

Metalni kompleksi konjugata trifenilfosfina i kiralnih amida: priprava, karakterizacija i primjena u stereoselektivnoj sintezi

Opačak, Saša

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:340578>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

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





University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Saša Opačak

**Metal Complexes of Triphenylphosphine
and Chiral Amide Conjugates:
Preparation, Characterization and
Application in Stereoselective Synthesis**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2020



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Saša Opačak

**Metalni kompleksi konjugata trifenilfosfina
i kiralnih amida: priprava, karakterizacija i
primjena u stereoselektivnoj sintezi**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
Dr. sc. Srećko Kirin

Zagreb, 2020.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Saša Opačak

**Metal Complexes of Triphenylphosphine
and Chiral Amide Conjugates: Preparation,
Characterization and Application in
Stereoselective Synthesis**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
Dr. sc. Srećko Kirin

Zagreb, 2020.

Zahvalio bih se voditelju Srećku Kirinu na vodstvu i pomoći tijekom izrade doktorata.

Hvala članovima komisije Ines Primožić, Zoranu Glasovcu, Dominiku Cinčiću i Maji Majerić Elenkov na pregledu i savjetima u izradi disertacije.

Posebno se želim zahvaliti kolegi Zoranu Kokanu, koji me podučio većini stvari koje znam, bio odlično društvo u labosu i kojem se još uvijek redovito javljam kada zapnem.

Za rješavanje svih rendgenskih struktura i njihovu karakterizaciju bih se zahvalio Berislavu Periću te Zoranu Štefaniću i Aleksandru Višnjevacu na snimanju.

Dodatne zahvale bih uputio Zoranu Glasovcu za provođenje računa u prvom dijelu disertacije, te Darku Babiću za račune u drugom dijelu.

Zahvaljujem Maji Majerić Elenkov na pomoći u korištenju plinske kromatografije i ustupljanju laboratorija za GC.

Zahvalio bi se svim članovima NMR centra, posebno Željku Mariniću, Sunčici Roci, Nikolini Višić i Vilku Smrečkom na snimanju velikog broja raznih vrsta spektara.

Hvala Lidiji Brkljačić na brojnim snimljenim masenim spektrima.

Članovima Laboratorija za biomolekularne interakcije i spektroskopiju se želim zahvaliti na ustupljanju instrumenata te posebno Mariji, Marijani i Lidiji na pomoći u korištenju istih.

Zahvaljujem Uliju Schatzschneideru i njegovim suradnicima na gostoprimstvu tijekom mog boravka na Sveučilištu Würzburgu u Njemačkoj.

Zahvaljujem mojim studentima Silviju, Corentinu i Tomislavu te studentima i gostima laboratorija Jeremyu, Tiani, Dominicu, Marku i Dominiku na ugodnoj suradnji i društvu.

Zahvalio bi se svim svojim prijateljima koji su tolerirali moju pasivnu društvenost sve ove godine te cijelom društvu iz labosa: Ernestu, Lidiji, Marijani i Mariji za svakodnevno odličnu atmosferu.

Zahvaljujem se Nataliji zvanj Koko, što joj ne smrdi moje oko.

Naposljetku bih se zahvalio roditeljima koji su najviše zaslužni što sam tu di jesam, trebalo je mene izdržat sve ove godine, bio sam dosta rizično ulaganje, ali čini se da se ipak isplatilo.

Sadržaj

SAŽETAK	VII
ABSTRACT	VIII
§ 1. UVOD	1
1.1. Svrha istraživanja	2
§ 2. LITERATURNI PREGLED	4
2.1. Enantioselektivna kataliza	4
2.1.1. Enantioselektivno hidrogeniranje	5
2.1.2. Rodij u reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja	6
2.2. Ligandi	8
2.2.1. Bidentatni ligandi	8
2.2.2. Monodentatni ligandi	10
2.2.3. Supramolekulski ligandi	14
2.2.4. Posredna indukcija kiralnosti	22
2.3. Molekulski prekidači	30
2.3.1. Kirooptički prekidači	31
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	39
3.1. Materijali i metode	39
3.2. Opće metode pripreme	40
3.3. Postupci u katalitičkom hidrogeniranju	41
3.4. GC uvjeti analize	42
3.5. DFT računi	42
3.5.1. Katalitičko hidrogeniranje	42
3.5.2. Kirooptički prekidači	43
3.6. Rendgenska kristalografija	43
3.6.1. Ligandi – Katalitičko hidrogeniranje	43
3.6.2. Kirooptički prekidači	44
3.7. Stereokemija Rh kompleksa	46
3.8. NMR simulacija	48
3.9. Sinteza prekursora	48
3.10. Sinteza liganada L	53
3.11. Sinteza Rh i Pt kompleksa	63
3.12. Sinteza ferocena B1 i B2	67

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA.....	71
4.1. Enantioselektivno hidrogeniranje	71
4.1.1. <i>Sinteza</i>	<i>71</i>
4.1.2. <i>Spektroskopska karakterizacija</i>	<i>74</i>
4.1.3. <i>Kristalne strukture liganada.....</i>	<i>78</i>
4.1.4. <i>DFT računi.....</i>	<i>80</i>
4.1.5. <i>Kataliza</i>	<i>85</i>
4.2. Ferocenski kirooptički prekidač	91
4.2.1. <i>Sinteza</i>	<i>91</i>
4.2.2. <i>Spektroskopska karakterizacija</i>	<i>92</i>
4.2.3. <i>Difrakcija na monokristalu.....</i>	<i>97</i>
4.2.4. <i>Inverzija kiralnosti promjenom otapala</i>	<i>100</i>
4.2.5. <i>Inverzija kiralnosti izazvana dodatkom kiseline.....</i>	<i>101</i>
4.2.6. <i>DFT računi.....</i>	<i>105</i>
§ 5. ZAKLJUČAK.....	107
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICÂ I SIMBOLA (PREMA POTREBI).....	111
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	112
§ 8. ŽIVOTOPIS	117
§ 8. DODATAK	XVII
§ 9. ŽIVOTOPIS	XVIII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

Metalni kompleksi konjugata trifenilfosfina i kiralnih amida: priprava, karakterizacija i primjena u stereoselektivnoj sintezi

Saša Opačak
Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

U okviru ove disertacije priređen je 21 kiralni trifenilfosfinski ligand **L1-L21** koji se sastoji od tri građevna bloka: trifenilfosfinskog veznog mjesta za metal, kiralnog diamina i pomoćnog dijela. Rodijevi kompleksi liganada priređeni *in situ* primijenjeni su kao katalizatori u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja metil-2-acetamidoprop-2-enoata (**S1**) i metil-(Z)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata (**S2**). U katalizi je ostvarena visoka razina selektivnosti od 92 % *e.e.* (**S1**) odnosno 97 % *e.e.* (**S2**) s najboljim katalizatorom **21Rh** s ligandom koji sadrži *meta*-trifenilfosfin, kiralni cikloheksan diamin i trifeniloctenu kiselinu kao građevne blokove. Također su priređeni su analozi rodijevih kompleksa u kojima je fosfinski dio vezan na rodij zamijenjen ferocenom. Ferocenski *bis* supstituirani spojevi **B2** imaju svojstva kirooptičkih prekidača osjetljivih na podražaje poput promjene otapala ili dodatka kiseline. Prilikom promjene otapala iz diklormetana u metanol ili dodatka trifluorooctene kiseline dolazi do reverzibilne promjene helikalne kiralnosti na disupstituiranom ferocenu koja se može detektirati CD spektroskopijom.

(137 stranica, 73 slike, 12 tablica, 94 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: asimetrična/ferocen/fosfin/hidrogeniranje/kirooptički/prekidač/sinteza/

Mentor: dr. sc. Srećko Kirin, viši znanstveni suradnik.

Rad prihvaćen: [dan sjednice Vijeća KO PMF]

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
2. dr. sc. Zoran Glasovac v. zn. sur.
3. izv. prof. dr. sc. Dominik Cinčić



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

Metal Complexes of Triphenylphosphine and Chiral Amide Conjugates: Preparation, Characterization and Application in Stereoselective Synthesis

Saša Opačak
Ruđer Bošković Institute, Bijenička cesta 54, HR-10000 Zagreb, Croatia

Within this work, twenty-one chiral ligands **L1-L21**, consisting of three building blocks were prepared; the blocks being a triphenylphosphine metal binding site, a chiral diamine and an auxiliary moiety. Rhodium complexes prepared *in situ* were used as catalysts in the asymmetric hydrogenation of methyl-2-acetamidoprop-2-enoate (**S1**) and methyl-(Z)-2-acetamido-3-phenylprop-2-enoate (**S2**). In the catalysis a high selectivity level up to 92% *e.e.* (**S1**) and 97% *e.e.* (**S2**) was achieved with the best catalyst **21Rh** containing *meta*-triphenylphosphine, chiral cyclohexane diamine and triphenylacetic acid building blocks.

In addition, analogues of rhodium complexes in which the phosphine moiety bound to rhodium was replaced by ferrocene were prepared. Bis ferrocene compounds **B2** function as chiroptic switches sensitive to stimuli such as solvent change or addition of acid. Changing the solvent from dichloromethane to methanol or adding trifluoroacetic acid results in a reversible change in chirality on the ferrocene, which can be detected by CD spectroscopy.

(137 pages, 73 figures, 12 tables, 94 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: asymmetric/ferrocene/phosphine/hydrogenation/Chiroptical/switch/synthesis/

Supervisor: Dr. Srećko Kirin, Senior Research Associate

Thesis accepted: [dan sjednice Vijeća KO PMF]

Reviewers:

Dr. Ines Primožič, Full Professor
Dr. Zoran Glasovac, Senior Research Associate
Dr. Dominik Cinčić, Associate Professor

§ 1. UVOD

Kiralne molekule su osnovna građevna jedinica svih živih bića. Zbog toga postoji fundamentalan interes za efikasne i selektivne metode njihove sinteze. Kako bi sintetizirali kiralnu molekulu potrebno je transformirati simetričan kemijski spoj na način da se prostorno ograniči kemijska reakcija, što priroda vrlo efikasno provodi upotrebom enzima. Enzim je makromolekula sastavljena od aminokiselina, koje zbog svojih međusobnih nekovalentnih interakcija tvore kompleksne sekundarne strukture. Navedene strukture su asimetrične i evolucijski prilagođene svojim supstratima, što omogućuje da enzimi iznimno selektivno provode transformacije i tako sintetiziraju optički čiste kiralne spojeve. Aktivno mjesto enzima, u kojem se provodi katalitička reakcija, vrlo često sadrži metalni ion koji omogućuje samu reakciju katalize. Iako su enzimi široko primijenjeni u području organske sinteze, zbog svoje specifičnosti prema supstratima i specifičnim uvjetima potrebnim za funkcioniranje nisu uvijek dostupni ili isplativi za korištenje. Rezultat ljudskog pokušaja da reproducira funkcionalnost enzima malim molekulama su katalizatori.

Katalizatori su, po definiciji, spojevi koji ubrzavaju kemijske reakcije.¹ Katalizatori mogu biti metali, organske molekule ili kompleksni spojevi koji se sastoje od metala i njegovih liganada. Navedeno ubrzavanje se vrlo često svodi na to da se reakcije bez katalizatora ne odvijaju primjetnom brzinom. Prvi katalizatori su korišteni za sintezu jednostavnih industrijskih sirovina koje su potrebne u velikim količinama, pa je tako prvi industrijski katalitički postupak bio upotreba olovne komore za proizvodnju sumporne kiseline 1746. godine.² Daljnjim razvojem katalize otkriveno je da je moguće provoditi i selektivne reakcije, koristeći asimetrične spojeve kao katalizatore. Prvu selektivnu reakciju je izveo Willy Marckwald 1904. godine kada je enantioselektivno dekarboksilirao 2-etil-2-metilmalonsku kiselinu koristeći prirodno dostupan alkaloid Brucin kao katalizator.²

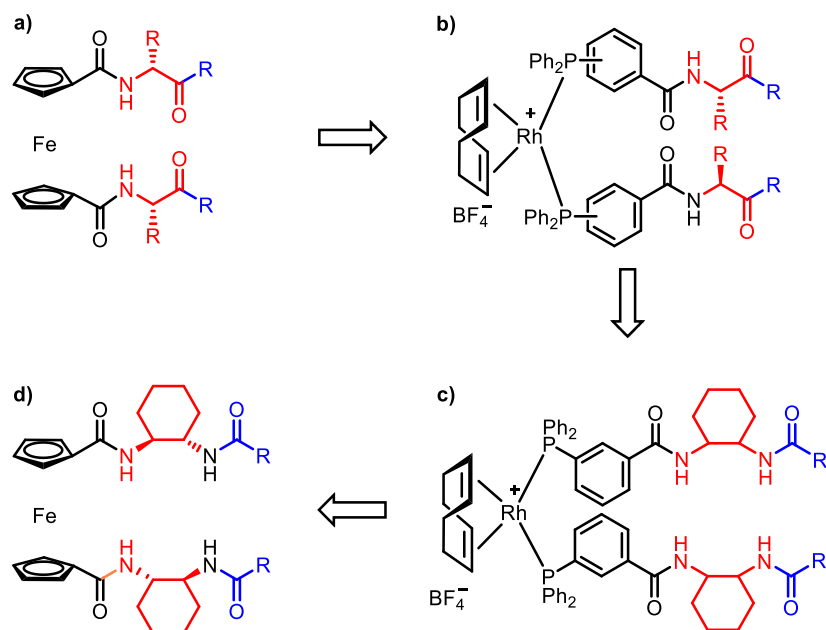
U daljnjem razvoju katalitičke znanosti, po uzoru na enzime, razvijeni su katalizatori koji se sastoje od metala na kojem se odvija reakcija te liganada koji mogu ostvarivati sekundarne interakcije. Takvi ligandi su najčešće aminokiseline, ili neke analogne kemijske vrste, koje mogu ostvarivati vodikove veze pomoću svojih amidnih skupina. Ukoliko je

sekundarna struktura koju formiraju ligandi dovoljno stabilna omogućeno je provođenje selektivnih reakcija, i to na način koji je analogan enzimima.

1.1. Svrha istraživanja

Disertacija se sastoji od dva dijela, prvog koji se bavi enantioselektivnom katalizom i drugog koji se bavi kirooptičkim prekidačima. U prvom katalitičkom dijelu sintetizirani su i karakterizirani trifenilfosfinski monodentanti amidni konjugati kao ligandi za rodijem katalizirane reakcije enantioselektivnog hidrogeniranja. Priređeni kompleksi sadrže izvor kiralnosti udaljen od katalitičkog metala; kiralna informacija se do reakcijskog središta prenosi kroz nekovalente interakcije, primarno vodikove veze i stacking interakcije, navedeni princip naziva se posredna indukcija. Korišteni ligandi su osmišljeni kao nastavak prethodnog rada od Kokana i suradnika³⁻⁵, a prije njih Breita i suradnika^{6,7} koji su se bavili supramolekulskim analozima PhanePhos liganda i aminokiselinskim fosfinskim ligandima te njihovom primjenom u reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja (**slika 1 b**)).

Radna hipoteza prvoga dijela disertacije je da korišteni ligandi, kada se nalaze u metalnom kompleksu, međusobno mogu tvoriti vodikove veze, čime se formira stabilna sekundarna struktura kompleksa (katalizatora) što omogućuje visoku selektivnost u katalizi. Sami ligandi sadrže stereogene centre koji nisu u neposrednoj blizini katalitičkog metala, te se kiralna informacija prenosi putem spomenutih vodikovih veza do reakcijskog središta; navedeni princip naziva se posredna indukcija. Priređeni ligandi su inspirirani prethodnim radom s aminokiselinskim fosfinima u našem laboratoriju i razlikuju se u formalno izomeriziranoj amidnoj vezi u središnjem dijelu molekule, čime je centralni kiralni građevni blok promijenjen iz aminokiseline u diamin (**slika 1 c**)).



Slika 1. Razvoj tematike istraživanja iz ovoga rada: **a)** Ferocenske aminokiseline⁸, **b)** Aminokiselinski Rh kompleksi trifenilfosfina, **c)** Amidni Rh kompleksi trifenilfosfina, **d)** Ferocenski amidi.

Početni cilj drugog dijela disertacije bio je prirediti i karakterizirati stabilnije strukturne analoge rodijevih kompleksa iz prvog dijela u svrhu boljeg opisa sekundarnih struktura rodijevih kompleksa. Dio rodijeveg kompleksa koji sadrži trifenilfosfin i Rh je zamijenjen ferocenom, dok je ostatak strukture istovrstan ligandima. Utvrđeno je da priređeni spojevi nisu najbolji modeli katalitičkih kompleksa, ali da imaju svojstva koja ih čine zanimljivima za proučavanje. Kod navedenih spojeva moguće je obrnuti kiralnost na ferocenskoj jedinici različitim stimulansima, promjenom otapala ili dodatkom kiseline. Navedena sposobnost sustava omogućuje njegovo korištenje kao molekuskog kiroptičkog prekidača sa signalom u vidljivom području (**slika 1 d**).

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Enantioselektivna kataliza

Život kakav poznajemo temelji se na homokiralnim makromolekulama izgrađenim od *L*-aminokiselina i *D*-šećera. Stoga kiralnost ima iznimno važnu ulogu u živom svijetu, pa tako i u medicini. Oko polovice lijekova na prisutnih na tržištu 2006. godine su bili kiralni spojevi, od čega je značajan udio enantiomerno čistih.⁹ Udio enantiomerno čistih lijekova s godinama kontinuirano raste, tako su 1992. godine činili 40 % globalno odobrenih lijekova dok se taj udio popeo na 70 % 2010 godine.¹⁰ Ukoliko se sinteza kiralnih spojeva provodi klasičnim neselektivnim metodama, maksimalno moguće iskorištenje iznosi 50%, zbog statističke raspodjele enantiomera. Enantiomerno čisti spojevi mogu se dobiti na nekoliko načina: upotrebom kiralnog polaznog materijala, prevođenjem u diastereomere, direktnim pročišćavanjem uz pomoć preparativnog HPLC-a na kolonama s kiralnom stacionarnom fazom, enzimskom sintezom, i korištenjem enantioselektivnih reakcija kataliziranih kiralnim katalizatorom uz prokiralni supstrat.⁹

Direktno odjeljivanje smjese enantiomera uz pomoć preparativnog HPLC-a je rijetko moguće, te uglavnom vrlo ograničeno izborom dostupnih uvjeta i supstrata. U slučajevima kada je ono moguće može biti vrlo praktična i efikasna metoda dobivanja enantiomerno čistih spojeva. Klasična rezolucija pomoću derivatizacije obuhvaća kiselo baznu reakciju racemata s kiralnim enantiomerno čistim spojem, čime se dobiju diastereomerne soli, koje se onda mogu razdvojiti kristalizacijom ili klasičnom kolonskom kromatografijom. Dobivene diastereomerne soli se zatim mogu prevesti natrag u početne spojeve reakcijom sa kiselinom ili bazom. Ova metoda je, primjerice, primijenjena u rezoluciji metil-*L*-DOPA-e (liječ korišten za Parkinsonovu bolest), asparagina i glutaminske kiseline.¹¹ Nedostatak ove metode je što spomenute reakcije derivatizacije uglavnom nisu kvantitativne, osim toga pročišćavanje nakon derivatizacije nije nužno trivijalno te cijeli postupak zbog dodatnih koraka može biti ekonomski neisplativ.

Enzimi vrlo često provode reakcije na samo jednom enantiomeru nekog spoja, što omogućuje selektivnu derivatizaciju jednog od enantiomera iz otopine i, sukladno tome,

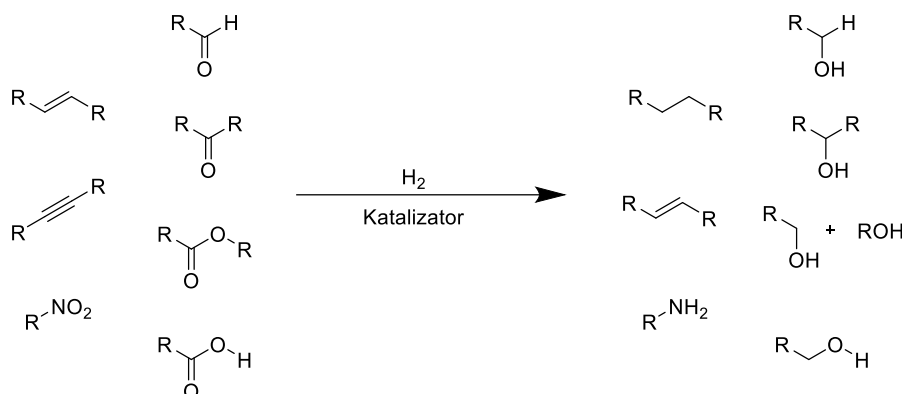
njegovu izolaciju. Enzimi mogu biti vrlo praktično rješenje problema enantioselektivnih reakcija, no zbog relativno uskog raspona supstrata koje određeni enzim „prihvaća“ i visoke cijene pojedinih manje dostupnih enzima, nisu uvijek optimalno rješenje. Osim toga mnogi enzimi zahtijevaju primarno vodeni medij za svoju funkciju, što nije prikladno za mnoge nepolarne organske spojeve zbog njihove loše topljivosti u vodi.

Enantioselektivna kataliza je vrlo privlačna metoda dobivanja kiralnih spojeva, jer potencijalno omogućuje dobivanje spojeva u visokim prinosima s visokom selektivnošću. Kemijski katalizatori su uglavnom robustniji od enzima u podnošenju različitih reakcijskih uvjeta i supstrata. Katalizatori se najčešće sastoje od središnjeg reakcijskog metala na koji su koordinirani mono ili višedentatni kiralni ligandi. Nedostatak upotrebe kiralnih katalizatora je što su često vrlo skupi, jer se sastoje od rijetkih metala, poput Pd, Ir, Rh i kiralnih liganada koji nisu uvijek lako sintetski dostupni. Unatoč nedostacima, enantioselektivna kataliza je zbog svoje pouzdanosti, široke primjenjivosti i mogućnosti skaliranja sinteze vrlo često metoda izbora u laboratorijskoj i industrijskoj kemiji a visoku cijenu katalizatora koji se koriste često kompenzira njihova sposobnost da obrade veliku količinu supstrata.

2.1.1. Enantioselektivno hidrogeniranje

Reakcija enantioselektivnog hidrogeniranja jedna je od industrijski najznačajnijih enantioselektivnih reakcija s mnogim bitnim prednostima poput: potpune ekonomije atoma, širokog raspona supstrata, visokog iskorištenja i selektivnosti, jednostavnosti izvedbe i minimalne količina otpada.¹² Prvo enantioselektivno hidrogeniranje su izveli Akabori i suradnici koristeći paladij na svili kao heterogeni katalizator 1956. godine.¹³ Jedan od prvih katalizatora koji je pronašao široku primjenu u reakcijama hidrogeniranja je Wilkinsonov katalizator $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, kojeg je više grupa neovisno priredilo 1965. godine.¹⁴ Bio je to prvi homogeni katalizator koji je učinkovito katalizirao hidrogeniranje različitih vrsta nezasićenih spojeva u blagim uvjetima poput sobne temperature i atmosferskog tlaka vodika. Ovaj katalizator je također utro put razvoju enantioselektivnog hidrogeniranja. Jedna od prvih ideja u području enantioselektivnog hidrogeniranja bila je zamijeniti neke od trifenilfosfinskih liganada iz Wilkinsonovog katalizatora sa kiralnim ligandima, što je Knowles i napravio te po prvi puta ostvario reakciju hidrogeniranja u kojoj postoji jasna preferencija prema jednom kiralnom produktu. Unatoč vrlo skromnoj selektivnosti ($e.e. = 15\%$) navedeno je bio konceptualni dokaz koji je pokrenuo cijelo područje enantioselektivnog hidrogeniranja.¹⁵

William Standish Knowles napravio je iznimno veliki doprinos razvoju enantioselektivnog hidrogeniranja te je razvio industrijsku sintezu L-DOPA-e za što je 2001. godine nagrađen Nobelovom nagradom za kemiju.¹⁵



Slika 2. Klasični supstrati reakcije hidrogeniranja i njihovi produkti.

Reakcija hidrogeniranja u pravilu uključuje supstrat (**slika 2**), metalni katalizator i izvor vodika. Izvor vodika može biti vodik u plinovitom stanju ili, u reakcijama transfer hidrogeniranja, neka molekula koja u reakciji djeluje kao donor vodika i sama se pri tome oksidira. Tema ove disertacije je enantioselektivno hidrogeniranje uz vodik kao plin i kiralni homogeni metal-organski katalizator.

Najčešće korišteni metali za hidrogeniranje su iridij, rutenij i rodij.¹² Osim navedenih metala uspješno su primjenjeni i paladij i titan za reakcije asimetričnog hidrogeniranja, a postoje i varijante katalizatora koje manje opterećuju okoliš te sadrže kobalt, bakar ili željezo kao katalitički metal.^{12,16} Industrijski su do sada pronašli primjenu samo iridij, rutenij i rodij.^{17,18,19}

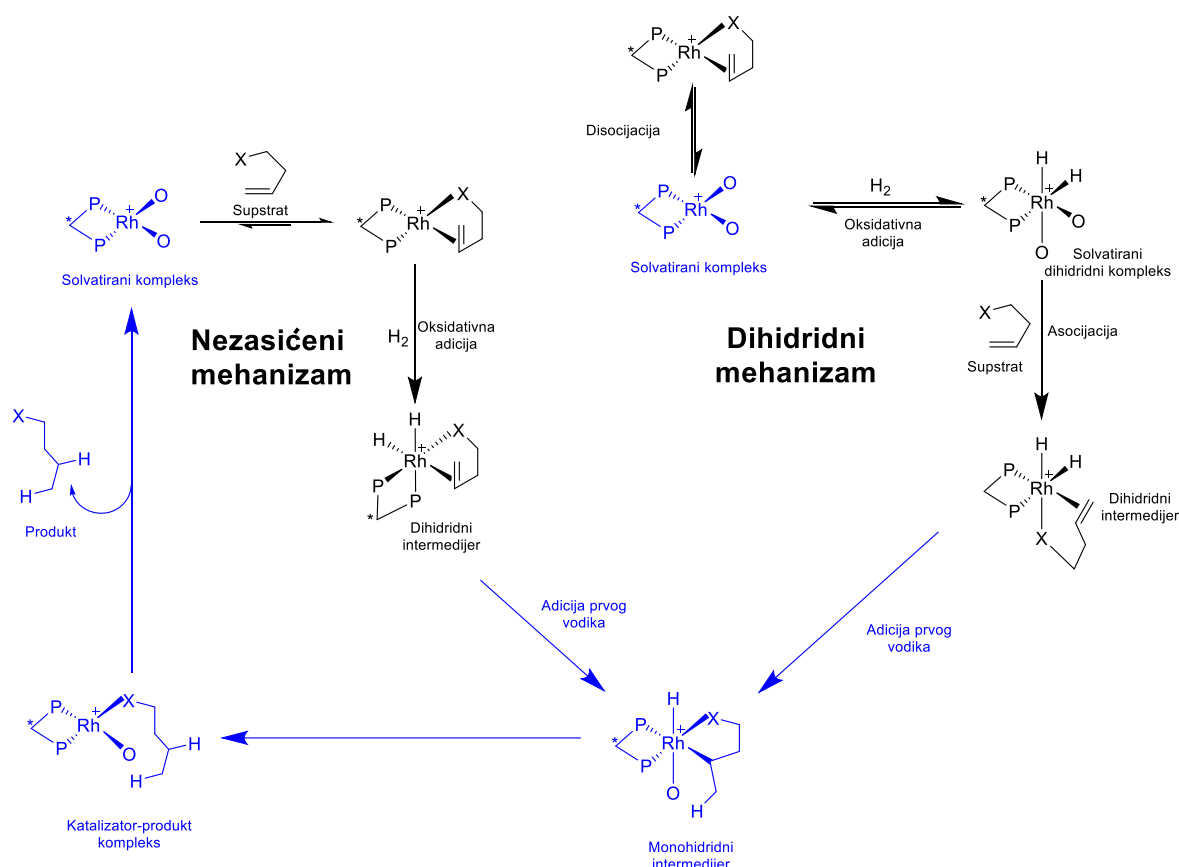
2.1.2. Rodij u reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja

Kompleksi s rodijem su se pokazali kao iznimno dobri katalizatori za reakcije asimetričnog hidrogeniranja. Sa stajališta primjene, rodijevi kompleksi vrlo često imaju visoke TON (*turnover number*) vrijednosti²⁰, dobru selektivnost, velik raspon supstrata i pogodan raspon tlaka vodika i temperature.¹²

Mehanizam rodijem kataliziranog asimetričnog hidrogeniranja je vrlo detaljno istražen, no sve pojedinosti nisu do kraja razjašnjene. Inicijalna istraživanja mehanizma katalitičke

redukcije metil-(Z)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata s DIPAMP ligandom (etan-1,2-diilbis[(2-metoksifenil)fenilfosfan]) pokazala su da u reakciji nastaju dvije vrste supstrat-katalizator adukta od kojih je jedan glavni **Maj**-adukt značajno stabilniji od sporednog **Min**-adukta. Iznenadjuće, pokazalo se da je **Min**-adukt odgovoran za selektivnu katalitičku reakciju. Od manje stabilnog adukta se očekuje visoka reaktivnost, u ovom slučaju je ona čak 580 puta veća kod **Min**- nego kod **Maj**-adukta za reakciju oksidativne adicije vodika. Unatoč visokoj reaktivnosti čini se da je sposobnost enantiodiskriminacije **Min**-adukta značajno veća. Kako bi se postigla visoka enantioselektivnost (96 % *e.e.*) razlika u selektivnosti između diastereomernih adukata mora biti bar 50 puta veća od njihove razlike u stabilnosti, produkti mogu međusobno prelaziti jedan u drugi putem mehanizma koji uključuje izomerizaciju nakon koje slijedi reakcija s vodikom.²¹

Kroz daljnja istraživanja predložena su primarno dva mehanizma putem kojih se odvijaju reakcije asimetričnog hidrogeniranja, nezasićeni i dihidridni mehanizam (**slika 3**). Za selektivnost u katalizi nije bitno kojim se mehanizmom odvija reakcija jer oba mehanizma konvergiraju u zajednički produkt prije koraka koji određuje selektivnost reakcije.²² Kvadratno planarni rodij (I) u koraku koji određuje selektivnost ima oktaedarsku koordinaciju. Navedeni korak je najvjerojatnije koordinacija dvostruke veze supstrata na rodij (III) dihidridni kompleks.²³

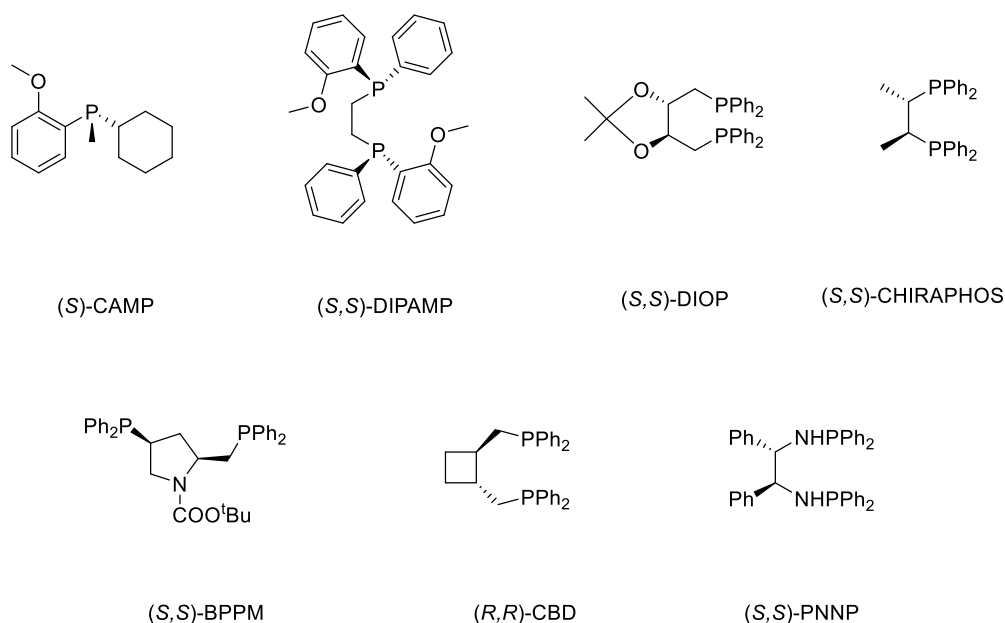


Slika 3. Općeniti mehanizam katalitičkog hidrogeniranja uz rodij i fosfinske ligande. Zajednički dijelovi nezasićenog i dihidridnog mehanizma prikazani su plavom bojom.

2.2. Ligandi

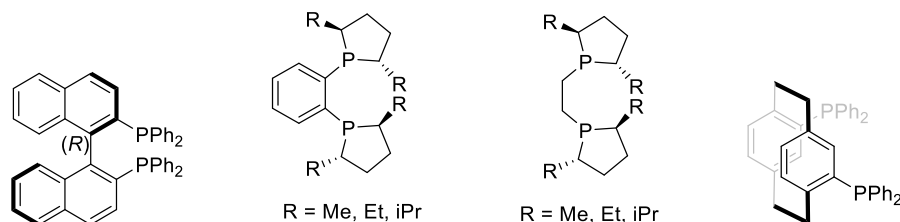
2.2.1. Bidentatni ligandi

Najčešći ligandi u Rh katalitičkim kompleksima su kiralni fosfini, i to uglavnom kao monodentatni ili bidentatni ligandi. U početnom razdoblju razvoja enantioselektivnog hidrogeniranja naglasak je bio na bidentatnim ligandima, koji zbog svoje konformacijske rigidnosti često imaju bolje definirane i manje fleksibilne konformacije, što omogućuje bolju selektivnost u enantioselektivnim reakcijama. Prvi ligandi, razvijeni 70-ih godina dvadesetog stoljeća uglavnom su bili bidentatni fosfini s kiralnošću direktno na ili u neposrednoj blizini atoma fosfora, i gotovo su isključivo primjenjivani u reakcijama hidrogeniranja dehidroaminokiselina (**slika 4**).²⁴



Slika 4. Ligandi za enantioselektivno hidrogeniranje razvijeni 1970-ih godina

1980 godine Noyori i Takaya su razvili aksijalno kiralne binaftilne ligand, sa BINAP ligandom (**slika 5**) kao prvim primjerom ove klase spojeva.²⁵ Eksplozija primjene ove vrste liganada dogodila se nakon otkrića da su katalizatori s BINAP ligandima i rutenijem kao katalitičkim metalom vrlo efikasni i selektivni katalizatori za hidrogeniranje na različitim supstratima.²⁴



Slika 5. R-BINAP Ligand (lijevo), DuPhos (sredina lijevo) i BPE (sredina desno) ligandi, PhanePhos ligand (desno)

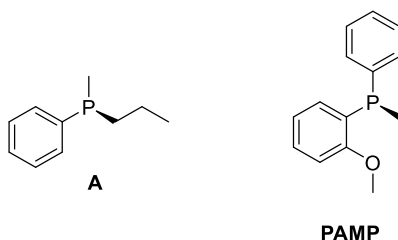
Tijekom ovoga perioda došlo je i do značajnog razvoja kemije Rh katalizatora. Među bitnijim primjerima novih Rh liganada vjerojatno su Burkovi BPE i DuPhos ligandi (**slika 5**) razvijeni početkom 90-ih godina koji su proširili raspon supstrata dostupnih za rodijem katalizirane reakcije enantioselektivnog hidrogeniranja. S navedenim BPE i DuPhos ligandima postignuta su visoka iskorištenja i selektivnosti kod hidrogeniranja α -(acilamino)akrilnih kiselina, enamida, enol acetata, β -keto estera, nezasićenih karboksilnih kiselina i itakonata.²⁶

Dalje je razvijen cijeli niz modifikacija spomenutih sustava liganada ali i potpuno novih liganada za hidrogeniranje čiji je opis van raspona ove disertacije.^{24, 27, 28}

Pye i suradnici razvili su planarno kiralni ligand PhanePhos (**slika 5**) koji su primijenili u reakcijama hidrogeniranja dehidroaminokiselina u metanolu, uz Rh kao katalitički metal. PhanePhos se pokazao kao vrlo učinkovit i selektivan katalizator, te je postignuta vrlo visoka selektivnost (99.6 % *e.e.*) za neke od supstrata uz vrlo učinkovitu konverziju koja je čak pri -45 °C bila potpuna u 60 minuta za nekoliko različitih supstrata.²⁹ Autori su također primijenili PhanePhos ligand za hidrogeniranje tetrahidropirozina, čime se dobije inhibitor HIV proteaze. U navedenoj reakciji ostvarili su selektivnost od 86 % *e.e.* uz potpunu konverziju pri -40 °C, tlaku H₂ od 1,5 bar tijekom 6 sati. U ranijim pokušajima provođenja ove reakcije bili su potrebni puno intenzivniji uvjeti (40 °C, 70 bar, 24 h) i dobivena je drastično manja selektivnost od 60 % *e.e.*²⁹ PhanePhos je pronašao široku upotrebu kao pouzdan ligand za hidrogeniranje u laboratorijskom i industrijskom³⁰ okruženju. Također, mnogi supramolekulski ligandi, o kojima će biti riječi u daljnjem tekstu, su inspirirani ili imaju značajne strukturne sličnosti s PhanePhos ligandom.

2.2.2. Monodentatni ligandi

Jedan od prvih liganada korištenih za reakcije enantioselektivnog hidrogeniranja bio je monodentatni ligand **A** (**slika 6**) kojeg su Horner i Knowles pokušali primijeniti. Pokušaj je bio uspješan ali je selektivnost bila vrlo niska. Potaknut željom da razvije postupak za enantioselektivnu sintezu *L*-fenilalanina Knowles je razvio PAMP ligand (**slika 6**) koji je bio značajno bolji, sa selektivnošću od 55 % *e.e.*

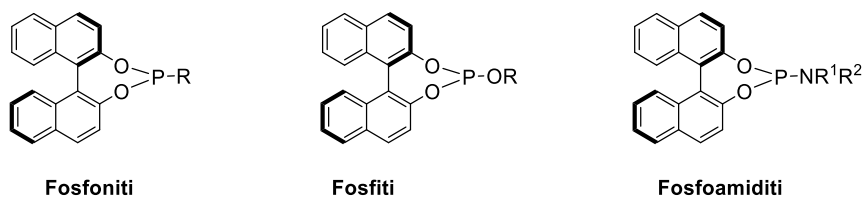


Slika 6. Ligand **A** i **PAMP** ligand.

Potaknut pretpostavkom da je selektivnost niska zbog prevelikog broja stupnjeva slobodne razvijen je bidentatni di-PAMP ligand (**slika 4** u prethodnom poglavlju) koji se

pokazao mnogo bolji, ostvarivši selektivnost od 95 % *e.e.* u reakciji hidrogeniranja metil 2-acetamido-cinamata **S2**.^{31,32} Iako je Knowles kasnije pokazao kako se i monodentatnim ligandima može postići visoka selektivnost (88 % *e.e.*)³¹, narednih 30 godina su oni bili praktički zaboravljeni i fokus znanstvene zajednice je u potpunosti bio usmjeren na bidentatne ligande.³²

Tijekom 2000. godine je objavljena nekolicina radova koja je prekinula višedesetljetnu nezainteresiranost za monodentatne ligande. U navedenim radovima primijenjeni su fosfonitni^{33,34}, fosfitni³⁵ i fosfoamiditni³⁶ derivati binola (**slika 7**) u rodijem kataliziranim reakcijama asimetričnog hidrogeniranja supstituiranih alkena sa selektivnošću koja je bila usporediva onoj u reakcijama s bidentatnim ligandima. Velika prednost ovih liganada je bila što se oni mogu pripremiti u malom broju sintetskih koraka iz jeftino dostupnog enantiomerno čistog BINOL-a, zbog čega su barem za jedan red veličine jeftiniji od tada dostupnih bidentatnih fosfina.³²

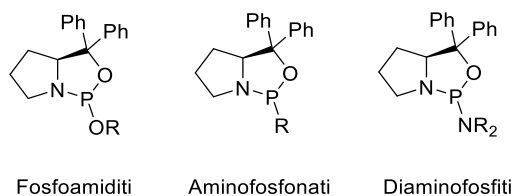


Slika 7. Binolni monodentatni ligandi objavljeni 2000. godine.^{33,34,35,36}

Monodentatni ligandi pružaju neke mogućnosti koje bidentatni nemaju; pošto se katalitički kompleks u pravilu sastoji od dva monodentatna liganda moguće je u katalizi koristiti miješane komplekse. Navedeno svojstvo omogućuje kombinatorijalni pristup razvoju novih katalizatora. Zbog jednostavnije sinteze monodentatnih liganada može se prirediti velik broj liganada koji se onda mogu kombinirati i među navedenim kombinacijama se može pronaći optimalni par. Poznato je da u praksi ne dolazi do ovakve idealizirane funkcionalnosti nego se u pravilu miješanjem dva različita liganda s metalom dobije statistička raspodjela niza mogućih kompleksa. Unatoč tome, ukoliko je jedan od kompleksa termodinamički znatno stabilniji ili ima mnogo bržu kinetiku, tada je moguće efikasno primijeniti kombinatorijalni pristup. Također, moguće je utjecati na udjele pojedinih vrsta varirajući stehiometriju korištenih liganada i tako potaknuti formiranje željenog kompleksa. Kod procesa evaluacije takvih miješanih kompleksa najčešće je selektivnost umanjena spram monoligandnih analognih kompleksa, no povremeno se mogu pronaći superiorne kombinacije koje bolje funkcioniraju od

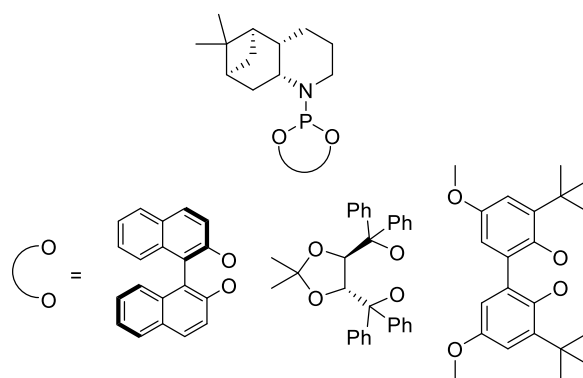
svakog liganda pojedinačno.³² Ovakav postupak kombinatorijalne potrage za novim katalizatorima moguće je automatizirati, što omogućuje vrlo efikasno istraživanje njihove učinkovitosti i selektivnosti.³⁷

Bondarev i suradnici su 2006. godine priredili bicikličke fosfoamidite (**slika 8**) koje su koristili kao ligande u reakcijama rodijem kataliziranog enantioselektivnog hidrogeniranja enaminskih i sukcinskih nezasićenih estera u diklormetanu.³⁸ U reakcijama su dobivene selektivnosti koje variraju između 22 % i 95 %, ovisno o korištenim supstituentima. U istom su radu autori priredili i srodne aminofosfonate (**slika 8**) supstituirane alifatskim i aromatskim R skupinama. Alifatski analozi su imali slabu selektivnost i nisu imali potpunu konverziju supstrata no fenilni derivat je pokazao nezanemarlivu selektivnost između 62 i 81% *e.e.* Autori su također priredili i diaminofosfite (**slika 8**) kod kojih je dimetilni derivat dao potpunu konverziju i selektivnost između 61 i 91% *e.e.*³⁸



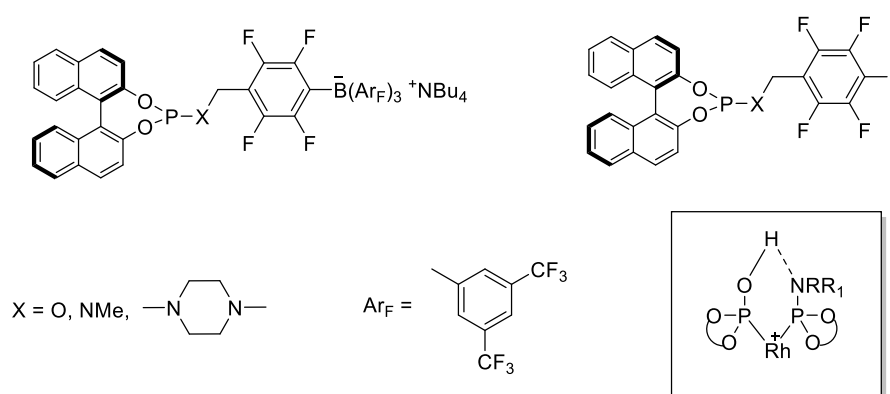
Slika 8. Ligandi koje su razvili Bodarev i suradnici.

