa ne čujem – vjerojatno zbog prigušivača na snajperu hvale. Očito je da Marijana više nije na porodiljnom. Snajper ju je zahvalio. Draga Pavica Planinić je žena u godinama pa ću bit ipak malo suptilniji i ponudit joj čaj. Dok Pavica uživa u čajanci, ni na kraj pameti joj nije da sam kriomice usuo zahvalu u čaj. Baš sam zločest, ali ona to nezna. Osim toga, zahvala je dovoljno jaka da ni neće saznat šta ju je snašlo. Upravo čitam vijest da je Berislav Perić pronađen u svojoj sobi nepomičan na podu. Inspektori kažu da je zahvaljen tupim predmetom. Moram priznat da sam ga ja osobno zahvalio maljem od 10 kg da se odužim za riješene kristalne strukture u ovoj disertaciji. Pa nek dobro razmisli onaj ko će ubuduće rješavat strukture. A kad već spominjem rješavanje, nebi bilo na odmet i da spomenem računanje, konkretnije DFT izračune koje je radio Zoran Glasovac. Doktore Glasovče, iskreno se nadam da sam Vam dovoljno jako stegnuo omču zahvale oko vrata da ste do sada već svu svoju tada kinetičku energiju sveli na nulu i da se trenutno nalazite u nekom lokalnom minimumu plohe potencijalne energije. Da ne ispadne da sam ja radio sav fizički posal, Ivanku Jerić i Matiju Gredičaka sam zavezao konopom za teški kamen hvale i ubacio u Savu jer su za ovu disertaciju sintetizirali Boc-zaštićene derivate enediina s amino kiselinama kao i njihove hidrogenirane analoge. Sinteza je bila dosta zahtjevna i teška baš kao i kamen. Nema im spasa. A spasit se neće ni Lidija Brkljačić. Lidijo, Lidijo...mislila si se izvući ali si mi previše masenih spektara snimila i slala podatke mejlom da bi tome bilo tako. Čekić hvale dovoljan je da se zahvalim do kraja. A šta se tiče HRMS spektara snimljenih kod Maria Cindrića i suradnika, jedna kratko-dometna raketa zahvale lansirana je da zahvali čitavu zgradu u Planinskoj. Izniman napalm-projektil hvale pogodio je NMR centar gdje su

do temelja uzahvaljeni Željko Marinić, Marijana Vinković, Sunčica Roca i svi ostali zaposlenici koji su snimali (a da ja to neznam), diskutirali sa menom NMR spektre, pomogli mi oko asignacije i koji su uvik dopuštali da navučem vodu na svoj mlin raznim zahtjevima. Neka im je laka zahvala. Klaster-bomba hvale elegantno je zarolana u sobu Ive Piantanide i Marijane Radić Stojković gdje su oboje uzahvaljeni na omogućavanju korištenja CD spektrometra i savjetima glede istog. Bum! – nema više Ive ni Marijane. Takva im je karma bila. A di bi moj doktorat bija da nisam besramno trošija tuđe živce, vodik, dušik, struju, radija na plinskom kromatogramu itd? A sve to u Laboratoriju za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu doktora Zdenka Hameršaka. Dragi Zdenko, prilažem jednu pozamašnu bocu vodika za koju molim da se otvori u onom trenutku kada svi budu u istoj prostoriji. Preporučam da to bude jedan dan nakon ručka, kad su svi siti i nemaju snage bježat u slučaju potrebe. Zaključana vrata i zatvoreni prozori se podrazumijevaju. Potom bi zamolio Trpimira Ivšića da procjeni kad je dovoljno vodika izašlo iz boce pa da, samo jedan put, zapali cigaretu zahvale. Trpimir će vjerojatno nać neku logičku neispravnost ili nedefiniranost mojih zahtjeva i odbit sudjelovat u planiranoj zahvali. U tom slučaju, molim Anu Mikleušević ili Maju Majerić Elenkov da zapale upaljač, obzirom da znam da su obje doktorirale piromaniju u području inovativnih tehnika paljenja FID detektora. Vjerojatno će time bit zahvaljeno cijelo prvo krilo, no nema veze, hvale nikad dosta. Nadalje, ich hvalen doktor Nils Metzler-Nolte fur ales kemikelijeren zerštoren und dojče gasterbajterijen auf Ruhr-Universität Bochum. Eben hvalen Łukasz Raszeja und krasnjieš Agnieszka fur ales diskutarijelen unt drinken piven, mučos grosen piven, kobasen, kebaben, hamburgeren, pomfriten und naturliš najboljšen vrijemen auf Dojčland. Fur enden ales ajne masiven panzer und eksplodieren fur hvalen. Ya! Leon Wang...ime je koje ću pamtit dok me Alzheimer ne dokrajči. Stoga, dok ne zaboravim, jedan naoštreni kineski štapić hvale direktno u srce bit će dostatan da se riješim nagomilanog duga. Đani Škalamera i Goran Kovačević dva su mačića u vreći hvale na dnu mora. Bilo je dobro dok je trajalo, ručkovi, druženja, palačinke...jako simpatični, a sada ironično simpatično uhvaljeni. Nadam se da ne ispada da sam serijski uhvaljivač obzirom na silna uhvaljivanja, zahvaljivanja, ohvaljivanja i slično. I, naravno da se nemogu izrjekom spomenit baš svi svi ljudi koji su doprinijeli kako ovoj disertaciji, tako i mom mentalnom i metalnom zdravlju. Stoga, ovde negdi ću stavit točku i ako se neko bude ljutija jer ponaosob nije spomenut iz kojeg got razloga (zaboravljivost ili nedajbože nehvala) nek me pita osobno, a ja ću najiskrenije ispalit dva metka hvale bude li to potrebno.

Zahvaljujem mami, tati, sestrama 1/6 i 3/6, braći 4/6, 5/6 i 6/6, šta su takvi kakvi jesu. Jer, ako nisu oni, onda nisam ni ja.

Hvala ti Joki šta postoji gravitacija, da ne odletim u svemir. :D

Second of six

Sadržaj

SAŽETAK ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
§ 1. UVOD **1**
1.1. Svrha istraživanja **2**
§ 2. LITERATURNI PREGLED **3**
2.1. Sekundarne strukture u proteinima **3**
2.2. Enantioselektivna kataliza **5**
2.2.1. Enantioselektivno hidrogeniranje s rodijem i fosfinima *5*
2.2.2. Bidentatni ligandi *7*
2.2.3. Monodentatni ligandi *10*
2.3. Bioinspirirana enantioselektivna kataliza **15**
2.3.1. Organokataliza *15*
2.3.2. Nukleinske kiseline u enantioselektivnoj katalizi *16*
2.3.3. Peptidni ligandi i umjetni enzimi *17*
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO **22**
3.1. Materijali i metode **22**
3.2. Opći postupak priprave peptida **23**
3.2.1. Formiranje amidne veze *23*
3.2.2. Uklanjanje Boc- zaštitne skupine *23*
3.3. Priprava fosfinskih prekursora biokonjugata **24**
3.3.1. 5-jodizoftalna kiselina *24*
3.3.2. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina *24*
3.3.3. 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina *25*
3.4. Biokonjugati 4-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline **26**
*3.4.1. Priprava Liganda **A1** i **A2*** *26*
3.4.2. In situ *priprava Rh(I) kompleksa* *36*
3.5. Biokonjugati 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline **39**
*3.5.1. Priprava Liganda **B1**–**B3*** *39*
*3.5.2. Priprava liganda **B4** i **B5*** *46*
3.5.3. In situ *priprava Rh(I) kompleksa* *54*
3.6. Bidentatni biokonjugati 4- i 3-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline **55**
3.6.1. Priprava liganda *55*
3.6.2. In situ *priprava Rh(I) kompleksa* *65*
3.7. Biokonjugati Pd(II) i Pt(II) **66**
*3.7.1. Priprava kompleksa Pd(II) i Pt(II) s ligandima **A*** *66*
*3.7.2. Priprava kompleksa Pd(II) s ligandima **B*** *68*

3.8. Katalitičko hidrogeniranje ... **69**
3.8.1. Karakterizacija metil-2-acetamidoprop-2-enoata, ***S1*** ... *69*
3.8.2. Priprava metil-(Z)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata, ***S2*** ... *69*
3.8.3. Hidrogeniranje metil-2-acetamidoprop-2-enoata ... *69*
3.8.4. Hidrogeniranje metil-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata ... *70*
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA ... **71**
4.1. Biokonjugati 4-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline, A ... **73**
4.1.1. Priprava i karakterizacija liganda ... *75*
4.1.2. Priprava i karakterizacija Rh(I) kompleksa ... *78*
4.1.3. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje ***S1*** ... *79*
4.2. Biokonjugati 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline, B ... **82**
4.2.1. Priprava i karakterizacija liganda ... *82*
4.2.2. Priprava i karakterizacija Rh(I) kompleksa ... *85*
4.2.3. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje ***S1*** *i* ***S2*** ... *87*
4.3. Bidentatni biokonjugati 4- i 3-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline, C ... **95**
4.3.1. Priprava i karakterizacija liganda ... *95*
4.3.2. Priprava i karakterizacija Rh(I) kompleksa ... *97*
4.3.3. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje ***S1*** *i* ***S2*** ... *99*
4.4. Biokonjugati Pd(II) i Pt(II) ... **105**
§ 5. ZAKLJUČAK ... **112**
§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ ... **115**
§ 7. LITERATURNI IZVORI ... **116**
§ 8. ŽIVOTOPIS ... **121**
§ 9 DODATAK (na digitalnom nosaču, CD) ... **XI**
9.1. Priprava Boc-zaštićenih peptida ... **xi**
9.2. NMR spektri biokonjugata A ... **xx**
9.2.1. Spektri liganda ... *xx*
9.2.2. Spektri Rh(I) kompleksa ... *xxxviii*
9.3. NMR spektri biokonjugata B ... **xlii**
9.4. MS i NMR Spektri Rh(I) kompleksa s ligandima B ... **lxx**
9.5. CD spektri Rh(I) kompleksa s ligandima B ... **lxxv**
9.6. NMR spektri biokonjugata C ... **lxxxv**
9.7. CD (CH_2Cl_2) spektri biokonjugata C ... **cvii**
9.7.1. Spektri liganda ... *cvii*
9.7.2. Spektri Rh(I) kompleksa ... *cviii*
9.8. GC kromatogrami (odabrani primjeri) ... **cxiii**

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

PRIMJENA POSREDNE INDUKCIJE KIRALNOSTI U ASIMETRIČNOJ KATALIZI: ENANTIOSELEKTIVNO HIDROGENIRANJE KOMPLEKSIMA RODIJA S BIOKONJUGATIMA TRIFENILFOSFINA I KIRALNIH AMINOKISELINA

Zoran Kokan
Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

U okviru ovog rada pripravljena su ukupno 73 nova liganda derivata trifenilfosfina s aminokiselinama, kraćim peptidima i/ili aminima. Ligandi su podijeljeni u tri skupine (**A**, **B** i **C**) obzirom na supstituciju fenilnog prstena fosfina i dentatnost, a njihovi *in situ* pripravljeni kompleksi s Rh(I) ispitani su kao homogeni katalizatori u reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja dvaju modelnih supstrata, metil-2-acetamidoprop-2-enoata (**S1**) i metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata (**S2**). Kiralna informacija aminokiselina udaljena je od prokiralnog metala, a prenosi se "posrednom indukcijom" putem vodikovih veza. Postignuti maksimalni enantiomerni višak (*ee*) iznosi *ee*(*R*) = 68%, *ee*(*S*) = 84% i *ee*(*R*) = 81% upotrebom monodentatnih **A**, **B**, odnosno bidentatnih **C** liganda. Pripravljeni su Pd(II) i Pt(II) kompleksi s **A** i **B** u svrhu ispitivanja interakcija među ligandima. Priređeni ligandi i njihovi metalni kompleksi okarakterizirani su različitim analitičkim metodama (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR, COSY, NOESY, ESI-MS, MALDI-TOF HRMS, CD i difrakcija X-zraka na jediničnom kristalu), a stereokemija produkata reakcije hidrogeniranja objašnjena je stereokemijskom analizom i DFT izračunima.

(125 stranica, 77 slika, 10 tablica, 111 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102A, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: posredna indukcija/ enantioselektivna kataliza/ vodikova veza/ kiralnost/ amino kiseline/ rodij/ trifenilfosfin/

Mentor: dr. sc. Srećko Kirin, znanstveni suradnik
Ocjenitelji: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič
dr. sc. Srećko Kirin, znanstveni suradnik
dr. sc. Ivo Piantanida, znanstveni savjetnik
prof. dr. sc. Marina Cindrić

Rad prihvaćen: 04. lipnja 2014.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

APPLICATION OF BACKDOOR INDUCTION OF CHIRALITY IN ASYMMETRIC CATALYSIS: ENANTIOSELECTIVE HYDROGENATION WITH RHODIUM COMPLEXES OF TRIPHENYLPHOSPHINE AMINO ACID BIOCONJUGATES

Zoran Kokan
Ruđer Bošković Institute, Bijenička cesta 54, HR-10000 Zagreb, Croatia

Within this thesis, a total of 73 new ligands based on triphenylphosphine derivatives with aminoacids, short peptides and/or amines, were synthesized. The ligands were divided into three categories (**A**, **B**, and **C**) by the phosphine phenyl ring substitution and denticity. Their *in situ* prepared Rh(I) complexes were tested as catalysts in the enantioselective hydrogenation of model substrates, methyl-2-acetamidoprop-2-enoate (**S1**) and methyl-(*Z*)-2-acetamido-3-phenylprop-2-enoate (**S2**). Chiral information from distant amino acids is transmitted to the prochiral metal through "backdoor induction" *via* hydrogen bonding. The obtained maximal enantiomeric excess (*ee*) is *ee*(*R*) = 68 %, *ee*(*S*) = 84 % and *ee*(*R*) = 81 % using monodentate **A**, **B**, and bidentate **C** ligands, respectively. Pd(II) and Pt(II) complexes of **A** and **B** were synthesized as model compounds for examination of ligand interactions. The ligands and their metal complexes were characterized with different analytical methods (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR, COSY, NOESY, ESI-MS, MALDI-TOF HRMS, CD, and single crystal X-ray diffraction). The stereochemistry of the hydrogenation products was explained using stereochemical analysis and DFT calculations.

(125 pages, 77 figures, 10 tables, 111 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: backdoor induction/ enantioselective catalysis/ hydrogen bond/ chirality/ aminoacids/ rhodium/ triphenylphosphine

Supervisor: Dr. Srećko Kirin, Research Associate
Reviewers: Dr. Ines Primožič, Assoc. Prof.
Dr. Srećko Kirin, Research Associate
Dr. Ivo Piantanida, Senior Scientist
Dr. Marina Cindrić, Prof.

Thesis accepted: June 4th 2014

§ 1. UVOD

U biološkim sustavima, enzimi kataliziraju različite organske reakcije uz visoku specifičnost i selektivnost. Međutim, njihova primjena u industriji je ograničena zbog (1) uskog raspona supstrata te relativno sporog i skupog procesa enzimskog inženjerstva, (2) niže produktivnosti i potrebe za visokom čistoćom reaktanata (veće koncentracije supstrata često inhibiraju enzim, kao i potencijalne nečistoće u malim koncentracijama), (3) loše topivosti organskih supstrata (obzirom da je većina enzima aktivna u vodenom mediju), (4) potrebe za ekstrahiranjem produkta organskim otapalima.[1] Kako bi se uklonili neki od nedostataka enzima, razvijeni su različiti modeli enzima i strategije modificiranja poput kovalentne ili supramolekulske modifikacije, izmjene katalitičkog metala u enzimu (čime bi se proširio raspon katalitičkih reakcija/supstrata) te korištenja samo dijela aktivnog mjesta enzima.[2]

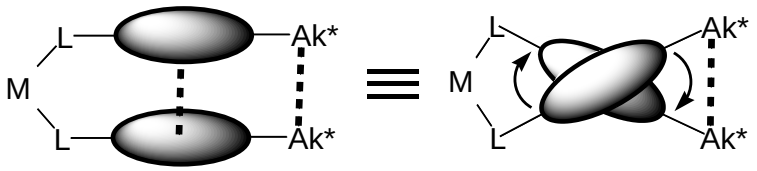
Biološke molekule poput aminokiselina i nukleinskih kiselina često su korištene u dizajnu bioinspiriranih enantioselektivnih katalizatora.[3] Glavna prednost korištenja biomolekula je da su lako dostupne iz prirode. Nadalje, njihova kiralnost može inducirati selektivnost u određenoj reakciji, a također i pružiti mogućnost sekundarnih interakcija sa supstratom potencijalno povećavajući regio- i kemoselektivnost.

Jednostavna modifikacija katalizatora važan je faktor u istraživanjima u kemijskoj industriji, obzirom da omogućuje brže i temeljitije ispitivanje novih katalizatora na različitim supstratima. Kombinatorijalni pristup korištenjem smjese različitih komplementarnih monodentatnih liganda s Rh(I) u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja omogućava brz pronalazak najaktivnijeg i najselektivnijeg katalizatora u 36 umjesto 120 katalitičkih reakcija,[4] što predstavlja veliku prednost monodentatnih u odnosu na bidentatne ligande. Također, monodentatni ligandi često imaju jednostavniju pripravu od bidentatnih analoga.

1.1. Svrha istraživanja

Svrha istraživanja ove doktorske disertacije je pripraviti metalne komplekse s prokiralnom koordinacijskom sferom i udaljenim izvorom kiralnosti te ih ispitati kao katalizatore u asimetričnim reakcijama. Kao ligandi su korišteni biokonjugati trifenilfosfina s esterima ili amidima aminokiselina, kratkim peptidima (di-/tripeptid) ili aminima, kao katalitički aktivni metal korišten je rodij(I), dok su kompleski paladija(II) i platine(II) korišteni kao modelni spojevi.

Radna hipoteza ove disertacije je da kiralne amino kiseline (ili kiralni amini) liganda, nakon kompleksiranja s metalom, međusobno stvaraju vodikove veze tvoreći kiralnu sekundarnu strukturu (Slika 1). Kiralna informacija iz aminokiselina ili amina prenosi se putem "posredne indukcije" (eng. *backdoor induction*) na udaljeni prokiralni metalni centar čineći njegovu koordinacijsku sferu kiralnom. Tako dizajnirani bioanorganski kompleksi imaju mogućnost induciranja enantioselektivnosti u reakcijama kataliziranim prijelaznim metalima.



Slika 1. Posredna indukcija. M = Rh(I), Pd(II), Pt(II), Ak* = kiralne amino kiseline, sjenčana elipsa = aromatski prsten, strelica = uzvojnična kiralnost, isprekidana crta – vodikove veze, L = fosforni ligand.

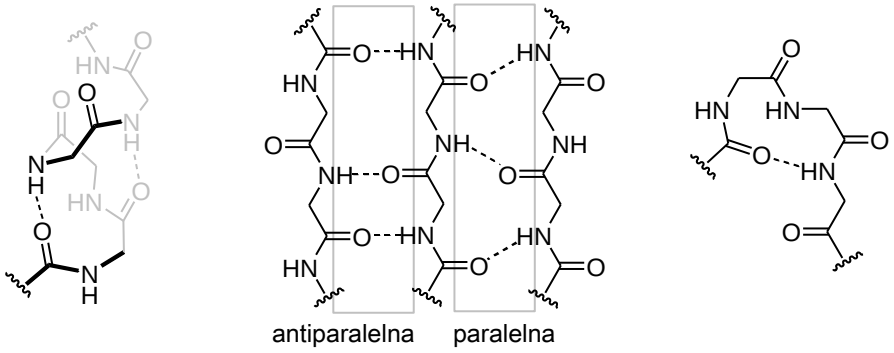
Ligandi su pripravljeni sintezom u otopini i pročišćeni kromatografijom na koloni, dok su kompleksi pripravljeni *in situ*, s izuzetkom kompleksa paladija(II) i platine(II). Prilikom karakterizacije liganda i njihovih kompleksa korištene su spektroskopske analitičke tehnike NMR (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, COSY, NOESY), CD, UV-VIS i masena spektrometrija (ESI-MS, MALDI-TOF HRMS), dok su odabrani kompleksi Pd(II) karakterizirani rentgenskom strukturnom analizom na monokristalu. Pripravljeni ligandi ispitani su u reakciji katalitičkog hidrogeniranja estera acetiliranih dehidroaminokiselina uz Rh(I). Reakcije su provedene u organskim otapalim uz atmosferski ili povišeni tlak vodika te sobnu ili sniženu temperatutu, a rezultat katalize analiziran NMR spektroskopijom i plinskom kromatografijom uz upotrebu kolona s kiralnom stacionarnom fazom.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Sekundarne strukture u proteinima

Hijerarhijska struktura proteina dijeli se na primarnu (slijed aminokiselina), sekundarnu (α-uzvojnice, β-ploče, različiti okreti i ukosnice), tercijarnu (trodimenzijska struktura proteina) i kvarternu (udruživanje više peptidnih lanaca u funkcionalni protein).[11] Sekundarna struktura opisuje lokalnu konformaciju aminokiselina u peptidnom lancu, a redovito je stabilizirana vodikovim vezama.

Peptidni lanac može se smatati oko zamišljene osi tvoreći α-uzvojnicu. Gotovo trećina aminokiselina u proteinima uključena je u konformaciju α-uzvojnice.[12] Vodikove veze između i +4 → i aminokiselina stabiliziraju uzvojnicu (Slika 2a), a pokrajnje skupine nalaze se s vanjske strane uzvojnice. α-uzvojnica posjeduje *P* uzvojničnu kiralnost. Paralelne i antiparalelne β-ploče (Slika 2b) nastaju stvaranjem vodikovih veza između udaljenih aminokiselina u lancu ili dvaju peptidnih lanaca. Također, u proteinima se pojavljuju i razni okreti (Slika 2c) kojima peptidni lanci mijenjaju svoj smjer.

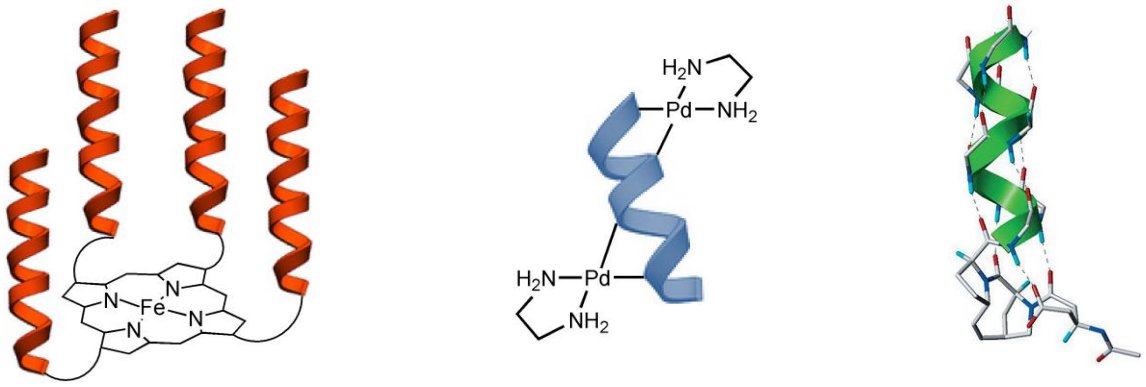


(a) (b) (c)

Slika 2. Vodikove veze u najčešćim sekundarnim strukturama u proteinima: (a) u α-uzvojnici; (b) u β-ploči; (c) u β-okretu.

Polipeptidni lanci sastavljeni od tridesetak ili manje aminokiselina većinom se nalaze u nekoliko stabilnih konformacija u otopini.[13] Međutim, kemijskom modifikacijom moguće je utjecati na konformaciju kratkih peptidnih lanaca inducirajući pri tom neke od sekundarnih struktura u proteinima.[14]

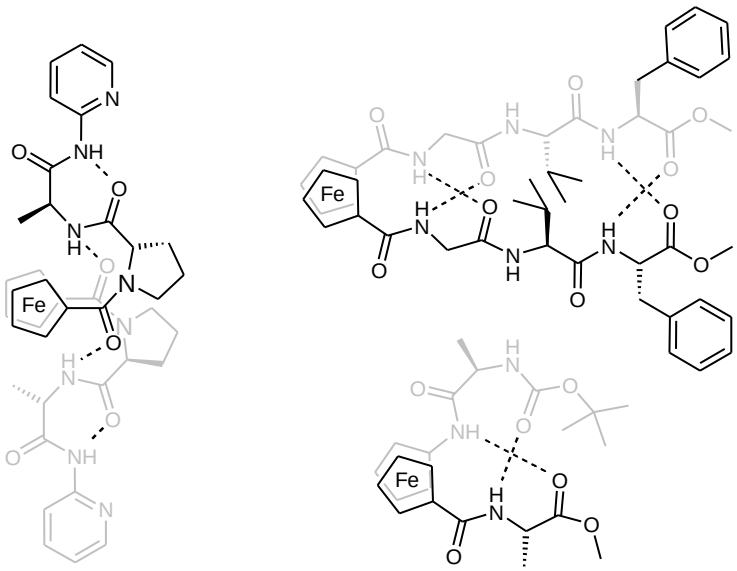
Za induciranje α-uzvojnice često su korišteni derivati piridina i porfirina, kao i koordiniranje metala na ogranke aminokiselina u peptidnom lancu (Slika 3).[14] Koordiniranje imidazolnih prstena histidina na paladij stabilizira konformaciju α-uzvojnice oktapeptida Ac-HAAHHELH-NH_2 (Slika 3b).[15] Spajanjem dvaju susjednih prolina s etilidenskom premosnicom stabilizira formiranje α-uzvojnice u peptidu s 14 aminokiselina u lancu (Slika 3c).[16]



(a) (b) (c)

Slika 3. Inducirane α-uzvojnice. (a) porfirinski templat, (b) stabilizacija koordiniranjem metala, (c) modificirani Pro-Pro kao nukleator α-uzvojnice (preuzeto iz reference 15).

Biokonjugati ferocena s aminokiselinama često su korišteni za induciranje organiziranih struktura s vodikovim vezama.[9,17] Ferocenski diamidi koji sadrže dva peptidna lanca mogu inducirati strukture slične γ-okretu[18], paralelnim[19] i antiparalelnim[20] β-pločama (Slika 4).



Slika 4. Strukture s vodikovim vezama u nekim biokonjugatima ferocena.

2.2. Enantioselektivna kataliza

Enantiomerno čist produkt kemijske reakcije moguće je dobiti na nekoliko različitih načina: razdvajanjem smjese enantiomera, korištenjem enantiomerno čistog reaktanta ili upotrebom prokiralnih supstrata uz kiralni katalizator.[10] Obzirom da su male količine kiralnog katalizatora dovoljne za dobivanje velikih količina enantiomerno čistih spojeva, kataliza je često odabrana metoda kemijske sinteze. Uobičajene reakcije enantioselektivne katalize[10] uključuju prijelaz planarnog ugljikovog atoma u tetraedarski ($sp^2 \rightarrow sp^3$), poput redukcije alkena i ketona te nukleofilne adicije na dvostruku vezu.

Gotovo svi prirodni i farmakološki zanimljivi spojevi sadrže kiralan ugljikov atom pa je enantioselektivna kataliza osobito primjenjena u industriji hrane i lijekova.[21] Oko 80% farmaceutika odobrenih proteklih godina od američke FDA (eng. *Food and Drug Agency*) je kiralno, a 75% je enantiomerno čisto.[22] Prije dvadesetak godina, većina lijekova dobivena je upotrebom kiralnih reaktanata, a samo 20% putem enantioselektivne sinteze, dok je danas ta brojka obrnuta.[21,23]

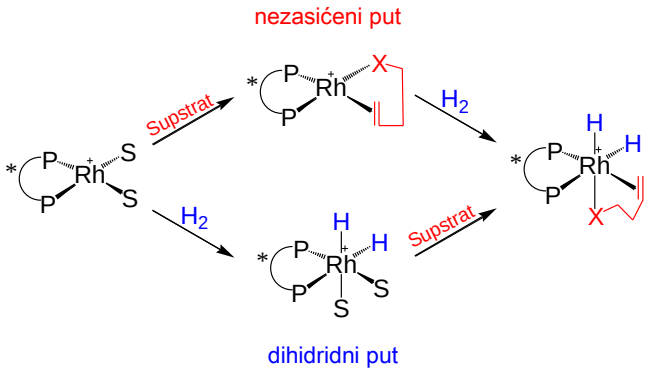
2.2.1. Enantioselektivno hidrogeniranje s rodijem i fosfinima

Zbog velikog broja funkcionalnih skupina koje se mogu hidrogenirati, kao i činjenica da je vodik najčišći reducirajući agens, katalitičko hidrogeniranje spada među najvažnije sintetske metode u kemiji i industriji.[24] Od otkrića Wilkinsonovog katalizatora [$ClRh(PPh_3)_3$] za hidrogeniranje alkena (1966.), fosforni ligandi najčešće su korišteni ligandi u reakcijama homogenog katalitičkog hidrogeniranja. Sedamdesetih godina, enantioselektivno katalitičko hidrogeniranje prvi je put primjenjeno na industrijskoj skali u pripravi L-dihidroksifenilalanina (L-DOPA), korištenog u liječenju Parkinsonove bolesti, za što je W. S. Knowless 2002. dobio Nobelovu nagradu.[25]

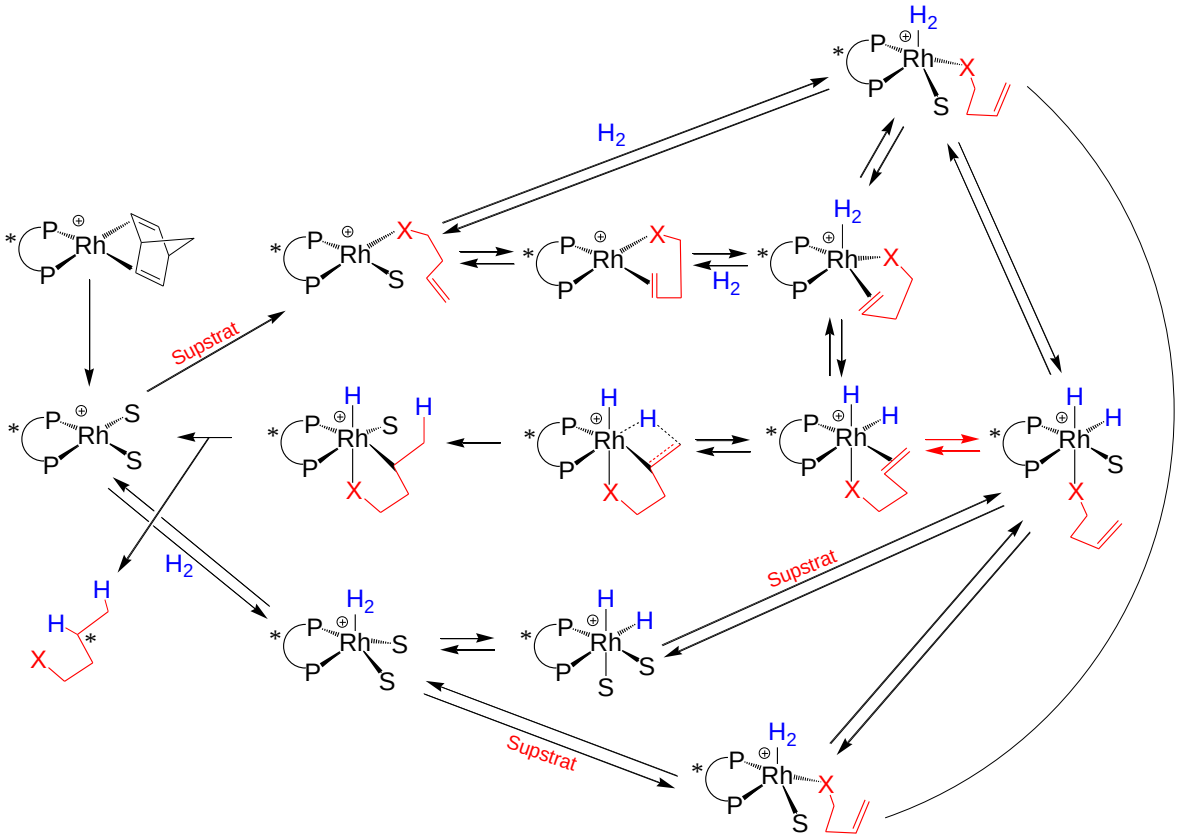
Istraživanje mehanizma enantioselektivnog hidrogeniranja s Rh krajem 1980-ih, pokazalo je da enantioselekivnost (enantiomerni višak, *ee* = 96%) u reakciji homogenog katalitičkog hidrogeniranja metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata kompleksom Rh(I) s bidentatnim DIPAMP ligandom (etan-1,2-diilbis[(2-metoksifenil)fenilfosfan]) potječe od manje zastupljenog dijastereomernog kompleksa sa supstratom. Kao razlog tomu, pripisana je velika razlika u reaktivnosti (580 puta) dvaju kompleksa prema oksidativnoj adiciji vodika. Predložen je mehanizam: (1) koordiniranje supstrata na predkatalitički kompleks; (2) oksidativna adicija vodika; (3) umetanje hidrida u dvostruku vezu supstrata; (4) reduktivna

eliminacija otpuštanjem produkta.[26a] Međutim, kako bi taj mehanizam bio valjan, potrebno je da: (a) brzina hidrogeniranja bude značajno sporija od brzine interkonverzije dijastereomera, (b) korak oksidativne adicije vodika i ostali koraci u reakciji budu reverzibilni, (c) ne postoji preklapanje katalitičkih ciklusa dijastereomera.

Daljnja istraživanja predlažu da se enantiodiskriminirajući korak raznih supstrata odvija u oktaedarskom umjesto u kvadratno-planarnom kompleksu (Slika 5).[26b,c] Do sada su okarakterizirani različiti međuprodukti i ravnoteže u katalitičkom ciklusu (Slika 6).



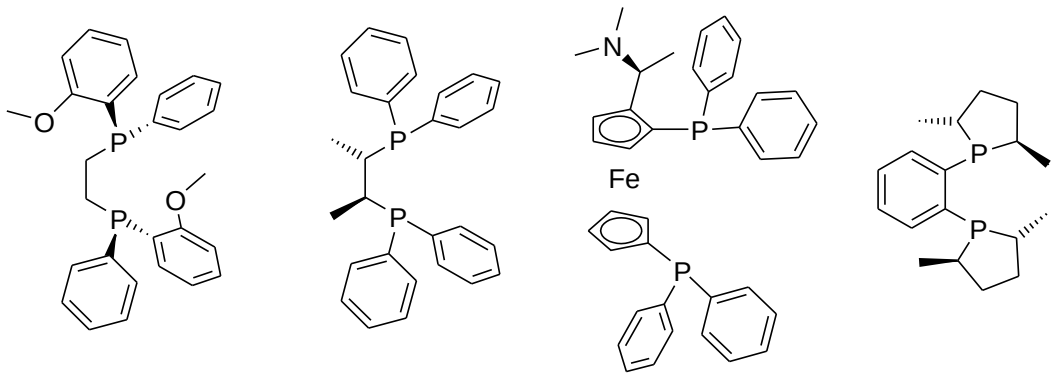
Slika 5. Enantiodiskriminirajući korak određuje koordinacija supstrata u kvadratno-planarnom ili oktaedarskom kompleksu (S = molekula otapala, X = donorni atom).[26b,c]



Slika 6. Okarakterizirani međuprodukti u katalitičkom ciklusu enantioselektivnog hidrogeniranja prop-2-enoatnih estera s kompleksima Rh i fosfina (S = molekula otapala, X = donorni atom).[26b,c]

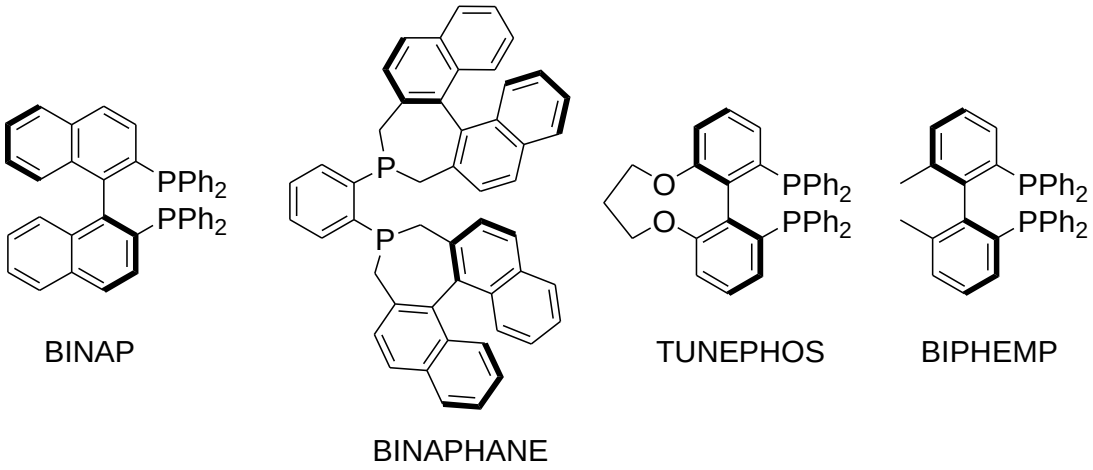
2.2.2. Bidentatni ligandi

Istraživanja enantioselektivnih katalizatora često su usmjerena na upotrebu bidentatnih liganda, obzirom da većinom daju bolje selektivnosti u odnosu na monodentatne zbog smanjene konformacijske fleksibilnosti kompleksa s kelatnim ligandima. Prvi ligandi većinom su sadržavali središnju kiralnost bilo na fosforovom ili ugljikovom atomu (Slika 7) te su upotrebljeni u reakcijama katalitičkog hidrogeniranja dehidroaminokiselina uz Rh(I).[27]



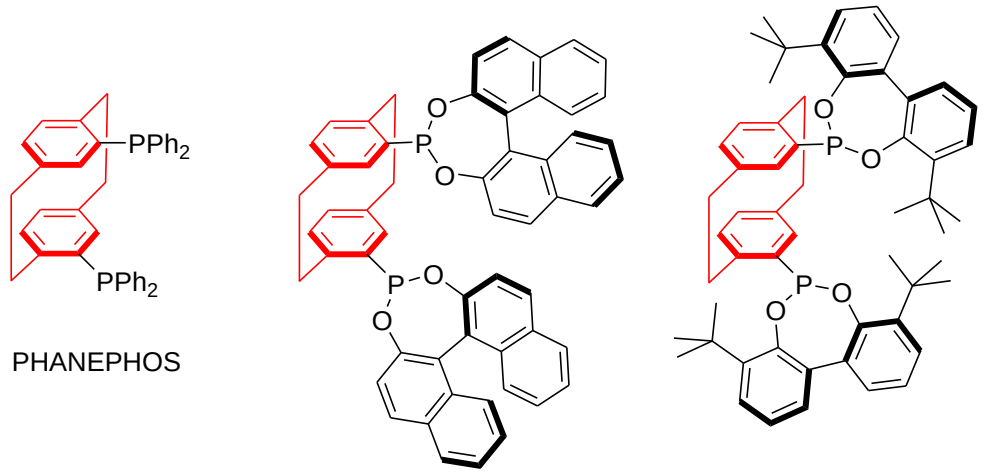
Slika 7. Kiralni bidentatni ligandi sa središnjom kiralnosti.

Nakon otkrića visokoselektivnog binaftilnog liganda BINAP[28] (ee > 99%) u katalitičkom hidrogeniranju derivata α-acetamidoprop-2-enoata, binaftilni i bifenilni motivi često su korišteni u dizajnu bidentatnih liganda (Slika 8).[29] Bidentatni fosfinski ligandi TUNEPHOS s podesivim kelatnim kutom sintetizirani su i upotrebljeni u reakcijama hidrogeniranja β-ketoestera i cikličkih β-(acilamino)prop-2-enoata s Ru(II).[30] Korištenjem diesterske spojnice bifenila različitih duljina (1–6 ugljikovih atoma) ispitan je utjecaj kelatnog kuta liganda na selektivnost reakcije. Ligandi s C_3 i C_4 spojnicom pokazali su se najselektivnijim (ee > 99%) u obje ispitivane reakcije.



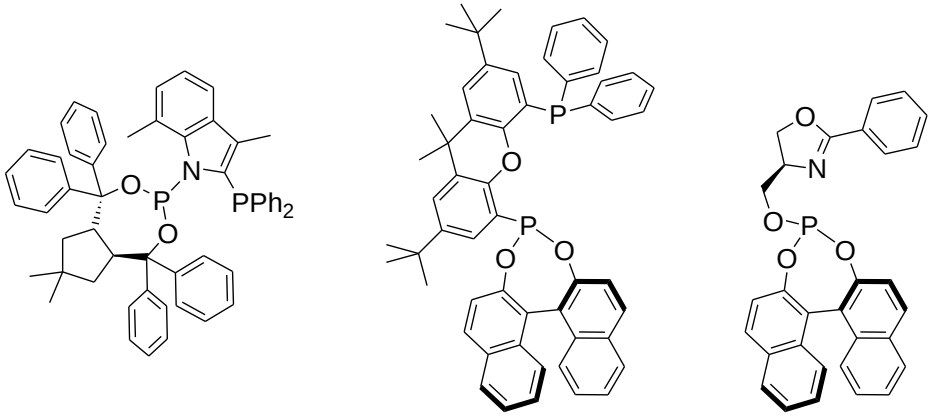
Slika 8. Neki kiralni bidentatni ligandi s osnom kiralnosti.

Bidentatni ligand *PhanePhos* (Slika 9) koji sadrži kiralnu ravninu, sintetiziran je i upotrijebljen u asimetričnom hidrogeniranju dehidroaminokiselina u metanolu uz Rh(I).[31a] Postignuta je izrazito visoka selektivnost (*ee* = 99,6%) i aktivnost, uz potpunu konverziju nekih supstrata za samo 1 h pri temperaturi od –45 °C. Hidrogeniranjem tetrahidropirazina, prekursora inhibitora HIV proteaze, postignuta je selektivnost od *ee* = 86% i potpuna konverzija pri temperaturi –40 °C i tlaku 1,5 bar za 6 h. Do tada, uz BINAP i Et-DuPHOS ligande bili su potrebni drastični uvjeti hidrogeniranja (40 °C, 70 bar, 24 h) te su postignute niže selektivnosti (ee < 60%). Isti ligand upotrebljen je u reakciji hidrogeniranja β-ketosestera uz Ru(II) uz visoku selektivnost (*ee* = 96%).[31b]



Slika 9. Odabrani primjeri planarno-kiralnih bidentatnih liganda s [2.2]paraciklofanskom podjedinicom.[32]

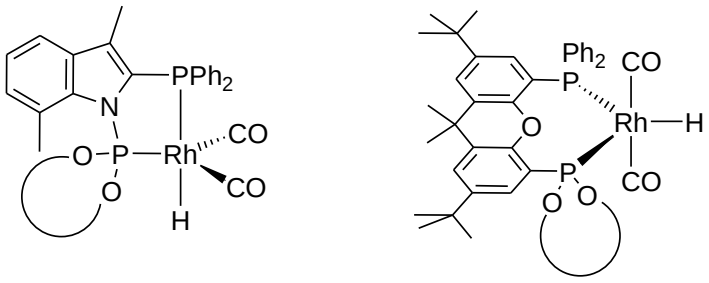
Nesimetrični bidentatni ligandi imaju različitu raspodjelu elektrona na dva donorna atoma što može povoljno utjecati na selektivnost reakcije. Često upotrebljene su kombinacije fosfornih liganda poput fosfina, fosfita, fosfinita, fosfonita, fosfita, fosforamidita kao i dušikovih liganda poput oksazolina, piridina i sličnih (Slika 10).[33]



(a) (b) (c)

Slika 10. Primjeri hibridnih bidentatnih (a) fosfin-fosforamiditnih, (b) fosfin-fosfonitnih i (c) oksazolin-fosfitnih liganda.

Hibridni fosforni ligandi na bazi indola ili ksantena (Slika 10a,b) s različitim kelatnim kutom ispitani su u reakciji enantioselektivne hidroformilacije furana i 3-pirolina uz Rh(I).[34] NMR i IR mjerenjima pokazano je da indolni ligand fosfinskim donorom na Rh koordinira *trans*- u odnosu na hidrid, dok ksantenski ligand koordinira preferirano s oba fosforna donora u ekvatorijalnoj ravnini trigonsko-bipiramidalnog predkatalitičkog kompleksa (Slika 11). U reakciji hidroformilacije furana, ksantenski ligand se pokazao selektivnijim (*ee* = 91%) od indolnog (*ee* = 73%). Ksantenski ligand ispitan u reakciji hidroformilacije 3-pirolina, prekursora β-prolina te je dobiven enantiomerni višak od *ee* = 86%.

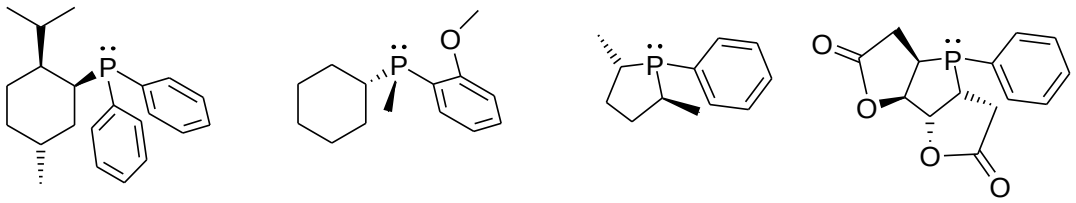


(a) (b)

Slika 11. Uočeni načini koordiniranja (a) indolnog i (b) ksantenskog liganda na Rh(I).

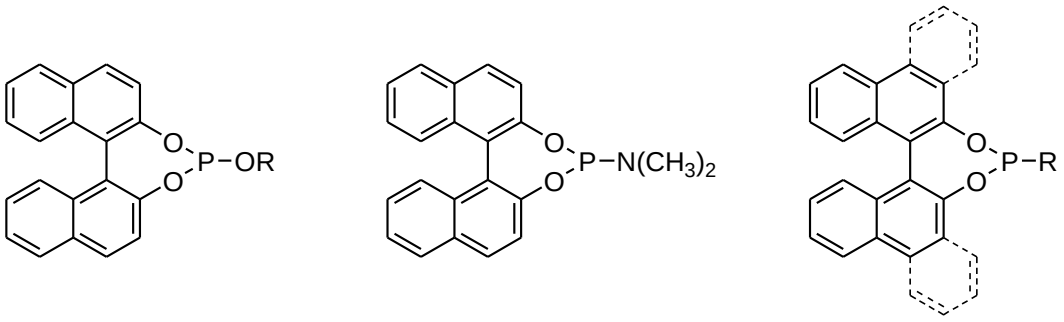
2.2.3. Monodentatni ligandi

Monodentatni ligandi među prvim su korištenim ligandima u asimetričnoj katalizi, no zbog relativno niskih selektivnosti u katalizi, u početku su manje istraživani od bidentatnih (Slika 12).[35] U zadnjih petnaestak godina, od otkrića visokoselektivnih monodentatnih liganda,[36] isti su intezivno istraživani u enantioselektivnim katalitičkim reakcijama. Prednosti u odnosu na bidentatne ligande su jednostavnija sinteza, kao i mogućnost kombinatorijalnog pristupa u katalizi.[36d,38a]



Slika 12. Neki manje selektivni monodentatni fosforni ligandi (*ee* = 50–92%).

Visokoselektivne monodentatne ligande prvi put su gotovo istovremeno pronašli Reetz i sur., de Vries, Feringa i sur., i Orpen, Pringle i sur. 2000. godine, i time pokazali da korištenje bidentatnih liganda nije nužno za postizanje visokih selektivnosti.[36] Binaftilni fosfitni ligandi[36a] (Slika 13a) upotrebljeni su u reakciji katalitičkog hidrogeniranja dimetil-itakonata uz Rh(I). Korištenjem različitih akiralnih supstituenata dobivene su selektivnosti od *ee* = 28,6–97,6%. Uvođenjem kiralnog supstituenta (feniletanola) te optimizacijom reakcijskih uvjeta, postignuta je selektivnost od *ee* = 99,6%. Pokazano je da kiralnost feniletanola nema utjecaj na selektivnost reakcije, kao ni smanjivanje omjera ligand:Rh sa 2:1 na 1:1.

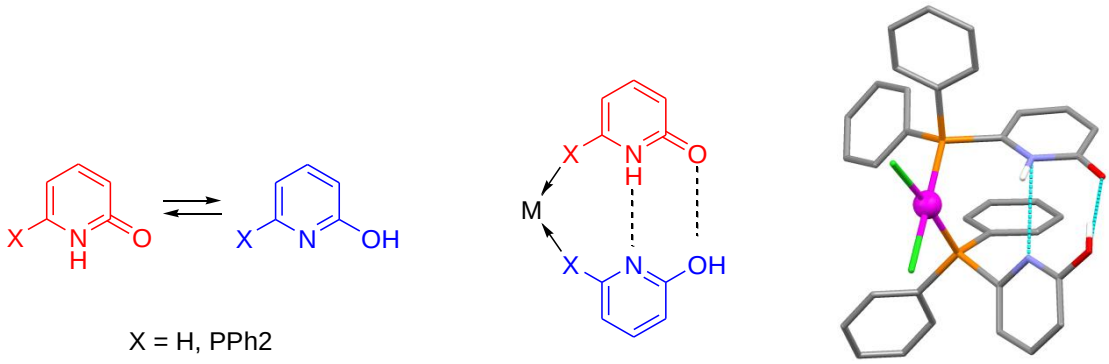


(a) (b) (c)

Slika 13. Visokoselektivni monodentatni ligandi. (a) Reetz i sur.; (b) de Vries, Feringa i sur.; (c) Orpen, Pringle i sur.

Nedugo nakon, Reetz i sur. uvode novi koncept u kombinatornoj asimetričnoj katalizi – upotrebu smjese kiralnih monodentatnih fosfina.[36d] Korišteni su binaftilni derivati fosfonita, fosfita i fosforamidita (Slika 13). Obzirom da je izmjena fosfornih liganda u kompleksu brza, očekuje se statistička raspodjela triju mogućih vrsta u otopini. Ako je kompleks s dva različita liganda aktivniji i selektivniji, moguće je povećati selektivnost u reakciji. Pokazano je da određene kombinacije monodentatnih liganda daju veće selektivnosti u odnosu na upotrebu pojedinačnih liganda (npr. *ee* = 78 do 97 %). Kako bi se smanjio udio manje selektivnog kompleksa s dva ista liganda, mijenjani su međusobni omjeri liganda i pronađen je optimalan iznos od 3 : 1 u korist selektivnijeg liganda.