Francio i suradnici³⁹ iskoristili su prirodni spoj α -pinen koji je široko dostupan u visokoj optičkoj čistoći i jeftin za sintezu kiralnih sekundarnih amina koje su onda dalje upotrijebili za sintezu fosfoamiditnih liganada (**slika 9**). Priređene ligande autori su primijenili u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja funkcionaliziranih olefina uz rodij, te imina uz iridij na nekoliko supstrata, s dimetil itakonomatom kao osnovnim. Svi ligandi su dali kvantitativne ili gotovo kvantitativne konverzije. Mnogi od testiranih liganada dali su visoku selektivnost s *e.e.* vrijednostima od 95 % za najbolje ligande u reakcijama rodijem kataliziranog hidrogeniranja različitih supstrata.



Slika 9. Ligandi koje su razvili Francio i suradnici.

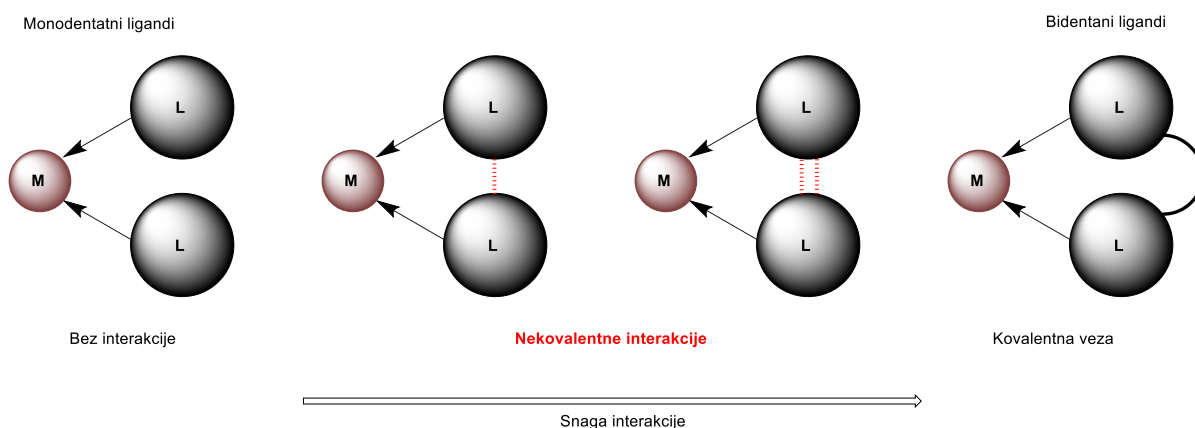
Pfaltz i suradnici razvili su fosfoamidite koji sadrže negativno nabijenu skupinu u bočnom lancu (**slika 10**). Usporedili su nabijene ligande s analognim neutralnim ligandima, te sa smjesama anionskih i neutralnih liganada u reakcijama rodijem kataliziranog hidrogeniranja funkcionaliziranih olefina. Autori su očekivali da bi u smjesi nabijenih i nenabijenih liganada moglo biti favorizirano nastajanje miješanih derivata, zbog međusobnog odbijanja istovrsno nabijenih anionski liganada. Putem NMR mjerenja autori su potvrdili da može dolaziti do favoriziranog nastajanja miješanih kompleksa. U reakcijama hidrogeniranja nije uočen značajan trend koji bi ukazivao na opću prednost nabijenih prema neutralnim ligandima. Pokazalo se da su, u mnogim slučajevima, miješani kompleksi superiorni u selektivnosti nad analognim kompleksima koji sadrže samo neutralne ili nabijene ligande. Najbolji rezultati dobiveni su sa kompleksom koji je uz anionski ligand sadržavao neutralni ligand s diesterom fosforne kiseline. Autori pretpostavljaju da je uzrok toga dodatna vodikova vezna interakcija između dva liganda koja dodatno stabilizira hetero-kompleks (**slika 10**).⁴⁰



Slika 10. Nabijeni (lijevo) i neutralni (desno) ligandi koje su razvili Pfaltz i suradnici. U okviru se nalazi prikaz vodikove veze koja favorizira formiranje miješanih derivata.

2.2.3. Supramolekulski ligandi

Vrsta monodentatnih liganada koja se često izdvaja u posebnu skupinu su supramolekulski ligandi. To su monodentatni ligandi koji sadrže funkcionalne skupine koje mogu tvoriti različite vrste nekovalentnih interakcija poput vodikovih veza, π -interakcija, hidrofobnih reakcija, metalne koordinacije, elektrostatskih interakcija, interakcija Lewisovih kiselina sa bazama i drugih. Ovakvi ligandi se često mogu smatrati međufomom monodentatnih i bidentatnih liganada jer iako imaju samo jedno vezno mjesto za metal, prilikom formiranja kompleksa često dolazi do nekovalentnih interakcija između pojedinih liganada u kompleksu, čime se smanjuje konformacijska fleksibilnost kompleksa i, ako je veza među ligandima dovoljno snažna, oni funkcioniraju kao pseudobidentatni ligand (**slika 11**). Navedeno je slučaj i s ligandima u ovoj disertaciji, što je detaljno objašnjeno u daljnjem tekstu.

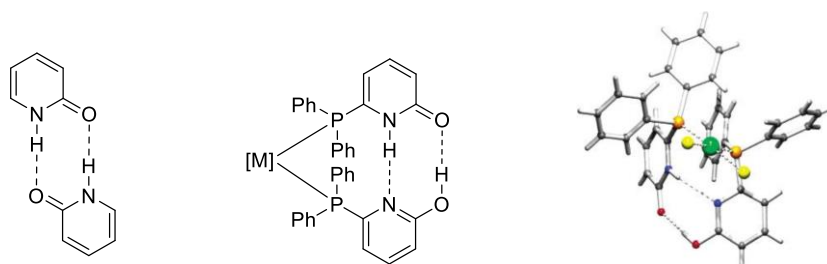


Slika 11. Prikaz vrsta liganada s obzirom na snagu interakcije između dva liganda u kompleksu.⁶

Velika prednost ovakvih pseudobidentatnih liganada je upravo kombinacija svojstava monodentatnih i bidentatnih liganada; često jednostavna sinteza i mogućnost priređivanja miješanih kompleksa omogućuje generiranje biblioteka liganada i njihovu visokoprotočnu evaluaciju, zbog nekovalentnih veza među ligandima njihova je struktura manje fleksibilna s obzirom na klasične monodentatne ligande, što omogućuje bolju selektivnost. Često se ovo područje naziva supramolekulska kataliza,⁴¹ što može biti konfuzno jer je kataliza kao pojava koja uključuje prepoznavanje supstrata, njegovo geometrijski specifično smještanje i produkciju produkta intrinzično supramolekulska. Pod pojmom supramolekulska kataliza

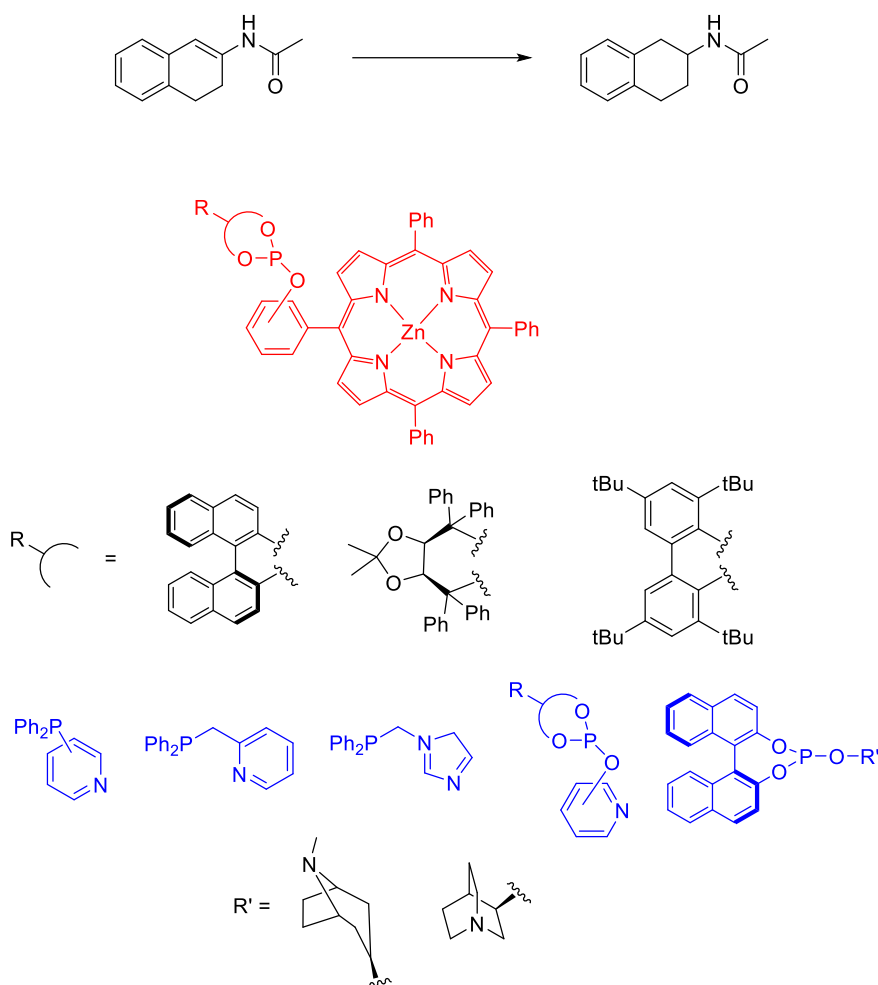
podrazumijeva se da su supramolekulske interakcije prisutne van osnovne katalitičke reakcije, najčešće između pojedinih liganada u kompleksu, ali one mogu biti i između liganda i supstrata ili neke druge specije.⁴²

Prvi koji je konceptualno uveo pojam supramolekulske katalize bio je Breit 2003. godine s piridon/hidroksipiridinskim sustavom liganada.⁴³ Od ranije je bilo poznato da su 2-piridon i njegov tautomer 2-hidroksipiridin skloni dimerizaciji u protičnim otapalima (**slika 12**). Autori su pripremili trifenilfosfinom supstituiran derivat 2-piridona i kristalizirali njegov platinski kompleks (**slika 12**) u kojem su pokazali da se u kompleksu nalazi očekivani dimer. Primijenili su priređeni ligand u reakciji rodijem katalizirane hidroformilacije terminalnih alkena u kojoj su ostvarili potpunu konverziju za sve supstrate uz visoku razinu regioselektivnosti, usporedivu s najboljim katalizatorima toga vremena.



Slika 12. Dimer hidroksipiridina (lijevo), Breitov metalni kompleks inspiriran dimerom hidroksipiridina (sredina), kristalna struktura platinskog kompleksa Breitovog kompleksa (desno).

Jiang, Reek i suradnici iskoristili su mogućnost razvijanja biblioteke monodentatnih liganada kako bi pronašli prikladan katalitički sustav za hidrogeniranje zahtjevnog enamidnog supstrata.⁴⁴ Autori su razvili biblioteku pseudobidentatnih liganada koji se sastoje od supstituiranih cink(II)porfirina i piridina koji se samoudružuju u pseudobidentatni ligand. Sa samo 14 građevnih blokova bilo je moguće generirati biblioteku od 48 različitih liganada, koji su uspješno iskorišteni u reakcijama hidroformilacije i asimetrične alilne alkilacije u ranijim radovima. Priređeni ligandi sastoje se od dva dijela (**slika 13**) koji su međusobno povezani selektivnom i reverzibilnom koordinacijom dušika iz piridinske komponente s atomom cinka.

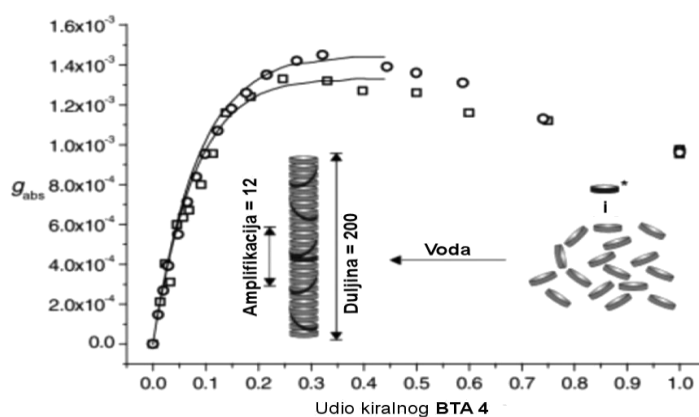


Slika 13. Katalitička reakcija za koju su autori razvili nove katalizatore (na vrhu).

Dvije komponente priređenih liganada označene su različitim bojama.

Ovakva vrsta samoudruživanja omogućuje da oba fosfora u molekuli koordiniraju isti atom rodija. Autori su konstruirali biblioteku od 7 porfirinskih fosfita i 14 piridinskih fosfina koju su primijenili za rodijem katalizirano asimetrično hidrogeniranje zahtjevnog acetamidnog supstrata (**slika 13**). Koristeći visokoprotodne metode bilo je moguće provesti 96 paralelnih reakcija. Rezultati pokazuju da male razlike u strukturi liganada mogu imati velik utjecaj na selektivnost katalizatora. Najbolji ostvareni rezultat je 94 % *e.e.* s katalizatorom koji sadrži binol u porfirinskom dijelu i *meta* piridinski difenilfosfin. Na najselektivnijem katalizatoru autori su proveli dodatna NMR istraživanja. ^{31}P NMR spektar 1:1:1 smjese ligand 1:ligand 2:[Rh-(cod) $_2$] u DKM-u je potvrdio da dolazi isključivo do formiranja očekivanog [Rh(ligand 1)(cod)(ligand 2)]BF $_4$ kompleksa. Autori su također proveli pokuse na većoj skali (povećanje skale sa 0,04 mmol na 1 mmol) koji su dali usporedive rezultate.

Zanimljiv efekt koji se može iskoristiti u katalizi sa supramolekulskim ligandima je amplifikacija kiralnosti. Amplifikacija kiralnosti je pojava koja se manifestira na dva načina, kao pravilo većine (*majority rule*) ili kao princip vojnika i narednika (*sergeants and soldiers principle*). Ova pojava može se detektirati po nelinearnom odzivu neke kirooptičke metode (najčešće CD spektroskopijom) u odnosu na koncentraciju promatranog spoja (slika 14). Pojave amplifikacije kiralnosti su prvotno uočene u kovalentnim polimerima, a kasnije i u supramolekulskim sustavima.

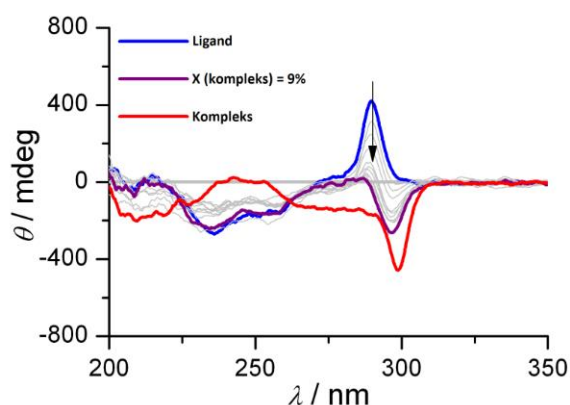


Slika 14. Prikazana je ovisnost CD signala (g) o udjelu kiralnog monomera u otopni benzentrikarboksiamida (otopina sadrži akiralni derivat i dodaje se kiralni), vidljiv je nelinearan odziv CD signala koji upućuje na agregaciju. Primjer prikazuje manifestaciju principa vojnika i narednika.⁴⁵

Pravilo većine manifestira se kao pojava pri kojoj u smjesi koja sadrži maleni suvišak jednog enantiomera nekog agregirajućeg spoja dolazi do snažne preferencije prema helikalnoj kiralnosti agregata koju preferira onaj enantiomer kojega ima više. Primjerice, ako neki spoj koji tvori supramolekulske agregate (ili polimere) u kojem R enantiomer preferira P agregate a S enantiomer preferira M agregate miješanjem ta dva spoja s malim suviškom R enantiomera nastaje agregat koji ima P helikalnost, nalik na agregat čistog R enantiomera. Prvi koji su uočili ovu pojavu su bili Green i suradnici koji su primjetili da je kod nekih polimera izocijanata s već 12% suviška jednog (6 % *e.e.*) enantiomera CD signal jednak signalu od enantiomerno čistog polimera.⁴⁶

Princip vojnika i narednika je pojava pri kojoj u sustavu u kojem dolazi do agregacije manjinski zastupljeni enantiomer „nameće“ svoju kiralnost cjelokupnom agregatu. Agregat može biti sastavljen od smjese kiralnih i akiralnih podjedinica ili isključivo od kiralnih

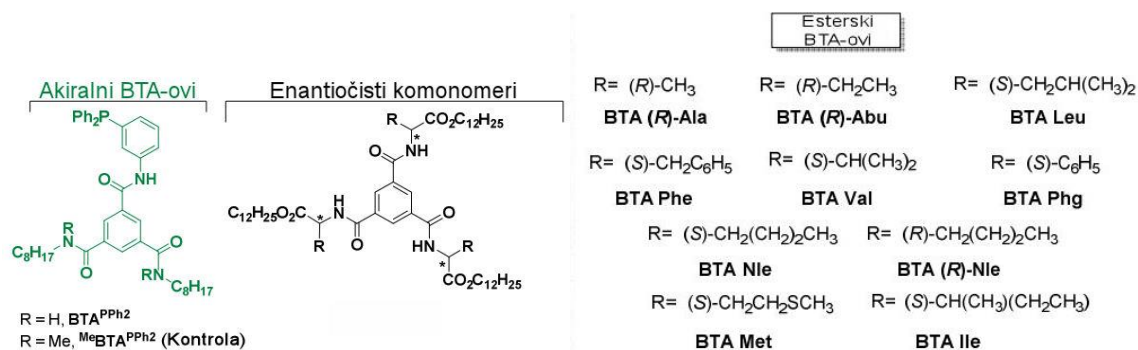
podjedinica kod kojih ona manje zastupljena određuje heličnost ukupnog agregata (agregat poprima heličnost koja nalikuje čistom, manje zastupljenom enantiomeru). Manje zastupljeni enantiomer koji određuje ukupnu kiralnost agregata se naziva „narednik“ dok podjedinice sa većim udjelom „vojnici“. Prvi koji su uočili ovu pojavu bili su također Green i suradnici koji su primijetili da u izocijanatnim polimernim helikalnim lancima koji se sastoje od većeg udjela akiralnih podjedinica i manjeg udjela kiralnih podjedinica dolazi do indukcije preferentne kiralnosti cijelog lanca koja je po intenzitetu CD signala bliska polimeru.⁴⁷ Zanimljiv primjer principa vojnika i narednika su objavili Kokan i suradnici (**slika 15**). Naime, pokazali su da je kod alaninskog aminopiridinskog liganda koji ima pozitivan CD signal oko 275 nm dovoljno dodati samo 9 % cinkovog kompleksa tog liganda (koji ima suprotan CD spektar) kako bi došlo do potpune inverzije signala. U ovom slučaju cinkov kompleks funkcionira kao narednik, dok je ligand vojnici. Ovo je prvi poznati primjer gdje dolazi do inverzije supramolekulske kiralnosti dodatkom substehiometrijske količine kompleksa tj. metala u sustav.⁴⁸



Slika 15. Prikazan je primjer amplifikacije uz inverziju kiralnosti. Prilikom dodatka samo 9 % cinkovog kompleksa liganda u otopinu tog istog liganda dolazi do potpune inverzije kiralnosti koja je u CD spektru vidljiva na valnoj duljini između 200 i 275 nm gdje se nalazi pik koji odgovara aminopiridinskom dijelu vezanom na metal.⁴⁸

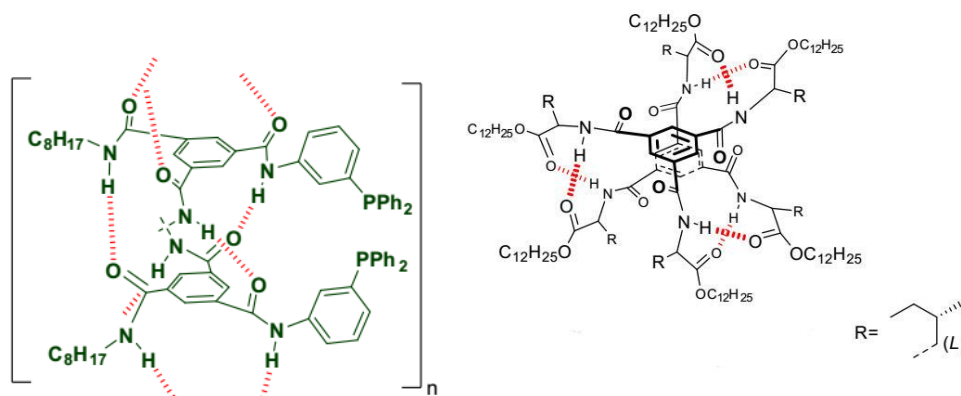
Raynal i suradnici su prvi uspješno primijenili efekt amplifikacije kiralnosti u supramolekulskom sustavu na rodijem kataliziranu reakciju asimetričnog hidrogeniranja.⁴⁹ Autori su priredili i karakterizirali helikalno kiralne benzentrikarboksiamidne (BTA) štapičaste aggregate koji se sastoje od akiralnog monomera s fosfinskim veznim mjestom za metal i

kiralnog monomera koji se sastoji od esterificiranih aminokiselinskih BTA derivata (**slika 16**).



Slika 16. Akiralni BTA komonomeri s trifenilfosfinskim veznim mjestom za rodij i enantiočisti komonomeri koji sadrže različite kiralne aminokiseline.

Autori su navedenim sustavom s rodijem kao katalitičkim metalom postigli selektivnost do 85 % *e.e.* u reakciji katalitičkog hidrogeniranja modelnog supstrata dimetil itakonata **S3**. Autori su također pokazali da smanjenje udjela kiralnog monomera na 25% ne utječe značajno na selektivnost reakcije kao posljedica efekta amplifikacije kiralnosti. Spomenuti supramolekulski agregati u otopini tvore kiralne desno orijentirane uzvojnice što je potvrđeno spektroskopskim metodama. Kako bi razjasnili porijeklo selektivnosti u reakciji, provedena su dodatna spektroskopska ispitivanja u svrhu boljeg opisa strukture specije odgovorne za katalitičku aktivnost. Pomoću FT-IR i SANS (engl. *small angle neutron scattering*) mjerenja su autori utvrdili da se homo agregati kiralnog i akiralnog monomera u otopini jako razlikuju (**slika 17**). Akiralni fosfinski monomeri tvore dugačke rigidne slagaline. Naprotiv, **BTA Ile** u cikloheksanu, pri svim ispitanim koncentracijama (0.05-50 mM), tvori dimere u kojima je amidna NH skupina vezana na estersku a ne amidnu karbonilnu skupinu; što je neočekivano s obzirom da u čvrstom stanju **BTA Ile** tvori slagaline. Iz CD analize je vidljivo da u čvrstom stanju dolazi do formiranja slagalina s desnom helikalnom kiralnošću, što je prethodno poznato i iz rendgenskih struktura srodnih esterskih derivata BTA.

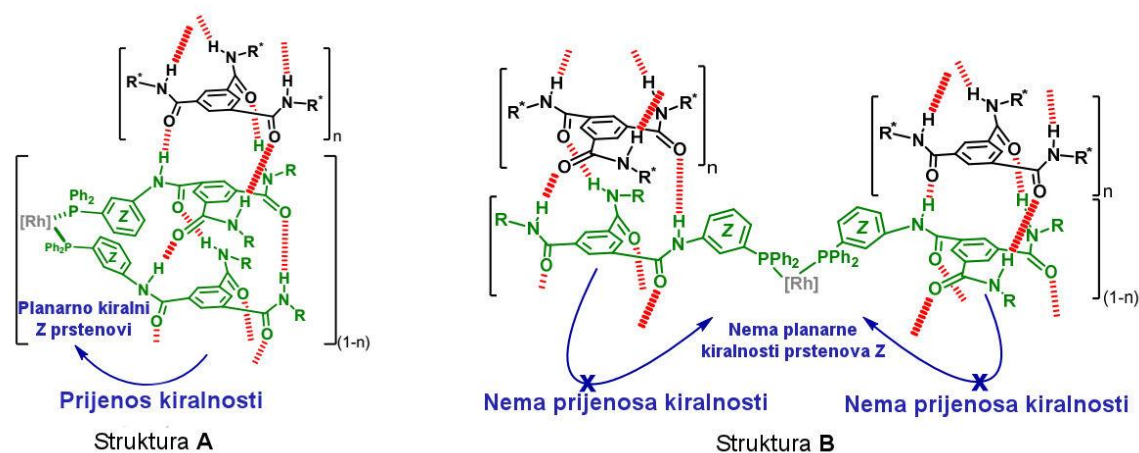


Slika 17. Supramolekulski polimer akiralnih monomera (lijevo) i karakteristični **BTA Ile** dimer (desno).

Autori su utvrdili da dolazi do parcijalne ugradnje **BTA Ile** u miješane agregate, dok su akiralni **BTA** i rodij uvijek potpuno ugrađeni u agregate. Kod slagalina bez Rh koje su topljive dolazi do kvantitativne ugradnje kiralnog monomera ispod 18% množine nakon čega se pojavljuju i signali karakteristični za dimer **BTA Ile**. Pošto su slagaline s rodijem netopljive lako se može karakterizacijom otopine i čvstih slagalina doći do njihovog sastava. Do kvantitativne ugradnje kiralnog komonomera dolazi kada je njegova množina ispod 25 %. Nakon toga povećanjem množine dolazi do platoa u količini ugrađenog **BTA Ile** koji odgovara 30 -50 % **BTA Ile** u slagalinama. Sav neugrađeni **BTA Ile** nalazi se u otopini u obliku dimera. Daljnjim povećanjem množine kiralnog monomera, iznad 1:1 dolazi opet do povećanja množine ugrađenog kiralnog monomera. Trendovi ugradnje kiralnog komonomera sa i bez rodija su vrlo slični, što ukazuje na to da koordinacija rodija ne utječe značajno na strukturu slagalina.

Proučena je struktura netopljivih slagalina s rodijem pomoću UV/Vis i FTIR spektroskopije. Unatoč različitom sastavu spektri svih netopljivih agregata su vrlo slični, s karakterističnim pikovima za asocijaciju u slagaline. Pošto su spektri vrlo slični razlike u selektivnosti se nisu mogle povezati s različitim modovima vezivanja u slagalinama.

Naposljetku su autori pomoću CD spektroskopije proučili topljive agregate bez rodija i netopljive s rodijem. Iz dobivenih mjerenja se usporedbom s literaturom moglo utvrditi da uz pristunost barem 25 % kiralnog monomera u polimerima dolazi do formiranja definiranih desno helikalnih struktura koje su posljedica nametanja kiralnosti **BTA Ile** monomera, koji u čvrstom stanju tvori helikalne agregate s desnom kiralnosti.

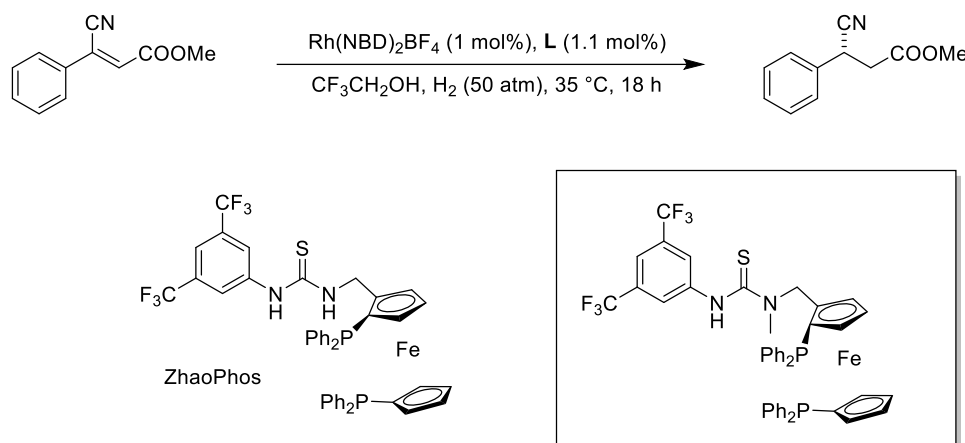


Slika 18. Agregati koji selektivno kataliziraju reakciju (lijevo, struktura **A**) i agregati sa većim udjelom kiralnih podjedinica koji imaju smanjenu selektivnost (desno, struktura **B**).

Selektivnost u reakcijama su autori mogli povezati sa strukturom agregata. Kod nižih omjera **BTA Ile** prema **BTA^{PPh₂}** selektivnost se može objasniti kao posljedica ukupne helikalnosti agregata; slagaline koji sadrže manje od jednog **BTA Ile** monomera na četiri **BTA^{PPh₂}** monomera nemaju sve međusobno istu helikalnost, zbog čega selektivnost značajno varira. Kod slagalina koje sadrže između jedne četvrtine i jedne polovine **BTA Ile** kiralnih monomera istu helikalnost, zbog čega je selektivnost približno jednaka. Kod većih omjera **BTA Ile** prema **BTA^{PPh₂}** pad selektivnosti se ne može objasniti različitom strukturom agregata ili razlikom u helikalnosti. Kao razlog pada selektivnosti predložen je različit način vezivanja Rh kada je viša koncentracija **BTA Ile** (slika 18). Kod strukture **A** dva susjedna difenilfosfinska prstena su dobro pozicionirani da keliraju jedan Rh centar. Predloženo je da u ovakvoj strukturi dolazi do prijenosa kiralnosti s polimera na prstenove **Z** i tako na katalitički centar. Kada je veća koncentracija kiralnog monomera manja je šansa da će se u slagalini jedan za drugim pronaći dva BTA liganda što onemogućuje koordinaciju Rh s BTA ligandima iz iste slagaline. Ako je Rh koordiniran sa BTA ligandima iz dvije različite slagaline kao u hipotetskoj strukturi **B**, u kojoj Rh funkcionira kao most između dvije odvojene slagaline, ne može doći do efikasnog prijenosa kiralnosti na katalitički centar.

Zhang i suradnici su 2018. objavili rad u kojem su razvili prvi katalitički sustav za učinkovito enantioselektivno hidrogeniranje β -cijano estera cimetne kiseline.⁵⁰ Autori su provodili katalizu pomoću svog katalizatora ZhaoPhos i njegovog analoga s blokiranom NH skupinom (slika 19). Iznenadujuće, bolje je rezultate dao ligand kod kojeg postoji mogućnost

formiranja samo jedne vodikve veze, što je bez presedana u području metal-organske katalize. S navedenim ligandom su autori proveli katalizu na cijelom nizu derivata beta cijano cimetne kiseline i u većini reakcija su dobili visoka iskorištenja i iznimno visoke selektivnosti. S priređenim ligandom su autori pristupili reakcijama sinteze farmaceutski značajnih kiralnih GABA derivata Prenagabalina, Phenibuta i Baclofena te su dobili odlična iskorištenja i selektivnosti od 98 %.

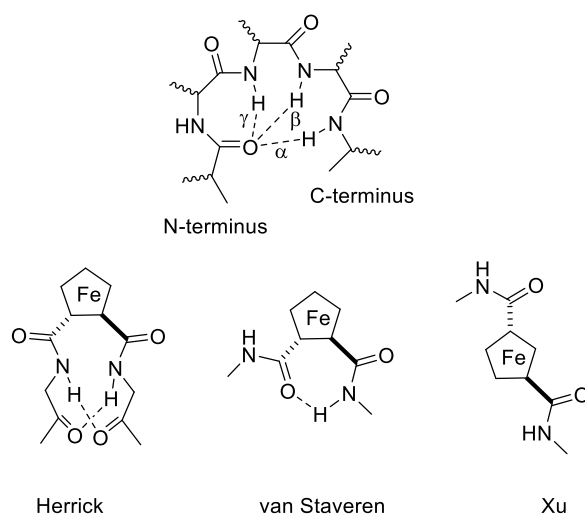


Slika 19. Ligandi ZhaoPhos (lijevo) i njegov analog s blokiranom NH skupinom (desno). Na vrhu slike se nalazi shema novorazvijene katalitičke reakcije.⁵⁰

2.2.4. Posredna indukcija kiralnosti

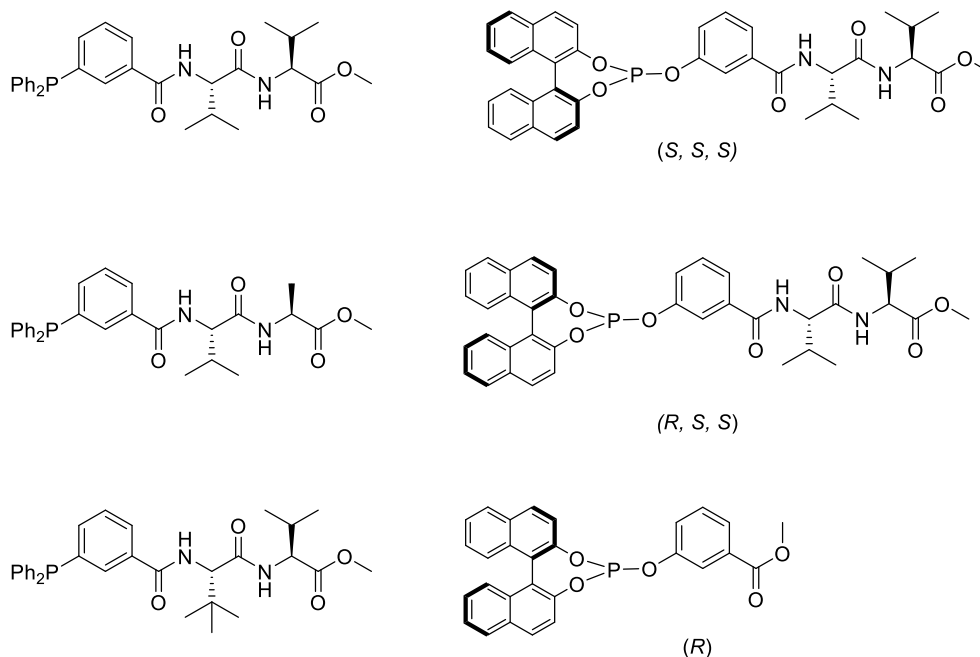
Sukladno klasičnom principu enantioselektivne katalize, za selektivnu reakciju je potrebno imati kiralnost što bliže reakcijskom središtu, kako bi se kiralna informacija mogla učinkovito prenijeti na supstrat.⁵¹ Pokazalo se da navedeno nije uvjet, kod katalizatora koji imaju mogućnost stvaranja nekovalentnih interakcija, moguće je kiralni centar smjestiti dalje od veznog mjesta za katalitički metal uz očuvanu selektivnost u reakciji. Navedeno se postiže prijenosom kiralne informacije u molekuli putem nekovalentnih interakcija do koordinacijske sfere metala, efektivno, formiranjem katalizatora prokiralna okolina metala postaje kiralna. Udaljavanjem kiralnog centra od metal vezujućeg dijela molekule olakšava se sinteza takvih liganada. Također, omogućeno je korištenje cijelog niza prirodno dostupnih izvora kiralnosti poput aminokiselina, što potencijalno značajno smanjuje troškove priprave liganada. Ovaj princip primijenjen je i u ovoj disertaciji, te će biti diskutiran u kasnijim dijelovima.

Kod liganada koji sadrže aminokiseline ili slične građevne jedinice mogu se uočiti neki specifični motivi vodikovih veza u kompleksu. Ukoliko je karbonilna skupina koja tvori vodikovu vezu bliže N-terminusu peptida smjer je definiran kao $N \rightarrow C$, dok je u suprotnom slučaju $C \rightarrow N$. Ovisno o veličini prstena koji nastaje vodikovom vezom u $N \rightarrow C$ smjeru se mogu definirati γ -okret (sedmeročlani prsten), β -okret (deseteročlani prsten) i α -uzvojnica (trinaesteročlani prsten) (**slika 20**). Obrnuti okreti, u $C \rightarrow N$ smjeru postoje ali su značajno rjeđi i manje stabilni. Ovi motivi se vrlo često ostvaruju kroz interakciju dvaju liganada u kompleksu zbog čega ih se često opisuje terminologijom koja je preuzeta iz područja ferocenskih peptida, jer mnogi supramolekulski kompleksi tvore strukture analogne upravo ferocenskim peptidima. Te konformacije se nazivaju Herrickova (β -okret), van Staverenova (γ -okret) i Xuova (nema vodikove veze) konformacija (**slika 20**). Ukoliko su vodikove veze slabe tada će se u otopini nalaziti smjesa različitih konformacija koje prelaze iz jedne u drugu. Značaj Herrickove strukture je u tome što su vodikove veze u njoj dovoljno stabilne da omogućuju izolaciju samo jednog konformera bez njegove interkonverzije u otopini.⁵²



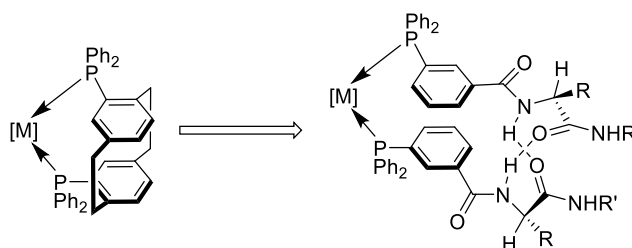
Slika 20. Različite vrste okreta u peptidima (gore) i analogne konformacije u ferocenskim peptidima (dolje).

Breit i suradnici su priredili supramolekulske dipeptidne analoge PhanePhos liganda koje su koristili u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja modelnih supstrata.⁷ Priređene su dvije vrste liganada (**slika 21**). Aminokiselinski dipeptidni trifenilfosfinski ligandi, sastoje se od kiralnog dipeptida, u kojem je slobodna karboksilna skupina zaštićena metilnim esterom i *meta* trifenilfosfinske kiseline kao veznim mjestom za metal.



Slika 21. Aminokiselinski ligandi kod kojih dolazi do posredne indukcije (lijevo) i modificirani aminokiselinski ligandi s aksijalno kiralnim fosfitom (desno).

Autori su očekivali da bi zbog mogućnosti ostvarivanja vodikovih veza u ovoj vrsti liganada moglo doći do indukcije novog elementa helikalne kiralnosti slaganjem dvaju *meta* supstituiranih fenilnih prstenova (**slika 22**). Da se kompleks vjerojatno formira s ovakvim geometrijskim značajkama autori su potvrdili kristalizacijom platinskog kompleksa jednog od priređenih liganda, u kojem je potvrđeno postojanje vodikovih veza i slaganje fenila u konformaciju koja nalikuje PhanePhos ligandu.

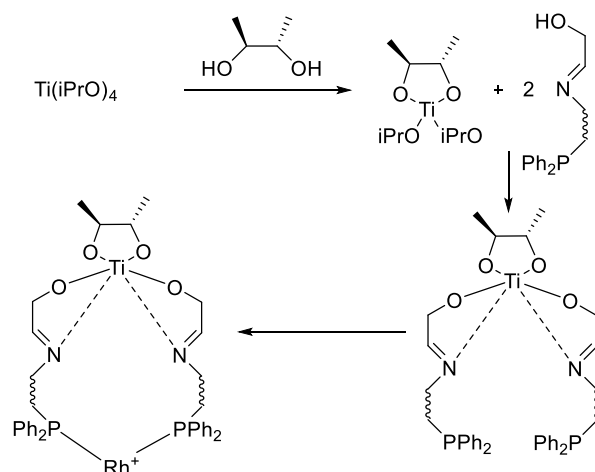


Slika 22. PhanePhos ligand (lijevo) i očekivan struktura supramolekulskih analoga PhanePhos liganda koje su priredili Breit i suradnici.

U reakcijama enantioselektivnog hidrogeniranja na N-acetil dehidroamino kiselinama i dimetil itakonatu **S3** je ostvarena umjerena selektivnost u katalitičkim reakcijama (maksimalni *e.e.* = 51 %). Druga vrsta liganada sadrži kiralni binolni fosfit kao ligand za vezanje katalitičkog

metala, smještanjem kiralnosti direktno u koordinacijsku sferu metala, očekivano je porasla selektivnost u reakcijama (maksimalni $ee = 99\%$, dvostruka indukcija) (**slika 21**).

Važan primjer principa posredne indukcije dali su van Leeuwen i suradnici koji su priredili supramolekulske koordinacijske komplekse koji sadrže izvor kiralnosti čak 13 Å udaljen od reakcijskog središta.⁵³ U ovom radu autori su prvi puta primjenili kiralni aditive koji se ne koordiniraju direktno na katalitički metal (Rh), niti su kovalentno vezani za ligand, kako bi inducirali kiralnost u prokiralnoj koordinacijskoj sferi katalitički aktivnog metala. Priređeni su kompleksi koji se sastoje od fosfinskih Schiffovih baza, kiralnih diola, titana kao strukturnog metala i rodija kao katalitičkog metala (**slika 23**). Navedeni se kompleksi mogu sintetizirati *in situ* jednostavnim miješanjem svih potrebnih komponenti što omogućuje laku sintezu velikog broja različitih kompleksa. Autori su priređene komplekse primjenili u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja fenilacetamidoakrilata **S2** i dobivena je maksimalna selektivnost od 92 % *e.e.* uz kvantitativno kemijsko iskorištenje. Kiralna informacija se u priređenim kompleksima prenosi kroz čak 10 ili više veza. Prilikom formiranja kompleksa dolazi do indukcije novog elementa kiralnosti slaganjem dvaju disupstituiranih fenila iz trifenilfosfina koji je udaljen 13 Å od diola koji je izvor kiralne informacije. Navedeni prijenos kiralnosti se odvija isključivo putem nekovalentnih interakcija te vrlo efektivno demonstrira mogućnosti neposredne indukcije kiralnosti.

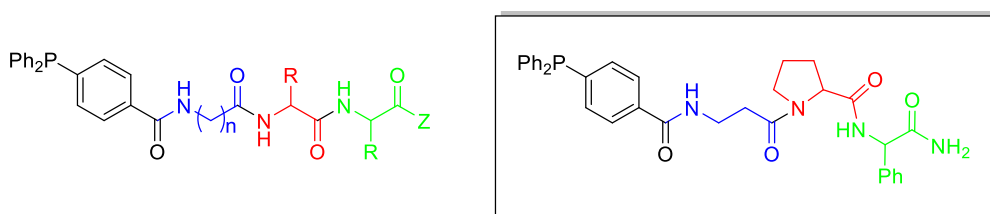


Slika 23. Shema konstrukcije ligandata s Ti kao strukturnim i Rh kao katalitičkim metalom

U našem laboratoriju, Kokan i suradnici objavili su nekoliko radova s ligandima kod kojih dolazi do neposredne indukcije kiralnosti te njihovom primjenom u reakcijama

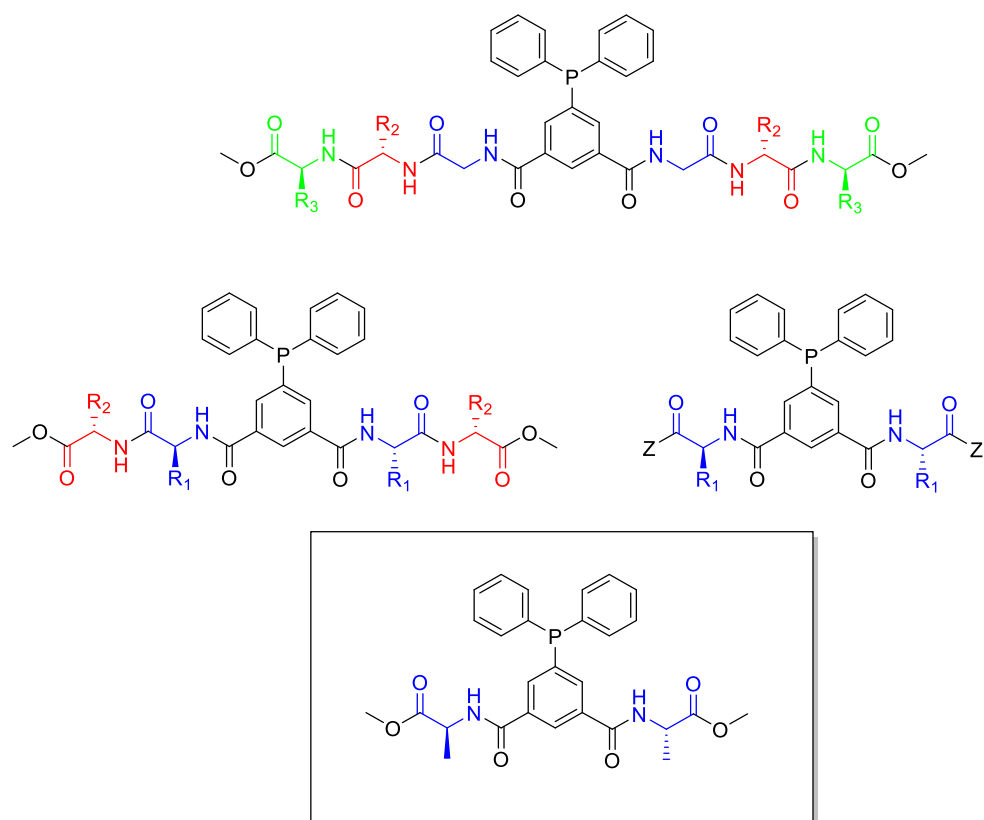
enantioselektivnog hidrogeniranja modelnih supstrata.⁵⁴ Ovi radovi predstavljaju direktne prethodnike rada u ovoj disertaciji.

2012. godine Kokan i suradnici su objavili rad u kojem su priredili esterske i amidne tripeptide s *p*-trifenilfosfinskom kiselinom kao veznim mjestom za metal (**slika 24**).⁵ Ligandi su priređeni standardnim postupcima otopinske sinteze peptida, uz uvođenje fosfina u posljednjem koraku. S dobivenim ligandima su *in situ* priređeni rodijevi kompleksi i provedene su reakcije enantioselektivnog hidrogeniranja metil-2-acetamidoakrilata. U većini reakcija dobivena su visoka do kvantitativna kemijska iskorištenja nakon dva sata reakcije pri sobnoj temperaturi. Dobivene selektivnosti su bile niske do umjerene, s najboljim rezultatom dobivenim s Lig-βAla-Pro-Phe-NH₂ ligandom (68 % *e.e.*). Rezultati pokazuju snažnu ovisnost selektivnosti u katalizi o supstituentima udaljenim od katalitičkog metala, što ukazuje na značaj posredne indukcije u dizajnu katalizatora.



Slika 24. Tripeptidni fosfinski ligandi, opća struktura (lijevo) i najselektivniji ligand βAla-Pro-Phe-NH₂ (desno).

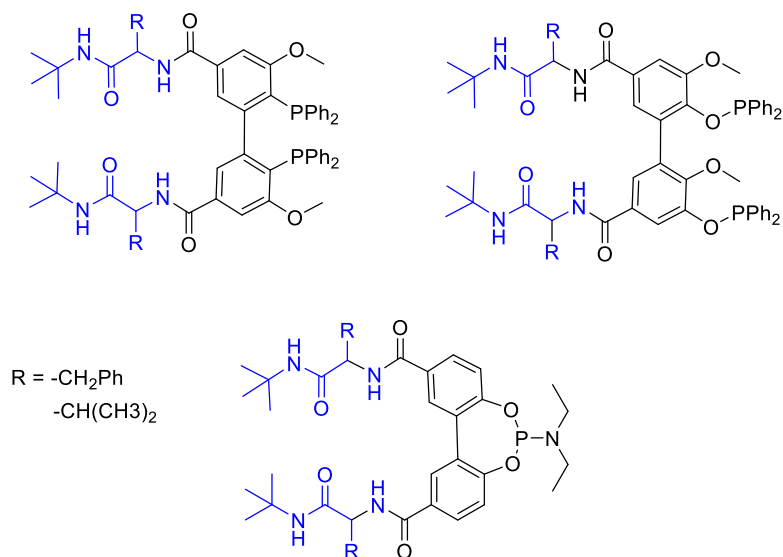
Slijedeće 2013. godine su Kokan i suradnici priredili niz peptidnih derivata 5-(difenilfosfanil)izoftalne kiseline koje su primjenili kao monodentatne ligande u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja 2-acetamidoakrilata **S1** i (*Z*)-α-acetamidocinamata **S2**.⁴ Kao i kod prethodno spomenutih liganada i ovdje dolazi do manifestacije principa posredne indukcije, a izvor kiralnosti su aminokiseline koje putem vodikovih veza među ligandima tu kiralnu informaciju prenose do reakcijskog središta. Priređeni su mono-, di- i tripeptidni fosfini s terminalnim esterskim ili amidnim skupinama (**slika 25**). Najbolji rezultat je dobiven s mono-peptidnim simetričnim ligandom koji je supstituiran metilnim esterom alanina (84 % *e.e.*).



Slika 25. Ligandi od Kokana i suradnika s *dimeta*-supstituiranim trifenilfosfinom.

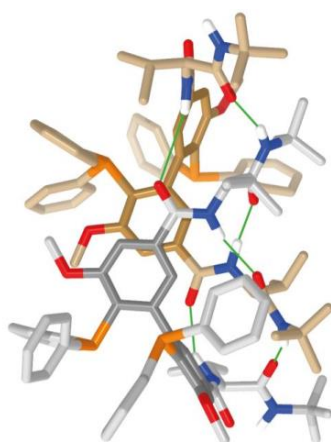
2014. godine je objavljen rad u kojem su prethodno opisani monodentatni ligandi međusobno povezani poveznicama različitih rigidnosti i duljina u bidentatne ligande. Ligandi su primjenjeni u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja α,β -nezasićenih aminokiselina (**S1**, **S2**) i postignuta je dobra selektivnost od 81 % *e.e.*³

Schotes i suradnici su 2019. godine objavili dva rada u kojima na novi način primjenjuju princip posredne indukcije.^{55,56} Autori su priredili ligande koji se sastoje od kiralnog aminokiselinskog selektora i bifenilnog fosfornog veznog mjesta za metal (**slika 26**).



Slika 26. Tri klase bifenilnih liganada Schlotesa i suradnika, dio molekule koji ima funkciju kiralnog selektora je plave boje.^{55,56}

Takozvani selektor je amidni aminokiselinski supstituent koji može stvarati vodikove veze. Utvrđeno je da zbog vodikovih veza selektora neki od bifenilnih liganada postoje u obliku jednog jedinstvenog rotamera, tj. da je zakočena rotacija oko jednostruke fenil-fenil veze u otopini. U dobivenim kristalnim strukturama glicinski i alaninski ligandi su dimeri međusobno povezani vodikovim vezama među lancima u različitim molekulama i aromatskim slaganjem jednog od fenila iz bifenila (**slika 27**).

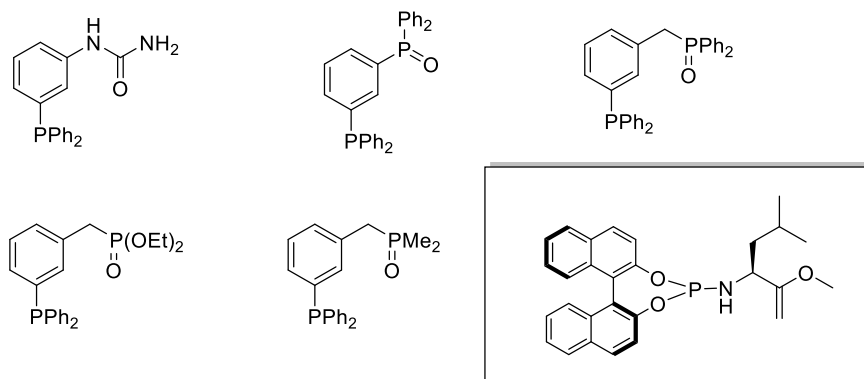


Slika 27. Kristalna struktura dimera povezanog unakrsnim vodikovim vezama.⁵⁴

Zanimljivo je da prilikom formiranja ovoga dimera nastaje samo jedan od dva moguća izomera, tj. dolazi do spontane desimetrijacije kod dijela derivata, dok kod drugih postoji

snažna preferencija za jednim rotamerom. Navedeno je posljedica efekta selektora čija kiralna informacija određuje aksijalnu kiralnost na bifenilnim specijama. Da u otopini zaista postoji dimer kao u kristalnoj strukturi je potvrđeno dodatnim NMR pokusima u kojima su snimljene smjese dvaju različitih liganada. Kod takvih smjesa dolazi do formiranja homo i hetero dimera, što je u ^{31}P NMR spektru vidljivo kao poduplavanje signala, naime homo dimeri imaju samo dva signala jer su C2 simetrični dok hetero dimeri imaju četiri zbog nedostatka simetrije. Kod derivata kod kojih su prisutna dva različita rotamera u otopini jedan rotamer stvara dimere dok drugi postoji kao monomer. Naposljetku autori su primijenili ligande u rodijem kataliziranoj reakciji enantioselektivnog hidrogeniranja α,β -nezasićenih aminokiselina (**S1**, **S2**) i dimetil itakonata (**S3**). Dobiveni su vrlo dobri rezultati s najboljom selektivnošću od 92 % *e.e.* koji dalje potvrđuju formiranje geometrijski definiranog dimera čiju kiralnost diktira selektor putem nekovalentnih interakcija.

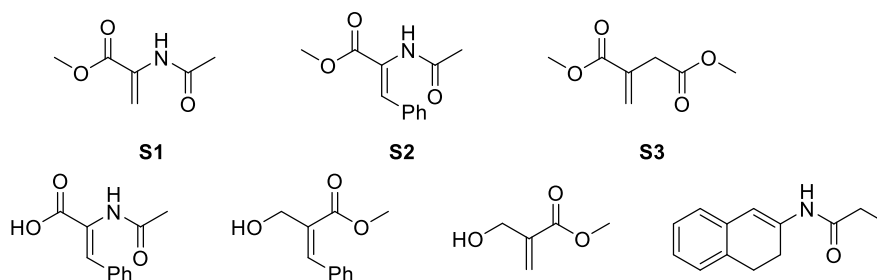
Daubignard i suradnici dizajnirali su ligandni sustav koji se sastoji od bisfosfinskih monoksida i fosfoamiditina koji se s rodijem samoudružuju u supramolekulski kompleks, povezan vodikovim vezama koji je upotrebljiv za reakcije enantioselektivnog hidrogeniranja (**slika 28**).⁵⁷



Slika 28. Katalitički supramolekulski kompleksi se sastoje od jednog od pet trifenilfosfina i fosfoamiditina (u okviru).

U ranijim radovima su autori pokazali kako je moguće primijeniti racionalni dizajn za optimizaciju katalizatora. Autori su proveli *in silico* mutacije s ciljem osnaživanja vodikovih veza između liganda i supstrata u korištenom sustavu pomoću DFT kalkulacija.⁵⁸ Autori su zaključili da bi zamjenom uree s fosfin oksidom kao akceptorom vodikove veze mogli ostvariti snažniju interakciju s supstratom, što bi moglo doprinijeti brzini i selektivnosti reakcije. Navedeno se pokazalo točnim jer je novi optimirani katalizator imao bolju selektivnost

(povećanje sa 96 % *e.e.* na 99 % *e.e.*) i značajno veći TOF (povećanje sa 875 na 3644). U svom daljnjem radu autori su primjenili ovu vrstu kompleksa na razne supstrate za enantioselektivno hidrogeniranje te su utvrdili da su odlični katalizatori za supstrate koji sadrže hidroksilne skupine (slika 29).⁵⁷



Slika 29. Supstrati korišteni u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja s Daubignardovim supramolekulskim ligandima.⁵⁷

U ovim radovima su autori pokazali značaj racionalnog dizajna novih liganada koji se kod supramolekulskih vrsta može provoditi optimizacijom nekovalentnih reakcija između liganada tj. liganda i supstrata. *In silico* pristup omogućuje efikasniji dizajn novih katalizatora u kraćem vremenu i s manje troškova jer smanjuje potrebu za uobičajenim pristupom pokušaja i pogreške. Isti autori su također pokazali kako su vodikove veze od presudne važnosti za ostvarivanje visoke razine selektivnosti. Naime, prilikom reakcije dolazi do umetanja hidroksilne skupine supstrata u vodikovu vezu između dva liganda, stvarajući dvije vodikove vezne interakcije. Postojanje ovakvog kompleksa su autori potvrdili *in situ* NMR mjerenjima. Autori predlažu da se hidrogeniranje kod ovakve vrste supramolekulskih katalizatora odvija putem mehanizma ključa i brave, prilikom kojeg dolazi do formiranja više vodikovih veza sa različitim intermedijerima u reakcijskom putu.⁵⁹

2.3. Molekulski prekidači

Molekulski prekidači su najjednostavniji oblik molekulskih strojeva i funkcioniraju analogno mehaničkim prekidačima. Osnovno svojstvo koje mora posjedovati molekulski prekidač je sposobnost postojanja molekule u dva stanja, takozvana bistabilnost, koja mogu prelaziti iz jednog u drugo potaknuta vanjskim podražajem. Najčešći podražaji koji mogu izazvati promjenu prekidača iz jedno u drugo stanje su svjetlost, toplina, tlak, magnetska ili električna polja, promjena pH ili kemijske reakcije.⁶⁰ Molekulski prekidači su relevantni za proces

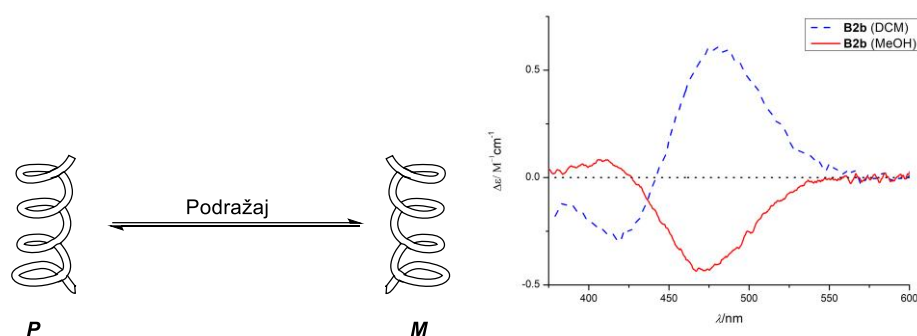
minijaturizacije tehnologije i razvoj materijala za pohranu podataka na molekulskoj razini. Osim spomenutog molekularni prekidači se mogu koristiti kao senzori, kada je cilj prema odzivu prekidača dobiti informaciju o podražaju koji ga je izazvao.

Najosnovniji i najpoznatiji primjer molekularnog prekidača su pH indikatori. Promjena njihovog stanja obuhvaća promjenu boje u vidljivom području potaknutu protoniranjem tj. deprotoniranjem indikatora. Navedena je promjena reverzibilna i omogućuje primjenu molekularnog prekidača kao senzora za pH okoline.

Za molekularne prekidače su osobito privlačni takozvani fotoreverzibilni spojevi kojima se prijelaz iz jednog u drugo stanje može potaknuti ozračivanjem svjetlošću određene valne duljine. Najčešće reakcije koje omogućuju fotokemijske prekidače su *cis-trans* izomerizacija, fotociklizacija, fotoinduciran transfer elektrona i keto-enolna tautomerija.⁶⁰

2.3.1. Kirooptički prekidači

Podvrsta molekularnih prekidača su kirooptički prekidači kod kojih dolazi do promjene kiralnosti koja se najčešće detektira interakcijom sa polariziranim svjetlom tj. kirooptičkim metodama poput CD ORD (optička rotacijska disperzija) spektroskopije. Kirooptički prekidači mogu biti molekule ili agregati koje na podražaj reagiraju promjenom svoje molekularne tj. supramolekularne kiralnosti (slika 30).



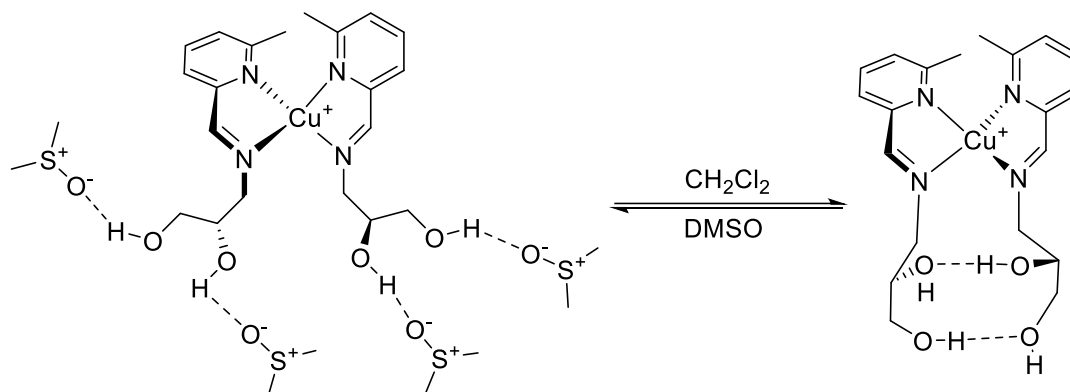
Slika 30 Skica promjene helikalne kiralnosti kao posljedice vanjskog podražaja (lijevo), primjer detekcije promjene stanja pomoću CD spektroskopije kod kirooptičkog prekidača **B2b** iz ove disertacije (desno).

Značajno područje primjene kirooptičkih prekidača je dizajn senzora za detekciju različitih vrsta kiralnih ili akiralnih analita. Kirooptički prekidači potencijalno omogućuju detekciju različitih analita pomoću istog senzora, ukoliko navedeni senzor tvori različite vrste agregata s svakim od svojih meta. Također zbog specifičnosti supramolekulskih struktura koje mogu nastati moguće je uz detekciju analita dobiti i informacije o nekim njihovim svojstvima poput oksidacijskog stanja. Velik interes i potencijal postoji u primjeni kirooptičkih prekidača kao katalizatora u enantioselektivnim reakcijama. Molekulski prekidač koji učinkovito i selektivno katalizira neku reakciju ima mogućnost promjene svoje kiralnosti vanjskim podražajem, što bi omogućilo sintezu oba enantiomera produkta sa samo jednim katalizatorom na kontroliran način.⁶¹

Otapalo je od ključne važnosti kod proučavanja kirooptičkih pojava, osobito kod supramolekulskih agregata. Utjecaj otapala se očituje kroz tri svojstva: kiralnost, polarnost i aktivna koagregacija. Ukoliko je otapalo kiralno može doći do prijenosa te kiralnosti na specije koje su u njemu otopljene, tj. kiralno otapalo može inducirati kiralnost u vrsti (molekuli, agregatu) koja intrinzično nije kiralna. Polarnost može imati značajan utjecan na kiralnost jer određuje intermolekularnu orijentaciju specija u otopini. Ukoliko otopljeni spoj ima polaran i nepolaran dio, može doći do promjene kiralnosti u ovisnosti o polarnosti otapala. Aktivnom koagregacijom samo otapalo sudjeluje u formiranju supramolekulskog agregata te nastaju miješani agregati.⁶²

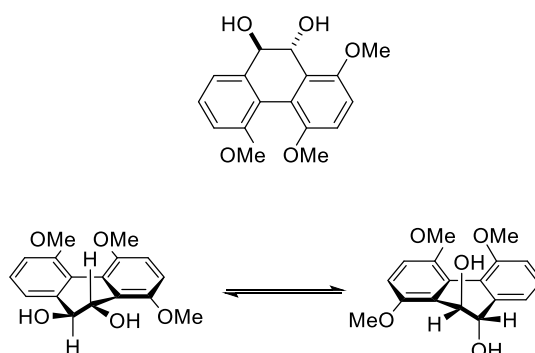
Hutin i Nitschke su opisali pojavu inverzije kiralnosti bakrovog kompleksa promjenom otapala. Autori su priredili Cu kompleks s kiralnim ligandima čija se kiralnost prenosi u koordinacijsku sferu metala.⁶³ Navedeni kompleks u metanolu egzistira kao 1:1 smjesa *P* i *M* diastereomera, što je vidljivo iz ¹H i ¹³C NMR spektara u kojima postoje dva seta signala te CD spektra u kojem nije bilo pika pri karakterističnoj valnoj duljini od 475 nm pri kojoj se nalazi MLCT (engl. *metal to ligand charge transfer*) vrpca. Za razliku od metanola spoj u DKM-u postoji kao samo jedan izomer, čak i pri sniženim temperaturama (183 K), što je vidljivo po samo jednom setu NMR signala te po značajnom CD piku pri 475 nm. U DMSO otopini NMR spektri također pokazuju dva seta signala, ali dolazi do pomaka ravnoteže u korist *M* diastereomera (20% suvišak). Zanimljivo je da je u većinski izomer prisutan u DMSO-u suprotne kiralnosti (*M*) od izomera koji je prisutan u DKM (*P*). Autori su predložili da kompleks u nepolarnim otapalima ima konformaciju koja sadrži intramolekulske vodikove veze,

favorizirajući strukturu *P* kiralnosti, dok u otapalima koja mogu formirati vodikovu vezu dolazi do interakcije hidroksilnih skupina kompleksa s molekulama otapala, što favorizira formiranje *M* izomera (**slika 31**)



Slika 31. Prijedlog konformacijske promjene koja se događa promjenom iz DKM u DMSO.⁶³

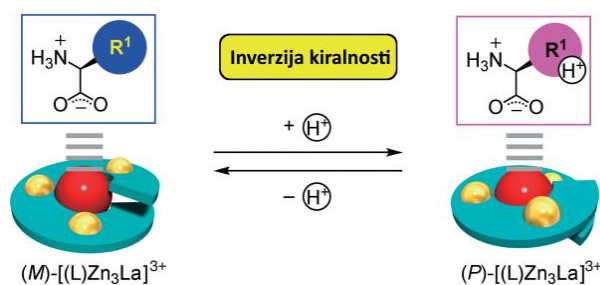
Reichert i Breit su razvili molekularni kirooptički prekidač čiju kiralnost mogu kontrolirati promjenom otapala.⁶⁴ Autori su proučavali prirodni policiklički spoj FD-594 koji poprima različite konformacije u nepolarnim i polarnim otapalima koje međusobno imaju suprotnu heličnost. Inspirirani ovim primjerom autori su htjeli prirediti umjetan analog FD-594 koji bi imao minimalnu što jednostavniju strukturu a zadržao svojstva otapalom kontroliranog molekulskog prekidača. Sintetizirani su modelni sustavi koji sadrže 9,10-dihidrofenantrenski kostur i odabran je metoksi supstituiran derivat kao reprezentativan analog (**slika 32**). Priređeni spoj u *n*-heksanu ima pozitivan CD pik koji se otapanjem spoja u metanolu u potpunosti invertira kao posljedica konformacijske promjene koja uključuje inverziju centralnog heliksa.



Slika 32. 9,10-dihidrofenantrenski kirooptički prekidač (gore) i predložena konformacijska promjena koja se događa prilikom otapanja spoja u heksanu tj. metanolu (dolje).

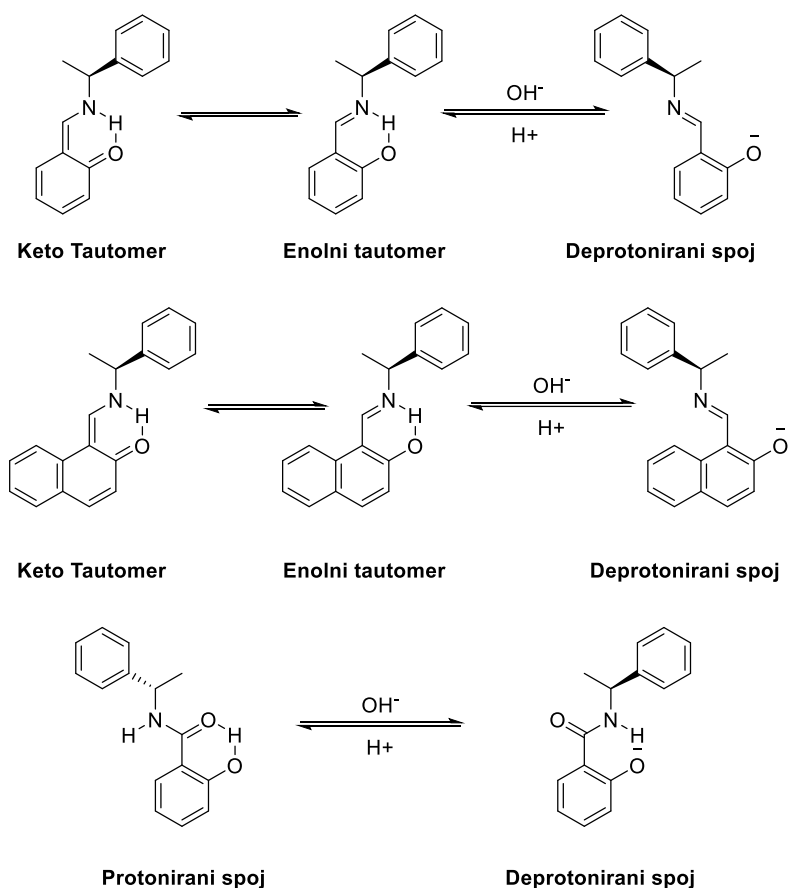
pH tj. dodatak kiseline ili baze se često primjenjuju kao signal u kirooptičkim prekidačima. Prilikom protoniranja ili deprotoniranja neke specije vrlo često se mijenja konformacija spoja ili agregata, posebno ako su vodikove veze primarna nekovalentna interakcija dolazi do promjene u njihovom rasporedu što često posljedično mijenja kiralnost.

Sairenji i suradnici priredili su kiralan oligooksimski kompleks s lantanom $[(\text{Ligand})\text{Zn}_3\text{La}]^{3+}$ čiju kiralnost određuje koordinacija s aminokiselinama (**slika 33**).⁶⁵ Prilikom koordinacije kompleksa s alifatskim aminokiselinama inducira se pozitivan CD signal koji odgovara *M* heliksu, naprotiv koordinacijom s aromatskim aminokiselinama induciran je pozitivan CD signal koji odgovara *P* heliksu. Ukoliko se na lantan koordinira aminokiselina s kiselinom u bočnom ogranku moguće je regulirati heličnost kompleksa protoniranjem i deprotoniranjem. Autori su pokazali da koristeći *L*-cisteinsku kiselinu (cistein s oksidiranim bočnim ogrankom) mogu reverzibilno mijenjati heličnost kompleksa, koja se očituje inverzijom CD signala.



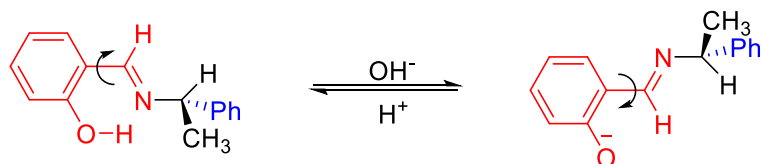
Slika 33. Oligooksimski kompleksi čiju se kiralnost može kontrolirati protoniranjem.⁶⁵

Shen i suradnici⁶⁶ su opisali kirooptičke prekidače kod kojih se promjena ostvaruje rotacijom oko jednostruke C-C veze. Prekidači su kiralne Schiffove baze ili analog salicilamida (**slika 34**) kod kojih dolazi do konformacijske promjene prilikom dodatka baze. Navedena konformacijska promjena obuhvaća promjenu kiralnosti koja se očituje inverzijom CD spektra. Promjena je reverzibilna i moguće je povratiti početnu konformaciju dodatkom kiseline te ne dolazi do degradacije signala prilikom velikog broja ciklusa protoniranja i deprotoniranja.



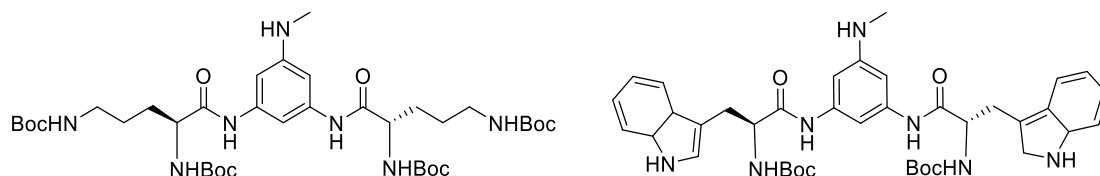
Slika 34. Kirooptički prekidači koje su priredili Shen i suradnici. Schiffove baze (gornja dva reda) mogu postojati u dvije tautomerne forme. Salicilamid na analogan način funkcionira kao prekidač i ne može tautomerizirati (donji red).⁶⁶

Autori su istražili mehanizam konformacijske promjene TDDFT (engl. *Time-dependent density-functional theory*) računima te su zaključili da prilikom deprotoniranja OH skupine dolazi do rotacije C-C jednostruke veze između fenila i ostatka molekule kako bi se formirala nova vodikova veza koja stabilizira deprotoniranu konformaciju i ima suprotno orijentirane fenilne kromofore, što je uzrok inverzije u CD spektru (**slika 35**).



Slika 35. Rotacijom oko jednostruke veze dolazi do suprotne međusobne orijentacije dvaju fenila, što je uzrok inverzije u CD spektru.

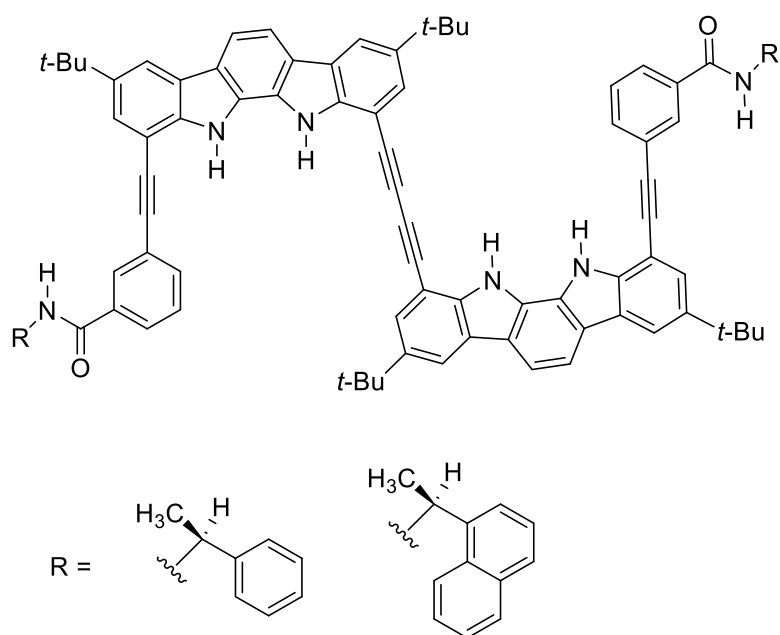
Paikar i suradnici su pokazali da i benzentriskarboksiamidi (BTA) mogu djelovati slično kao kirooptički prekidači.⁶⁷ Autori su priredili BTA derivate koji sadrže Boc zaštićene aminokiseline *L*-lizin ili *L*-triptofan (**slika 36**). BTA *L*-lizin se u metanolnoj otopini samoudružuje u dugačke nitaste agregate s P helikalnošću, što je vidljivo iz pozitivnog Cottonovog efekta koji se može povezati s desnim heliksom. Prilikom dodatka HCl u otopinu BTA *L*-lizin-a dolazi do inverzije u jednodimenzionalnom supramolekulskom polimeru koji poprima suprotnu M heličnost, što se očituje i u CD-u po negativnom Cottonovom efektu. Navedena inverzija se ne događa s BTA *L*-triptofan derivatom u čijem CD spektru ne dolazi do značajne promjene dodatkom kiseline. Autori su pomoću FE-SEM-a mogli vidjeti kod BTA *L*-lizin-a dolazi do formiranja desno orijentiranih zapetljanih vlakana u metanolu te da dolazi do nastanka suprotno orijentiranih vlakana nakon dodatka HCl. S obzirom da autori ne spominju reverzibilnost procesa inverzije ovaj sustav zapravo ne funkcionira kao molekularni prekidač, no pokazuje da postoji funkcionalna osnova za konstruiranje prekidača pomoću BTA.



Slika 36. BTA *L*-lizin (lijevo) i BTA *L*-triptofan (desno).

Suk i suradnici su priredili kiralne dimere indolokarbazola kojima je moguće invertirati helikalnost vezanjem aniona (**slika 37**).⁶⁸ Indokarbazoli pripadaju skupini spojeva koji se nazivaju foldameri, što su aciklički oligomeri koji formiraju uređene strukture stabilizirane nekovalentnim interakcijama i često se koriste kao modelni spojevi za proučavanje smatanja proteina. Neki od takvih spojeva formiraju helikalno kiralne strukture i dobri su kandidati za dizajn molekularnih prekidača jer mogu postojati u razmotanoj i smotanoj konformaciji koja ovisi o okolini a mogu imati i sposobnost promjene između lijeve i desne helikalno kiralne konformacije. Priređeni spojevi imaju CD spektre čiji je intenzitet vrlo ovisan o otapalu u kojem se nalaze i u svim proučavanim otapalima imaju negativan Cottonov efekt s maksimumom pri 375 nm. Negativan Cottonov efekt se u ovoj klasi spojeva može povezati s *M* heliksom. Kiralnost heliksa određena je kiralnošću terminalnih kiralnih skupina što su autori i pokazali priredivši derivate s skupinama suprotne kiralnosti koji su imali invertirane CD spektre. Zanimljivo je da je moguće reverzibilno invertirati helikalnu kiralnost vezanjem sulfatnog

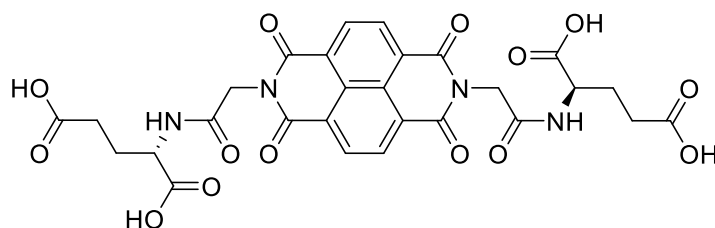
aniona čime je funkcionalno ostvaren kirooptički prekidač čije se stanje može regulirati koordinacijom aniona.



Slika 37. Kiralni dimeri indokarbazola.⁶⁸

Goskulwad i suradnici su dizajnirali supramolekulski sustav osjetljiv na različite podražaje (pH i temperatura). Autori su sintetizirali naftalendiimidni *L*-glutamat (**NDI-L-Glu**) koji se samoudružuje u supramolekulske aggregate u fiziološkim uvjetima (**slika 38**).⁶⁹ **NDI-L-Glu** u fiziološkim uvjetima postoji kao smjesa lijevo i desno orijentiranih heliksa na čiju kiralnost i međusoban omjer vrlo snažno utječe promjena uvjeta. Kisela okolina favorizira nastajanje lijevih heliksa dok bazni uvjeti snažno favoriziraju formiranje desnih heliksa; navedena pojava može poslužiti kao model mehanizma zaraze TMV virusa (engl. *Tobacco mosaic virus*). Autori su proveli CD mjerenja pri različitim pH vrijednostima u Robinson-Britton puferu. Pri pH 7 dobiveni CD spektar ukazuje da samoudruživanjem nastaju racemični agregati tj. da su jednako zastupljeni lijevi i desni supramolekulski heliksi što potvrđuju i TEM mjerenja u kojima su vidljiva obje vrste heliksa. Pri pH 9 dolazi do preferencijalnog formiranja desnih heliksa dok se pri pH 3 formiraju suprotni lijevi heliksi, što se može zaključiti iz suprotnih CD spektara pri pH 3 i 9 te iz TEM mikrografa kojima se mogu vizualizirati različiti heliksi. Vrlo zanimljiva je pojava da se lijevo orijentirani heliksi koji nastaju pri pH 3 povećanjem temperature razmataju te pri 60 °C dolazi do potpunog smanjenja intenziteta u CD spektru. Daljnjim zagrijavanjem na 70 °C dolazi do formiranja desnih heliksa te do pojačanja

signala zagrijavanjem na 80 °C. Ekvivalentna pojava odvija se i zagrijavanjem pri pH 9, tj. dolazi do inverzije iz desno u lijevo orijentirane helikse. Daljnjim zagrijavanjem na 90 °C dolazi do nestajanja CD signala, što upućuje na raspad supramolekulskih agregata. Navedene pojave se mogu objasniti činjenicom da je **NDI-L-Glu** pri fiziološkom pH *zwitterion*, dok u kiselim uvjetima dolazi do interakcije protona s amino skupinom glutamata što uzrokuje nastajanje mreže vodikovih veza koje stabiliziraju lijevi heliks. S druge strane u baznim uvjetima dolazi do narušavanja mreže vodikovih veza te do pojave elektrostatskog odbijanja među deprotoniranim skupinama, što favorizira nastajanje desnog heliksa.



Slika 38. **NDI-L-Glu** formira supramolekulske agregate čija se kiralnost može kontrolirati s pH i temperaturom.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Za sintezu su korištene kemikalije kupljene od komercijalnih dobavljača bez daljnjeg pročišćavanja. Reakcije su provedene u običnom staklenom posuđu i praćene TLC-om na silikagel 60 F₂₅₄ pločama i detektirane pomoću UV lampe (254 nm). Pročišćavanje sirovih produkata izvršeno je automatiziranom flash kromatografijom s UV detektorom (254 nm) i predpakiranim kolonama (silika, RediSep). Za reakcije je korišten mikrovalni reaktor (CEM Discover).

NMR spektri dobiveni su na spektrometrima koji rade na 300,13 ili 600,13 MHz za ¹H, 75,47 ili 150,92 MHz za ¹³C i 242,93 MHz za ³¹P jezgre. Kemijski pomaci, δ / ppm, pokazuju odstupanje od unutarnjeg standarda tetrametilsilana (TMS) za ¹H NMR, H₃PO₄ (85%) za ³¹P NMR, ili zaostali signal otapala za ¹³C NMR (77,16 ppm za CDCl₃). Konstante sprege, J , dane su u Hz. Maseni spektri izmjereni su na HPLC-MS sustavu s 6410 masenim spektrometrom s trostrukim kvadrupolom, koji djeluje u pozitivnom ESI modu. Maseni spektri visoke rezolucije dobiveni su na MALDI TOF-TOF instrumentu pomoću CHCA matrice. UV-Vis spektri snimljeni su na spektrofotometru, a CD spektri snimljeni su na spektropolarimetru u 0,1 cm ili 1 cm kvarcnim Suprasil kivetama. Osnovne otopine izoliranih spojeva pripremljene su za UV-Vis i CD mjerenja liganda (oko 4×10^{-3} M u DKM) i Pt kompleksa (oko 2×10^{-3} M u DKM), dok su Rh kompleksi pripremljeni *in situ* (oko 1×10^{-3} M u DKM). Izmjerena apsorbanacija A (UV-Vis) preračunata je u koncentracijski neovisan ϵ [mM⁻¹ cm⁻¹] pomoću Lambert-Beer-ove jednadžbe. Izmjerena eliptičnost θ (°) (u CD-u) prevedena je u koncentracijski neovisan $\Delta\epsilon$ [M⁻¹ cm⁻¹] kroz odnos $\Delta\epsilon = \theta / b \times 32982 \times c$, gdje je b [cm] duljina puta i c [mM] je koncentracija. Infracrveni spektri izmjereni su u krutom stanju (KBr pastila) i u otopini (KBr kiveta, DKM, $c = 20$ -40 mM).

Katalitičke reakcije na sobnoj temperaturi izvedene su korištenjem reaktora za paralelno izvođenje reakcija s 12 reakcijskih posuda. Kao supstrati korišteni su komercijalno dostupan metil-2-acetamidoprop-2-enoat (**S1**) i metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoat (**S2**) koji je pripremljen iz komercijalno dostupne (*Z*)-2-acetamidocimetne kiseline s metil jodidom (vidjeti dolje) te dimetil itakonat (**S3**) koji je također komercijalno dostupan. Enantiomerni viškovi

(e.e.) određeni su plinskom kromatografijom (s FID detektorom) uporabom kapilarnih kolona s kiralnim punjenjem.

3.2. Opće metode priprave

Uklanjanje Boc-zaštitne skupine. Boc zaštićeni spojevi otopljeni su u 10 ml smjese DKM / TFA (1/1) i miješani 2 sata na sobnoj temperaturi. Hlapive su tvari uparene pod sniženim tlakom i talog je otopljen u 15 mL DKM. Preostala trifluoroctena kiselina neutralizirana je viškom DIPEA-e (1 ml). Dobivena je otopina korištena u daljnjim reakcijama.

Sinteza amida. Kiselina (1 ekv.), TBTU (1 ekv.), HOBt (1 ekv.) i DIPEA (2 ekv.) dodani su u DKM i miješani na sobnoj temperaturi 1 sat. Nakon aktivacije dodan je mono supstituirani diamin (1 ekv.) i reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 dana. Reakcijska je smjesa zatim isprana zasićenom otopinom NaHCO_3 , 10% limunskom kiselinom i vodom, te osušena pomoću bezvodnog Na_2SO_4 . Reakcijska smjesa je tada uparena na silikagel i pročišćena automatiziranom flash kromatografijom na pred pakiranoj silika koloni (12 g) u gradijentu heksan /EtOAc .

Rh(I) predkatalitički kompleksi. Za rodijeve komplekse su NMR mjerenja su provedena u atmosferi dušika. Metalni prekursor $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ i odgovarajući ligand su izvagani (5-10 mg ukupne mase), pomiješani i otopljeni u 400 μl CDCl_3 . Otopina je brzo prenesena u NMR cjevčicu i napunjena dušikom. Mjerenja su provedena odmah kako bi se smanjila oksidacija fosfinskog liganda.

Pt(II) kompleksi. Pt kompleksi su sintetizirani otapanjem platinskog prekursora $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PtCl}_2$ (1 ekv.) i odgovarajućeg liganda (2 ekv.) u kloroformu (25-50 mg ukupne mase). Nakon otapanja su otopine ostavljene da stoje na sobnoj temperaturi nekoliko sati te je smjesa filtrirana ako još uvijek sadrži neotopljene krute tvari. Kloroform je uparen i kompleksi su dobiveni u obliku bijelog ili narančastog praha (spojevi koji sadrže ferocen). Iskorištenja su općenito kvantitativna.

Priprava S2. U 20 ml DMF-a su pri sobnoj temepraturi dodani (Z)-2-acetamidocimetna kiselina (2,2 g, 10,72 mmol), DIPEA (2 mL, 12,10 mmol) i metilodid (1,5 mL, 24,10 mmol). Reakcija je miješana preko noći nakon čega je reakcijska smjesa razrijeđena sa 100 ml zasićene vodene otopne NH_4Cl i proukt je ekstrahiran s 3x100 ml etil-acetata. Organski je sloj ispran s 100 ml zasićene vodene otopine KHCO_3 , 100 ml vodene otopine limunske kiseline ($w = 10\%$) i 100 ml destilirane vode te osušen nad Na_2SO_4 kroz 1 sat. Produkt je pročišćen kromatografijom na koloni (gradijent heksan /EtOAc). Iskorištenje: 1.205 g (51%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,65 - 7,26$ (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,08 (d, $J=24.8$, 3H).

3.3. Postupci u katalitičkom hidrogeniranju

Katalitičko hidrogeniranje je provedeno u suhom posuđu pod inertnom atmosferom. Rodijevi kompleksi priređeni su *in situ* dodavanjem metalnog prekursora $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ u otopinu koja sadrži ligand i supstrat. Kao supstrati korišteni su komercijalno dostupan metil-2-acetamidoprop-2-enoat (**S1**) i metil-(Z)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoat (**S2**) koji je pripravljen iz komercijalno dostupne (Z)-2-acetamidocimetne kiseline s metil jodidom (vidjeti dolje) te dimetil itakonat (**S3**) koji je također komercijalno dostupan.

Hidrogeniranje na sobnoj temperaturi. Višestruke katalitičke reakcije provedene su istodobno u reaktoru za paralelnu sintezu/katalizu. Reakcijske su posude propuhane dušikom te su u struji dušika dodani supstrat, ligand i metalni prekursor $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$, svaki otopljen u 2 ml degaziranog CH_2Cl_2 (6 ml ukupnog volumena). Reakcijske posude su evakuirane i više puta isprane vodikom uz snažno miješanje magnetskom miješalicom. Nakon 2 sata, 100 μl otopine je nanoseno na silikagel (150 mg), eluirano s 1 ml etil acetata i analizirano plinskom kromatografijom.

Hidrogeniranje na niskoj temperaturi. Katalitičke reakcije na niskoj temperaturi izvedene su u dvogrloj tikvici s okruglim dnom. Tikvica je propuhana dušikom, a supstrat, ligand i $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ su dodani u struji dušika, svaki otopljen u 2 ml degaziranog CH_2Cl_2 (6 ml ukupnog volumena). Tikvica je potom evakuirana i postavljena u termostatiranu kupelj (izopropanol). Nakon što se sadržaj ohladio, vodik se u reakcijsku posudu uvodi iz balona

postavljenog na ventil na jednom od vratova tikvice. Nakon 24 sata, 100 μ l otopine je nanoseno na silikagel (150 mg), eluirano s 1 ml etil acetata i analizirano plinskom kromatografijom.