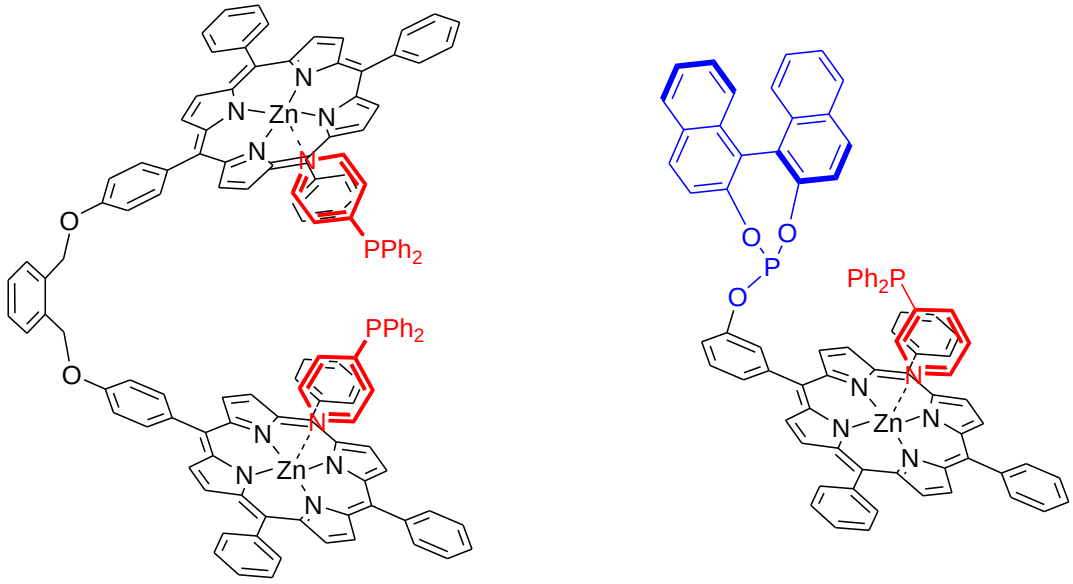
Breit i sur. 2003. koriste samoudruženje piridon/hidroksipiridin tautomera monodentatnih fosfinskih liganda pomoću vodikovih veza, kako bi pripravili supramolekulske bidentatne ligande (Slika 14).[37] Kompleksiranjem s Pt(II) i određivanjem kristalne strukture kompleksa utvrđeno je da su oba tautomera prisutna u kompleksu kao supramolekulski bidentatni ligand, povezan vodikovim vezama. Potom je ligand ispitan u regioselektivnoj hidroformilaciji funkcionaliziranih terminalnih alkena, gdje je pokazao izrazito visoku aktivnost i regioselektivnost prema različitim supstratima (linearni : razgranati produkt = 97 : 3).



Slika 14. Supramolekulski bidentatni ligand. (a) ravnoteža tautomera liganda u otopini; (b) način kompleksiranja liganda; (c) kristalna struktura kompleksa s Pt(II).

Iste godine, Reek i sur. koriste nešto drugačiji pristup dobivanja supramolekulskih bidentatnih liganda, putem cinkovog porfirinskog templata i piridil-fosfinskih liganda (Slika 15a).[38a] Kompleksi su ispitani u reakciji katalitičke hidroformilacije 1-oktena uz Rh(I) uz visoku regioselektivnost (linearni : razgranati produkt = 94 : 6) i katalitičkom enantio-selektivnom hidrogeniranju stirena uz nisku selektivnost (*ee* = 32,6%). Monodentatni analozi liganda pokazali su zanemarivu enantioselektivnost. Ista strategija upotrebljena je i u alilnoj

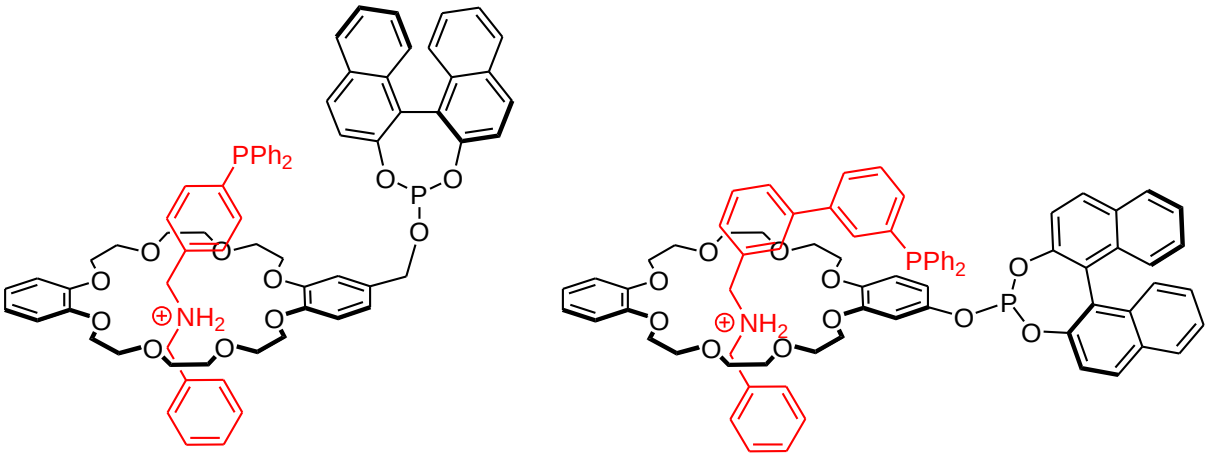
alkilaciji uz paladij (Slika 15b).[38b] Vrlo dobra selektivnost (*ee* = 85%) postignuta je u reakciji alilne alkilacije 1,3-difenilalil acetata s dimetilmalonatom pri sobnoj temperaturi uz binaftilni monodentatni ligand, bez koordiniranog piridil-fosfina na cinku. Provođenjem reakcije pri sniženoj temperaturi (–20 °C), postignuta je odlična selektivnost od *ee* = 97%.



(a) (b)

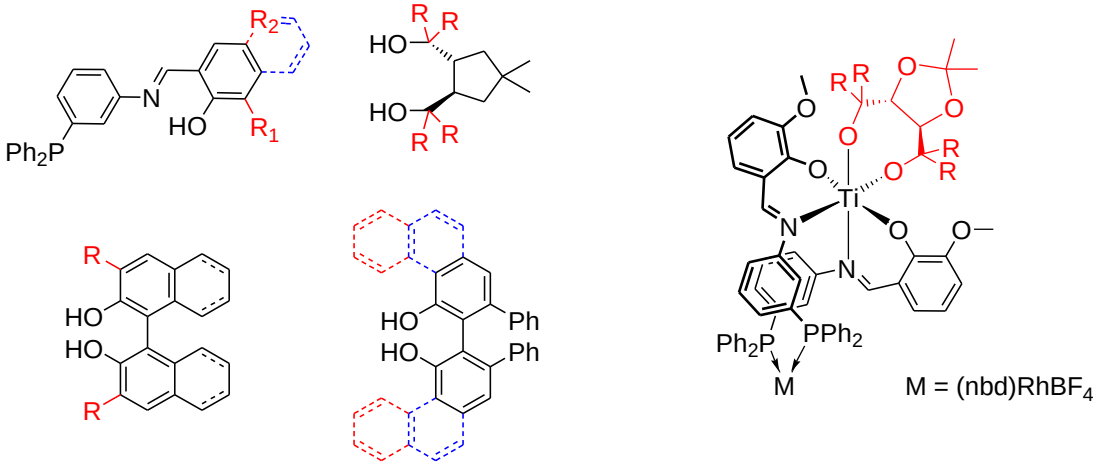
Slika 15. Reprezentativni primjeri bidentatnih supramolekulskih liganda s porfirinom.

Dibenzo[24]kruna-6 s dialkilamonijevim solima tvori 1:1 pseudorotaksane.[39] Kompleksiranjem alkilamonijeve soli fosfinskog liganda s kiralnim kruna derivatom fosfita nastaje supramolekulski bidentatni ligand (Slika 16). Kompleksi liganda i Rh(I) ispitani su u reakciji enantioselektivnog katalitičkog hidrogeniranja enamida te su postignute visoke selektivnosti (*ee* = 96%).[40] Kombinacija kiralnog liganda s trifenilfosfinom koji ne tvori rotaksanski kompleks dala je nisku selektivnost (*ee* = 15%) naglašavajući važnost interakcije dvaju monodentatnih liganda za postizanje visoke selektivnosti.



Slika 16. Supramolekulski ligandi strategijom pseudorotaksana.

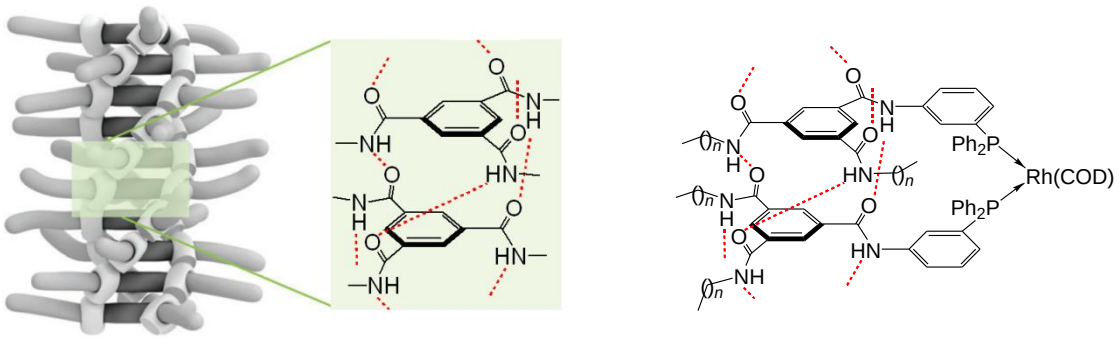
Bimetalni kompleksi Rh i Ti s kiralnimi diolima ispitani su u asimetričnom hidrogeniranju modelnog supstrata, metil-2-(*Z*)-acetamido-3-fenilprop-2-enoata.[41] Korišteni su Rh(I) kao katalitički aktivan metal te Ti(IV) kao strukturni metal (Slika 17b). Dva akiralna monodentatna fosfinska liganda i kiralni diol koordinirani su na Ti tvoreći pri tom kiralni bidentatni ligand. Takvi bidentatni ligandi kompleksirani su s Rh i ispitani u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata. U kombinatorijalnom pristupu različiti fosforni ligandi s kiralnim diolima dali su širok raspon enantioselektivnosti (*ee* = 0–92%). Najuspješnijima su se pokazali kompleksi s diolima koji sadrže voluminozne skupine (fenil, naftil). Relativno velika udaljenost kiralne informacije od katalitički aktivnog Rh(I), primjer je efikasne posredne indukcije kiralnosti.



(a) (b)

Slika 17. (a) Monodentatni akiralni fosforni ligandi, kiralni dioli i (b) pretpostavljena struktura C_1-simetričnog bimetalnog katalitičkog kompleksa u enantioselektivnom hidrogeniranju.

Derivati 1,3,5-benzentrikarboksamida (BTA) često se udružuju u supramolekulske agregate (Slika 18a) te su zadnjih desetak godina intenzivno istraživani u području supramolekulskih polimera.[42] Pokazano je da derivati BTA s aminokiselinama tvore supramolekulske trostruke nano uzvojnice,[43a] upotrebljeni su kao gelatori,[43b] a također i kao tridentatni ligandi.[43c] Upotrebom aminokiselina različite kiralnosti moguće je utjecati na stabilnost supramolekulskih agregata.[43d]



(a) (b)

Slika 18. (a) Supramolekulski jednodimenzijski polimer BTA (preuzeto iz reference 42a i modificirano) i (b) supramolekulski kompleks Rh(I) s trifenilfosfinskim derivatom BTA, primjenjen u katalizi.

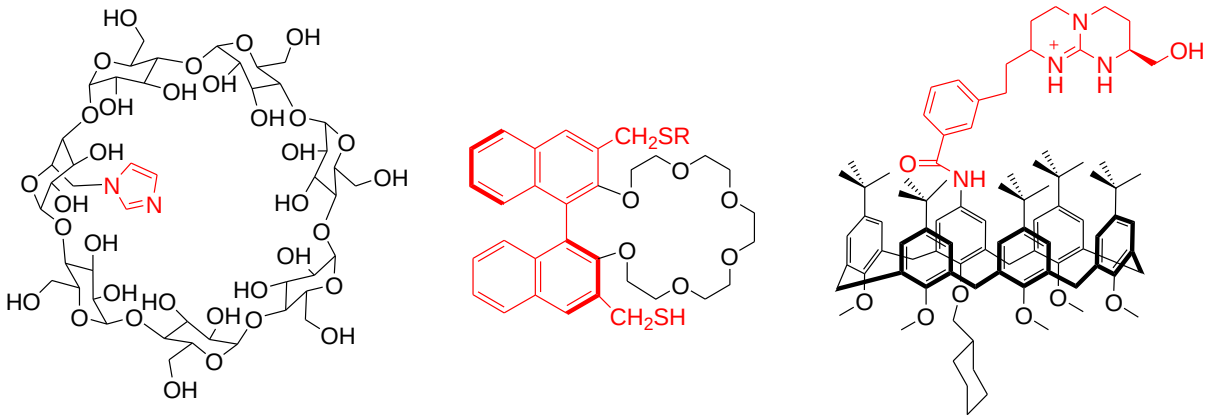
Kompleksi Rh(I) s monodentatnim derivatima trifenilfosfina i BTA koji sadrže kiralne alifatske lance (Slika 18b) upotrebljeni su kao katalizatori u enantioselektivnom hidrogeniranju dimetil-itakonata.[44] Reakcije su provedene u različitim otapalima (diklormetan (DKM), heksan, toluen) te je postignuta selektivnost od *ee* = 82% u heksanu kao otapalu. Korištenjem toluena selektivnost drastično opada (*ee* = 28%), a u DKM dobiven je racemat. Dodatkom monomera BTA koji umjesto trifenilfosfina sadrži alifatski lanac, selektivnost se povećava na *ee* = 88%. Korištenjem akiralnog liganda uz dodatak kiralnih monomera BTA s alifatskim lancima također se postiže selektivnost u reakciji (*ee* = 31%), što ukazuje na to da su supramolekulski agregati odgovorni za induciranje selektivnosti.

2.3. Bioinspirirana enantioselektivna kataliza

U biološkim sustavima enzimi su zaslužni za prevođenje različitih kemijskih spojeva u određene metabolite uz visoku specifičnost i selektivnost. Obzirom na širok raspon supstrata korištenih u kemijskoj industriji, primjena enzima je ograničena. Stoga, organska sinteza nudi fleksibilniji pristup u pripravi (ne)prirodnih spojeva. Različite strategije upotrebljene su u pripravi bioinspiriranih katalizatora, bilo da je katalizator sastavljen dijelom od biomolekula (amino ili nukleinske kiseline) ili svojim oblikom imitira enzim (dendrimeri, makrocikličke molekule, kompleksni spojevi, itd.).[2,3,45]

2.3.1. Organokataliza

Aktivna mjesta u enzimu često su smještena bliže unutrašnjosti (kiralni "džep") koja štiti metal od vode i drugih molekula te steričkim smetnjama omogućava reakciju samo s određenim supstratima, a ujedno i visoku selektivnost enzima. Ciklodekstrini, kaliksareni, krunasti eteri, dendrimeri i razni drugi spojevi kemijski su modificirani i korišteni kao organski katalizatori u različitim kemijskim reakcijama (Slika 19).[46]

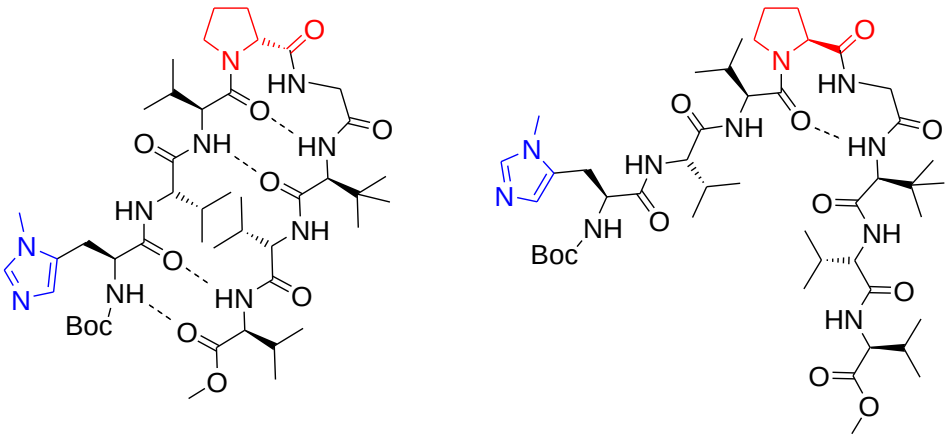


(a) (b) (c)

Slika 19. Primjer modificiranog (a) ciklodekstrina, (b) krunastog etera i (c) kaliksarena za selektivnu katalizu.

Aminokiselina prolin u svom izvornom obliku često je primjenjena u enantioselektivnoj katalizi. Prolin katalizira razne organske reakcije (oksidacija, redukcija, aldolna kondenzacija, Mannichova, Michaelova reakcija, Diels-Alderova kondenzacija, itd.) zahvaljujući svojoj bifunkcionalnosti (i baza i kiselina) te pirolidinskom prstenu koji omogućava katalizu reakcija koje uključuju nastajanje imina ili enamina.[47a]

Kratki peptidi s metiliranim histidinom kataliziraju enantioselektivne reakcije acilacije, fosforilacije, azidacije itd.[47b] Metilirani imidazolni prsten histidina služi kao nukleofil prilikom katalize, dok ostatak peptidnog lanca određuje enantioselektivnost u reakciji. Sekundarna struktura oligopeptida značajno utječe na selektivnost; korištenje D-prolina koji inducira formiranje β-ukosnice, u reakciji kinetičke rezolucije *trans*-1,2-acetamido-cikloheksanola daje veću selektivnost u odnosu na L-prolin (Slika 20).



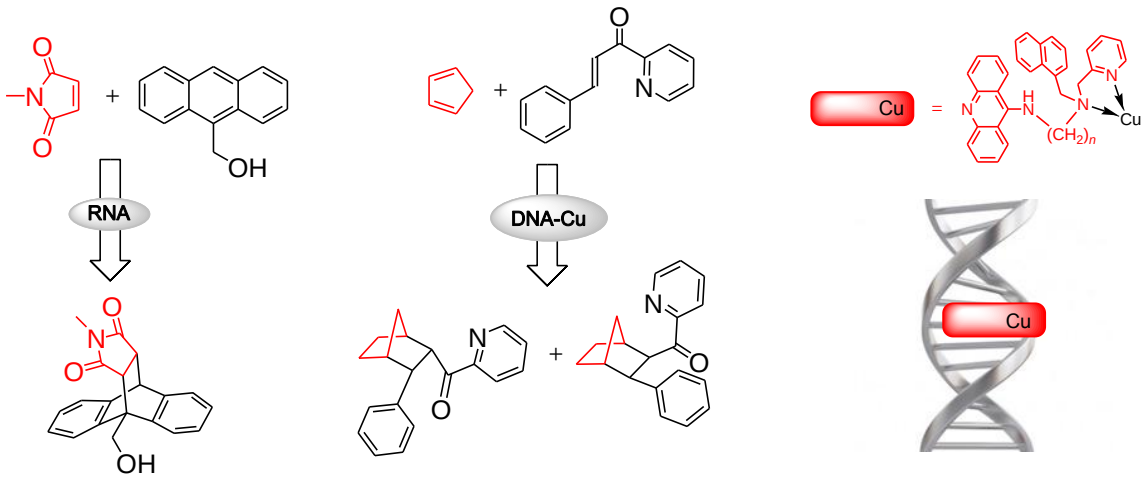
(a) (b)

Slika 20. Promjena sekundarne strukture oligopeptida kada se koriste (a) D-prolin i (b) L-prolin.

2.3.2. Nukleinske kiseline u enantioselektivnoj katalizi

Ribozimi su RNA molekule koje posjeduju katalitičku funkciju. U biološkim sustavima, ribozimi kataliziraju reakcije u kojima je reaktant RNA ili kovalentno vezan supstrat na molekuli RNA. Prvi primjer RNA koja katalizira reakciju dviju manjih molekula nevezanih na RNA molekulu je enantioselektivna Diels-Alderova reakcija derivata antracena s maleimidima (Slika 21a).[48] Sintetizirana molekula RNA od 49 podjedinica dala je izrazito visoku selektivnost u reakciji (*ee* = 95%).

Za razliku od molekula RNA, DNA molekule u prirodi nemaju katalitičku funkciju. Razlog tome je vjerojatno nedostatak hidroksilne skupine deoksiriboze koja može tvoriti vodikove veze s potencijalnim supstratom. Prva reakcija katalizirana molekulom DNA (deoksiribozim) je cijepanje molekule RNA.[49a] Nakon toga, DNA je upotrebljena kao katalizator u različitim reakcijama kovalentnog modificiranja nukleinskih kiselina i ligaciji dviju RNA ili DNA molekula.[49b]



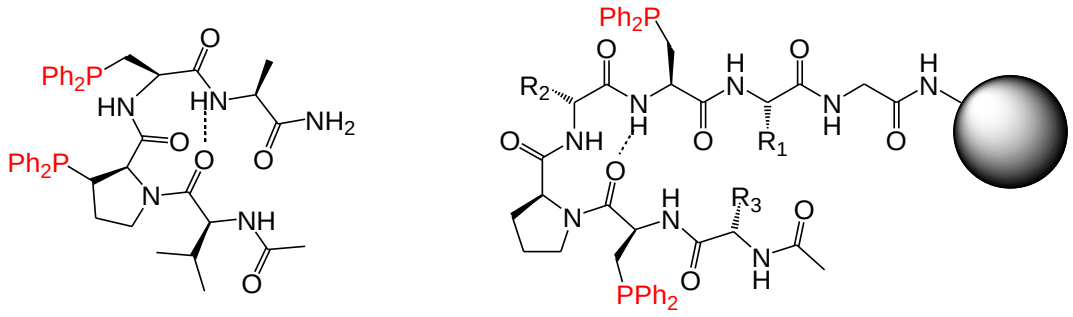
Slika 21. Diels-Adler kondenzacije uz katalizatore (a) RNA i (b) kompleks DNA-Cu. (c) struktura katalizatora s DNA-interkalirajućim Cu(II) kompleksom.

Uzvojnična kiralnost dvostruke uzvojnice DNA može poslužiti kao izvor kiralne informacije u enantioselektivnoj katalizi (Slika 21b). Derivatizacija interkalatora može poslužiti kao metoda dovođenja katalitičkog metala do ciljne DNA.[50] Kompleks bakra(II) povezan alifatskom razmaknicom na DNA interkalator, umetnut je u strukturu dvostruke uzvojnice DNA (Slika 21c) te ispitan u enantioselektivnoj Diels-Adler reakciji cilklopentadiena s azahalkonom u vodi.[49c] Dobivene su selektivnosti *ee* = 5–90%. Unatoč tome što bakar s akiralnim ligandom tvori kiralne komplekse, oba enantiomera zastupljena su podjednako (racemat). Stoga, enantiomerni višak posljedica je samo kiralnosti iz dvostruke DNA uzvojnice.

2.3.3. Peptidni ligandi i umjetni enzimi

Kombiniranje prijelaznih metala s biološkim molekulama poput peptida ili nukleinskih kiselina česta je strategija priprave umjetnih enzima.[3] Metalni centar odgovoran je za katalitičku aktivnost, a biološki dio za selektivnost. Male strukturne promjene u ligandu mogu imati znatan utjecaj na selektivnost reakcije. Stoga, važno je da prilikom istraživanja enantioselektivnih katalizatora postoji mogućnost jednostavnog strukturnog modificiranja unutar serije liganda. Komercijalna dostupnost različitih aminokiselina te jednostavnost kemijske sinteze peptida čini ligande na bazi aminokiselina povoljnim za ispitivanja u enantioselektivnoj katalizi.[3]

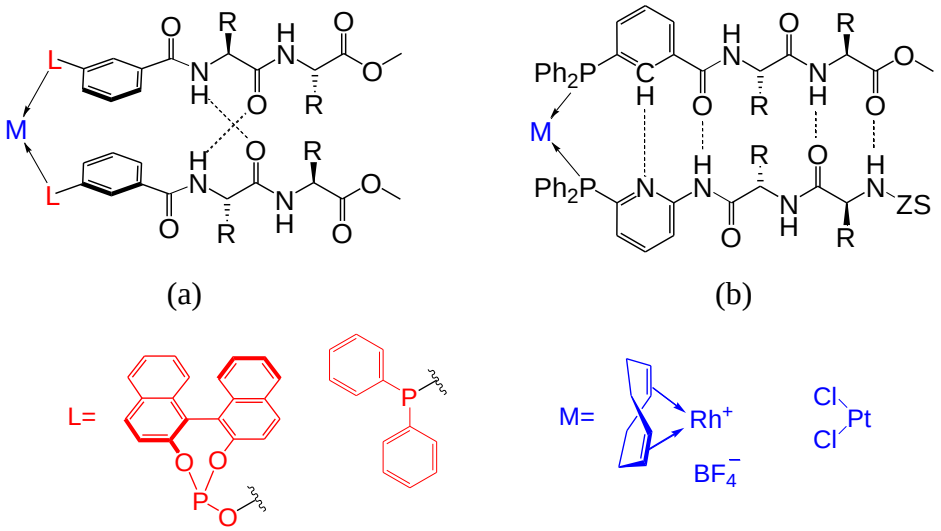
Gilbertson i sur. prvi su upotrijebili sekundarne strukture kraćih peptida kako bi kontrolirali selektivnost katalitičkih enantioselektivnih reakcija.[51] Neprirodne aminokiseline koje sadrže fosforni ligand umetnute su u kratke peptidne lance (Slika 22). Smatanje polipeptidnog lanca tvori definiranu sekundarnu strukturu β-okreta. Obzirom da su korištene kiralne aminokiseline, okruženje katalitičkog metala nakon koordinacije fosfornih liganda postaje kiralno. Peptidni ligandi na nosaču i u otopini ispitani su u reakciji enantioselektivne alilacije uz Pd.[51c] Pokazano je da primarna struktura peptidnog lanca, položaj fosfornog donora u strukturi kao i supstituenti na istom, imaju znatan utjecaj na selektivnost (*ee* = 14–95%).



(a) (b)

Slika 22. Polipeptidni lanci s donorskim fosfornim ligandima, (a) u otopini i (b) na nosaču.

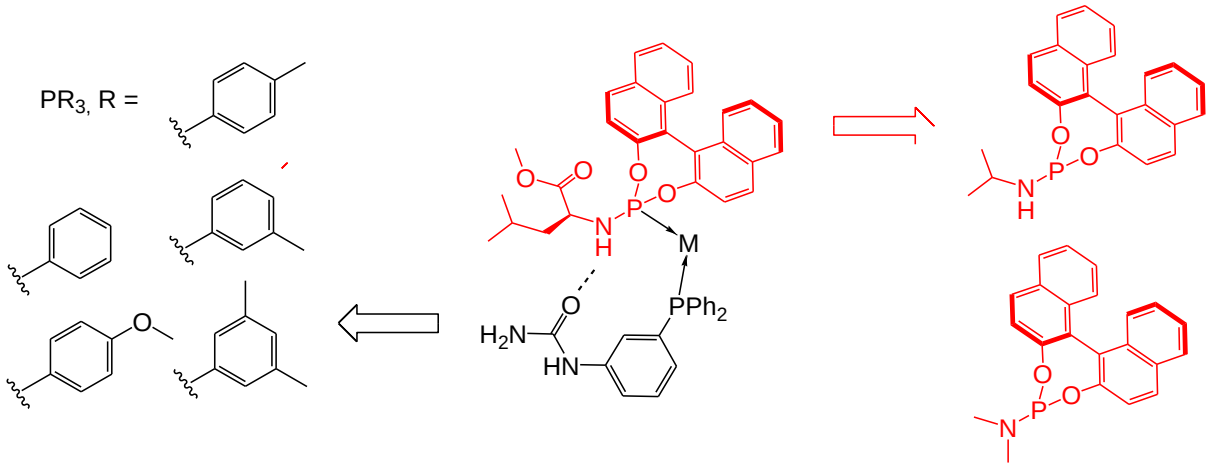
Kiralni monodentatni fosforni ligandi s peptidima su ispitani u reakciji enantioselektivnog katalitičkog hidrogeniranja i hidroformilacije uz Rh(I).[53] Metalni centar ima katalitičku i strukturnu funkciju, obzirom da ujedno i inducira smatanje paralelnih peptidnih lanaca dvaju liganda (Slika 23). U reakcijama hidrogeniranja dobivene su umjerene selektivnosti korištenjem aminokiselina kao jedinog izvora kiralnosti (*ee* = 51%).[53a] Stoga, u strukturu liganda uveden je dodatni binaftilni element (osna kiralnost) blizu katalitičkog centra koji uvelike određuje konfiguraciju produkta kao i selektivnost (*ee* = 99%).



Slika 23. (a) paralelne (*Herrick*)[9] i (b) antiparalelne inducirane sekundarne strukture u kompleksima.

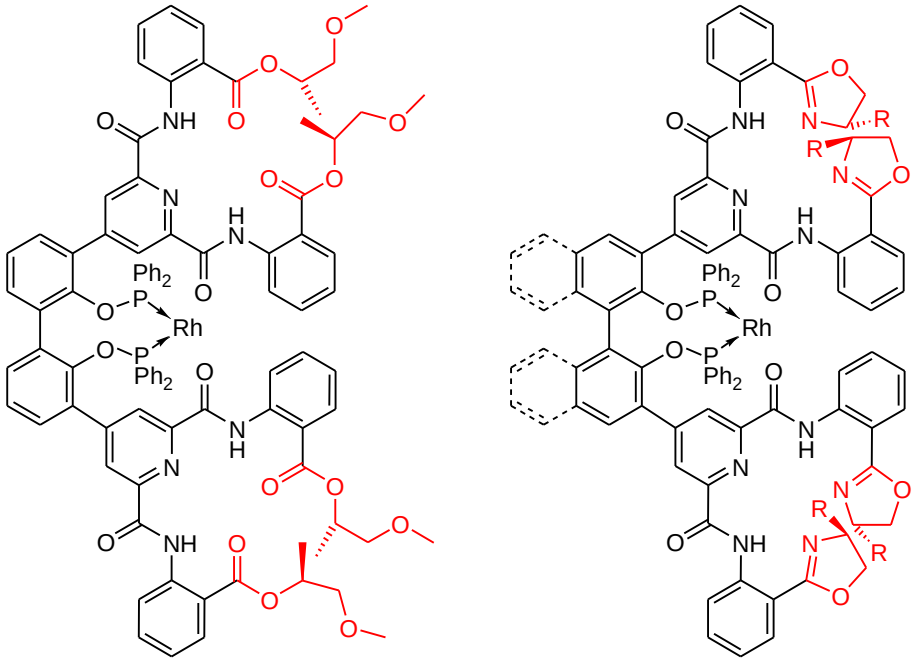
Komplementarni peptidni ligandi na bazi trifenilfosfina i piridina, nakon koordiniranja na metal tvore antiparalelnu β-ploču (Slika 23).[53b] Integriranjem ^{1}H NMR signala kompleksa s Pt(II) određene su konstante ravnoteže nastajanja kompleksa. Smjesa dvaju različitih liganda $\mathbf{L_a}$ i $\mathbf{L_b}$ s Rh(I) ponekad daje gotovo u potpunosti kompleks stehiometrije $\mathbf{ML_aL_b}$ (K = 3229 M^{-1}). Kompleksi s Rh(I) ispitani su u enantioselektivnoj hidroformilaciji stirena. Kompleksi s dva ista liganda sustavno su davali niže selektivnosti od onih s različitim ligandima. Postignuta je maksimalna selektivnost od *ee* = 38%.

Slični kiralni binaftilni ligandi (sa ili bez aminokiseline) u kombinaciji s nekiralnim fosfinskim ligandima ispitani su u reakciji hidrogeniranja 2-hidroksimetilprop-2-enoatnih prekursora farmaceutski važnog Rocheovog estera uz Rh(I).[54] Integriranjem signala ^{31}P NMR (CD_2Cl_2) otopine kompleksa određen je udio kompleksa $\mathbf{ML_aL_b}$. Kod najselektivnijeg katalizatora udio $\mathbf{ML_aL_b}$ kompleksa u smjesi je > 99% (Slika 24) te od 70 do 97% za ostale katalizatore. Pokazana je važnost vodikove veze između dva različita liganda u kompleksu koja stabilizira sustav te omogućava visoku selektivnost (*ee* = 99 %).



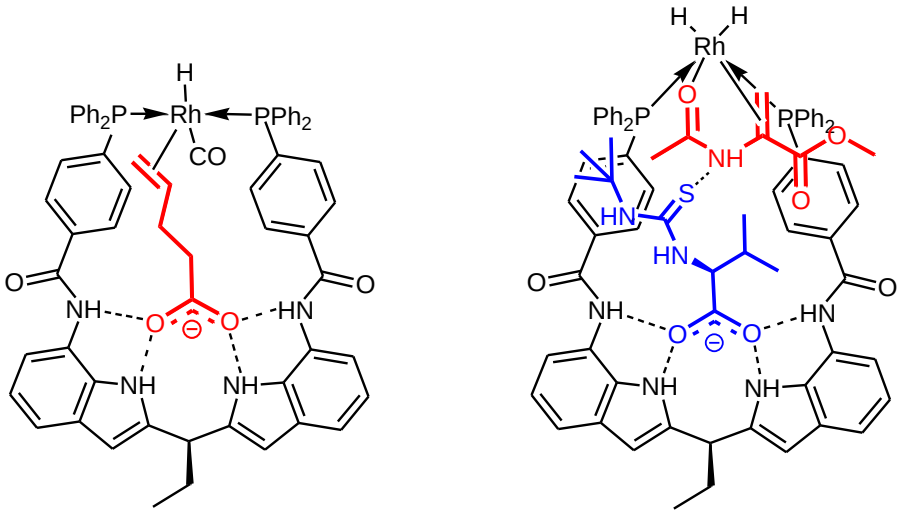
Slika 24. Kombinacije akiralnih i kiralnih liganda ispitanih u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja 2-hidroksimetilprop-2-enoatnih estera s kompleksima Rh(I).

Dendrimerni ligandi s kiralnim esterima i oksazolinima (Slika 25) upotrebljeni su u reakciji hidrogeniranja metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata.[55] Dendrimerne strukture mogu poslužiti kao modeli aktivnih mjesta u enzimima. Pokazano je da odabir supstituenta na oksazolinu bitno utječe na selektivnost. Pomoću vodikovih veza oksazolini stvaraju uzvojničnu kiralnost koja se posrednom indukcijom prenosi do katalitičkog metala. Dobivene su vrlo dobre selektivnosti uz bifenilne ligande s oksazolinima (*ee* = 87%). Izrazito visoka selektivnost (*ee* = 99%) postignuta je upotrebom dodatnog aksijalno kiralnog binaftila.



Slika 25. Primjeri dendrimernih liganda koji oponašaju kiralnu okolinu aktivnog mjesta enzima.

Visoka selektivnost enzima određena je specifičnim interakcijama sa supstratima. Anionski receptor na bazi indola pokazao se visokoselektivnim za karboksilatne i fosfatne anione. Bidentatni ligand dobiven je modifikacijom anionskog receptora s dva fosforna donora (Slika 26a).[57] Takav ligand ima mogućnost prepoznavanja anionskog supstrata te je upotrebljen u reakcijama regioselektivne hidroformilacije alkena. Dobivene su iznimno visoke regioselektivnosti (> 99%) bez enantioselektivnosti. Ligand je upotrebljen u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja 2-acetamidoakrilnih estera uz korištenje anionskih derivata kiralnih aminokiselina kao kofaktora u reakciji (Slika 26b).[58] Strategijom iterativne dekonvolucije,[4a] u samo 9 od ukupno 24 moguće reakcije, pronađen je najselektivniji ligand, derivat tiouree i valina (*ee* = 98%). DFT izračuni pokazali su da kofaktor tvori vodikovu vezu sa supstratom.



(a) (b)

Slika 26. Shematski prikaz katalitičkog kompleksa za reakciju (a) regioselektivne hidroformilacije karboksilata alkena i (b) enantioselektivnog hidrogeniranja uz anionski kofaktor.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Sve reakcije provedene su u običnom kemijskom posuđu. Komercijalne kemikalije korištene su bez daljnjeg pročišćavanja. Upotrebljena otapala bila su *p.a.* čistoće osim ako nije drugačije navedeno. Reakcije su praćene tankoslojnom kromatografijom na Silika-gelu 60 F_{254}. Kromatografsko pročišćavanje spojeva obavljeno je na automatiziranom uređaju za kromatografiju uz predpakirane kolone (silika gel), *ISCO CombiFlash 75*, ili po potrebi korištenjem staklene kolone, uz silika gel kao stacionarnu fazu. Za reakcije pri sniženoj temperaturi korišten je kriostat *Intra-Cooler EK90/MT* (*Thermo Fisher Scientific*) uz etanol ili izopropanol kao rashladni medij.

NMR spektri snimljeni su na *Bruker Avance 300* ili *Bruker Avance 600* spektrometru na 300,13 odnosno 600,13 MHz za ^{1}H, 75,47 odnosno 150,92 MHz za ^{13}C i 242,93 MHz za ^{31}P jezgru. Kemijski pomak, δ/ppm, dan je u odnosu na unutarnji standard TMS, signal otapala ili H_3PO_4 (w = 85%) u ovisnosti o vrsti spektra. Konstante sprege, J, izražene su u Hz. MS spektri snimljeni su na HPLC-MS sustavu (*Agilent Tehnologies 1200*) s *6410 Triple-Quadrupole* masenim spektrometrom. Maseni spektri visoke razlučivosti (HRMS) snimljeni su na MALDI TOF-TOF instrumentu (*Applied Biosystems 4800 plus*). CD spektri snimljeni su na *Jasco J-815* spektrometru u kvarcnoj kiveti (*Suprasil*) debljine 1 cm.

Enantiomerni višak, ee, određen je na uređaju za plinsku kromatografiju *HP 5890*-2 (FID detektor) uz korištenje kiralnih kapilarnih kolona, *Beta Dex* 225 (*Supelco*, 30 m × 0,25 mm × 0,25 μm) ili *L-Chirasill-Val* (*Permabond*, 25 m × 0,25 mm).

Kristalne strukture spojeva snimljene su na *Oxford Diffraction Xcalibur Nova R* uređaju, korištenjem Cu *Kα* zračenja (λ = 1,54184 Å) uz grafitni monokromator, pri sobnoj temperaturi. Program *CrysAlis PRO*, Oxford Diffraction Ltd. (verzija 1.171.33.32), korišten je za prikupljanje, utočnjavanje jedinične ćelije i redukciju podataka. Za rješavanje kristalne strukture korišten je program *SIR2011* (Burla *et al.* 2011), a za utočnjavanje *SHELXL97* (Sheldrick 1997.). Za crtanje slika korišten je program CCDC-Mercury (verzija 3.3).

DFT računi odrađeni su pomoću programskog paketa Gaussian09.[59] Geometrije su optimizirane korištenjem B3LYP funkcionala.[60] Energije elektrona izračunate su korištenjem B3LYP i M06-L funkcionala.[61] Strukture su nacrtane pomoću programa MOLDEN 5.0.[62]

3.2. Opći postupak priprave peptida

3.2.1. Formiranje amidne veze

Fosfinski prekursor ili Boc- zaštićena amino kiselina sa slobodnom karboksilnom skupinom miješani su uz TBTU, HOBt, DIPEA u diklormetanu na 1 h. Potom, dodana je aminokiselina, peptid ili amin sa slobodnom amino skupinom te je reakcijska smjesa miješana preko noći (≈ 15 h). Reakcijska smjesa isprana je zasićenom otopinom $NaHCO_3$, otopinom limunske kiseline (w = 10%), te zasićenom otopinom NaCl. Organski sloj sušen je na Na_2SO_4, uparen i pročišćen kromatografijom.

Ako tetrametilurea kao nusprodukt reakcije u tragovima zaostane u uzorku nakon kromatografije (do w = 15%), istu je moguće odstraniti ponovnim propuštanjem uzorka kroz kolonu silikagela (10 g) uz ispiranje s čistim EtOAc. Produkt se eluira s frontom otapala, dok se tetrametilurea dulje zadržava na koloni.

3.2.2. Uklanjanje Boc- zaštitne skupine

Boc-zaštićen peptid otopljen je u 5 mL smjese TFA/DKM (1:1) i miješan 2 h. Smjesa je uparena do viskoznog ostatka, dodano je 10 mL DKM te je zaostala TFA neutralizirana s DIPEA (≈ 0,5 mL) do prestanka stvaranja bijelog plina. Tako pripravljena otopina koja sadrži aminokiselinu/peptid sa slobodnom amino skupinom upotrebljena je u daljnjim reakcijama.

3.3. Priprava fosfinskih prekursora biokonjugata

3.3.1. 5-jodizoftalna kiselina

Pripravljeno prema literaturi.[63a] 5-aminoizoftalna kiselina (3,60 g, 19,9 mmol) dodana je u otopinu HCl (10 mL konc. HCl, 40 mL H_2O) i miješana nekoliko minuta. Tamnozelena otopina miješana je mehaničkom miješalicom i ohlađena na 0 °C putem termostatirane kupke s etanolom. Potom je jako sporo kapalicom dokapana otopina $NaNO_2$ (1,38 g, 20,1 mmol, 2,5 mL H_2O) uz jako miješanje pazeći da temperatura smjese bude u rasponu 0–5 °C. Mliječna suspenzija je miješana 1 h pri toj temperaturi. Zatim je dokapana otopina KI (13,62 g, 82,1 mmol, 10 mL H_2O) uz održavanje niske temperature. Tokom dokapavanja otopina se pjeni i postaje tamna. Reakcijska smjesa je ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Potom je reakciji dodana otopina Na_2SO_3 (4 g, 10 mL H_2O) za odstranjivanje viška joda te je talog ekstrahiran s 2×50 mL EtOAc. U organski sloj dodano je još 20 mL EtOAc te stavljeno na ultrazvučnu kupelj dok se talog nije otopio. Otopina je potom sušena na Na_2SO_4, produkt istaložen heksanom i otfiltriran preko Büchnerova lijevka i posušen uz vakuum. Dobivena je svijetlosiva krutina. Prinos: 3,33 g (57%). ^{1}H NMR (600,14 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 8,42 (s, 3H), 13,45 (ws, 2H).

3.3.2. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina

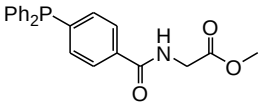
Pripravljeno prema literaturi.[63b] 5-jodizoftalna kiselina (1,69 g, 5,77 mmol), DIPEA (2,84 mL, 17,18 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,5 mg, 0,02 mmol) i difenilfosfin (1,000 mL, 5,75 mmol) dodani su redom u 50 mL acetonitrila (HPLC) te refluksirano preko noći pod atmosferom dušika. Tamna reakcijska smjesa je uparena, a potom još jednom uz dodatak 30 mL EtOAc. Tamnocrvenom smolastom ostatku dodano je 20 mL H_2O te otopina KOH (1,65 g, 10 mL H_2O). Otopina je isprana dietil-eterom (3×30 mL) i zakiseljena s HCl (c = 2 M). Bijela disperzija i crveni koagulat su ekstrahirani dietil-eterom (2×40 mL) te upareni do suhog. Smeđe crveni produkt prekristaliziran je dva puta iz 6 mL vrućeg etanola i 4 mL H_2O, otfiltriran sinter lončićem (G3), ispran hladnom smjesom etanol/voda (1:1) te posušen uz vakuum u atmosferi dušika. Dobiven je bijeli kristalni produkt. Prinos: 966 mg (49%). ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 7.27–7.33 (m, 4H), 7.44–7.47 (m, 6H), 7.96 (dd, 2H, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1.5 Hz), 8.44 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 13.34 (ws, 1H).

3.3.3. 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina

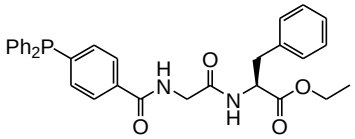
Pripravljeno prema literaturi.[63b] 3-jodobenzojeva kiselina (1,26 g, 5,08 mmol), DIPEA (1,7 mL, 6,05 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,53 mg, 0,02 mmol), i difenilfosfin (0,880 mL, 5,06 mmol) dodani su redom u 50 mL acetonitrila (HPLC čistoće) te refluksirano preko noći pod atmosferom dušika. Tamnosmeđa otopina je uparena. Dodano je 20 mL H_2O te otopina KOH (1 g, 10 mL H_2O). Tamnocrvena otopina je isprana s dietil-eterom (3×30 mL) i zakiseljena s HCl (c = 2 M). Talog je ekstrahiran s dietil-eterom (3×30 mL), sušen na Na_2SO_4 te uparen do suhog. Smeđi produkt (≈ 1,2 g) prekristaliziran je iz 10 mL vrućeg metanola i 5 mL vode. Dobiveni kristalni produkt je otfiltriran sinter lončićem (G3), ispran s 30 mL smjese metanola i vode (2:1) te posušen uz vakuum u atmosferi dušika. Prinos: 901 mg (58%). ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 7,24–7,31 (m, 4H), 7,41–7,46 (m, 6H), 7,46–7,57 (m, 2H), 7,79 (dt, 1H, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,95 (dt, 1H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 13,03 (s, 1H).

3.4. Biokonjugati 4-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline

*3.4.1. Priprava Liganda **A1** i **A2***

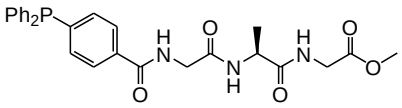


A1a. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (312,8 mg, 1,02 mmol), HOBt (150,7 mg, 1,11 mmol), TBTU (321,5 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,660 mL, 3,99 mmol), H-Gly-OMe × HCl (135,7 mg, 1,08 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,42, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos: 303,6 mg (79 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 3,80 (3H, s), 4,24 (d, 2H, J = 5 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,28–7,37 (m, 10H), 7,75 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 41,87 (2), 52,60 (OMe), 127,07 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,81 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3'), 129,24 (4'), 133,69 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,78 (4), 134,03 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 136,41 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1), 142,79 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,27 (5), 170,56 (G1). ESI-MS (m/z): 378 ($M+H^+$, 100 %), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –4,98, ESI-MS (m/z): 378 ($M+H^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 378,1253 ($C_{22}H_{20}NO_3P + H^+$), izmjereno 378,1263. Kristali pogodni za difrakciju X-zraka na jediničnom kristalu dobiveni su hlapljenjem EtOAc/heksan otopine liganda (Tablica 1).

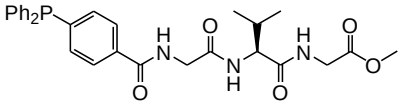


A1b. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (115,8 mg, 0,39 mmol), HOBt (57,2 mg, 0,42 mmol), TBTU (126,6 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,192 mL, 1,16 mmol), H-Gly-Phe-OMe (130 mg, 0,39 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,23, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos: 136,5 mg (69 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 3,09 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,16 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,10 (d, 2H, J = 5 Hz), 4,89 (ddd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = J_3 = 6 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,06–7,09 (m, 2H), 7,19–7,24 (m, 3H), 7,29–7,38 (m, 12H), 7,70–7,74 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): 37,95 (^{2}F3), 43,66 (^{1}G2), 52,58 (OMe), 53,43 (^{2}F2), 127,13 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3) ,127,33 (^{2}F7), 128,77 (^{2}F5), 128,82 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,26 (4'), 129,32 (^{2}F6), 133,51 (4), 133,63 (d, $^2J_{CP}$ = 18,5 Hz, 2), 134,03 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 135,71 (^{2}F4), 136,35 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,85 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,48 (5),

168,70 (^{1}G1), 171,76 (^{2}F1). ESI-MS (*m*/*z*): 525 (M+H$^+$, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 525,1938 ($C_{31}H_{29}N_2O_4P + H^+$), izmjereno 525,1931.

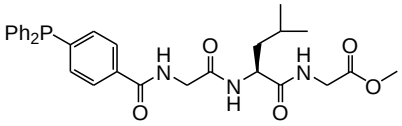


A1c. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (70,8 mg, 0,23 mmol), HOBt (33,3 mg, 0,25 mmol), TBTU (70,3 mg, 0,22 mmol), DIPEA (0,150 mL, 0,91 mmol), H-Gly-Ala-Gly-OMe (0,22 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,08, EtOAc/heksan = 9/1). Prinos: 56,2 mg (50 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,41 (d, J = 7 Hz, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H, J_1 = 17 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 4,05 (dd, 1H, J_1 = 17 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 4,11 (dd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,17 (dd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,57 (pseudo kvintet, J = 7 Hz), 6,81 (t, J = 5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,29–7,36 (m, 12H), 7,75 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,12 (^{2}A3), 41,30 (^{3}G2), 43,81 (^{1}G2), 49,11 (^{2}A2), 52,47 (OMe), 127,21 (d, $^3J_{CP}$ = 5,5 Hz, 3), 128,81 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 133,42 (4), 133,55 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 134,03 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 136,32 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1), 142,88 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,87 (5), 169,38 (^{3}G1), 170,37 (^{1}G1), 172,73 (^{2}A1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –4,89, ESI-MS (*m*/*z*): 506 (M+H$^+$, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 506,1839 ($C_{27}H_{28}N_3O_5P + H^+$), izmjereno 506,1827.

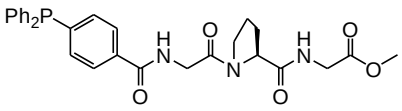


A1d. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (120,0 mg, 0,39 mmol), HOBt (52,4 mg, 0,39 mmol), TBTU (120,3 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,260 mL, 1,57 mmol), Boc-Gly-Val-Gly-OMe (135,2 mg, 0,39 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,18, DKM/MeOH = 95/5). Prinos: 62,2 mg (30 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,95 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 7 Hz), 2,15–2,20 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97–4,05 (m, 2H), 4,14–4,21 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 5 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,29–7,37 (m, 12H), 7,75 (d, 2H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,20, 19,33 (^{2}V4, ^{2}V4'), 31,08 (^{2}V3), 41,27 (^{1}G2), 43,92 (^{3}G2), 52,43 (OMe), 58,84 (^{2}V2), 127,26 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3), 128,82 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,25 (4'), 133,59 (4), 133,59 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 134,04 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz,

2'), 136,41 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,79 (d, $^{1}J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,86 (5), 169,65 (^{3}G1), 170,25 (^{1}G1), 171,66 (^{2}V1). ESI-MS (*m*/*z*): 534 (M+H^{+}, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 532,2152 ($C_{29}H_{32}N_3O_5P$ + H^{+}), izmjereno 532,2150.

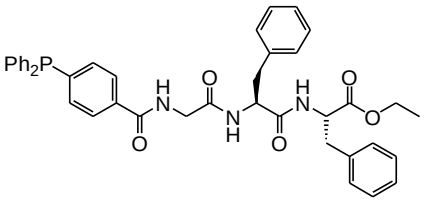


A1e. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (98,7 mg, 0,32 mmol), HOBt (46,1 mg, 0,34 mmol), TBTU (100,8 mg, 0,31 mmol), DIPEA (0,210 mL, 1,27 mmol), H-Gly-Leu-Gly-OMe (0,32mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/Hex gradijent (TLC: R_f = 0,32, EtOAc/Hex = 9/1). Prinos: 107,0 mg (62 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,90 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,54–1,59 (m, 1H), 1,63–1,74 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,96 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,02 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 4,12 (dd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,18 (dd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,52–4,56 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 5 Hz), 4,29–4,35 (m, 12H), 7,75 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 22,07, 22,99 (^{2}L5, ^{2}L5'), 24,87 (^{2}L4), 40,95, 41,29 (^{2}L3, ^{3}G2), 43,91 (^{1}G2), 51,96 (^{2}L2), 52,49 (OMe), 127,19 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,83 (d, $^{3}J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,27 (4'), 133,45 (4), 133,61 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 134,04 (d, $^{3}J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 136,34 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,94 (d, $^{1}J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,82 (5), 169,44, 170,30 (^{1}G1, ^{3}G1), 172,35 (^{2}L1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –4,90, ESI-MS (*m*/*z*): 548 (M+H^{+}, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 548,2308 ($C_{30}H_{34}N_3O_5P$ + H^{+}), izmjereno 548,2318.