3.4. GC uvjeti analize

Produkti katalitičkih reakcija i neizreagirani supstrat su analizirani plinskom kromatografijom. Retencijska vremena nisu u potpunosti pouzdana jer je korišteno ručno injektiranje uzorka.

S1. Kolona: Beta Dex 225; uvjeti: izokratno 150 ° C; tlak u stupcu 100 kPa; red eluiranja: **S1** (4,3 min), *R*-produkt (4,5 min), *S*-produkt (4,8 min).

S2. Kolona: L-Chirasil-Val; uvjeti: 25 min na 160 ° C, 40 ° C min⁻¹ do 190 ° C, tlak u stupcu 60 kPa; red eluiranja: *R*-produkt (21,4 min), *S*-produkt (22,3 min), **S2** (30,0 min).

S3. Kolona: Betadex 225 ; uvjeti: 70 ° C (10 min), 2 ° C/min do 95 ° C; red eluiranja: *R*-produkt, (22,5 min), *S*-produkt (23,5 min), **S3** (27,5 min).

3.5. DFT računi

3.5.1. Katalitičko hidrogeniranje

Predoptimizacija struktura kompleksa provedena je s programom Avogadro,⁷⁰ koristeći Merckovo polje sila za stacionarne strukture (MM97s). Optimizacija liganda i kompleksa na teorijskoj razini DFT provedena je korištenjem programskog paketa Gaussian09.⁷¹ Ligandi su optimizirani na teoriji B3LYP/6-31+G(d,p), dok su njihove elektronske energije dalje izračunate korištenjem 6-311+G(d,p) baznog seta. Priroda stacionarnih točaka potvrđena je vibracijskom analizom i nisu dobivene imaginarne frekvencije. Kompleksi su u potpunosti optimizirani pomoću wB97xD/SDD(Rh)/6-311+G(d,p)(P)/6-31G(d,p) (svi ostali) razine teorije. SDD pseudo-potencijal također je dodan atomu rodija. Utjecaj otapala (DCM) je zanemaren. Optimizirane strukture su vizualizirane pomoću programa Molden 5,7.⁷² UV/Vis i CD proračuni su provedeni korištenjem TD CAM-B3LYP,^{73,74} u kombinaciji s istim osnovnim setom koji je korišten za optimizacije geometrije. Otapalo (kloroform) smatra se dielektričnim

kontinuumom i modelira se korištenjem SMD pristupa sa zadanim parametrima. Spektri su dobiveni iz izračunatih prijelaznih energija za 100 stanja s Gaussovim funkcijama koje se koriste za proširenje linija.

3.5.2. Kirooptički prekidači

Pretraženi su najstabilniji konformeri spoja **B2b** pomoću programa Stefana Grimmea - CREST - za stvaranje potencijalnih konformera, i xTB - za optimizaciju geometrije temeljenu na poluempirijskoj metodi⁷⁵. Početni skup konformera dobijen je kombiniranjem rezultata tri odvojena procesa CREST + xTB, započetih iz različitih geometrija. Kombinirani rezultati sadržavali su 117 kandidata s energijama u intervalu od 6 kcal / mol. Geometrije 50 konformera s najnižim energijama su dodatno optimizirane funkcionalnim B3LYP i relativno malim baznim skupom koji uključuje Stuttgart / Dresden pseudopotencijale na svim atomima osim H, i D95 na H. Ova osnova je kodificirana kao SDDAll u Gaussian 16 programskom paketu⁷¹ koji se koristio za sve *ab initio* račune. Nakon optimizacije, 33 geometrije prepoznate su kao duplikati i uklonjene. Preostalih 17 geometrija optimizirano je s osnovnim setom B3LYP i def2TZVP, pri čemu su još 3 konformera prepoznata kao identična. Vibracijski spektri, pobuđena stanja (32 singleta), optička snaga rotacije i NMR pomaci izračunati su također na razini B3LYP / def2TZVP. Relativne stabilnosti konačnog skupa od 14 konformera procijenjene su iz vrijednosti Gibbsovih energija. Utjecaj otapala (diklormetan) uračunat je implicitno - GBSA modelom u poluempirijskom i IEFPCM u *ab initio* proračunima.

3.6. Rentgenska kristalografija

3.6.1. Ligandi – Katalitičko hidrogeniranje

Podaci o intenzitetima rentgenskih zraka prikupljeni su na „Oxford diffraction“ Xcalibur CCD difraktometru pomoću monokromatskog Cu-K α ($\lambda=1,54184$ Å) zračenja na 293 K. Podaci su obrađeni programom CrysAlisPro⁷⁶ (određivanje jedinične stanice i priprema podataka). Osnovni eksperimentalni podatci dani su u **Tablici 1**. Kristali spoja **L12** slabo su difraktirali pod visokim kutovima, pa su uzeti refleksi do $\Theta_{\max}=62^\circ$. Manji broj podataka doveo je do niže preciznosti C-C veza. Strukture su riješene direktnim metodama programom SIR2011⁷⁷ i uotočnjene (F^2 na svim podacima) procedurom najmanjih kvadrata programom SHELXL-97,⁷⁸

Svi nevodikovi atomi su utočnjeni anizotropno. Parametri pomaka ugljikovih atoma na ferocenskoj jedinici u **L1** su ograničeni kao "kruta tijela" ciklopentadienilnih dijelova (DELU i ISOR instrukcije), kako bi se spriječile velike razlike u parametrima pomaka koji se javljaju na nekoliko susjednih atoma. Atomi vodika u amidima na svim spojevima utočnjeni su slobodno i izotropno, samo kod spoja **L12**, zbog manje preciznosti eksperimentalnih podataka, korištena su ograničenja udaljenosti i kuta. U ovom slučaju, udaljenosti od N-H bile su ograničene na 0,86 Å, dok su kutovi C-N-H ograničeni na 120°. Svi ostali atomi vodika (vezani za atome ugljika) uključeni su u strukturni model na geometrijski izračunatim položajima. Za metilne vodike u **L10** (dimetilamino skupina) utočnjeni su torzijski kutovi oko N-C veza (HFIX 137).

Tablica 1 Kristalografski podatci za **L1**, **L10** i **L12**

Spoj	L1	L10	L12
Formula	C ₃₂ H ₂₉ FeN ₂ O ₂ P	C ₃₄ H ₃₆ N ₃ O ₂ P	C ₃₂ H ₃₀ ClN ₂ O ₂ P
<i>F_w</i> (g mol ⁻¹)	560.39	549.63	541.00
Kristalni system	monoklinski	monoklinski	monoklinski
Prostorna grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	18.0793(3)	8.2311(4)	8.329(1)
<i>b</i> (Å)	15.0274(2)	9.3262(3)	8.829(1)
<i>c</i> (Å)	9.90234(10)	20.1769(6)	19.332(4)
<i>α</i> (°)	90	90	90
<i>β</i> (°)	90.035(1)	100.254(4)	98.66(2)
<i>γ</i> (°)	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2690.32(6)	1524.14(10)	1405.4(4)
<i>Z</i>	4	2	2
<i>D_{calc}</i> (g cm ⁻³)	1.384	1.198	1.278
<i>F</i> (000)	1168	584	568
Zračenje (Å)	1.54184	1.54184	1.54184
Skupljeni refleksi	11061	7342	3800
Neovisni refleksi	5309	4332	3118
<i>R_{int}</i>	0.0483	0.0516	0.0472
Opaženi refleksi	4622	3875	2095
Parametri	351	371	351
<i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] ^[a]	0.0444	0.0636	0.0851
w <i>R</i> ₂ (svi podatci) ^[b]	0.1261	0.1751	0.2387
Goof, <i>S</i> ^[c]	1.055	1.078	1.034
Maksimalna/minimalna rezidualna elektronska gustoća (e Å ⁻³)	0.769/−0.481	0.435/−0.289	0.414/−0.293

. ^[a] $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$. ^[b] $wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$. ^[c] $\{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p) \}^{1/2}$ gdje je *n* is broj refleksa a *p* ukupan broj parametara.

3.6.2. Kirooptički prekidači

Podaci o intenzitetima rentgenskih zraka prikupljeni su na „Oxford diffraction“ Xcalibur CCD difraktometru pomoću monokromatskog Cu-K α ($\lambda=1,54184$ Å) zračenja. Osnovni eksperimentalni podaci dati su u **Tablici 2**. Podaci su obrađeni pomoću CrysAlisPro programa⁷⁶ (određivanje jedinične stanice i priprema podataka). Struktura dobivena za spoj **B2b*** bila je ista kao za **B2b**, osim suprotne kiralnosti za sve molekule i strukturne motive u strukturama. Iako su podatci za uzorak **B2b*** prikupljeni pod nižom temperaturom od uzorka **B2b**, **B2b*** je slabije kvalitete što je rezultiralo nižim maksimalnim kutom difrakcije $\Theta_{\max}$ (manji broj prikupljenih refleksa), nižim R_{init} i nižim konačnim R vrijednostima za konačnu strukturu modela. Sve su strukture riješene direktnim metodama korištenjem programa SXELXT⁷⁸ i utočnjene (F^2 na svim podacima) metodom najmanjih kvadrata programom SHELXL-2018.⁷⁸ Svi nevodikovi atomi su utočnjeni anizotropno. Zbog velikih parametara pomaka na nekoliko atoma u spojevima **B2b** i **B2b*** (posebno na atomima benzenskih skupina) i velikog broja simetrijski neovisnih atoma (3 molekule u jednoj asimetričnoj jedinici, od kojih dvije leže na kristalografskim osima drugog reda), dodana su ograničenja „krutih tijela“ na nevodikovim atomima u završnim utočnjavanjima (DELU instrukcija). Također, jedan benzenski prsten u strukturi **B2b*** (atomi od C144 do C194) bio je ograničen na pravilan planaran šesterokut (AFIX 66). U strukturama **B2b*** i **B2b** u analizi konačnog kristalnog pakovanja pronađene su dodatne šupljine dostupne otapalima volumena ≈ 110 Å³ i ≈ 70 Å³, pa je doprinos elektronske gustoće iz takvih šupljina obračunat SQUEEZE opcijom programa PLATON⁷⁹ u kombinaciji s SHELXL-2018 programom. Atomi vodika u amidima spojeva **B1b** i **B1n** utočnjeni su slobodno i izotropno, dok su za spojeve **B2b*** i **B2b** uključeni na geometrijski izračunate položaje (AFIX 43). Svi ostali atomi vodika (vezani za atome ugljika) uključeni su u strukturni model na geometrijski izračunatim položajima. Za metilne vodike u **B1n** (dimetilamino skupina), utočnjeni su torzijski kutovi oko N-C veza (HFIX 137).

Tablica 2. Eksperimentalni podatci o difrakciji rentgenskih zraka.

Spoj	1b	1n	2b [2b*]
Formula	C ₂₄ H ₂₆ FeN ₂ O ₂	C ₂₆ H ₃₁ FeN ₃ O ₂	C ₃₈ H ₄₂ FeN ₄ O ₄ +otapalo
F_w (g mol ⁻¹)	430.32	473.39	674.61
Kristalni sustav	Monoklinski	Ortorompski	Moniklinski
Prostorna grupa	$P2_1$	$P2_12_12_1$	$C2$
a (Å)	8.8082(2)	8.9319(2)	27.994(2) [27.846(2)]
b (Å)	10.9118(2)	11.0143(3)	11.178(1) [11.1554(6)]
c (Å)	11.1489(2)	24.0525(7)	24.045(3) [23.762(2)]
α (°)	90	90	90
β (°)	105.480(2)	90	96.91(1) [97.506(7)]
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	1032.69(3)	2366.25(11)	7469.1(14) [7318.0(9)]

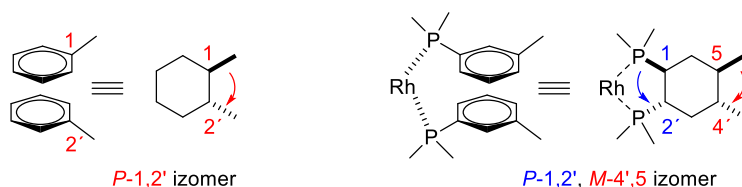
Z	2	4	8
D_{calc} (g cm ⁻³)	1.384	1.329	1.200 [1.225]
$F(000)$	452	1000	2848
Zračenje (Å)	1.54184	1.54184	1.54184
Temperatura (K)	128(5)	293(2)	293(2) [114(12)]
Skupljeni refleksi	5162	6654	11617 [15097]
Neovisni refleksi	3538	3978	8855 [6005]
R_{init}	0.0346	0.0486	0.0286 [0.0944]
Opaženi refleksi	3444	3183	5078 [3333]
Parametri	270	299	848 [836]
Flack parameter	-0.011(4)	-0.014(5)	-0.013(6) [-0.006(9)]
R_1 [$I > 2\sigma(I)$] ^[a]	0.0353	0.0466	0.0541 [0.0698]
wR_2 (svi podatci) ^[b]	0.0933	0.1124	0.1325 [0.1562]
Goof, S ^[c]	1.041	1.079	0.986 [0.975]
Maksimalna/minimalna režidualna elektronska gustoća (e Å ³)	0.388/-0.339	0.285/-0.450	0.157/-0.193 [0.242/-0.205]

^{a]} $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$. ^[b] $wR_2 = \{\Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$. ^[c] $S = \{\Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p)\}^{1/2}$ gdje je n is broj refleksa a p ukupan broj parametara.

3.7. Stereokemija Rh kompleksa

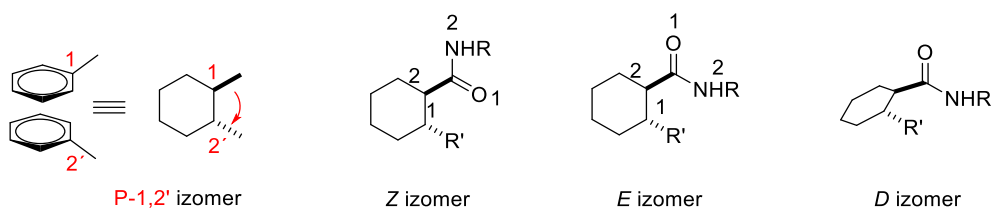
Stereokemijski opis kompleksa iz ovoga rada koristi dva različita deskriptora (helikalna kiralnost i geometrijski izomeri) koristeći skup modificiranih Kahn-Ingold-Prelog pravila i uglavnom je analogna stereokemijskoj analizi usko povezanih ferocenskih peptida.⁵²

Helikalni izomeri. Za složene (*engl. stacked*) supstituirane fenilne prstenove u kompleksima, helikalna kiralnost može se opisati kao 1,2'-*P* (plus) ili 1,2'-*M* (minus). Brojevi 1 i 2' označavaju supstitucijski uzorak, pri čemu apostrof predstavlja supstituent na donjem prstenu. Supstituenti na gornjem prstenu su označeni podebljano, dok su supstituenti na donjem prstenu označeni isprekidano. Na primjer, 1,2'-*P* izomer je definiran kao što je prikazano na **Slici 39**. Ako su oba fenilna prstena 1,3-disupstituirana (*meta*), helikalna kiralnost složenih prstenova prenosi se iz kiralnog dijela liganda u prokiralnu koordinacijsku sferu metala.



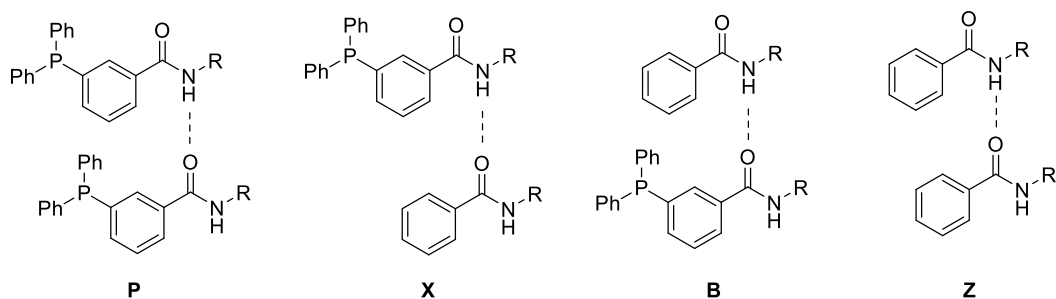
Slika 39. Opći primjer definiranja helikalnih izomera (lijevo) i primjer imenovanja izomera kod rodijevih kompleksa trifenilfosfina koji sadrže element helikalne kiralnosti (desno).

Geometrijski izomeri. Relativna orijentacija amidnih karbonilnih dijelova može se opisati s *E* ili *Z* deskriptorima, prema njemačkim riječima "*entgegen*" ili "*zusammen*". Konkretno, za potrebe nomenklature se veza između karbonilnih i fenilnih dijelova smatra dvostrukom vezom i dodjeljuju se (*E*, *Z*) deskriptori (prema modificiranim Kahn-Ingold-Prelog pravilima⁵²). U slučaju da su karbonilne skupine okomite na fenilnu ravninu klasični deskriptori ih ne mogu adekvatno opisati, za taj smo slučaj dodali dodatni *D* deskriptor, prema njemačkom "*dazwischen*" (između) **Slika 40.**



Slika 40. Mogući izomeri amidne veze.

Vodikove veze. Za ovdje opisane spojeve moguća su četiri obrasca vodikovih veza. Za ligande su mogući samo *X* ili *B* uzorci. Za komplekse, *P* i *Z* uzorci mogu tvoriti inter-ligandne veze, dok *X* i *B* mogu tvoriti inter- ili intra-ligandne veze (**slika 41**).



Slika 41. Mogući uzorci vodikovih veza.

Slaganje Sve strukture sadrže složene (engl. *Stacked*) aromatske prstenove (π - π), neke strukture sadrže složene cikloheksanske prstenove (σ - σ). Aromatske slagaline obično su između dva disupstituirana fenilna prstena (π - π^a), ali je u nekoliko slučajeva u slagaline uključen mono supstituirani fenilni prsten iz trifenilfosfina (π - π^c). Također se pojavljuje i slaganje benzen-cikloheksan (σ - π).

3.8. NMR simulacija

Dodatne informacije o **slici 47** u raspravi.

Za (c): A = ^{31}P pri 32.59 ppm, B = ^{31}P pri 45.15 ppm, X = frekvencija jezgara ^{103}Rh u ekvivalentnom magnetskom polju, $J(\text{A},\text{X}) = J(\text{A},\text{X}) = J(\text{P}_\text{A},\text{Rh}) = 136 \text{ Hz}$, $J(\text{B},\text{X}) = J(\text{P}_\text{B},\text{Rh}) = 174 \text{ Hz}$, $J(\text{A},\text{B}) = J(\text{P}_\text{A},\text{P}_\text{B}) = -40 \text{ Hz}$. Te vrijednosti odgovaraju sličnom spinskom sustavu u $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]^+$ kompleksima.⁸⁰

Za (d): A = ^{31}P pri 26,90 ppm, X = frekvencija jezgara ^{103}Rh u ekvivalentnom magnetskom polju, $J(\text{A},\text{X}) = 141 \text{ Hz}$.

3.9. Sinteza prekursora

Fc-etd-Boc (1a). Ferocen karboksilna kiselina (230 mg, 1,00 mmol), TBTU (322 mg, 1,00 mmol), HOBt (136 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,294 mL, 2,00 mmol), N-Boc-etilendiamin (0,157 mL, 1 mmol), CH_2Cl_2 (50 mL). Iskorištenje: 337 mg (91%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 6,58 (s, 1 H), 5,05 (a, 1H), 4,72 – 4,66 (m, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 2H), 4,20 (s, 5H), 3,53 – 3,43 (m, 2H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Bz-cyh-Boc (2/4/6a). Benzojeva kiselina (125 mg 1,00 mmol), TBTU (325 mg, 1,00 mmol), HOBt (135 mg, 1,000 mmol), DIPEA (0,300 mL, 2,04 mmol), (1S,2S)-*trans*-N-Boc-1,2-cikloheksadiamin (215 mg, 1,00 mmol), CH_2Cl_2 (50 mL). Iskorištenje: 282 mg (89%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,50 – 7,33 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,68 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 1H), 3,63 – 3,42 (m, 1H), 2,27 (d, $J = 13,3 \text{ Hz}$, 1H), 2,02 (d, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,44 – 1,17 (m, 4H) 1,32 (s, 9H).

Fc-cyh-Boc (3/5/7a). Ferocen karboksilna kiselina (136 mg, 0,59 mmol), TBTU (190 mg, 0,59 mmol), HOBt (80 mg, 0,59 mmol), DIPEA (0,175 mL, 1,19 mmol), (1S,2S)-*trans*-N-Boc-1,2-cikloheksadiamin (126 mg, 0,59 mmol), CH_2Cl_2 (50 mL). Iskorištenje: 206 mg (82%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 6,40 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,84 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 2H), 4,18 (s, 5H), 3,78 – 3,59 (m, 1H), 3,53 – 3,31 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 12,8 \text{ Hz}$, 1H), 2,08 (d, $J = 11,1 \text{ Hz}$, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 – 1,14 (m, 4H).

Fc-cyp-Boc (8a). Ferocen karboksilna kiselina (138 mg, 0,60 mmol), TBTU (190 mg, 0,60 mmol), HOBt (136 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,175 mL, 1,20 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cyclopentanediamin (0,120 mL, 0,60 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL). Iskorištenje: 135 mg (55%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 6,68 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,34 – 4,30 (m, 2H), 4,18 (s, 5H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 1H), 2,39 (dd, *J* = 12,5, 6,1 Hz, 1H), 2,14 (tt, *J* = 15,3, 7,5 Hz, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,49 – 1,45 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Prekursor **Boc-cyh-NH₂ (9a)** je komercijalno dostupan.

Bz_N-cyh-Boc (10a). 4-Dimethylaminobenzoic acid (132 mg, 0,80 mmol), TBTU (258 mg, 0,80 mmol), HOBt (101 mg, 0,80 mmol), DIPEA (0,240 mL, 1,63 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (171 mg, 0,80 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL). Iskorištenje: 230 mg (80%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,83 – 3,66 (m, 1H), 3,58 – 3,38 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,23 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,32 – 1,09 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Bz_O-cyh-Boc (11a). 4-Metoksibenzojeva kiselina (128 mg, 0,84 mmol), TBTU (271mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL). Iskorištenje: 255 mg (79%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 – 3,67 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,25 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,43 – 1,18 (m, 4H).

Bz_{Cl}-cyh-Boc (12a). 4-Klorobenzojeva kiselina (132 mg, 0,80 mmol), TBTU (258 mg, 0,80 mmol), HOBt (101 mg, 0,80 mmol), DIPEA (0,240 mL, 1,63 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (171 mg, 0,80 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 1H), 3,59 – 3,42 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,88 – 1,68 (m, 2H), 1,40 – 1,12 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Bz_F-cyh-Boc (13a). 4-(Trifluorometil)benzojeva kiselina (160 mg, 0,84 mmol), TBTU (271 mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 282 mg (87%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,84 – 3,64 (m, 1H), 3,63 – 3,41 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,42 – 1,22 (m, 4H).

Ant-cyh-Boc (14a). Antracen-9-karboksilna kiselina (133 mg, 0,60 mmol), TBTU (190 mg, 0,60 mmol), HOBt (81 mg, 0,60 mmol), DIPEA (0,175 mL, 1,20 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (127 mg, 0,60 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 139 mg (55%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,59 – 7,38 (m, 4H), 6,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,04 (m, 1H), 3,54 – 3,33 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,53 – 1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 9H).

Pyr-cyh-Boc (15a). Pirenkarboksilna kiselina (207 mg, 0,84 mmol), TBTU (271 mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 350 mg (94%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 8,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 8,06 – 7,98 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,15 – 3,93 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,36 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,46 – 1,29 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

Cyh-cyh-Boc (16a). Cikloheksankarboksilna kiselina (108 mg, 0,84 mmol), TBTU (271 mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 254 mg (93%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,66 – 3,47 (m, 1H), 3,43 – 3,26 (m, 1H), 2,14 – 1,93 (m, 3H), 1,91 – 1,58 (m, 8H), 1,42 (s, 9H), 1,39 – 1,06 (m, 8H).

Mikrovalna sinteza **Nph-cyh-Boc (17a).** 1,8 naftalen anhidrid (178 mg, 0,8 mmol) i (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-cikloheksadiamin (193 mg, 0,9 mmol) otopljeni su u DMF-u (3 ml) i

postavljeni u mikrovalni reaktor. Otopina je zagrijavana na 100 °C tijekom 30 minuta snagom 50 W u otvorenoj posudi; temperatura je praćena vanjskim površinskim senzorom. Otopini su dodani voda i etil acetat te je vodeni sloj ekstrahiran 3 puta sa etil acetatom. Organski slojevi su zatim isprani zasićenom otopinom NaHCO₃, 10% -tnom otopinom limunske kiseline, vodom i zatim osušeni iznad bezvodnog Na₂SO₄. Prinosi: 200 mg (56%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 8,60 (s, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,94-4,80 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,56 – 1,23 (m, 4H), 0,88 (s, 9H).

Adm-cyh-Boc (18a). Adamantankarboksilna kiselina (151mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), TBTU (271mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1S,2S)-*trans*-N-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 289 mg (91%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,66 – 3,47 (m, 1H), 3,43 – 3,27 (m, 1H), 2,12 – 1,92 (m, 5H), 1,89 – 1,78 (m, 6H), 1,76 – 1,62 (m, 8H), 1,43 (s, 9H), 1,37 – 1,00 (m, 4H).

Piv-cyh-Boc (19a). Pivaloilna kiselina (86 mg, 0,84 mmol), TBTU (271mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1S,2S)-*trans*-N-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 221 mg (88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,68 – 3,49 (m, 1H), 3,49 – 3,29 (m, 1H), 2,12 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

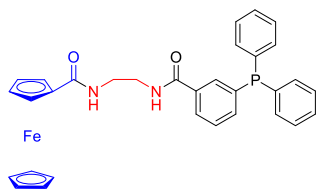
Dph-cyh-Boc (20a). Difeniloctena kiselina (178 mg, 0,84 mmol), TBTU (271mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1S,2S)-*trans*-N-Boc-1,2-cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 280 mg (82%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7,36 – 7,20 (m, 10H), 6,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 1H), 3,37 – 3,21 (m, 1H), 2,05 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,60 – 1,57 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,32 – 1,15 (m, 3H), 1,13 – 1,04 (m, 1H).

Tph-cyh-Boc (21a). Trifeniloctena kiselina (242 mg, 0,84 mmol), TBTU (271mg, 0,84 mmol), HOBt (112 mg, 0,84 mmol), DIPEA (0,250 mL, 1,68 mmol), (1S,2S)-*trans*-N-Boc-1,2-

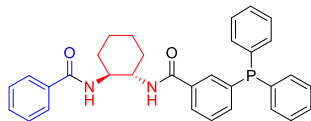
cikloheksadiamin (180 mg, 0,84 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Iskorištenje: 261 mg (65 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 7,38 – 7,22 (m, 15H), 6,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,90 – 3,70 (m, 1H), 3,32 – 3,12 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,98 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 – 1,01 (m, 4H).

Trifenilfosfinske karboksilne kiseline P1 - P3, prekursor **P1** dostupan je na tržištu, dok su **P2** i **P3** pripremljeni u skladu s postupcima iz literature.^{81,82}

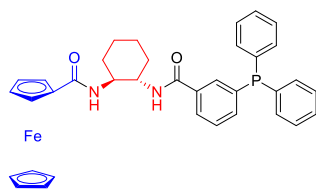
3.10. Sinteza liganada L



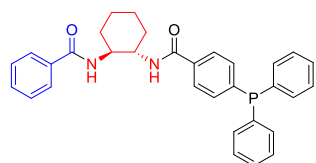
Fc-ethd-mP (L1). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (245 mg, 0,80 mmol), HOBt (109 mg, 0,80 mmol), TBTU (257 mg, 0,80 mmol), DIPEA (0,234 mL, 1,60 mmol), **Fc-ethd-Boc (1a)**, 297 mg, 0,80 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,22, EtOAc/heksan = 8/2). Iskorištenje: 250 mg (55%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 3,61–3,68 (m, 4H), 4,12 (s, 5H), 4,36 (t, J = 2 Hz, 2H), 4,70 (t, J = 2 Hz, 2H), 6,62–6,67 (m, 1H), 7,29–7,48 (m, 13H), 7,83–7,87 (m, 1H), 7,90–7,94 (m, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 172,34, 168,39, 138,62 (d, J = 13,2 Hz), 136,74 (d, J = 14,8 Hz), 136,60 (d, J = 10,7 Hz), 134,12 (d, J = 7,6 Hz), 133,89 (d, J = 19,6 Hz), 132,75 (d, J = 25,0 Hz), 129,07 (s), 128,94 (d, J = 5,2 Hz), 128,76 (d, J = 7,0 Hz), 127,51, 77,16, 75,59, 70,71, 69,84, 68,38, 41,53, 40,39, ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: -5,01, ESI-MS (m/z): 561,2 ([M + H]⁺, 100 %). ESI-MS (m/z): 550,2 ([M + H]⁺, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 625,1708 (C₃₇H₃₄FeN₂O₂P), izmjereno 625,1703.



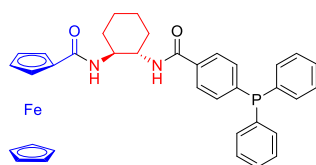
Bz-cyh-mP (L2). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (43 mg, 0,14 mmol), HOBt (19 mg, 0,14 mmol), TBTU (45 mg, 0,14 mmol), DIPEA (0,041 mL, 0,28 mmol), **Bz-cyh-Boc (2/4/6a)**, 45 mg, 0,14 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,25, EtOAc/heksan = 3/7). Iskorištenje: 49 mg (69%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1,36–1,46 (m, 4H), 1,79–1,85 (m, 2H), 2,13–2,26 (m, 2H), 3,92–4,01 (m, 2H), 6,70 (d, J = 7 Hz), 6,83 (d, J = 7 Hz), 7,27–7,35 (m, 13H), 7,38–7,44 (m, 1H), 7,63–7,71 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 168,22, 168,08, 138,50 (d, J = 13,4 Hz), 136,74 (d, J = 11,0 Hz), 136,72 (d, J = 11,1 Hz), 136,58 (d, J = 14,9 Hz), 134,50 (d, J = 7,7 Hz), 134,28, 133,86 (d, J = 19,7 Hz), 132,68 (d, J = 25,1 Hz), 131,47, 129,04, 128,82 (d, J = 5,4 Hz), 128,73 (d, J = 7,0 Hz), 128,59, 127,35, 127,10, 54,79, 54,61, 32,50, 32,47, 24,99, 24,93, ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: -4,98, CD (CH₂Cl₂) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / M⁻¹cm⁻¹): 241 (+14,1). ESI-MS (m/z): 507,1 ([M + H]⁺, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 507,2201 (C₃₂H₃₁N₂O₂P + H⁺), izmjereno 507,2200.



Fc-cyh-mP (L3). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (73 mg, 0,24 mmol), HOBt (32 mg, 0,24 mmol), TBTU (77 mg, 0,24 mmol), DIPEA (0,070 mL, 0,48 mmol), **Fc-cyh-Boc (3/5/7a)**, 100 mg, 0,23 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,27, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 105 mg (71%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1,34–1,43 (m, 4H), 1,81–1,84 (m, 2H), 2,18–2,23 (m, 2H), 3,82–3,94 (m, 2H), 3,97 (s, 5H), 4,27–4,30 (m, 2H), 4,68–4,70 (m, 2H), 6,29 (d, J = 7, 1H), 6,99 (d, J = 7, 1H), 7,25–7,36 (m, 11H), 7,41 (t, J = 8, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 171,48, 167,56, 138,50 (d, J = 13,1 Hz), 136,73 (d, J = 14,5 Hz), 136,59 (d, J = 10,6 Hz), 136,57 (d, J = 10,7 Hz), 134,18 (d, J = 7,8 Hz), 133,89 (d, J = 19,7 Hz), 133,84 (d, J = 19,6 Hz), 132,90 (d, J = 25,5 Hz), 129,01, 128,87 (d, J = 5,2 Hz), 128,72 (d, J = 7,0 Hz), 127,47, 75,83, 70,60, 70,49, 69,73, 68,88, 67,63, 55,08, 54,14, 32,66, 32,38, 24,85, 24,83, ³¹P NMR (242,93 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5,05, UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{abs} / nm (ϵ / mM⁻¹cm⁻¹): 266 (15,3). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / M⁻¹cm⁻¹): 249 (+4,5). ESI-MS (m/z): 615,3 ([M + H]⁺, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 614,1786 (C₃₆H₃₅FeN₂O₂P), izmjereno 614,1758.

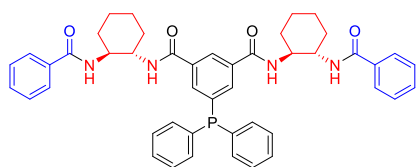


Bz-cyh-pP (L4). 4-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P2** (100 mg, 0,32 mmol), HOBt (44 mg, 0,32 mmol), TBTU (102 mg, 0,32 mmol), DIPEA (0,095 mL, 0,64 mmol), **Bz-cyh-Boc (2/4/6a)**, 100 mg, 0,32 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,38, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 71 mg (44%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1,37–1,46 (m, 4H), 1,83–1,87 (m, 2H), 2,20–2,25 (m, 2H), 3,99 (ws, 2H), 6,69 (ws, 1H), 6,75 (ws, 1H), 7,24–7,40 (m, 14H), 7,43–7,47 (m, 1H), 7,64–7,67 (m, 2H), 7,69–7,73 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 168,40, 168,04, 142,14, 141,96, 136,48 (d, J = 10,5 Hz), 136,44 (d, J = 10,3 Hz), 134,28 (d, J = 2,6 Hz), 134,01 (d, J = 19,9 Hz), 133,97 (d, J = 19,8 Hz), 133,61 (d, J = 19,0 Hz), 131,56, 129,15, 128,75 (d, J = 7,2 Hz), 128,63, 127,07, 126,95 (d, J = 6,6 Hz), 54,77, 54,58, 32,48, 32,46, 24,97, 24,95, ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: -5,26, ESI-MS (m/z): 507,3 ([M + H]⁺, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 507,2201 (C₃₂H₃₁N₂O₂P + H⁺), izmjereno 507,2200.



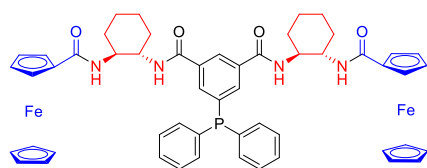
Fc-cyh-pP (L5). 4-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P2** (73 mg, 0,23 mmol), HOBt (32mg, 0,23 mmol), TBTU (77 mg, 0,23 mmol),

DIPEA (0,070 mL, 0,46 mmol), **Fc-cyh-Boc** (3/5/7a, 100 mg, 0,23 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,40, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 90 mg (46%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 1,35-1,47 (m, 4H), 1,83 (ws, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 5H), 4,26-4,31 (m, 2H), 4,53-4,57 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,22-7,37 (m, 12H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171,71, 167,48, 142,25 (d, *J* = 13,3 Hz), 136,48 (d, *J* = 10,6 Hz), 136,45 (d, *J* = 10,5 Hz), 134,03, 133,98 (d, *J* = 22,3 Hz), 133,95 (d, *J* = 21,5 Hz), 133,71 (d, *J* = 23,2 Hz), 129,11, 128,74 (d, *J* = 7,1 Hz), 127,17 (d, *J* = 6,6 Hz), 75,83, 70,64, 70,54, 69,73, 68,93, 67,56, 55,33, 53,83, 32,68, 32,41, 24,95, 24,79, ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ/ppm: -5,17, ESI-MS (*m/z*): 615,3 ([M + H]⁺, 100 %). MALDI-HRMS (*m/z*): izračunato 614,1786 (C₃₆H₃₅FeN₂O₂P), izmjereno 614,1816.



(Bz-cyh)₂-dmP (L6). 5-(Difenilfosfanil)izoftalna kiselina **P3** (70 mg, 0,20 mmol), HOBT (55 mg, 0,40 mmol), TBTU (129 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,088 mL, 0,60 mmol), **Bz-cyh-Boc** (2/4/6a, 147 mg, 0,46 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml).

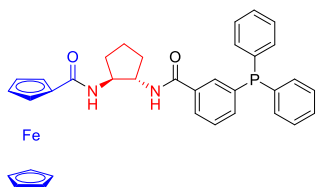
Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,39, EtOAc/heksan = 7/3). Iskorištenje: 80 mg (53%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 1,27-1,48 (m, 8H), 1,73 (s, 4H), 2,02 (s, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H), 3,95 (s, 4H), 6,89 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7,15-7,40 (m, 18H), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7,92 (d, *J* = 7 Hz, 4H), 8,13 (s, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168,31, 167,12, 140,01 (d, *J* = 15,5 Hz), 136,19, 136,14 - 136,00 (m), 135,97 (d, *J* = 20,4 Hz), 134,22, 134,16 (d, *J* = 6,3 Hz), 133,88 (d, *J* = 20,0 Hz), 133,82 (d, *J* = 19,8 Hz), 131,49, 129,20, 129,17, 128,81 (d, *J* = 7,0 Hz), 128,78 (d, *J* = 7,0 Hz), 128,57, 127,01, 125,45, 55,01, 54,33, 38,75, 32,33, 32,11, 24,89, 24,72, ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ/ppm: -4,58, ESI-MS (*m/z*): 751,4 ([M + H]⁺, 100 %). MALDI-HRMS (*m/z*): izračunato 751,3413 (C₄₆H₄₇N₄O₄P + H⁺), izmjereno 751,3431.



(Fc-cyh)₂-dmP (L7). 5-(Difenilfosfanil)izoftalna kiselina **P3** (70 mg, 0,20 mmol), HOBT (55 mg, 0,40 mmol), TBTU (129 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,088 mL, 0,60 mmol), **Fc-cyh-Boc** (3/5/7a, 255 mg, 0,6 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml).

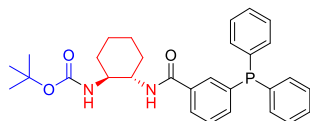
Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,24, EtOAc/heksan = 7/3).

Iskorištenje: 125 mg (65%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1,32–1,49 (m, 8H), 1,77–1,85 (m, 4H), 2,16–2,23 (m, 4H), 3,93 (s, 14 H), 4,24–4,26 (m, 4H), 4,50–4,53 (m, 2H), 4,58–4,60 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,19–7,33 (m, 10H), 7,36 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8,20 (s, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 171,55, 166,77, 140,24 (d, $J = 15,6$ Hz), 136,24 (d, $J = 20,3$ Hz), 136,00 (d, $J = 10,5$ Hz), 135,98 (d, $J = 10,3$ Hz), 134,14 (d, $J = 6,1$ Hz), 134,08 (s, $J = 24,8$ Hz), 133,87 (d, $J = 24,6$ Hz), 132,33 (d, $J = 10,9$ Hz), 129,16, 129,15, 128,82 (d, $J = 7,0$ Hz), 128,79 (d, $J = 7,1$ Hz), 125,39, 75,88, 70,63, 70,53, 69,74, 68,66, 67,79, 54,61, 54,56, 32,76, 32,30, 29,83, 24,90, 24,76, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -4,78, ESI-MS (m/z): 967,4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 967,2738 ($\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{Fe}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 967,2725.



Fc-cyp-mP (L8). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (74 mg, 0,24 mmol), HOBt (33 mg, 0,24 mmol), TBTU (78 mg, 0,24 mmol), DIPEA (0,74 mL, 0,50 mmol), **Fc-cyp-Boc (8a)**, 100 mg, 0,80 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,19, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 102 mg (71%). ^1H

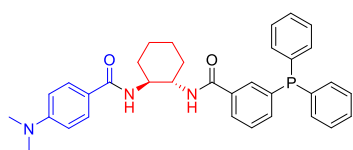
NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1,49–1,61 (m, 2H), 1,79–1,91 (m, 2H), 2,28–2,39 (m, 2H), 4,05 (s, 5H), 4,07–4,24 (m, 2H), 4,29–4,33 (m, 2H), 4,60–4,62 (m, 1H), 4,70–4,73 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,26–7,43 (m, 12H), 7,80 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 171,88, 168,26, 138,57 (d, $J = 13,2$ Hz), 136,71 (d, $J = 14,5$ Hz), 136,61 (d, $J = 10,7$ Hz), 134,18 (d, $J = 7,8$ Hz), 133,90 (d, $J = 19,7$ Hz), 133,86 (d, $J = 19,6$ Hz), 132,74 (d, $J = 25,3$ Hz), 129,05, 128,92 (d, $J = 5,3$ Hz), 128,75 (d, $J = 7,0$ Hz), 127,49, 75,59, 70,69, 70,63, 69,85, 68,87, 67,85, 57,89, 57,42, 29,78, 29,52, 19,95, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,00, ESI-MS (m/z): 601,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 600,1629 ($\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{P}$), izmjereno 600,1616.



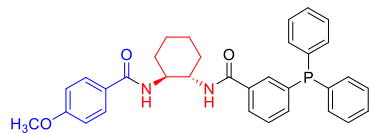
Boc-cyh-mP (L9). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (61 mg, 0,20 mmol), HOBt (27 mg, 0,20 mmol), TBTU (64 mg, 0,20 mmol), DIPEA (0,060 mL, 0,4 mmol), (1*S*,2*S*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-

cikloheksadiamin (**9a**, 43 mg, 0,20 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,29, EtOAc/heksan = 3/7). Iskorištenje: 60 mg (60%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1,25–1,40 (m, 13H), 1,7–1,82 (m, 2H), 1,96–2,05 (m, 1H),

2,20 (d, $J = 12$ Hz), 3,42–3,54 (m, 1H), 3,66–3,78 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 9$ Hz), 7,02 (d, $J = 7$ Hz), 7,27–7,37 (m, 12H), 7,72–7,77 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 9$ Hz). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 166,37, 156,54, 137,59 (d, $J = 13,0$ Hz), 136,16 (d, $J = 10,9$ Hz), 136,15 (d, $J = 10,8$ Hz), 135,84 (d, $J = 14,4$ Hz), 134,00 (d, $J = 8,0$ Hz), 133,23 (d, $J = 19,6$ Hz), 132,32 (d, $J = 25,8$ Hz), 128,36, 128,08 (d, $J = 7,0$ Hz), 127,97 (d, $J = 5,2$ Hz), 126,73, 79,28, 55,88, 52,93, 32,00, 31,95, 27,76, 24,63, 23,98, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : -5,03, ESI-MS (m/z): 503,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 503,2464 ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 503,2458.

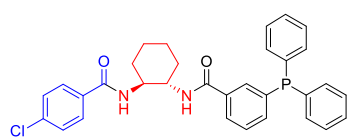


Bz_N-cyh-mP (L10). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (195 mg, 0,64 mmol), HOBT (87 mg, 0,64 mmol), TBTU (205 mg, 0,64 mmol), DIPEA (0,187 mL, 1,28 mmol), **Bz_N-cyh-Boc (10a**, 230 mg, 0,64 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,22, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 165 mg (47 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,26–1,46 (m, 4H), 1,75–1,85 (m, 2H), 2,11–2,24 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 3,82–4,03 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,22–7,34 (m, 12H), 7,60 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,65–7,70 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 168,45, 167,80, 152,50, 138,09 (d, $J = 12,7$ Hz), 136,81 (d, $J = 10,9$ Hz), 136,37 (d, $J = 14,5$ Hz), 134,62 (d, $J = 8,1$ Hz), 133,83 (d, $J = 19,5$ Hz), 132,94 (d, $J = 25,6$ Hz), 128,94, 128,91, 128,51 – 128,83 (m), 127,38, 120,87, 111,12, 77,16, 55,42, 53,83, 40,19, 32,58, 32,40, 25,04, 24,88, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : -4,98, UV-Vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$ ($\epsilon / \text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 300 (21,4). CD (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$ ($\Delta\epsilon / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 294 (+7,3). ESI-MS (m/z): 550,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 550,2623 ($\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 550,2621.