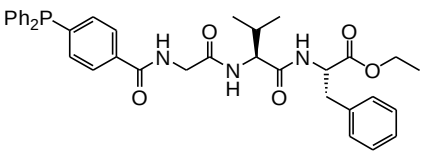


A1f. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (122,2 mg, 0,40 mmol), HOBt (55,0 mg, 0,47 mmol), TBTU (128,9 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,270 mL, 1,63 mmol), Boc-Gly-Val-Gly-OMe (135,2 mg, 0,39 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/EtOH gradijent (TLC: R_f = 0,08, EtOAc/heksan = 9/1). Prinos: 183,6 mg (86 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,89–2,26 (m, 3H), 2,38–2,45 (m, 1H), 3-45–3,54 (m, 1H), 3,61–3,68 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 4,01 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,22 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 4 Hz), 4,29 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,64 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz), 7,18–7,21 (m, 2H), 7,28–

7,37 (m ,12H), 7,77 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 41,37 (^{2}P4), 27,86 (^{2}P3), 41,36 (^{3}G2), 42,68 (^{1}G2), 46,63 (^{2}P5), 52,47 (OMe), 60,23 (^{2}P2), 127,12 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,80 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,23 (4'), 133,64 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,83 (4), 134,02 (d, $^3J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 136,42 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,58 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,22 (5), 168,53 (^{1}G1), 170,29 (^{3}G1), 171,14 (^{2}P1). ESI-MS (*m*/*z*): 532 (M+H$^+$, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 532,1995 ($C_{29}H_{30}N_3O_5P$ + H$^+$), izmjereno 532,2001.

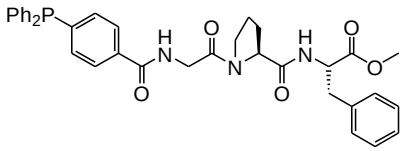


A1g. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (90,5 mg, 0,30 mmol), HOBt (40,8 mg, 0,30 mmol), TBTU (92,5 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,200 mL, 1,21 mmol), Boc-Gly-Phe-Phe-OEt (149,5 mg, 0,43 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (30 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,38, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos: 100 mg (49 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,95–3,11 (m, 4H), 4,02 (d, 2H, J = 5 Hz), 4,11 (q, 2H, J = 7 Hz), 4,62–4,69 (m, 1H), 4,71–4,77 (m, 1H), 6,34 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 5 Hz), 6,98–7,01 (m, 2H), 7,13–7,38 (m, 20H), 7,71 (d, 2H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 14,20 (CH_3), 38,07, 38,22 (^{3,2}F3), 43,71 (^{1}G1), 53,56, 54,55 (^{3,2}F2), 61,63 (OCH_2), 127,12, 127,16 (^{3,2}F7), 127,26 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,58, 128,73 (^{3,2}F5), 128,83 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3), 129,27 (4'), 129,39, 129,44 (^{3,2}F6), 133,51 (4), 133,61 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 134,05 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 135,92, 136,40 (^{3,2}F4), 136,41 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,88 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,57 (5), 169,08 (^{1}G1), 170,37 (^{2}F1), 171,14 (^{3}F1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –5,30, ESI-MS (*m*/*z*): 686 (M+H$^+$, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 686,2778 ($C_{41}H_{40}N_3O_5P$ + H$^+$), izmjereno 686,2797.



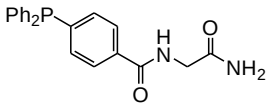
A1h. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (147,7 mg, 0,48 mmol), HOBt (65,4 mg, 0,48 mmol), TBTU (150,9 mg, 0,47 mmol), DIPEA (0,310 mL, 1,88 mmol), Boc-Gly-Val-Phe-OEt (263,1 mg, 0,59 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/heksan

gradijent (TLC: R_f = 0,17, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos: 265,3 mg (86 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,87 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,04–2,15 (m, 1H), 3,02–3,15 (m, 2H), 4,10–4,17 (m, 2H + 2H), 4,29 (dd, 1H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 4,84 (pseudo-q, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,04–7,37 (m, 12H + 1H), 7,76 (d, 2H, J = 7,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$): 14,16 (^{3}F9), 18,15, 19,23 (^{2}V4), 31,29 (^{2}V3), 38,01 (^{3}F3), 43,73 (^{1}G2), 53,33 (^{3}F2), 58,61 (^{2}V2), 61,61 (^{3}F8), 127,15 (^{3}F7), 127,29 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,59 (^{3}F5), 128,79 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,22 (4'), 129,38 (^{3}F6), 133,54 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,68 (4), 134,00 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'),135,96 (^{3}F4), 136,40 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1), 142,61 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,62 (5), 169,26 (^{1}G1), 170,84 (^{2}V1), 171,42 (^{3}F1). ESI-MS (m/z): 445,2 (M – 192), 638,3 (M+H$^+$, 100 %), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –6,05, ESI-MS (m/z): 638 (M+H$^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 638,2778 ($C_{37}H_{40}N_3O_5P$ + H$^+$), izmjereno 638,2797.

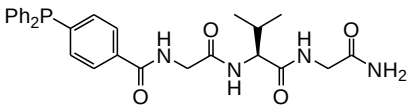


A1j. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (64,2 mg, 0,21 mmol), HOBt (30,4 mg, 0,22 mmol), TBTU (61,8 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,140 mL, 0,85 mmol), Boc-Gly-Pro-Phe-OMe (263,1 mg, 0,59 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/heksan gradijent, Prinos: 107,5 mg (83 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,78–1,88 (m, 1H), 1,94–2,03 (m, 2H), 2,34–2,41 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 7,5 Hz), 3,21 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 3,37 (pseudo-t, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,02 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 3,8 Hz), 4,18 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 4,2 Hz), 5,58 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,87 (pseudo-q, 1H), 7,07–7,39 (m, 19H), 7,79 (d, 2H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 24,80 (^{2}P4), 27,19 (^{2}P3), 37,93 (^{3}F3), 42,64 (^{1}G2), 46,37 (^{2}P5), 52,50 (OMe), 53,12 (^{3}F2), 60,08 (^{2}P2), 127,14 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 127,16 (^{3}F7), 128,47 (^{3}F5), 128,83 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,24 (4'), 129,33 (^{3}F6), 133,72 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,98 (4), 134,06 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2'), 136,24 (^{3}F4), 136,51 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,70 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,09 (5), 168,27, 170,22 (^{1}G1, ^{2}P1), 171,99 (^{3}F1). ESI-MS (m/z): 660 (M+K$^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 622,2465 ($C_{36}H_{36}N_3O_5P$ + H$^+$), izmjereno 622,2477.

Lig-Gly-NH_2, **A2a**. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (205,5 mg, 0,67 mmol), HOBt (90,6 mg, 0,67 mmol), TBTU (203,9 mg, 0,64 mmol), DIPEA (0,430 mL, 2,60 mmol), H-Gly-NH_2 × HCl (84,2 mg, 0,76 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,3, DKM/MeOH = 10/0,6). Prinos: 180,3 mg (78 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 4,17 (d, 2H, J = 5 Hz), 5,49 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,96 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,28–7,38 (m, 12H), 7,75 (d, 2H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 42,41 (^{1}G2), 127,53 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,90 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,25 (4'), 132,79 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,41 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 134,40 (4), 136,05 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 140,75 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1'), 165,99 (5), 170,92 (^{1}G1). ESI-MS (m/z): 363,3 ($M+H^+$, 100 %); MALDI-HRMS (m/z): izračunato 363,1257 ($C_{21}H_{19}N_2O_2P+H^+$), izmjereno 363,1258.

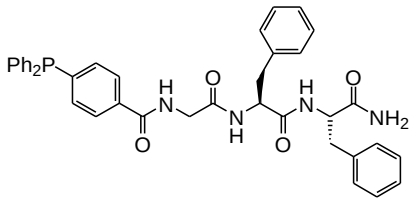


A2b. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (112,2 mg, 0,37 mmol), HOBt (47,5 mg, 0,35 mmol), TBTU (113,2 mg, 0,35 mmol), DIPEA (0,235 mL, 1,42 mmol), H-Gly-Phe-NH_2 (0,36 mmol) DKM (40 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,6, DKM/MeOH = 9/1). Prinos 141,0 mg (79 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 2,81 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 9 Hz), 3,03 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 5 Hz), 3,77 (dd, 1H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,90 (dd, 1H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 6 Hz), 4,45 (ddd, 1H, J_1 = J_2 = 9 Hz, J_3 = 5 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,14–7,17 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,26–7,32 (m, 6H), 7,38 (s, 1H), 7,41–7,43 (m, 6H), 7,84–7,86 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 6 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 37,46 (^{2}F3), 42,70 (^{1}G2), 53,76 (^{2}F2), 126,21 (^{2}F7), 127,51 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,04 (^{2}F5), 128,91 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,14 (^{2}F6), 129,28 (4'), 132,84 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,43 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 134,20 (4), 136,01 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 137,96 (^{2}F4), 140,93 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1'), 166,17 (5), 168,66 (^{1}G1), 172,84 (^{2}F1). ESI-MS (m/z): 510,3 ($M+H^+$, 100 %); MALDI-HRMS (m/z): izračunato 510,1941 ($C_{30}H_{28}N_3O_3P+H^+$), izmjereno 510,1937.

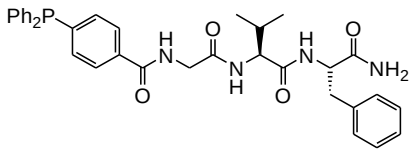


A2d. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (189,1 mg, 0,62 mmol), HOBt (82,5 mg, 0,61 mmol), TBTU (169,9 mg, 0,53 mmol), i DIPEA (0,400 mL, 2,42 mmol), H-Gly-Val-Gly-NH_2

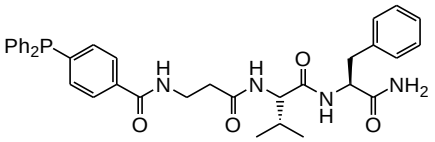
(0,61 mmol), DKM (40 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,64, DKM/MeOH = 9/1), dva puta pročišćavan. Prinos: 43,4 mg (16 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,98 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,99 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,09–2,20 (m, 1H), 4,14 (d, 2H, J = 5 Hz), 4,25–4,39 (m, 2H), 4,45 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 6 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,31–7,39 (m, 12H), 7,43 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 4,75 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,36, 19,32 (^{2}V4, ^{2}V4'), 31,37 (^{2}V3), 42,89 (^{1}G2), 44,03 (^{3}G2), 59,14 (^{2}V2), 133,39 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 133,58 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,28 (4'), 133,39 (4), 133,58 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 134,04 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 136,31 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 142,93 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 167,93 (5), 169,75 (^{3}G1), 171,72, 171,90 (^{1}G1, ^{2}V1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –5,25, ESI-MS (m/z): 519,2 ($M+H^+$); MALDI-HRMS (m/z): izračunato 519,2156 ($C_{28}H_{31}N_4O_4P+H^+$), izmjereno 519,2151.



A2g. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (78,1 mg, 0,26 mmol), HOBt (33,5 mg, 0,25 mmol), TBTU (84,4 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,165 mL, 1,00 mmol), H-Gly-Phe-Phe-NH_2 (0,25 mmol), DKM (40 mL). Zbog geliranja DKM, nije provedeno ispiranje. *Kromatogr*afija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,4, DKM/MeOH = 9/1). Frakcije s produktom su uparene te je dva puta dodano 5 mL heksana i upareno kako bi azeotropno otparili DKM zaostao unutar gela. Prinos 95,6 mg (57 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 2,74–3,09 (m, 4H), 3,75 (dd, 1H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,91 (dd, 1H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 6 Hz), 4,39–4,51 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,14–7,33 (m, 17H), 7,43–7,44 (m, 6H), 7,86 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,80 (t, 1H, J = 5,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 37,25 (^{3}F3), 37,41 (^{2}F3), 42,69 (^{1}G2), 53,93, 54,06 (^{3,2}F2), 126,20 (^{2}F7), 126,23 (^{3}F7), 127,50 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 127,99 (^{2}F5), 128,08 (^{3}F5), 128,90 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,11 (^{2}F6), 129,16 (^{3}F6), 129,26 (4'), 132,81 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,43 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 136,00 (4), 136,01 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 137,64 (^{2}F4), 137,90 (^{3}F4), 137,96 (^{2}F4), 140,96 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1'), 166,23 (5), 169,02 (^{1}G1), 170,63 (^{2}F1), 172,69 (^{3}F1). ESI-MS (m/z): 657,4 ($M+H^+$); MALDI-HRMS (m/z): izračunato 657,2625 ($C_{39}H_{37}N_4O_4P+H^+$), izmjereno 567,2621.

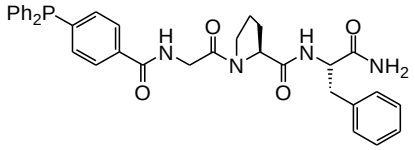


A2h. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (85,1 mg, 0,28 mmol), HOBt (43,5 mg, 0,32 mmol), TBTU (92,1 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,185 mL, 1,12 mmol), H-Gly-Val-Phe-NH_2 (0,31 mmol), DKM (40 mL), Zbog geliranja DKM, nije provedeno ispiranje. *Kromatogr*afija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,4, DKM/MeOH = 9/1), Frakcije s produktom su uparene te je dva puta dodano 5 mL heksana i upareno kako bi azeotropno otparili DKM zaostao unutar gela. Potom je ostatak otopljen u DKM/MeOH (20 mL) te je dodano 30 mL vode. DKM i MeOH su upareni a preciptat otfiltriran i ispran s vodom te posušen uz vakuum. Prinos: 35,8 mg (21 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,70 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,79 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,92–1,97 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 9,5 Hz), 3,05 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 5 Hz), 3,87 (dd, 1H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,97 (dd, 1H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 4,09 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 8 Hz), 4,41 (ddd, 1H, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 8,5 Hz, J_3 = 5 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,14–7,18 (m, 1H), 7,226 (s, 2H), 7,233 (d, 2H, J = 1 Hz), 7,27–7,32 (m, 6H), 7,42–7,44 (m, 6H), 7,85–7,87 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,85 (t, 1H, J = 6 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 17,60, 19,09 (^{2}V4, ^{2}V4'), 30,18 (^{2}V3), 37,25 (^{3}F3), 42,85 (^{1}G2), 53,93 (^{3}F2), 58,09 (^{2}V2), 126,21 (^{3}F7), 127,49 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,08 (^{3}F5), 128,93 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,06 (^{3}F6), 129,29 (4'), 132,88 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,46 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 134,172 (4),135,98 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 138,02 (^{3}F4) 140,99 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1'), 166,47 (5), 169,53 (^{1}G1), 170,56 (^{2}V1), 172,87 (^{3}F1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: –6,77, ESI-MS (m/z): 609,3 ($M+H^+$); MALDI-HRMS (m/z): izračunato 609,2625 ($C_{35}H_{37}N_4O_4P+H^+$), izmjereno 609,2631.

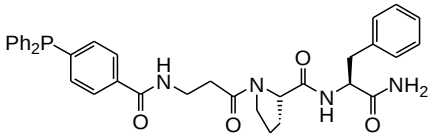


A2i. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (95,6 mg, 0,31 mmol), HOBt (42,7 mg, 0,32 mmol), TBTU (102,5 mg, 0,32 mmol), DIPEA (0,205 mL, 1,42 mmol), H-βAla-Val-Phe-NH_2 (0,32 mmol), DKM (40 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,4, DKM/MeOH = 9/1). Prinos: 111,5 mg (57 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 0,71 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,72 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,88 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,75–

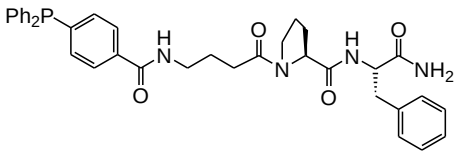
3,03 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 7 Hz), 4,41–4,49 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14–7,30 (m, 12H), 7,40–7,43 (m, 5H), 7,81 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz), 7,88 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 3 Hz), 8,49 (t, 1H, J = 5,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 18,02, 19,11 (^{2}V4, ^{2}V4'), 30,06 (^{2}V3), 35,18 ($^1\beta$2), 36,27 ($^1\beta$3), 37,36 (^{3}F3), 53,59 (^{3}F2), 58,23 (^{2}V2), 126,18 (^{3}F7), 127,35 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 127,99 (^{3}F5), 128,90 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,09 (^{3}F6), 129,26 (4'), 132,82 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,40 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 134,84 (4), 136,07 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 137,91 (^{3}F4), 137,96 (^{2}F4), 140,51 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1'), 165,89 (5), 170,77, 170,90 ($^1\beta$1, ^{2}V1) 172,85 (^{3}F1). ESI-MS (*m*/*z*): 623,4 ($M+H^+$); MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 623,2781 ($C_{36}H_{39}N_4O_4P+H^+$), izmjereno 623,2782.



A2j. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (122,6 mg, 0,40 mmol), HOBt (55 mg, 0,41 mmol), TBTU (125,4 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,270 mL, 1,63 mmol), H-Gly-Pro-Phe-NH_2 (0,41 mmol), DKM (40 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,4, DKM/MeOH = 9/1). Prinos: 105 mg (44 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,62–1,71 (m, 1H), 1,85–2,04 (m, 3H), 3,01 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 10 Hz), 3,30 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 5 Hz), 3,45–3,49 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,10 (dd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 4 Hz), 4,44 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 3 Hz), 4,61–4,65 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,17–7,37 (m, 18H), 7,75 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 24,41 (^{2}P4), 28,83 (^{2}P3), 36,72 (^{3}F3), 42,89 (^{1}G2), 47,45 (^{2}P5), 54,57 (^{3}F2), 61,22 (^{2}P2), 126,91 (^{3}F7), 127,37 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,58 (^{3}F5), 128,82 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,25 (^{3}F6, 4'), 133,08 (4), 133,59 (d, $^2J_{CP}$ = 18,5 Hz, 2), 134,07 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 136,25 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1), 137,74 (^{3}F4), 143,14 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 168,60 (5), 169,90, 171,15 (^{1}G1, ^{2}P1), 174,20 (^{3}F1). ESI-MS (*m*/*z*): 607,4 ($M+H^+$); MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 607,2468 ($C_{35}H_{35}N_4O_4P+H^+$), izmjereno 607,2476.



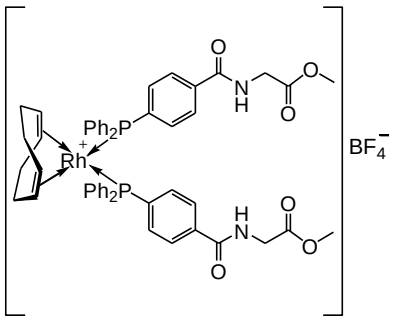
A2k. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (140,2 mg, 0,46 mmol), HOBt (66,6 mg, 0,49 mmol), TBTU (144,6 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,305 mL, 1,85 mmol), H-βAla-Pro-Phe-NH_2 (0,46 mmol), DKM (40 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,46, DKM/MeOH = 9/1). Prinos 191,5 mg (67 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,74–1,83 (m, 1H), 1,87–1,96 (m, 2H), 2,09–2,13 (m, 1H), 2,45 (ddd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 7 Hz, J_3 = 3,5 Hz), 2,54 (ddd, 1H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 8 Hz, J_3 = 4 Hz), 3,06 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 8 Hz), 3,14 (dd, 1H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,35–3,37 (m, 2H), 3,57–3,62 (m, 1H), 3,72–3,78 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 3 Hz), 4,66 (ddd, 1H, J_1 = J_2 = 8 Hz, J_3 = 6 Hz), 5,30 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,12–7,14 (m, 2H), 7,18–7,24 (m, 3H), 7,28–7,36 (m, 12H), 7,70–7,72 (m, 2H). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 24,75 (^{2}P4), 28,56 (^{2}P3), 34,66 (^{1}β2), 35,83 (^{1}β3), 37,06 (^{3}F3), 47,74 (^{2}P5), 53,78 (^{3}F2), 60,84 (^{2}P2), 127,01 (^{3}F7), 127,09 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,63 (^{3}F5), 128,77 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3'), 129,20 (^{3}F6), 129,23 (4'), 133,61 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,99 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 134,22 (4), 136,42 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1), 137,16 (^{3}F4), 142,38 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1'), 167,48 (5), 171,44 (^{2}P1), 172,68 (^{1}β1), 173,65 (^{3}F1). ESI-MS (*m*/*z*): 621,4 ($M+H^+$); MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 621,2625 ($C_{36}H_{37}N_4O_4P+H^+$), izmjereno 621,2625.



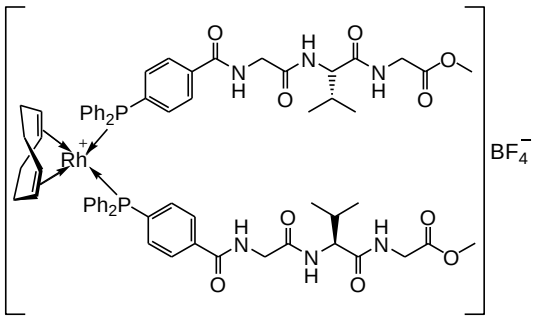
Lig-Gaba-Pro-Phe-NH_2, **A2l**. 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (131,4 mg, 0,43 mmol), HOBt (57,5 mg, 0,43 mmol), TBTU (142,9 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,280 mL, 1,69 mmol), H-Gaba-Pro-Phe-NH_2 (0,43 mmol), DKM (40 mL). Kromatografija: silika gel (12 g), EtOAc/DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,3, EtOAc/DKM/MeOH = 8/2/1). Prinos 89,1 mg (33 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,59–1,70 (m, 2H), 1,73–1,81 (m, 2H), 2,00–2,06 (m, 1H), 2,17–2,24 (m, 2H), 2,41–2,46 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, J_1 = 14,5 Hz, J_2 = 11,5 Hz), 3,11–3,15 (m, 1H), 3,31–3,35 (m ,1H), 3,43–3,46 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H, J_1 = 14,5 Hz, J_2 = 4 Hz), 3,89–3,95 (m, 1H), 4,36 (dd, 1H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 4 Hz), 4,84 (ddd, 1H, J_1 = 11,5 Hz, J_2 = 9 Hz, J_3 = 4 Hz), 5,30 (s, 1H), 6,49 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 7,14–7,166 (m, 1H),

7,172 (s, 1H), 7,19–7,22 (m, 2H), 7,27–7,28 (m, 2H), 7,31–7,38 (m, 12H), 7,61–7,69 (m, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 9 Hz); ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 24,57 (^{2}P4), 25,36 ($^1\gamma$3), 29,59 (^{2}P3), 30,32 ($^1\gamma$2), 34,66 ($^1\beta$2), 36,18 (^{3}F3), 38,42 ($^1\gamma$4), 47,90 (^{2}P5), 53,91 (^{3}F2), 61,44 (^{2}P2), 126,51 (^{3}F7), 126,89 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 128,34 (^{3}F5), 128,87 (d, $^3J_{CP}$ = 7,5 Hz, 3'), 129,24 (^{3}F6), 129,34 (4'), 133,77 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 134,04 (4), 134,06 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3'), 136,34 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1), 138,55 (^{3}F4), 143,03 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1'), 168,12 (5), 172,04 (^{2}P1), 172,98 ($^1\beta$1), 174,52 (^{3}F1). ESI-MS (m/z): 635,4 (M+H$^+$); MALDI-HRMS (m/z): izračunato 635,2781 ($C_{37}H_{39}N_4O_4P$+H$^+$), izmjereno 635,2788.

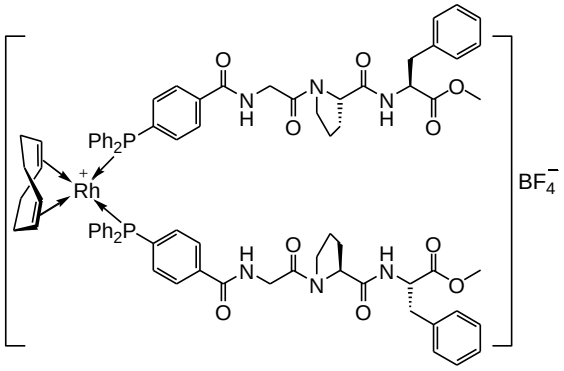
3.4.2. In situ *priprava Rh(I) kompleksa*



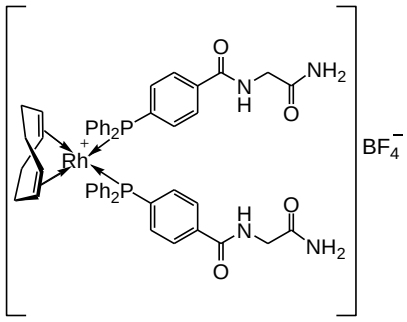
A3a, [Rh(COD)(**A1a**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)$(CH_3CN)_2$]BF_4 (1,20 mg, 3 μmol, 1 ekv.), Lig-Gly-OMe **5a** (2,50 mg, 6,63 μmol, 2,2 ekv.). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 2,25 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 4,25 (d, 4H, J = 6 Hz), 4,58 (ws, 4H), 7,29 (ws, 4H), 7,39–7,41 (m, 8H), 7,8 (ws, 12 H), 7,67 (ws, 4H), 8,03 (ws, 2H), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 26,37 (d, $^1J_{Rh\text{-}P}$ = 145 Hz).



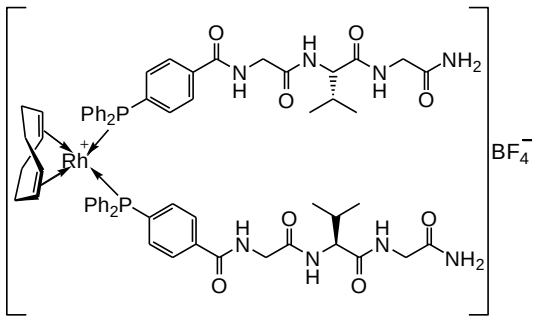
A3d, [Rh(COD)(**A1d**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)-$(CH_3CN)_2$]BF_4 (1,20 mg, 3 μmol, 1 ekv.), Lig-Gly-Val-Gly-OMe **3d** (4,20 mg, 6,63 μmol, 2,2 ekv.). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,90 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,96 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,20–2,32 (m, 6H), 2,41–2,48 (m, 2H), 2,58–2,64 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,94 (d, 2H, J = 16 Hz), 3,99 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,11 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,41 (s, 2H), 4,49–4,53 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 7,11 (s, 6H), 7,44–7,63 (m, 26H), 8,17 (s, 2H), CD mjerenja: c_{UV} = 39 μM, c_{VIS} = 0,66 mM, CD (CH_2Cl_2) λ/nm ($\Delta\varepsilon$/(M^{-1} cm^{-1})): 233 (–21,78), 249 (37,88), 370 (1,57), 452 (–0,76).



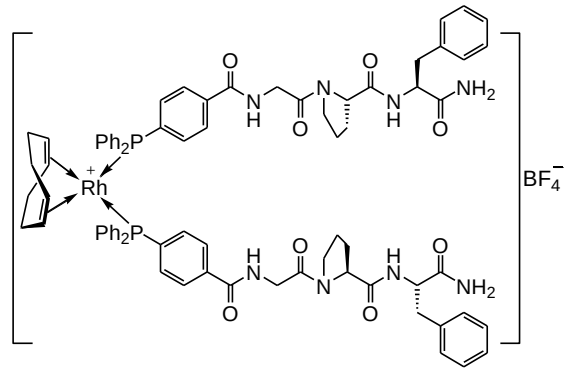
A3j, [Rh(COD)(**A1j**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)-($CH_3CN)_2$]BF_4 (1,01 mg, 2,66 μmol, 1 ekv.), Lig-Gly-Pro-Phe-OMe **5j** (3,58 mg, 5,85 μmol, 2,2 ekv. in 0,350 mL $CDCl_3$). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,76 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 3,01–3,05 (m, 2H), 3,13–3,16 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,01 (d, 2H, J = 16 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 16 Hz), 4,44 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,84–4,89 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,05–7,18 (m, 12H), 7,43–7,66 (m ,24H), 8,56 (s, 2H), CD mjerenja: c_{UV} = 39 μM, c_{VIS} = 0,65 mM, CD (CH_2Cl_2) λ/nm ($\Delta\varepsilon$/(M^{-1} cm^{-1})): 233 (–18,17), 250 (26,00), 371 (0,87), 452 (–0,36).



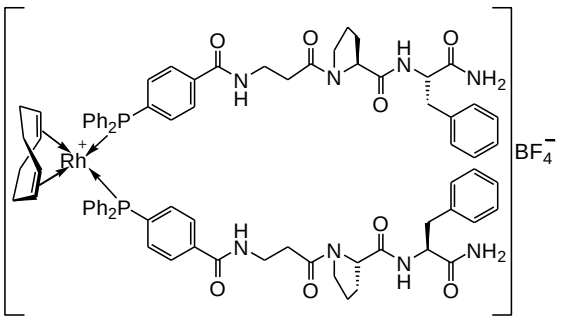
A4a, [Rh(COD)(**A2a**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)($CH_3CN)_2$]BF_4 (1,20 mg, 3 μmol, 1 ekv.), Lig-Gly-NH_2 **6a** (2,40 mg, 6,63 μmol, 2,2 ekv. in 0,350 mL $CDCl_3$). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 2,24 (ws, 4H), 2,53 (ws, 4H), 4,12 (d, 4H, J = 6 Hz), 4,58 (ws, 4H), 5,83 (ws, 2H), 6,71 (ws, 2H), 7,25 (ws, 4H), 7,41–7,43 (m, 8H), 7,47–7,51 (m, 12 H), 7,64 (ws, 4H), 8,19 (ws, 2H), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 26,75 (d, $^1J_{Rh\text{-}P}$ = 147 Hz).



A4d, [Rh(COD)(**A2d**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)-($CH_3CN)_2$]BF_4 (0,90 mg, 2,4 μmol, 1 ekv.), Lig-Gly-Val-Gly-NH_2 **4d** (2,70 mg, 5,21 μmol, 2,2 ekv. in 0,350 mL $CDCl_3$, ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,93 (d, 6H, J = 6 Hz), 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,19–2,28 (m, 6H), 2,46–2,58 (m, 4H), 3,86–4,01 (m, 6H), 4,22–4,30 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,19 (s, 4H), 7,41–7,61 (m, 26H), 7,23 (s, 2H), 8,35 (s, 2H), CD mjerenja: c_{UV} = 39 μM, c_{VIS} = 0,64 mM, CD (CH_2Cl_2) λ/nm ($\Delta\varepsilon$/(M^{-1} cm^{-1})): 233 (–17,75), 249 (33,76), 371 (0,95), 450 (–0,48).



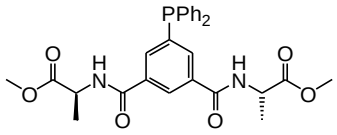
A4j, [Rh(COD)(**A2j**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)-($CH_3CN)_2$]BF_4 (1,09 mg, 2,87 μmol, 1 ekv.), Lig-Gly-Pro-Phe-NH_2 **6j** (3,80 mg, 6,31 μmol, 2,2 ekv. in 0,350 mL $CDCl_3$). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,46 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,82 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,48 (s, 2H),2,60 (s, 2H), 2,86–2,90 (m, 2H), 3,44 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 2 Hz), 3,56–3,60 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,06 (dd, 2H, J_1 = 15,5 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 4,22 (dd, 2H, J_1 = 15,5 Hz, J_2 = 3,5 Hz), 4,40 (dd, 2H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz), 4,48 (s, 2H), 4,60–4,63 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,14–7,49 (m, 38H), 7,66 (s, 4H), 8,59 (s, 2H), CD mjerenja: c_{UV} = 39 μM, c_{VIS} = 0,66 mM, CD (CH_2Cl_2) λ/nm ($\Delta\varepsilon$/(M^{-1} cm^{-1})): 232 (30,87), 250 (–10,87), 274 (–13,39), 283 (–12,73), 379 (–1,25), 442 (0,72).



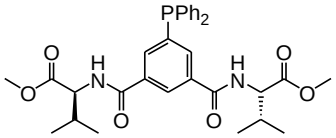
A4k, [Rh(COD)(**A2k**)$_2$]BF_4. [Rh(COD)-($CH_3CN)_2$]BF_4 (1,13 mg, 2,97 μmol, 1 ekv.), Lig-βAla-Pro-Phe-NH_2 **6j** (3,92 mg, 6,54 μmol, 2,2 ekv. in 0,350 mL $CDCl_3$). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,71–1,77 (m, 4H), 1,80–1,84 (m, 2H), 2,21 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 2,51 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 2,59 (d, 2H, J = 14,5 Hz), 2,88 (s, 2H), 2,99–3,03 (m, 2H), 3,34 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 3,42–3,46 (m, 2H), 3,66–3,70 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,31 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,55 (s, 4H), 4,69–4,73 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,14–7,50 (m, 34H), 7,78 (s, 4H), 7,93 (s, 2H), CD mjerenja: c_{UV} = 63 μM, c_{VIS} = 0,63 mM, CD (CH_2Cl_2) λ/nm ($\Delta\varepsilon$/(M^{-1} cm^{-1})): 239 (–3,51), 250 (2,15), 287 (–3,58), 365 (0,66), 457 (–0,17).

3.5. Biokonjugati 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline

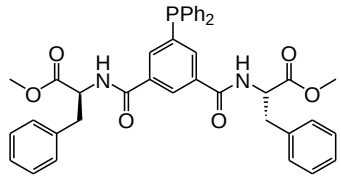
*3.5.1. Priprava Liganda **B1**–**B3***



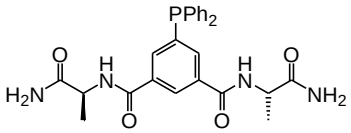
B1a. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (121,3 mg, 0,35 mmol), HOBt (95,0 mg, 0,70 mmol), TBTU (222,1 mg, 0,69 mmol), DIPEA (0,175 mL, 1,06 mmol), H-Ala-OMe × HCl (195,0 mg, 1,40 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,26, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 138,7 mg (77 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,49 (d, 6H, J = 7 Hz), 3,77 (s, 6H), 4,74 (pseudo-kvintet, J = 7 Hz), 6,76 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,29–7,31 (m, 4H), 7,35–7,38 (m, 6H), 7,85 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,29 (^{1}A3), 48,85 (^{1}A2), 52,72 (OMe), 125,74 (4), 128,96 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,43 (4', 4''), 133,98 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,51 (3), 135,35 (d, J = 20 Hz, 2), 135,81, 135,88 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 140,08 (d, J = 16 Hz, 1), 165,97 (5), 173,62 (^{1}A1). ESI-MS (*m*/*z*): 521,5 (M + H+, 58 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 521,1836 ($C_{28}H_{29}N_2O_6P + H^+$), izmjereno 521,1851.



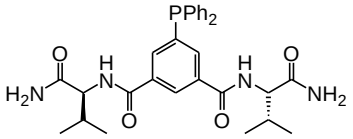
B1b. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (114,2 mg, 0,33 mmol), HOBt (104,2 mg, 0,77 mmol), TBTU (206,9 mg, 0,64 mmol), DIPEA (0,385 mL, 2,33 mmol), H-Val-OMe × HCl (224,8 mg, 1,34 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,64, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 125,7 mg (67 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,93 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,96 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,16–2,31 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 4,70 (dd, 2H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 6,52 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,29–7,40 (m, 10H), 7,82 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 6,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,18 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,06, 19,12 (^{1}V4, ^{1}V4'), 31,60 (^{1}V3), 52,38 (OMe), 57,80 (^{1}V2), 126,15 (4), 128,97 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,49 (4', 4''), 133,96, 134,00 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,92 (d, J = 6 Hz, 3), 135,06 (d, J = 19,5 Hz, 2), 135,82 (d, J = 10,5 Hz, 1'), 140,24 (d, J = 16 Hz, 1), 166,29 (5), 172,37 (^{1}V1). ESI-MS (*m*/*z*): 577,5 (M + H^+, 87 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 577,2462 ($C_{32}H_{37}N_2O_6P + H^+$), izmjereno 577,2448.



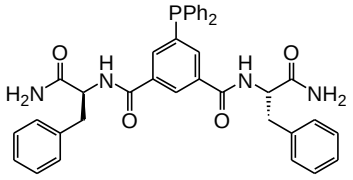
B1c. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (102,4 mg, 0,29 mmol), HOBt (82,3 mg, 0,61 mmol), TBTU (183,0 mg, 0,57 mmol), DIPEA (0,334 mL, 2,02 mmol), H-Phe-OMe × HCl (250,1 mg, 1,16 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,40, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 121,54 mg (62 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 3,14 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,24 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,74 (s, 6H), 4,98–5,04 (m, 2H), 6,47 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,05–7,08 (m, 4H), 7,20–7,39 (m, 16H), 7,75 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 6,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 38,01 (^{1}F3), 52,53 (OMe), 53,86 (^{1}F2), 125,92 (4), 127,35 (^{1}F7), 128,76 (^{1}F5), 128,92 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,29 (^{1}F6), 129,43 (4', 4''), 133,89, 133,96 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,65 (d, J = 6 Hz, 3), 135,05 (d, J = 20 Hz, 2), 135,75, 136,92 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 135,82 (^{1}F4), 140,27 (d, J = 16 Hz, 1), 165,86 (5), 171,90 (^{1}F1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –4,56, ESI-MS (m/z): 673,0 (M + H^+, 3 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 673,2462 ($C_{40}H_{37}N_2O_6P$ + H^+), izmjereno 673,2459.



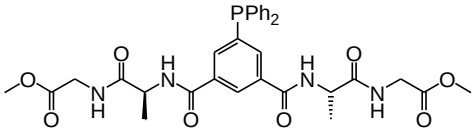
B1d. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (98,8 mg, 0,28 mmol), HOBt (80,4 mg, 0,60 mmol), TBTU (171,5 mg, 0,53 mmol), DIPEA (0,140 mL, 0,85 mmol), Boc-Ala-NH_2 (220,0 mg, 1,17 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,17, DKM/MeOH = 9/1). Prinos 31,9 mg (23 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6 drop) δ/ppm: 1,46 (d, 6H, J = 7 Hz), 4,64 (pseudo-quintet, J = 7 Hz), 5,85 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,26–7,29 (m, 4H), 7,33–7,36 (m, 6H), 7,86 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,90 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,25 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$ + MeOD drop) δ/ppm: 17,60 (^{1}A3), 49,45, 49,48 (^{1}A2', ^{1}A2''), 125,43 (4), 128,85 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,34 (4', 4''), 133,97 (d, J = 5,5 Hz, 3), 133,99 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 135,75 (d, J = 19,5 Hz, 2), 135,80, 135,89 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 139,79 (d, J = 16 Hz, 1), 166,91 (5), 175,73 (^{1}A1). ESI-MS (m/z): 491,3 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 491,18427 ($C_{26}H_{27}N_4O_4P$ + H^+), izmjereno 491,1841.



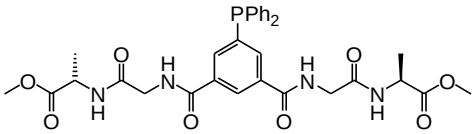
B1e. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (102,2 mg, 0,29 mmol), HOBt (75,8 mg, 0,56 mmol), TBTU (180,3 mg, 0,56 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), Boc-Val-NH_2 (186,2 mg, 0,86 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,36, DKM/MeOH = 10/1). Prinos 87,6 mg (55 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d6) δ/ppm: 0,88 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,91 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,02–2,14 (m, 2H), 4,24 (dd, 2H, $J1$ = 8,5 Hz, $J2$ = 7,5 Hz), 7,03 (s, 2H), 7,26–7,32 (m, 4H), 7,42–7,44 (m, 8H), 7,85 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,37 (d, 2H, J = 8,5). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 18,61, 19,38 (^{1}V4), 30,01 (^{1}V3), 58,79 (^{1}V2), 127,05 (4), 128,87 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,23 (4', 4''), 133,37, 133,38 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,76 (d, J = 19,5 Hz, 2), 134,79 (d, J = 6 Hz, 3), 135,81 (d, J = 11 Hz, 1'), 137,43 (d, J = 14 Hz, 1), 165,77 (5), 172,79 (^{1}V1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: –6,08, ESI-MS (m/z): 547,6 (M + H^+, 65 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 547,24687 ($C_{30}H_{35}N_4O_4P$ + H^+), izmjereno 547,2466.



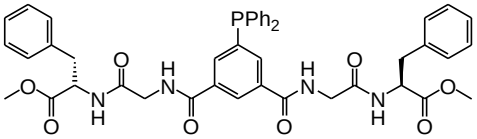
B1f. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (84,1 mg, 0,24 mmol), HOBt (65,6 mg, 0,49 mmol), TBTU (153,1 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,120 mL, 0,73 mmol), H-Phe-NH_2 (119,6 mg, 0,73 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,29, DKM/MeOH = 9/1). Prinos 103,1 mg (67 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 2,91 (dd, 2H, J_1 = 13,5 Hz, J_2 = 10,5 Hz), 3,07 (dd, 2H, J_1 = 13,5 Hz, J_2 = 4 Hz), 4,54–4,62 (m 2H), 7,09–7,31 (m, 16H), 7,41–7,43 (m, 6H), 7,54 (s, 2H), 7,76 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 37,26 (^{1}F3), 54,74 (^{1}F2), 126,10 (^{1}F7), 127,10 (4), 127,96 (^{1}F5), 128,84, 128,87 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,04 (^{1}F6), 129,14, 129,29 (4', 4''), 133,25, 133,49 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134, 05 (d, J = 20 Hz, 2), 134,65 (d, J = 6 Hz, 3), 135,72, 135,94 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 137,36 (d, J = 16 Hz, 1), 138,31 (^{1}F4), 165,45 (5), 172,96 (^{1}F1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: –5,61, ESI-MS (m/z): 643,6 (M + H^+, 40 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 643,24687 ($C_{38}H_{35}N_4O_4P$ + H^+), izmjereno 643,244.



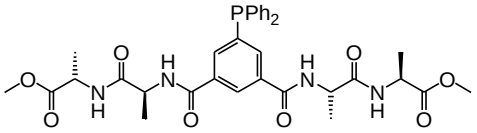
B2a. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (97,6 mg, 0,28 mmol), HOBt (82,9 mg, 0,61 mmol), TBTU (177,0 mg, 0,55 mmol), DIPEA (0,140 mL, 0,85 mmol), Boc-Ala-Gly-OMe (300,0 mg, 1,15 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,27, DKM/MeOH = 10/0,5). Prinos 118,2 mg (67 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,49 (d, 6H, J = 7 Hz), 3,73 (s, 6H), 4,00 (dd, 2H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,12 (dd, 2H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 6 Hz), 4,59–4,69 (m, 2H), 7,18–7,35 (m, 10H), 7,26 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,66 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 7 Hz), 8,02 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 17,34 (^{1}A3), 41,46 (^{2}G2), 49,73 (^{1}A2), 52,41 (OMe), 126,08 (4), 128,82, 128,85 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,28, 129,41 (4', 4''), 138,81 (d, J = 5,5 Hz, 3), 133,89, 134,18 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 135,23 (d, J = 20 Hz, 2), 135,86, 136,20 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 138,93 (d, J = 15,5 Hz, 1), 166,56 (5), 170,84 (^{1}A1), 173,36 (^{2}G1). ESI-MS (m/z): 635,2 (M + H^+, 3 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 635,22653 ($C_{32}H_{35}N_4O_8P$ + H^+), izmjereno 635,2296.



B2b. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (100,2 mg, 0,29 mmol), HOBt (77,4 mg, 0,57 mmol), TBTU (182,3 mg, 0,57 mmol), DIPEA (0,140 mL, 0,85 mmol), Boc-Gly-Ala-OMe (312,11 mg, 1,20 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,22, DKM/MeOH = 10/0,5). Prinos 102,7 mg (57 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,35 (d, 6H, J = 7 Hz), 3,72 (s, 6H), 4,02 (dd, 2H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 6 Hz), 4,10 (dd, 2H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 6 Hz), 4,47–4,56 (m, 2H), 7,20–7,35 (m, 10H), 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,74 (t, 2H, J = 5,5 Hz),7,79 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1 Hz) 8,09 (t, 1H, J = 1 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 17,62 (^{2}A3), 43,78 (^{1}G2), 48,48 (^{2}A2), 52,61 (OMe), 125,30 (4), 128,90, 128,92 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,35, 129,37 (4', 4''), 133,64 (d, J = 6 Hz, 3), 133,94, 134,20 (d, J = 17,5 Hz, 2', 2''), 135,70 (d, J = 19,5 Hz, 2), 135,92, 136,98 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 139,90 (d, J = 16 Hz, 1), 166,72 (5), 169,68 (^{1}G1), 173,71 (^{2}A1). ESI-MS (m/z): 635,1 (M + H^+, 39 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 635,22653 ($C_{32}H_{35}N_4O_8P$ + H^+), izmjereno 635,2295.

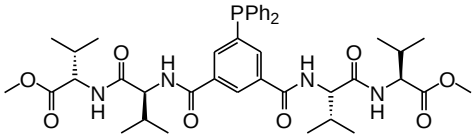


B2c. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (80,4 mg, 0,23 mmol), HOBt (70,1 mg, 0,52 mmol), TBTU (145,8 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,115 mL, 0,70 mmol), Boc-Gly-Phe-OMe (254,4 mg, 3,30 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,31, DKM/MeOH = 10/0,5). Prinos 129,1 mg (72 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 3,02 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 3,09 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,65 (s, 6H), 3,95 (dd, 2H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,04 (dd, 2H, J_1 = 16,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,82 (ddd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 6,5 Hz, J_3 = 6 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,03–7,18 (m, 10H), 7,27–7,36 (m, 10H), 7,56 (t, 2H, J = 5 Hz), 7,93 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,20 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 37,95 (^{2}F3), 43,85 (^{1}G2), 52,49 (OMe), 53,53 (^{2}F2), 126,08 (4), 127,23 (^{2}F7), 128,67 (^{2}F5), 128,96 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,35 (^{2}F6), 129,42 (4', 4''), 133,95 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,08 (d, J = 6 Hz, 3), 135,76 (d, J = 20 Hz, 2), 135,83 (^{2}F4),135,92 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 140,20 (d, J = 16 Hz, 1), 166,73 (5), 169,07 (^{1}G1), 172,02 (^{2}F1). ESI-MS (m/z): 787,2 (M + H^+, 10 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 787,2891 ($C_{44}H_{43}N_4O_6P$ + H^+), izmjereno 787,2903.

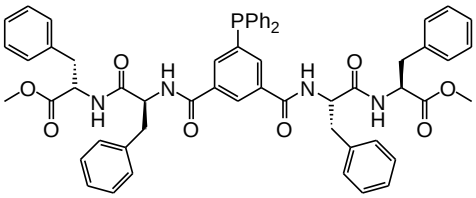


B2d. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (99,1 mg, 0,28 mmol), HOBt (75,6 mg, 0,56 mmol), TBTU (177,4 mg, 0,55 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), Boc-Ala-Ala-OMe (235,27 mg, 0,86 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,13, EtOAc/heksan = 8/2). Prinos 151,4 mg (81 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,35 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,46 (d, 6H, J = 7 Hz), 3,73 (s, 6H), 4,49–4,69 (m, 4H), 7,16 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,19–7,24 (m, 2H), 7,30–7,37 (m, 8H), 7,42 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,68 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,09 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 17,81, 18,14 (^{1}A3, ^{2}A3), 48,43 (^{1}A2), 49,61 (^{2}A2), 52,51 (OMe), 126,04 (4), 128,86, 128,88 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,33, 129,42 (4', 4''), 133,92, 134,19 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,32 (3), 135,17 (d, J = 20 Hz, 2), 135,96, 136,07 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 139,34 (d, J = 16 Hz, 1), 166,29 (5), 172,56, 173,57 (^{1}A1, ^{2}A1), ^{31}P NMR (242,93 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: –

5,57, ESI-MS (*m*/*z*): 663,8 (M + H^+, 3 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 663,25783 ($C_{34}H_{39}N_4O_8P + H^+$), izmjereno 663,2571.

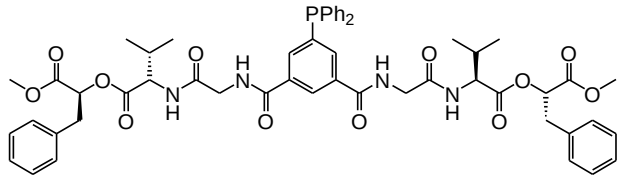


B2e. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (78,1 mg, 0,22 mmol), HOBt (61,4 mg, 0,45 mmol), TBTU (140,6 mg, 0,44 mmol), DIPEA (0,110 mL, 0,67 mmol), Boc-Val-Val-OMe (217,2 mg, 0,66 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,39, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 120,8 mg (70 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,87 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,88 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,08–2,23 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 4,46 (dd, 2H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz), 4,51 (dd, 2H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 6,52 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,26–7,38 (m, 10H), 7,79 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 6,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,19 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 17,93, 18,59, 19,05, 19,37 (^{1}V4, ^{2}V4), 31,15, 31,24 (^{1}V3, ^{2}V3), 52,31 (OMe), 57,43 (^{2}V2), 59,31 (^{1}V2), 126,52 (4), 128,94, 128,95 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,40, 129,44 (4', 4''), 133,95, 134,02 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 135,04 (d, J = 6 Hz, 3), 135,15 (d, J = 19,5 Hz, 2), 135,86, 135,99 (d, J = 10,5 Hz, 1'), 140,01 (d, J = 16,5 Hz, 1), 166,76 (5), 171,25 (^{1}V1), 172,31 (^{2}V1). ESI-MS (*m*/*z*): 775,7 (M + H^+, 45 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 775,38303 ($C_{42}H_{55}N_4O_8P + H^+$), izmjereno 775,3808.

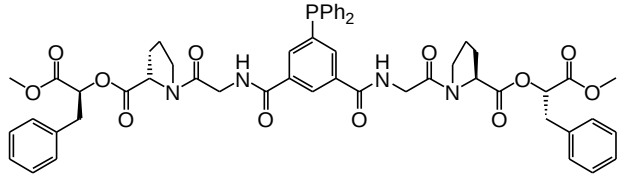


B2f. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (81,2 mg, 0,23 mmol), HOBt (62,7 mg, 0,46 mmol), TBTU (146,5 mg, 0,46 mmol), DIPEA (0,115 mL, 0,70 mmol), Boc-Phe-Phe-OMe (300,3 mg, 0,70 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,55, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 32,7 mg (15 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 2,95 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 3,03–3,13 (m, 6H), 3,66 (s, 6H), 4,75–4,79 (m, 4H), 6,47 (ws, 2H), 6,82 (ws, 2H), 6,97–6,98 (m, 4H), 7,11–7,21 (m, 16H), 7,28–7,39 (m, 10H), 7,66 (d, 2H, $^3J_{HP}$ = 6 Hz), 7,96 (t, 1H, J = 1 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz,

$CDCl_3$) δ/ppm: 37,87 (^{2}F3), 38,24 (^{1}F3), 52,40 (OMe), 53,93 (^{2}F2), 55,21 (^{1}F2), 126,30 (4), 127,11, 127,18 (^{1}F7, ^{2}F7), 128,65, 128,77 (^{1}F5, ^{2}F5), 128,93 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,28, 129,37 (^{1}F6, ^{2}F6), 129,51 (4', 4''), 133,95, 134,22 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,35 (d, J = 6 Hz, 3), 134,80 (d, J = 20 Hz, 2), 135,89, 136,84 (^{1}F4, ^{2}F4), 135,92, 136,19 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 139,67 (d, J = 16 Hz, 1), 166,20 (5), 171,11 (^{1}F1), 172,09 (^{2}F1). ESI-MS (m/z): 989,8 (M + Na^+, 6 %). MALDI-HRMS (m/z): calculated 976,3830 ($C_{58}H_{55}N_4O_8P$ + H^+), izmjereno 976,3848.