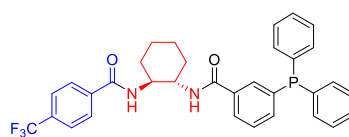


Bz_O-cyh-mP (L11). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (178 mg, 0,58 mmol), HOBT (77 mg, 0,57 mmol), TBTU (187 mg, 0,58 mmol), DIPEA (0,173 mL, 1,18 mmol), **Bz_O-cyh-Boc (11a**, 222 mg, 0,58 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,33, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 210 mg (67%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,31–1,49 (m, 4H), 1,75–1,88 (m, 2H), 2,11–2,24 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,74–6,82 (m, 4H), 7,22–7,35 (m, 12H), 7,63–7,68 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H). ^{13}C

NMR (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168,03 (s), 167,80 (s), 162,16 (s), 138,37 (d, $J = 13,2$ Hz), 136,70 (d, $J = 10,8$ Hz), 136,48 (d, $J = 14,7$ Hz), 134,52 (d, $J = 7,8$ Hz), 133,83 (d, $J = 19,7$ Hz), 132,78 (d, $J = 25,3$ Hz), 129,01 (s), 129,00 (s), 128,92 (s), 128,71 (d, $J = 7,0$ Hz), 127,33 (s), 126,50 (s), 113,73 (s), 55,41 (s), 54,81 (s), 54,50 (s), 32,46 (s), 32,42 (s), 24,98 (s), 24,96 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,08, ESI-MS (m/z): 537,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 537,2307 ($\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 537,2299.

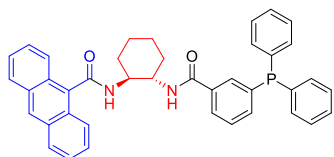


Bz_{Cl}-cyh-mP (L12). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (226 mg, 0,74 mmol), HOBT (93 mg, 0,69 mmol), TBTU (238 mg, 0,74 mmol), DIPEA (0,224 mL, 1,52 mmol), **Bz_{Cl}-cyh-Boc (12a)**, 261 mg, 0,74 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,38, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 300 mg (75%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1,35–1,46 (m, 4H), 1,78–1,87 (m, 2H), 2,07–2,17 (m, 1H), 2,17–2,27 (m, 1H), 3,82–4,07 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,20–7,38 (m, 14H), 7,58–7,65 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168,29, 166,89, 137,58, 138,65 (d, $J = 13,3$ Hz), 136,67 (d, $J = 14,8$ Hz), 136,52 (d, $J = 10,8$ Hz), 136,48 (d, $J = 10,6$ Hz), 134,25 (d, $J = 7,5$ Hz), 133,84 (d, $J = 19,6$ Hz), 132,60 (d, $J = 24,9$ Hz), 132,48, 129,10, 128,83 (d, $J = 5,4$ Hz), 128,75 (d, $J = 7,1$ Hz), 128,71, 128,52, 127,21, 55,24, 54,19, 32,36, 32,27, 25,04, 24,81, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,05, CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 246 (+17,6). ESI-MS (m/z): 541,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 541,1812 ($\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 541,1818.



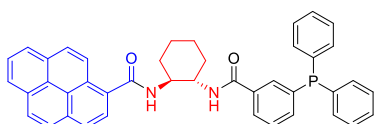
Bz_F-cyh-mP (L13). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (169 mg, 0,55 mmol), HOBT (84 mg, 0,62 mmol), TBTU (177 mg, 0,55 mmol), DIPEA (0,162 mL, 1,10 mmol), **Bz_F-cyh-Boc (13a)**, 213 mg, 0,55 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,49, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 201 mg (64%). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 1,36–1,46 (m, 4H), 1,78–1,88 (m, 2H), 2,09–2,16 (m, 1H), 2,24–2,29 (m, 1H), 3,88–3,96 (m, 1H), 4,00–4,07 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22–7,35 (m, 12H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,62 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz), 7,74 (dt, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 168,39, 166,60, 138,81 (d, $J = 13,6$ Hz), 137,47, 136,75 (d, $J = 14,8$ Hz), 136,53 (d, $J = 10,7$ Hz), 136,47 (d, $J = 10,6$ Hz), 134,20 (d, $J = 7,6$ Hz), 133,84 (d, $J =$

19,9 Hz), 132,57 (d, $J = 24,9$ Hz), 129,13, 128,88 (d, $J = 5,4$ Hz), 128,76 (d, $J = 7,1$ Hz), 127,54, 127,21, 125,67 – 125,31 (m), 77,16, 55,52, 54,09, 32,39, 32,22, 25,08, 24,78, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,10, ESI-MS (m/z): 575,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 575,2075 ($\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 575,2072.



Ant-cyh-mP (L14). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (84 mg, 0,27 mmol), HOBt (35 mg, 0,27 mmol), TBTU (88 mg, 0,27 mmol), DIPEA (0,083 mL, 0,56 mmol), **Ant-cyh-Boc (14a**, 115

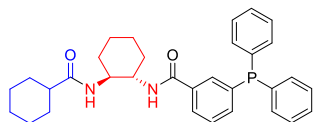
mg, 0,27 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,48, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 85 mg (61%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 8,41 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,1$, 4H), 7,77 (d, $J=7,7$, 1H), 7,72 – 7,17 (m, 17H), 6,62 (s, 1H), 6,48 (d, $J=8,2$, 1H), 4,46 – 4,30 (m, 1H), 3,98 (d, $J=10,7$, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 2H), 1,89 (d, $J=12,3$, 2H), 1,63 – 1,33 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 170,63, 167,00, 138,46 (d, $J = 13,2$ Hz), 136,92 – 136,43 (m), 136,70 (d, $J = 15,9$ Hz), 134,16 (d, $J = 7,4$ Hz), 133,88 (d, $J = 19,7$ Hz), 133,85 (d, $J = 19,7$ Hz), 133,08 (d, $J = 24,1$ Hz), 132,48 – 131,88 (m), 131,38, 131,07, 129,04, 129,01, 128,91 – 128,49 (m), 128,40, 127,96, 127,33, 126,77, 125,51, 124,83, 54,83, 53,94, 32,73, 29,83, 25,05, 24,73, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,06, ESI-MS (m/z): 607,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 607,2514 ($\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 607,2516.



Pyr-cyh-mP (L15). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (76 mg, 0,24 mmol), HOBt (34 mg, 0,26 mmol), TBTU (80 mg, 0,25 mmol), DIPEA (0,073 mL, 0,49 mmol), **Pyr-cyh-Boc (15a**, 110

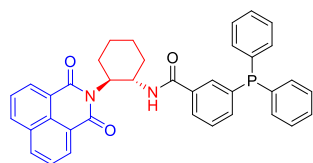
mg, 0,25 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,52, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 144 mg (91%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 8,33 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 2H), 8,06 – 7,98 (m, 3H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,19 (m, 10H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 1H), 2,39 – 2,19 (m, 2H), 1,98 – 1,79 (m, 2H), 1,53 – 1,36 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 171,04, 167,56, 138,63 (d, $J = 13,3$ Hz), 136,71 (d, $J = 10,1$ Hz), 136,66 (d, $J = 11,0$ Hz), 136,62 (d, $J = 15,7$ Hz), 134,53 (d, $J = 7,5$ Hz), 133,85 (d, $J = 19,7$ Hz), 132,99 (d, $J = 24,4$ Hz), 132,54, 131,17, 130,65, 130,54, 128,99, 128,85 (d, $J = 5,5$ Hz), 128,70 (d, $J =$

7,0 Hz), 128,69 (d, $J = 7,0$ Hz), 128,65, 128,56, 127,32, 127,14, 126,30, 125,82, 125,75, 124,69, 124,56, 124,37, 124,30, 55,21, 54,00, 32,66, 32,58, 25,12, 24,89, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,04, ESI-MS (m/z): 631,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 631,2514 ($\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 631,2492.



Cyh-cyh-mP (L16). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (184 mg, 0,60 mmol), HOBt (92 mg, 0,60 mmol), TBTU (193 mg, 0,60 mmol), DIPEA (0,213 mL, 1,20 mmol), **Cyh-cyh-Boc (16a)**, 195 mg,

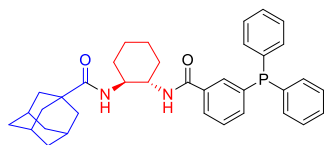
0,60 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,33, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 220 mg (72%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1,05-1,39 (m, 8H), 1,54-1,59 (m, 3H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,94 (tt, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2,15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,76-3,83 (m, 2H), 5,83 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 12H), 7,68 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 177,45, 167,42, 138,38 (d, $J = 13,1$ Hz), 136,80 (d, $J = 10,9$ Hz), 136,77 (d, $J = 11,0$ Hz), 136,49 (d, $J = 13,7$ Hz), 134,45 (d, $J = 8,2$ Hz), 133,84 (d, $J = 19,7$ Hz), 133,83 (d, $J = 19,6$ Hz), 133,08 (d, $J = 26,5$ Hz), 129,00, 128,79, 128,70 (d, $J = 7,0$ Hz), 127,27, 55,47, 52,67, 45,53, 32,45, 32,38, 29,69, 29,50, 25,71, 25,68, 25,61, 25,03, 24,84, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ /ppm: -5,16, ESI-MS (m/z): 513,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 513,2671 ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 513,2683.



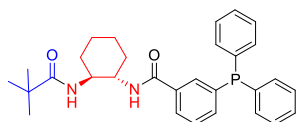
Nph-cyh-mP (L17). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (154 mg, 0,51 mmol), HOBt (70 mg, 0,51 mmol), TBTU (166 mg, 0,51 mmol), DIPEA (0,151 mL, 1,02 mmol), **Nap-cyh-Boc (17a)**, 200 mg, 0,51 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g),

EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,4, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 233 mg (78%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1,28-1,62 (m, 4H), 1,78-1,95 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 4,96-5,14 (m, 2H), 6,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,12-7,35 (m, 11 H), 7,39-7,77 (m, 5H), 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,42-8,60 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 166,79, 138,12 (d, $J = 13,4$ Hz), 136,74 (d, $J = 10,9$ Hz), 136,72 (d, $J = 11,0$ Hz), 136,15 (d, $J = 13,7$ Hz), 135,14 (d, $J = 8,2$ Hz), 133,99, 133,78 (d, $J = 19,6$ Hz), 133,70 (d, $J = 19,5$ Hz), 132,55, 132,20, 131,48, 128,94 (d, $J = 5,7$ Hz), 128,66 (d, $J = 6,8$ Hz), 128,65 (d, $J = 7,0$ Hz), 128,34,

127,25, 126,88, 57,01, 49,79, 33,97, 28,45, 26,05, 24,83, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : -5,25, ESI-MS (m/z): 583,1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). ESI-MS (m/z): 513,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 583,2151 ($\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 583,2174.

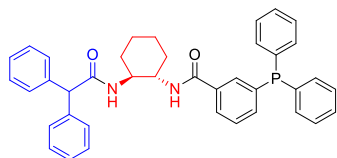


Adm-cyh-mP (L18). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (236 mg, 0,77 mmol), HOBT (118 mg, 0,87 mmol), TBTU (247 mg, 0,77 mmol), DIPEA (0,273 mL, 1,86 mmol), **Adm-cyh-Boc (18a)**, 289 mg, 0,51 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,4, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 234 mg (54%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,25-1,38 (m, 5 H), 1,56 (s, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,90 (s, 3 H), 1,99 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,16 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,7-3,8 (m, 2H), 5,89 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,31-7,35 (m, 7H), 7,37 (td, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 179,26 (s), 167,36 (s), 138,32 (d, $J = 13,1$ Hz), 136,83 (d, $J = 11,0$ Hz), 136,78 (d, $J = 11,0$ Hz), 136,51 (d, $J = 13,9$ Hz), 134,50 (d, $J = 8,0$ Hz), 133,82 (d, $J = 19,6$ Hz), 132,98 (d, $J = 26,3$ Hz), 129,00 (s), 128,80 (s), 128,70 (d, $J = 6,9$ Hz), 127,37 (s), 55,33 (s), 52,83 (s), 40,53 (s), 39,13 (s), 36,53 (s), 32,50 (s), 32,48 (s), 28,11 (s), 25,02 (s), 24,82 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : -5,19, ESI-MS (m/z): 565,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 565,2984 ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 565,2980.



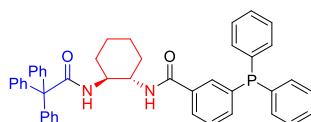
Trt-cyh-mP (L19). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (205 mg, 0,67 mmol), HOBT (91 mg, 0,67 mmol), TBTU (220 mg, 0,67 mmol), DIPEA (0,203 mL, 1,34 mmol), **Trt-cyh-Boc (19a)**, 202 mg, 0,67 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,49, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 231 mg (70%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,03 (s, 9H), 1,19-1,45 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 3,69-3,88 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7$ Hz), 7,28-7,40 (m, 12H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 179,62, 167,49, 138,49 (d, $J = 13,2$ Hz), 136,69 (d, $J = 10,6$ Hz), 136,49 (d, $J = 15,1$ Hz), 134,46 (d, $J = 7,5$ Hz), 133,90 (d, $J = 19,7$ Hz), 133,87 (d, $J = 19,6$ Hz), 132,76 (d, $J = 24,6$ Hz), 129,03, 128,72 (d, $J = 7,1$ Hz), 128,71, 127,22, 54,94, 53,42, 38,60, 32,50, 32,44, 27,52, 24,94, 24,86, ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3)

δ /ppm: -5,12, ESI-MS (m/z): 487,1 ($[M + H]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 487,2514 ($C_{30}H_{35}N_2O_2P + H^+$), izmjereno 487,2494.



Dph-cyh-mP (L20). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (144 mg, 0,48 mmol), HOBT (64 mg, 0,48 mmol), TBTU (155 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,143 mL, 0,96 mmol), **Dph-cyh-Boc (20a)**, 196 mg, 0,48 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g),

EtOAc/heksan gradijent (TLC: R_f 0,72, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 203 mg (71%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ /ppm: 1,16-1,38 (m, 4H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,10-7,11 (m, 3H), 7,13 (s, 5H), 7,29-7,35 (m, 11H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz), 7,84 (td, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 173,25 (s), 167,10 (s), 139,21 (s), 139,05 (s), 138,40 (d, $J = 13,1$ Hz), 136,85 (s), 136,57 (d, $J = 15,6$ Hz), 134,21 (d, $J = 7,4$ Hz), 133,90 (d, $J = 19,6$ Hz), 132,97 (d, $J = 24,3$ Hz), 129,04 (s), 128,83 (d, $J = 5,1$ Hz), 128,78 (d, $J = 6,6$ Hz), 128,71 (s), 127,28 (s), 127,23 (s), 127,20 (s), 59,15 (s), 55,14 (s), 53,45 (s), 32,49 (s), 32,31 (s), 24,86 (s), 24,65 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: -5,00, MALDI-HRMS (m/z): izračunato 597,2671 ($C_{39}H_{37}N_2O_2P + H^+$), izmjereno 597,2661.

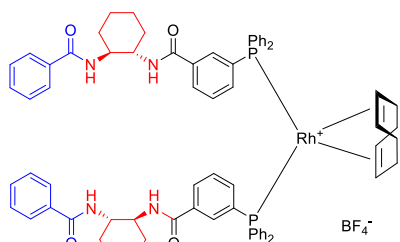


Tph-cyh-mP (L21). 3-(Difenilfosfino)benzojeva kiselina **P1** (144 mg, 0,48 mmol), HOBT (64 mg, 0,48 mmol), TBTU (155 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,143 mL, 0,96 mmol), **Tph-cyh-Boc (21a)**, 196 mg,

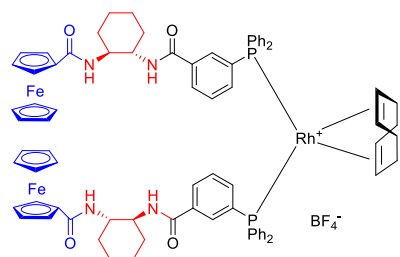
0,48 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent (TLC : R_f 0,73, EtOAc/heksan = 1/1). Iskorištenje: 172 mg (53%). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ /ppm: 1,09-1,37 (m, 4H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 1H), 6,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 15H), 7,27-7,39 (m, 12H), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,90 (td, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 175,03 (s), 166,54 (s), 143,04 (s), 138,31 (d, $J = 13,1$ Hz), 136,85 (d, $J = 10,9$ Hz), 136,81 (d, $J = 10,8$ Hz), 136,55 (d, $J = 16,2$ Hz), 134,17 (d, $J = 7,4$ Hz), 133,90 (d, $J = 19,7$ Hz), 133,86 (d, $J = 19,6$ Hz), 133,13 (d, $J = 24,0$ Hz), 130,50 (s), 129,00 (s), 128,97 (s), 128,73 (d, $J = 7,0$ Hz), 128,69 (d, $J = 5,4$ Hz), 128,05 (s), 127,20 (s), 127,13 (s), 67,92 (s), 55,89 (s), 53,20 (s), 32,58 (s), 32,14 (s), 24,93 (s), 24,44 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: -4,95, UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{abs} / nm

(ϵ / $\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 219 (56,0). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 243 (+6,1). ESI-MS (m/z): 673,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %). MALDI-HRMS (m/z): izračunato 673,2984 ($\text{C}_{45}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}^+$), izmjereno 673,2992.

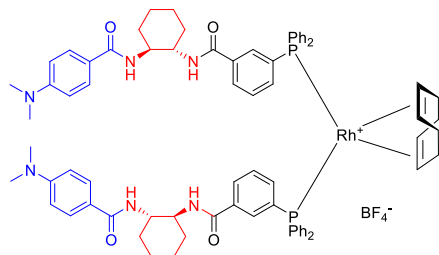
3.11. Sinteza Rh i Pt kompleksa



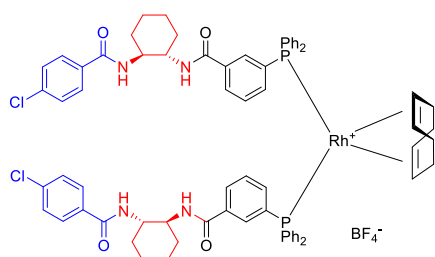
[Rh(COD)(Bz-cyh-mP)₂](BF₄), (2Rh). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,03 (s), 7,84 – 7,57 (m), 7,51 – 7,39 (m), 7,39 – 7,20 (m), 7,15 – 6,95 (m), 6,86 – 6,57 (m), 4,62 (s), 4,44 (s), 4,19 – 3,89 (m), 2,64 – 2,43 (m), 2,30 – 2,11 (m), 1,95–1,77 (m), 1,52 – 1,34 (m). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 27,22 (d, J = 145,1 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{abs} / nm (ϵ / $\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 441 (2,3), 272 (26,9). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 443 (+0,6), 275 (–7,0), +241 (+35,5).



[Rh(COD)(Fc-cyh-mP)₂](BF₄), (3Rh). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,44 (s), 7,92 (s), 7,75 (s), 7,45 – 7,15 (m), 7,09 (s), 6,67 (s), 4,78 – 4,66 (m), 4,64 – 4,51 (m), 4,43 (s), 4,27 (s), 4,07 – 3,95 (m), 2,68 – 2,53 (m), 2,54 – 2,44 (m), 2,43 – 2,32 (m), 2,26 – 2,17 (m), 2,17 – 2,09 (m), 1,95 – 1,75 (m), 1,54 – 1,30 (m). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 27,09 (d, J = 146,6 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{abs} / nm (ϵ / $\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 416 (2,7), 440 (2,2), 270 (35,2). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 443 (+0,5), 357 (–0,6), 245 (+17,5).

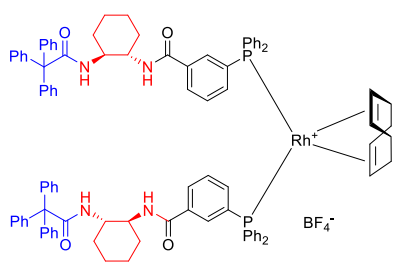


[Rh(COD)(Bz_N-cyh-mP)₂](BF₄), (10Rh). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,98 (s), 7,86 (s), 7,63 (d, J =7,0), 7,43 (s), 7,31 (s), 7,04 (s), 6,91 (s), 6,72 (s), 6,62 – 6,31 (m), 4,65 (s), 4,43 (s), 4,11 (s), 3,99 (s), 3,05 – 2,78 (m), 2,41 – 2,71 (m), 2,40 – 2,09 (m), 1,87 (s), 1,75 – 1,57 (m), 1,45 (s). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 27,16 (d, J = 146,1 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{abs} / nm (ϵ / $\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 441 (2,2), 304 (49,4). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 443 (+0,8), 316 (–13,6), 289 (10,7), 266 (–1,2), 245 (+10,0).



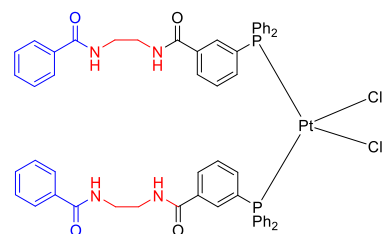
[Rh(COD)(BzCl-cyh-mP)₂](BF₄), (12Rh). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,21 – 8,03 (m), 7,87 – 7,46 (m), 7,48 – 6,75 (m), 4,59 (s), 4,46 (s), 4,04 (s), 3,92 (s), 2,62 – 2,41 (m), 2,33 – 2,07 (m), 1,86 (s), 1,69 (s), 1,53 – 1,27 (m). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 27,25 (d, J = 146,8 Hz).

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{abs} / nm (ϵ / mM⁻¹cm⁻¹): 414 (2,2), 439 (1,8), 274(26,0). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} /nm ($\Delta\epsilon$ / M⁻¹cm⁻¹): 444 (+0,5), 245 (+27,7).



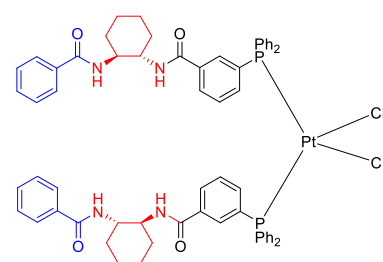
[Rh(COD)(Tph-cyh-mP)₂](BF₄), (21Rh). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,29 (s), 7,91 (s), 7,79 – 7,60 (m), 7,56 (d, J = 7,4 Hz), 7,51 – 7,27 (m), 7,24 – 7,05 (m), 6,19 – 5,93 (m), 4,63 (s), 4,55 (s), 3,94 (s), 3,70 (s), 2,59 (s), 2,40 – 2,29 (m), 2,29 – 2,13 (m), 1,92 (s), 1,83 – 1,67 (m), 1,42 – 1,10 (m),

0,93 – 0,76 (m). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 45,14 (dt, J = 173,7 Hz, 40,2 Hz), 32,59 (dd, J = 136,8 Hz, 39,8 Hz), 26,87 (d, J = 146,0 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{abs} / nm (ϵ / mM⁻¹cm⁻¹): 218 (179,7), 413 (3,3). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} /nm ($\Delta\epsilon$ / M⁻¹cm⁻¹): 247 (+6,8), 443 (+0,04).



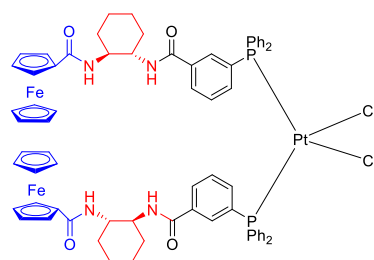
[PtCl₂(Fc-eda-mP)₂], (1Pt). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,44 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 8,02 (s, 2H), 7,78 (d, J = 7,4, 2H), 7,43 (t, J = 9,4 Hz, 8H), 7,32 – 7,28 (m, 6H), 7,20 – 7,12 (m, 12H), 4,78 (s, 4H), 4,31 (s, 4H), 4,12 (s, 10H), 3,70 (s, 8H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 172,18 (s), 167,47 (s),

135,94 (s), 135,29 (s), 134,38 – 134,18 (m), 134,18 – 133,92 (m), 131,46 (s), 129,94 (s), 129,70 (s), 129,49 (s), 128,99 (s), 128,47 (s), 128,23 (s), 75,94 (s), 70,68 (s), 69,91 (s), 68,66 (s), 41,42 (s), 39,97 (s). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14,96 (s + d, $J_{\text{Pt,P}}$ = 3660 Hz, *cis*-P₂PtCl₂).



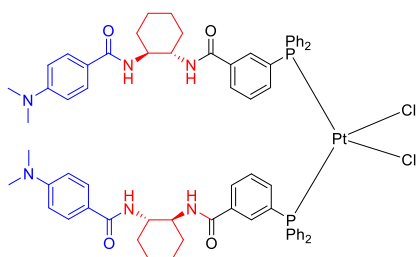
[PtCl₂(Bz-cyh-mP)₂], (2Pt). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7,72 (d, J = 11,0, 2H), 7,63 (d, J = 7,5, 6H), 7,52 (d, J = 8,0, 2H), 7,44 (d, J = 7,2, 2H), 7,39 (dt, J = 18,6, 9,2, 6H), 7,29 – 7,21 (m, 14H), 7,07 (s, J = 16,7, 2H), 7,04 – 6,99 (m, 7H), 6,48 – 6,37 (m, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 2,20 (d, J = 11,8, 4H),

1,99 – 1,86 (m, 4H), 1,68 – 1,60 (m, 4H), 1,47 (d, $J = 10,0$, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 168,33 (s), 167,04 (s), 136,09 – 135,84 (m), 135,59 – 135,22 (m), 134,42 (s), 132,50 – 132,06 (m), 131,36 (s), 131,26 (s), 130,12 – 129,97 (m), 129,63 (s), 129,19 (s), 128,91 – 128,64 (m), 128,42 (s), 128,36 (s), 128,02 (s), 127,16 (s), 54,76 (s), 54,17 (s), 32,32 (s), 32,27 (s), 25,35 (s), 25,25 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 15,17 (s + d, $J_{\text{Pt,P}} = 3650$ Hz, *cis*- P_2PtCl_2), 20,40 (s, w, *trans*- P_2PtCl_2). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 241 (+27,8).



[PtCl₂(Fc-cyh-mP)₂], (3Pt). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7,70 (d, $J = 9,9$, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 4H), 7,50 – 7,44 (m, 6H), 7,41 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 17,4$, 7,9, 8H), 6,77 (t, $J = 7,4$, 2H), 6,68 (d, $J = 6,6$, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,22 (s,

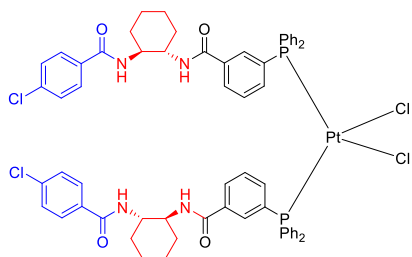
2H), 4,02 (s, 10H), 3,97 – 3,89 (m, 4H), 2,26 (d, $J = 11,9$, 2H), 2,18 (d, $J = 12,9$, 2H), 1,88 (s, 4H), 1,56 – 1,42 (m, 8H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 171,54 (s), 167,13 (s), 136,13 – 135,93 (m), 135,70 – 135,47 (m), 135,47 – 135,30 (m), 134,31 – 134,05 (m), 133,00 – 132,75 (m), 131,41 (s), 131,16 (s), 130,34 (s), 129,92 (s), 129,41 – 128,68 (m), 128,35–127,95 (m), 128,96 (s), 75,98 (s), 70,72 (s), 70,64 (s), 69,88 (s), 68,53 (s), 54,89 (s), 54,26 (s), 32,84 (s), 32,12 (s), 25,02 (s), 25,00 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 14,72 (s + d, $J_{\text{Pt,P}} = 3651$ Hz, *cis*- P_2PtCl_2), 20,40 (s, w, *trans*- P_2PtCl_2). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 236 (+33,4), 322 (-0,5), 500 (+0,3).



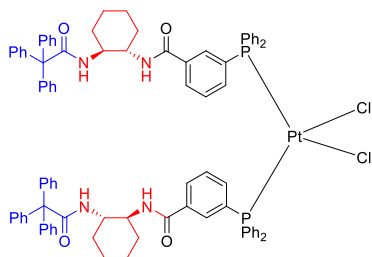
[PtCl₂(BzN-cyh-mP)₂], (10Pt). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 7,67 – 7,61 (m, 6H), 7,61 – 7,55 (m, 8H), 7,44 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,39 (t, $J = 7,3$, 2H), 7,34 (t, $J = 7,3$, 3H), 7,32 – 7,26 (m, 5H), 7,21 – 7,12 (m, 6H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,33 (d, $J = 8,7$, 4H), 4,18 –

4,10 (m, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 2,83 (s, 12H), 2,17 (d, $J = 12,8$, 4H), 1,89 (d, $J = 8,1$, 4H), 1,66 – 1,57 (m, 4H), 1,45 (t, $J = 9,6$, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 168,66 (s), 166,96 (s), 152,19 (s), 136,04 – 135,70 (m), 135,68 – 135,40 (m), 134,82 – 134,47 (m), 132,11 – 131,79 (m), 131,29 (d, $J = 15,2$), 129,58 (s), 129,31 – 129,03 (m), 128,73 (s), 128,28 (s), 128,20 – 127,85 (m), 121,37 (s), 111,06 (s), 55,13 (s), 53,63 (s), 40,00 (s), 32,51 (s), 32,22 (s), 25,41 (s), 25,21 (s). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 14,90 (s + d, $J_{\text{Pt,P}} = 3641$ Hz, *cis*- P_2PtCl_2). UV-Vis

(CH₂Cl₂) λ_{abs} / nm (ϵ / mM⁻¹cm⁻¹): 297 (39,6). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 315 (-19,8), 286 (+18,9), 258 (-5,3), 240 (+24,7).

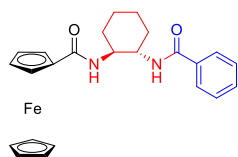


[PtCl₂(BzCl-cyh-mP)₂], (12Pt). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 8,16 (d, J = 11,2, 2H), 7,76 (dd, J = 11,5, 7,6, 4H), 7,66 (d, J = 7,3, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 9H), 7,30 – 7,26 (m, 4H), 7,18 (t, J = 7,3, 2H), 7,11 – 7,01 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,5, 3H), 6,86 (t, J = 7,2, 3H), 6,74 (t, J = 7,7, 2H), 4,25 – 4,14 (m, 4H), 2,23 (t, J = 13,4, 4H), 1,94 (s, 4H), 1,71 – 1,61 (m, 4H), 1,48 (t, J = 10,3, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 167,48 (s), 167,30 (s), 137,54 (s), 136,42 – 136,03 (m), 135,19 – 134,78 (m), 134,46 – 134,20 (m), 133,34 – 133,00 (m), 132,91 (s), 131,67 (s), 131,08 (s), 128,85 (s), 128,56 (s), 128,54 (s), 128,45 – 128,07 (m), 128,04 – 127,76 (m), 55,08 (s), 54,46 (s), 32,18 (s), 32,09 (s), 25,24 (s), 25,21 (s). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15,36 (s + d, $J_{\text{Pt,P}}$ = 3660 Hz, *cis*-P₂PtCl₂), 21,77 (s, w, *trans*-P₂PtCl₂). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 249 (+13,9).

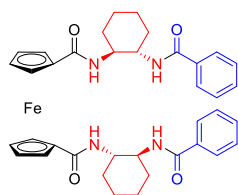


[PtCl₂(Tph-cyh-mPPh₃)₂], (21Pt). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,69 (d, J = 10,8, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 4H), 7,42 – 7,37 (m, 8H), 7,33 (t, J = 7,1, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 10H), 7,10 (d, J = 4,3, 32H), 6,03 (d, J = 7,9, 2H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 2,23 (d, J = 11,2, 2H), 1,91 (d, J = 12,6, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 4H), 1,37 – 1,10 (m, 8H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 175,19 (s), 165,60 (s), 142,97 (s), 138,04 (s), 135,35 (s), 135,04 (s), 133,55 (s), 132,33 (s), 131,26 (s), 131,06 (s), 130,45 (s), 128,87 (s), 128,22 (s), 128,08 (s), 127,23 (s), 67,92 (s), 56,14 (s), 53,16 (s), 32,43 (s), 32,04 (s), 24,88 (s), 24,37 (s). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14,60 (s + d, $J_{\text{Pt,P}}$ = 3669 Hz, *cis*-P₂PtCl₂), 20,93 (s, w, *trans*-P₂PtCl₂). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{abs} / nm (ϵ / mM⁻¹cm⁻¹): 218 (15,2). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 237 (+12,4), 322 (+3,3), 489 (-0,1).

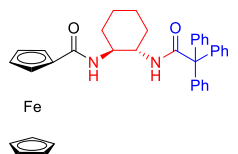
3.12. Sinteza ferocena B1 i B2



B1b. 2a (107 mg, 0,34 mmol), HOBt (46 mg, 0,34 mmol), TBTU (109 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,200 mL, 1,36 mmol), ferocen karboksilna kiselina (78 mg, 0,34 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 127 mg (86%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 7,11 (d, $J=5,9$, 1H), 6,28 (d, $J=5,6$, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 2H), 3,98 (s, 5H), 3,92 (s, 2H), 2,28 (d, $J=10,6$, 1H), 2,20 (d, $J=9,3$, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,42 (d, $J=7,7$, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 171,60 (s), 167,93 (s), 134,06 (s), 131,69 (s), 128,68 (s), 127,26 (s), 75,85 (s), 70,61 (s), 70,52 (s), 69,72 (s), 68,81 (s), 67,67 (s), 55,23 (s), 53,97 (s), 32,69 (s), 32,45 (s), 24,94 (s), 24,83 (s). ESI-MS (m/z): 431,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %).

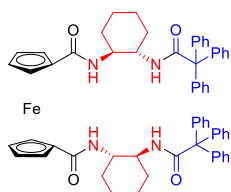


B2b. 2a (159 mg, 0,49 mmol), HOBt (68 mg, 0,49 mmol), TBTU (160 mg, 0,49 mmol), DIPEA (0,294 mL, 2,00 mmol), 1,1'-ferocen karboksilna kiselina (68 mg, 0,25 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 140 mg (83%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,87 – 7,80 (m, 4H), 7,47 – 7,34 (m, 6H), 7,18 (d, $J=7,5$, 2H), 7,12 (d, $J=7,3$, 2H), 4,38 – 4,32 (m, 2H), 4,21 – 4,16 (m, 2H), 4,11 – 3,98 (m, 4H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,93 – 3,89 (m, 2H), 2,30 – 2,13 (m, 4H), 1,93 – 1,79 (m, 4H), 1,73 (d, $J=11,6$, 2H), 1,46 (d, $J=8,1$, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 171,04 (s), 168,00 (s), 134,51 (s), 134,51 (s), 131,60 (s), 128,72 (s), 127,38 (s), 78,11 (s), 71,06 (s), 70,81 (s), 70,73 (s), 69,72 (s), 55,17 (s), 53,70 (s), 32,82 (s), 32,14 (s), 25,13 (s), 25,01 (s). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 483 (+0,6), 308 (+1,2). ESI-MS (m/z): 675,3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %).

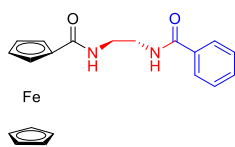


B1t. 21a (118 mg, 0,24 mmol), HOBt (32 mg, 0,24 mmol), TBTU (78 mg, 0,24 mmol), DIPEA (0,141 mL, 0,96 mmol), ferocen karboksilna kiselina (55 mg, 0,24 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 55 mg (38 %). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,22 – 7,13 (m, 15H), 6,83 (d, $J=6,9$, 1H), 5,98 (d, $J=8,0$, 1H), 4,83 – 4,80 (m, 1H), 4,41 – 4,39 (m,

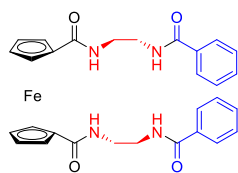
1H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (d, $J=1,2$, 1H), 4,13 (s, 5H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 2,40 (d, $J=12,7$, 1H), 1,88 (d, $J=12,8$, 1H), 1,75 (t, $J=12,8$, 2H), 1,41 – 1,29 (m, 3H), 1,18 – 1,10 (m, 1H). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 486 (+0,4), 343 (0,4). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 170,41 (s), 143,00 (s), 130,50 (s), 128,17 (s), 127,18 (s), 75,93 – 75,80 (m), 70,56 (s), 70,46 (s), 69,79 (s), 69,38 (s), 67,64 (s), 55,80 (s), 52,81 (s), 33,03 (s), 32,11 (s), 25,05 (s), 24,32 (s). ESI-MS (m/z): 597,2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %).



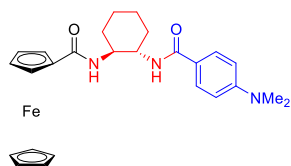
B2t. 21a (251 mg, 0,52 mmol), HOBt (70 mg, 0,52 mmol), TBTU (167 mg, 0,52 mmol), DIPEA (0,306 mL, 2,08 mmol), 1,1'-ferocen karboksilna kiselina (71 mg, 0,26 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 173 mg (66%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,27 (d, $J=8,1$, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 30H), 6,08 (d, $J=7,9$, 2H), 4,61 – 4,53 (m, 2H), 4,41 – 4,31 (m, 2H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 4,09 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 2H), 2,32 – 2,20 (m, 2H), 1,95 (d, $J=12,0$, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 4H), 1,42 – 1,29 (m, 6H), 1,18 – 1,07 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 174,82 (s), 169,92 (s), 143,18 (s), 130,56 (s), 128,14 (s), 127,16 (s), 77,88 (s), 72,06 (s), 71,66 (s), 70,54 (s), 70,14 (s), 55,05 (s), 53,33 (s), 32,61 (s), 32,18 (s), 24,90 (s), 24,48 (s). CD (CH_2Cl_2) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 493 (+0,4), 343 (+0,4). ESI-MS (m/z): 1007,5 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %).



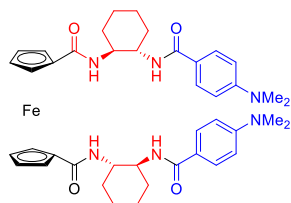
B1e. 1a (98 mg, 0,37 mmol), HOBt (50 mg, 0,37 mmol), TBTU (119 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,218 mL, 1,48 mmol), ferocen karboksilna kiselina (85 mg, 0,37 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 100 mg (71%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,95 – 7,80 (m, 2H), 7,56 – 7,39 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 4,74 – 4,67 (m, 2H), 4,38 – 4,32 (m, 2H), 4,11 (s, 5H), 3,73 – 3,61 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 172,49 (s), 168,63 (s), 133,99 (s), 131,81 (s), 128,78 (s), 127,25 (s), 75,61 (s), 70,78 (s), 69,88 (s), 68,37 (s), 41,87 (s), 40,38 (s). ESI-MS (m/z): 377,1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 51 %).



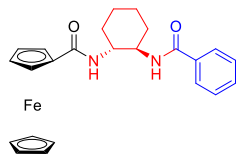
B2e. 1a (198 mg, 0,75 mmol), HOBt (11 mg, 0,75 mmol), TBTU (241 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,882 mL, 3,00 mmol), 1,1'-ferocen karboksilna kiselina (103 mg, 0,38 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 180 mg (84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,90 (s, 4H), 7,46 (s, J =45,1, 6H), 4,45 (s, 4H), 4,24 (s, 4H), 3,65 (s, 8H). ESI-MS (m/z): 567,2 ([M + H]⁺, 100 %).



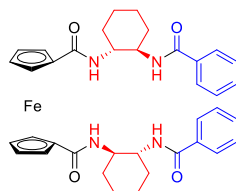
B1n. 10a (165 mg, 0,46 mmol), HOBt (62 mg, 0,46 mmol), TBTU (148 mg, 0,46 mmol), DIPEA (0,270 mL, 1,84 mmol), ferocen karboksilna kiselina (106 mg, 0,46 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 49 mg (21 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,72 (d, J =8,9, 2H), 6,70 – 6,55 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,00 (s, 5H), 3,83 (s, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,50 – 1,29 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 171,15 (s), 168,30 (s), 152,69 (s), 128,71 (s), 120,88 (s), 111,24 (s), 76,41 – 76,12 (m), 70,45 (s), 70,37 (s), 69,76 (s), 68,97 (s), 67,69 (s), 55,07 (s), 54,04 (s), 40,22 (s), 32,79 (s), 32,71 (s), 25,08 (s), 24,85 (s). ESI-MS (m/z): 474,2 ([M + H]⁺, 100 %).



B2n. 10a (237 mg, 0,66 mmol), HOBt (89 mg, 0,66 mmol), TBTU (212 mg, 0,66 mmol), DIPEA (0,388 mL, 2,64 mmol), 1,1'-ferocen karboksilna kiselina (90 mg, 0,33 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 183 mg (73%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,72 (d, J =8,9, 4H), 7,22 (d, J =7,4, 2H), 6,88 (d, J =7,6, 2H), 6,58 (d, J =8,9, 4H), 4,39 – 4,33 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,13 – 3,98 (m, 4H), 3,96 – 3,91 (m, 4H), 2,95 (s, 12H), 2,18 (d, J =13,0, 4H), 1,86 (d, J =10,7, 4H), 1,73 (d, J =10,9, 2H), 1,46 (d, J =8,4, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 170,95 (s), 168,09 (s), 152,56 (s), 128,86 (s), 121,47 (s), 111,31 (s), 78,31 (s), 71,45 (s), 70,86 (s), 70,72 (s), 69,35 (s), 54,60 (s), 54,02 (s), 40,19 (s), 33,05 (s), 32,16 (s), 25,15 (s), 25,11 (s). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / M⁻¹cm⁻¹): 485 (+0,4), 357 (-0,5). ESI-MS (m/z): 761,3 ([M + H]⁺, 68 %).



B1b*. 2a* (111 mg, 0,35 mmol), HOBt (47 mg, 0,35 mmol), TBTU (109 mg, 0,35 mmol), DIPEA (0,204 mL, 1,39 mmol), ferocen karboksilna kiselina (80 mg, 0,35 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 103 mg (68%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,85 – 7,82 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,10 (t, J =6,7, 1H), 6,27 (d, J =6,7, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 4,59 – 4,56 (m, 1H), 4,31 – 4,27 (m, 2H), 3,99 – 3,96 (m, 5H), 3,95 – 3,88 (m, 2H), 2,28 (d, J =12,2, 1H), 2,20 (d, J =11,0, 1H), 1,84 (dd, J =5,6, 2,8, 2H), 1,48 – 1,34 (m, 4H).



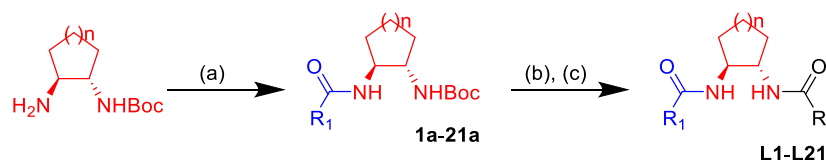
B2b*. 2a* (180 mg, 0,57 mmol), HOBt (76 mg, 0,56 mmol), TBTU (182 mg, 0,57 mmol), DIPEA (0,332 mL, 2,26 mmol), 1,1'-ferocen karboksilna kiselina (77 mg, 0,28 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml). Kromatografija: silika (12 g), EtOAc/heksan gradijent. Iskorištenje: 137 mg (72%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,86 – 7,82 (m, 4H), 7,44 (t, J =7,4, 2H), 7,37 (t, J =7,6, 4H), 7,18 (d, J =7,9, 2H), 7,13 (d, J =7,7, 2H), 4,37 – 4,33 (m, 2H), 4,20 – 4,16 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,92 (m, 2H), 3,92 – 3,89 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 2,17 (d, J =12,9, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 4H), 1,76 – 1,68 (m, 2H), 1,53 – 1,37 (m, 6H). CD (CH₂Cl₂) λ_{max} / nm ($\Delta\epsilon$ / M⁻¹cm⁻¹): 484 (-0,7), 308 (-1,3).