B3a. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (57,1 mg, 0,16 mmol), HOBt (43,0 mg, 0,32 mmol), TBTU (101,5 mg, 0,32 mmol), DIPEA (0,080 mL, 0,48 mmol), Boc-Gly-Val-Phe-OMe (300,3 mg, 0,70 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,13, DKM/MeOH = 95/5). Prinos 116,7 mg (73 %). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,80 (d, 6H, J = 7 Hz), 0,86 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,99–2,07 (m, 2H), 3,01 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 7 Hz), 3,06 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 6 Hz), 3,66 (s, 6H), 3,91 (dd, 2H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,15 (dd, 2H, J_1 = 16 Hz, J_2 = 5,5 Hz), 4,33 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 7 Hz), 4,82–4,85 (m, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,06–7,08 (m, 4H), 7,11–7,19 (m, 8H), 7,27–7,32 (m, 10H), 7,88 (s, 2H), 7,96 (d, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz), 8,38 (s, 1H). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,14, 19,22 (^{2}V4), 31,09 (^{2}V3), 38,03 (^{3}F3), 43,98 (^{1}G2), 52,40 (OMe), 53,42 (^{3}F2), 58,70 (^{2}V2), 126,29 (4), 127,18 (^{3}F7), 128,63 (^{3}F5), 128,92 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,35 (^{3}F6), 129,37 (4', 4''), 133,90, 133,95 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,10 (d, J = 6 Hz, 3), 135,80 (d, J = 20 Hz, 2), 135,92 (^{3}F4), 135,94 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 140,08 (d, J = 16 Hz, 1), 166,91 (5), 169,61 (^{1}G1), 171,06 (^{2}V1), 172,07 (^{3}F1). ESI-MS (m/z): 1007,9 (M + Na^+, 4 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 985,42596 ($C_{54}H_{61}N_6O_{10}P$ + H^+), izmjereno 985,4288.



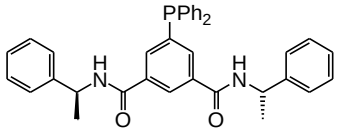
B3b. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (94,9 mg, 0,27 mmol), HOBt (73,1 mg, 0,54 mmol), TBTU (174,1 mg, 0,54 mmol), DIPEA (0,135 mL, 0,82 mmol), Boc-Gly-Pro-Phe-

OMe (300,3 mg, 0,70 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), DKM/MeOH gradijent (TLC: R_f = 0,25, DKM/MeOH = 95/5). Prinos 196,6 mg (74 %). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,51–1,62 (m, 2H), 1,79–1,89 (m, 4H), 2,09–2,18 (m, 2H), 2,87 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 9 Hz), 3,14 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 5 Hz), 3,36–3,40 (m, 4H), 3,75 (s, 6H), 3,75 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz), 4,42 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,56 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 4,82–4,89 (m, 2H), 7,07–7,20 (m, 10H), 7,33–7,38 (m, 10H), 7,38 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,71 (ws, 2H), 7,98 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1 Hz), 8,52 (s, 1H). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 24,39 (^{2}P4), 28,46 (^{2}P3), 37,63 (^{3}F3), 42,76 (^{1}G2), 46,55 (^{2}P5), 52,47 (OMe), 53,32 (^{3}F2), 60,29 (^{2}P2), 125,53 (4), 127,09 (^{3}F7), 128,52 (^{3}F5), 128,89 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,22 (^{3}F6, 4', 4''), 134,01 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,07 (d, J = 6 Hz, 3), 135,85 (d, J = 19,5 Hz, 2), 136,07, 136,13 (d, J = 11 Hz, 1', 1''), 136,41 (^{3}F4), 140,22 (d, J = 16 Hz, 1), 166,18 (5), 169,45, 171,22 (^{1}G1, ^{2}P1), 172,11 (^{3}F1). ESI-MS (*m*/*z*): 1003,7 (M + Na^+, 36 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 981,39466 ($C_{54}H_{57}N_6O_{10}P + H^+$), izmjereno 981,3953.

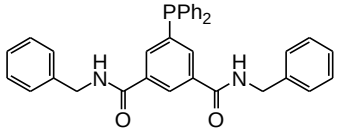
*3.5.2. Priprava liganda **B4** i **B5***

Opći postupak – 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina, TBTU (1 ekv.), HOBt (1 ekv.) i DIPEA su miješani u diklormetanu 1 h. Zatim su dodani aminokiselina/ amin (0,5 ekv.) i H-Ala-Omen × HCl (0,5 ekv.) i miješano preko noći. Nakon toga, dodani su TBTU (1 ekv.), HOBt (1 ekv.) i DIPEA te miješani 1 h. Dodani su aminokiselina/ amin (0,5 ekv.) i H-Ala-OMe × HCl (0,5 ekv.) te miješani preko noći. Reakcijska smjesa isprana je zasićenom vodenom otopinom $NaHCO_3$, otopinom limunske kiseline (*w* = 10%), te zasićenom otopinom NaCl. Organski sloj sušen je na Na_2SO_4, uparen te je smjesa produkata odijeljena kromatografijom. Produkt s dva alanina (**B1a**) nije bio sakupljen.

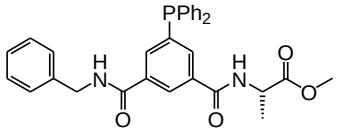
B4a i **B5a**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (147,3 mg, 0,42 mmol), HOBt (113,3 mg, 0,84 mmol), TBTU (264,3 mg, 0,82 mmol), DIPEA (0,210 mL, 1,27 mmol), benzilamin (0,048 mL, 0,43), H-Ala-OMe × HCl (66,4 mg, 0,48 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (30 g), izokratno EtOAc/heksan = 6:4;



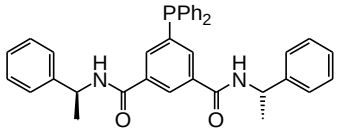
B4a: Prinos 37,6 mg (34 %), (TLC: R_f = 0,52, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 4,56 (d, 4H, J = 5 Hz), 6,42 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,27–7,36 (m, 20H), 7,83 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 44,40 (CH_2), 125,99 (4), 127,84 (4-Ph^{Bzl}), 128,14 (2-Ph^{Bzl}), 128,93 (3-Ph^{Bzl}), 128,97 (d, J = 6,5 Hz, 3', 3''), 129,47 (4', 4''), 133,94 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,89 (d, J = 20 Hz, 2), 135,02 (d, J = 6 Hz, 3), 135,82 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 137,82 (1-Ph^{Bzl}), 140,15 (d, J = 16 Hz, 1), 166,23 (5). ESI-MS (m/z): 529,1 (M + H$^+$, 60 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 529,20394 ($C_{34}H_{29}N_2O_2P$ + H$^+$), izmjereno 529,2016.



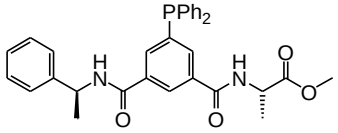
B5a, Prinos 68,7 mg (31 %), (TLC: R_f = 0,37, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,47 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,75 (s, 3H), 4,58 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,67–4,77 (m, 1H), 6,45 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,28–7,37 (m, 15H), 7,84, 7,66 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,39 (^{1}A3), 44,39 (CH_2), 48,79 (^{1}A2), 52,70 (OMe), 125,96 (4), 127,81 (4-Ph^{Bzl}), 128,07 (2-Ph^{Bzl}), 128,92 (3-Ph^{Bzl}), 128,96 (d, J = 6,5 Hz, 3', 3''), 129,45 (4', 4''), 133,95 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,46 (d, J = 6 Hz, 3^{Ala}), 135,00, 135,17 (d, J = 20 Hz, 2^{Bzl}, 2^{Ala}), 135,12 (d, J = 6 Hz, 3^{Bzl}), 135,80, 135,85 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 137,91 (1-Ph^{Bzl}), 140,12 (d, J = 16 Hz, 1), 165,89 (5^{Ala}), 166,28 (5^{Bzl}), 173,49 (^{1}A1). ESI-MS (m/z): 525,1 (M + H$^+$, 35 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 525,19377 ($C_{31}H_{29}N_2O_4P$ + H$^+$), izmjereno 525,1938.



B4b i **B5b**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (149,6 mg, 0,43 mmol), HOBt (112,6 mg, 0,83 mmol), TBTU (275,9 mg, 0,86 mmol), DIPEA (0,215 mL, 1,30 mmol), (*S*)-phenylethylamin (0,054 mL, 0,42), H-Ala-OMe × HCl (62,1 mg, 0,45 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (30 g), gradijent EtOAc/heksan = 4:6 → 5:5.

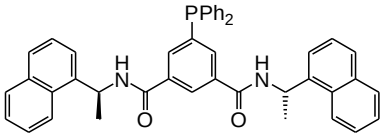


B4b: Prinos 42,8 mg (18 %), (TLC: R_f = 0,63, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,55 (d, 6H, J = 7 Hz), 5,22–5,27 (m, 2H), 6,30 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,25–7,36 (m, 20H), 7,79 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,13 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 21,89 (CH_3), 49,74 (CH_2), 125,96 (4), 126,32 (2-Bzl), 127,69 (4-Ph^{PEA}), 128,91 (3-Ph^{PEA}), 128,96 (d, J = 6,5 Hz, 3', 3"), 129,45, 129,47 (4', 4"), 133,92, 133,94 (d, J = 20 Hz, 2', 2"), 134,86 (d, J = 20 Hz, 2), 135,14 (d, J = 6 Hz, 3), 135,76, 135,90 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1"), 139,93 (d, J = 16 Hz, 1), 142,92 (1-Ph^{PEA}), 165,42 (5). ESI-MS (m/z): 557,1 (M + H$^+$, 37 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 557,23524 ($C_{36}H_{33}N_2O_2P$ + H$^+$), izmjereno 557,2339.

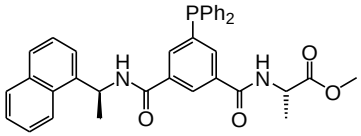


B5b: Prinos 61,3 mg (27 %), (TLC: R_f = 0,42, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,47 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,75 (s, 3H), 4,58 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,67–4,77 (m, 1H), 5,21–5,30 (m, 1H), 6,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,27–7,37 (m, 15H), 7,80–7,85 (m, 2H), 8,15 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,46 (^{1}A3), 21,87 (CH_3^{PEA}), 48,80 (^{1}A2), 49,75 ($CHNH^{PEA}$), 52,72 (OMe), 125,97 (4), 126,36 (2-Ph^{PEA}), 127,68 (4-Ph^{PEA}), 128,92 (3-Ph^{PEA}), 128,96 (d, J = 7 Hz, 3', 3"), 129,47 (4', 4"), 133,96 (d, J = 20 Hz, 2', 2"), 134,46 (d, J = 6 Hz, 3^{Ala}), 134,91 (d, J = 20 Hz, 2^{PEA}), 135,23 (d, J = 19 Hz, 2^{Ala}), 135,28 (d, J = 6 Hz, 3^{Bzl}), 135,78, 135,88 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1"), 140,06 (d, J = 16 Hz, 1), 142,98 (1-Ph^{PEA}), 165,42 (5^{PEA}), 165,88 (5^{Ala}), 173,42 (^{1}A1). ESI-MS (m/z): 539,1 (M + H$^+$, 60 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 539,20942 ($C_{32}H_{31}N_2O_4P$ + H$^+$), izmjereno 539,2078.

B4c i **B5c**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (120,4 mg, 0,34 mmol), HOBt (100,7 mg, 0,75 mmol), TBTU (218,1 mg, 0,68 mmol), DIPEA (0,170 mL, 1,03 mmol), 1-(naft-1-il)etilamin (56 μL, 0,35 mmol), H-Ala-OMe × HCl (49,7 mg, 0,36 mmol), DKM (50 mL), Ručna kromatografija na silika gelu (30 g), step gradijent EtOAc/heksan = 3:7 → 5:5.



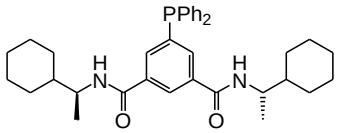
B4c, Prinos 30,0 mg (26 %), (TLC: R_f = 0,62, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,71 (d, 6H, J = 7 Hz), 5,99–6,09 (m, 2H), 6,30 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,19–7,33 (m, 10H), 7,42–7,51 (m, 8H), 7,74 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,83–7,89 (m, 2H), 8,04–8,09 (m, 2H), 8,06 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 20,96 (CH_3), 45,60 (NHCH), 48,77 (^{1}A2), 122,79, 123,30, 125,37, 125,87, 126,79, 128,68, 129,00, 131,19, 134,15, 138,07 (naft.), 126,03 (4), 128,89 (d, $^3J_{CP}$ = 7,5 Hz, 3', 3''), 129,41 (4', 4''), 133,89 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,91 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2''), 134,88 (d, $^2J_{CP}$ = 21,5 Hz, 2), 135,05 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3), 135,75 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1'), 135,89 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1''), 140,00 (d, $^1J_{CP}$ = 16 Hz, 1), 165,26 (5). ESI-MS (m/z): 657,0 ($M+H^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 657,2665 ($C_{44}H_{37}N_2O_2P + H^+$), izmjereno 657,2656.



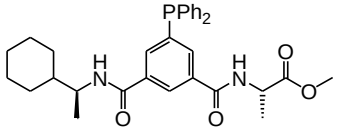
B5c, Prinos 57,7 mg (29 %), (TLC: R_f = 0,42, EtOAc/heksan = 1/1) ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,73 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,74 (s, 3H), 4,65–4,74 (m, 1H), 6,02–6,11 (m, 1H), 6,36 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,23–7,35 (m, 10H), 7,43–7,54 (m, 4H), 7,79–7,88 (m, 4H), 8,09–8,12 (m, 2H). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,42 (^{1}A3), 20,96 (CH_3^{Nea}), 45,60 (NHCH), 48,77 (^{1}A2), 52,68 (OMe), 122,80, 123,34, 125,37, 125,89, 126,80, 128,64, 128,98, 131,21, 134,14, 138,14 (naft.), 126,03 (4), 128,93 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,43 (4', 4''), 133,94 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 134,45 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3^{Ala}), 134,90 (d, $^2J_{CP}$ = 21,5 Hz, 2^{Nea}), 135,16 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3^{Nea}), 135,28 (d, $^2J_{CP}$ = 18 Hz, 2^{Ala}), 135,79 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1'), 135,89 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1''), 140,10 (d, $^1J_{CP}$ = 16 Hz, 1), 165,29 (5^{Nea}), 165,83 (5^{Ala}), 173,38 (^{1}A1). ESI-MS (m/z): 589,1 ($M+H^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 589,2250 ($C_{36}H_{33}N_2O_4P + H^+$), izmjereno 589,2256.

B4d i **B5d**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (173,8 mg, 0,50 mmol), HOBt (141,4 mg, 1,05 mmol), TBTU (319,8 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,245 mL, 1,48 mmol), (*S*)-

cyclohexylethylamin (0,072 mL, 0,49), H-Ala-OMe × HCl (69,8 mg, 0,50 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (30 g), step gradijent EtOAc/heksan = 3:7 → 4:6.

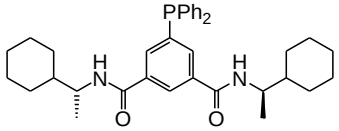


B4d: Prinos 25,6 mg (18 %), (TLC: R_f = 0,32, EtOAc/heksan = 3/7). Prinos 25,6 mg,^{1}H NMR (600,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,88–1,28 (m, 10H), 1,14 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,32–1,44 (m, 2H), 1,65–1,75 (m, 10H), 3,95–4,07 (m, 2H), 5,87 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,28–7,39 (m, 10H), 7,75 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,03 (CH_3), 26,29, 26,32, 26,50 (3,4,5-Cy), 29,25 (2,6-Cy), 43,31 (1-Cy), 50,32 (NHCH), 125,83 (4), 128,94 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,43, 129,45 (4', 4''), 133,98, 134,00 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 134,42 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2), 135,71 (d, $^3J_{CP}$ = 5,5 Hz, 3), 135,98 (d, $^1J_{CP}$ = 10 Hz, 1'), 136,07 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1''), 139,73 (d, $^1J_{CP}$ = 15,5 Hz, 1), 165,72 (5). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 569,3291 ($C_{36}H_{45}N_2O_2P$ + H^+), izmjereno 569,3283.

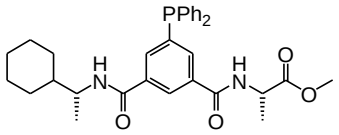


B5d: Prinos 55,9 mg (21 %), (TLC: R_f = 0,31, EtOAc/heksan = 3/7). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,86–1,27 (m, 5H), 1,14 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,32–1,43 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,63–1,77 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,95–4,06 (m, 1H), 4,69–4,79 (m, 1H), 5,86 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,27–7,38 (m, 10H), 7,74 (dt, 1H, $^3J_{HP}$ = 6,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,86 (dt, 1H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,14 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,02 (CH_3^{Cea}), 18,55 (^{1}A3), 26,29, 26,32 (3,5-Cy), 26,50 (4-Cy), 29,24, 29,26 (2,6-Cy), 43,29 (1-Cy), 48,81 (^{1}A2), 50,33 ($NHCH^{Cea}$), 52,71 (OMe), 126,00 (4), 128,96 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,46, 129,47 (4', 4''), 133,98 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2'), 133,99 (d, $^2J_{CP}$ = 21 Hz, 2''), 134,56 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3^{Ala}), 134,76 (d, $^2J_{CP}$ = 21,5 Hz, $2^{Ala/Cea}$), 134,81 (d, $^2J_{CP}$ = 18 Hz, $2^{Cea/Ala}$), 135,85 (d, $^3J_{CP}$ = 5 Hz, 3^{Cea}), 135,89 (d, $^1J_{CP}$ = 10 Hz, 1'), 135,96 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1''), 139,97 (d, $^1J_{CP}$ = 16 Hz, 1), 165,63, 165,92 ($5^{Cea/Ala}$), 173,36 (^{1}A1). ESI-MS (m/z): 545,1 ($M+H^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 545,2563 ($C_{32}H_{37}N_2O_4P$ + H^+), izmjereno 545,2567.

B4e i **B5e**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (165,3 mg, 0,47 mmol), HOBt (137,1 mg, 1,02 mmol), TBTU (291,1 mg, 0,91 mmol), DIPEA (0,310 mL, 1,88 mmol), (*R*)-cyclohexyl-ethylamin (0,068 mL, 0,46), H-Ala-OMe × HCl (64,4 mg, 0,46 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (30 g), step gradijent EtOAc/heksan = 3:7 → 4:6.

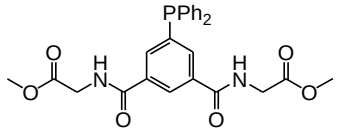


B4e: 40,9 mg (31 %), (TLC: R_f = 0,78, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,88–1,28 (m, 10H), 1,14 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,32–1,44 (m, 2H), 1,65–1,75 (m, 10H), 3,95–4,07 (m, 2H), 5,87 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,28–7,39 (m, 10H), 7,75 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,04 (CH_3), 26,29, 26,32, 26,50 (3,4,5-Cy), 29,25 (2,6-Cy), 43,31 (1-Cy), 50,32 (NHCH), 125,83 (4), 128,95 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,44 (4', 4''), 133,98, 134,00 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 134,42 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2), 135,71 (d, $^3J_{CP}$ = 5,5 Hz, 3), 135,97 (d, $^1J_{CP}$ = 10 Hz, 1'), 136,06 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1''), 139,73 (d, $^1J_{CP}$ = 15,5 Hz, 1), 165,71 (5). ESI-MS (*m*/*z*): 569,2 ($M+H^+$, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 569,3291 ($C_{36}H_{45}N_2O_2P + H^+$), izmjereno 569,3295.

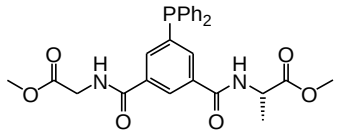


B5e, Prinos 80,0 mg (31 %), (TLC: R_f = 0,50, EtOAc/heksan = 1/1). ^{1}H NMR (600,14 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 0,91–1,04 (m, 2H), 1,11–1,26 (m, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,35–1,41 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,65–1,77 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,98–4,04 (m, 1H), 4,72–4,76 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,29–7,33 (m, 4H), 7,35–7,37 (m, 6H) 7,73 (dt, 1H, $^3J_{HP}$ = 6,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,86 (dt, 1H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,14 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,00 (CH_3^{Cea}), 18,51 (^{1}A3), 26,27, 26,30 (3,5-Cy), 26,48 (4-Cy), 29,21, 29,24 (2,6-Cy), 43,26 (1-Cy), 48,79 (^{1}A2), 50,31 ($NHCH^{Cea}$), 52,72 (OMe), 125,97 (4), 128,95 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,45 (4', 4''), 133,96 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 134,47 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3^{Ala}), 134,79 (d, $^2J_{CP}$ = 21,5 Hz, $2^{Ala/Cea}$), 134,80 (d, $^2J_{CP}$ = 17,5 Hz, $2^{Cea/Ala}$), 135,82 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3^{Cea}), 135,87 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 139,92 (d, $^1J_{CP}$ = 15,5 Hz, 1), 165,65, 165,90 ($5^{Cea/Ala}$), 173,39 (^{1}A1). ESI-MS (*m*/*z*): 545,1 ($M+H^+$, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 545,2563 ($C_{32}H_{37}N_2O_4P + H^+$), izmjereno 545,2570.

B4f i **B5f**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (151,1 mg, 0,43 mmol), HOBt (174,4 mg, 1,29 mmol), TBTU (276,4 mg, 0,86 mmol), DIPEA (0,215 mL, 1,30 mmol), H-Gly-OMe × HCl (55,4 mg, 0,44), H-Ala-OMe × HCl (60,6 mg, 0,43 mmol) DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (30 g), step gradijent EtOAc/heksan = 1:4 → 6:4.



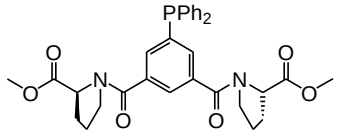
B4f, Prinos 25,5 mg (12 %), (TLC: R_f = 0,43, EtOAc/heksan = 8/2). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 3,77 (s, 6H), 4,19 (d, 4H, J = 5 Hz), 6,81 (t, 2H, J = 5 Hz), 7,28–7,37 (m, 10H), 7,86 (dd, 2H, $^3J_{HP}$ = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 41,87 (^{1}G2), 52,60 (OMe), 125,94 (4), 128,95 (d, J = 7 Hz, 3', 3'),129,44 (4', 4''), 133,95 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134,19 (d, J = 6 Hz, 3), 135,29 (d, J = 20 Hz, 2), 135,73 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 140,15 (d, J = 16 Hz, 1), 166,58 (5), 170,57 (^{1}G1), ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 242,93 MHz) δ/ppm: –4,49, ESI-MS (m/z): 493,1 (M + H^+, 60 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 493,1523 ($C_{26}H_{25}N_2O_6P$ + H^+), izmjereno 493,1546.



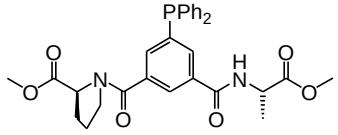
B5f, Prinos 18,8 mg (9 %), (TLC: R_f = 0,14, EtOAc/heksan = 1/1) ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,75, (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,21 (dd, 1H, J_1 = 18 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,67–4,77 (m, 1H), 6,94–6,97 (m, 2H), 7,25–7,36 (m, 10H), 7,82–7,88 (m, 2H), 8,17 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (75,48 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,36 (^{1}A3), 41,91 (^{1}G2), 48,83 (^{1}A2), 52,62, 52,72 ($OMe^{Gly,Ala}$), 126,00 (4), 128,98 (d, J = 7 Hz, 3', 3''), 129,46 (4', 4''), 133,96 (d, J = 20 Hz, 2', 2''), 134, 32 (d, J = 6 Hz, 3^{Gly}), 134,59 (d, J = 6 Hz, 3^{Ala}), 135,14, (d, J = 20 Hz, 2^{Ala}), 135,41, (d, J = 20 Hz, 2^{Gly}), 135,79, 135,84 (d, J = 10,5 Hz, 1', 1''), 140,21 (d, J = 16 Hz, 1), 165,88 (5^{Ala}), 166,54 (5^{Gly}), 170,45 (^{1}G1),173,57 (^{1}A1). ESI-MS (m/z): 507,0 (M + H^+, 29 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 507,16795 ($C_{27}H_{27}N_2O_6P$ + H^+), izmjereno 507,1695.

Lig-[Pro-OMe]$_2$ **B4g** i Lig-[Pro-OMe][Ala-OMe] **B5g**. 5-(difenilfosfanil)izoftalna kiselina (120,2 mg, 0,34 mmol), HOBt (88,1 mg, 0,65 mmol), TBTU (214,4 mg, 0,67 mmol), DIPEA

(0,370 mL, 2,24 mmol), H-Pro-OMe × HCl (53,8 mg, 0,32 mmol), H-Ala-OMe × HCl (45,7 mg, 0,33 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (30 g), step gradijent EtOAc/heksan = 6:4 → 7:3.



B4g Prinos 19,3 mg (21 %), (TLC: R_f = 0,12, EtOAc/heksan = 7/3). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,75–1,87 (m, 2H), 1,90–2,01 (m, 4H), 2,14–2,34 (m, 2H), 3,27–3,37 (m, 2H), 3,42–3,50 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 4,59 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 5 Hz), 7,27–7,37 (m, 10H), 7,54 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,77 (s, 1H). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 25,45 (^{1}P4), 29,44 (^{1}P3), 49,93 (^{1}P5), 52,40 (OMe), 59,41 (^{1}P2), 127,13 (4), 128,89 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,31 (4', 4''), 133,88 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,94 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2''), 134,03 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2), 136,25 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 136,64 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 138,93 (d, $^1J_{CP}$ = 16 Hz, 1), 168,49 (5), 172,57 (^{1}P1). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 573,2149 ($C_{32}H_{33}N_2O_6P + H^+$), izmjereno 573,2148.



B5g, Prinos 46,1 mg (25 %), (TLC: R_f = 0,27, EtOAc/heksan = 7/3). ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,76–1,88 (m, 1H), 1,91–2,06 (m, 2H), 2,16–2,35 (m, 1H), 3,27–3,35 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,59 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 5 Hz), 4,69–4,79 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,28–7,38 (m, 10H), 7,55 (dt, 1H, $^2J_{PH}$ = 6 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,88 (dt, 1H, $^3J_{HP}$ = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,97 (t, 1H, J = 1,5 Hz). ^{13}C NMR (150,92 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 18,44 (^{1}A3), 25,38 (^{1}P4), 29,36 (^{1}P3), 48,72 (^{1}A2), 49,88 (^{1}P5), 52,36, 52,63 ($OMe^{Ala/Pro}$), 59,43 (^{1}P2), 126,60 (4), 128,88 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,32 (4', 4''), 133,88 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 133,94 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2), 134,29 (d, $^2J_{CP}$ = 24 Hz, $2^{Ala/Pro}$), 135,05 (d, $^2J_{CP}$ = 16 Hz, $2^{Pro/Ala}$), 134,55 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3^{Ala}), 135,98, 136,05 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 136,58 (d, $^3J_{CP}$ = 5 Hz, 3^{Pro}), 139,46 (d, $^1J_{CP}$ = 16 Hz, 1), 165,84 (5^{Ala}), 168,30 (5^{Pro}), 172,51 (^{1}P1), 173,33 (^{1}A1). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 547,1992 ($C_{30}H_{31}N_2O_6P + H^+$), izmjereno 547,1996.

3.5.3. In situ *priprava Rh(I) kompleksa*

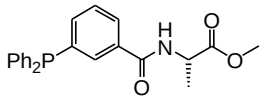
MS mjerenja: $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ (0,18–0,28 mg, 0.47–0.74 mmol, 1 ekv.) i ligand (2 ekv.) otopljeni su zasebno u 0,5 mL degaziranog destiliranog diklormetana, pomiješani te je 50 μL žute otopine prebačeno u Eppendorf epruvetu od 1,5 mL. Otapalo je otpareno ispuhivanjem s dušikom te je zaostala žuta smola otopljena u 1 mL metanola i snimljen je ESI-MS spektar.

NMR mjerenja: $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ (1 mg, 2.6 μmol, 1 ekv.) i ligand (2 ekv.) otopljeni su zasebno u 300 μL $CDCl_3$ te pomiješani. Snimljeni su NMR spektri.

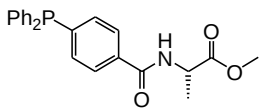
CD mjerenja: VIS područje (c(Rh) = 0.15–0.44 mmol dm^{-3}); $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ (1 mg, 2.6 μmol, 1 ekv.) i ligand (2 ekv.) otopljeni su zasebno u 2 mL degaziranog destiliranog diklorometana. Otopine su pomiješane i razrijeđene u odmjernoj tikvici na 5.0 mL te snimljen spektar. UV područje (c(Rh) = 0.01–0.03 mmol dm^{-3}): 300 μL pripravljene otopine iz VIS mjerenja razrijeđeno je u odmjernoj tikvici na 5.0 mL te snimljen spektar.

3.6. Bidentatni biokonjugati 4- i 3-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline

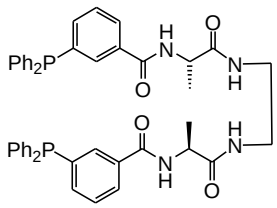
3.6.1. Priprava liganda



C1A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (126,9 mg, 0,41 mmol), HOBt (53,39 mg, 0,40 mmol), TBTU (132,1 mg, 0,41 mmol), DIPEA (0,140 mL, 0,85 mmol), HCl·H-Ala-OMe (61,7 mg, 0,44 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = 0,60, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 109,1 mg (67 %). ^{1}H NMR (600,14 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,77 (s, 3H), 4,73–4,77 (m, 1H), 6,59 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,29–7,42 (m, 12H), 7,76–7,78 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,73 (β), 48,66 (α), 52,71 (OMe), 127,71 (4), 128,80 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,91 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 5), 129,16 (4', 4"), 132,34 (d, $^2J_{CP}$ = 25 Hz, 2), 133,91 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2"), 134,29 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 136,55, 136,59 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 136,82 (d, $^2J_{CP}$ = 15 Hz, 6), 138,65 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 166,62 (7), 173,66 (A1). ESI-MS (m/z): 392,2 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 392,1410 ($C_{23}H_{22}NO_3P$ + H^+), izmjereno 392,1402.

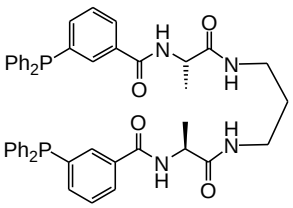


C1A$_p$: 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (117,8 mg, 0,39 mmol), HOBt (43,1 mg, 0,32 mmol), TBTU (97,1 mg, 0,30 mmol), DIPEA (0,200 mL, 1,21 mmol), HCl·H-Ala-OMe (48,5 mg, 0,35 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija na silika gelu (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f = ?, EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 84,1 mg (71 %). ^{1}H NMR (600,14 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 1,51 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,77–4,82 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,29–7,37 (m, 12H), 7,74 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150,92 MHz) δ/ppm: 18,80 (β), 48,66 (α), 52,71 (OMe), 127,06 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3, 6), 128,82 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 129,23 (4', 4"), 133,71 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2, 6), 134,04 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 3, 5), 134,08 (4), 136,49 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 142,68 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1), 166,63 (7), 173,74 (A1). ESI-MS (m/z): 430,4 (M + K^+, 53 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 392,1410 ($C_{23}H_{22}NO_3P$ + H^+), izmjereno 392,1415.

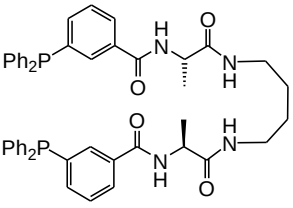


C2A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (133,2 mg, 0,43 mmol), HOBt (61,7 mg, 0,46 mmol), TBTU (134,5 mg, 0,42 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), (Boc-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_2$ (84,9 mg, 0,21 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f =

0,20, DKM:MeOH = 10:0,5). Prinos: 76,7 mg (45 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,40 (d, 6H, J = 7 Hz), 3,20–3,30 (m, 2H), 3,42–3,54 (m, 2H), 4,48–4,57 (m, 2H), 6,82 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,92 (t, 2H, J = 4 Hz), 7,24–7,35 (m, 22H), 7,69 (dt, 2H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,79 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,5 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150,92 MHz) δ/ppm: 18,26 (β), 39,58 (a), 49,85 (α), 127,56 (4), 128,80 (d, $^{3}J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,86 (d, $^{3}J_{CP}$ = 5,5 Hz, 5), 129,15 (4', 4"), 132,71 (d, $^{2}J_{CP}$ = 25 Hz, 2), 133,90 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19 Hz, 2'), 133,91 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19 Hz, 2"), 133,97 (d, $^{3}J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 136,57 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,60 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1"), 136,85 (d, $^{2}J_{CP}$ = 14,5 Hz, 6), 138,76 (d, $^{1}J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 167,33 (7), 173,45 (A1). ESI-MS (m/z): 801,3 (M + Na^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 779,2910 ($C_{46}H_{44}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 779,2906.

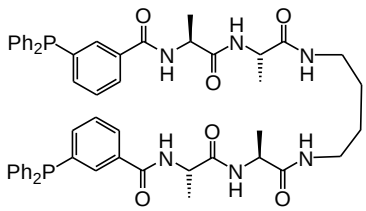


C3A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (137,1 mg, 0,45 mmol), HOBt (63,4 mg, 0,47 mmol), TBTU (141,3 mg, 0,44 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), $(Boc\text{-}Ala\text{-}NH)_2(CH_2)_3$ (92,8 mg, 0,22 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,20, DKM:MeOH = 9,5:0,5). Prinos: 107,9 mg (61 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 1,42 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,64–1,68 (m, 2H), 3,09–3,14 (m, 2H), 3,42–3,47 (m, 2H), 4,58–4,63 (m, 2H), 6,78 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,10 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,27–7,35 (m, 22H), 7,74 (dt, 2H, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,80 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,5 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150,92 MHz) δ/ppm: 18,41 (β), 28,99 (b), 37,10 (a), 49,82 (α), 127,59 (4), 128,79 (d, $^{3}J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,88 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6 Hz, 5), 129,15 (4', 4"), 132,73 (d, $^{2}J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,89 (d, $^{2}J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,91 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19 Hz, 2"), 134,08 (d, $^{3}J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 136,57 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 136,82 (d, $^{2}J_{CP}$ = 14 Hz, 6), 138,65 (d, $^{1}J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 167,32 (7), 172,96 (A1). ESI-MS (m/z): 793,3 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 793,3067 ($C_{47}H_{46}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 793,3071.

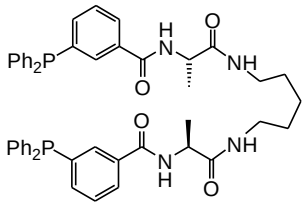


C4A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (132,3 mg, 0,43 mmol), HOBt (62,8 mg, 0,46 mmol), TBTU (135,1 mg, 0,42 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), $(Boc\text{-}Ala\text{-}NH)_2(CH_2)_4$ (92,8 mg, 0,22 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,18, DKM:MeOH = 10:0,5). Prinos: 93,6 mg (54 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,29–1,42 (m, 4H), 1,43 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,92–3,03 (m, 2H), 3,22–

3,33 (m, 2H), 4,69–4,78 (m, 2H), 7,04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,08 (dd, 2H, J_1 = 6 Hz, J_2 = 5 Hz), 7,24–7,36 (m, 22H), 7,70 (dt, 2H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,79 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,5 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150,92 MHz) δ/ppm: 18,75 (β), 26,37 (b), 39,18 (a), 49,52 (α), 127,42 (4), 128,78 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 128,82 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 5), 129,13, 129,14 (4', 4''), 132,78 (d, $^2J_{CP}$ = 24,5 Hz, 2), 133,89 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2'), 133,91 (d, $^2J_{CP}$ = 20,5 Hz, 2''), 134,00 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3), 136,53 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,56 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1''), 136,82 (d, $^2J_{CP}$ = 15 Hz, 6), 138,68 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1), 167,26 (7), 173,04 (A1). ESI-MS (*m*/*z*): 829,4 (M + Na^+, 43 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 807,3223 ($C_{48}H_{48}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 807,3227.

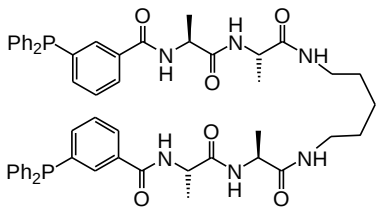


C4AA: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (104,7 mg, 0,34 mmol), HOBt (48,0 mg, 0,36 mmol), TBTU (105,6 mg, 0,33 mmol), DIPEA (0,150 mL, 0,91 mmol), (Boc-Ala-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_4$ (91,1 mg, 0,16 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,26, DKM:MeOH = 9,5:0,5). Prinos: 112,4 mg (69 %). ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 600,14 MHz) δ/ppm: 1,18 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,33–1,35 (m, 4H), 2,93–2,99 (m, 2H), 3,01–3,06 (m, 2H), 4,18–4,23 (m, 2H), 4,39–4,43 (m, 2H), 7,24–7,27 (m, 8H) 7,29–7,32 (m, 2H), 7,39–7,42 (m, 12H), 7,48–7,50 (m, 2H), 7,70 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,88–7,93 (m, 6H), 8,57 (d, 2H, J = 7 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150,92 MHz) δ/ppm: 17,56, 18,26 (^{1,2}β), 26,24 (b), 38,11 (a), 48,11, 49,18 (^{1,2}α), 127,97 (4), 128,58 (d, $^3J_{CP}$ = 5 Hz, 5), 128,77 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,03, 129,05 (4', 4''), 132,66 (d, $^2J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,18 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,22 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2''), 134,24 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 135,63 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz), 136,16 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,21 (d, $^1J_{CP}$ = 11,5 Hz, 1''), 137,08 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 165,79 (7), 171,76 (^{1,2}A1). ESI-MS (*m*/*z*): 949,4 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 949,3965 ($C_{54}H_{58}N_6O_6P_2$ + H^+), izmjereno 949,3981.

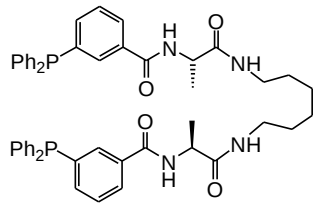


C5A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (126,6 mg, 0,41 mmol), HOBt (60,0 mg, 0,44 mmol), TBTU (131,2 mg, 0,41 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), (Boc-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_5$ (94,6 mg, 0,21 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,21, DKM:MeOH = 9,5:0,5). Prinos: 66,0 mg (39 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 1,16–1,21 (m, 2H), 1,40–1,49 (m, 4H), 1,45 (d, 6H, J = 7

Hz), 2,98–3,02 (m, 2H), 3,32–3,37 (m, 2H), 4,71–4,76 (m, 2H), 6,92 (dd, 2H, J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 4 Hz), 7,21–7,33 (m, 24H), 7,69 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,81 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,5 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,19 (β), 23,00 (c), 28,20 (b), 38,80 (a), 49,28 (α), 127,43 (4), 128,78 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 128,87 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 5), 129,11 (4', 4''), 132,96 (d, $^2J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,90 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 134,03 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 136,58 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 136,76 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz, 6), 138,62 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 167,44 (7), 173,07 (A1), ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 242,93 MHz) δ/ppm: –5,04, –5,07, ESI-MS (*m*/*z*): 821,3 (M + H^+, 43 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 821,3380 ($C_{49}H_{50}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 821,3361.

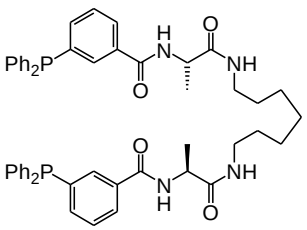


C5AA: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (93,9 mg, 0,31 mmol), HOBt (47,6 mg, 0,35 mmol), TBTU (101,6 mg, 0,32 mmol), DIPEA (0,150 mL, 0,91 mmol), (Boc-Ala-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_5$ (93,3 mg, 0,16 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,27, DKM:MeOH = 9,5:0,5). Prinos: 92,8 mg (63 %). ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 600,14 MHz) δ/ppm: 1,17–1,22 (m, 2H), 1,18 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,31 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,32–1,37 (m, 4H), 2,93–3,04 (m, 4H), 4,18–4,23 (m, 2H), 4,38–4,43 (m, 2H), 7,24–7,27 (m, 8H) 7,29–7,32 (m, 2H), 7,39–7,42 (m, 12H), 7,48–7,51 (m, 2H), 7,66 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,89–7,93 (m, 6H), 8,58 (d, 2H, J = 7 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 17,57, 18,24 (^{1,2}β), 23,50 (c), 28,55 (b), 38,37 (a), 48,14, 49,26 (^{1,2}α), 128,02 (4), 128,62 (d, $^3J_{CP}$ = 5 Hz, 5), 128,81 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,08 (4', 4''), 132,72 (d, $^2J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,22 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2'), 133,26 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2''), 134,23 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 135,67 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz), 136,18 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,22 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1''), 137,08 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 165,84 (7), 171,73, 171,83 (^{1,2}A1). ESI-MS (*m*/*z*): 963,4 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 963,4122 ($C_{55}H_{60}N_6O_6P_2$ + H^+), izmjereno 963,4124.

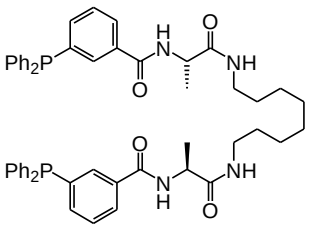


C6A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (148,0 mg, 0,48 mmol), HOBt (67,0 mg, 0,50 mmol), TBTU (154,0 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,160 mL, 0,97 mmol), (Boc-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_6$ (116,1 mg, 0,25 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,24, DKM:MeOH = 10:0,5). Prinos: 111,01 mg (55 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,11–1,28 (m, 4H), 1,33–1,41 (m, 4H), 1,44 (d, 6H, J

= 7 Hz), 2,92–3,03 (m, 2H), 3,18–3,29 (m, 2H), 4,65–4,75 (m, 2H), 6,82 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,24–7,34 (m, 22H), 7,74 (dt, 2H, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,82 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,34 (β), 25,43 (c), 28,84 (b), 38,67 (a), 49,44 (α), 127,50 (4), 128,75 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,78 (d, $^3J_{CP}$ = 4 Hz, 5), 129,10 (4', 4"), 132,86 (d, $^2J_{CP}$ = 24,5 Hz, 2), 133,87 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2', 2"), 134,05 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3), 136,57 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 136,76 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz, 6), 138,56 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 167,22 (7), 172,70 (A1). ESI-MS (m/z): 835,4 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 835,3536 ($C_{50}H_{52}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 835,3558.

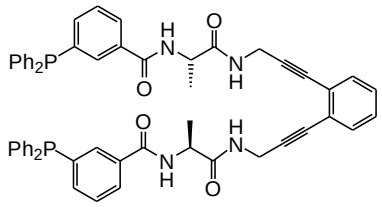


C7A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (123,6 mg, 0,40 mmol), HOBt (55,5 mg, 0,41 mmol), TBTU (124,8 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), (Boc-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_7$ (94,9 mg, 0,20 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,27, DKM:MeOH = 9,5:0,5). Prinos: 84,4 mg (49 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 1,13 (s, 1H), 1,24–1,30 (m, 2H), 1,46 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,87–2,92 (m, 2H), 3,23–3,28 (m, 2H), 4,75–4,80 (m, 2H), 6,96 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,26–7,34 (m, 24H), 7,77 (dt, 2H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 7,85 (dt, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1,5 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 105,92 MHz) δ/ppm: 18,42 (β), 25,71 (c), 27,71 (d), 28,29 (b), 39,26 (a), 49,22 (α), 127,56 (4), 128,74 (5, overlaped with 3' peak), 128,76 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 129,10 (4', 4"), 133,09 (d, $^2J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,89 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,90 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2"), 134,07 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 136,63 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 136,77 (d, $^2J_{CP}$ = 14,5 Hz, 6), 138,54 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 167,21 (7), 172,83 (A1). ESI-MS (m/z): 849,4 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 849,3693 ($C_{51}H_{54}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 849,3696.

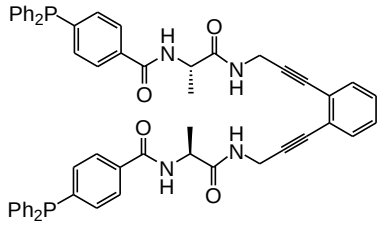


C8A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (148,2 mg, 0,48 mmol), HOBt (71,0 mg, 0,53 mmol), TBTU (156,7 mg, 0,49 mmol), DIPEA (0,160 mL, 0,97 mmol), (Boc-Ala-NH)$_2$(CH$_2$)$_8$ (107,4 mg, 0,22 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (DKM/MeOH gradijent, TLC: R_f = 0,36, DKM:MeOH = 10:0,5). Prinos: 124,09 mg (59 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,14 (s, 8H), 1,29–1,37 (m, 4H), 1,44 (d, 6H, J = 7 Hz), 2,91–3,03 (m, 2H), 3,23–3,34 (m, 2H), 4,66–4,76 (m, 2H), 6,81

(t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,25–7,36 (m, 22H), 7,73–7,77 (m, 2H), 7,81 (d, 2H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,60 (β), 25,91 (c), 28,37 (d), 29,07 (b), 39,39 (a), 49,39 (α), 127,50 (4), 128,76 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 128,80 (d, $^3J_{CP}$ = 5 Hz, 5), 129,11 (4', 4''), 132,81 (d, $^2J_{CP}$ = 24,5 Hz, 2), 133,86 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2', 2''), 134,12 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 136,54 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 136,73 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz, 6), 138,60 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 167,12 (7), 172,54 (A1). ESI-MS (m/z): 885,3 (M + Na^+, 14 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 863,3849 ($C_{52}H_{56}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 863,3835.

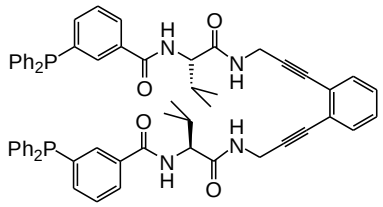


C9A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (76,7 mg, 0,25 mmol), HOBt (39,2 mg, 0,29 mmol), TBTU (81,3 mg, 0,25 mmol), DIPEA (0,165 mL, 1,00 mmol), *o*-(Boc-Ala-$NHCH_2C_2)_2C_6H_4$ (60,2 mg, 0,11 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,25, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 33,6 mg (33 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,14 MHz) δ/ppm: 1,49 (d, 6H, J = 7 Hz), 4,02 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,30 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 6 Hz), 4,83–4,93 (m, 2H), 7,19–7,38 (m, 28H), 7,65 (pseudo-t, 2H, J = 5 Hz), 7,75 (dt, 2H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1 Hz), 7,86 (d, 2H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150,92 MHz) δ/ppm: 18,18 (β), 30,28 (a), 49,26 (α), 81,56 (b), 88,94 (c), 125,90 (d), 127,63 (4), 128,12 (f), 128,76 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 128,79 (5, under the 3' peak), 129,09 (4', 4''), 131,74 (e), 133,08 (d, $^2J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,86 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2'), 133,90 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2''), 133,91 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 3), 136,64 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 136,80 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz, 6), 138,56 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1), 167,40 (7), 172,88 (A1). ESI-MS (m/z): 903,3 (M + H^+, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 903,3223 ($C_{56}H_{48}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 903,3233.

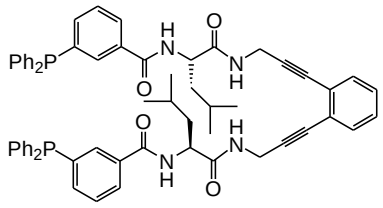


C9A$_p$: 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (145,4 mg, 0,48 mmol), HOBt (67,4 mg, 0,50 mmol), TBTU (151,3 mg, 0,47 mmol), DIPEA (0,235 mL, 1,42 mmol), *o*-(Boc-Ala-$NHCH_2C_2)_2C_6H_4$ (125,8 mg, 0,24 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,21, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 105,3 mg (49 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 1,52 (d, 6H, J = 7 Hz), 4,04 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,33 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 4,90–4,95 (m, 2H), 7,18–7,22 (m, 6H), 7,25–7,27 (m, 8H), 7,29–7,33 (m, 14H), 7,49

(d, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (dd, 2H, J_1 = 6 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 7,72 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,19 (β), 30,28 (a), 49,16 (α), 81,60 (b), 88,87 (c), 125,88 (d), 127,30 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3,5), 128,17 (f), 128,81 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 129,21 (4', 4"), 131,73 (e), 133,51 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2,6), 133,67 (4), 134,01 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2"), 136,39, 136,42 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 142,62 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1), 167,50 (7), 172,97 (A1). ESI-MS (*m*/*z*): 941,3 (M + K^+, 5 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 925,3043 ($C_{56}H_{48}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 925,3026.

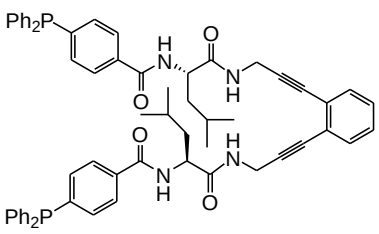


C9V: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (114,1 mg, 0,37 mmol), HOBt (49,7 mg, 0,37 mmol), TBTU (119,6 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,130 mL, 0,79 mmol), (Boc-Val-$NHCH_2C_2)_2$-*o*-C_6H_4 (110,0 mg, 0,19 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,41, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 84,8 mg (47 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,14 MHz) δ/ppm: 0,97 (d, 6H, J = 6,5 Hz), 0,98 (d, 6H, J = 6,5 Hz), 2,15–2,27 (m, 2H), 3,95 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,35 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 4,60 (dd, 2H, J_1 = J_2 = 8,5 Hz), 7,17–7,35 (m, 30H), 7,71–7,78 (m, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,96, 19,51 (γ), 30,01 (a), 31,04 (β), 59,47 (α), 81,30 (b), 88,98 (c), 125,78 (d), 127,56 (4), 127,96 (f), 128,70 (5, under the 3' peak), 128,74 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 129,08 (4', 4"), 131,78 (e), 132,86 (d, $^2J_{CP}$ = 24 Hz, 2), 133,86 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,91 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2"), 134,16 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3), 136,58 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1'), 136,63 (d, $^1J_{CP}$ = 10,5 Hz, 1"), 136,83 (d, $^2J_{CP}$ = 16 Hz, 6), 138,47 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 167,60 (7), 171,97 (V1). ESI-MS (*m*/*z*): 981,4 (M + Na^+, 22 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 959,3849 ($C_{60}H_{56}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 959,3851.

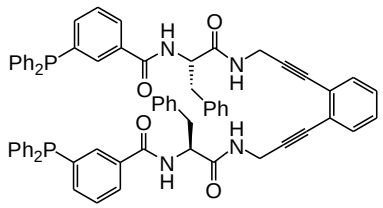


C9L: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (90,3 mg, 0,30 mmol), HOBt (40,4 mg, 0,30 mmol), TBTU (93,0 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,100 mL, 0,61 mmol), (Boc-Leu-$NHCH_2C_2)_2$-*o*-C_6H_4 (83,7 mg, 0,14 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,28, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 51,1 mg (38 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 0,88 (d, 6H, J = 6 Hz), 0,90 (d, 6H, J = 6 Hz), 1,62–1,76 (m, 6H), 3,85 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,27 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 4,83–4,87 (m, 2H), 7,11 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,17–7,19 (m, 2H), 7,22 (t, 2H, J =

7,5 Hz), 7,25–7,34 (m, 20H), 7,69 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,79 (pseudo-t, 2H, J = 5,5 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 22,22, 23,12 (δ), 25,00 (γ), 30,09 (a), 41,04 (β), 52,31 (α), 81,25 (b), 89,02 (c), 125,64 (d), 127,52 (4), 127,89 (f), 128,73 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 128,76 (5, under the 3' peak), 129,06, 129,09 (4', 4''), 131,82 (e), 132,78 (d, $^2J_{CP}$ = 23 Hz, 2), 133,85 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2'), 133,93 (d, $^2J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2''), 133,98 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3), 136,58 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,62 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1''), 136,84 (d, $^2J_{CP}$ = 16,5 Hz, 6), 138,41 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 167,48 (7), 172,85 (L1). ESI-MS (m/z): 1009,4 (M + Na^+, 29 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 987,4162 ($C_{62}H_{60}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 987,4164.