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Enantioselektivno hidrogeniranje

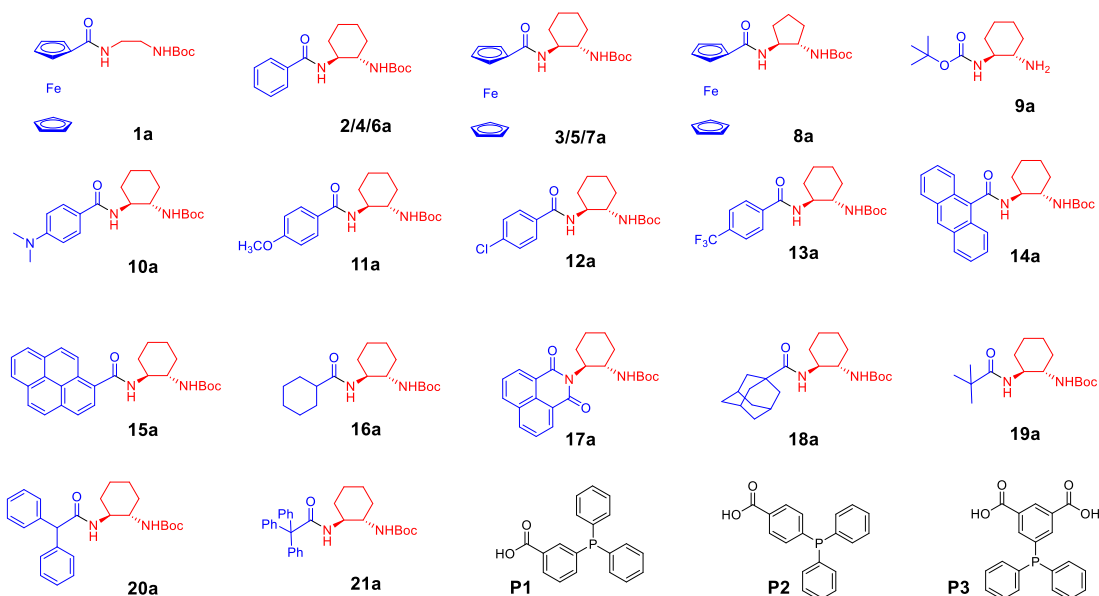
4.1.1. Sinteza

Organski ligandi **L1** - **L21** sintetizirani su u skladu s postupkom na **Slici 42**, a strukture svih liganada prikazane su na **Slici 44**. U prvom sintetskom koraku komercijalno dostupan Boc-monozaštićeni diamin reagira s odgovarajućom karboksilnom kiselinom putem uobičajenog TBTU, HOBt, DIPEA protokola za sintezu amida⁸³ dajući prekursore **1a** - **21a** (**slika 43**). U ovom se koraku za prekursor **1a** koristi akiralni mono-Boc etilendiamin, dok je za sve ostale ligande korišten kiralni diamin (mono-Boc zaštićen). Specifično, ciklopentadiamin je korišten za **8a**, a ciloheksadiamin za sve ostale prekursore.



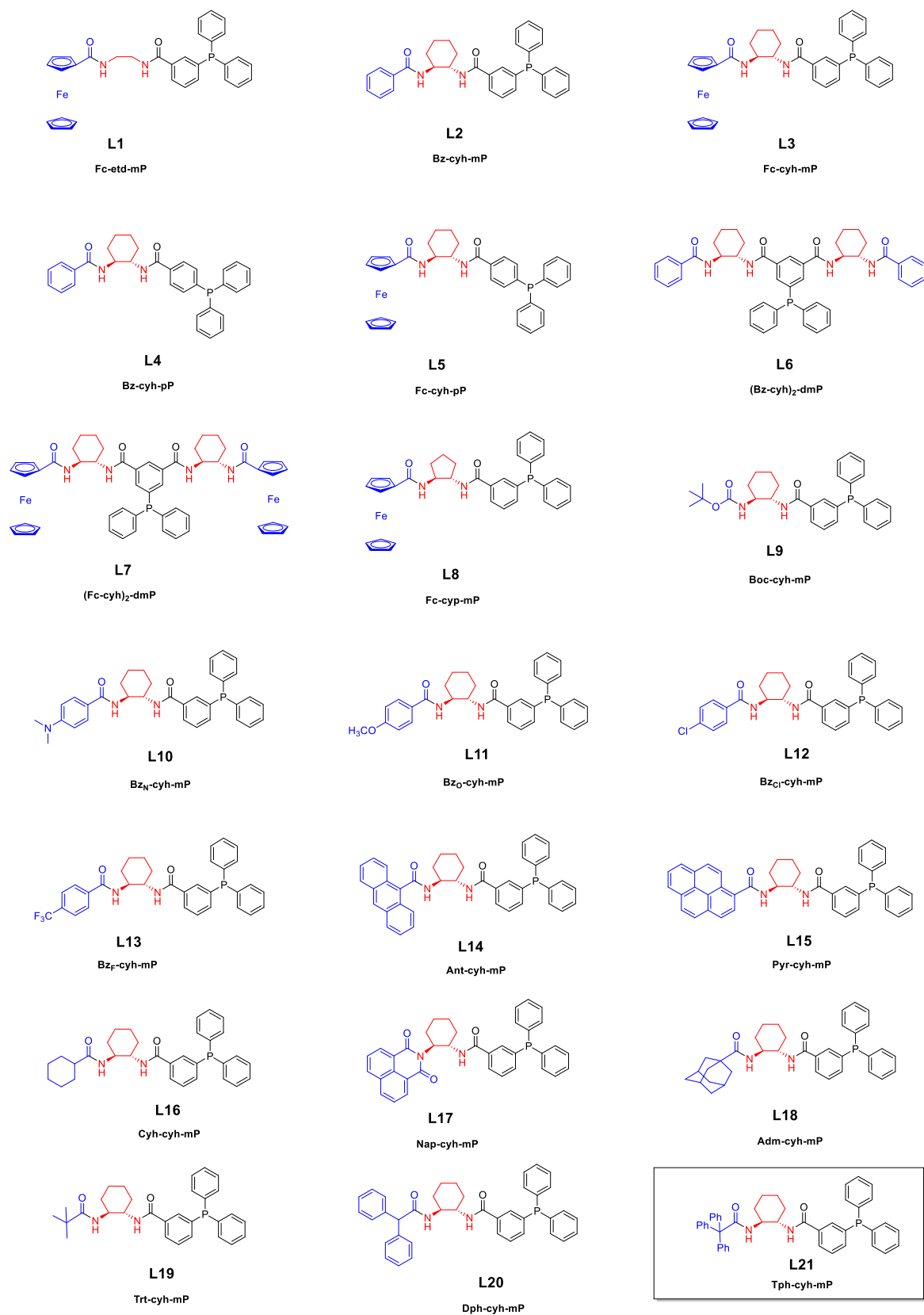
Slika 42. (a) TBTU, HOBt, DIPEA, $\text{R}_1\text{-COOH}$, CH_2Cl_2 , 2 dana, s.t.; (b) TFA/ CH_2Cl_2 , 1 h, s.t.; (c) TBTU, HOBt, DIPEA, R-COOH , CH_2Cl_2 , 2 dana, s.t.; $n = 1$ ili 2 .

U sljedećem sintetskom koraku, Boc zaštitna skupina uklonjena je s TFA u DCM-u. Slobodni amin je upotrijebljen bez daljnjeg pročišćavanja za reakciju s *para*-, *meta*- ili *dimeta* supstituiranom trifenilfosfinobenzojevom (di)kiselinom (**P1**, **P2** ili **P3**) u uvjetima kao u prethodnom koraku, kako bi se dobili monodentatni fosfinski ligandi **L1** - **L21**.⁸⁴ *Para*-trifenilfosfinobenzojeva kiselina (**P2**) komercijalno je dostupna, dok su *meta*- (**P1**) i *dimeta* (**P3**) kiseline pripremljene u skladu s literaturom.^{82, 81} Za sintezu **L17**, otopina diamina i 1,8-naftalen-anhidrida u DMF-u zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru uz refluks. Dobiveni prekursor **17a** u idućem koraku reagira s fosfinom, uz prethodno *in situ* uklanjanje Boc-zaštitne skupine. Ligand **L9** je pripravljen reakcijom mono-Boc cikloheksadiamina s *m*-trifenilfosfinobenzojevom kiselinom.



Slika 43. Priređeni i komercijalno dostupni prekursori, mono-Boc zaštićeni diamini **1a** – **21a**, te trifenilfosfinske (di)kiseline **P1** – **P3**.

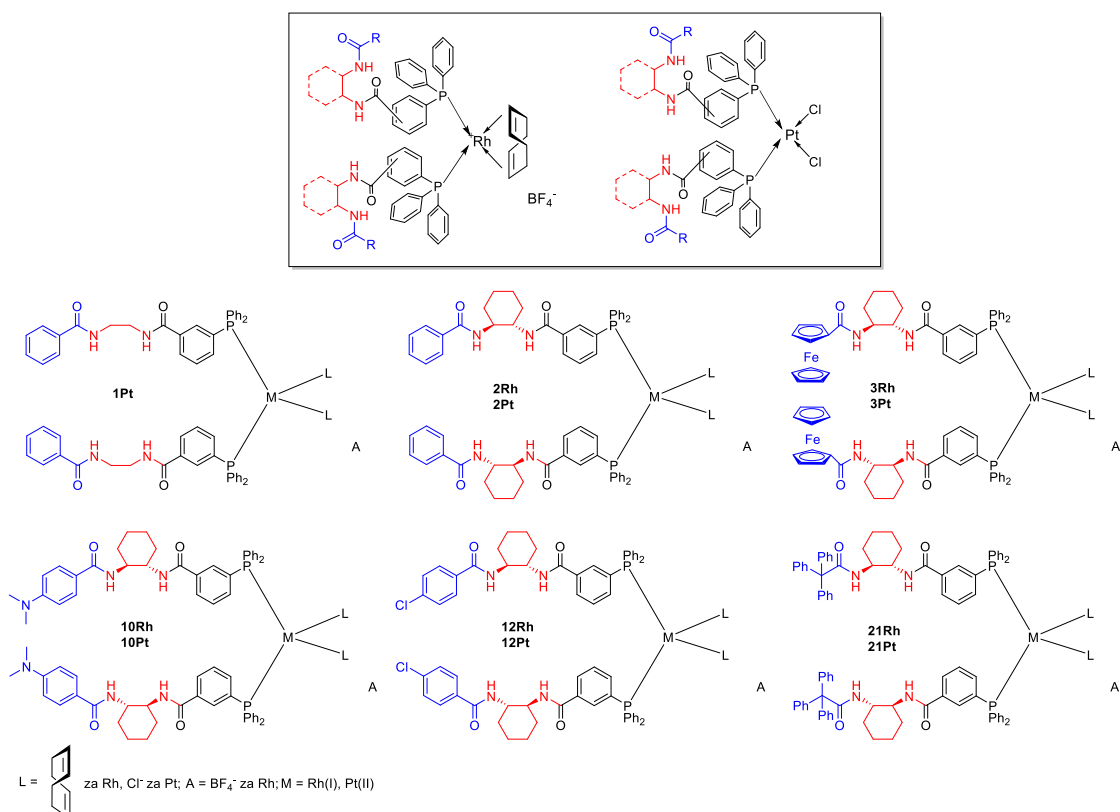
Svi prekursori **1a-21a** i završni ligandi **L1-L21** su pročišćeni flash kromatografijom i dobiveni u dobrim iskorištenjima (55-80%). Svim ligandima su dodijeljene i dodatne troslovne oznake u svrhu lakšeg razlikovanja liganada (**slika 44**). U literaturi su opisani derivati slični ligandima **L1** - **L21**, koji sadrže aminokiseline umjesto diamina kao kiralne građevne blokove.^{3, 4, 5, 7,}



Slika 44. Priređeni ligandi L1-L21.

Rh kompleksi za reakcije hidrogeniranja i spektroskopska mjerenja su priređeni *in situ* otapanjem liganada (2 ekv.) i metalnog prekursora (1 ekv.) u odgovarajućem otapalu u atmosferi dušika (**slika 45**) (vidi poglavlje 3.11.).

Pt kompleksi su priređeni miješanjem liganada i metalnog prekursora u kloroformu. Uparavanjem su izolirani čisti platinski kompleksi u kvantitativnom iskorištenju (**slika 45**) (vidi poglavlje 3.11.).



Slika 45. Opća struktura Rh i Pt kompleksa i strukture kompleksa koji su karakterizirani u eksperimentalnom dijelu.

4.1.2. Spektroskopska karakterizacija

Za sve ligande **L1** - **L21** snimljeni su ¹H, ¹³C i ³¹P NMR i maseni spektri. U ¹H NMR spektrima karakteristični pikovi dvaju amidnih skupina se nalaze između 5,8 - 6,9 ppm (osim kod Boc-zaštićenog **L9**) i 6,7 - 7,4 ppm, što ukazuje da jedna amidna skupina nije u vodikovoj vezi, dok je druga u slaboj vodikovoj vezi. U svim ³¹P NMR spektrima liganda jedini pik oko -5 ppm odgovara fosforom atomu trifenilfosfinske skupine (**Tablica 3**), u skladu s literaturnim podatcima.³⁻⁵

Tablica 3. ^1H NMR pomaci amida u CDCl_3 , i pomaci fosfora u ^{31}P NMR-u, $c \approx 5 \times 10^{-3}$ M, s.t.

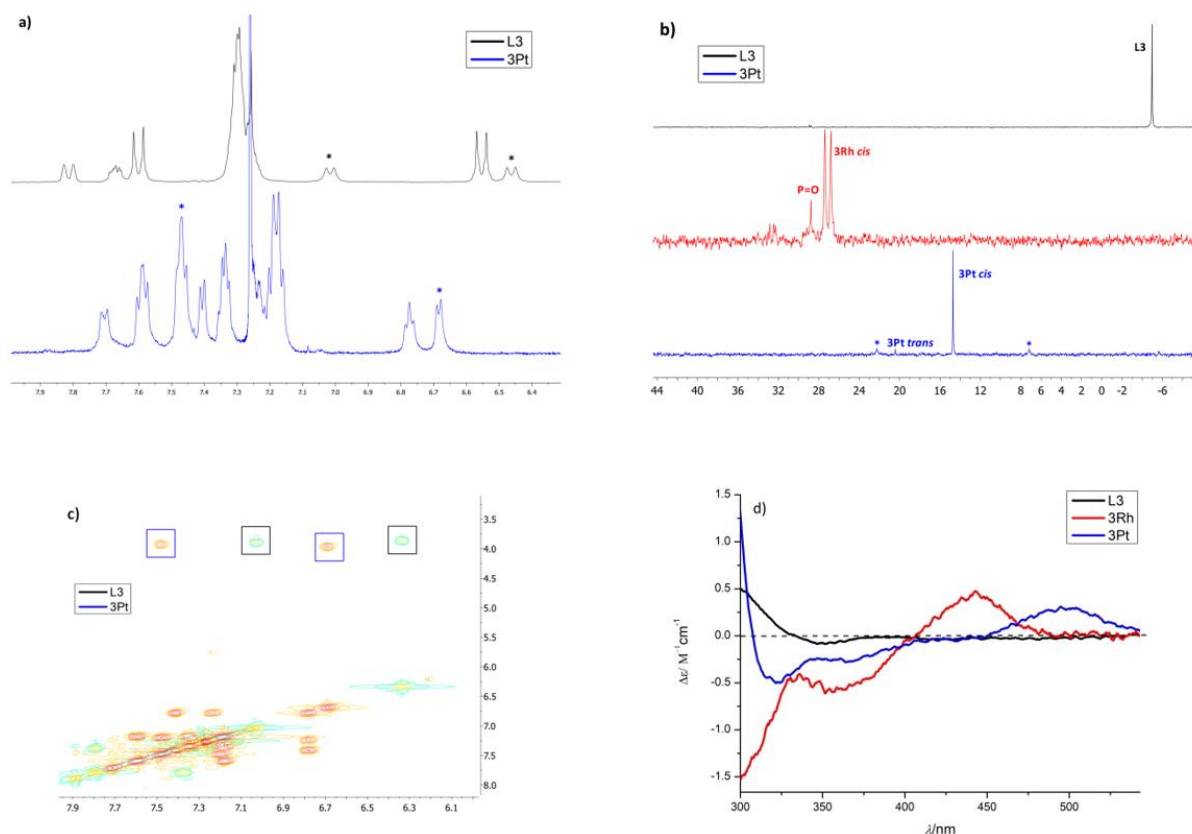
Ligand	NH (niži pomak)		NH (viši pomak)		^{31}P	
	δ/ppm	m	δ/ppm	m	δ/ppm	m
L1 ; Fc-etd-mP	6.62–6.67	m	7.28–7.48	m	-5.01	s
L2 ; Bz-cyh-mP	6.70	d	6.83	d	-4.98	s
L3 ; Fc-cyh-mP	6.29	d	6.99	d	-5.05	s
L4 ; Bz-cyh-pP	6.69	d	6.75	d	-5.26	s
L5 ; Fc-cyh-pP	6.18–6.25	m	7.14–7.20	m	-5.17	s
L6 ; (Bz-cyh) $_2$ -dmP	6.89	d	7.2–7.4	m	-4.58	s
L7 ; (Fc-cyh) $_2$ -dmP	6.31	d	7.36	d	-4.78	s
L8 ; Fc-cyp-mP	6.59	d	7.05	d	-5.00	s
L9 ; Boc-cyh-mP	4.63	d	7.02	d	-5.03	s
L10 ; Bz _N -cyh-mP	6.55	d	7.02	d	-4.98	s
L11 ; Bz _O -cyh-mP	6.77	-- ^a	-- ^a	-- ^a	-5.08	s
L12 ; Bz _{Cl} -cyh-mP	6.52	d	7.03	d	-5.05	s
L13 ; Bz _F -cyh-mP	6.51	d	7.22–7.35	m	-5.10	s
L14 ; Ant-cyh-mP	6.45	d	7.78	d	-5.05	s
L15 ; Pyr-cyh-mP	6.56	d	7.12	d	-5.04	s
L16 ; Cyh-cyh-mP	5.83	d	6.82	d	-5.16	s
L17 ; Nap-cyh-mP	6.14	d	--	--	-5.25	s
L18 ; Adm-cyh-mP	5.89	d	6.82	d	-5.19	s
L19 ; Trt-cyh-mP	6.00	d	6.69	d	-5.12	s
L20 ; Diph-cyh-mP	5.95	d	6.82	d	-5.00	s
L21 ; Tph-cyh-mP	6.02	d	7.22	-- ^a	-4.95	s

^apik nije razlučen

Kako bi se dobile dodatne strukturne informacije za odabrane ligande, i to **L1–L3**, **L10**, **L12** i **L21**, provedena su IR, UV-Vis i CD spektroskopska mjerenja. IR spektar ispitivanih liganda u krutom stanju (KBr) pokazuje oba amidna pika ispod 3400 cm^{-1} , što ukazuje na moguću vodikovu vezu, kao što je uočeno u kristalnoj strukturi (vidi iduće poglavlje). U diklormetanskoj otopini, IR spektri pokazuju jedan amidni pik ispod, a drugi iznad 3400 cm^{-1} , što potvrđuje da samo jedna amidna vodikova veza ostaje u otopini, u skladu s rezultatima ^1H NMR-a. U CD spektrima za sve ligande uočen je slab pozitivan CD signal oko 300 nm , što ukazuje na kiralnost liganda.

Kompleksi rodija (I) i platine (II) s odabranim ligandima (**L1 – L3**, **L10**, **L12** i **L21**) su pripremljeni i analizirani spektroskopskim metodama. Kako su Rh(I) kompleksi s fosfinskim ligandima osjetljivi na zrak, za karakterizaciju su korištene svježe otopine *in situ* priređenih kompleksa. Povodom navedenog, priređeni su mnogo stabilniji Pt(II) kompleksi kao prikladni modeli za usporedbu s Rh kompleksima, zbog istovrsne kvadratno-planarne geometrije.

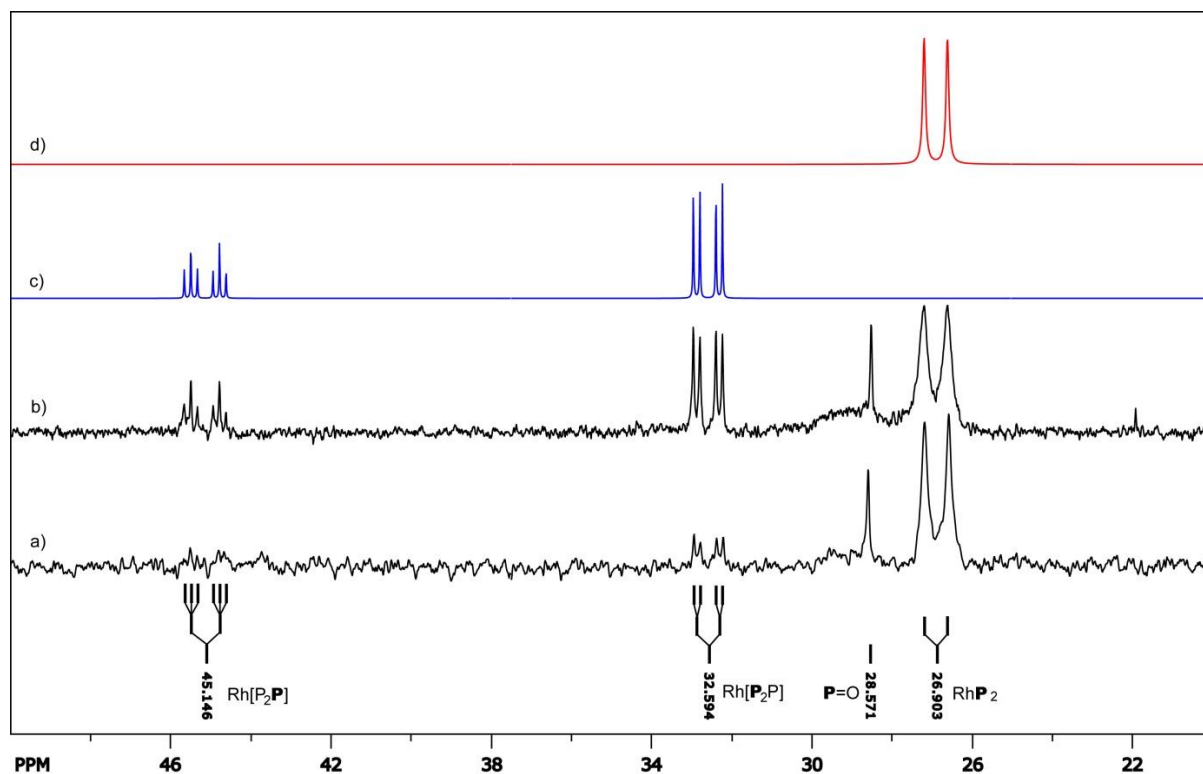
^1H NMR spektri (CDCl_3) rodij(I) kompleksa sadrže dijelom vrlo široke signale koje je teško asignirati. ^1H NMR spektri (CDCl_3) kompleksa platine(II) imaju karakterističan izgled za vrste s pseudo- C_2 simetrijom. Na temelju ^1H i ^1H -COSY NMR spektra kompleksa Pt(II) (slika 46 (c)) jedan amidni pik je prisutan oko 7,5-8,0 ppm, što ukazuje na vodikovu vezu. Drugi amidni pik nalazi se oko 7,0 ppm, što ukazuje na slabu vodikovu vezu ili da amid nije u vodikovoj vezi. Ta se opažanja dobro slažu s DFT izračunima (vidi poglavlje 4.1.4.)



Slika 46. a) ^1H NMR spektri (CDCl_3) **L3** i **3Pt**, zvjezdicama su označeni amidni pikovi. b) ^{31}P NMR (CDCl_3) spektri **L3**, **3Pt**, **3Rh**. c) Preklapljeni COSY NMR (CDCl_3) spektri **L3** i **3Pt**, zaokruženi su amidni pikovi. d) CD spektri (DKM) **L3**, **3Pt**, **3Rh**.

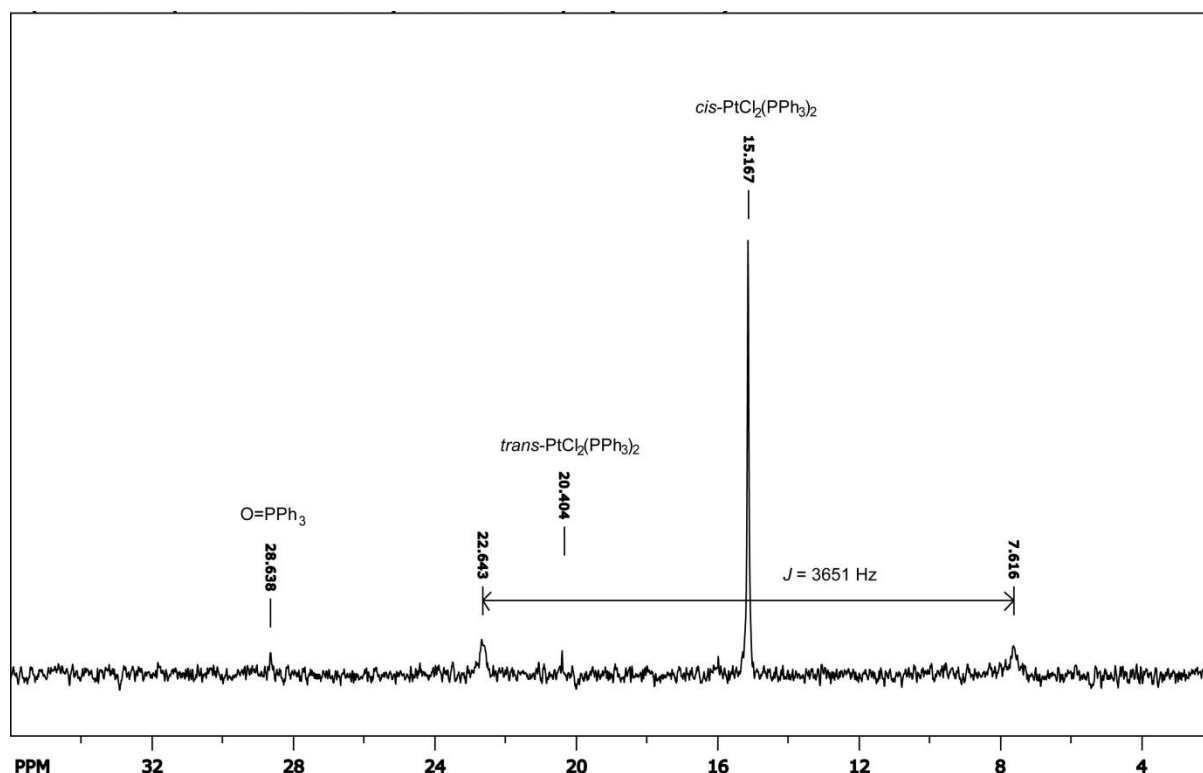
^{31}P NMR spektri (CDCl_3) Rh(I) kompleksa sadrže izraženi dublet pri $\delta \approx 27,0$ ppm s J (^{103}Rh , ^{31}P) ≈ 145 Hz, što ukazuje na C_2 -simetrični *cis* izomer sa RhL_2 stehiometrijom (slika 46 (b)). U spektrima je uglavnom vidljiv slabi signal pri ≈ 28 ppm koji pripada oksidiranom ligandu. U nekim spektrima vidljivi su dodatni slabi ^{31}P signali u standardnim NMR uvjetima (CDCl_3 , $c \approx 4$ mM, s.t.). Kako bi se ovi signali asignirali, izmjeren je ^{31}P spektar **21Rh** pri višoj koncentraciji (CDCl_3 , $c \approx 18$ mM, s.t., RhL_2 stehiometrija). Dobiveni AB_2X sustav spinova odgovara RhL_3 vrsti (slika 47). Bitno je spomenuti da se kataliza provodi u koncentracijama

metalnog kompleksa za približno jedan red veličine nižim od standardnih NMR uvjeta ($c \approx 0,4$ mM u odnosu na 4 mM), stoga je vjerojatno da je RhL_3 vrsta od zanemarivog značaja u katalizi.



Slika 47. Usporedba ^{31}P NMR spektara kompleksa $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Tph-cyh-mP})_2](\text{BF}_4)$, (**21Rh**). Eksperimentalni ^{31}P NMR spektar (CDCl_3): (a) pri $c = 4$ mM i (b) $c = 18$ mM. Simulacija ^{31}P NMR spektra: (c) A_2BX spin sustav za RhL_3 vrstu i (d) A_2X spin sustav za RhL_2 vrstu. Za detalje vidi eksperimentalni dio 3.8.

Za sve analizirane platinske komplekse, ^{31}P NMR spektri (CDCl_3) pokazuju da prevladava *cis* izomer uz tragove *trans* izomera (ispod 10%) (**slika 48**). Prema usporedbi s literaturom, singlet na približno $\delta \approx 15$ ppm s dva podjednaka satelitska pika razdvojena približno $J(^{195}\text{Pt}, ^{31}\text{P}) \approx 3650$ Hz asigniran je kao *cis*-kvadratno planarni izomer.⁸⁵ Singletni pik za *trans* izomer nalazi se oko $\delta \approx 20,5$ ppm, satelitski dublet $J(^{195}\text{Pt}, ^{31}\text{P})$ sprege nije vidljiv zbog niskog intenziteta.

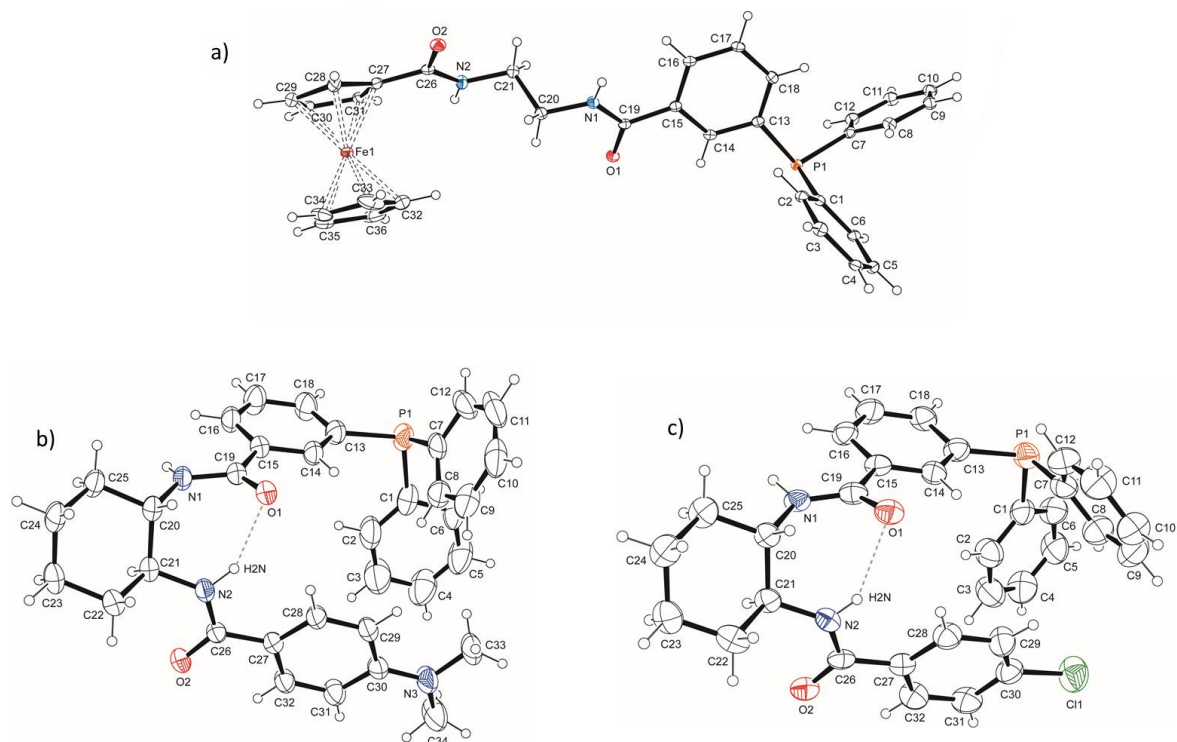


Slika 48. ^{31}P NMR spektar **2Pt**. Vidljivi su karakteristični pikovi *cis*- i *trans*-kompleksa te oksidiranog liganda.

CD spektri snimljeni su za Rh(I) i Pt(II) komplekse s odabranim ligandima (**L2**, **L3**, **L10**, **L12** i **L21**) i odgovarajućim slobodnim ligandima. Konkretno, CD signal Rh kromofora oko 445 nm implicira asimetričnu koordinacijsku sferu katalitičkog metala, snažno govoreći u prilog da dolazi do pojave "posredne indukcije" kiralnosti od udaljenih kiralnih supstituenata prema prokiralnom katalitičkom metalu (slika 46 (d)).

4.1.3. Kristalne strukture liganada

Sporim isparavanjem otopine acetonitrila su dobiveni monokristali prikladni za određivanje strukture rentgenskom difrakcijom za tri liganda, akiralni **L1** i kiralni **L10** i **L12**. Dobiveni spojevi kristaliziraju u monoklinskim prostornim grupama, ligand **L1** u $P2_1/c$ i izostrukturalni ligandi **L10** i **L12** u $P2_1$. Molekulske strukture **L1**, **L10** i **L12** prikazane su na Slici 49. Odabrane duljine veze, kutovi i torzijski kutovi navedeni su u prilogu; za podatke difrakcije rentgenskih zraka pogledajte eksperimentalni dio (Tablica) 1.



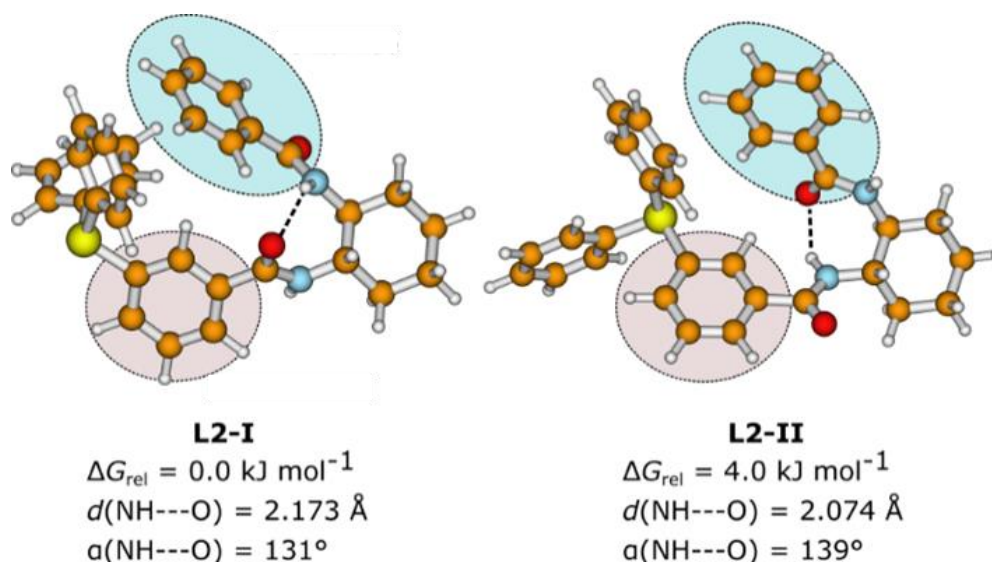
Slika 49. Molekulske strukture s označenim atomima. Elipsoidi su nacrtani s vjerojatnošću od 30%, intramolekularna vodikova veza N2-H2N $\cdots$ O1 prikazana je sivom isprekidanom linijom a) **L1**, b) **L10**, c) **L12**.

U čvrstom stanju, sva tri liganda čine jednodimenzionalne lančane motive s vodikovim vezama između amidnih -CO- i -NH- skupina. Svaki od tri liganda posjeduje dvije različite vodikove veze, obje intermolekulske kod **L1** [N1-H1N $\cdots$ O1ⁱ and N2-H2N $\cdots$ O2ⁱⁱ; simetrijski kodovi (i): $x, -y+1/2, z+1/2$; (ii): $x, -y+1/2, -z+1/2$ ($P2_1/c$),] ili jednu intermolekulsku i drugu intramolekulsku u **L10** i **L12** (N1-H1N $\cdots$ O2ⁱⁱⁱ and N2-H2N $\cdots$ O1, ; simetrijski kod (iii): $-x+1, 1/2+y, -z+1$ ($P2_1$). U ligandu **L1**, molekule u vodikovom vezom stvorenim motivima imaju glava-glava orijentaciju, dok su u **L10** i **L12** povezane na glava-rep (cik-cak) način. U ligandu **L1**, lanci se protežu duž kristalografske osi c , dok se u **L10** i **L12** lanci protežu duž kristalografske osi b . U druge dvije prostorne dimenzije molekule su u sve tri kristalne strukture povezane s nekoliko aromatskih $\pi \cdots \pi$ i C-H $\cdots$ π interakcija trifenilfosfinskih dijelova.

Etilen-diamin kao središnji građevni blok u ligandu **L1** pokazuje istegnutu linearnu konformaciju. Izmjenom fleksibilnog građevnog bloka etilendiamina u **L1** s rigidnim cikloheksadiaminom u **L10** i **L12**, molekularna se konformacija značajno mijenja iz linearnog u savijeni „U“ oblik. Kao posljedica promjene konformacije, vodikove veze u čvrstom stanju su različitog rasporeda. Kiselinski građevni blok u kiralnim ligandima **L10** i **L12** se nalazi u blizini trifenilfosfinske skupine, čime se sterički zaklanja prostor oko fosfora koji veže katalitički metal što može utjecati na selektivnost u katalitičkim reakcijama hidrogeniranja.

4.1.4. DFT računi

DFT računi su primijenjeni kako bi se dodatno razjasnila struktura predkatalitičkih rodij(I) kompleksa. Konkretno, polazna struktura za DFT račune je sastavljena iz optimiziranih geometrija liganda **L2**, koji sadrži *meta*-supstituirani trifenilfosfin, 1*S*,2*S*-cikloheksandiamin i benzojevu kiselinu kao građevne blokove. Ligand **L2** ima dvije amidne skupine i može tvoriti intramolekularne vodikove veze s dva različita akceptora: (i) 1,3-fenilen karbonilnim kisikom ili (ii) benzamido karbonilnim kisikom (**L2-I** i **L2-II**, Slika 50). DFT računi su potvrdili **L2-I** kao stabilniji za 4,0 kJ mol⁻¹ (Tablica 4); konformeri analogni **L2-I** nalaze se i u monokristalnim strukturama **L10** i **L12** (vidi prethodno poglavlje).



Slika 50. Optimizirane strukture liganada. Dvije amidne skupine koje mogu sudjelovati u vodikovoj vezi su označene različitim bojama.

Tablica 4. DFT parametri liganada sa **Slike 40**

Ligand	E_{scf} /a.u.	G_{corr} /a.u.	G_{tot} /a.u.	DG_{rel} /kJ mol ⁻¹	Opis (H-veze)
L2-I	-1839.34638	0.505484	-1838.84089	4.0	B
L2-II	-1839.34935	0.506943	-1838.84241	0	X

Polazne strukture Rh(I) kompleksnih kationa s pseudo-kvadratnom planarnom geometrijom generirane su iz Rh (COD) podstrukture i dva liganda **L2** u *cis*-konfiguraciji. Nekoordinirajući protuion BF₄ izostavljen je iz proračuna. Nekoliko početnih struktura kompleksa generirano je korištenjem različitih kombinacija i orijentacija **L2-I** i **L2-II** ligandnih konformacija, često uključujući inter-ligand π - π slaganje disupstituirane 1,3-fenilenske podjedinice. Pred-optimizacija i djelomična konformacijska pretraga provedena je softverom Avogadro⁷⁰ na modelnom sustavu u kojem je atom rodija zamijenjen silicijem, a COD je zamijenjen cikloheksan-1,4-dienom. Pred-optimizirani kompleksi s najnižom energijom tada su u potpunosti optimizirani korištenjem wB97xD DFT pristupa. Svih 13 potpuno optimiziranih struktura rodijevog kompleksnog kationa, uključujući njihovu relativnu stabilnost i odabrane geometrijske parametre, navedeni su u **Tablici 5**.

Parametri različitih optimiziranih struktura liganda **L2** i rodijevog kompleksa **2Rh** dani su u **Tablicama 4** i **5**. Za komplekse, izračunate strukture podijeljene su u tri skupine prema broju međuligandnih vodikovih veza (0, 1 ili 2). Strukture su analizirane kroz nekoliko glavnih značajki: stereokemija, vodikove veze i druge nekovalentne interakcije (slaganje). Treba napomenuti da su sve ove analize kvalitativne.

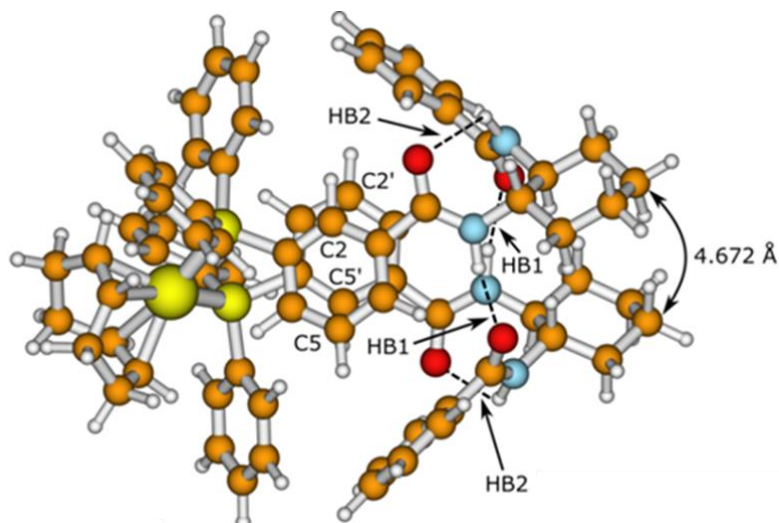
Tablica 5. Optimizirane strukture rodijevih kompleksnih kationa, njihova relativna stabilnost i opis stereokemijskih strukturnih značajki.

Kompleks	G_{tot} /a.u.	ΔG_{rel} /kJ mol ⁻¹	Stereokemija	Opis H-veze ^d	Slaganje
2-I	-4099.36326	0.0	<i>M</i> -1,2'; <i>E</i> , <i>E</i>	2×X; 2×B	π - π^a , σ - σ
2-II	-4099.35231	28.7	<i>M</i> -1,2'; <i>D</i> ^b , <i>E</i>	P, Z; X, B	π - π^a , σ - σ
2-III	-4099.33225	81.4	<i>M</i> -1,2'; Z, Z	2×B; --	π - π^a
2-IV	-4099.35029	34.1	<i>M</i> -1,2'; Z, <i>E</i>	P; B, X	π - π^a , σ - σ
2-V	-4099.34632	44.5	<i>M</i> -1,2'; Z, <i>E</i>	P; B	π - π^a , σ - π
2-VI	-4099.34489	48.2	----	B; X	π - π^c
2-VII	-4099.34108	58.2	<i>M</i> -1,2'; <i>E</i> , <i>E</i>	P; B, X	π - π^a

Kompleks	G_{tot} /a.u.	ΔG_{rel} /kJ mol ⁻¹	Stereokemija	Opis H-veze ^d	Slaganje
2-VIII	-4099.34110	58.2	<i>M</i> -1,2'; <i>Z</i> , <i>E</i>	B; X, X	π - π^a
2-IX	-4099.34104	58.4	<i>M</i> -1,2'; <i>Z</i> , <i>E</i>	B; X, X	π - π^a
2-X	-4099.33929	62.9	<i>M</i> -1,2'; <i>Z</i> , <i>E</i>	P; B	π - π^a
2-XI	-4099.33351	78.1	<i>P</i> -1,2'; <i>D</i> ^b , <i>E</i>	B; --	π - π^a
2-XII	-4099.33265	80.4	<i>P</i> -1,2'; <i>Z</i> , <i>E</i>	B; --	π - π^a
2-XIII	-4099.34761	41.1	<i>M</i> -1,2', <i>E</i> , <i>E</i>	--; X, X	π - π^a , σ - π
2-XIV	-4099.33041	86.3	<i>P</i> -1,2', <i>E</i> [*] , <i>E</i>	--; B	π - π^a

^a π - π interakcije slaganja su između dva disupstituirana trifenilfosfinska liganda. ^b D = karbonilna skupina okomita je na fenilnu ravninu, pa E / Z deskriptori nisu dovoljni. ^c Slaganje je između nesupstituiranog fenilnog prstena i jednog monosupstituiranog fenilnog prstena iz trifenilfosfinske skupine drugog liganda. ^d Opis je oblikovan kao **inter-ligandna veza; intra-ligandna veza**

Očekivano, najstabilniji konformer **2-I** bio je onaj s najvećim brojem vodikovih veza (4), koji sadrži dva liganda tipa **L2-I**. Pored vodikove veze, najstabilniji kompleks **2-I** sadrži i inter-ligandnu π - π interakciju slaganja 1,3-fenilena i inter-ligandnu σ - σ interakciju slaganja 1,2-cikloheksana. Optimizirana struktura **2-I** stabilnija je od bilo kojeg drugog izračunatog konformera za 28,7 kJ mol⁻¹, što se izvrsno slaže s velikom selektivnošću u katalizi jer pokazuje da je udio drugih konformera vrlo malen ako ne i zanemariv (vidjeti prethodno poglavlje). Ova struktura sadrži niz zanimljivosti (**slika 51**). Kompleks ima *cis* kvadratno-planarnu geometriju s pseudo C₂ simetrijom. Amidne skupine tvore dvije različite vrste vodikovih veza (ukupno četiri H-veze) koje su i inter-ligandne i intra-ligandne. Ove H-veze imaju različite geometrije, pri čemu interligandna veza ima prilično povoljan kut od 164 °, dok odgovarajući kut veze za intra-ligandnu vodikovu vezu iznosi 114 °, stoga očekujemo da je interligandna veza značajno jača. Ova saznanja su također poduprta spektroskopskim dokazima, prvenstveno ¹H NMR pomacima NH protona u Rh ili Pt kompleksima u CDC1₃ (vidjeti prethodno poglavlje).

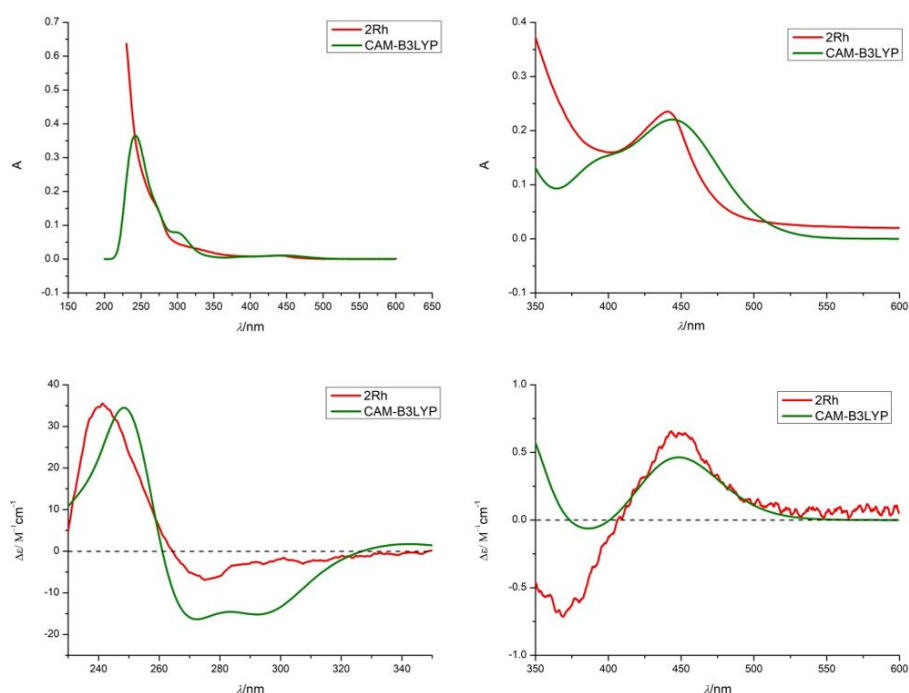


Slika 51. Struktura nastabilnijeg kompleksa **2-I**, vodikove veze su označene oznakama HB.

Nadalje, izračunata struktura **2-I** pokazuje da dva *m*-supstituirana fenilna prstena, iz trifenilfosfske skupine, formiraju helikalno kiralnu slagalinu s M kiralnošću na strani fosfina i P kiralnošću na amidnoj strani. Inducirana helikalna kiralnost demonstrira mehanizam posredne indukcije; kiralna informacija iz udaljenih kiralnih centara prenosi se vodikovim vezama i aromatskim slaganjem iz kiralnog cikloalkildiamina u prokiralnu koordinacijsku sferu metala. Ovi rezultati u skladu su s eksperimentalnim CD spektrima, gdje Rh kompleksi s prokiralnim metalom imaju maksimum na oko 445 nm. Dodatne interakcije između liganda u **2-I** prisutne su kroz σ - σ slaganje cikloheksanskih prstenova koji dodatno definiraju sekundarnu strukturu i pružaju dodatnu stabilnost.

Udaljenost cikloheksanskih prstenova iznosi 4.672 Å između najudaljenijih atoma ugljika što je usporedivo s razmakom koji se nalazi u kristalnoj strukturi 1,3,5-cikloheksanetriamida, gdje složeni cikloheksanski prstenovi također pokazuju M helikalnu kiralnost.⁸⁶

UV-Vis i CD spektri izračunati su za **2-I** i uspoređeni s eksperimentalnim podacima za odgovarajući predkatalitički kompleks **2Rh** (slika 52). Izračunati UV-Vis i CD spektri se dobro slažu s eksperimentalnima i sadrže procijenjeni Rh (d-d*) prijelaz na 449 nm.

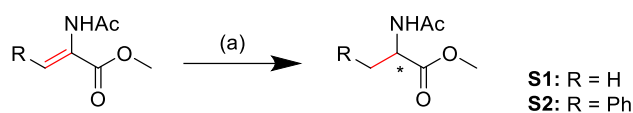


Slika 52. Usporedba izračunatih i eksperimentalnih Uv-Vis (gornji red) i CD spektara (donji red) u DKM-u.

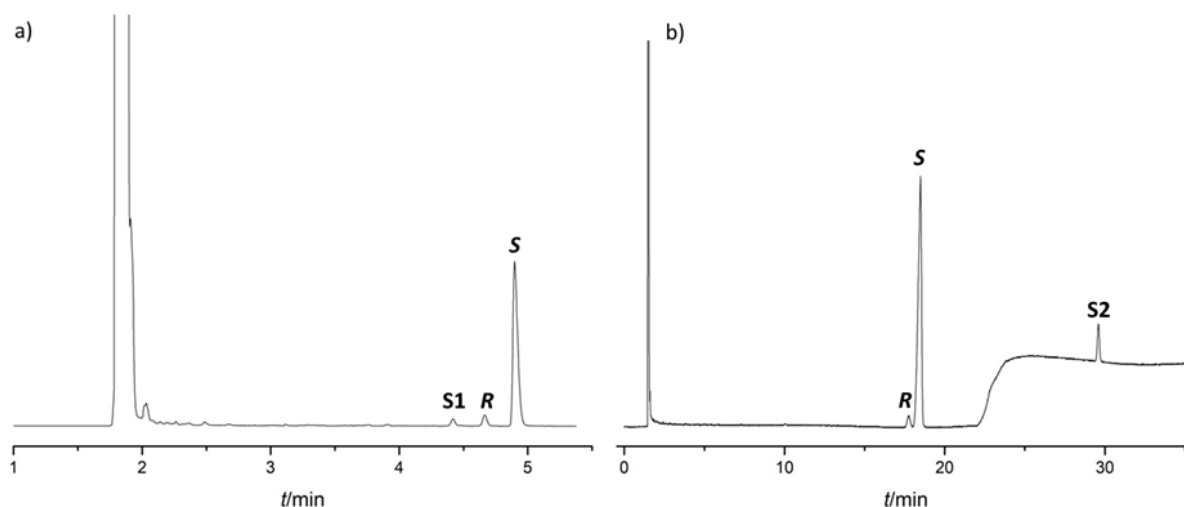
Nešto veća odstupanja prisutna su u visokoenergetskom području (ispod 230 nm) gdje izračunati maksimi odstupaju od eksperimenta za 15-20 nm. Fazne promjene izračunatog CD spektra kvalitativno odgovaraju eksperimentalnim podacima, ali proračuni predviđaju položaj "negativnog" pojasa cca. 30 nm plavo-pomaknutog s obzirom na eksperimentalni ($\lambda_{\text{max, exp}}=276$ nm). Provjereno je hoće li promjena korekcijskih parametara dugog raspona (ω -vrijednosti) dodatno poboljšati simulirane spektre. Naime, pokazalo se da za neke sustave proračuni s "optimiziranom" ω vrijednošću daju bolje slaganje izračunatih spektara.^{87,88} U tu svrhu iskoristene su ω -vrijednosti 0,20, 0,15 i 0,10 [a_0^{-1}]. Iz usporedbe tako dobivenih izračunatih UV i CD spektra, odabrana je ω -vrijednost 0,10 kao najbolji model temeljen na najmanjem ukupnom odstupanju od eksperimentalnog CD spektra u području između 240-280 nm. Spektri izračunati upotrebom $\omega = 0,15$ predviđaju pik smješten na 241 nm gotovo savršeno; međutim, odstupanje "negativnog" pika iznosi cca. 15 nm. S $\omega = 0,10$, odstupanje u oba pika je ispod 10 nm. Položaj Rh (d-d*) vrpce reproducira se dobro bez obzira na korištene ω -vrijednosti. CD spektri za ostale konformere izračunati korištenjem zadane CAM-B3LYP metode ukratko su razmotreni u dodatnom materijalu.

4.1.5. Kataliza

Hidrogeniranje enamida predstavlja praktičan način za dobivanje kiralnih amina i aminokiselinama koji su značajni kao prekursori za razne biološki značajne molekule.⁸⁹ U ovom području najčešće se primjenjuju bidentatni fosfinski ligandi (uz Rh kao katalitički metal) poput PhanePhos-a, DuPhos-a i drugih, čiji je nedostatak njihova visoka cijena te mala mogućnost varijacije strukture liganda za proširenje raspona dostupnih supstrata. Zbog svoje modularne trodijelne građe novosintetizirani ligandi **L1-L21** pružaju veliku razinu varijacije u strukturama liganada uz jednostavnu sintezu i pripremu katalitičkih kompleksa. Organometalni predkatalitički kompleksi $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]\text{BF}_4$ s monodentatnim ligandima **L1 - L21**, pripremljeni su *in situ* i upotrijebljeni za asimetrično hidrogeniranje α , β -nezasićenih aminokiselina **S1** i **S2** (slika 53). Koverzija i enantiomerni višak katalitičkih reakcija su određeni plinskom kromatografijom na kolonama s kiralnom stacionarnom fazom (slika 54). Uvjeti katalitičkih reakcija, uključujući temperaturu, otapalo i omjer količine katalizatora i supstrata (*engl.* catalyst loading) optimizirani su korištenjem karakterističnih liganda **L1**, **L2** i **L21**.



Slika 53. Reakcija hidrogeniranja **S1** i **S2**. Reakcijski uvjeti: (a) $[\text{Rh}]:\text{ligand}:\text{supstrat} = 1:2,4:100$, $p(\text{H}_2) = 1$ bar, s.t.; **S1** 2h, **S2** 24h.



Slika 54. Kromatogrami GC metode za a) **Bz-cyh-mP** (**L2**) na **S1**, b) **Fc-cyh-mP** (**L3**) na **S2**.

1. Utjecaj temperature: Kada se reakcije provode na sobnoj temperaturi, za gotovo sve korištene ligande je iskorištenje kvantitativno (**Tablica 6**), što pokazuje da su ispitani kompleksi dobri katalizatori za modelnu reakciju hidrogeniranja. U pravilu se pri sniženoj temperaturi može očekivati snižena konverzija uz povećanje selektivnosti. Pri nižoj temperaturi ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) kataliza je provedena samo za **S1**, dok **S2** nije razmatran jer je reakcija pri niskoj temperaturi pre spora. U ispitanim uvjetima snižene temperature dobiveno je niže iskorištenje i niža selektivnost s obzirom na sobnu temperaturu za sve ispitane ligande (**L2**, **L3**, **L21**) osim **L10** koji je pokazao selektivnost usporedivu s rezultatima na sobnoj temperaturi, ali sa samo 5% iskorištenja dok **L2** uopće nije katalizirao reakciju. Iz opisanih rezultata je vidljivo da je sobna temperatura optimalna za provođenje hidrogeniranja zbog neobičajenog trenda smanjenja selektivnosti prilikom smanjenja temperature.

Tablica 6. Katalitičke reakcije s odabranim ligandima na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa **S1** (24 h, 1 mol% kat., DKM).

Ligand	Sobna temp.		$-5\text{ }^{\circ}\text{C}$	
	$\eta/\%$	ee/%	$\eta/\%$	ee/%
L2 ; Bz-cyh-mP	98	88	--	--
L3 ; Fc-cyh-mP	>98	85	79	74
L10 ; <i>p</i> Me ₂ N-Bz-cyh-mP	98	87	5	86
L21 ; Tph-cyh-mP	>98	92	40	81

2. Utjecaj otapala: U reakciji hidrogeniranja ispitano je nekoliko različitih otapala, uključujući diklorometan (DKM), kloroform, dikloretan (DKE), metanol i acetonitril (**Tablica 7**). Najbolji rezultati dobiveni su u DKM-u, a slijedi DKE koji uglavnom daje usporedivu selektivnost s nižim iskorištenjem. U acetonitrilu nije došlo do reakcije. Isti trend opažen je za oba supstrata. Pojava smanjenja selektivnosti te kemijskog iskorištenja u reakcijama koje se odvijaju u metanolu je očekivana. Korišteni ligandi su supramolekulski monodentani ligandi koji se u kompleksu međusobno povezuju vodikovim vezama te tako tvore dobro definirane sekundarne strukture. Ako u sustav uvedemo otapalo koje kompetira za vodikove veze u kompleksu doći će do razaranja te strukture, te do nastajanja manje geometrijski definiranog kompleksa, za koji se očekuje lošiji rezultat u katalizi. Također posljedično, pošto selektivnost ovih kompleksa ovisi o uspješnom prijenosu kiralnosti iz udaljenih dijelova molekule do koordinacijske sfere

metala, do kojeg dolazi primarno putem vodikovih veza, taj prijenos će biti narušen u otapalu koje može kompetirati za vodikove veze.

Tablica 7. Katalitičke reakcije s odabranim ligandima u različitim otapalima, za **S1** ili **S2** (s.t., 1 mol% kat., 2 h za **S1** i 24 h za **S2**).

Ligand	CH ₂ Cl ₂		CHCl ₃		(CH ₂) ₂ Cl ₂		MeOH		CH ₃ CN	
	η /%	ee/%	η /%	ee/%	η /%	ee/%	η /%	ee/%	η /%	ee/%
Supstrat 1										
L2 ; Bz-cyh- <i>mP</i>	98	88	71	59	98	86	25	31	0	--
L3 ; Fc-cyh- <i>mP</i>	>98	85	52	28	83	61	5	10	0	--
L21 ; Tph-cyh- <i>mP</i>	>98	92	64	63	98	86	30	2	0	--
Supstrat 2										
L2 ; Bz-cyh- <i>mP</i>	98	92	37	75	93	92	<5	--	0	--
L3 ; Fc-cyh- <i>mP</i>	92	92	21	68	76	92	<5	--	0	--
L21 ; Tph-cyh- <i>mP</i>	>98	>97	40	90	100	97	<5	--	0	--

3. Omjer količine katalizatora i supstrata: Prilikom razvijanja katalitičkih reakcija općeniti je cilj korištenje što manje katalizatora za dobivanje što više produkta. Zbog visoke cijene katalizatora se reakcije optimiziraju tako da se koristi minimalna potrebna količina. Ukoliko se koristi premala količina katalizatora može doći do smanjenja kemijskog iskorištenja, ovisno o obrtnom broju (TON) katalizatora, odnosno svaki katalizator ima maksimalnu količinu supstrata koju može obraditi prije nego dođe do inaktivacije. Kada se smanjuje količina katalizatora povećana je vjerojatnost nastajanja nusprodukata te često dolazi i do smanjenja selektivnosti u nastajanju primarnog produkta. Varijacijom omjera količine katalizatora i supstrata pronađen je optimalni omjer pri 1 mol% katalizatora; pri nižoj koncentraciji katalizatora dolazi do pada iskorištenja i selektivnosti, dok se kod veće koncentracije iskorištenje i selektivnost ne poboljšavaju (**Tablica 8**).

Tablica 8. Katalitičke reakcije s različitim omjerima količine katalizatora i supstrata (s.t., 2 h za **S1** i 24 h za **S2**).

Ligand	1 mol%		2 mol%		5 mol%		0.1 mol%		0.05 mol%	
	η /%	ee/%	η /%	ee/%	η /%	ee/%	η /%	ee/%	η /%	ee/%
Supstrat 1										
L2 ; Bz-cyh- <i>mP</i>	98	88	99	89	99	88	35	39	--	--
L3 ; Fc-cyh- <i>mP</i>	>98	85	98	87	98	87	64	70	16	38
L21 ; Tph-cyh- <i>mP</i>	>98	92	80	92	--	--	54	62	--	--
Supstrat 2										
L2 ; Bz-cyh- <i>mP</i>	98	92	100	93	--	--	1	--	--	--
L3 ; Fc-cyh- <i>mP</i>	92	92	100	90	100	89	22	91	--	--
L21 ; Tph-cyh- <i>mP</i>	>98	>97	100	97	--	--	2	--	--	--

Nakon optimizacije reakcijskih uvjeta zaključeno je da su optimalni uvjeti za provođenje reakcija enantioselektivnog hidrogeniranja s razvijenim katalizatorima za supstrat **S1** (s.t., 1 atm, 2h, DCM) i za supstrat **S2** (s.t., 1 atm, 24h, DCM). Rezultati katalize u optimalnim uvjetima provedene sa svim pripravljenim ligandima **L1-L21** su prikazani u **Tablici 9**.

Svi korišteni kompleksi bili su učinkoviti katalizatori za oba supstrata, uglavnom s kvantitativim ili gotovo kvantitativim iskorištenjem (**Tablica 9**). Akiralni ligand **L1** je očekivano dao racemični produkt za oba supstrata, **S1** ili **S2**, u kvantitativnom iskorištenju (**Tablica 9**, redak 1). Izvrsna selektivnost (> 80% ee) postignuta je s većinom liganda za oba supstrata, s općenito većom selektivnošću za supstrat **S2**.

U svrhu optimizacije strukture liganada, varirana su sva tri građevna bloka, i to **trifenilfosfin**, **kiralni diamin** i **terminalna kiselina**. Kod trifenilfosfina korištena je *meta*-, *dimeta*- i *para*-supstitucija liganada. Konfiguracija glavnog produkta u katalizi ovisi o supstituciji fosfinskog liganda; za ligande s *meta* (**L2**, **L3**, **L8 - L21**) i *dimeta* (**L6**, **L7**) supstitucijom, glavni produkt ima *S*-konfiguraciju, dok para supstituirani ligandi (**L4**, **L5**) daju glavne produkte *R*-konfiguracije. Slična razlika u konfiguraciji produkata između *meta*- / *dimeta*-u odnosu na *para*- monodentatne ligande postoji i kod povezanih aminokiselinskih liganada.^{4,5,7,3} Pored toga, *para*-supstituirani ligandi pokazuju samo umjerene kemijske prinose (50% - 86%) i vrlo nisku selektivnost (<10% e.e.) (**Tablica 9**, redak 4 i 5). *Meta*- i *dimeta*-ligandi dali su razmjerno visoki kemijski prinos i selektivnost (**Tablica 9**, redak 2, 3, 6 i 7), pa su naša daljnja istraživanja bila usmjerena na jednostavnije *meta*-derivate. Supstitucija kiralnog dijela liganda iz diaminocikloheksana u diaminociklopentan nije vidljivo poboljšala selektivnost (**Tablica 9**, redak 8), tako da nisu pripremljeni dodatni ligandi sa znatno skupljim diaminopentanskim građevnim blokom.

Naposljetku je variran terminalni supstituent kako bi se procijenio potencijalni elektronski i/ili sterički utjecaj na selektivnost u katalizi. Prvo, spoj **L9** s terminalnom Boc-zaštitnom skupinom pokazuje visok kemijski prinos, ali samo umjerenu selektivnost u katalizi (**Tablica 9**, redak 9). Zatim su uspoređeni su ligandi koji sadrže terminalne benzojeve kiseline sa supstituentima koji doniraju (**L10**, **L11**) ili odvlače elektrone (**L12**, **L13**) (**Tablica 9**, retci 10 - 13), međusobne razlike su male, iako ligandi koji doniraju elektrone imaju nešto višu

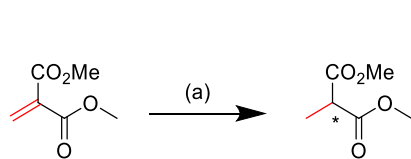
selektivnost (**Tablica 9**, retci 10 i 11). Konačno, testirani su ligandi sa sterički zahtjevnim supstituentima koji uključuju **L14 - L21** i pokazali su općenito poboljšanu selektivnost. Najbolji rezultat postignut je s **L21**, koji sadrži trifenil octenu kiselinu kao terminalni supstituent, 92% *e.e.* na **S1** i 97% *e.e.* na **S2** (**Tablica 9**, redak 21).

Tablica 9 Hidrogeniranje supstrata **S1** i **S2** u optimiziranim uvjetima. Reakcijski uvjeti: [Rh]:ligand:supstrat = 1:2.4:100, $p(\text{H}_2) = 1$ bar, s.t., CH_2Cl_2 , 2 h za **S1**, 24 h za **S2**; (a) utvrđeno plinskom kromatografijom, za detalje vidi eksperimentalni dio.

Redak	Ligand, opis	S1		S2	
		$\eta/\%$ ^a	ee/% ^a	$\eta/\%$ ^a	ee/% (S) ^a
1	L1 ; Fc- <i>etd</i> - <i>mP</i>	>98	0	>98	0
2	L2 ; Bz- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	88	98	92
3	L3 ; Fc- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	>98	85	92	92
4	L4 ; Bz- <i>cyh</i> - <i>pP</i>	86	10	68	5 (<i>R</i>)
5	L5 ; Fc- <i>cyh</i> - <i>pP</i>	50	10	80	6 (<i>R</i>)
6	L6 ; (Bz- <i>cyh</i>) ₂ - <i>dmP</i>	95	91	98	92
7	L7 ; (Fc- <i>cyh</i>) ₂ - <i>dmP</i>	91	87	90	93
8	L8 ; Fc- <i>cyp</i> - <i>mP</i>	98	83	96	91
9	L9 ; Boc- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	93	49	98	71
10	L10 ; Bz _N - <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	87	>98	93
11	L11 ; Bz _O - <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	89	>98	93
12	L12 ; Bz _{Cl} - <i>cyh</i> - <i>mP</i>	>98	84	>98	90
13	L13 ; Bz _F - <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	79	>98	85
14	L14 ; Ant- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	91	>98	90
15	L15 ; Pyr- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	83	>98	91
16	L16 ; Cyh- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	86	>98	92
17	L17 ; Nap- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	>98	78	>98	83
18	L18 ; Adm- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	98	92	>98	95
19	L19 ; Trt- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	91	86	94	94
20	L20 ; Dph- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	>98	92	>98	95
21	L21 ; Tph- <i>cyh</i> - <i>mP</i>	>98	92	>98	97

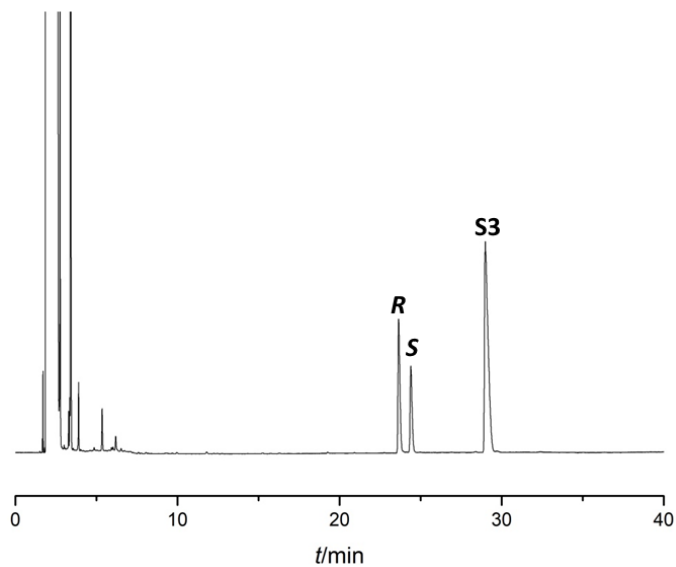
Kataliza s dimetil itakonatom S3. Uz opisane modelne supstrate **S1** i **S2** provedeni su i osnovni katalitički pokusi na modelnom supstratu **S3** (dimetil itakonat) koji je strukturno vrlo sličan prethodnim supstratima ali umjesto acetilamido skupine sadrži još jedan metilni ester (**slika 55**).

Katalitičko hidrogeniranje **S3** dalo je značajno niže iskorištenje (do 65%) i selektivnost (40% *e.e.*) (**Tablica 10**). Ovi rezultati naglašavaju važnost acetamido skupine koja prisutne u supstratima **S1** i **S2** za prinos i selektivnost u ispitivanom asimetričnom hidrogeniranju. S obzirom da rezultati katalize nisu obećavajući nisu provedeni daljnji pokusi sa supstratom **S3**.



Tablica 10. Hidrogeniranje S3.

Ligand	η /%	ee/%
L3 ; Fc-cyh- <i>mp</i>	29	34
L10 ; <i>p</i> Me ₂ N-Bz-cyh- <i>mP</i>	22	36
L14 ; Ant-cyh- <i>mP</i>	65	40
L18 ; Adm-cyh- <i>mP</i>	17	33

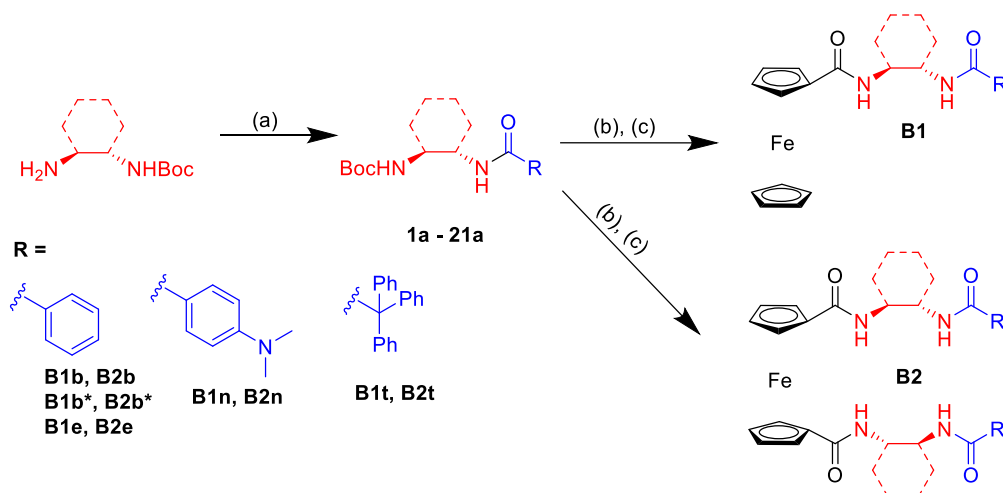


Slika 55. Hidrogeniranje dimetil itakonata **S3** (gore lijevo). Uvjeti reakcije: a) [Rh]:ligand:supstrat = 1:2,4:100, $p(\text{H}_2)$ = 1 bar, s.t., CH_2Cl_2 , 2 h. GC metoda za **BzN-cyh-mP** (**L10**) na **S3** (desno).

4.2. Ferocenski kirooptički prekidač

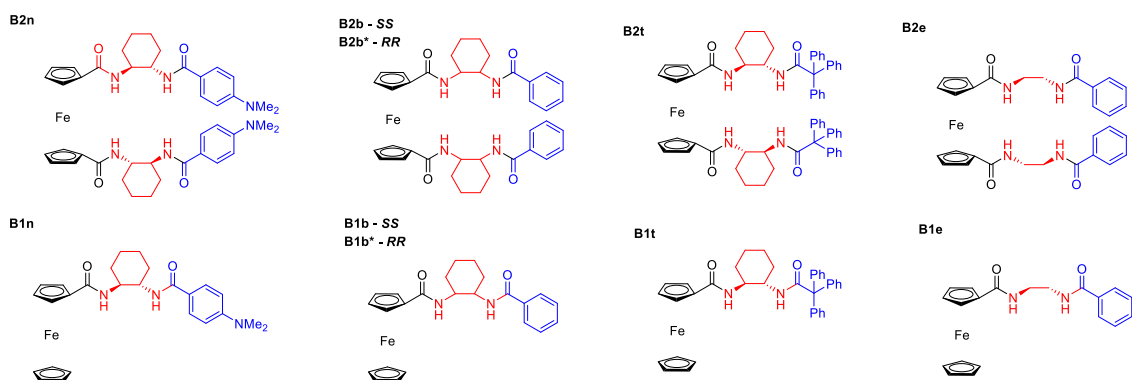
4.2.1. Sinteza

Svi ferocenski amidi (**B1**, **B2**) sintetizirani su u dva koraka (**slika 56**). U prvom koraku je komercijalno dostupni monozaštićeni Boc-diamin korišten u reakciji s odgovarajućom karboksilnom kiselinom pomoću standardnog TBTU/HOBt protokola uz DIPEA-u kao bazu, čime su dobiveni prekursori **1a do 21a**.



Slika 56. Sinteza mono i bis supstituiranih ferocena. Uvjeti reakcije: (a) TBTU, HOBt, DKM, 24-48 h, s.t. (b) TFA/DKM 1/1, 2 h, s.t. (c) TBTU, HOBt, Mono/bis ferocenska kiselina DKM, 24-48 h, s.t.

U idućem koraku je Boc zaštitna skupina uklonjena s TFA u DKM-u i dobiveni amin je bez dodatnog pročišćavanja iskorišten za reakciju s ferocenskim karboksilnim kiselinama. Svi ligandi dobiveni su u dobrim iskorištenjima. Priređeno je ukupno 10 spojeva (**slika 57**) tj 5 mono/bis parova spojeva koji se međusobno razlikuju u terminalnim supstituentima (benzojeva kiselina **B1b**, **B2b**; elektron donori **B1n**, **B2n**; sterički zahtjevni **B1t**, **B2t**) i središnjem diaminu (akiralni etilen **B1e**, **B2e**; *RR* kiralni cikloheksan **B1b***, **B2b***, *SS* kiralni cikloheksan **B1b**, **B2b**, **B1n**, **B2n**, **B1t**, **B2t**). Priređen je i derivat koji bi sadržavao *p*-CF₃ supstituiranu benzojevu kiselinu kao terminalni supstituent, no spoj nije bilo moguće adekvatno pročititi zbog netopljivosti u dostupnim otapalima, te se ne spominje dalje u ovom radu.

Slika 57. Sintetizirani ferocenski spojevi **B1** i **B2**.

4.2.2. Spektroskopska karakterizacija

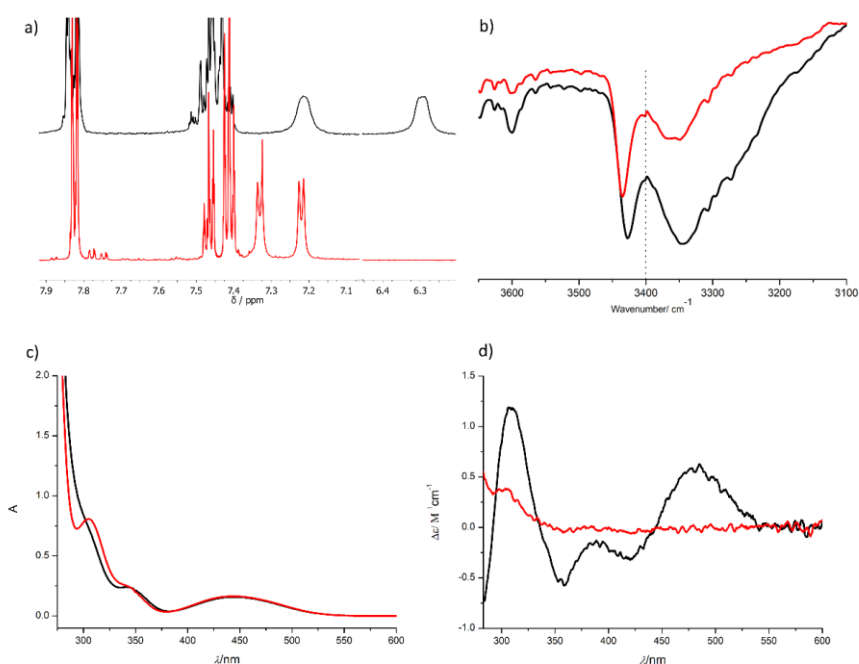
Kod svih priređenih bis spojeva ^1H i ^{13}C NMR spektri ukazuju na postojanje C_2 simetrične konformacije u otopini, barem na NMR vremenskoj skali. Spektri mono i bis derivata pokazuju značajne međusobne razlike. Uspoređeni su osnovni ^1H NMR, FT-IR, UV-Vis i CD spektri osnovnih derivata u DKM-u (slika 58). Amidni pikovi u ^1H NMR spektrima bis spoja **B2b** nalaze se između 6.9 i 7.2 ppm-a, što ukazuje na mogućnost postojanja vodikovih veza. Naprotiv, kod mono spoja **B1b** se jedan amidni pik nalazi iznad 7 ppm a drugi značajno ispod, što ukazuje na mogućnost postojanja samo jedne vodikove veze (slika 58 (a)). Navedeno je i očekivano jer bis spojevi **B2** imaju dodatnu mogućnost interakcije između svojih amidnih lanaca, dok mono derivati **B1** mogu isključivo imati intramolekulske vodikove veze unutar jednog lanca ili intermolekulske vodikove veze.

Za sve spojeve su snimljeni FT-IR spektri u krutoj fazi (KBr) i u otopini (DCM). Kao što je i očekivano u krutom stanju se amidne vrpce kod svih spojeva nalaze ispod 3400 cm^{-1} što ukazuje da su oba amida u vodikovoj vezi i odgovara kristalnim strukturama spojeva **B2b** i **B1b**. S druge strane, u DKM-u, mono i bis-spojevi imaju jednu amidnu vrpcu iznad a jednu ispod 3400 cm^{-1} , što ukazuje na postojanje samo jedne vodikove veze uz mogućnost da je drugi amid vezan u slabu vodikovu vezu ili nije u vodikovoj vezi (slika 58 b).

UV-Vis spektri mono (**B1b**) i bis (**B2b**) specija su vrlo slični, s karakterističnim maksimumom pri 440 nm, koji pripada d-d prijelazu ferocena (slika 58 (c)).⁹⁰

U CD spektrima svih bis spojeva **B2** vidljiv je karakterističan pozitivan Cottonov efekt s maksimumom oko 485 nm (u DKM-u) (slika 58 (d)) koji nije pristutan kod mono derivata

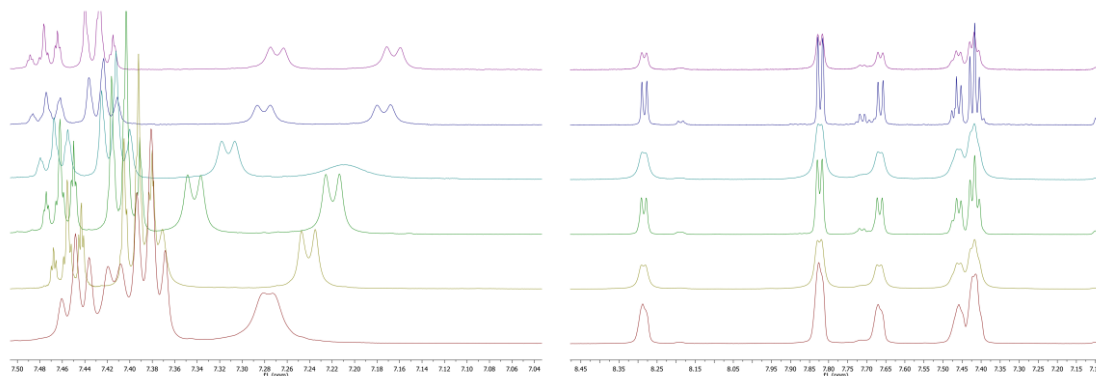
B1, kod kojih postoji slobodna rotacija nesupstituiranog ferocenskog prstena. Na osnovu razlike u spektrima ferocenskih mono i bis konjugata **B1** i **B2** i usporedbe s literaturnim strukturno vrlo srodnim ferocenskim peptidima,⁹¹ možemo pretpostaviti da **B2** u DKM otopini imaju C_2 -simetričnu konformaciju te P helikalnu konformaciju ferocena. Zanimljivo svojstvo sekundarne strukture **B2** u otopini je ograničena rotacija ferocenskih prstenova zbog koje spoj primarno egzistira kao jedan helikalni izomer u otopini. Kiralnost ferocena određena je kiralnošću supstituenata u amidnom lancu.



Slika 58. Usporedba ^1H NMR (a), FT-IR (b), UV-Vis (c) i CD (d) spektara za **B1b** (crveno) i **B2b** (crno) u DKM-u.

U svrhu boljeg opisa prirode vodikovih veza prisutnih u spojevima **B** provedena su dodatna koncentracijska ^1H NMR i CD mjerenja. Naime, iz koncentracijske ovisnosti pomaka amida u protonskom NMR-u se može zaključiti jesu li prisutne vodikove veze inter ili intramolekulske. Snažna koncentracijska ovisnost amidnih pikova ukazuje na intermolekulske vodikove veze, dok koncentracijska neovisnost ukazuje na intramolekulsko vezanje. Amidi koji nisu u vodikovim vezama bi također trebali imati pomake koji ne ovise o koncentraciji. Koncentracijska ^1H NMR mjerenja provedena na spoju **B2b** u DKM-u u rasponu koncentracija od 1.5 mM do 50 mM pokazuju utjecaj ($\Delta\delta < 0.15$ ppm) koncentracije na pomake amida, što

ukazuje na mogućnost intermolekulskih vodikovih veza. Ista mjerenja provedena u DMSO-u pokazuju potpunu koncentracijsku neovisnost, vjerojatno kao posljedica interakcije s otapalom (slika 59).

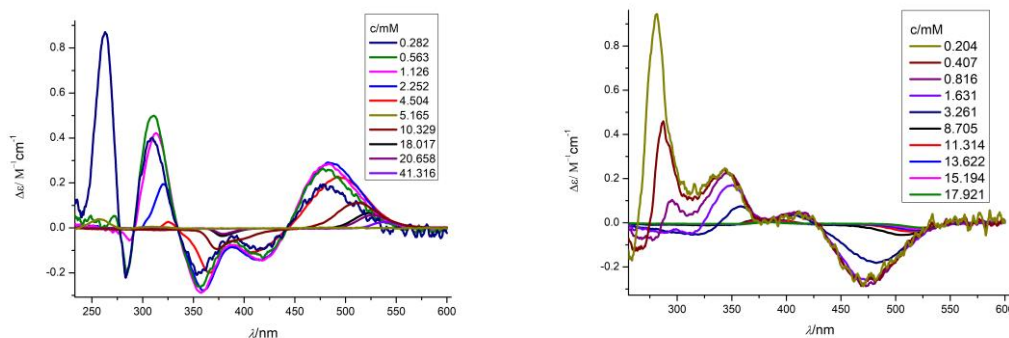


Slika 59. Koncentracijska ^1H NMR mjerenja provedena za **B2b**. Koncentracije (od vrha prema dolje) u DKM (lijevo) $c(\mathbf{2b})/\text{mM} = 1.52, 3.66, 8.56, 18.12, 28.13, 38.02$ i DMSO (desno) $c(\mathbf{B2b})/\text{mM} = 1.81, 4.78, 12.15, 16.13, 24.35, 31.89$.

Koncentracijska CD mjerenja mogu ukazati da dolazi do agregacije spoja u otopini. Ukoliko ne dolazi do agregacije očekuje se linearna ovisnost CD signala o koncentraciji u skladu s Lambert–Beer-ovim zakonom. Odstupanje od linearnosti ukazuje na prisutnost više specija u otopini koje su najčešće agregati. Ukoliko u procesu agregacije sudjeluju amidne vodikove veze, tada nužno postoji i ovisnost pomaka amida u ^1H NMR spektru o koncentraciji.

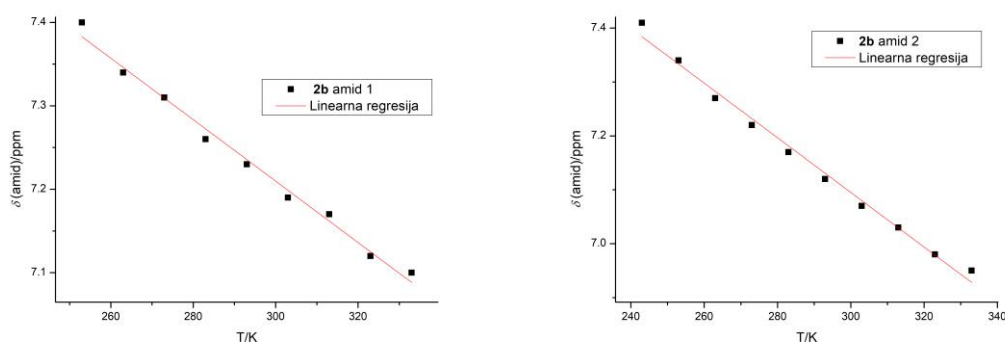
Koncentracijska CD mjerenja u DKM-u pokazuju ovisnost CD signala o koncentraciji **B2b** što ukazuje da u sustavu dolazi do asocijacije između molekula. U UV dijelu spektra dolazi do značajnog povećanja apsorpcijskih vrpca s smanjenjem koncentracije dok se ferocenski pik na 450 nm značajno pomiče povećanjem koncentracije prema višim valnim duljinama. Navedena pojava ukazuje da je došlo do promjene u svojstvima ferocenskog kromofora, što je najvjerojatnije posljedica agregacije. U koncentracijskim UV/Vis spektrima ne opaža se značajna promjena u istom koncentracijskom području, što pokazuje da nije došlo do kemijske reakcije u sustavu. Koncentracijska mjerenja provedena u metanolu dala su ekvivalentne rezultate mjerenjima u DKM-u (slika 60), uz invertirane spektre; o samoj inverziji detaljnije u nastavku teksta. Koncentracijski NMR spektri u DKM-u ukazuju da do međumolekulske interakcije dolazi putem vodikovih veza (koncentracijska ovisnost pomaka amidnih protona) te

potencijalno i putem interakcija fenilnih prstenova (koncentracijska ovisnost pomaka fenilnih protona).



Slika 60. Koncentracijska CD mjerenja za spoj **B2b** u DKM-u (lijevo) i metanolu (desno).

Temperaturna ovisnost pomaka amida u protonskom NMR spektru može dati dodatne informacije o konformacijskoj stabilnosti jedinka koju se promatra te potencijalno o prisutnosti više konformacija u otopini. Ukoliko ne dolazi do značajne konformacijske promjene prilikom zagrijavanja očekuje se linearan pomak amida prema nižim pomacima zbog toplinskog produljenja vodikove veze u rasponu temperatura do približno 15 °C ispod temperature mekšanja, tj. temperature kada se razara sekundarna struktura. Mala linearna ovisnost indicirala je prisutnosti vodikovih veza i njihove snage.⁹² Odstupanje od linearne ovisnosti može biti indicirano da postoje dvije dominantne konformacije koje se međusobno brzo izmjenjuju.⁹³



Slika 61. Ovisnost ^1H NMR pomaka amidnih skupina **B2b** o temperaturi uz pravac linearne regresije.

Temperaturna NMR mjerenja su provedena za bis spojeve **B2** u 1,2-dikloretanu, zbog niskog vrelišta DKM-a (**slika 61**). Rezultati pokazuju malu linearnu ovisnost pomaka amidnih pikova o temperaturi, što govori u prilog tvrdnji da su u otopini prisutne stabilne specije vezane vodikovim vezama.

DOSY je NMR tehnika koja mjeri linearnu difuziju molekula u otopini.⁹⁴ Određivanje difuzijskih koeficijenata molekula omogućuje procjenu njihove veličine pomoću Stokes-Einstein-ove jednadžbe (**Tablica 11** opis). Treba imati na umu da spomenuta Stokes-Einstein-ova jednadžba vrijedi samo za računanje veličine sferičnih molekula koje su mnogo veće od otapala, te dolazi do odstupanja u graničnim slučajevima; vrlo male molekule imaju bržu difuziju od predviđene dok velike i planarne molekule imaju sporiju difuziju.⁹⁵ Unatoč tome DOSY je vrlo praktična i široko korištena metoda za karakterizaciju agregacije u otopini, iako su procijenjene veličine nepouzdanе, aproksimacija je dovoljno dobra da je često moguće međusobno razlikovati monomere, dimere i druge agregate, zbog njihove velike razlike u veličini.

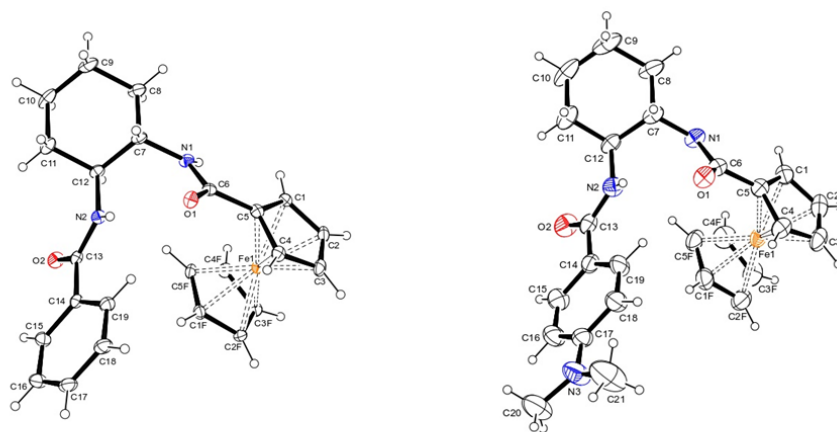
Provedena su DOSY NMR mjerenja u DKM-u i metanolu za spojeve **B1b**, **B2b**, **B1t** i **B2t** (**Tablica 11**). Izmjereni difuzijski koeficijenti D su nešto manji za sve spojeve u metanolu s obzirom na mjerenja u DKM-u što ukazuje da su specije prisutne u metanolu prosječno nešto veće. Prema Stokes-Einstein-ovoj jednadžbi specije u metanolu imaju oko 10% veći hidrodinamički radijus, što može biti posljedica „otvorenije“ konformacije ili inkorporacije otapala u strukturu, ali samo po sebi nije dovoljan dokaz spomenutih pojava.