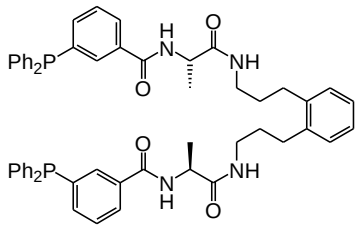


C9L$_p$: 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (80,4 mg, 0,26 mmol), HOBt (37,5 mg, 0,28 mmol), TBTU (85,4 mg, 0,27 mmol), DIPEA (0,090 mL, 0,55 mmol), (Boc-Leu-$NHCH_2C_2)_2$-o-C_6H_4 (75,9 mg, 0,12 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,33, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 36,7 mg (30 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 0,93 (d, 6H, J = 6 Hz), 0,95 (d, 6H, J = 6 Hz), 1,52–1,56 (m, 2H), 1,71–1,78 (m, 4H), 3,92 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4 Hz), 4,30 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 7 Hz), 4,86–4,90 (m, 2H), 7,25–7,20 (m, 8H), 7,26–7,35 (m, 26H), 7,66–7,67 (m, 6H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75,48 MHz) δ/ppm: 21,23, 23,01 (δ), 24,39 (γ), 28,87 (a), 40,29 (β), 51,69 (α), 79,99 (b), 90,94 (c), 124,77 (d), 127,70 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3, 5), 128,39 (f), 128,81 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,17 (4', 4''), 131,75 (e), 132,67 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,33 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 134,34 (4), 136,04 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,07 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1''), 140,71 (d, $^1J_{CP}$ = 13 Hz, 1), 165,98 (7), 172,05 (L1). ESI-MS (m/z): 1009,4 (M + Na^+, 18 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 1009,3982 ($C_{62}H_{60}N_4O_4P_2$ + Na^+), izmjereno 1009,3978.

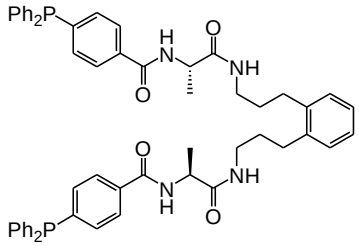


C9F: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (98,6 mg, 0,32 mmol), HOBt (47,5 mg, 0,35 mmol), TBTU (103,7 mg, 0,32 mmol), DIPEA (0,200 mL, 1,21 mmol), (Boc-Phe-$NHCH_2C_2)_2$-o-C_6H_4 (101,6 mg, 0,15 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,47, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 69,7 mg (44 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 3,11 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 8 Hz), 3,20 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 7 Hz), 3,90 (dd, 2H, J_1 = 17,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz), 4,20 (dd, 2H, J_1 =

17,5 Hz, J_2 = 6 Hz), 5,02–5,06 (m, 2H), 7,09–7,33 (m, 40H), 7,49 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 30,11 (a), 38,45 (β), 55,07 (α), 81,48 (b), 88,83 (c), 125,74 (d), 126,96 (ζ), 127,64 (4), 128,05 (f), 128,61 (δ), 128,72 (5, under the 3' peak), 128,76 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 129,10 (4', 4"), 129,44 (ε), 131,78 (e), 132,77 (d, $^2J_{CP}$ = 24 Hz, 2), 133,90 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2"), 133,91 (d, $^3J_{CP}$ = 7,5 Hz, 3), 136,59 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,65 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1"), 136,80 (γ), 136,81 (d, $^2J_{CP}$ = 15,5 Hz, 6), 138,49 (d, $^1J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 167,50 (7), 171,71 (F1). ESI-MS (*m*/*z*): 1055,2 (M + H^+, 39 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 1055,3849 ($C_{68}H_{56}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 1055,3872.

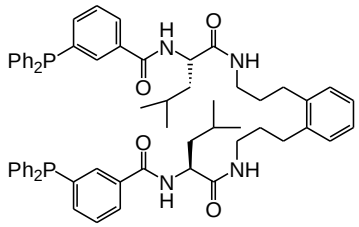


C10A: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (66,4 mg, 0,22 mmol), HOBt (29,4 mg, 0,22 mmol), TBTU (69,6 mg, 0,22 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), *o*-(Boc-Ala-NH$(CH_2)_3)_2C_6H_4$ (100,0 mg, 0,19 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,22, EtOAc:heksan = 7:1). Prinos: 26,6 mg (27 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,31 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,57–1,67 (m, 4H), 2,52–2,56 (m, 4H, solvent overlaped), 3,03–3,15 (m, 4H), 4,36–4,46 (m, 2H), 7,05–7,13 (m, 4H), 7,22–7,31 (m, 10H), 7,38–7,42 (m, 11H), 7,45–7,51 (m, 3H), 7,89–7,95 (m, 6H), 8,54 (d, 2H, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1 Hz). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75,48 MHz) δ/ppm: 17,96 (β), 29,14 (c), 30,65 (b), 38,40 (a), 49,08 (α), 125,79 (f), 128,04 (4), 128,64 (d, $^3J_{CP}$ = 6 Hz, 5), 128,79 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,94 (e), 129,05, (4', 4"), 132,73 (d, $^2J_{CP}$ = 26 Hz, 2), 133,20 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,22 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2"), 134,33 (d, $^3J_{CP}$ = 8 Hz, 3), 135,60 (d, $^2J_{CP}$ = 14 Hz, 6), 136,21 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,24 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1"), 136,99 (d, $^1J_{CP}$ = 12,5 Hz, 1), 139,41 (d), 165,51 (7), 172,10 (A1). ESI-MS (*m*/*z*): 911,4 (M + H^+, 34 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 911,3849 ($C_{56}H_{56}N_4O_4P_2$ + H^+), izmjereno 911,3828.

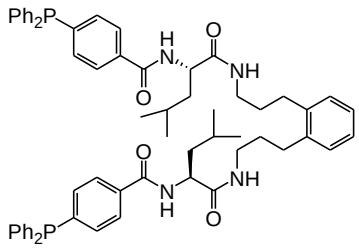


C10A$_p$: 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (66,0 mg, 0,22 mmol), HOBt (67,4 mg, 0,50 mmol), TBTU (70,0 mg, 0,22 mmol), DIPEA (0,145 mL, 0,88 mmol), *o*-(Boc-Ala-NH$(CH_2)_3)_2C_6H_4$ (100,0 mg, 0,19 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,24,

EtOAc:heksan = 7:1). Prinos: 58,2 mg (59 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,32 (d, 6H, J = 7 Hz), 1,59–1,69 (m, 4H), 2,52–2,57 (m, 4H), 3,07–3,15 (m, 4H), 4,39–4,48 (m, 2H), 7,05–7,13 (m, 4H), 7,23–7,31 (m, 12H), 7,39–7,43 (m, 12H), 7,88 (dd, 4H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz), 7,94 (pseudo-t, 2H, J = 5,5 Hz), 8,46 (d, 2H, J = 7,5 Hz). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75,48 MHz) δ/ppm: 18,01 (β), 29,16 (c), 30,67 (b), 38,44 (a), 49,07 (α), 125,80 (f), 127,65 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3,5), 128,81 (d, $^{3}J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,93 (e), 129,17 (4', 4"), 132,67 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,32 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19,5 Hz, 2', 2"), 133,41 (4), 136,05 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1"), 139,43 (d), 140,65 (d, $^{1}J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 165,63 (7), 172,11 (A1). ESI-MS (m/z): 933,4 (M + Na^+, 7 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 925,3043 ($C_{56}H_{48}N_4O_4P_2$ + Na^+), izmjereno 925,3026.



C10L: 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (109,2 mg, 0,36 mmol), HOBt (50,7 mg, 0,38 mmol), TBTU (113,4 mg, 0,35 mmol), DIPEA (0,120 mL, 0,73 mmol), (Boc-Leu-NH$(CH_2)_3)_2$-o-C_6H_4 (105,0 mg, 0,17 mmol), DKM (50 mL). Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,47, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 57,8 mg (33 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 0,89 (d, 6H, J = 6,5 Hz), 0,90 (d, 6H, J = 6,5 Hz), 1,42–1,57 (m, 4H), 1,61–1,70 (m, 6H), 2,28–2,33 (m, 2H), 2,42–2,47 (m, 2H), 2,66–2,70 (m, 2H), 3,48–3,54 (m, 2H), 4,86–4,90 (m, 2H), 6,86 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,97–7,00 (m, 2H), 7,04–7,07 (m, 2H), 7,25–7,34 (m, 22H), 7,39–7,41 (m, 2H), 7,67–7,69 (m, 2H), 7,71–7,73 (m, 2H), 7,97–7,98 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 22,38, 22,89 (δ), 25,02 (γ),29,54 (c), 31,44 (b), 39,14 (a), 41,41 (β), 52,58 (α), 126,14 (f), 127,20 (4), 128,77 (d, $^{3}J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3"), 128,82 (d, $^{2}J_{CP}$ = 6 Hz, 5), 129,15, 129,17 (4', 4"), 129,28 (e), 132,57 (d, $^{2}J_{CP}$ = 21 Hz, 2), 133,85 (d, $^{2}J_{CP}$ = 20 Hz, 2'), 133,95 (d, $^{2}J_{CP}$ = 20 Hz, 2"), ≈ 133,9 (3, not observable because overlap), 136,46 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1'), 136,49 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11 Hz, 1"), 136,93 (d, $^{2}J_{CP}$ = 18 Hz, 6), 138,74 (d, $^{1}J_{CP}$ = 13,5 Hz, 1), 139,76 (d), 167,32 (7), 172,79 (A1). ESI-MS (m/z): 1033,5 (M + K^+, 23 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 1033,4374 ($C_{62}H_{68}N_4O_4P_2$ + K^+), izmjereno 1033,4388.



C10L$_p$: 4-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina (110,1 mg, 0,36 mmol), HOBt (49,8 mg, 0,37 mmol), TBTU (114,2 mg, 0,36 mmol), DIPEA (0,120 mL, 0,73 mmol), (Boc-Leu-NHCH$_2$C$_2$)$_2$-o-C_6H_4 (105,0 mg, 0,17 mmol), DKM (50 mL).

Kromatografija (EtOAc/heksan gradijent, TLC: R_f = 0,47, EtOAc:heksan = 1:1). Prinos: 63,5 mg (36 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 0,94 (d, 6H, J = 6 Hz), 0,95 (d, 6H, J = 6,5 Hz), 1,49–1,60 (m, 4H), 1,67–1,77 (m, 6H), 2,35–2,46 (m, 4H), 2,85–2,90 (m, 2H), 3,48–3,54 (m, 2H), 4,90–4,93 (m, 2H), 6,98–7,00 (m, 2H), 7,03–7,05 (m, 2H), 7,20 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,23–7,35 (m, 24H), 7,68 (dd, 2H, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1 Hz), 7,84 (dd, 2H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 4 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,48 MHz) δ/ppm: 22,43, 22,97 (δ), 25,13 (γ),29,69 (c), 31,14 (b), 39,31 (a), 41,26 (β), 52,52 (α), 81,56 (b), 88,94 (c), 126,20 (f), 127,17 (d, $^3J_{CP}$ = 6,5 Hz, 3,5), 128,81 (d, $^3J_{CP}$ = 7 Hz, 3', 3''), 129,14 (e), 129,23 (4', 4''), 133,54 (d, $^2J_{CP}$ = 19 Hz, 2), 133,76 (4), 134,02 (d, $^2J_{CP}$ = 20 Hz, 2', 2''), 136,38 (d, $^1J_{CP}$ = 11 Hz, 1', 1''), 139,63 (d), 142,66 (d, $^1J_{CP}$ = 14 Hz, 1), 167,50 (7), 172,93 (A1). ESI-MS (*m*/*z*): 1033,4 (M + K^+, 10 %). MALDI-HRMS (*m*/*z*): izračunato 1017,4608 ($C_{62}H_{68}N_4O_4P_2$ + Na^+), izmjereno 1017,4615.

3.6.2. In situ *priprava Rh(I) kompleksa*

MS mjerenja: $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ (0,18–0,28 mg, 0.47–0.74 mmol, 1 ekv.) i ligand (1 ekv.) otopljeni su zasebno u 0,5 mL degaziranog destiliranog diklormetana, pomiješani te je 50 μL žute otopine prebačeno u Eppendorf epruvetu od 1,5 mL. Otapalo je otpareno ispuhivanjem s dušikom te je zaostala žuta smola otopljena u 1 mL metanola i snimljen je ESI-MS spektar.

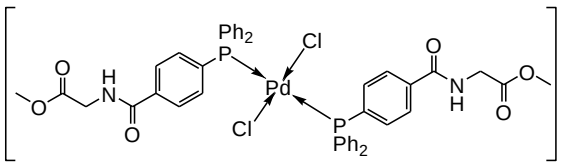
NMR mjerenja: $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ (1 mg, 2.6 μmol, 1 ekv.) i ligand (2 ekv.) otopljeni su zasebno u 300 μL $CDCl_3$ te pomiješani. Snimljeni su NMR spektri.

CD mjerenja: VIS područje (c(Rh) = 0.15–0.44 mmol dm^{-3}); $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ (1 mg, 2.6 μmol, 1 ekv.) i ligand (1 ekv.) otopljeni su zasebno u 2 mL degaziranog destiliranog diklormethana. Otopine su pomiješane i razrijeđene u odmjernoj tikvici na 5.0 mL te snimljen spektar. UV područje (c(Rh) = 0.01–0.03 mmol dm^{-3}): 300 μL pripravljene otopine iz VIS mjerenja razrijeđeno je u odmjernoj tikvici na 5.0 mL te snimljen spektar.

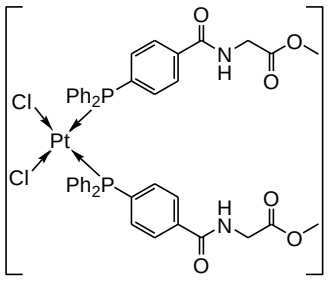
3.7. Biokonjugati Pd(II) i Pt(II)

Biokonjugati Pd(II) i Pt(II) pripravljeni su u svrhu modelnih spojeva za proučavanje intra- i intermolekulskih interakcija između aminokiselina u ligandima. Kompleksi su okarakterizirani s ^{1}H NMR i ESI-MS spektroskopijama, a nekima su i određene kristalne strukture difrakcijom X-zraka na jediničnom kristalu.

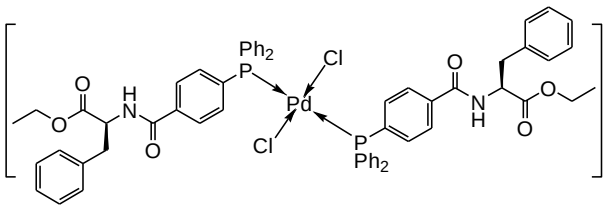
*3.7.1. Priprava kompleksa Pd(II) i Pt(II) s ligandima **A***



A5a, [$PdCl_2$(**A1a**)$_2$]. Ligand **A1a** (99,60 mg, 0,26 mmol, 2 ekv.) je otopljen u 2 mL metanola, a $Na_2[PdCl_4]$ (37,02 mg, 0,13 mmol, 1 ekv.) u 3 mL. Otopine su pomiješane te je žuta otopina profiltrirana i ostavljena da hlapi. Prinos kvantitativan (NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,13 MHz) δ/ppm: 3,79 (s, 6H), 4,23 (d, 4H, J = 5 Hz), 6,66 (t, 2H, J = 5 Hz), 7,40–7,42 (m, 8H), 7,46–7,48 (m, 4H), 7.70–7,74 (m, 12H), 7.77–7,79 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 895,0 ([M – Cl]$^+$, 5 %). Jedinični kristali kompleksa zadovoljavajuće kvalitete dobiveni su difuzijom para dietil-etera u metanolnu otopinu kompleksa (Tablica 1).

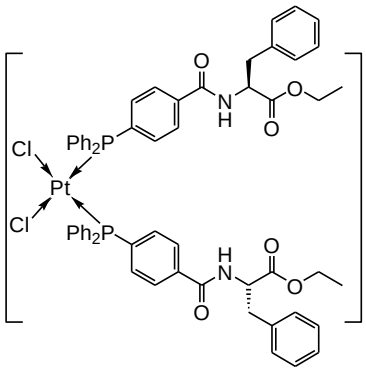


A6a, [$PtCl_2$(**A1a**)$_2$]. Ligand **A1a** (92,60 mg, 0,24 mmol, 2 ekv.) je otopljen u 10 mL metanola te je dodano $K_2[PtCl_4]$ (48,56 mg, 0,12 mmol, 1 ekv.) i refluksirano ≈ 15 h. Otopina je uparena. Prinos kvantitativan (NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,13 MHz) δ/ppm: 3,78 (s, 6H), 4,18 (d, 4H, J = 5,5 Hz), 7.11 (dd, 4H, J_1 = 10 Hz, J_2 = 8,5 Hz), 7,30–7,32 (m, 8H), 7,39 (d, 4H, J = 8 Hz), 7,41–7,45 (m, 6H), 7.70 (dd, 8H, J_1 = 11,5 Hz, J_2 = 8 Hz). ESI-MS (m/z): 985,2 ([M – Cl]$^+$, 94 %).



A5m, [$PdCl_2$(**A1m**)$_2$]. Ligand **A1m** (32,19 mg, 67 μmol, 2 ekv.) otopljen u 4 mL diklormetana te je dodan [$PdCl_2(CH_3CN)_2$] (8,36 mg, 32 μmol, 1 ekv.) i ostavljeno na ultrazvučnoj kupelji 0,5 h (t = 35 °C). Žuta otopina je uparena. Prinos kvantitativan (NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,26 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,18–3,30 (m, 4H), 4,20 (q, 4H, J = 7 Hz), 5,01–5,07 (m, 2H), 6,56 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,12–7,15 (m, 4H), 7,24–7,30 (m,

6H, ispod signala otapala), 7,38–7,50 (m, 12H), 7,68–7,74 (m, 16H). ESI-MS (*m*/*z*): 1103,1 ([M – Cl]$^+$, 16%). Jedinični kristali kompleksa zadovoljavajuće kvalitete dobiveni su isparavanjem otopine kompleksa u acetonitrilu s 10% diklormetana (Tablica 1).

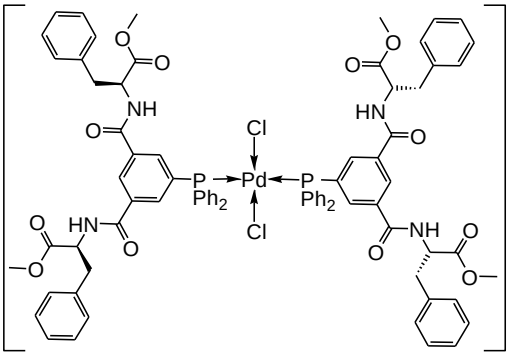


A6m, [$PtCl_2$(**A1m**)$_2$]. Ligand **A1m** (22,10 mg, 46 μmol, 2 ekv.) otopljen u 2,5 mL diklormetana te je dodan [$PtCl_2(CH_3CN)_2$] (7,95 mg, 23 μmol, 1 ekv.) i ostavljeno na ultrazvučnoj kupelji 0,5 h (t = 35 °C). Otopina je uparena. Prinos kvantitativan (NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,25 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,19–3,36 (m, 4H), 4,20 (q, 4H, J = 7 Hz), 4,96–5,03 (m, 2H), 7,03–7,81 (m, 30H). ESI-MS (*m*/*z*): 1193,3 ([M + H]$^+$, 57%).

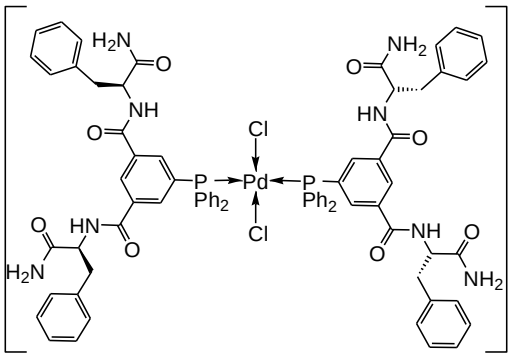
Tablica 1. Kristalografski podaci za **A1a**, [$PdCl_2$(**A1a**)$_2$] i [$PdCl_2$(**A1m**)$_2$]

	A1a	[$PdCl_2$(**A1a**)$_2$]	[$PdCl_2$(**A1m**)$_2$]
Molekulska formula	$C_{22}H_{20}NO_3P$	$C_{44}H_{40}Cl_2N_2O_6P_2Pd$	$C_{60}H_{56}Cl_2N_2O_6P_2Pd$
Molarna masa / g mol^{-1}	377,36	932,02	1140,31
Kristalni sustav	Rompski	Rompski	Monoklinski
Prostorna grupa	*Pbca*	*Fdd*2	$P2_1$
a / Å	10,3946(2)	11,7251(2)	9,6269(1)
b / Å	8,6127(2)	60,0557(9)	29,6336(3)
c / Å	42,5587(9)	14,7209(2)	9,7322(1)
V / Å^3	3810,09(14)	10365,9(3)	2762,48(5)
α / °	90	90	90
β / °	90	90	95.739(1)
γ / °	90	90	90
Z	8	8	2
$\rho_{rač}$ / g cm^{-3}	1,316	1,194	1,371
Zračenje	Mo $K\alpha$	Cu $K\alpha$	Cu $K\alpha$
μ / mm^{-1}	0,17	4,75	4,56
θ-raspon / °	3,9–28,3	2,9–76,1	3,0–75,9
T / K	295	295	295
Dimenzije kristala / mm	0,3×0,15×0,05	0,3×0,2×0,1	0,3×0,2×0,1
Prikupljeni, neovisni, opaženi [$I > 2\sigma I$] refleksi	13111, 4233, 3703	27404, 5295, 4969	15188, 7322, 7130
Broj parametara, ograničenja	248, 0	261, 3	666, 9
R_{int}	0,015	0,630	0,629
R[$F^2 > 2\sigma(F^2)$], $wR(F^2)$, S	0,043, 0,113, 0,17	0,078, 0,212, 1,11	0,031, 0,080, 1,06
$\Delta\rho_{maks}$, $\Delta\rho_{min}$ / e Å^{-3}	0,37, –0,31	0,99, –1,79	0,40, –0,59

*3.7.2. Priprava kompleksa Pd(II) s ligandima **B***



B6c, [$PdCl_2$(**B1c**)]. Ligand **B1c** (55,72 mg, 83 μmol, 2 ekv.) otopljen je u 2 mL diklormetana te je dodan djelomično otopljen [$PdCl_2(CH_3CN)_2$] (10,27 mg, 39 μmol, 1 ekv.) u 4 mL diklormetana. Otopina je stavljena 3 min na ultrazvučnoj kupelji dok se paladijev prekursor nije otopio. Žuta otopina je profiltrirana i uparena. Prinos kvantitativan (NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: smjesa 1:2 *cis*/*trans*-izomera. ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 242,93 MHz) δ/ppm: 23,64 (*trans*), 32,44 (*cis*). ESI-MS (*m*/*z*): 1487,0 ($[M - Cl]^+$, 95 %).



B6f, [$PdCl_2$(**B1f**)]. Ligand **B1f** (43,38 mg, 65 μmol, 2 ekv.) otopljen je u 4 mL diklormetana s 0,5 mL metanola te je dodan [$PdCl_2(CH_3CN)_2$]. Metanol je potreban da se otopi ligand. Žuta otopina je profiltrirana i ostavljena da ishlapi. Prinos kvantitativan (NMR). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600,14 MHz) δ/ppm: 3,07 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 8,5 Hz), 3,28 (dd, 2H, J_1 = 14 Hz, J_2 = 8,5 Hz), 3,34–3,38 (m, 4H), 4,51–4,55 (m, 2H), 5,46–5,50 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,09 (d, 2H, J = 2 Hz), 6,99–7,04 (m, 8H), 7,07–7,14 (m, 8H), 7,30–7,37 (m, 12H), 7,48 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,54 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,58 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 7,68–7,76 (m, 10H), 8,04 (s, 2H), 8,37 (s, 2H), 8,47 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,51 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 9,35 (9, 2H, J = 9 Hz). ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 242,93 MHz) δ/ppm: 24,99 (*trans*). ESI-MS (*m*/*z*): 1425,1 ($[M - Cl]^+$, 6 %).

3.8. Katalitičko hidrogeniranje

Reakcije hidrogeniranja provedene su u suhom posuđu pod inertnom atmosferom. Kao metalni prekursor korišten je $[Rh(COD)(CH_3CN)_2]BF_4$. Korištena otapala degazirana su 15 min na ultrazvučnoj kupelji: destilirani DKM i MeOH (p.a.). Kao supstrati korišteni su komercijalno dostupan metil-2-acetamidoprop-2-enoat (**S1**) i metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoat (**S2**) pripravljen esterifikacijom komercijalno dostupne (*Z*)-2-acetamidocimetne kiseline s metiljodidom.

*3.8.1. Karakterizacija metil-2-acetamidoprop-2-enoata, **S1***

S1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 2,13 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,88 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,60 (s, 1H).

*3.8.2. Priprava metil-(Z)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata, **S2***

U 20 mL DMF dodani su (*Z*)-2-acetamidocimetna kiselina (2,2131 g, 10,89 mmol), DIPEA (2 mL, 12,10 mmol) i metiljodid (1,5 mL, 24,10 mmol) te miješano ≈ 15 h. Otopini je dodano 100 mL vodene otopine NH_4Cl (zas.) te je produkt ekstrahiran s 3×100 mL etil-acetata. Organski sloj je ispran sa 100 mL otopine $KHCO_3$ (H_2O, zas.), 100 mL otopine limunske kiseline (H_2O, w(kis.) = 10%) i 100 mL destilirane vode te sušen na Na_2SO_4 1 h. Otapalo je upareno i produkt pročišćen kromatografijom na koloni (EtOAc/Heksan gradijent). Prinos 1,49 g (63%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 2,14 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,31–7,47 (m, 6H).

3.8.3. Hidrogeniranje metil-2-acetamidoprop-2-enoata

Hidrogeniranje pri sobnoj temperaturi: Tikvica s okruglim dnom od 10 mL propuhana je s dušikom te su ubačeni ligand (6,6 ili 3,3 μmol) otopljen u 3 mL otapala i rodijev prekursor (1,25 mg, 3 μmol) otopljen u 2 mL DKM. Tikvica je propuhana s vodikom te je ubačen supstrat **S1** (45 mg, 0,3 mmol) te je reakcijska smjesa jako miješana na magnetskoj miješalici 2 h.

Hidrogeniranje pri sniženoj temperaturi: prema proceduri za hidrogeniranje pri sobnoj temperaturi, prije dodatka supstrata tikvica s otopinom kompleksa stavljena je u etanolnu kupelj termostatiranu na –5 ili –20 °C i miješano preko noći.

Nakon završetka reakcije, 0,5 mL reakcijske smjese propušteno je kroz kapalicu napunjenu sa 100–150 mg silika gela i eluirano s 5 mL etil-acetata. Enantiomerni višak (*ee*)

određen je plinskom kromatografijom korištenjem kiralne kapilarne kolone Beta Dex 225 (izokratno na 140 ili 150 °C; 100 kPa; redoslijed eluiranja: supstrat, (*R*)-produkt, (*S*)-produkt).

Produkt reakcije, **P1**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 1,41 (d, 3H, J = 7 Hz), 2,02 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,55–4,65 (m, 1H), 6,08 (s, 1H).

3.8.4. Hidrogeniranje metil-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata

Hidrogeniranje pri atmosferskom tlaku: prema proceduri za hidrogeniranje **S1** pri sobnoj temperaturi, korišten je **S2** (70 mg, 0,3 mmol) i miješano preko noći.

Hidrogeniranje pri povišenom tlaku: Ligand i prekursor otopljeni su zasebno u 0,5 mL DKM i pomiješani. Žuta otopina dodana je otopini supstrata **S2** (4 mL DKM) u čaši od 10 mL. Sve je prenešeno u autoklav i propuhano tri puta s vodikom (13 bar). Potom je tlak vodika namješten na 13 bar i miješano 2 h.

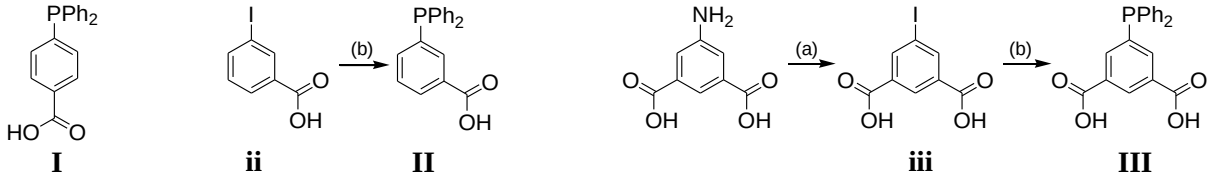
Reakcijska smjesa obrađena je postupkom opisanim kod hidrogeniranja **S1**. Enantiomerni višak (ee) određen je plinskom kromatografijom korištenjem kiralne kapilarne kolone L-chirasil-Val (170 °C 22 min; 40 cm min^{-1} do 190 °C; 60 kPa; t_R = 18.30 (*R*), 18.75 (*S*), 32.39 (**S2**) min).

Produkt reakcije, **P2**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300,13 MHz) δ/ppm: 2,01 (s, 3H), 3,09–3,22 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,89–4,95 (m, 1H), 5,93 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,10–7,13 (m, 2H), 7,27–7,32 (m, 3H).

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

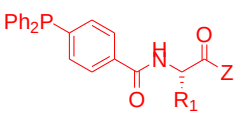
U okviru ove doktorske disertacije pripravljeni su metalni kompleksi s prokiralnom koordinacijskom sferom i udaljenim izvorom kiralnosti te ispitani kao katalizatori u reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja metil-2-acetamidoprop-2-enoata (**S1**) i metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata (**S2**). Kao ligandi su korišteni biokonjugati trifenilfosfina (**A**, **B**, **C**) s esterima/amidima aminokiselina, kratkim peptidima ili aminima (Slika 28). Kao katalitički aktivni metal korišten je rodij(I), dok su kompleksi paladija(II) i platine(II) korišteni kao modelni spojevi.

U reakcijama priprave biokonjugata korišten je komercijalno dostupan fosfinski prekursor **I**, dok su **II** i **III** su pripravljeni prema literaturi,[63b] reakcijom jodidnih prekursora (**ii**, **iii**) i difenilfosfina uz $Pd(OAc)_2$ kao katalizator (Slika 27). Korišteni su komercijalni jodidni prekursor **ii**, dok je **iii** pripravljen reakcijom diazotizacije komercijalno dostupnog amina.[63a]



I **ii** **II** **iii** **III**

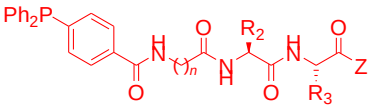
Slika 27. Trifenilfosfinski prekursori **I**, **II** i **III**. Reakcijski uvjeti: (a) HCl(aq.)/ $NaNO_2$, KI, –5 °C; (b) Ph_2PH/ $Pd(OAc)_2$/ DIPEA, acetonitril, refluks.



A1a, Lig-Gly-OMe
A2a, Lig-Gly-NH_2

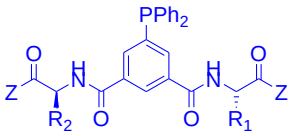


A1b, Lig-Gly-Phe-OMe
A1m, Lig-Phe-OEt
A2b, Lig-Gly-Phe-NH_2

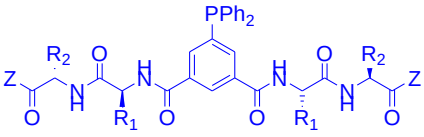


A1c, Lig-Gly-Ala-Gly-OMe
A1d, Lig-Gly-Val-Gly-OMe
A1e, Lig-Gly-Leu-Gly-OMe
A1f, Lig-Gly-Pro-Gly-OMe
A1g, Lig-Gly-Phe-Phe-OEt
A1h, Lig-Gly-Val-Phe-OEt
A1j, Lig-Gly-Pro-Phe-OMe

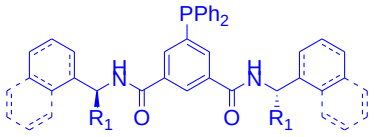
A2d, Lig-Gly-Val-Gly-NH_2
A2g, Lig-Gly-Phe-Phe-NH_2
A2h, Lig-Gly-Val-Phe-NH_2
A2i, Lig-βAla-Val-Phe-NH_2
A2j, Lig-Gly-Pro-Phe-NH_2
A2k, Lig-βAla-Pro-Phe-NH_2
A2l, Lig-Gaba-Pro-Phe-NH_2



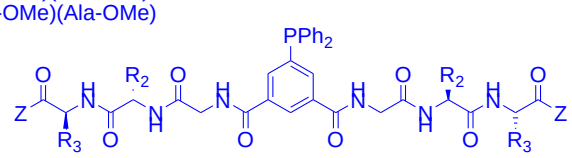
B1a, Lig-(Ala-OMe)$_2$
B1b, Lig-(Val-OMe)$_2$
B1c, Lig-(Phe-OMe)$_2$
B1d, Lig-(Ala-NH_2)$_2$
B1e, Lig-(Val-NH_2)$_2$
B1f, Lig-(Phe-NH_2)$_2$
B4f, Lig-(Gly-OMe)$_2$
B4g, Lig-(Pro-OMe)$_2$
B5f, Lig-(Gly-OMe)(Ala-OMe)
B5g, Lig-(Pro-OMe)(Ala-OMe)



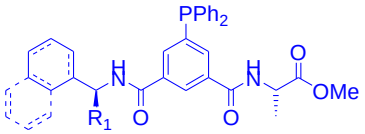
B2a, Lig-(Ala-Gly-OMe)$_2$
B2b, Lig-(Gly-Ala-OMe)$_2$
B2c, Lig-(Gly-Phe-OMe)$_2$
B2d, Lig-(Ala-Ala-OMe)$_2$
B2e, Lig-(Val-Val-OMe)$_2$
B2f, Lig-(Phe-Phe-OMe)$_2$



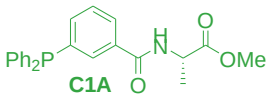
B4a, Lig-(BzA)$_2$
B4b, Lig-(PeA)$_2$
B4c, Lig-(NeA)$_2$
B4d, Lig-(CeA)$_2$
B4e, Lig-((*R*)CeA)$_2$



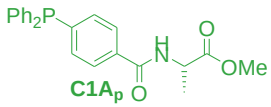
B3a, Lig-(Gly-Val-Phe-OMe)$_2$
B3b, Lig-(Gly-Pro-Phe-OMe)$_2$



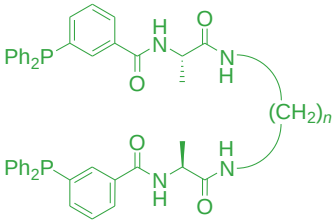
B5a, Lig-(BzA)(Ala-OMe)
B5b, Lig-[PeA)(Ala-OMe)
B5c, Lig-[NeA)(Ala-OMe)
B5d, Lig-[CeA)(Ala-OMe)
B5e, Lig-[(*R*)CeA)(Ala-OMe)



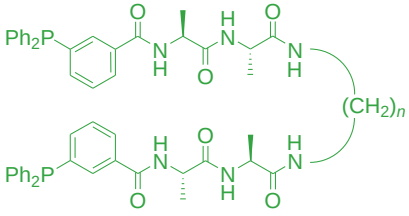
C1A



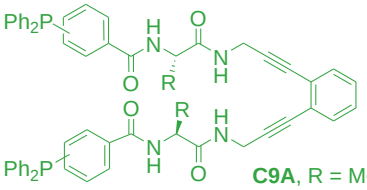
C1A$_p$



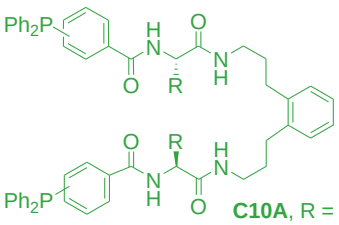
C2A, *n* = 2 **C6A**, *n* = 6
C3A, *n* = 3 **C7A**, *n* = 7
C4A, *n* = 4 **C8A**, *n* = 8
C5A, *n* = 5



C4AA, *n* = 4
C5AA, *n* = 5



C9A, R = Me, Ph = *meta*
C9L, R = *i*Bu, Ph = *meta*
C9V, R = *i*Pr, Ph = *meta*
C9F, R = Bzl, Ph = *meta*
C9A$_p$, R = Me, Ph = *para*
C9L$_p$, R = *i*Bu, Ph = *para*

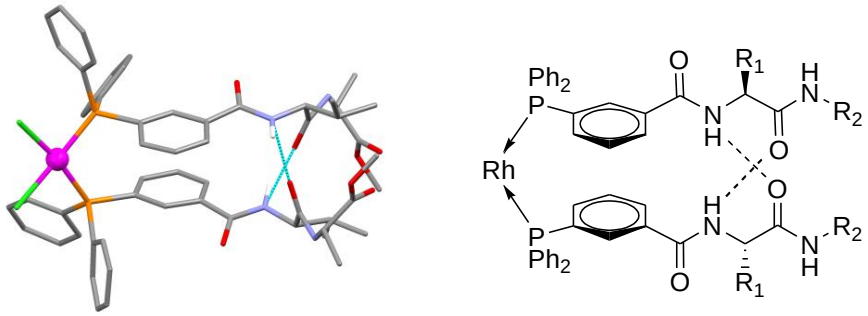


C10A, R = Me, Ph = *meta*
C10L, R = *i*Bu, Ph = *meta*
C10A$_p$, R = Me, Ph = *para*
C10L$_p$, R = *i*Bu, Ph = *para*

Slika 28. Ligandi pripravljeni u ovoj disertaciji.

4.1. Biokonjugati 4-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline, A

Breit i sur. upotrijebili su ligande 3-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline s aminokiselinama u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja s Rh(I).[53] Temeljem kristalne strukture liganda s Pt(II), autori su pretpostavili strukturu predkatalitičkog Rh(I) kompleksa te usporedili s visokoselektivnim bidentatnim ligandom PhanePhos[31] (Slika 29). Priprava bidentatnih paraciklofanskih liganda je vrlo dugotrajna.[32] Međutim, upotrebom supramolekulskog pristupa u sintezi bidentatnih liganda[4] moguće je na jednostavan način pripraviti supramolekulski analog PhanePhos liganda, *Supra*-PhanePhos (Slika 29b).



(a) (b)

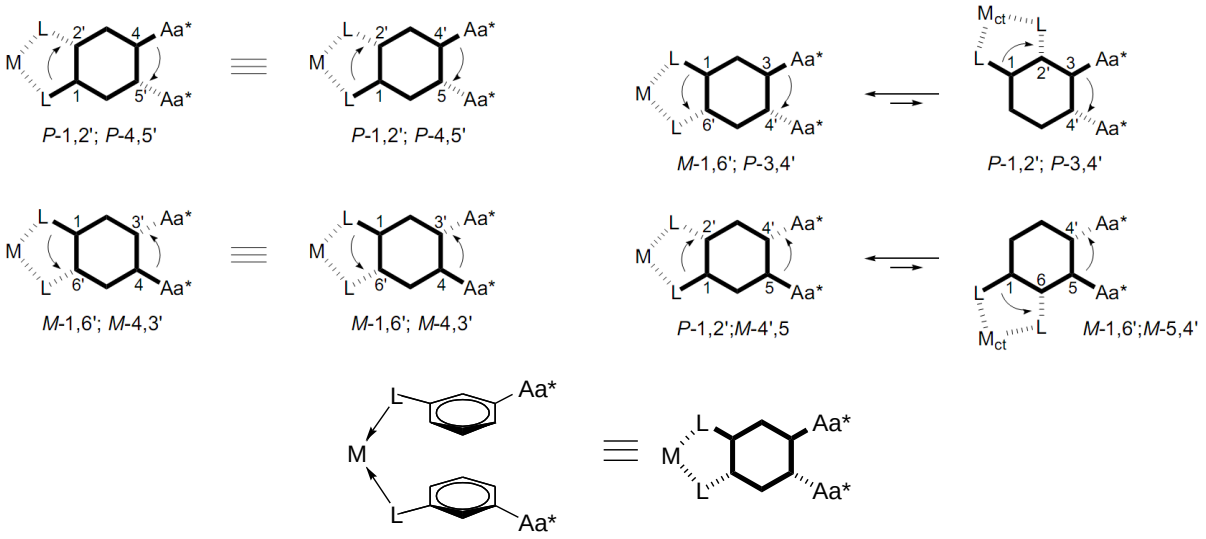
Slika 29. (a) Kristalna struktura *Supra*-PhanePhos liganda s Pt(II); (b) pretpostavljena struktura predkatalitičkog kompleksa *Supra*-PhanePhos liganda s Rh(I).

Kao pokušaj poboljšanja selektivnosti opisanog sustava, u ovoj disertaciji učinjeno je nekoliko modifikacija "Supra-PhanePhos" liganda:

(1) Rotacija *meta*-supstituiranog fenila trifenilfosfinskog liganda za 180° dovodi do nastanka dijastereomera predkatalitičkog kompleksa koji na strani metalnog centra posjeduje obrnutu kiralnost. Moguće je da taj dijastereomer smanjuje ukupnu selektivnost u reakciji. Stoga, korišten je derivat *para*-supstituiranog trifenilfosfina obzirom da rotacija ne mijenja stereokemiju kompleksa (Slika 30).

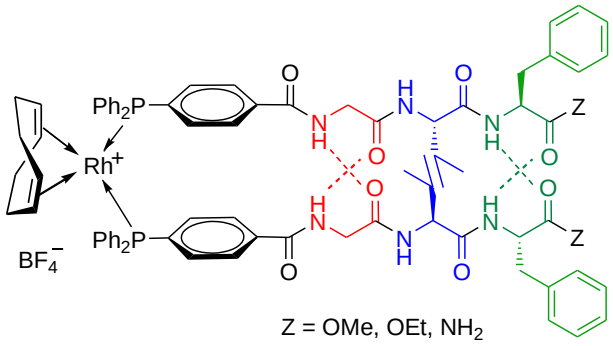
(2) Iz literaturne kristalne strukture[53a] s Pt(II) vidljivo je da druga aminokiselina ne sudjeluje u vodikovoj vezi unutar kompleksa. Stoga, korišteni su tri- u odnosu na dipeptidne derivate obzirom da krajnja aminokiselina ima mogućnost tvorbe dodatnog para vodikovih veza (Slika 31). Ligandi s dužim lancima (pet ili više aminokiselina) bi mogli dati veći broj vodikovih veza i time stabilnije komplekse s kvalitetnijim prijenosom kiralnosti. Međutim, isti nisu pripravljeni jer sinteza ima znatno više koraka (trebalo bi koristiti SPPS), kao i da su slabije topljivi u DKM u kojem se provodi kataliza.

(3) Također, uz terminalne estere korišteni su i amidi, zbog mogućnosti stvaranja dodatnih interakcija između peptidnih lanaca u kompleksu.



Slika 30. Mogući izomeri kompleksa uz *para*- odnosno *meta*-supstituciju aromatskog prstena dobiveni rotacijom donjeg liganda za 180°(pogled od gore). Atomi su numerirani u odnosu na gornji prsten u smijeru kazaljke na satu. Brojevi s apostrofom označavaju donji prsten, a strelice uzvojničnu kiralnost.

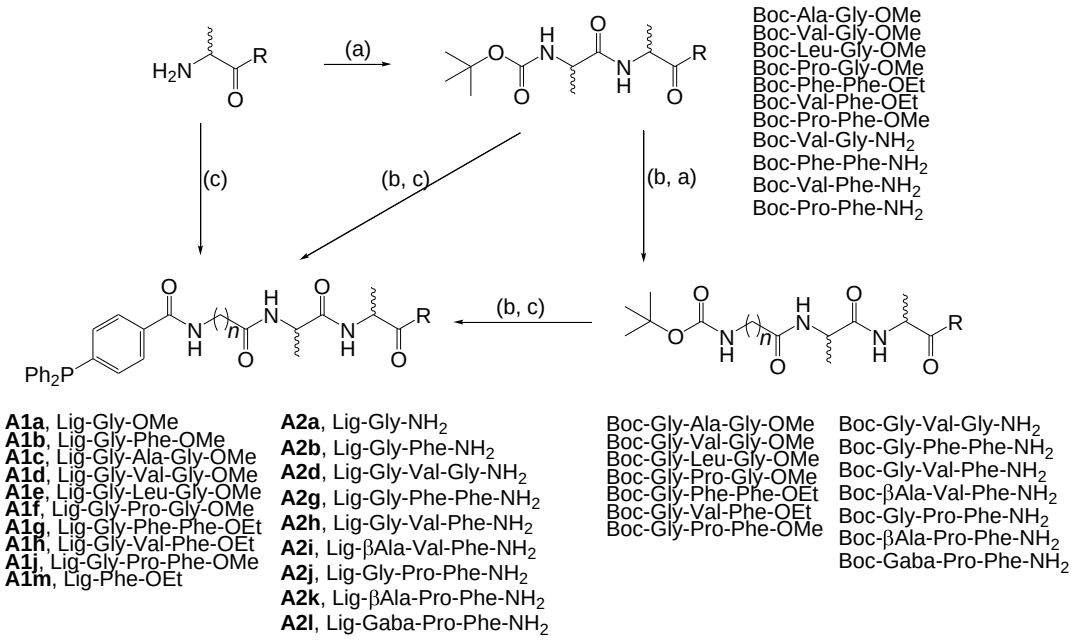
Obzirom da se glicin često nalazi u β-okretima[65] upotrebljen je kao prva aminokiselina. Nadalje, korišteni su također i β-alanin ili γ-aminobutanska kiselina (Gaba) kako bi se ispitala učinkovitost prijenosa kiralnosti povećanjem fleksibilnosti između metala i kiralnih aminokiselina. Različite aminokiseline u peptidu ne tvore jednako stabilne sekundarne strukture, odnosno, neke se aminokiseline češće pojavljuju u β-pločama od drugih.[66] Preostale dvije aminokiseline varirane su kako bi se ispitao utjecaj slijeda aminokiselina u tripeptidu na selektivnost reakcije.



Slika 31. Pretpostavljene vodikove veze u predkatalitičkom kompleksu prema modelu ferocena.[67]

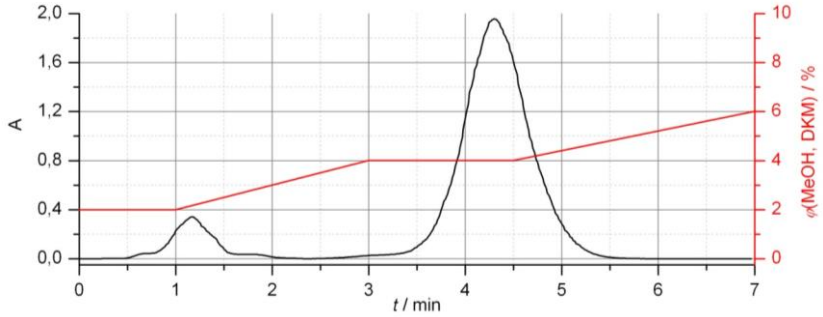
4.1.1. Priprava i karakterizacija liganda

Korištenjem trifenilfosfinskog prekursora **I**, pripravljeno je četrnaest liganda (Slika 32) uobičajenom metodom za pripravu kratkih peptida u otopini. Svi ligandi pročišćeni su automatiziranom kromatografijom (Slika 33) na koloni silika gela uz upotrebu organskih otapala (EtOAc, heksan, DKM, MeOH) te okarakterizirani NMR (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P) i masenom spektrometrijom (ESI-MS i MALDI HRMS).



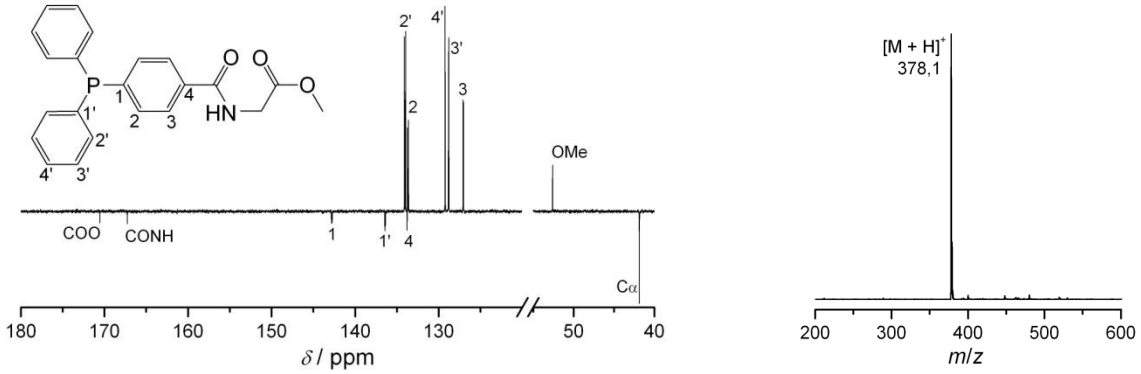
Slika 32. Priprava liganda i njihovih peptidnih prekursora. Uvjeti reakcije: (a) Boc-Aa-OH/ TBTU/ HOBt, DIPEA, DKM; (b) TFA/ DKM (1:1); (c) Ph_2P-*p*C_6H_4-CO_2H/ TBTU/ HOBt, DIPEA, DKM.

Automatizirana *Flash* kromatografija ima nekoliko prednosti pred uobičajenom kromatografijom na koloni: (1) vrijeme trajanja kromatografije je kraće, uz jednaku učinkovitost (često < 15 min u odnosu na nekoliko sati klasične kromatografije); (2) automatsko sakupljanje frakcija u epruvete, (3) preciznija kontrola uvjeta kromatografije (eluacija uz gradijent otapala, konstantan protok, homogena stacionarna faza korištenjem predpakiranih kolona); (4) brza UV detekcija omogućava trenutno mijenjanje gradijenta, protoka ili pauziranja eluiranja po potrebi.



Slika 33. Primjer automatizirane *Flash* kromatografije liganda **A1d** ($\lambda_{det.}$ = 254 nm). Produkt eluira u vremenu od 3,5 do 5,5 min.

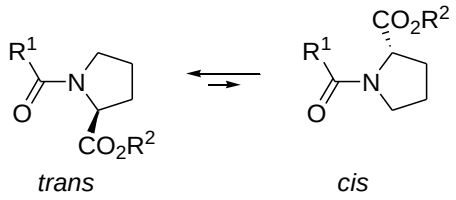
Struktura liganda potvrđena je NMR spektroskopijom i masenom spektrometrijom (Slika 34). U ^{13}C NMR spektrinma vidiljivo je sprezanje ugljikovih atoma aromatskog prstena s fosforom preko jedne dvije ili tri veze (^{1}J = 10–14 Hz; $^{2}J \approx 20$ Hz; $^{3}J \approx 7$ Hz), a u ^{31}P NMR spektrima prisutan je samo jedan signal na $\delta \approx -5$ ppm uobičajen za derivate trifenilfosfina. U ESI-MS spektru prisutan je signal koji odgovara monoprotoniranom molekulskom kationu.



(a) (b)

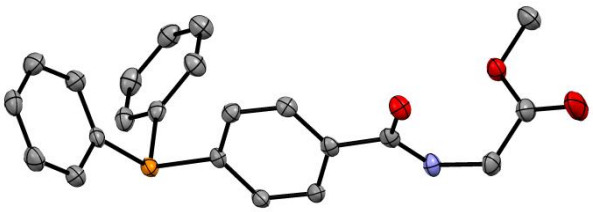
Slika 34. (a) ^{13}C NMR ($CDCl_3$) i (b) ESI-MS spektri liganda **A1a**.

U ^{13}C NMR ($CDCl_3$) spektrima liganda koji sadrže prolin primjećeni su samo signali *trans*-prolina (u odnosu na amidnu vezu) unatoč činjenici da se *cis*-prolin često pojavljuje u proteinima (Slika 35),[52a,c] što je ujedno i važna biološka funkcija prolina.[52b]

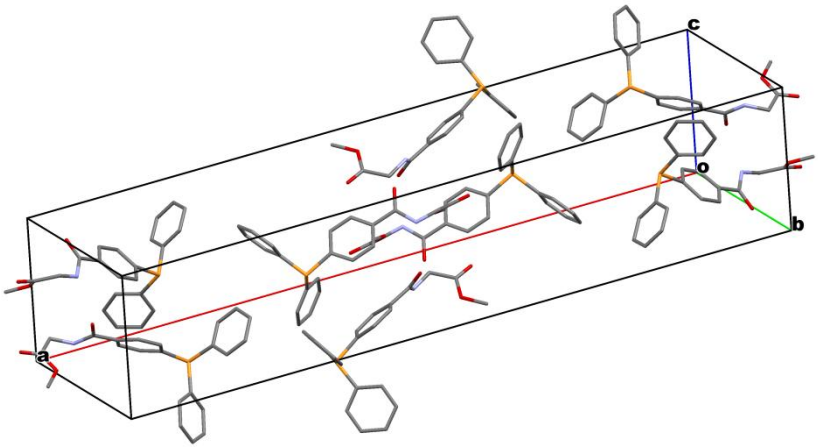


Slika 35. *Trans*/*cis*-izomeri prolina.

Struktura liganda **A1a** određena je difrakcijom X-zraka na monokristalnom uzorku (Tablica 1, Slika 36). Ligand kristalizira u rompskom kristalnom sustavu u prostornoj grupi *Pbca*. U jediničnoj ćeliji nalazi se 8 simetrijski ekvivalentnih molekula liganda (Slika 37).

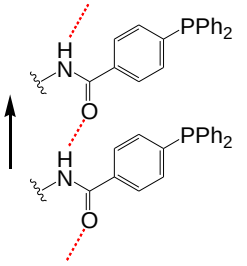


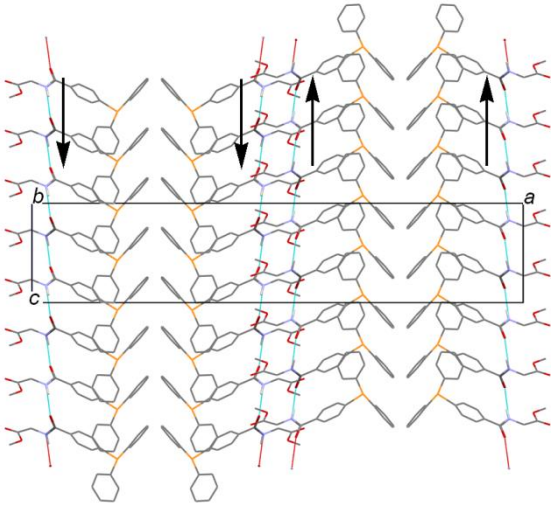
Slika 36. Molekulska struktura liganda **A1a**.



Slika 37. Kristalno pakiranje liganda **A1a**.

Ligandi tvore jednodimenzijske strukture vodikovih veza u smjeru osi *c* (Slika 38). Svaka molekula liganda tvori po jednu vodikovu vezu s dvije susjedne molekule.

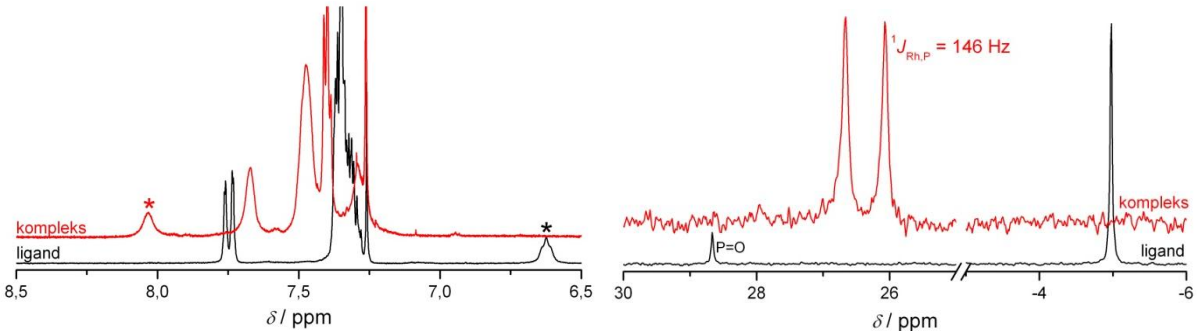




Slika 38. Motivi vodikovih veza u kristalu **A1a**.

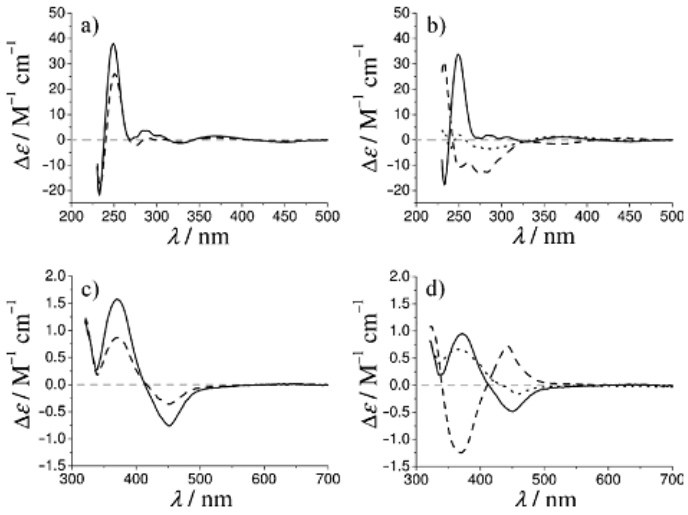
4.1.2. Priprava i karakterizacija Rh(I) kompleksa

Kompleksi liganda s Rh(I) prekursorom u omjeru 2:1 pripravljeni su *in situ* i okarakterizirani s NMR i CD spektroskopijom. U ^{1}H NMR spektru u kloroformu, amidni protoni u kompleksu nalaze se na $\delta > 7$ ppm, što ukazuje na postojanje vodikove veze u odnosu na ligand gdje nisu u vodikovoj vezi (Slika 39). ^{31}P NMR spektar kompleksa s **A1a** pokazuje jedan dublet s karakterističnom konstantom sprege,[38,41] što ukazuje na C_2 simetriju kompleksa.



Slika 39. NMR spektri liganda **A1a** i njegovog kompleksa s Rh(I): (a) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektri. Amidni protoni glicina naznačeni su zvjezdicom; (b) ^{31}P NMR ($CDCl_3$) spektri. Dublet u spektru kompleksa

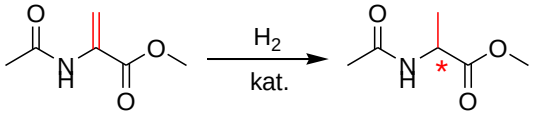
CD spektri Rh(I) kompleksa sadrže apsorpcijske vrpce na 350–450 nm (Slika 40) odnosno području valnih duljina gdje samo Rh(I) kromofor apsorbira zračenje, dovode do zaključka da je koordinacijska sfera metala kiralna. Obzirom da u kompleksu kiralna informacija dolazi od udaljenih aminokiselina, informacije iz CD spektara idu u prilog "posrednoj indukciji" kiralnosti.



Slika 40. CD (CH_2Cl_2) spektri Rh(I) kompleksa s esterskim ligandima **A1d**, **A1j** (a) UV područje, (c) VIS područje; amidnim ligandima **A2d**, **A2j**, **A2k** (b) UV područje, (d) VIS područje.

*4.1.3. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje **S1***

Supramolekulski kompleksi liganda s prekursorom $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ pripravljeni su *in situ* te upotrebljeni kao katalizatori u reakciji asimetričnog hidrogeniranja metil-2-acetamidoprop-2-enoata (Slika 41, Tablica 2). Reakcije su provedene pri atmosferskom tlaku vodika i sobnoj ili sniženoj temperaturi u degaziranom, destiliranom diklormetanu.



S1 **P1**

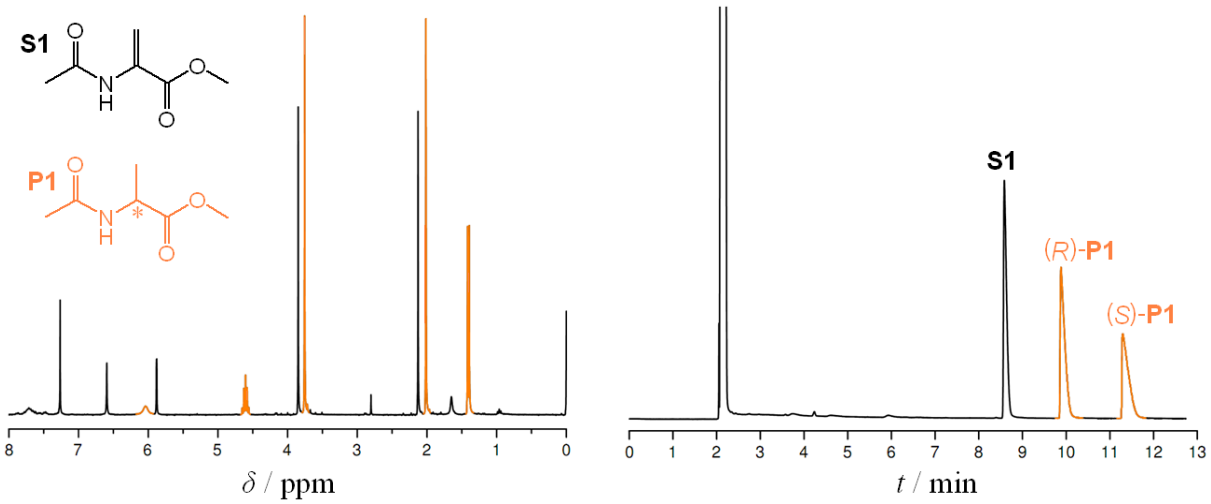
Slika 41. Reakcija katalitičkog enantioselektivnog hidrogeniranja metil-2-acetamidoprop-2-enoata, **S1**. Kat = $[Rh(COD)Lig_2]BF_4$.

Tablica 2. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje metil-2-acetamidoprop-2-enoata[(a)]

Redni broj	Ligand, peptidni lanac	Vrijeme	t / °C	η[(b)] / %	$ee(R)$[(c)] / %
1	**A1a**, G-OMe	2 h	s.t.	>98	0
2	**A1b**, G-F-OMe	2 h	s.t.	> 98	1 (*S*)[(d)]
3	**A1c**, G-A-G-OMe	2 h	s.t.	> 98	17
4	**A1c**, G-A-G-OMe	1 d	–5	98	29
5	**A1d**, G-V-G-OMe	2 h	s.t.	>98	32
6	**A1d**, G-V-G-OMe	1 d	–5	89	46
7	**A1e**, G-L-G-OMe	2 h	s.t.	>98	23
8	**A1e**, G-L-G-OMe	1 d	–5	94	36
9	**A1f**, G-P-G-OMe	2 h	s.t.	>98	24
10	**A1f**, G-P-G-OMe	1 d	–5	98	35
11	**A1g**, G-F-F-OEt	2 h	s.t.	>98	6
12	**A1g**, G-F-F-OEt	1 d	–5	96	16
13	**A1h**, G-V-F-OEt	1 d	s.t.	>98	19
14	**A1h**, G-V-F-OEt	1 d	–5	>98	32
15	**A1j**, G-P-F-OMe	1 d	s.t.	>98	25
16	**A1j**, G-P-F-OMe	1 d	–5	90	39
17	**A2a**, G-NH_2	2 h	s.t.	>98	0
18	**A2b**, G-F-NH_2	2 h	s.t.	>98	2 (*S*)[(d)]
19	**A2d**, G-V-G-NH_2	2 h	s.t.	94	24
20	**A2g**, G-F-F-NH_2	2 h	s.t.	>98	49
21	**A2h**, G-V-F-NH_2	2 h	s.t.	>98	61
22	**A2i**, βA-V-F-NH_2	2 h	s.t.	>98	7
23	**A2j**, G-P-F-NH_2	2 h	s.t.	97	57
24	**A2k**, βA-P-F-NH_2	2 h	s.t.	>98	68
25	**A2l**, Gaba-P-F-NH_2	2 h	s.t.	85	12 (*S*)[(d)]

[(a)] Uvjeti reakcije: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 2.4 : 100, $p(H_2)$ = 1 bar, DKM (0.1 M supstrat);
[(b)] određeno s ^{1}H NMR, [(c)] određeno s GC (kiralna kolona, Beta Dex 225); [(d)] suprotna konfiguracija produkta.
s.t. – sobna temperatura, h – sat, d – dan.

Prinosi i enantioselektivnost reakcija katalitičkog hidrogeniranja određeni su integriranjem signala ^{1}H NMR spektara odnosno GC kromatograma (Slika 42). Usporedbom dviju metoda dobiveno je odlično međusobno slaganje izračunatih prinosa reakcije.



(a) (b)

Slika 42. Određivanje prinosa i enantioselektivnosti reakcije hidrogeniranja **S1**. Primjer (a) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektra supstrata (**S1**) i produkta (**P1**); (b) GC kromatogram (kolona Beta Dex 225, 130 °C).

Akiralni ligandi s glicinom dali su očekivano racemičan produkt hidrogeniranja, a služili su za optimizaciju uvjeta plinske kromatografije. Dipeptidni kiralni ligandi **A1b** i **A2a** dali su niske selektivnosti. Tripeptidni ligandi imaju mogućnost više interakcija te je veća pažnja posvećena ispitivanju tih liganda u katalizi.

Najselektivniji ligandi u seriji estera i amida ne sadrže isti slijed aminokiselina u lancu. Kod estera je maksimalna selektivnost postignuta uz ligand **A1d** koji sadrži Gly-Val-Gly (*ee* = 32%), dok je kod amida najselektivniji **A2k** s βAla-Pro-Phe peptidnim lancem (*ee* = 68%). Amidi su se često pokazali selektivnijima u odnosu na estere s istim slijedom aminokiselina. Zamjenom esterske skupine (**A1g**) amidnom (**A2g**) selektivnost je znatno povećana sa *ee* = 6% na *ee* = 49%.

Povećanjem fleksibilnosti (umetanjem dodatne CH_2 skupine) između kiralnih aminokiselina i metalnog centra zamjenom Gly (**A2h**) s βAla (**A2i**) dolazi do očekivanog pada selektivnosti (sa *ee* = 61% na *ee* = 7%). Međutim, ista zamjena kod derivata s prolinom **A2j** u usporedbi s **A2k**, rezultira povećanjem selektivnosti (sa *ee* = 57% na *ee* = 68%).

Umetanjem još jedne CH_2 skupine (**A2l**) rezultira drastičnim smanjenjem selektivnosti (ee(*S*) = 12%).

Reakcije pri –5 °C dale su povećanje selektivnosti od *ee* = 10–14% uz maksimalnu selektivnost od *ee* = 46% uz ligand **A1d**. Amidnim ligandima nije bilo moguće utvrditi selektivnost obzirom da je pri sniženoj temperaturi (–5 °C) i nakon duljeg vremena iskorištenje reakcije bilo iznimno nisko. Uzrok tome je vjerojatno slabija topivost liganda pri toj temperaturi i/ili formiranje gela primjećeno prilikom sinteze samih amidnih liganda, **A2**.

4.2. Biokonjugati 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline, B

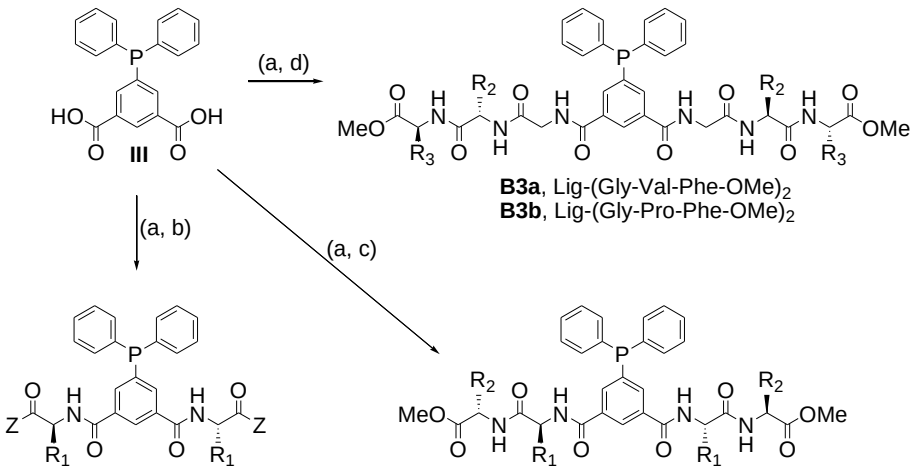
Obzirom da je korištenjem **A** liganda u katalitičkom hidrogeniranju s Rh(I) dobivena maksimalna selektivnost od *ee* = 68%, uveden je dodatni lanac aminokiselina u ligandima **B**. Na ovaj način omogućene su dodatne interakcije u kompleksu, što potencijalno inducira veću selektivnosti u reakciji hidrogeniranja. Također, uvođenje dodatne asimetrije u ligande putem nesimetrično supstituiranih lanaca moglo bi rezultirati većom selektivnosti.

4.2.1. Priprava i karakterizacija liganda

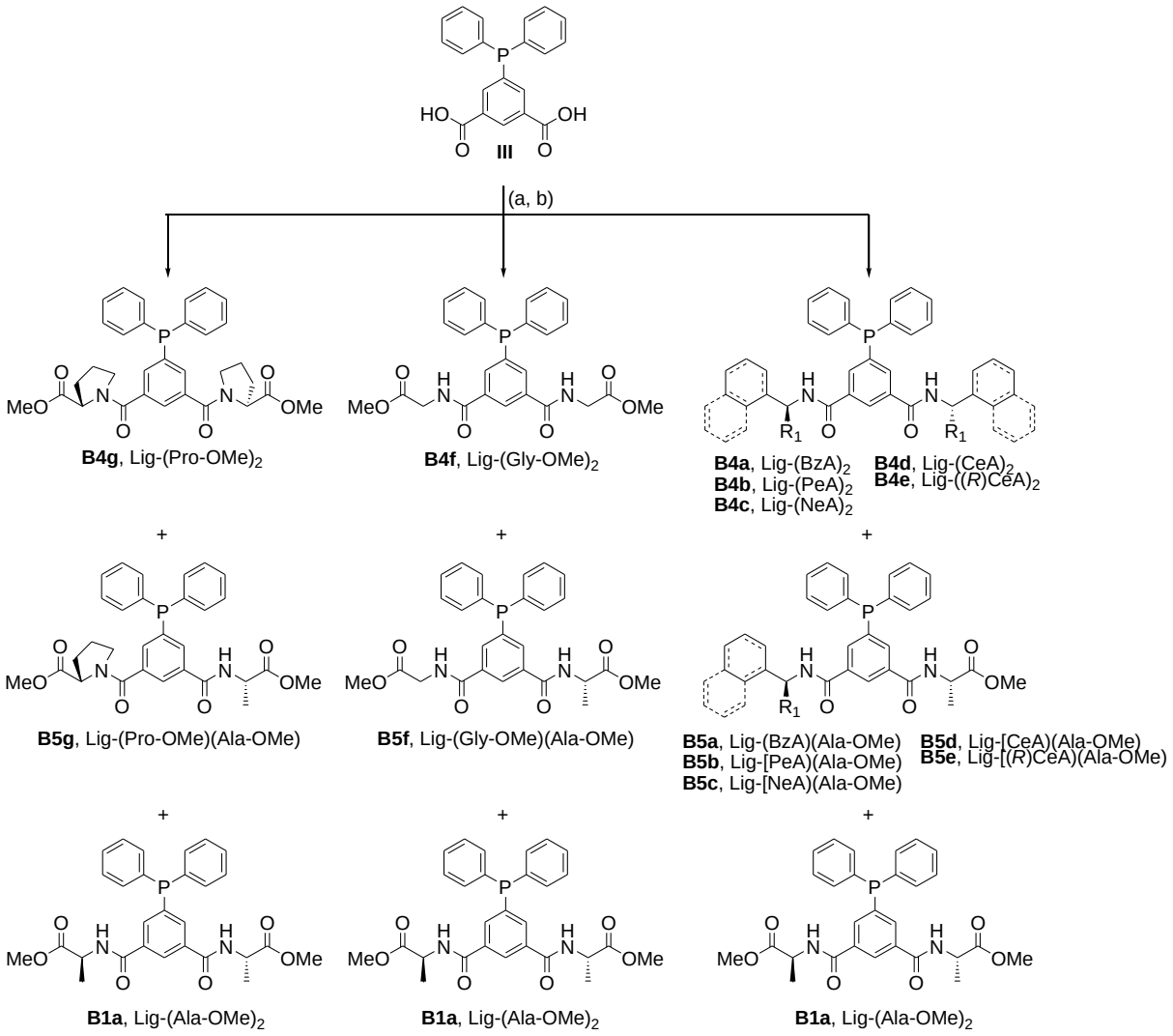
Korištenjem trifenilfosfinskog prekursora **III**, pripravljeno je ukupno tridesetitri biokonjugirana liganda. Ligandi su pročišćeni običnom ili automatiziranom kromatografijom na koloni silika gela uz upotrebu organskih otapala (EtOAc, heksan, DKM, MeOH) te okarakterizirani spektroskopski (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR; ESI-MS, MALDI-TOF-HRMS). Strategija priprave liganda podijeljena je na dva dijela:

(1) Priprava liganda simetrično supstituiranih s kiralnim amino kiselinama/peptidima (Slika 43).

(2) Priprava ligada (ne)simetrično supstituiranih kiralnim aminima/amino kiselinama (Slika 44).



Slika 43. Priprava simetrično supstituiranih liganda. Z = OMe/NH_2. Uvjeti rekakcije: (a) TBTU/ HOBt/ DIPEA, DCM, r. t., 15h, (b) H-Aa_1-Z, (c) H-Aa_1-Aa_2-OMe, (d) H-Aa_1-Aa_2-Aa_3-OMe.



Slika 44. Paralelna priprava (ne)simetričnih liganda. Uvjeti reakcije: (a) HBTU (1 ekv.), HOBt (1 ekv.), DIPEA (4 ekv.), NH_2-R or H-Aa_1-OMe (0,5 ekv.), H-Ala-OMe (0,5 ekv.), DKM, 15 h; (b) HBTU (1 ekv.), HOBt (1 ekv.), DIPEA (4 ekv.), NH_2-R or H-Aa_1-OMe (0,5 ekv.), H-Ala-OMe (0,5 ekv.), DKM, 15 h.

Simetrično supstituirani ligandi pripravljeni su iz 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline te estera/amida aminokiselina ili estera di-/tripeptida uobičajenom metodom priprave kratkih peptida u otopini uz dobra iskorištenja.

Nesimetrični i simetrični derivati aminokiselina i amina pripravljeni su u istoj sintezi (*eng*. one pot synthesis).[69] Nakon aktivacije 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline s jednim ekvivalentom TBTU/HOBt reagensa dodano je po pola ekvivalenta amina odnosno aminokiseline te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi (≈ 15 h). Tada su ponovljeni postupci aktivacije kao i dodatka amina/amino kiseline. Dobiveni (ne)simetrično supstituirani ligandi odvojeni su kromatografijom na koloni silika gela.

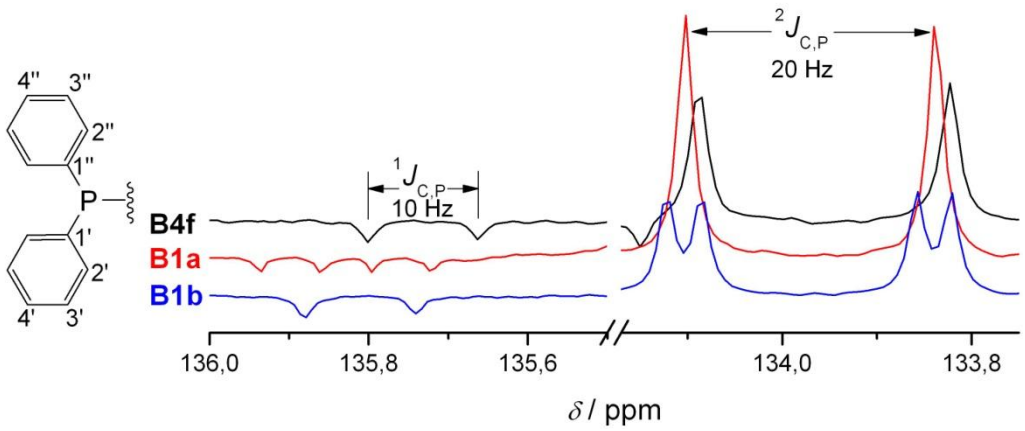
Prednost ovog pristupa je sinteza triju različitih produkata u zadovoljavajućem iskorištenju. Međutim, kako bi se svi spojevi u smjesi uspješno odijelili, potrebno je da simetrično supstituirani ligandi imaju dovoljno različit R_f faktor, jer se očekuje da nesimetrično supstituiran ligand ima približno srednju vrijednost R_f faktora dvaju simetričnih liganda u reakcijskoj smjesi (Tablica 3).

Tablica 3. Podaci tankoslojne kromatografije liganda u reakcijskoj smjesi.[(a)]

Redni broj	Supstituent (1,2)	R_f (1,1)	R_f (1,2)	R_f (2,2)
1	Ala-OMe, BzA	0.23 (**B1a**)	0.37 (**B5a**)	0.51 (**B4a**)
2	Ala-OMe, PeA	0.23 (**B1a**)	0.42 (**B5b**)	0.58 (**B4b**)
3	Ala-OMe, NeA	0.23 (**B1a**)	0.42 (**B5e**)	0.62 (**B4e**)
4	Ala-OMe, CeA	0.23 (**B1a**)	0.60 (**B5c**)	0.80 (**B4c**)
5	Ala-OMe, (*R*)-CeA	0.23 (**B1a**)	0.51 (**B5d**)	0.79 (**B4d**)
6	Gly-OMe, Ala-OMe	0.06 (**B4f**)	0.14 (**B5f**)	0.23 (**B1a**)
7[(b)]	Pro-OMe, Ala-OMe	0.12 (**B4g**)	0.27 (**B5g**)	0.49 (**B1a**)

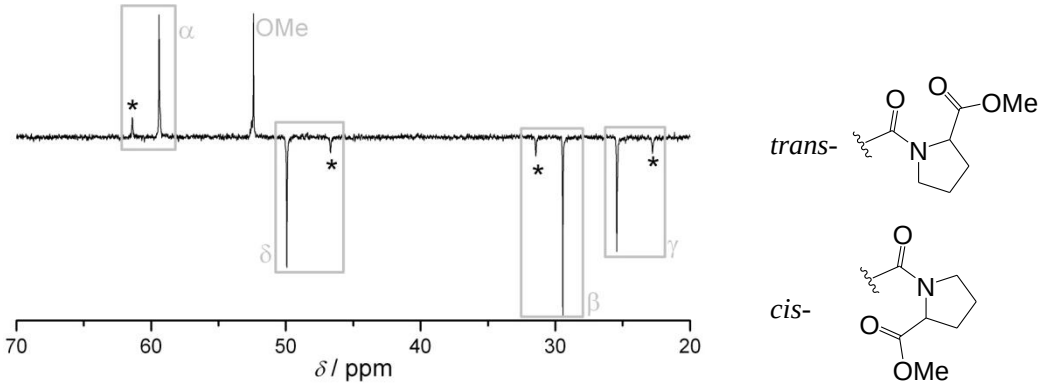
[(a)] EtOAc:heksan (1:1); [(b)] EtOAc:heksan (7:3).

^{13}C NMR spektri pokazali su da ligandi imaju različite konformacije u otopini (Slika 45). Kod liganda s alaninom (**B1a**) dolazi do udvostručenja signala koji odgovara ugljikovim atomima udaljenih jednu kovalentnu vezu od fosfora (1' i 1"), dok kod liganda s valinom (**B1b**) dolazi do udvostručenja signala udaljenih dvije kovalentne veze od fosfora (2' i 2"), uz referentne signale akiralnog glicinskog liganda (**B4f**).



Slika 45. Isječak ^{13}C NMR ($CDCl_3$) spektara liganda **B**. Udvostručenje određenih signala ukazuje na različite konformere liganda u otopini.

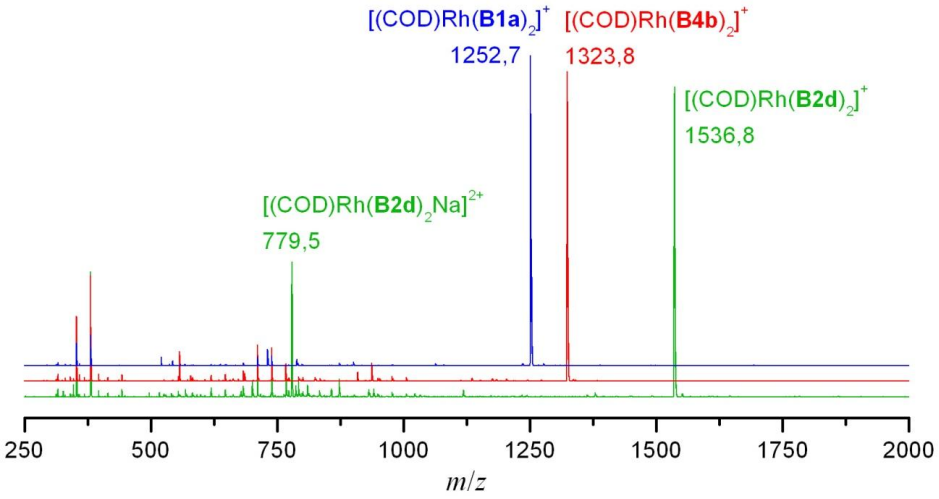
U ^{13}C NMR ($CDCl_3$) spektrima liganda koji sadrže prolin, **B4g** i **B5g**, uočeni su i signali koji odgovaraju *cis*-izomeru prolina (Slika 46), dok je kod liganda **B3b** uočen samo *trans*-izomer.



Slika 46. Isječak ^{13}C NMR ($CDCl_3$) spektra liganda **B4g**. Signali *cis*-izomera prolina su naznačeni zvjezdicom.

4.2.2. Priprava i karakterizacija Rh(I) kompleksa

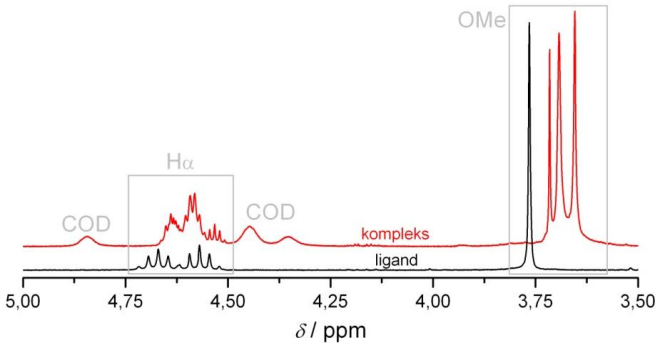
Kompleksi liganda s $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ prekursorom u omjeru 2:1 okarakterizirani su *in situ* s ESI-MS, NMR i CD spektroskopijom. ESI-MS spektri pokazuju intezivan signal koji odgovara $[(COD)Rh(\mathbf{Ligand})_2]^+$ kompleksnom kationu (Slika 47) što potvrđuje 2:1 stehiometriju.



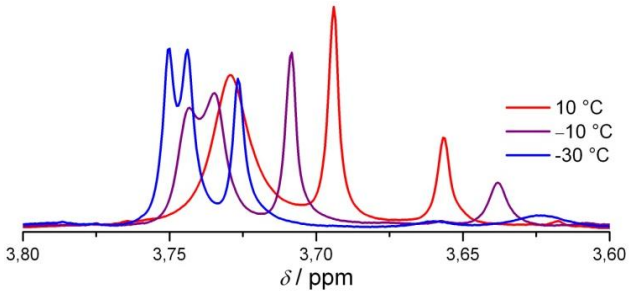
Slika 47. Preklopljeni ESI-MS spektri kompleksa Rh(I) s ligandima **B1a**, **B2d** i **B4b**.

^{1}H NMR spektri Rh kompleksa u kloroformu pokazuju da se amidni protoni nalaze na $\delta > 7$ ppm što je indikacija vodikovih veza i uvijene konformacije kompleksa. Međutim, kod kompleksa Rh(I) s ligandima koji sadrže aminokiseline, ^{1}H NMR spektri pokazuju proširene signale kao i dodatne signale manjih intenziteta što pretpostavlja postojanje ravnoteže izomera u

otopini (Slika 48). Ravnotežu u otopini podupiru i ^{1}H NMR spektri pri različitim temperaturama u kojima dolazi do pomicanja i smanjivanja pojedinih signala metilnih esterskih skupina (Slika 49).

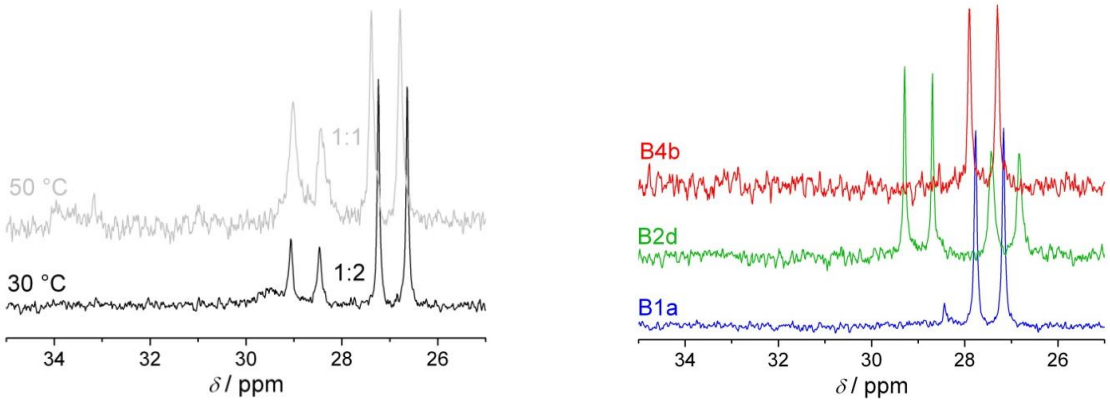


Slika 48. Isječak ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektara kompleksa [(COD)Rh(**B2d**)$_2$]BF_4 (područje Hα i OMe protona). Postojanje dodatnih signala u spektru kompleksa ukazuje na ravnotežu u otopini.



Slika 49. Temperaturni ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektri [Rh(COD)(**B2a**)$_2$] kompleksa. Pomicanje i nestajanje pojedinih signala ukazuje na ravnotežu u otopini.

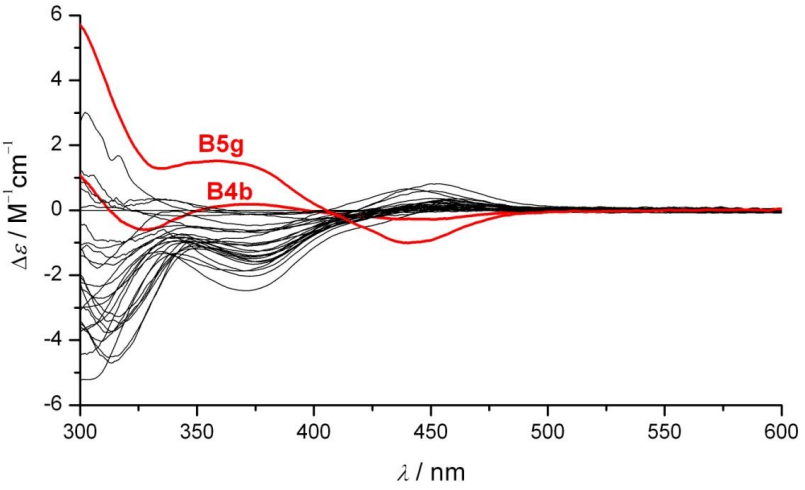
^{31}P NMR spektri sadrže dublet karakterističan za spojeve Rh(I) i fosfina ($^{1}J_{Rh\text{-}P} \approx 145$ Hz),[38,41] a neki i dodatni dublet varirajućeg intenziteta (Slika 50). Zagrijavanje otopine kompleksa glicinskog liganda **4Bf** i Rh(I) sa 30 na 50 °C mijenja omjer dvaju signala u ^{31}P NMR spektru s 1:2 na 1:1 (Slika 50a) što dodatno potvrđuje ravnotežu izomera.



(a) (b)

Slika 50. Isječci ^{31}P NMR ($CDCl_3$) spektara Rh(I) kompleksa s (a) akiralnim glicinskim ligandom **B4f** pri različitim temperaturama i (b) kiralnim ligandima **B1a**, **B2d** i **B4b** pri sobnoj temperaturi.

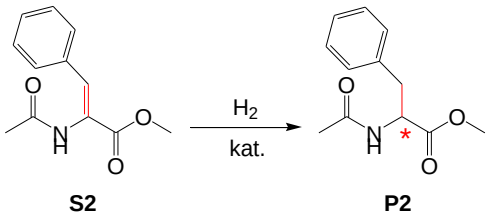
Signali u vidljivom području CD spektara ukazuju na to da je koordinacijska sfera rodija kiralna (Slika 51).[70] Gotovo svi CD spektri s L-aminokiselinama i/ili (*S*)-aminima su jednoobrazni. Jedini izuzetak su kompleksi s asimetričnim ligandom **B5g** koji sadrži Pro i Ala te simetričnim ligandom **B4b** koji sadrži (*S*)-feniletilamin. Međutim, koreliranje konformacije molekule s intenzitetom ili predznakom CD signala nije jednoznačno.[71]



Slika 51. CD (CH_2Cl_2) spektri svih [(COD)Rh(**L**)$_2$]BF_4 kompleksa s ligandima uz naznačene izuzetke. Spektar kompleksa Rh(I) s ligandom **B4d** je izostavljen jer su ligandi **B4e** i **B4d** enantiomeri.

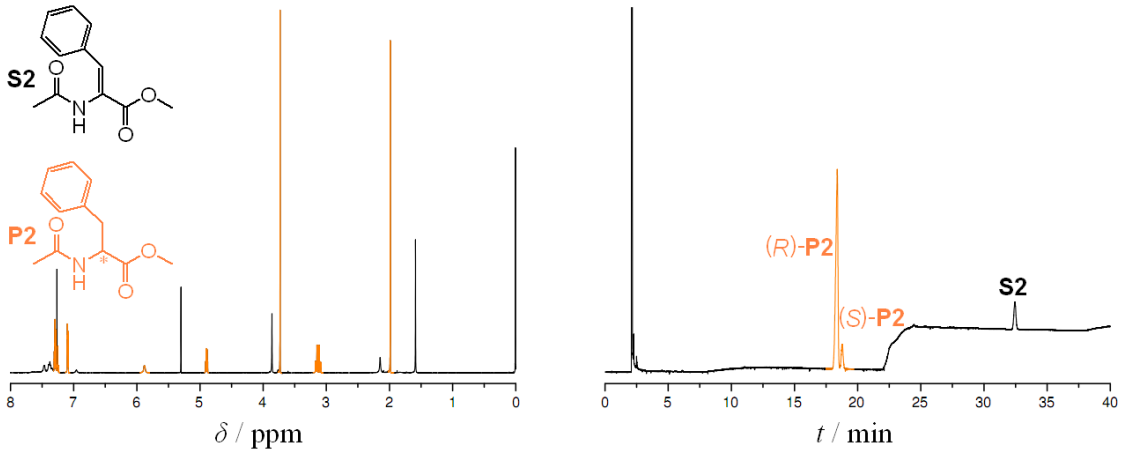
*4.2.3. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje **S1** i **S2***

Rh kompleksi s pripravljenim ligandima upotrebljeni su kao katalizatori u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja na modelnim supstratima: metil-2acetamidoprop-2-enoat (**S1**, Slika 41) i metil-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoat (**S2**, Slika 52). Reakcije su provedene pri različitim temperaturama (s.t., –5 ili –20 °C) i tlakovima (1 ili 13 bar). Dobiveni kompleksi pokazali su vrlo dobru selektivnost. Produkt reakcije hidrogeniranja za oba supstrata je (*S*)-konfiguracije.



Slika 52. Reakcija katalitičkog enantioselektivnog hidrogeniranja metil-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata, **S2**.

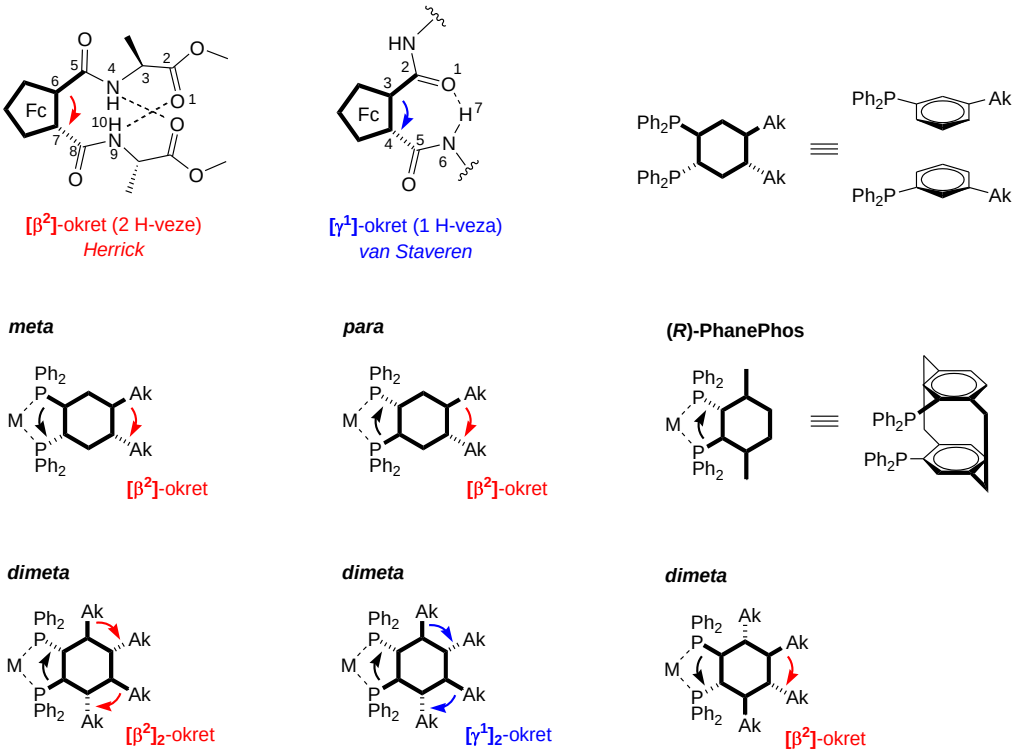
Prinosi i enantioselektivnost reakcija katalitičkog hidrogeniranja **S2** određeni su integriranjem signala ^{1}H NMR spektara odnosno GC kromatograma (Slika 53). Trajanje kromatografije za **S2** znatno je dulje u odnosu na **S1** (> 30 min, odnosno ≈ 10 min). Također, supstrat (**S2**) se dulje zadržava na koloni te je bilo potrebno provoditi kromatografiju pri povišenoj temperaturi (190 °C, odnosno 130 °C za **S1**).



(a) (b)

Slika 53. Određivanje prinosa i enantioselektivnosti reakcije hidrogeniranja **S2**. Primjer (a) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektra supstrata (**S2**) i produkta (**P2**); (b) GC kromatogram (kolona L-Chirasil Val, 170 °C izokratno (22 min), 40 °C min^{-1}, 190 °C).

Koristeći stereokemiju opisanu kod derivata ferocena s aminokiselinama,[9] moguće je predložiti objašnjenje stereokemijskog ishoda reakcije hidrogeniranja (Slika 54). Komercijalno dostupan (*R*)-PhanePhos ligand (pozitivne (*P*) uzvojnične kiralnosti) postiže odličnu selektivnost prema metil-2-acetamidoprop-2-enoatu uz produkt (*R*)-konfiguracije (ee(*R*) = 99,6%).[31a] Analizom stereokemije (*R*)-PhanePhosa te usporedbom s *para*-[64] i *meta*-supstituiranim[53a] ligandima, očekivani i dobiveni produkt reakcije hidrogeniranja je (*R*)- odnosno (*S*)-konfiguracije, što je u skladu s (*P*) odnosno (*M*) uzvojničnom kiralnosti na strani metalnog centra.



Slika 54. Stereokemijska analiza kompleksa s ligandima *para*-, *meta*- i di*meta*-supstitucijom aminokiselinama/aminima. Uzorak očekivanih vodikovih veza naznačen je bojom a uzvojnična kiralnost zaobljenim strelicama. Pozitivna (*P*) uzvojnična kiralnost (smjer kazaljke na satu) na strani metalnog centra rezultira (*R*)-konfiguracijom produkta katalize i obratno.

Dimeta-supstituirani ligandi prema stereokemijskoj analizi mogu zaposjesti nekoliko konformacija uz različite motive vodikovih veza. Konformacije koje sadrže dva *Herrickova* ili dva *van Staverenova* motiva posjeduju (*P*) uzvojničnu kiralnost na strani metala, što bi rezultiralo (*R*)-konfiguracijom produkta katalize. Međutim, kako dobiveni produkt reakcije ima (*S*)-konfiguraciju, strana metalnog centra mora imati (*M*)-uzvojničnu kiralnost, što je moguće ako se u kompleksu nalazi samo jedan *Herickov* motiv, [β^2].

U reakciji katalitičkog hidrogeniranja metil-2-acetamidoprop-2-enoata simetrično supstituirani amidni ligandi postižu nešto bolju selektivnost u odnosu na estere (Tablica 4). Maksimalna selektivnost postignuta je uz **A1a** pri –20 °C (*ee* = 84%). Upotrebom aminokiselina s većim supstituentima na β-položaju u odnosu na alanin (Phe, Val) drastično snižava selektivnost (*ee* = 54% odnosno *ee* = 25%).

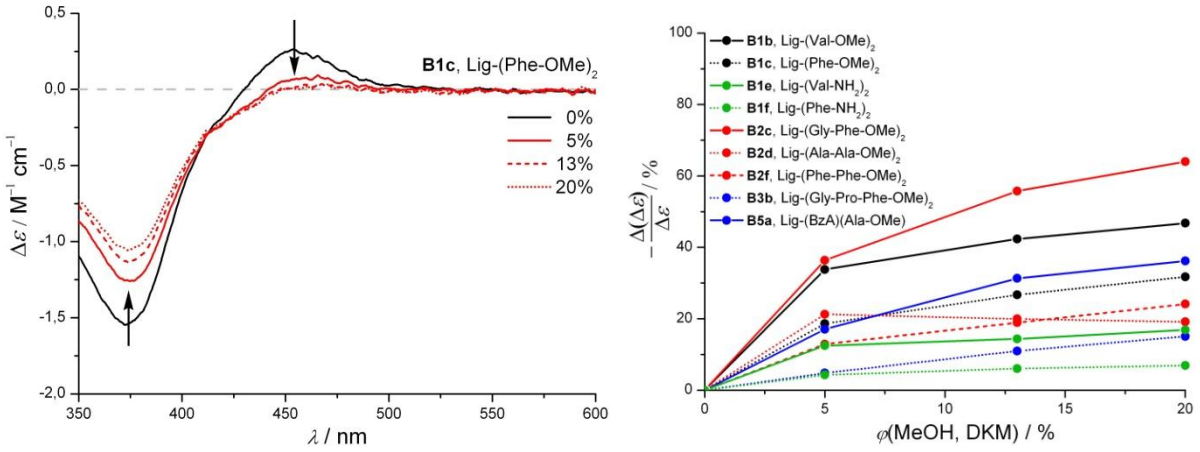
Tablica 4. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje[(a)] metil-2-acetamidoprop-2-enoata uz **B1**–**3**

Redni broj	Ligand	*t* / °C	$\eta^{(c)}$ / %	*ee*(*S*)[(d)] /%
1	**B1a**/**B1a**	s.t.	> 98	76 (80[(e)])/35[(f)]
2	**B1a**/**B1a**	–5	> 98	80
3	**B1a**/**B1a**	–20	65	84
4	**B1b**/**B1b**	s.t.	> 98	25
5	**B1b**/**B1b**	–5	> 98	26
6	**B1c**/**B1c**	s.t.	> 98	54/19[(f)]
7	**B1c**/**B1c**	–5	94	59
8	**B1d**/**B1d**	s.t.	98	80
9	**B1d**/**B1d**	–5	48	81
10	**B1d**/**B1d**	–20	4	/
11	**B1e**/**B1e**	s.t.	> 98	34
12	**B1e**/**B1e**	–5	85	41
13	**B1f**/**B1f**	s.t.	> 98	63
14	**B1f**/**B1f**	–5	76	70
15	**B2a**/**B2a**	s.t.	> 98	72/63[(f)]
16	**B2a**/**B2a**	–5	98	76
17	**B2b**/**B2b**	s.t.	> 98	68/35[(f)]
18	**B2b**/**B2b**	–5	> 98	73
19	**B2c**/**B2c**	s.t.	> 98	12
20	**B2c**/**B2c**	–5	> 98	12
21	**B2d**/**B2d**	s.t.	> 98	71 (76[(e)])/68[(f)]
22	**B2d**/**B2d**	–5	97	78
23	**B2d**/**B2d**	–20	60	80
24	**B2e**/**B2e**	s.t.	> 98	13 (*R*)
25	**B2e**/**B2e**	–5	76	12 (*R*)
26	**B2f**/**B2f**	s.t.	> 98	43 (*R*)
27	**B2f**/**B2f**	–5	67	44 (*R*)
28	**B3a**/**B3a**	s.t.	> 98	57
29	**B3a**/**B3a**	–5	87	68
30	**B3b**/**B3b**	s.t.	> 98	36/23[(f)]
31	**B3b**/**B3b**	–5	> 98	47

[(a)] Reakcijski uvjeti: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 2.4 : 100, $p(H_2)$ = 1 bar, 5 mL DKM (0.1 M supstrat); [(b)] Vrijeme reakcije: 2 h (s.t.), preko noći (–5 °C), 3 d (–20 °C); [(c)] Određeno s ^{1}H NMR; [(d)] Određeno s GC (Beta Dex 225); [(e)] Razrijeđena otopina (10 ×); [(f)] MeOH kao otapalo.

Reakcije pri sniženoj temperaturi dale su nešto bolje selektivnosti uz Δee < 10%. Deseterostrukim razrjeđenjem reakcijske smjese selektivnost se blago povećala (Δee ≤ 5%) što ukazuje na veću važnost intramolekulskih u odnosu na intermolekulske vodikove veze.

Provođenjem reakcija u metanolu kao otapalu koje tvori vodikove veze, selektivnost značajno opada za derivate **A1a**, **A1c**, **A2b** i **A3b** (Δee ≈ –50%). Međutim, za derivate **A2a** i **A2d** selektivnost je opala za Δ*ee* = –9% odnosno samo Δ*ee* = –3%. Uočena selektivnost unatoč kompeticiji otapala za vodikove veze može se objasniti pretpostavkom da kompleksi imaju relativno stabilne sekundarne strukture usporedive s peptidima koji zadržavaju određenu konformaciju u vodi kao otapalu s visokom kompeticijom za vodikove veze. Tome u prilog idu CD titracije otopina predkatalitičkih kompleksa Rh(I) u DKM s MeOH. Vidljivo da po dodatku 20% metanola ne dolazi do potpunog gubitka signala u CD spektru, što ukazuje na postojanost sekundarnih struktura unutar kompleksa (Slika 55).



(a) (b)

Slika 55. CD titracija otopine Rh(I) kompleksa u DKM s MeOH s (a) **B1c** i (b) odabranim ligandima; ovisnost smanjenja CD signala pri 376 nm o udjelu MeOH u DKM.

Ligandi koji sadrže više aminokiselina u lancu mogli bi stvarati stabilnije komplekse putem dodatnih interakcija među ligandima, a time i povećati selektivnost u katalizi.[68] Međutim, ligand **B1a** s alaninom ostao je najselektivniji. Ligadi **B2** i **B3** s di- odnosno tripeptidima dali su vrlo dobre do izrazito niske selektivnosti (*ee* = 12–72%) pri sobnoj temperaturi.

U reakciji hidrogeniranja metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata ispitani su samo **B1** ligandi (Tablica 5) obzirom da su u toj seriji liganda postignute relativno dobre selektivnosti prema metil-2-acetamidoprop-2-enoatu. Selektivnosti prema dvama supstratima bitno se ne

razlikuju. Zbog niskih iskorištenja reakcija hidrogeniranja pri atmosferskom tlaku vodika, iste su provedene i uz povišeni tlak (13 bar) uz nepromijenjene selektivnosti. Maksimalna selektivnost dobivena je s alaninskim ligandima **B1a** i **B1d** (*ee* = 77%).

Tablica 5. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje[(a)] metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata uz **B1**

Redni broj	Ligand	*p* / bar	*t* / h	$\eta^{(b)}$ / %	*ee*(*S*)[(c)] / %
1	**B1a/B1a**	1	20	20	77
2	**B1a/B1a**	13	2	> 98	75
3	**B1b/B1b**	1	20	4	39
4	**B1b/B1b**	13	2	> 98	39
5	**B1c/B1c**	1	20	37	59
6	**B1c/B1c**	13	2	> 98	59
7	**B1d/B1d**	13	2	47	77
8	**B1e/B1e**	13	2	> 98	37
9	**B1f/B1f**	13	2	72	66

[(a)] Reakcijski uvjeti: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 2.4 : 100, DKM (0.1 M supstrat);
[(b)] Određeno s ^{1}H NMR; [(c)] Određeno s GC (L-chirasil-Val).

Hidrogeniranje uz smjesu dvaju liganda ponekad može dovesti do povećanja selektivnosti ako kompleks koji sadrži dva različita liganda ima veću aktivnost i selektivnost.[8] Korištenjem suviška selektivnijeg liganda moguće je minimizirati nastajanje najmanje selektivnog kompleksa. Upotrebom akiralnog glicinskog liganda **B4f** s kiralnim ligandima dalo je iste ili niže selektivnosti u odnosu na same kiralne ligande (Tablica 6). U ispitanim kombinacijama uočeno je zanemarivo poboljšanje selektivnosti samo kod smjese liganda **B2a**/**B2b** (Δ*ee* = 4%) koji sadrže dipeptide Ala-Gly odnosno Gly-Ala.

Tablica 6. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje[(a)] metil-2-acetamidoprop-2-enoata korištenjem smjese odabranih liganda **B1**–**4**

Redni broj	**L1**/**L2**	*n*(**L1**):*n*(**L2**)	$\eta^{(b)}$ / %	*ee*(*S*)[(c)] /%
1	**B1a**/**B4f**	3:1	> 98	69
2	**B1e**/**B4f**	3:1	> 98	34
3	**B2e**/**B4f**	3:1	> 98	12
4	**B2c**/**B4f**	3:1	> 98	13
5	**B1a**/**B1b**	3:1	> 98	68
6	**B1a**/**B1d**	1:3	> 98	78
7	**B1a**/**B2a**	3:1	> 98	76
8	**B1a**/**B3b**	3:1	> 98	64
9	**B1a**/**B4b**	3:1	> 98	62
10	**B2a**/**B2b**	1:1	> 98	74
11	**B2a**/**B2b**	3:1	> 98	75
12	**B2a**/**B2b**	1:3	> 98	71

[(a)] Reakcijski uvjeti: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 2 : 100, 2 h, DKM (0.1 M supstrat);
[(b)] Određeno s ^{1}H NMR; [(c)] Određeno s GC (Beta Dex 225).

Izostavljanje pojedinih donora/akceptora vodikove veze u ligandu ima značajan učinak na selektivnost reakcije hidrogeniranja (Tablica 7). Simetrično supstituirani ligandi koji ne sadrže estersku karbonilnu skupinu (amini; **B4a**–**e**) nemaju mogućnost formiranja Herrick-ove [β^2] konformacije te postižu relativno niske selektivnosti (*ee* = 4–34%). Zamjena jednog amina u ligandu alaninskim esterom (**B5a**–**e**) omogućuje postizanje [β^2] konformacije te znatno povećava selektivnost (*ee* = 47–68%). Ligand **B4d** (s dva prolina) ne može tvoriti vodikove veze, i očekivano pokazuje nisku selektivnost (*ee* = 10%). Zamjenom jednog prolina alaninom (**B5g**) selektivnost se povećava na samo *ee* = 29% čega je pretpostavljen uzrok nedostatak amidnih protona prolina da potencijalno tvori par dodatnih vodikovih veza.

Tablica 7. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje[(a)] metil-2-acetamidoprop-2-enoata uz **B4** i **B5**

Redni broj	Ligand	$\eta^{(b)}$ / %	$ee(S)^{(c)}$ / %
1	**B4a**/**B4a**	> 98	0
2	**B4b**/**B4b**	> 98	4 (*R*)
3	**B4c**/**B4c**	> 98	18
4	**B4d**/**B4d**[(d)]	> 98	34
5	**B4f**/**B4f**	> 98	0
6	**B4g**/**B4g**	> 98	10
7	**B5a**/**B5a**	> 98	47
8	**B5b**/**B5b**	> 98	67
9	**B5c**/**B5c**	> 98	68
10	**B5d**/**B5d**	> 98	60
11	**B5e**/**B5e**	> 98	51
12	**B5f**/**B5f**	> 98	54
13	**B5g**/**B5g**	> 98	29

[(a)] Reakcijski uvjeti: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 2 : 100, 2 h, DKM (0.1 M supstrat);
[(b)] Određeno s ^{1}H NMR; [(c)] Određeno s GC (Beta Dex 225); [(d)] kataliza uz **B4e** daje *ee*(*R*) = 34%.

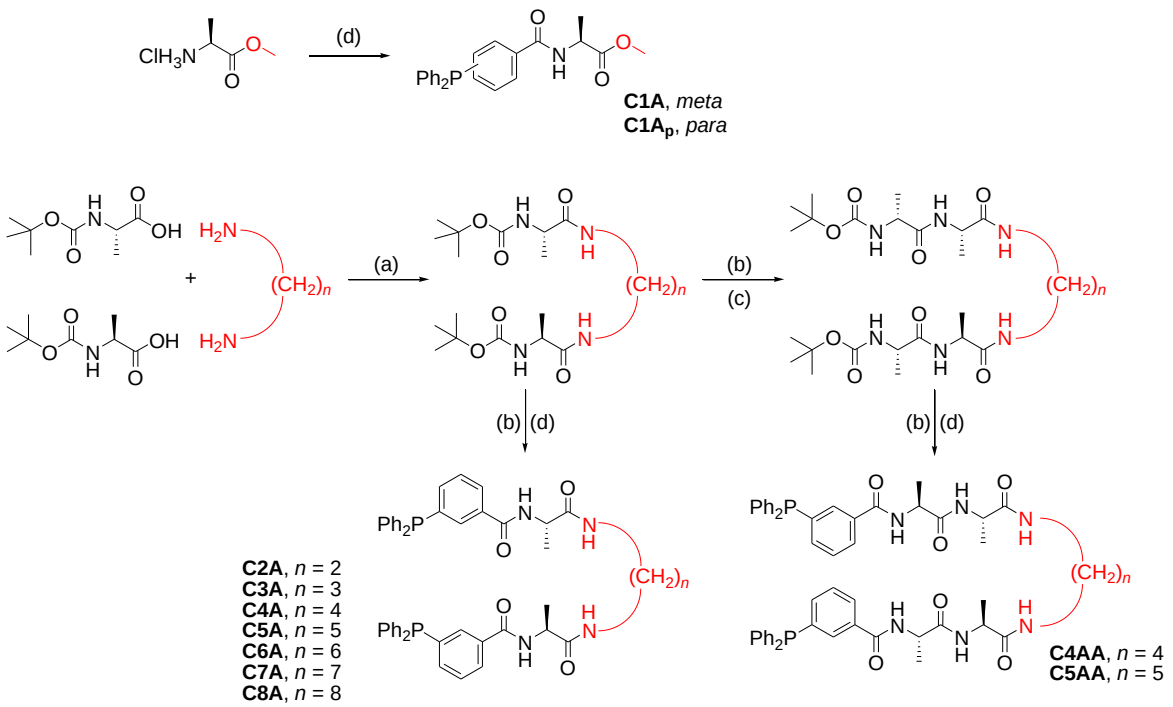
4.3. Bidentatni biokonjugati 4- i 3-(difenilfosfanil)benzojeve kiseline, C

Glavna značajka katalizatora istraživanih u ovoj disertaciji su vodikove veze između lanaca dvaju liganda, odgovorne za induciranje selektivnosti u reakcijama hidrogeniranja. Kako je asocijacija dvaju monodentatnih liganda unutar kompleksa u supramolekulski bidentatni ligand u suštini ravnotežna, moguće je da dio "neasociranog" kompleksa smanjuje selektivnost. Stoga, sintetizirani su bidentatni ligandi **C**, s kovalentno premoštenim biokonjugatima trifenilfosfina. Na ovaj način dijelom je izbjegnuta disocijacija vodikovih veza između lanaca aminokiselina obzirom da su povezani premosnicom.

4.3.1. Priprava i karakterizacija liganda

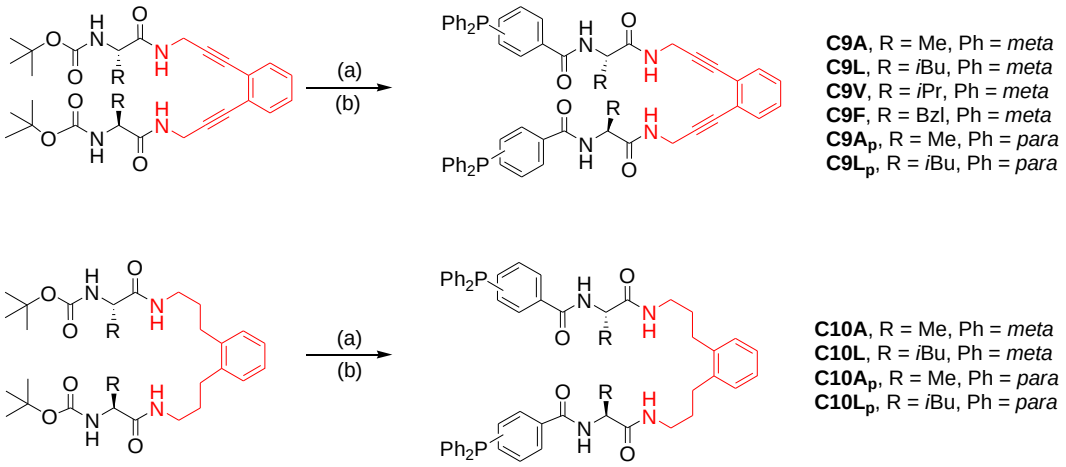
Korištenjem trifenilfosfinskog prekursora **I** i **II**, pripravljen je dvadesetijedan ligand koristeći metode organske sinteze i uobičajen postupak priprave malih peptida u otopini. Ligandi su pročišćeni automatiziranom kromatografijom na koloni silika gela uz upotrebu organskih otapala (EtOAc, heksan, DKM, MeOH) i okarakterizirani spektroskopski (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR; ESI-MS, MALDI-TOF-HRMS, CD).

Bidentatni ligandi koji sadrže alfatsku premosnicu različitih duljina (2–8 ugljikovih atoma) pripravljeni su u nekoliko koraka u dobrom iskorištenju (Slika 56).



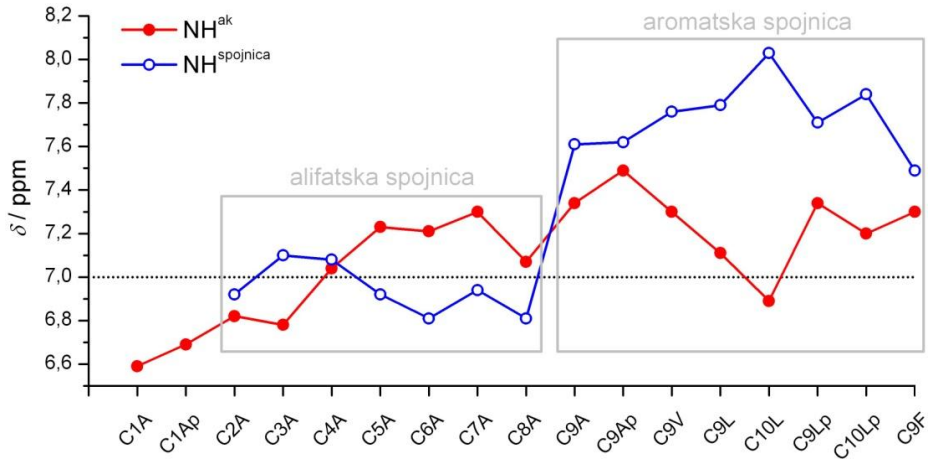
Slika 56. Priprava monodentatnih liganda **C1** i bidentatnih s **C2**–**8**. Reakcijski uvjeti: (a) TBTU/ HOBt/ DIPEA, DKM, 15h; (b) TFA/DKM (1:1); (c) Boc-Ala-OMe, TBTU/ HOBt/ DIPEA, DKM, 15h; (d) Ph_2P-C_6H_4-CO_2H/ TBTU/ HOBt/ DIPEA, DKM, 15h.

Boc-zaštićen alanin prvo je premošten alifatskim diaminom nakon čega je zaštita skinuta te je stavljena 3-(difenilfosfanil)benzojeva kiselina uz TBTU/HOBt postupak. Kod priprave liganda s Ala-Ala dipeptidom, umetnut je korak stavljanja dodatnog alanina prije 3-(difenilfosfanil)-benzojeve kiseline. Monodentatni analozi pripravljeni su sličnim postupkom (Slika 56), iz metilnog estera alanina i odgovarajućeg fosfinskog prekursora, kao i ligandi **C9** i **C10** (Slika 57).



Slika 57. Priprava liganda **C9** i **C10**. (a) TFA/DKM (1:1); (b) Ph_2P-C_6H_4-CO_2H/TBTU/HOBt/DIPEA, DKM, 15h.

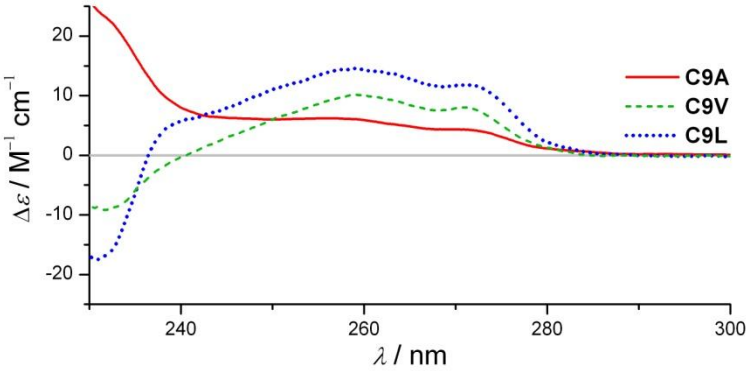
Iz ^{1}H NMR mjerenja ustanovljeno je da su oba amidna protona u ligandima **C9A** i **C9A$_p$** u vodikovoj vezi (δ > 7 ppm). Odgovarajući amidni protoni u oba liganda nalaze se na sličnim kemijskim pomacima, što ukazuje na sličnost struktura dvaju liganda u otopini. Također, uočena je jasna razlika u ponašanju amidnih protona u ligandima s alifatskom u odnosu na one s aromatskom premosnicom (Slika 58).



Slika 58. ^{1}H NMR ($CHCl_3$) pomaci amidnih protona aminokiseline i spojnice u ligandima. Podaci za ligande **C10A**, **C10A$_p$**, **C4AA** i **C5AA** su izostavljeni jer su spektri snimani u DMSO.

Kod liganda s alifatskom spojnicom, često je samo jedan amidni proton u vodikovoj vezi (δ > 7 ppm), dok su kod gotovo svih liganda s aromatskom spojnicom oba amidna protona u vodikovoj vezi. Obzirom da aromatske spojnice sadržavaju *o*-supstituiran fenil koji ima usmjeravajući karakter obzirom na lance aminokiselina, međusobna blizina amidnih skupina spojnice je očekivana, što rezultira vodikovom vezom kod svih liganda. Slično vrijedi i za amidne protone aminokiselina.

CD spektri liganda pokazuju signale ispod 300 nm, što ukazuje na to da ligandi zaposjedaju određenu konformaciju u otopini (Slika 59).

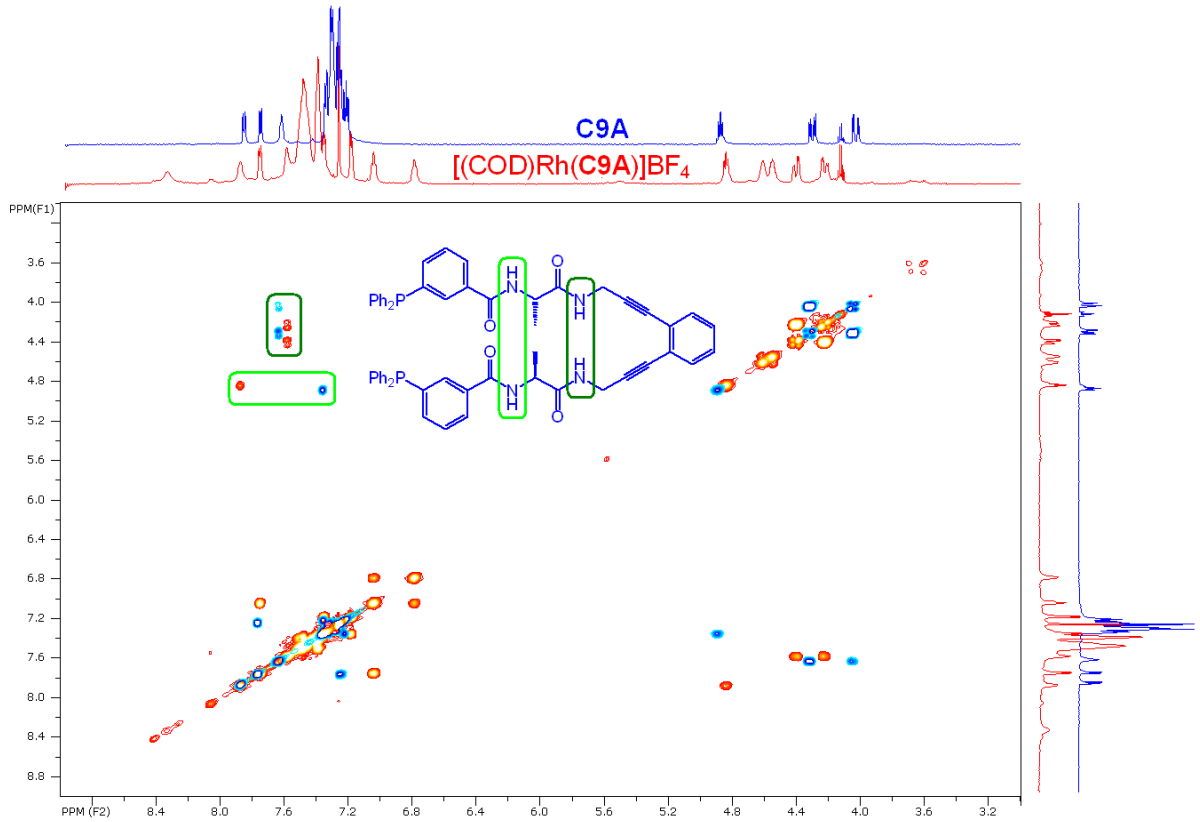


Slika 59. CD (CH_2Cl_2) spektri odabranih liganda.

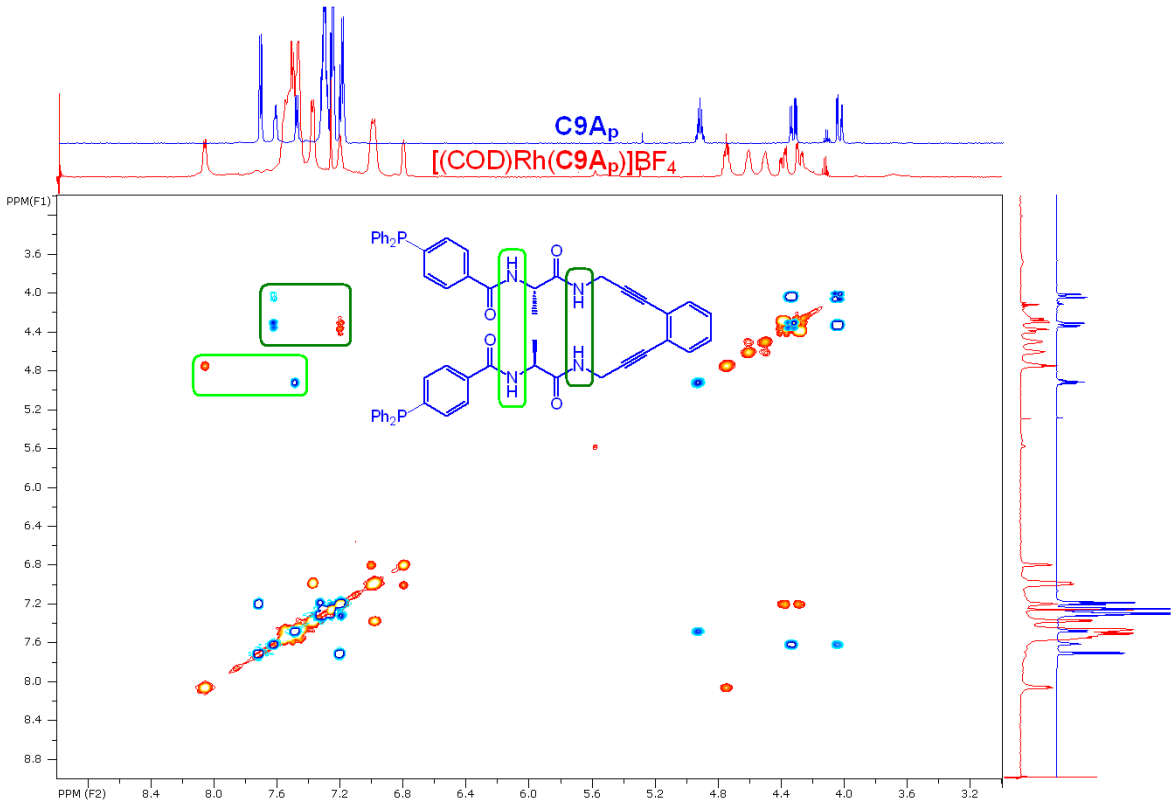
4.3.2. Priprava i karakterizacija Rh(I) kompleksa

Kompleksi liganda s $[(COD)Rh(CH_3CN)_2]BF_4$ prekursorom u omjeru 1:1 okarakterizirani su *in situ* s NMR i CD spektroskopijom.

Nakon kompleksiranja **C9A** i $\mathbf{C9A_p}$ liganda s Rh(I), u ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektrima dolazi do podjednakog povećanja kemijskog pomaka *N*-terminalnog amida u odnosu na sami ligand ($\Delta\delta \approx +0.5$ ppm), kod oba kompleksa. Međutim, *C*-terminalni amidni proton kompleksa s **C9A** pokazuje zanemarivo smanjenje kemijskog pomaka ($\Delta\delta < -0.1$ ppm), dok je kod kompleksa s $\mathbf{C9A_p}$ to smanjenje značajno ($\Delta\delta \approx -0.4$ ppm). Navedeno navodi na to da oba liganda, ovisno o supstituciji trifenilfosfina, nakon kompleksiranja s Rh(I) zaposjedaju različite konformacije u otopini.

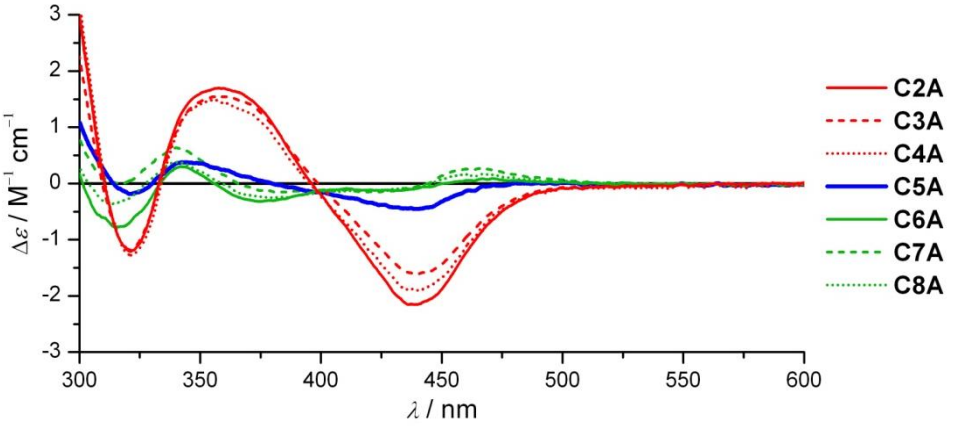


Slika 60. Preklopljeni ^{1}H-^{1}H COSY NMR ($CDCl_3$) spektri liganda **C9A** i njegovog kompleksa s Rh(I). Pomaci amidnih protona su naznačeni.



Slika 61. Preklopljeni ^{1}H-^{1}H COSY NMR ($CDCl_3$) spektri liganda **C9A$_p$** i njegovog kompleksa s Rh(I). Pomaci amidnih protona su naznačeni.

CD spektri Rh(I) kompleksa s ligandima pokazuju signal u vidljivom području gdje samo Rh kromofor apsorbira (Slika 62), što je posljedica inducirane kiralne koordinacijske sfere metala.



Slika 62. CD (CH_2Cl_2) spektri Rh(I) kompleksa s ligandima **C2**–**C8**.

*4.3.3. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje **S1** i **S2***

Kompleksi Rh(I) s ligandima **C**, koji sadrže aromatsku (Tablica 8) ili alifatsku (Tablica 9) premosnicu, ispitani su u reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja metil-2-acetamidoprop-2-enoata (**S1**) i metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata (**S2**). Sve su reakcije provedene u diklormetanu, a odabrane i u metanolu.

Meta- i *para*-supstiruirani ligandi dali su značajne razlike u selektivnosti prema oba supstrata. Svi ligandi s *para*-supstituiranim fosfinom dali su niske selektivnosti (ee < 20%). Najveća selektivnost postignuta je korištenjem *meta*-supstituiranog liganda **C9A**. Dobivene su vrlodobre selektivnosti prema **S1** (*ee* = 75%) kao i **S2** (*ee* = 81%).

Suprotan stereoselektivan ishod reakcije hidrogeniranja dobiven je korištenjem bidentatnih liganda **C9** i **C10** u usporedbi s monodentatnim **C1A**. Očekivanu (*S*) stereokemiju (Slika 54) produkta **P1** i **P2** dao je ligand **C1A** (*ee* = 58% odnosno *ee* = 61%) dok su kompleksi s ligandima **C9** i **C10** dali (*R*) stereokemiju produkata hidrogeniranja.

Tablica 8. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje[(a)] **S1** i **S2** uz ligande **1**, **9** i **10**[(a)]

Redni broj	Ligand	Supstrat	*t* / h	*p* / bar	η[(b)] / %	*ee*(*R*)[(c)] / %
1	**C1A**	**S1**	2	1	> 98	56 (*S*) / 3 (*S*) [(e)]
2	**C1A**	**S2**	20	1	47	58 (*S*)
3	**C1A**	**S2**	2	13	> 98	61 (*S*)
4	**C9A**	**S1**	2	1	> 98	75 / 56 [(e)]
5	**C9A**	**S1**	2	1	> 98	73[(d)]
6	**C9A**	**S2**	20	1	89	81
7	**C9A**	**S2**	2	13	90	53
8	**C9V**	**S1**	2	1	> 98	58
9	**C9V**	**S2**	20	1	63	63
10	**C9V**	**S2**	2	13	81	35
11	**C9L**	**S1**	2	1	> 98	61
12	**C9L**	**S2**	20	1	78	70
13	**C9L**	**S2**	2	13	> 98	49
14	**C9F**	**S1**	2	1	> 98	53
15	**C9F**	**S2**	20	1	63	61
16	**C9F**	**S2**	2	13	87	40
17	**C10A**	**S1**	2	1	> 98	44
18	**C10A**	**S2**	20	1	> 98	60
19	**C10A**	**S2**	2	13	> 98	16
20	**C10L**	**S1**	2	1	> 98	45
21	**C10L**	**S2**	20	1	> 98	36
22	**C10L**	**S2**	2	13	> 98	7

[(a)] Reakcijski uvjeti: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 1,1 : 100, DKM (0.1 M supstrat). Za **C1A** [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 2,2 : 100; [(b)] Određeno s ^{1}H NMR; [(c)] Određeno s GC (**S1** s Beta Dex 225, **S2** s L-chirasil-Val); [(d)] kataliza pri –5 °C; [(e)] reakcija u metanolu.

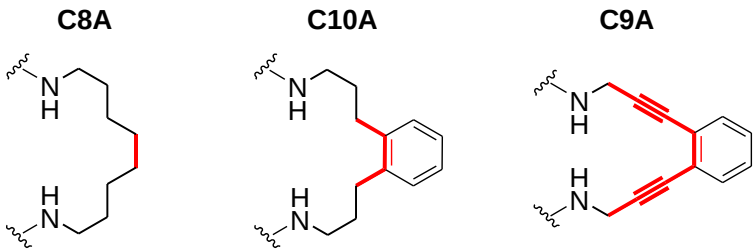
Kompleksi Rh(I) i bidentatnih liganda koji sadrže alifatsku spojnicu **C2**–**8** pokazali su se manje selektivnim u odnosu na analogne ligande s aromatskom spojnicom, **C9A** i **C10A**. Dobivena je maksimalna selektivnost od *ee* = 72% uz optimalnu duljinu lanca od 5 ugljikovih atoma korištenjem liganda **C5A**. Više aminokiselina u lancu mogu tvoriti više vodikovih veza te time stabilizirati strukturu kompleksa.

Tablica 9. Katalitičko enantioselektivno hidrogeniranje[(a)] **S1** i **S2** uz ligande **2–8**.

Redni broj	Ligand	Supstrat	*t* / h	*p* / bar	$\eta^{(b)}$ / %	*ee*(*R*)[(c)] /%
1	**C2A**	**S1**	2	1	> 98	8
2	**C2A**	**S2**	20	1	92	1
3	**C2A**	**S2**	2	13	> 98	4
4	**C3A**	**S1**	2	1	> 98	22
5	**C3A**	**S2**	20	1	> 98	8
6	**C3A**	**S2**	2	13	> 98	24
7	**C4A**	**S1**	2	1	> 98	51 / 8 [(d)]
8	**C4A**	**S2**	20	1	> 98	47
9	**C4A**	**S2**	2	13	> 98	19
10	**C5A**	**S1**	2	1	> 98	65
11	**C5A**	**S2**	20	1	> 98	72
12	**C5A**	**S2**	2	13	> 98	39
13	**C6A**	**S1**	2	1	> 98	16
14	**C6A**	**S2**	20	1	> 98	22
15	**C6A**	**S2**	2	13	> 98	12 (*S*)
16	**C7A**	**S1**	2	1	> 98	48
17	**C7A**	**S2**	20	1	> 98	55
18	**C7A**	**S2**	2	13	> 98	6
19	**C8A**	**S1**	2	1	> 98	13 (*S*)
20	**C8A**	**S2**	20	1	> 98	9 (*S*)
21	**C8A**	**S2**	2	13	> 98	23 (*S*)
22	**C4AA**	**S1**	2	1	> 98	29 (*S*)
23	**C4AA**	**S2**	20	1	> 98	22 (*S*)
24	**C4AA**	**S2**	2	13	> 98	12 (*S*)
25	**C5AA**	**S1**	2	1	> 98	39
26	**C5AA**	**S2**	20	1	> 98	48
27	**C5AA**	**S2**	2	13	> 98	23

[(a)] Reakcijski uvjeti: [Rh] : ligand : supstrat = 1 : 1,1 : 100, DKM (0.1 M supstrat);
[(b)] Određeno s ^{1}H NMR; [(c)] Određeno s GC (**S1** s Beta Dex 225, **S2** s L-chirasil-Val); [(d)] reakcija u metanolu.

Međutim, ligandi **C4AA** i **C5AA** koji sadrže Ala-Ala dipeptide dali su niže selektivnosti uz *ee* = 39% za **S1** odnosno *ee* = 48% za **S2**. Zanimljivo je napomenuti da se u seriji liganda koji sadrže spojnicu od osam ugljikovih atoma, enantioselektivnost pri atmosferskom tlaku smanjuje povećanjem fleksibilnosti spojnice za oba supstrata (Slika 63).



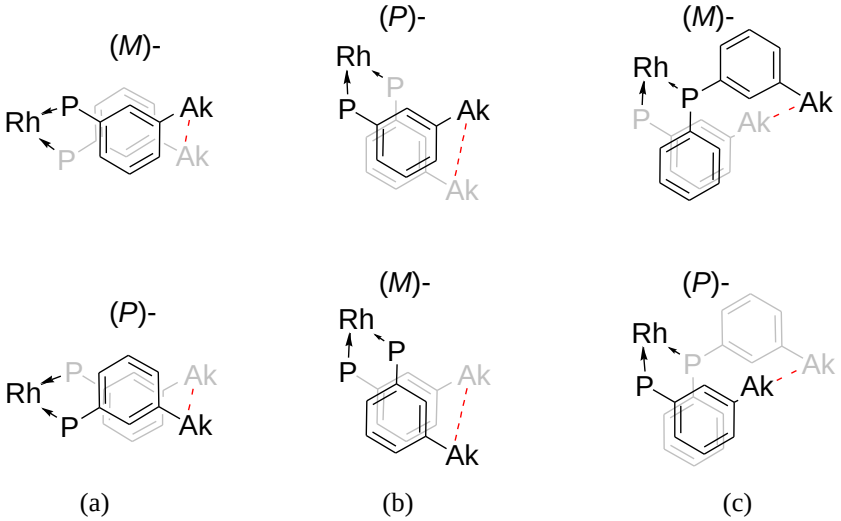
S1	ee(*S*) = 13 %	ee(*R*) = 44 %	ee(*R*) = 75 %
S2	ee(*S*) = 9 %	ee(*R*) = 60 %	ee(*R*) = 81 %

Slika 63. Odnos enantioselektivnosti i fleksibilnosti spojnice u ligandu. Referentni atomi u spojnici su naglašeni.

Pri atmosferskom tlaku, selektivnosti prema **S1** i **S2** supstratima su slične. Kataliza **S2** uz povišen tlak značajno snižava selektivnost liganda **C9** i **C10**, a gotovo da nema utjecaja na monodentatni ligand **C1A**. Ligandi s alifatskom spojnicom **C3A** i **C8A** daju povećanje selektivnosti, a **C6A** smanjenje i inverziju selektivnosti.

Kataliza **S1** u metanolu dala je sniženje selektivnosti kod **C1A** i **C4A** (ee < 10%). Međutim, kod **C9A** selektivnost je dijelom zadržana, sa *ee* = 76% na *ee* = 56%. Pad selektivnosti u metanolu ukazuje na važnost vodikovih veza za induciranje selektivnosti u katalizi.

Različite konformacije predkatalitičkih kationskih kompleksa Rh(I) s ligandima optimirane su pomoću dviju DFT metoda, koristeći B3LYP (**M1**) ili M06-L funkcional (**M2**). Izračunate su relativne energije konformacija kompleksa s različitim motivom vodikovih veza i položaja aromatskih prstenova s π-π interakcijama (Slika 64).



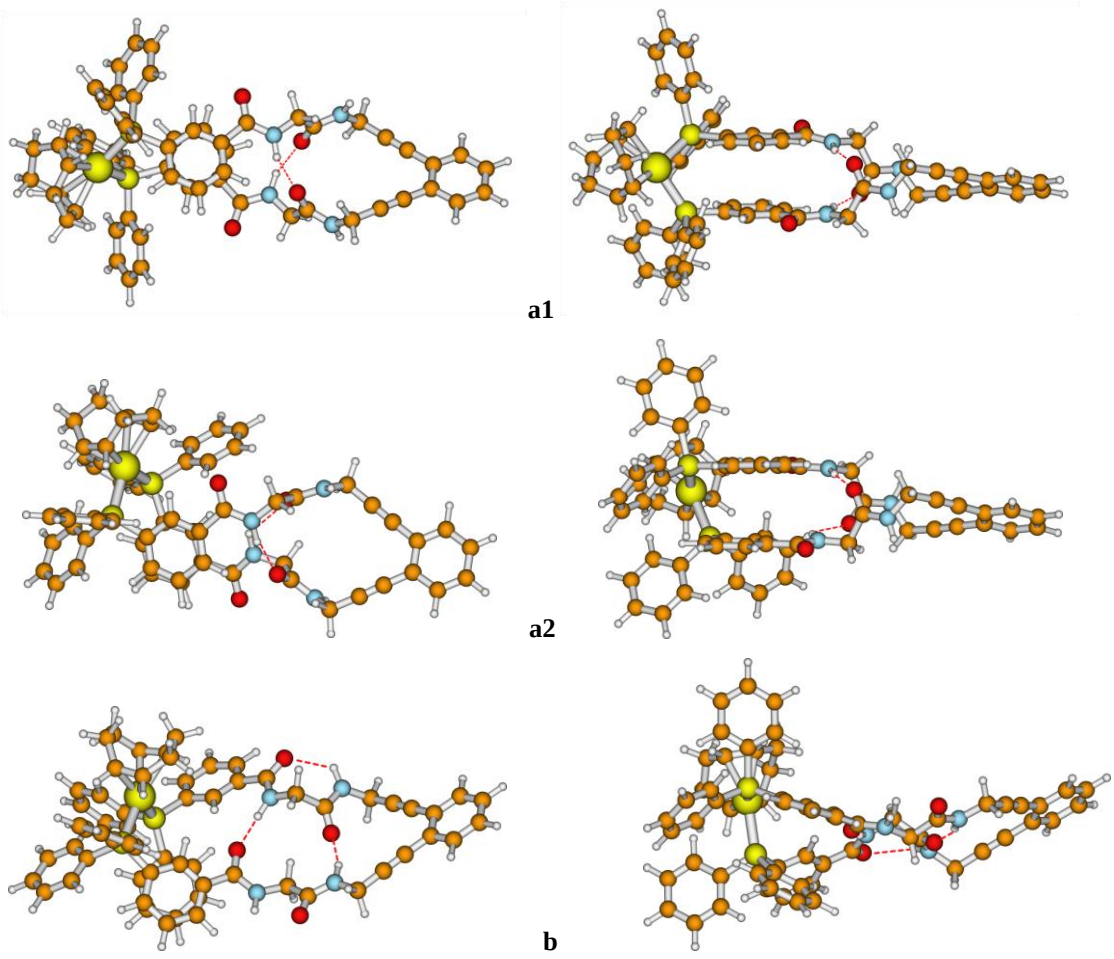
Slika 64. Različita slaganja fenilnih prstenova u konformerima (a) **a1** Herrick, (b) **a2** Herick i (c) **b** van Staveren. (*M*) i (*P*) označavaju uzvojničnu kiralnost na strani metalnog centra.

Korišteni su kiralni alaninski ligandi **C1A** i **C9A** te njihovi akiralni glicinski analozi. Pokazano je u svim slučajevima da je značajno najstabilnija **a1** Herrickova konformacija, s (*P*)-uzvojničnom kiralnosti na strani aminokiselina (Slika 65, Tablica 10).

Konformer (*P*)-**a1** u odnosu na (*M*)-**a1**, kod kompleksa s **C1** ligandima, viši je u energiji za samo E_{rel} = 5,4 kJ/mol, dok je za (*P*)-**a2** ta razlika veća (E_{rel} = 12,4 kJ/mol), korištenjem metode **M1**. Nasuprot tome, kod **C9** liganda (*P*)-**a1** konformer je viši u energiji za E_{rel} = 28,8 kJ/mol od (*M*)-**a1** dok je za (*P*)-**a2** konformer razlika samo E_{rel} = 6,2 kJ/mol. Konformeri sa suprotnom kiralnosti na strani metalnog centra dali bi suprotnu stereokemiju produkta reakcije katalitičkog hidrogeniranja. Međutim, kako je razlika u energijama određenih (*M*)- i (*P*)-konformera iznimno mala (< 10 kJ/mol), nemoguće je sa sigurnošću dati objašnjenje uočene konfiguracije produkta katalize.

Tablica 10. Relativne energije konformera kationskih Rh(I) kompleksa s akiralnim i kiralnim aminokiselinama

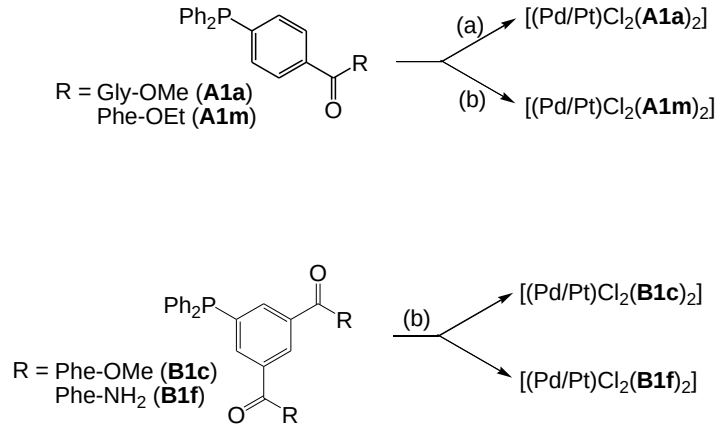
			E_{rel} / kJ mol^{-1}		
			Lig = G	**Lig** = A	
kompleks	konformacija	metoda		(*M*)-	(*P*)-
[Rh(COD)(**C1Lig**)$_2$]$^+$	**a1**	**M1**	0,0	0,0	17,3
		(**M2**)	(0,0)	(0,0)	(5,4)
	a2	**M1**	8,4	28,0	12,3
		(**M2**)	(9,6)	(12,2)	(12,4)
	b	**M1**	25,0	30,6	37,9
		(**M2**)	(41,9)	(44,4)	(44,9)
[Rh(COD)(**C9Lig**)]$^+$	**a1**	**M1**	0,0	0,0	30,9
		(**M2**)	(0,0)	(0,0)	(28,8)
	a2	**M1**	6,6	30,4	6,2
		(**M2**)	(4,7)	(25,5)	(13,1)
	b	**M1**	10,8	8,5	43,1
		(**M2**)	(28,2)	(26,3)	(46,9)



Slika 65. Izračunati konformeri kompleksnog kationa [Rh(COD)(**C9G**)]$^+$. Pogledi odozgo i sa strane konformacija **a1**, **a2** i **b**.

4.4. Biokonjugati Pd(II) i Pt(II)

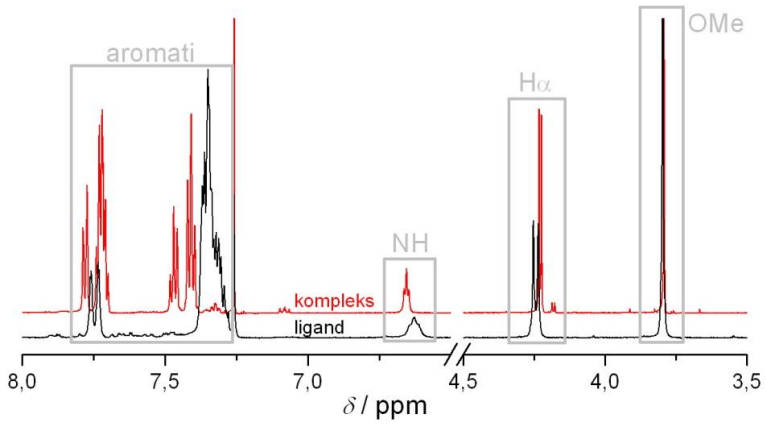
Kompleksi paladija(II) s ligandima **A1m**, **B1c**, **B1f** pripravljeni su iz paladijevog prekursora $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ dok su kompleksi paladija ili platine s **A1a** pripravljeni iz soli $Na_2[PdCl_4]$ odnosno $K_2[PtCl_4]$ (Slika 66).



Slika 66. Priprava Pd i Pt biokonjugata. (a) $(Na/K)[(Pd/Pt)Cl_4]$, (b) $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$

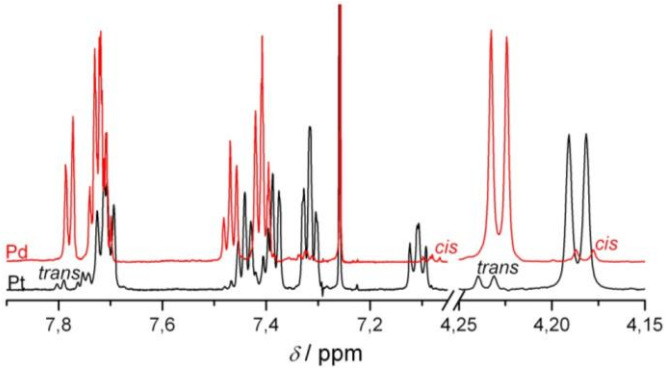
U MS spektrima svih kompleksa Pd(II) i Pt(II), pronađeni su signali koji odgovaraju $[MCl(\mathbf{L})_2]^+$ ili $[MCl_2(\mathbf{L})_2H]^+$ kationima, što potvrđuje metal:ligand = 1:2 stehiometriju.

^{1}H NMR spektar Pd(II) kompleksa s ligandom **A1a** pokazao je da amidni protoni ne sudjeluju u vodikovoj vezi u kompleksu (Slika 67), što upućuje na *trans*-koordiniran paladij u gdje su ligandi previše udaljeni da bi međusobno tvorili vodikove veze.

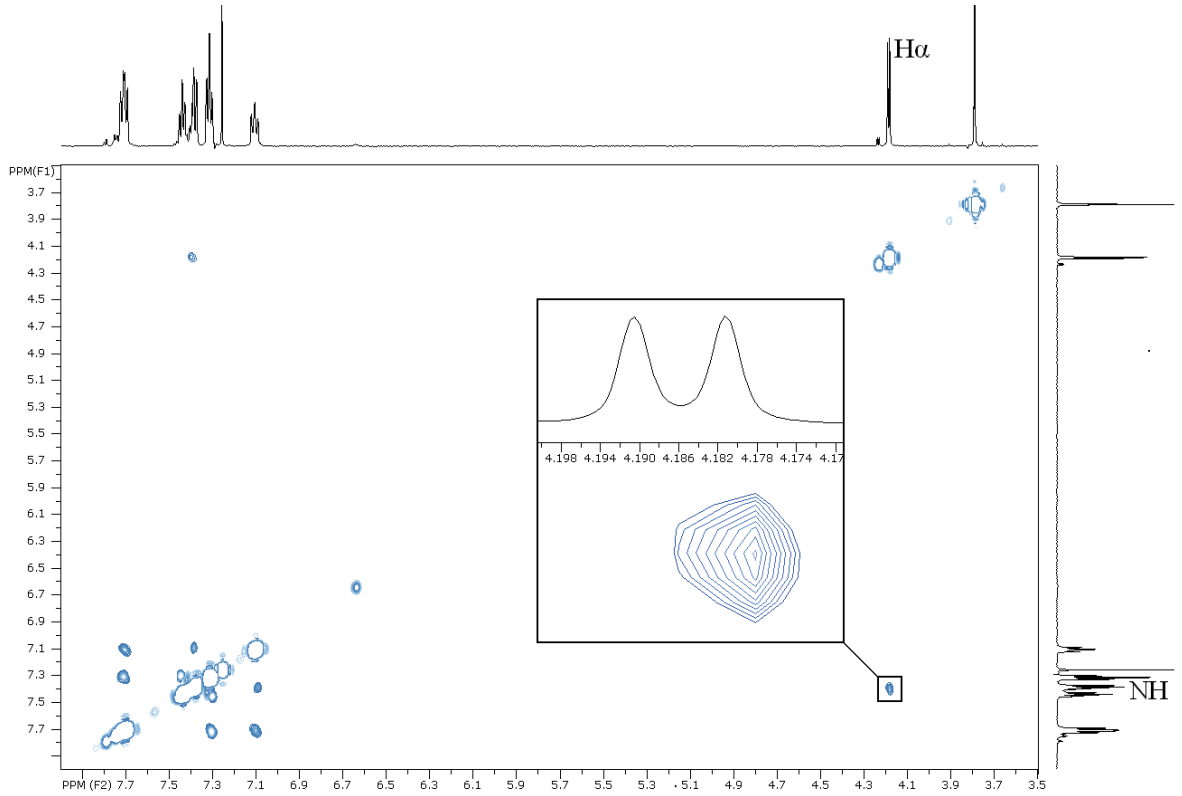


Slika 67. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektri liganda **A1a** i kompleksa s Pd(II).

Iz ^{1}H-^{1}H COSY NMR spektra Pt(II) kompleksa, uočeno je da su amidni protoni u vodikovoj vezi ($\delta \approx 7{,}4$ ppm). Usporedbom ^{1}H NMR spektara Pt i Pd vidljivo je da postoji i manji udio drugog izomera u oba slučaja (Slika 68). Iz spektara se da naslutiti da je zastupljeniji izomer kod paladija *trans*- odnosno platine *cis*-izomer. NOESY mjerenja na kompleksu Pt potvrđuju *cis*-koordinaciju platine obzirom da su pronađene interakcije između dva liganda (Slika 69). Također slično se može zaključiti i iz ^{1}H NMR spektara Pd i Pt kompleksa s ligandom **A1m** gdje je kod Pd kompleksa prisutan isključivo *trans*-izomer, dok je kod Pt kompleksa prisutno i 10% *trans*-izomera.

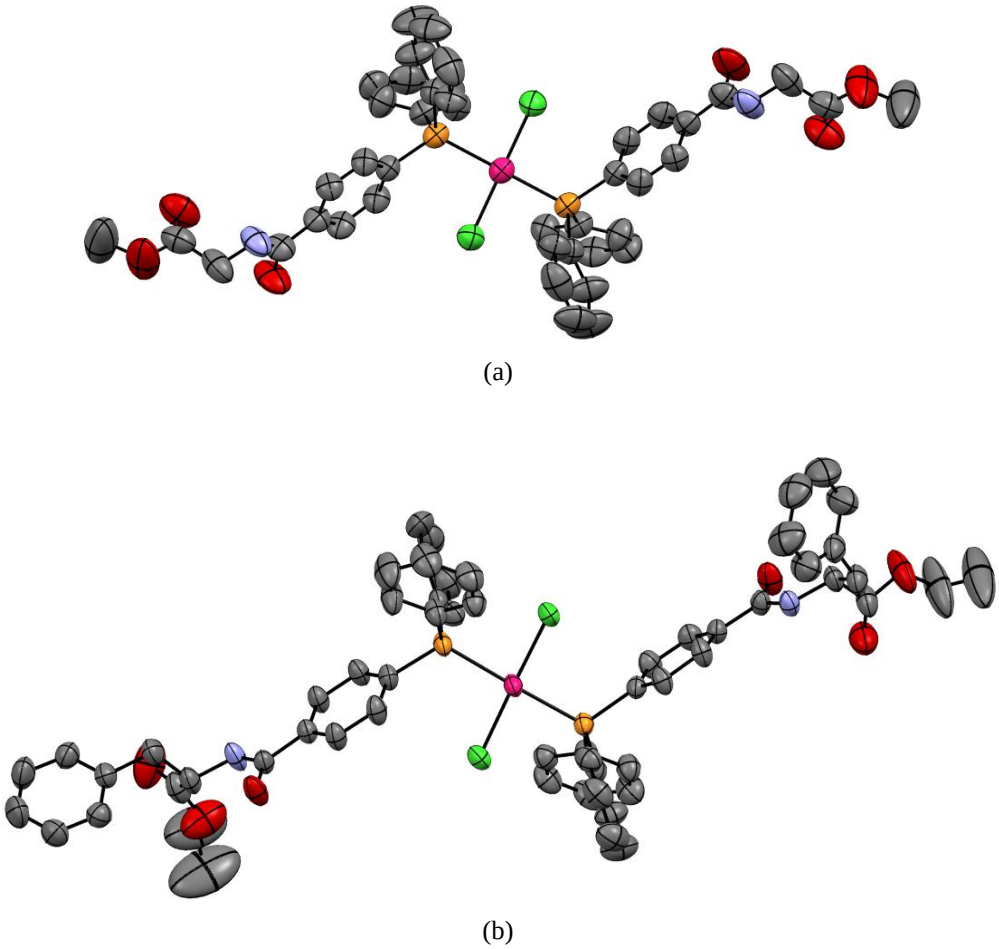


Slika 68. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektri Pt(II) i Pd(II) kompleksa s ligandom **A1a**. Slabi signali naznačeni na slici ukazuju na manju zastupljenost *cis*/*trans* izomera kod oba kompleksa.



Slika 69. ^{1}H-^{1}H NOESY ($CDCl_3$) spektar kompleksa [$PtCl_2$(**A1a**)$_2$]. Povećani isječak pokazuje neposrednu blizinu jednog Hα protona glicina liganda i NH protona drugog liganda, što je indikacija *cis*-konfiguracije kompleksa.

Kristalne strukture paladijevih kompleksa s ligandima **A1a** i **A1m** određene su difrakcijom X-zraka na jediničnom kristalu. Koordinacijska sfera paladija je u oba kompleksa kvadratno planarna, a kompleks sadrži dva liganda *trans*-koordinirana preko fosfornog donora (Slika 70). Kompleks [$PdCl_2$(**A1a**)$_2$] kristalizira u rompskom sustavu u prostornoj grupi *Fdd*2, a ligandi unutar kompleksa povezani su C_2 simetrijom. Amidne skupine leže u ravninama koje tvore kut od 69° (Slika 71a). Ligandi unutar kompleksa s [$PdCl_2$(**A1m**)$_2$], koji kristalizira u monoklinskom sustavu u grupi $P2_1$, nisu u simetrijskom odnosu. Međutim, ako se zanemari ogranak fenilalanina, dva liganda povezana su pseudo-centrom inverzije, a amidne skupine leže u ravninama tvoreći kut od 8° (Slika 71b).

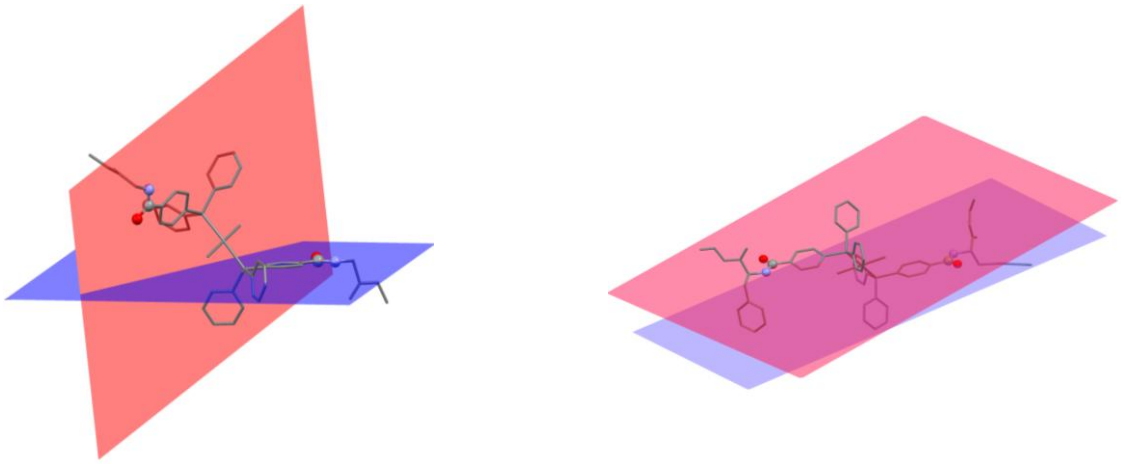


(a)

(b)

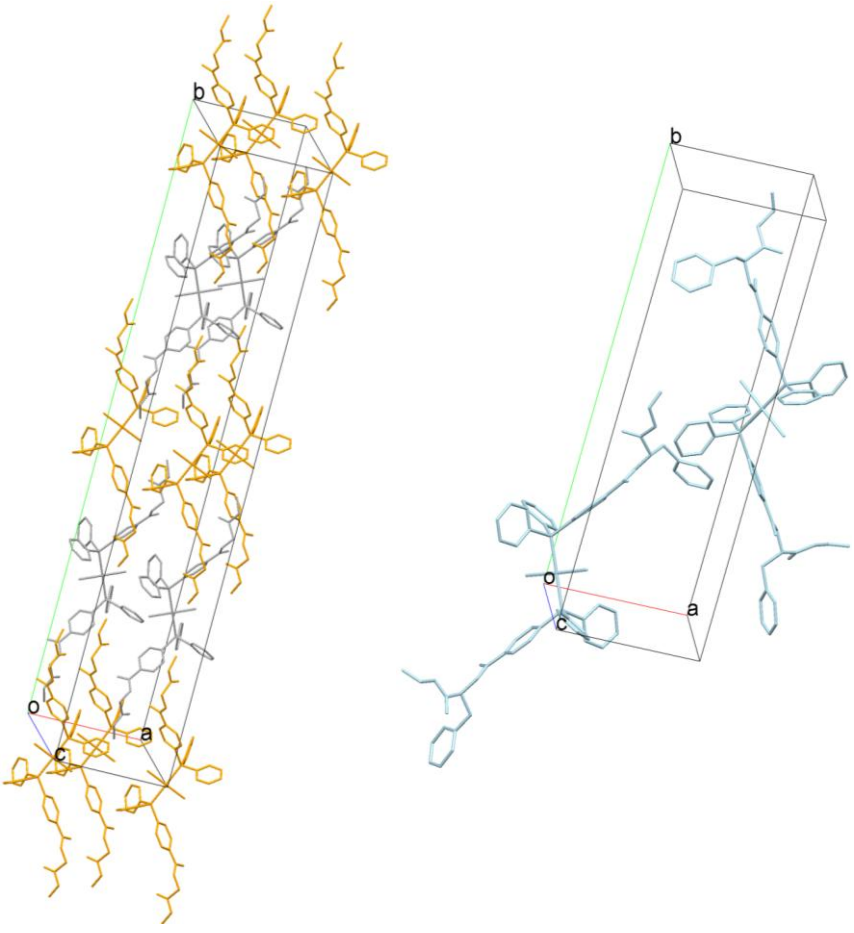
Slika 70. Molekulske strukture *trans*-[$PdCl_2$(**L**)$_2$] kompleksa s ligandima (a) **A1a** i (b) **A1m**.

U kristalnom pakiranju kompleksa [$PdCl_2$(**A1a**)$_2$] postoje dva enantiomerno povezana konformera tvoreći naizmjenično slaganje slojeva povezanih vodikovim vezama (Slika 72a). Dvije molekule kompleksa [$PdCl_2$(**A1m**)$_2$] povezane su preko C_2 simetrije (Slika 72b).



(a) (b)

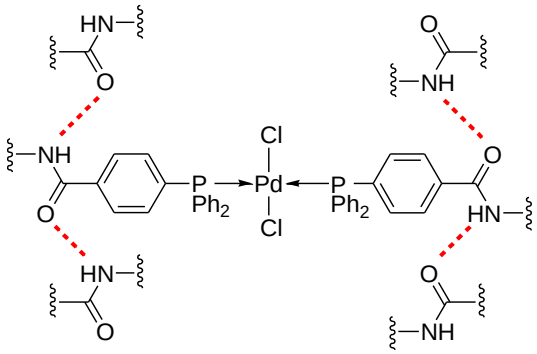
Slika 71. Ravnine u kojima leže amidne veze liganda u *trans*-[$PdCl_2$(**L**)$_2$] s ligandima (a) **A1a** i (b) **A1m**, zatvaraju kutove od 69° odnosno 8°.



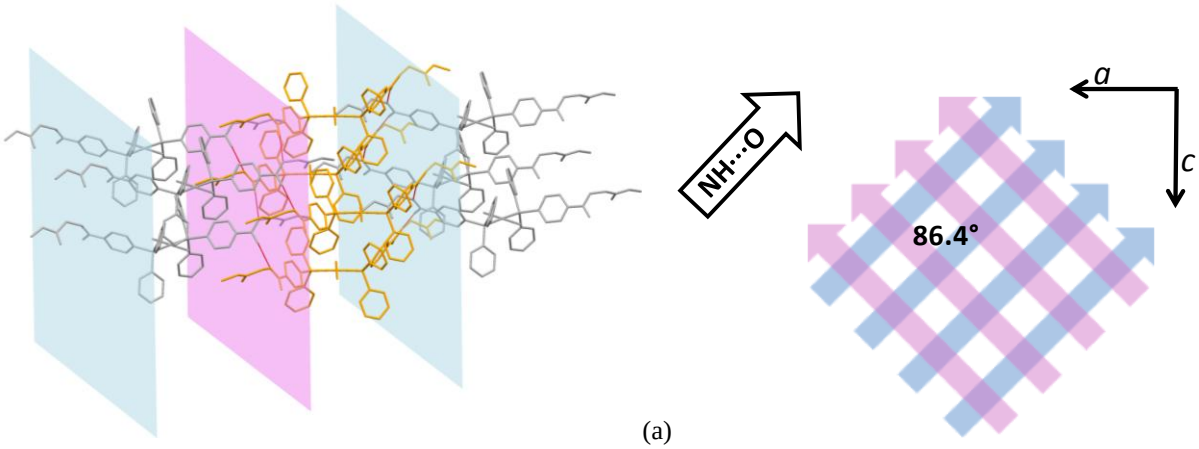
(a) (b)

Slika 72. Kristalno pakiranje kompleksa *trans*-[$PdCl_2$(**L**)$_2$] s ligandima (a) **A1a** i (b) **A1m**.

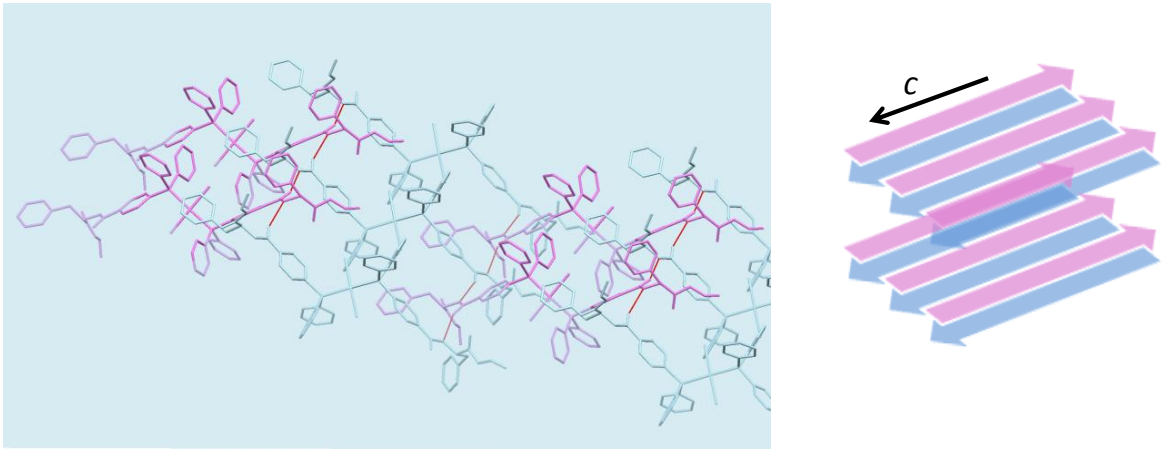
Oba paladijeva kompleksa tvore isti motiv vodikovih veza (Slika 73). Svaka molekula kompleksa povezana je vodikovim vezama sa susjedne četiri molekule. Kod $[PdCl_2(\mathbf{A1m})_2]$ sve molekule povezane vodikovim vezama leže u jednoj ravnini obzirom da su amidne veze unutar kompleksa pod međusobnim kutom od 8°, dok kod $[PdCl_2(\mathbf{A1a})_2]$ to nije slučaj. Zbog navedenog, $[PdCl_2(\mathbf{A1a})_2]$ tvori 3D, a $[PdCl_2(\mathbf{A1m})_2]$ 2D mreže vodikovih veza (Slika 74).



Slika 73. Motiv vodikovih veza u kompleksima *trans*-$[PdCl_2(\mathbf{L})_2]$.



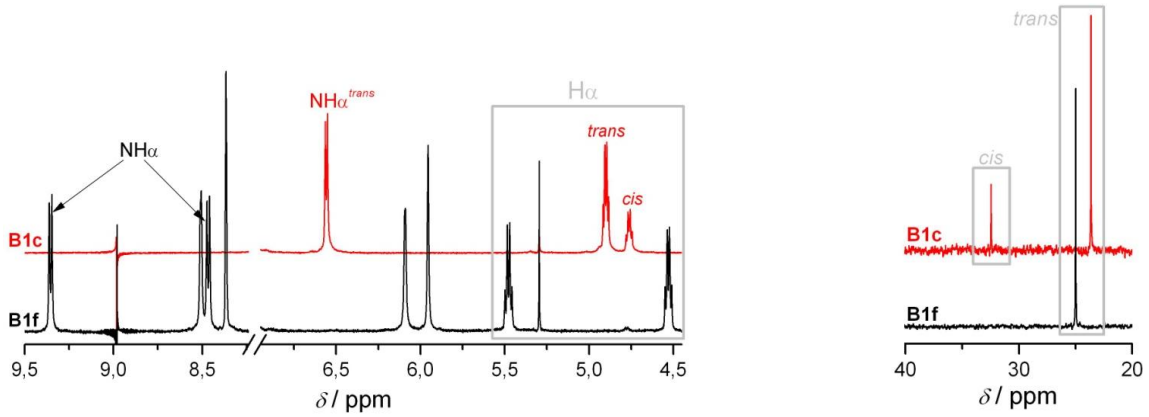
(a)



(b)

Slika 74. Mreže vodikovih veza u *trans*-$[PdCl_2(\mathbf{L})_2]$. (a) **1Aa**, 3D mreže i (b) **1Am**, 2D mreže. Kristalografske osi i smjer vodikovih veza su naznačeni.

NMR spektri Pd(II) kompleksa ligandom **B1c** pokazuju 1:2 smjesu *cis*:*trans*-izomera kompleksa (Slika 75). Kao i kod Pd kompleksa s **A1a**, amidni protoni u *trans*-izomeru nisu u vodikovoj vezi ($\delta \approx 6{,}5$ ppm). Zamjenom *C*-terminalne esterske skupine (**B1c**) u kompleksu s amidnom (**B1f**), gotovo svi amidni protoni u molekuli tvore vodikovu vezu. Međutim, ^{31}P NMR spektar kompleksa s **B1f** pokazuje da je u otopini prisutan samo jedan signal koji odgovara *trans*-izomeru (Slika 75b). Nadalje, iz ^{1}H NMR spektra vidljivo je da postoje dva kemijski neekvivalentna Hα protona fenilalanina (Slika 75a). Navedeni spektroskopski podaci dovode do zaključka da se unutar Pd kompleksa s **B1f** nalaze dva ekvivalentna liganda s različitom konformacijom dvaju fenilalanina.

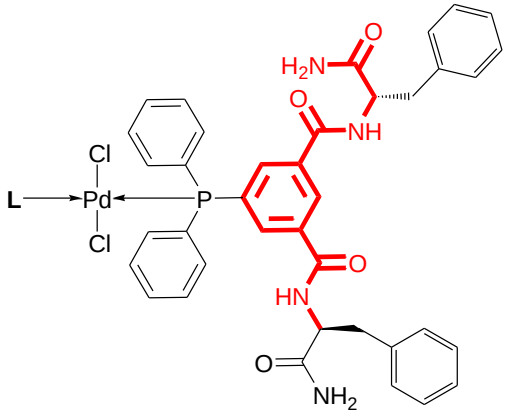


(a) (b)

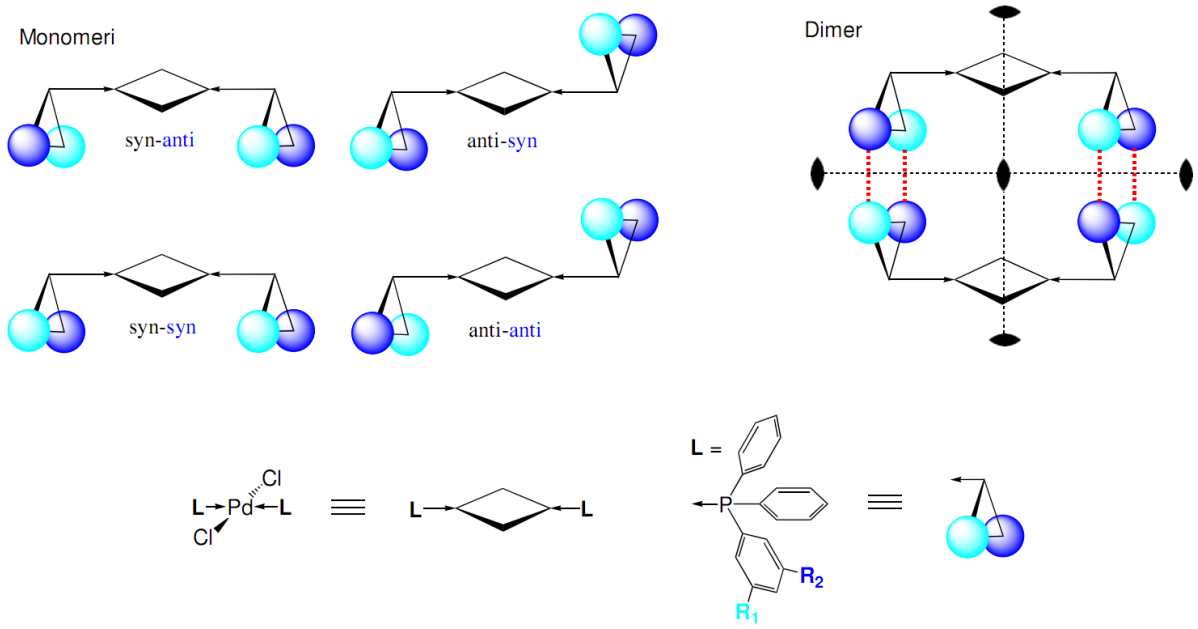
Slika 75. (a) ^{1}H i (b) ^{31}P NMR ($CDCl_3$) spektri Pd kompleksa s ligandima **B1c** i **B1f**, pokazuju postojanje *cis*/*trans* izomera kod kompleksa s **B1c**, a samo *trans*-izomera s **B1f**.

COSY i NOESY NMR mjerenja Pd kompleksa s **B1f** omogućila su potpunu asignaciju svih signala u spektru s visokom pouzdanošću. Obzirom na definirane signale u ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektru, jačinu vodikove veze jednih α-amidnih protona ($\delta \approx 9{,}5$ ppm!), jedan uzak signal u ^{31}P NMR ($CDCl_3$) spektru, međusobnu veliku udaljenost fenilalanina kako unutar tako i između liganda (d(P-P) = 4,66 Å) i ograničenu detekciju interakcija u NOESY tehnici ($d_{maks.} \approx 5$ Å), može se zaključiti da se u otopini ne nalaze diskretne molekule kompleksa već definirani simetrični supramolekulski dimeri. Iz NOESY spektra potvrđena je *anti*-konformacija dvaju karbonila na trifenilfosfinu (Slika 76a). Međusoban položaj liganda dimeru može se deducirati analiziranjem različitih konformera kompleksa i usporedbom sa podacima iz spektara. Vjerojatno je da se radi o dimeru dvaju *syn*-*anti*-konformera kompleksa, obzirom da *syn*-*syn*-konformer ne posjeduje element simetrije koji povezuje dva

liganda unutar molekule kompleksa (što bi se očitovalo nedefiniranim signalima u spektru), a *anti-anti*-konformer bi tvorio supramolekulske oligomere, a ne diskretne dimere (Slika 76b).



Slika 76. Konformacija liganda u kompleksu *trans*-[$PdCl_2$(**B1f**)$_2$] određena s ^{1}H-^{1}H NOESY ($CDCl_3$) NMR spektroskopijom. Nedvojbena konformacija pojedinih veza fenilalanina u molekuli je naglašena.



Slika 77. Različiti konformeri kompleksa *trans*-[$PdCl_2$(**B1f**)$_2$]. Jedino *syn-anti*-konformer monomera kompleksa ima simetrijske karakteristike nužne za tvorbu visokosimetričnog dimera, kao i za objašnjenje NMR spektara.

§ 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada sintetizirane su tri skupine trifenilfosfinskih biokonjugata s različito supstituiranim fenilnim prstenom trifenilfosfina (**A**: *para* monodentatni, **B**: di*meta* monodentatni, **C**: *para*/*meta* bidentatni ligandi) i okarakterizirani različitim analitičkim metodama (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR, COSY, NOESY, ESI-MS, MALDI-TOF HRMS, CD, difrakcija X-zraka na jediničnom kristalu). Opisano je ukupno 19 **A** liganda temeljenih na 4-(difenilfosfanil)benzojevoj kiselini, 33 **B** liganda temeljenih na 5-(difenilfosfanil)izoftalnoj kiselini i 21 **C** ligand temeljen na 3- odnosno 4-(difenilfosfanil)benzojevoj kiselini.

In situ pripravljeni kompleksi s Rh(I) okarakterizirani su različitim analitičkim metodama. ESI-MS spektri kompleksa s monodentatnim ligandima potvrđuju očekivanu M**L**$_2$ stehiometriju. CD (CH_2Cl_2) i ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektri potvrdili su prisustvo sekundarnih struktura u otopini. U CD spektrima kompleksa prisutni su signali u području vidljivog dijela spektra gdje je Rh jedini kromofor. U ^{1}H NMR spektrima svih Rh(I) kompleksa, *N*-terminalni amidni protoni nalaze se iznad δ = 7 ppm, što je indikacija vodikovih veza. Iz ^{31}P NMR spektara kompleksa u nekim slučajevima je primjećeno postojanje dvaju izomera u otopini.

Rh(I) kompleksi ispitani su kao homogeni katalizatori u reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja dvaju modelnih supstrata, metil-2-acetamidoprop-2-enoata (**S1**) i metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata (**S2**). Pokazali su se kao izrazito aktivni katalizatori prema **S1** dok je kod **S2** bio potreban povišeni tlak za potpunu reakciju hidrogeniranja unutar 2 h. U ovoj disertaciji opisano je ukupno 139 reakcija katalitičkog hidrogeniranja.

Uz monodentatni ligande **A**, postignuta je maksimalna selektivnost od ee(*R*) = 68% prema **S1** pri sobnoj temperaturi korištenjem liganda **A6k** koji sadrži βAla-Pro-Phe-NH_2 peptidni lanac. Ligandi s *C*-terminalnim amidom u većini slučajeva dali su veće selektivnosti u odnosu na analogne metilne estere. Pokazano je da enantioselektivnost ovisi o primarnoj strukturi upotrebljenog tripeptidnog lanca, uz različite sekvence optimalne za estere i amide.

Uz monodentatne ligande **B**, postignuta je maksimalna selektivnost od ee(*S*) = 84% prema **S1** pri temperaturi od –20 °C korištenjem **B1a** koji sadrži Ala-OMe aminokiselinske ogranke. Isti ligand, kao i njegov amidni analog **B1d** (Ala-NH_2) postigli su maksimalnu selektivnost ee(*S*) = 77% prema **S2** pri sobnoj temperaturi i tlaku od $p(H_2)$ = 1 bar za **B1a** odnosno $p(H_2)$ = 13 bar za **B1d**. Hidrogeniranje **S2** pri povišenom tlaku povećava iskorištenje reakcija bez značajnog utjecaja na enantioselektivnost. Smanjivanjem broja donora/akceptora vodikove veze korištenjem kiralnih amina ili prolina, rezultira nižom enantioselektivnosti. Provođenje reakcija pri većem razrijeđenju nema značajan utjecaj na enantioselektivnost u reakciji, što naglašava veću važnost intramolekulskih u odnosu na intermolekulske vodikove veze. Korištenje metanola kao otapala upola smanjuje enantioselektivnost kod nekih derivata, dok je kod drugih smanjenje značajno manje ili zanemarivo. Korištenje *C*-terminalnih amida umjesto metilnih estera povećava enantioselektivnost u reakciji. Za razliku od liganda **A**, gdje je za postizanje zadovoljavajuće selektivnosti bilo potrebno koristiti tripeptidne lance, kod liganda **B** je bila dovoljna samo jedna aminokiselina po lancu.

Uz bidentatne ligande **C**, postignuta je maksimalna selektivnost od ee(*R*) = 75% prema **S1** i ee(*R*) = 81% prema **S2** pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku, korištenjem liganda s *meta*-supstituiranim prstenom trifenilfosfina, **C9A** koji sadrži alanin i krutu aromatsku endiinsku spojnicu. Hidrogeniranje **S2** pri povišenom tlaku snižava selektivnost reakcije korištenjem liganda s aromatskom spojnicom, dok kod onih s alifatskom spojnicom ima različit utjecaj na selektivnost. Na monodentatne ligande s *C*-terminalnim esterom povećanje tlaka nema značajnog utjecaja. Provođenje reakcija u metanolu snižava enantioselektivnost u reakciji.

Stereokemijskom analizom moguće je bilo predvidjeti konfiguraciju glavnog enantiomera u reakcijama hidrogeniranja uz monodentatne ligande **A** ((*R*)-produkt) i **B** ((*S*)-produkt). Međutim, kod bidentatnih liganda **C**, uočena je konfiguracija produkta suprotna od očekivane (dobiven je višak (*R*)-produkta reakcije hidrogeniranja).

Pripravljeni su i okarakterizirani Pd(II) i Pt(II) kompleksi s ligandima **A** i **B** te poslužili kao modelni spojevi za ispitivanje interakcija među ligandima. Difrakcijom X-zraka na jediničnim kristalima određene su kristalne strukture Pd(II) kompleksa s ligandima **A1a** i

A1m. Spektroskopski podaci ukazuju na to da su kompleksi Pd(II) *trans*-, a kompleksi Pt(II) *cis*-koordinirani. *Cis*-koordinacija omogućuje međusobnu interakciju liganda unutar kompleksa što je i uočeno (NMR) postojanjem vodikovih veza kod svih Pt(II) kompleksa, dok kod Pd(II) kompleksa to nije slučaj.

Istraživanja u okviru ove disertacije potvrdila su radnu hipotezu: kiralnost udaljenih aminokiselina prenosi se na prokiralni metalni centar i odgovorna je za induciranje enantioselektivnosti u reakcijama katalitičkog hidrogeniranja. U prijenosu kiralnosti značajnu ulogu imaju različite aminokiseline kao i vodikove veze između aminokiselina u katalitičkom kompleksu.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

Å	angstrem, 10^{-10} m
Ac	acetil
Ak	amino kiselina
A	alanin
βA	β-alanin
CD	cirkularni dikroizam
CeA	cikloheksiletilamin
COD	ciklooktadien
DIPEA	diizopropiletilamin
DKM	diklormetan
DMSO	dimetil-sulfoksid
ee	enantiomerni višak
Et	etil
EtOAc	etil-acetat
F	fenilalanin
G	glicin
Gaba	γ-aminobutirat
HOBt	1-hidroksibenzotriazol
HRMS	masena spektroskopija visoke rezolucije
I	izoleucin
L	leucin
MALDI-TOF	matricom potpomognuta ionizacija laserskom desorpcijom
Me	metil
MeOH	metanol
NBD	norbornadien
NeA	(naft-1-il)etilamin
P	prolin
PeA	feniletilamin
Ph	fenil
TBTU	*O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronij tetrafluoroborat
TFA	trifluoroctena kiselina
TMS	tetrametilsilan
TMU	tetrametilurea
V	valin

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. S. Wenda, S. Illner, A. Mell i U. Kragl, *Green. Chem.* **13** (2011) 3007–3047.
2. A. J. Kirby i F. Hollfelder, *From Enzyme Models to Model Enzymes*, The Royal Society of Chemistry, Cambrige, 2009.
3. (a) P. J. Deuss, R. den Heeten, W. Laan i P. C. J. Kamer, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 4680–4698; (b) J. C. Lewis, *ACS Catal.* **3** (2013) 2954–2975.
4. (a) J. Wieland i B. Breit, *Nat. Chem.* **2** (2010) 832–837; (b) B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 6816–6825.
5. T. Jerphagnon, J.-L. Renaud i C. Bruneau, *Tetrahedron: Asymm.* **15** (2004) 2101–2111.
6. J. Meeuwissen i J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2** (2010) 615–621.
7. (a) N. C. Thacker, S. A. Moteki i J. M. Takacs, *ACS Catal.* **2** (2012) 2743–2752; (b) J. M. Takacs, K. Chaiseeda, S. A. Moteki, D. S. Reddy, D. Wu i K. Chandra, *Pure Appl. Chem.* **78** (2006) 501–509.
8. M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel i G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **115** (2003) 814–817.
9. S. I. Kirin, H.-B. Kraatz i N. Metzler-Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **35** (2006) 348–354.
10. V. Caprio i J. M. J. Williams, *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2. izdanje, Wiley, Padstow, Cornwall, UK, 2008.
11. E. Buxbaum, *Fundamentals of Protein Structure and Function*, Springer, New York, 2008.
12. D. J. Barlow i J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **201** (1988) 601–619.
13. J. M. Scholtz i R. L. Baldwin, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **21** (1992) 95–118.
14. J. P. Schneider i J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **95** (1995) 2169–2187.
15. R. L. Beyer, H. N. Hoang, T. G. Appleton i D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 15096–15105.
16. V. Hack, C. Reuter, R. Opitz, P. Schmieder, M. Beyermann, J.-M. Neudörfl, R. Kühne i H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 9539–9543.
17. (a) L. Barišić, M. Čakić, K. A. Mahmoud, Y. Liu, H.-B. Kraatz, H. Pritzkow, S. I. Kirin, N. Metzler-Nolte i V. Rapić, *Chem. Eur. J.* **12** (2006) 4965–4980; (b) T. Mourichi i T. Hirao, *Acc. Chem. Res.* **43** (2010) 1040–1051.
18. T. Mourichi, T. Nagai i T. Hirao, *Org. Lett.* **8** (2006) 31–34.
19. (a) S. Chowdhury, G. Schatte i H.-B. Kraatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 7056–7059; (b) S. Chowdhury, D. A. R. Sanders, G. Schatte i H.-B. Kraatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 751–754.

20. L. Barišić, M. Dropulić, V. Rapić, H. Pritzkow, S. I. Kirin i N. Metzler-Nolte, *Chem. Commun.* (2004) 2004–2005.
21. G.-Q. Lin, J.-G. Zhang i J.-F. Cheng (ur.), *Overview of Chirallity and Chiral Drugs*, u: *Chiral Drugs: Chemistry and biological Action*, Vol. 1, Wiley, 2011, str. 3–28.
22. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **85** (2007) 11–19.
23. N. B. Johnson, I. C. Lennon, P. H. Moran i J. A. Ramsden, *Acc. Chem. Res.* **40** (2007) 1291–1299.
24. (a) D. J. Ager, A. H. M. de Vries i J. G. de Vries, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3340–3380; (b) P. Etayo i A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013), 728–754.
25. W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 1998–2007.
26. (a) C. R. Landis i J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 1746–1754; (b) I. D. Gridnev i T. Imamoto, *Chem. Commun.* (2009) 7447–7464; (c) I. D. Gridnev, Y. Liu i T. Imamoto, *ACS Catal.* **4** (2014) 203–219.
27. W. Tang i X. Zhang, *Chem. Rev.* **103** (2003) 3029–3069.
28. (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi i R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7932–7934; (b) R. Noyori i H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990) 345–350.
29. M. M. Pereira, M. J. F. Calvete, R. M. B. Carrilho i A. R. Abreu, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 6990–7027.
30. (a) Z. Zhang, H. Quian, J. Longmire i X. Zhang, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 6223–6226; (b) W. Tang, S. Wu i X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 9570–9571.
31. (a) P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, N. N. Tsou, R. P. Volante i P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 6207–6208. (b) P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, R. P. Volante i P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 4441–4444.
32. S. E. Gibson i J. D. Knight, *Org. Biomol. Chem.* **1** (2003) 1256–1269.
33. (a) H. Fernandéz-Peréz, P. Etayo, A. Panossian i A. Vidal-Ferran, *Chem. Rev.* **111** (2011) 2119–2176; (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pamiés i M. Diéguez, *Chem. Rev.* **111** (2011) 2077–2118; (c) O. Pamiés, P. G. Andersson i M. Diéguez, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 14232–14240.
34. S. H. Chikkali, R. Bellini, B. de Bruin, J. I. van der Vlugt i J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 6607–6616.
35. (a) G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiali i M. Beller, *Coord. Chem. Rev.* **252** (2008) 471–491; (b) M. J. Burk, J. E. Feaster i R. L. Harlow, *Tetrahedron Asymm.* **2** (1991) 569–592; (c) V. Bilenko, A. Spannenberg, W. Baumann, I. Komarkov i A. Börner, *Tetrahedron Asymm.* **17** (2006) 2082–2087.

36. (a) M. T. Reetz i G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3889–3890; (b) M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries i B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 11539–11540; (c) C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen i P. G. Pringle, *Chem. Commun.* (2000) 961–962; (d) M. T. Reetz, T. Shell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 790–793.
37. B. Breit i W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 6608–6609.
38. (a) V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen i J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* (2003) 2474–2475; (b) V. F. Slagt, M. Röder, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen i J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 4056–4057.
39. P. R. Ashton, P. J. Campbell, E. J. T. Chrystal, P. T. Glink, S. Menzer, D. Philp, N. Spencer, J. Fraser Stoddart, P. A. Tasker i D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 1865–1869.
40. (a) G. Hattori, T. Hori, Y. Miyake i Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 12930–12931; (b) Y. Li, Y. Feng, Y.-M. He, F. Chen, J. Pan i Q.-H. Fan, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 2878–2881.
41. P. W. N. M. van Leuween, D. Rivillo, M. Raynal, Z. Freixa, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 18562–18565.
42. (a) S. Cantekin, T. F. A. de Greef i A. R. A. Palmans, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 6125–6137; (b) T. F. A. de Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma i E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **109** (2009) 5687–5754.
43. (a) P. P. Bose, M. G. B. Drew, A. K. Das i A. Banerjee, *Chem. Commun.* (2006) 3196; (b) M. de Loos, J. H. van Esch, R. M. Kellogg i B. L. Feringa, *Tetrahedron* **63** (2007) 7285; (c) R. Sun, S. Wang, H. Xing, J. Bai, Y. Li, Y. Pan i X. You, *Inorg. Chem.* **46** (2007) 8541; (d) K. P. van de Hout, R. Martin-Rapun, J. A. J. M. Vekemans i E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **13** (2007) 8111.
44. M. Raynal, F. Portier, P. W. N. M. van Leeuwen i L. Boutellier, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 17687–17690.
45. (a) M. J. Wiester, P. A. Ulmann i C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 114–137; (b) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidan-Ferran i P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 1734–1787.
46. (a) R. Breslow i D. Dong, *Chem. Rev.* **98** (1998) 1997–2011; (b) F. Cuevas, S. di Stefano, J. O. Magrans, P. Prados, L. Mandolini i J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **6** (2000) 3228–3234; (c) N. Kumagai i M. Shibasaki, *Catal. Sci. Technol.* **3** (2013) 41–57.
47. (a) B. List, *Tetrahedron* **58** (2002) 5573–5590; (b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 601–610.
48. B. Seelig, S. Keiper, F. Stuhlmann i A. Jäschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 4576–4579.

49. (a) R. R. Breaker i G. F. Joyce, *Chem. Biol.* **1** (1994) 223–229; (b) S. K. Silverman, *Org. Biomol. Chem.* **2** (2004) 2701–2706; (c) G. Roelfes i B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 3230–3232.
50. K. E. Erkkila, D. T. Odom i J. K. Barton, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2777–2795.
51. (a) S. R. Gilbertson i R. V. Pawlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **35** (1996) 902–904; (b) S. R. Gilbertson, S. E. Collibee i A. Agarkov, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 6522–6523; (c) A. Agarkov, S. J. Greenfield, T. Ohishi, S. E. Collibee i S. R. Gilbertson, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 8077–8085.
52. (a) D. Pal i P. Chakrabarti, *J. Mol. Biol.* **294** (1999) 271–288; (b) K. Ping Lu, G. Finn, T. Ho Lee i L. K. Nicholson, *Nat. Chem. Biol.* **3** (2007) 619–629; (c) C. Dugave i L. Demange, *Chem. Rev.* **103** (2003) 2475–2532.
53. (a) A. C. Laungani i B. Breit, *Chem. Commun.* (2008) 844–846; (b) A. C. Laungani, J. M. Slattery, I. Krossing i B. Breit, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 4488–4502.
54. P.-A. R. Breuil, F. W. Patureau, J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 2162–2165.
55. J. Yu, T. V. Rajan Babu, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7845–7847.
56. P. Dydio, T. Zieliński i J. Jurczak, *Chem. Commun.* (2009) 4560–4562.
57. (a) P. Dydio, W. I. Dzik, M. Lutz, B. de Bruin i J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 396–400; (b) P. Dydio i J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 3878–3882; (c) P. Dydio, R. J. Detz i J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 10817–10828.
58. P. Dydio, C. Rubay, T. Gadzikwa, M. Lutz i J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 17176–17179.
59. Gaussian 09, Revizija A.02, M. J. Frisch, H. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian,A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski i D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
60. (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648–5652; (b) C. Lee, W. Yang i R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785–789; (c) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll i H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **157** (1989) 200–206.

61. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120** (2008) 215–241.
62. G. Schaftenaar i J. H. Nordik, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **14** (2000) 123–134.
63. (a) J. S. Park, J. N. Wilson, K. I. Hardcastle, U. H. F. Bunz i M. Srinivasarao, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 7714–7715; (b) O. Herd, A. Heβler, M. Hingst, M. Tepper i O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.* **522** (1996) 69–76.
64. Z. Kokan i S. I. Kirin, *ASC Advances* **2** (2012) 5729–5737.
65. E. G. Hutchinson i J. M. Thornton, *Protein Sci.* **3** (1994) 2208–2216.
66. C. K. Smith i L. Regan, *Acc. Chem. Res.* **30** (1997) 153–161.
67. S. Beheshti, S. Martić i H.-B. Kraatz, *Chem. Eur. J.* **18** (2012) 9099–9105.
68. Z. Kokan i S. I. Kirin, Eur. *J. Org. Chem.* (2013) 8154–8161.
69. S. I. Kirin, D. Wissenbach i N. Metzler-Nolte, *New J. Chem.* **29** (2005) 1168–1173.
70. J. Yu, T. V. Rajan Babu i J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7845–7847.
71. Z. Brkljača, K. Čondić-Jurkić, A.-S. Smith, D. M. Smith, *J. Chem. Theory Comput.* **8** (2012) 1694–1705.
72. M. Gredičak, A. Kolonić i I. Jerić, *Amino Acids* **35** (2008) 185–194.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci	
Ime i prezime	**Zoran Kokan**
Titula	dipl. inž. kemije
Ustanova zaposlenja	Zavod za kemiju materijala, Institut Ruđer Bošković Bijenička cesta 54, HR-10000 Zagreb
E-pošta	Zoran.Kokan@irb.hr
Osobna mrežna stranica	www.irb.hr/Ljudi/Zoran-Kokan

Obrazovanje	
11/**2008**.	**Diplomski rad**: *Sinteza i identifikacija kompleksnih spojeva molibdena(VI) i* N*-saliciliden-2-amino-3-hidroksipiridina* voditeljica: Prof. dr. sc. Marina Cindrić
10/**2002**. – 11/**2008**.	**Studij kemije**, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Radno iskustvo	
01/**2011**. – danas	**Znanstveni novak**, Institut Ruđer Bošković Tema disertacije: *Primjena posredne indukcije kiralnosti u asimetričnoj katalizi: enantioselektivno hidrogeniranje kompleksima rodija s biokonjugatima trifenilfosfina i kiralnih aminokiselina* voditelj: Dr. sc. Srećko Kirin
02/**2009**. – 12/**2010**.	**Stručni suradnik**, Institut Ruđer Bošković Projekt UKF: *Organometalni i anorganski biokonjugati kao potencijalni enantioselektivni katalizatori* voditelj: Dr. sc. Srećko Kirin

Studijski boravci

2. Central South University Changsha, Changsha, Kina, **2014**., 8 dana kod Prof. dr. sc. You-Nian Liu. Suradnja na bilateralnom projektu: *Upotreba metalocenskih peptida kao molekulskih proba za brzi i visokoproduktivni probir lijekova za Alzheimerovu bolest*.

1. Chair of Inorganic Chemistry I (Bioinorganic Chemistry), Ruhr University Bochum, Njemačka, **2011**., 2 mjeseca kod Prof. dr. sc. Nils Metzler-Nolte. Suradnja na projektu: *Sinteza i karakterizacija više-metalnih biokonjugata*.

Nastava i voditeljstvo

3. Neposredni voditelj, studentski istraživački rad. Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

Tamara Miljuš, **Viši praktikum iz anorganske kemije**, šk. god. **2013/14.**

Kristina Kučanda, **Viši praktikum iz organske i anorganske kemije**, šk. god. **2013/14.**

2. Asistent, **Praktikum iz anorganske kemije**, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

Studenti 3. godine, smjer: dipl. inž. kemije, šk. god. **2010/11.**

Studenti 2. godine, smjer: dipl. inž. kemije, šk. god. **2011/12.**

1. Demonstrator, **Praktikum iz anorganske kemije**, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, **2006**–**2009**, studenti 2. i 3. godine, smjer: dipl. inž. kemije i dipl. inž. biologije

Nagrade i priznanja

2. **Nagrada za najbolji poster** u okviru teme "*Molekulska arhitektura*", Znanstveni susreti treće vrste (ZS3V), Institut Ruđer Bošković, Zagreb, 7–8/7/**2011**.

1. **Rektorova nagrada** (šk. god. **2007/08**.) za **Studentski rad**: *Rijedak primjer sutaložnog trimorfa: Polimorfne vrste kompleksa molibdena(VI) s* N-*saliciliden-3-hidroksipiridinom*, voditeljica: Prof. dr. sc. Višnja Vrdoljak

Znanstveni radovi

Z. Kokan, Z. Glasovac, M. Majerić Elenkov, M. Gredičak, I. Jerić, and S. I. Kirin, *"Backdoor induction" of chirality: Asymmetric hydrogenation with Rh(I) complexes of triphenylphosphane substituted β-turn mimetics*, **poslano na ocjenu** (2014).

5. Z. Kokan, S. I. Kirin, *"Backdoor induction" of chirality in asymmetric hydrogenation with rhodium(I) complexes of amino acid substituted triphenylphosphane ligands*, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 8154–8161.

4. K. Užarević, **Z. Kokan**, B. Perić, N. Bregović, S. I. Kirin: *Concomitant polymorphism in the pseudo-peptide Me_2N-pC_6H_4C(O)-Phe-OEt, J. Mol. Struct.* **1031** (2013) 160–167.

3. **Z. Kokan**, S. I. Kirin: *The application of "*backdoor induction*" in bioinspired asymmetric catalysis, RSC Adv.* **2** (2012) 5729–5737.

2. M. Rubčić, K. Užarević, I. Halasz, N. Bregović, M. Mališ, I. Đilović, **Z. Kokan**, R. S. Stein, R. E. Dinnebier, V. Tomišić: *Keto-enol desmotropy, polymorphism and solid-state proton transfer: Four solid forms of an aromatic Schiff-base*, *Chem. Eur. J.* **18** (2012) 5620–5631.

1. K. Užarević, M. Rubčić, I. Đilović, **Z. Kokan**, D. Matković-Čalogović, M. Cindrić: *Concomitant conformational polymorphism: Mechanochemical reactivity and phase relationships in the (methanol)*cis-*dioxo-(*N-*salicylidene-2-amino-3-hydroxypyridine)-molybdenum(VI) trimorph, Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 5327–5333.

Sudjelovanje na skupovima (usmena priopćenja)

6. Z. Kokan, B. Perić, S. I. Kirin: Synthesis, characterization, and crystal structures of palladium(II) complexes with aminoacid substituted triphenylphosphine ligands, 21st Slovenian - Croatian Crystallographic Meeting, Pokljuka, Slovenija, 14–17/06/**2012**, Book of Abstracts, str. 57.

5. Z. Kokan, B. Perić, S. I. Kirin: Katalitičko hidrogeniranje s Rh(I) uz trifenilfosfinske biokonjugate, 9. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 16–17/02/**2012**, Knjiga sažetaka, str. 43.

4. Z. Kokan: "*Pep fo-sen, a seka*", Natjecanje "Zašto je moje istraživanje cool?", Znanstveni susreti treće vrste (ZS3V), Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska, 7–8/7/**2011.**

3. Z. Kokan, Đ. Škalamera, G. Kovačević, B. Perić, S. I. Kirin, Supramolecular Asymmetric Catalysis With Pseudo-Peptide Containing L_2M complexes, 22. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 13–16/2/**2011**, Knjiga sažetaka, str. 45.

2. B. Perić, Z. Kokan, S. I. Kirin: *Crystal structures of the phosphorus ligand* Ph_2P-pC_6H_4-*Gly-OMe and two polymorphs of its nitrogen analogue* Me_2N-pC_6H_4-*Phe-OEt*, 19th Slovenian - Croatian Crystallographic Meeting, Strunjan, Slovenija, 16–20/6/**2010**, Book of Abstracts, str. 25.

1. K. Užarević, I. Đilović, Z. Kokan, M. Cindrić, D. Matković-Čalogović: *Concomitant trimorph of* cis-*dioxo[(*N-*3-oxypirid-2-yl)-salicydeneiminato*-O,N,O'-*methanol]molybdenum(VI)*, 17th Slovenian - Croatian Crystallographic Meeting, Ptuj, Slovenija, 19–22/6/**2008**., Book of Abstracts; str. 35.

Sudjelovanje na skupovima (posterska priopćenja)

9. K. Kučanda, Z. Kokan, B. Perić, S. I. Kirin: *Metalirani biokonjugati benzen-1,3,5-trikarboksamida*, 10. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 20–21/02/**2014**, Knjiga sažetaka, str. 157.

8. T. Miljuš, M. Borovina, Z. Kokan, B. Perić, I. Halasz, S. I. Kirin: *Biokonjugati naftalena i antracena*, 10. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 20–21/02/**2014**, Knjiga sažetaka, str. 214.

7. I. Đilović, M. Rubčić, K. Užarević, I. Halasz, N. Bregović, M. Mališ, Z. Kokan, R. S. Stein, R. E. Dinnebier, V. Tomišić: *Desmotropy, polymorphism and solid-state proton transfer: four solid forms of an aromatic* o-*hydroxy Schiff base*, Past, Present and Future of Crystallography @ Politecnico di Milano: From Small Molecules to Macromolecules and Supramolecular Structures, Milano, Italija, 6–7/6/**2013**.

6. Z. Kokan, M. Gredičak, I. Jerić, S. I. Kirin: *"Backdoor induction" in bioinspired asymmetric catalysis*, 1st Symposium on Functional Metal Complexes that Bind to Biomolecules, Barcelona, Španjolska, 9–10/09/**2013**.

5. A. Knežević, T. Ivšić, Z. Kokan, "*Higijena kiralnih molekula*", Znanstveni susreti treće vrste (ZS3V), Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska, 7–8/7/**2011**.

4. Z. Kokan, A. Lataifeh, H.-B. Kraatz, S. I. Kirin: *Synthesis and characterization of chiral monodentate pseudo-peptide ligands and supramolecular asymmetric catalysis with their metal complexes*, International Symposium on Molecular Coordination Chemistry, Mülheim an der Ruhr, Njemačka, 07–09/11/**2010**. Programme and Abstract Book, P-51.

3. Z. Kokan, S. I. Kirin: *Rh(I) catalyzed enantioselective hydrogenation using chiral monodentate pseudo-peptide ligands*, 31st European Peptide Symposium, Kopenhagen, Danska, 5–9/9/**2010**, P535.

2. Z. Kokan, B. Perić, S. I. Kirin: *Synthesis, characterization and catalytic activity of supramolecular metal complexes with chiral monodentate pseudo-peptide ligands*, 10th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Solun, Grčka, 22–26/6/**2010**, Program PO-125.

1. Z. Kokan, S. I. Kirin: *Synthesis and characterization of monodentate pseudopeptide ligands with nitrogen or phosphorus donor atoms*, 8. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 18–19/2/**2010**, Knjiga sažetaka, str. 97.

Znanstveni seminar

Z. Kokan: *Phosphine bioconjugates in asymmetric hydrogenation*, Ruhr Universität Bochum, Njemačka, 19/10/**2011**.

Popularizacija znanosti

8. Stručni seminar "Discover your ideal material" za strane studente. Organizator: Board of European Students of Technology (BEST), **2014**. Predavač.

7. Upoznavanje studenata Zagrebačkog sveučilišta sa sintetskim kemijskim laboratorijem. Organizator: Board of European Students of Technology (BEST), **2014**. Predavač.

6. Predavanje osnovno- i srednjoškolskom uzrastu: *U početku bijaše kemija*, Učenički dom Maksimir, Zagreb, Organizator: Boris Ivetić, Udruga ljubitelja matematike i fizike "Heureka", **2013**. Predavač.

5. *Otvoreni dani Instituta Ruđer Bošković*, Zagreb, **2013.** Vodič.

4. *Otvoreni dani Instituta Ruđer Bošković*, Zagreb, **2010.** Vodič.

3. *Otvoreni dani Kemijskog odsjeka*, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, **2010**. Izlagač na štandu Instituta Ruđer Bošković.

2. *Otvoreni dani Kemijskog odsjeka*, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, **2008**. Vodič.

1. *11. Smotra sveučilišta u Zagrebu*, Zagreb, **2007**. Izlagač na štandu Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta.

Ostale aktivnosti

2009. – danas, **tehnički urednik** znanstvenog časopisa *Croatica Chemica Acta.*