Tablica 11 DOSY podatci u DKM-u i metanolu. Hidrodinamički radijus je izračunan prema Stokes-Einstein jednadžbi $D = (k_B T)/\zeta$, gdje je $\zeta = 6\pi\eta r$, k_B je Boltzmannova konstanta, η viskoznost otapala ($1 \text{ cP} = 10^{-3} \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1} = 10^{-3} \text{ Pa s}$) i r radijus molekule. $\eta(\text{DCM}) = 0.413 \text{ mPa s}$, $\eta(\text{MeOH}) = 0.5435 \text{ mPa s}$.

Spoj	Otapalo	D [x 10 ⁻⁹ m ² /s]	Hidrodinamički radius [Å]	Koncentracija [mM]
B2b	DKM	1.09-1.14	4.84-4.63	8.45
B2b	MeOD	0.72-0.74	5.58-5.42	7.78
B1b	DKM	0.8-0.64	3.80-3.74	10.63
B1b	MeOD	0.93-0.98	4.31-4.09	9.70
B2t	DKM	0.90-0.93	5.87-5.67	8.29
B2t	MeOD	0.61-0.63	6.58-6.37	7.87
B1t	DKM	1.11-1.14	4.76-4.63	8.26
B1t	MeOD	0.80-0.84	5.02-4.78	8.09

4.2.3. Difrakcija na monokristalu

Dobiveni monokristali spojeva **B2b**, **B2b***, **B1b** i **B1n** su priređeni sporim isparavanjem smjese DKM/heksan (**slika 62**).



Slika 62. Molekulske strukture spojeva **B1b** (lijevo) i **B1n** (desno).

Mono derivati **B1b** i **B1n** su izostrukturalni, sadrže jednu intramolekulsku vodikovu vezu i jednu intermolekulsku vodikovu vezu. Kod monosupstituiranih spojeva **B1b** i **B1n**, jednodimenzijски motivi vodikovih veza se pružaju duž *b* kristalografskih osi jedinične ćelije.

U jednom slučaju (**B1b**), takvi su motivi samo translaterani jedan u odnosu na drugi (prostorna grupa $P2_1$) u smjeru osi c , dok su u drugom slučaju (**B1n**) zarotirani za 180° , u skladu s vijčanom osi drugog reda u smjeru osi c (prostorna grupa $P2_12_12_1$)

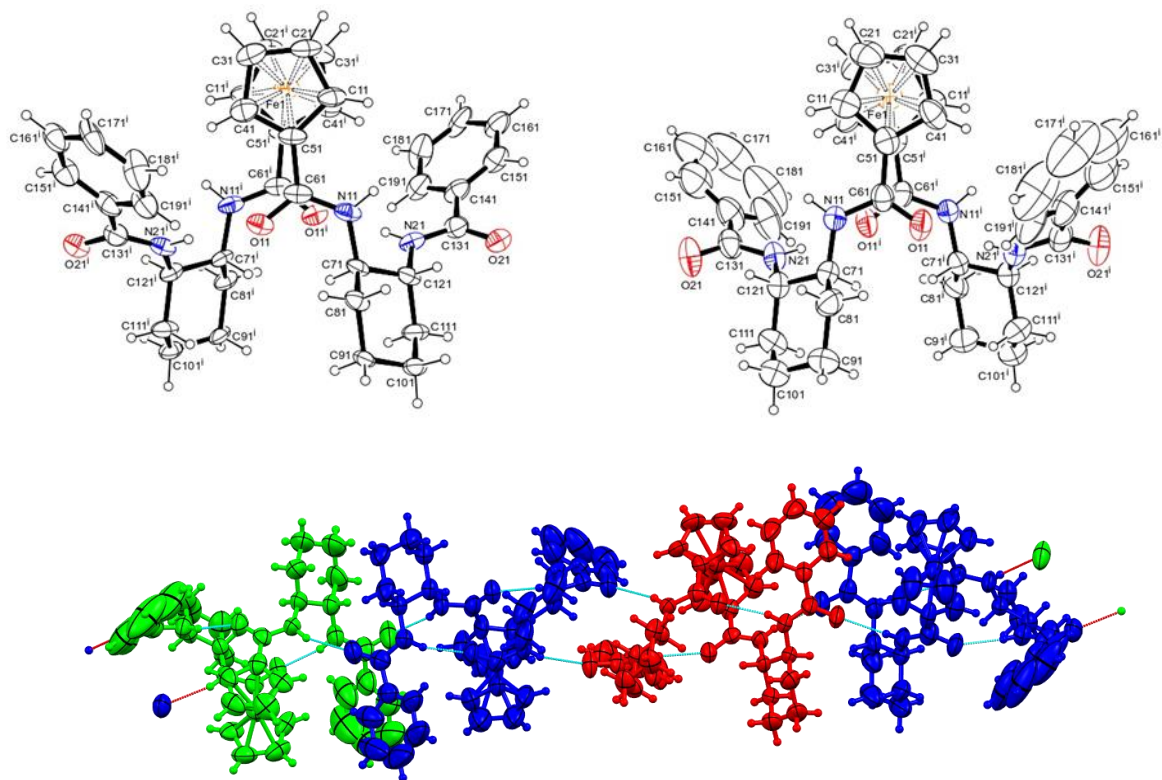
Torzijski kut koji opisuje rotaciju jednog C_5H_5 ferocenskog prstena u odnosu na drugi ($C6-C5\cdots C5F-H5F$ (**Tablica 12**) za **B1b** i **B1n** i analogni kutovi za tri molekule (pogledati idući odlomak) prisutne u **B2b** i **B2b***, su suprotnih predznaka za **B1b** i **B1n** u odnosu na **B2b** (za monosupstituirane i disupstituirane ferrocene) i razlikuju se za $\sim 30^\circ$, iako se radi o spojevima s istim kiralnostima ciklohesana. Očekivano, spomenuti torzijski kutovi su sličnih iznosa ali suprotnih predznaka kod spojeva **B2b** i **B2b***.

Tablica 12. Odabrani torzijski kutevi

Torzijski kut	B1b	B1n	B2b [B2b*]
$C6-C5\cdots C5F-H5F$	~ 19	~ 18	
$C61-C51\cdots C51^i-C61^i$			-11.39(1) [10.26(1)]
$C62-C52\cdots C53-C63$			-14.27(1) [13.86(1)]
$C64-C54\cdots C54^{ii}-C64^{ii}$			-11.48(1) [9.97(1)]
$C1-C5-C6-O1$	-170.9(4)	-165.9(5)	
$C11-C51-C61-O11$			178.4(7) [179.4(14)]
$C12-C52-C62-O12$			176.8(11) [-179.4(16)]
$C13-C53-C63-O13$			179.0(10) [-179.0(18)]
$C14-C54-C64-O14$			177.1(8) [-178.1(15)]
$C6-N1-C7-C12$	-87.4(4)	-87.6(6)	
$C61-N11-C71-C121$			-147.9(7) [151.2(13)]
$C62-N12-C72-C122$			-149.2(8) [149.4(13)]
$C63-N13-C73-C123$			-151.2(8) [149.2(12)]
$C64-N14-C74-C124$			-151.9(6) [146.9(15)]
$C7-C12-N2-C13$	-160.5(3)	-163.3(5)	
$C71-C121-N21-C131$			-149.9(8) [149.9(12)]
$C72-C122-N22-C132$			-154.4(7) [153.1(13)]
$C73-C123-N23-C133$			-154.7(7) [154.4(13)]
$C74-C124-N24-C134$			-149.9(7) [148.4(17)]
$O2-C13-C14-C15$	-13.9(5)	-12.6(9)	
$O21-C131-C141-C151$			34.8(16) [-26(2)]
$O22-C132-C142-C152$			24.1(13) [-26(2)]
$O23-C133-C143-C153$			26.7(13) [-26(3)]
$O24-C134-C144-C154$			23.7(13) [-36(3)]
$C16-C17-N3-C20$		-6.1(12)	

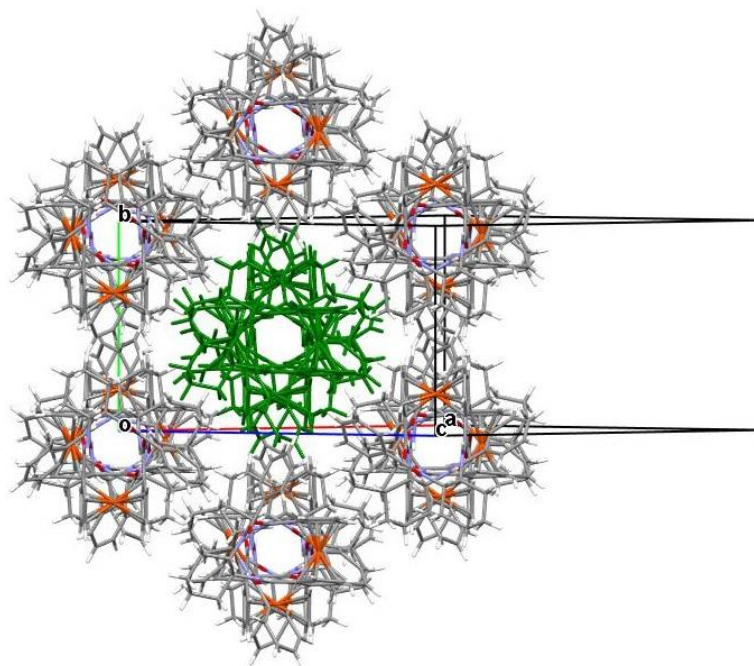
Bis derivat **B2b** u jediničnoj ćeliji sadrži tri nezavisne simetrične molekule (**slika 63**). Dvije molekule (zelena i crvena na **Slici 64**) su C_2 simetrije sukladne s kristalografskom simetrijom prostorne grupe $C2$, dok je treća (plava) približne C_2 simetrije. Sve tri nezavisne molekule imaju istu konformaciju s malim razlikama u geometrijskim parametrima. Struktura **B2b** sadrži kiralni ferocen s M-1,1' konfiguracijom (torzijski kut iznosi približno -12°) i Z,Z-

kofiguraciju amidnih veza (**slika 63**, gore).⁵² Dvije intramolekulske veze su prisutne u strukturi **B2b** od kojih svaka formira 11-ero člani prsten, tj. pseudo beta okret. Kod spojeva **B2b** i **B2b*** vodikove veze stvaraju jednodimenzijske strukturne agregate molekula **1** (zelena), **2** (plava) i **3** (crvena) koje se protežu duž jedne dijagonale jedinične ćelije (smjer $\{-1, 0, 1\}$), a koje karakteriziraju „dvije linije“ C(4) amid-amid lančanih motiva vodikovih veza koje se nikad ne sijeku (**slika 63**, dolje). Ovakav motiv ima približno vijčanu simetriju četvrtog reda. Molekule **1**, **2** i **3** u jednoj periodi se izmjenjuju redom: **1**, **2**, **3**, **2**, kroz molekule tipa **1** i **3** prolaze kristalografske osi drugog reda prostorne grupe $C2$.



Slika 63. Kristalna struktura spoja **B2b*** (lijevo) i **B2b** (desno) izolirana molekula **1** (zelena). Jednodimenzijske nakupine molekula u spoju **B2b**. Različitim su bojama obojane simetrijski različite molekule. Prikazan je uzorak koji se ponavlja četiri puta (zelena, plava, crvena, plava,...., plava konformacija se pojavljuje dva puta na svaku crvenu tj. zelenu), vodikove veze su označene tirkiznom iscrtkanom linijom (dolje).

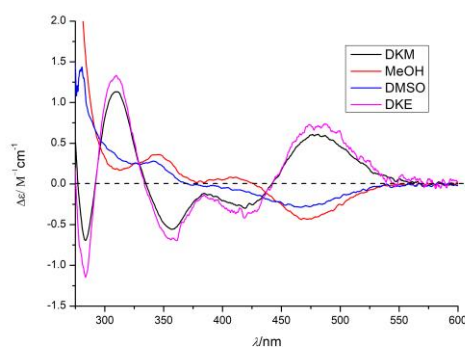
U konačnim kristalnim pakiranjima spojeva **B2b** i **B2b***, svaka jednodimenzijska strukturna nakupina molekula **1**, **2** i **3**, nastala vodikovim vezama, je okružena sa šest najbližih jednakih susjednih nakupina (**slika 64**) čime se lomi približna vijčana os četvrtog reda pojedine nakupine u konačnoj kristalnoj simetriji.



Slika 64 Međusobni raspored jednodimenzijskih „nakupina“ molekula **1**, **2**, **3** nastalih vodikovim vezama.

4.2.4. Inverzija kiralnosti promjenom otapala

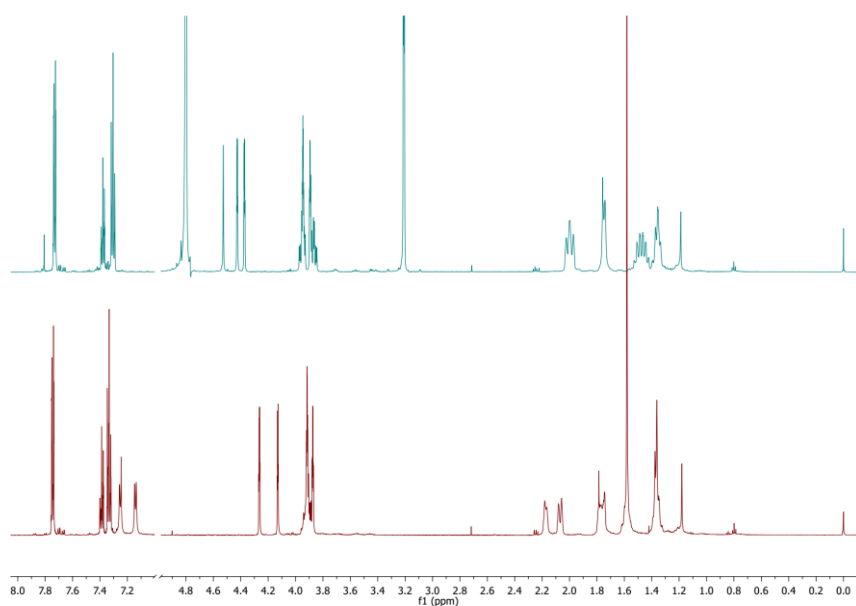
Zanimljivo svojstvo spoja **B2b** (i **B2n**) je njegova sposobnost inverzije kiralnosti potaknuta različitim stimulansima poput promjene otapala ili dodatka kiseline. Ovo svojstvo omogućuje da spoj **B2b** djeluje kao kirooptički prekidač s dva osnovna stanja koja se mogu razlikovati u vidljivom dijelu CD spektra.



Slika 65. CD spektri spoja **B2b** u različitim otapalima.

U DKM i DKE otopini spoj **B2b** ima pozitivan Cottonov efekt ferocenske skupine oko 480 nm koji je indikativan za P-heliks na ferocenu.^{91,96} Naprotiv, u polarnim otapalima poput

MeOH i DMSO dolazi do inverzije ferocenskog CD signala te je on negativan (**slika 65**). Ovakva značajna promjena u CD signalu snažno indicira da je došlo do konformacijske promjene koja obuhvaća inverziju heličnosti ferocena. U ^1H NMR-u **B2b** u metanolu dolazi do promjena u položajima pojedinih signala, ali su spektri u DKM i metanolu načelno vrlo slični (**slika 66**). Suprotni CD spektri mogu pripisati dvjema različitim konformacijama koje imaju suprotnu konfiguraciju helikalno kiralnoga ferocena. Do ovoga efekta ne dolazi kod sterički zahtjevnog spoja **B2t**, koji ima pozitivan Cottonov efekt u svim proučavanim otapalima. Prethodno opisana koncentracijska CD i NMR (**Slike 59 i 60**) mjerenja ukazuju da se u DKM-u formiraju agregati međusobno povezani vodikovim vezama i možda interakcijom fenilnih skupina. Koncentracijska neovisnost NMR pomaka u DMSO-u (**slika 59**) ukazuje da su oni vjerojatno u vodikovoj vezi s otapalom. Navedeno ukazuje na mogućnost da spoj **B2b** formira aggregate (koncentracijski CD **Slika 60**) uz interakciju s otapalom u DMSO-u odnosno metanolu.

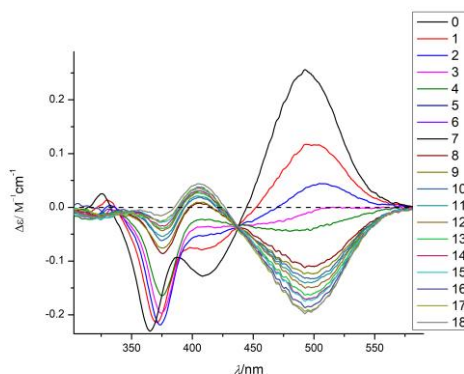


Slika 66. ^1H NMR spektri **B2b** u DKM (dolje) i metanolu (gore).

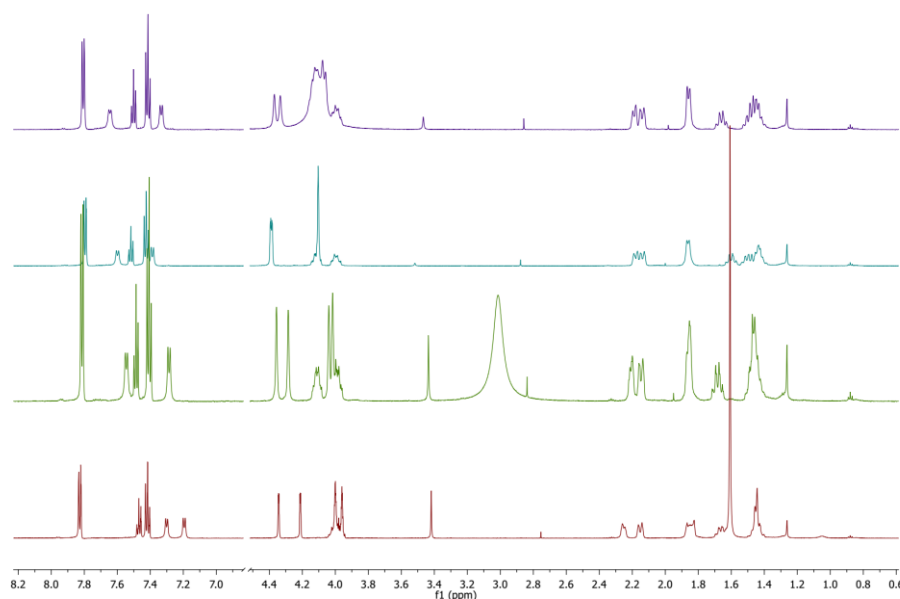
4.2.5. Inverzija kiralnosti izazvana dodatkom kiseline

Inverzija kiralnosti također se može postići dodatkom kiseline u DKM otopinu spoja **B2b**. Prilikom dodavanja trifluorooctene kiseline (TFA) u DKM otopinu **B2b** dolazi prvo do smanjenja intenziteta ferocenskog pika te zatim do postupne inverzije iz pozitivnog u negativan

Cottonov efekt, što ukazuje na konformacijsku promjenu iz *P* u *M* heliks na ferocenu (slika 67).



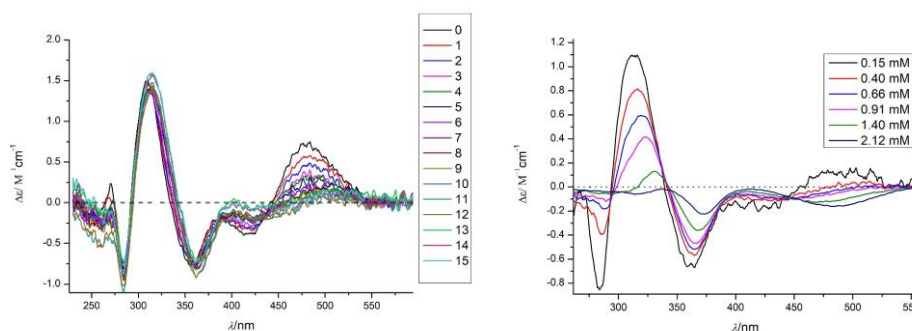
Slika 67. Dodavan je jedan po jedan ekvivalent TFA u otopinu **B2b** koncentracije $c_1 \approx 3$ mM. Brojevi u legendi su broj dodanih ekvivalenata, 0 je otopina čistog spoja **B2b**.



Slika 68. NMR spektri **B2b** s 0, 2, 4 i 8 ekvivalenata TFA (od dolje prema gore).

Ako se ista pojava promotri u ^1H NMR-u vidljivo je da dolazi do minimalne promjene u spektru na NMR skali (slika 68). Sve glavne značajke NMR spektra su očuvane, spektar ukazuje da je struktura **B2b** u otopini s TFA također C_2 simetrična, jer ne dolazi do razdvajanja pikova za pojedine lance vezane na ferocensku jedinicu spoja **B2b**. Očekivano dolazi do promjene u amidnim pomacima, koji se pomiču za oko 0.2 ppm-a prema višim pomacima. Do umjerene promjene prilikom dodatka TFA dolazi i u ferocenskim pikovima.

Kako bi bolje opisali inverziju kiselinom proveden je niz dodatnih spektroskopskih pokusa. Dodavani su ekvivalenti kiseline u otopinu spoja **B2b** pri dvije koncentracije oko jedan red veličine različite ($c_1 \approx 3\text{--}4\text{ mM}$, $c_2 \approx 0.15\text{ mM}$) (**slika 67**, **Slika 69** lijevo). Rezultati pokazuju da do inverzije dolazi samo pri višim milimolarnim koncentracijama, dok kod niže koncentracije spoja **B2b** dolazi do postupnog umanjjenja signala, ali do inverzije ne dolazi ni nakon dodatka 15 ekvivalenata TFA. Navedeni pokus ukazuje na mogućnost kiselinom potaknute agregacije tj. samoudruženja pri milimolarnim koncentracijama. Naime, ponašanje pri nižim koncentracijama možemo objasniti povećanjem konformacijske slobode ferocenske podjedinice; ukoliko su vodikove veze među lancima narušene doći će do slobodnije rotacije ferocena i posljedično do umanjjenja ili nestajanja njegovog CD signala. Istu pojavu bi, ukoliko nema agregacije, očekivali i kod pokusa pri višoj koncentraciji; pošto je CD signal ferocena očuvan ali invertiran, može se pretpostaviti da dolazi do formiranja strukture u kojoj je preferirana suprotna konfiguracija ferocena. Pokus ukazuje na mogućnost nastajanja agregata.

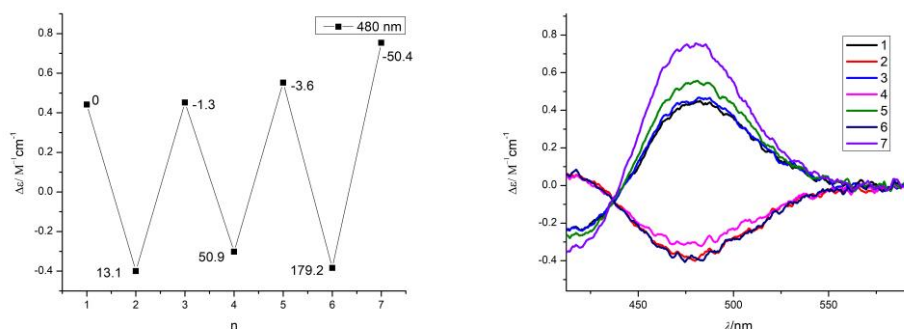


Slika 69. Lijevo - Dodavanje po jedan ekvivalent TFA u otopinu **B2b** koncentracije $c_2 \approx 0.15\text{ mM}$. Brojevi u legendi su broj dodanih ekvivalenata, 0 je otopina čistog spoja **B2b**. Desno - Pokus razrjeđivanja smjese **B2b** /TFA (1/6) u DKM.

Proveden je pokus razrjeđivanja pri konstantom molarnom omjeru **B2b**/TFA (1/6) iz kojeg je vidljivo da pri ovoj stehiometriji u nižim koncentracijama ne dolazi do inverzije, ali povećanjem koncentracije otopine postupno dolazi do inverzije ferocenskog signala (**slika 69** desno). Ovaj pokus kao i prethodni ukazuje na mogućnost agregacije.

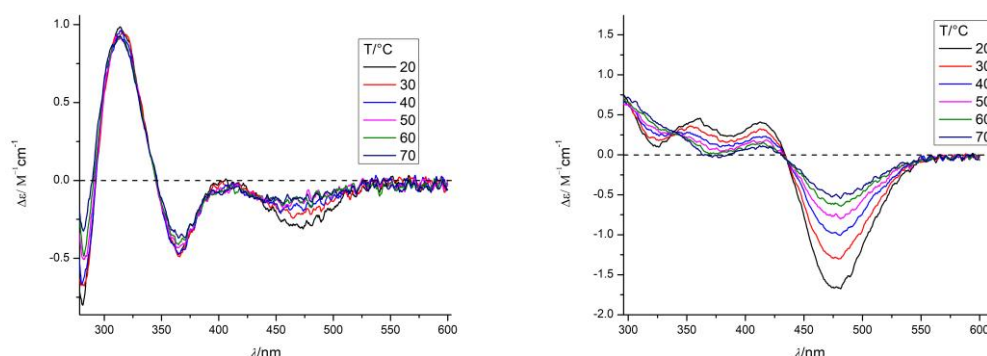
Napravljeni su pokusi reverzibilnosti navedene promjene kako bi se utvrdilo može li navedeni sustav ispunjavati svrhu kirooptičkog prekidača. Pokus je proveden tako da je u DKM otopinu spoja **B2b** dodana koncentrirana TFA (zbog što manjeg razrjeđenja) te je snimljen

spektar. Nakon toga je TFA neutralizirana uz pomoć DIPEA-e te je ponovno snimljen spektar; ovaj je postupak ponovljen 3 puta (**slika 70**). Načelno, inverzija CD signala ferocena s TFA je reverzibilna. Zanimljivo je da je prilikom svakog ciklusa bio potreban sve veći i veći suvišak TFA da se ostvari ista razina inverzije dok je prilikom neutralizacije s DIPEA-om nije bilo potrebno dodavati bazu u suvišku kako bi se obnovio signal čistog spoja.



Slika 70. Pokus reverzibilnosti kiroptičke inverzije spoja **B2b**. Na lijevom grafu je prikazano okretanje (engl. switching) ferocena, brojevi pored svakog dodatka su suvišak TFA ($n(\text{TFA}) - n(\text{DIPEA})/\text{mM}$). Desni graf prikazuje spektre iz kojih je generiran lijevi graf.

Kako bi utvrdili stabilnost specija koje nastaju dodatkom TFA provedena su temperaturna mjerenja. Mjerenja su napravljena u DKE, zbog niskog vrelišta DKM te su provedena za spoj **B2b** uz TFA pri milimolarnoj koncentraciji s 8 ekvivalenata TFA i u suvišku TFA ($c = 0.13 \text{ M}$) (**slika 71**). U rasponu od 20 do 70 °C dolazi do smanjenja intenziteta ferocenskog pika, ali ne i do njegovog isčezavanja. Navedeno ukazuje da je specija koja nastaje povezana nekovalentnim interakcijama čija se stabilnost očekivano smanjuje sa povećanjem temperature ali i dalje ostaje znatno postojana pri 70 °C.



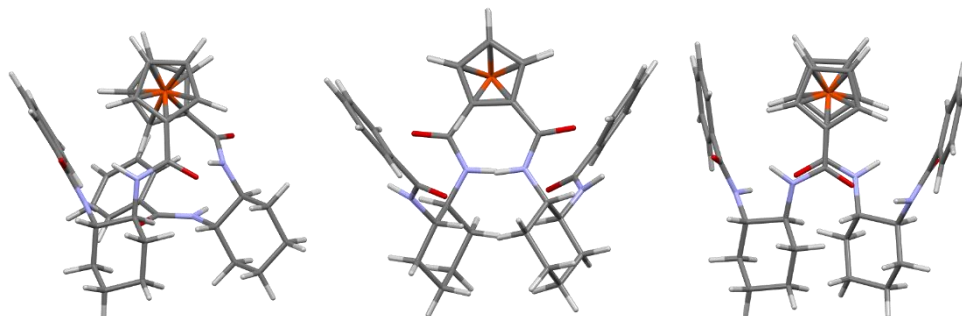
Slika 71. Temperaturna mjerenja provedena za spoj **B2b** s 8 ekvivalenata TFA (lijevo) i u suvišku TFA ($c = 0.13$ M) (desno). Oba mjerenja su provedena pri približnoj koncentraciji $c(\mathbf{B2b}) \approx 2$ mM.

4.2.6. DFT računi

Iako nam spektroskopske metode poput NMR-a i CD-a omogućuju uvid u svojstva koja proizlaze iz strukture i konformacije one nisu dovoljne za opis trodimenzionalne strukture spoja. Rentgenska kristalografija nam daje mnogo potpuniju sliku strukture spoja, no poznato je da vrlo često kristalne strukture nisu istovjetne strukturama u otopinama. Kako bi mogli bolje opisati konformacije spoja **B2b** i bolje protumačiti rezultate dobivene iz spektroskopskih mjerenja provedena je DFT optimizacija.

Prvo su provedeni semiempirijski računi u svrhu dobivanja predoptimiziranih struktura **B2b** prikladnih za optimizaciju DFT-om. Među dobivenim geometrijama odabrano je 50 najstabilnijih, koje su dalje optimizirane DFT računima. Pomoću ove procedure su identificirana 3 najstabilnija konformera **B2b-I**, **B2b-II**, **B2b-III** (slika 72). Konformer **B2b-I** je C_1 simetričan tj. ne sadrži nikakve elemente simetrije (osim identiteta), s dvije vodikove veze između amidnih skupina na suprotnim lancima i jednom vodikovom vezom unutar samoga lanca te sadrži M-heličan ferocen. Druga dva konformera **B2b-II** i **B2b-III** su C_2 simetrični i međusobno se razlikuju u orijentaciji amidnih veza. **B2b-II** ima obje NH skupine okrenute prema središtu molekule, s konformacijom koja nalikuje na *Herrick*-ov motiv s jednim ugljikom više (jedanesteročlani prsten) te sadrži P kiralnost na ferocenu. **B2b-III** naprotiv, ima suprotno orijentirane amidne skupine, s karbonilnim CO grupama usmjerenim prema središtu molekule i ferocenom koji je gotovo savršeno preklopljen, što onemogućuje određivanje

heličnosti. Struktura **B2b-III** vrlo je bliska rentgenskoj strukturi spoja **B2b** u monokristalu, s bitnom razlikom u ferocenskom dijelu molekule koji u kristalnoj strukturi ima M kiralnost.



Slika 72. Izračunate strukture **B2b-I** (lijevo), **B2b-II** (sredina), **B2b-III** (desno).

Iz eksperimentalnih podataka se može zaključiti da **B2b** u DKM otopini vjerojatno ima C_2 simetričnu strukturu (nema dvostrukih pikova u ^1H NMR-u) te da ferocen ima P helix (pozitivan ferocenski Cottonov efekt u CD-u) što implicira da **B2b** u otopini najviše nalikuje strukturi **B2b-II**. Dodatni tentativni dokaz dolazi iz izračunatih CD spektara. Iako se izračunati CD spektri ne slažu u potpunosti s eksperimentalnima, spektar **B2b-II** jedini ima pozitivan ferocenski Cottonov pik, dok **B2b-I** i **B2b-III** oba imaju negativan pik.

§ 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu sintetizirani su kiralni amidni trifenilfosfinski ligandi **L1-L21** u svrhu provođenja rodijem kataliziranih reakcija enantioselektivnog hidrogeniranja. Ligandi su karakterizirani spektroskopskim metodama (NMR, FT-IR, ESI-MS, MALDI-MS, CD, difrakcija rentgenskih zraka na jediničnom kristalu). Pripremljeni ligandi se sastoje od tri građevna bloka: trifenilfosfinskog veznog mjesta za metal, centralnog kiralnog diamina i pomoćnog dijela za modulaciju svojstava. Sva tri građevna bloka su varirana; pa su tako priređeni ligandi koji sadrže *meta*, *dimeta* i *para* supstituiran trifenilfosfin kao vezno mjesto za ligand; kao centralni kiralni diamin su korišteni cikloheksan i ciklopentan diamin, te akiralni etilen diamin; kao pomoćne skupine su korištene različite elektron donorske, akceptorske ili sterički zahtjevne skupine.

S navedenim ligandima su *in situ* priređeni Rh(I) kompleksi koji su karakterizirani dostupnim spektroskopskim metodama. Potvrđeno je da nastaju kompleksi **ML₂** stehiometrije i to primarno C₂ simetričan *cis* izomer kvadratno planarnog rodijevog kompleksa, što je vidljivo iz ³¹P NMR spektara. ¹H NMR spektri potvrđuju da kompleksi sadrže intramolekulske vodikove veze (pomak amida veći od 7 ppm), dok je iz CD spektara vidljivo po karakterističnom piku pri 445 nanometara da se kiralnost liganda uspješno prenosi do prokiralne koordinacijske sfere rodija, demonstrirajući efekt posredne indukcije. U svrhu lakše interpretacije spektara nestabilnih rodijevih kompleksa su priređeni analogni Pt(II) kompleksi za koje je provedena jednaka karakterizacija. Kao i kod rodijevih kompleksa, platinski kompleksi postoje u *cis* kvadratno planarnoj konfiguraciji i sadrže intramolekulske međuligandne vodikove veze.

Strukture rodijevih kompleksa su optimirane DFT metodom. Dobiven je set od 14 optimiranih konformera koji se međusobno razlikuju u stabilnosti. Nastabilniji konformer **2-I** je *cis*-kvadratno planaran i ima 4 vodikove veze (dvije interligandne i dvije intraligandne) te također sadrži i inter-ligandnu π - π interakciju slaganja 1,3-fenilena i inter-ligandnu σ - σ interakciju slaganja 1,2-cikloheksana. Optimizirana struktura **2-I** stabilnija je od bilo kojeg drugog izračunatog konformera za 28,7 kJ mol⁻¹.

Priređeni Rh kompleksi korišteni su u reakcijama asimetričnog hidrogeniranja dehidroamino kiselina **S1** (metil-2-acetamidoprop-2-enoata) i **S2** (metil-(*Z*)-2-acetamido-3-fenilprop-2-enoata). Većina kompleksa je u vremenu reakcije dala kvantitativno iskorištenje i vrlo dobru selektivnost. Od korištenih trifenilfosfina, *p*-supstituirani su dali najlošije rezultate, dok su *m*- i *dim*- u osnovnim reakcijama dali slične rezultate, pa su u daljnjim reakcijama korišteni samo *m*- fosfini. Kod odabira kiralnih središnjih građevnih blokova nije bilo značajne razlike između cikloheksan i ciklopentan diamina, zbog čega nije priređen veći broj ciklopentanskih liganada. Prilikom variranja pomoćnih supstituenata došlo je do promjene u ostvarenoj selektivnosti, malo bolju selektivnost su pokazali kompleksi koji sadrže ligande s elektron donorskim supstituentima od onih s elektron akceptorskim, no razlika od 1-5 % *e.e.* je suviše mala da se može govoriti elektronskim efektima kao uzroku. Naposljetku, najbolji rezultat dao je kompleks **Rh21** s ligandom **L21** koji se sastoji od *meta* trifenilfosfina, cikloheksan diamina i trifeniloctene kiseline sa selektivnošću od 91 % *e.e.* na **S1** i 97 % *e.e.* na susptratu **S2**.

Inspirirani uspjehom u katalizi priređeni su ferocenski analozi opisanih rodijevih katalitičkih kompleksa u kojima je dio kompleksa s fosfinom vezanim na rodij zamijenjen ferocenom. Prvotno su spojevi sintetizirani kako bi omogućili bolju karakterizaciju sekundarnih struktura rodijevih kompleksa, kao značajno stabilniji analozi. Priređeni su mono **B1** i bis **B2** spojevi koji se sastoje ferocenske kiseline (mono ili bis), centralnog kiralnog cikloheksan diamina i supstituirane benzojeve kiseline. Priređeni spojevi su karakterizirani spektroskopskim tehnikama (NMR, FT-IR, ESI-MS, MALDI-MS, CD, difrakcija rentgenskih zraka na jediničnom kristalu).

Utvrđeno je da se priređeni feroceni razlikuju u konformaciji od rodijevih kompleksa, ali da formiraju dobro definirane konformacije sa zanimljivim svojstvima. Sintetizirani bis-spojevi **B2** svi imaju C_2 simetrične konformacije te sadrže amidne vodikove veze. Iz CD spektara bis spojeva u DKM-u se može vidjeti karakterističan ferocenski pik pri 485 nm koji je pozitivan kod svih bis derivata, što ukazuje na postojanje P helikalnog kiralnog ferocena u otopinskoj strukturi, što je omogućeno vodikovim vezama.

Iz provedenih koncentracijskih ^1H NMR i CD mjerenja u DKM-u može se zaključiti da spoj **B2b** postoji kao agregat barem djelomično povezan intermolekulskim vodikovim vezama. Koncentracijska mjerenja u metanolu su također dala slične rezultate.

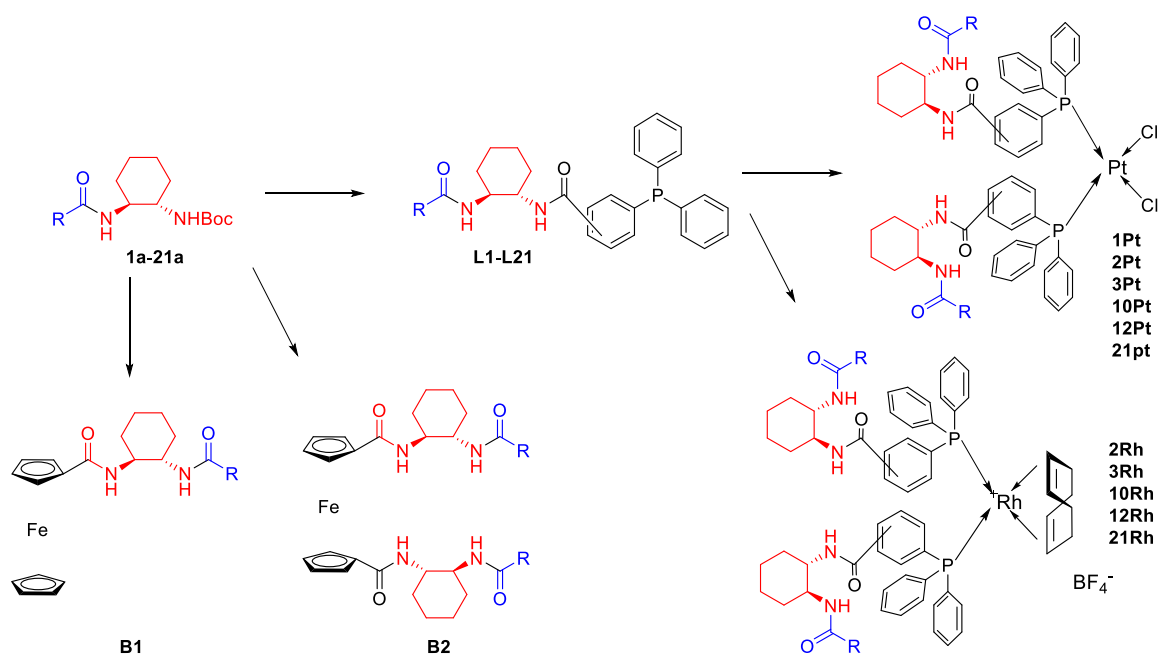
Zanimljivo svojstvo bis supstituiranih ferocena je inverzija kiralnosti ferocena koja se može postići promjenom otapala ili dodatkom kiseline u sustav. Naime, **B2b** (i **B2n**) u DKM-u imaju pozitivan ferocenski CD pik, koji odgovara P heliksu. Naprotiv, ukoliko se navedeni spojevi otope u metanolu dolazi do inverzije konformacije na ferocenu, što je evidentno po inverziji ferocenskog pika u CD-u u negativan koji odgovara M heliksu. Navedena konformacijska promjena se ne odvija za spoj **B2t** koji sadrži sterički zahtjevan trifenilocteni supstituent. Provedena koncentracijska CD mjerenja i DOSY NMR ukazuju na mogućnost agregacije u metanolu u aggregate koji formiraju suprotan ferocenski heliks. Provedena DOSY mjerenja pokazuju da u metanolu **B2b** ima nešto manju brzinu difuzije (oko 10%) što ukazuje na mogućnost uklapanja molekule otapala u strukturu, ili na otvoreniju konformaciju u metanolu, iako za navedeno nema direktnih eksperimentalnih dokaza.

Osim promjenom otapala do inverzije kiralnosti na ferocenu dolazi i kada se u DKM otopinu spoja **B2b** doda TFA. Prilikom dodatka TFA postpuno dolazi do smanjenja intenziteta ferocenskog signala te nakon toga i do njegove potpune inverzije. Do inverzije dolazi u približno 3 mM koncentracijama dok u koncentracijama manjim za jedan red veličine dolazi do umanjavanja signala, ali ne i njegove inverzije. Inverzija je reverzibilan proces sa specifičnosti da je za svaki ciklus inverzije potreban sve veći suvišak kiseline za ostvariti isti intenzitet promjene.

Provedena je i DFT optimizacija stukture spoja **B2b** kojom su dobivena tri konformera značajne stabilnosti od kojih su dva C_2 simetrični **B2b-II**, **B2b-III** dok je jedan C_1 simetričan **B2b-I**. Usporedbom dobivenih konformera i provedenih spektroskopskih mjerenja dobivene izračunate konformacije bi mogle biti dobri prijedlozi za objasniti pojedine opažene strukture. Struktura **B2b-II** dobro opisuje eksperimentalne podatke dobivene za mjerenja u DKM-u dok struktura **B2b-III** veoma nalikuje strukturi dobivenoj iz monokristala.

Opisani ferocenski sustav funkcionira kao reverzibilni kirooptički prekidač aktiviran promjenom otapala ili dodatkom kiseline.

Rezultati prezentirani u ovom radu sažeto su prikazani na **Slici 73**.



Slika 73. Sažeti prikaz svih spojeva priređenih u disertaciji: prekursori **1a-21a**, ligandi **L1-L21**, platinski kompleksi **1Pt-21Pt**, rodijeve kompleksi **1Rh-21Rh**, monosupstituirani feroceni **B1**, supstituirani feroceni **B2**.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

Å – angstrom (10^{-10} m)

CD – cirkularni dikroizam

CHCA – α -cijano-4-hidroksi-cimetna kiselina

e.e. – enatiomerni višak

DFT – engl. *Density functional theory*, Teorija funkcionala gustoće

DIPEA - diizopropiletilamin

DKM – diklormetan, CH_2Cl_2

DKE - dikloretan, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$

DMSO – dimetilsulfoksid

DOSY – engl. *Diffusion Ordered Spectroscopy*, difuzijska NMR spektroskopija

ESI-MS – engl. *Electrospray ionization mass spectrometry*

EtOAc – etil-acetat

FT-IR – engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*, infracrvena spektroskopija

HOBT – 1-hidroksibenzotriazol

MALDI-MS – engl. *Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry*

MLCT – engl. *metal to ligand charge transfer*

NMR – nuklearna magnetska rezonanca

ORD – engl. *Optical rotation dispersion*, optička rotacijska disperzija

SANS – engl. *small angle neutron scattering*, raspršenje neutrona pri niskim kutevima

TBTU – O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronij tetrafluoroborate

TDDFT – engl. *time-dependent density-functional theory*, vremenski ovisna teorija funkcionala gustoće

TEM – transmission electron microscopy, transmisijaska elektronska mikroskopija

TFA – trifluoroctena kiselina

TLC – engl. *Thin layer chromatography*, tankoslojna kromatografija

TMV – engl. *Tobacco mosaic virus*, virus mozaika duhana

TON – engl. *Turn over number*, obrtni broj

UV/Vis – ultra ljubičasto/vidljivo

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. K. J. Laidler, *Pure Appl. Chem.* **68** (1996) 149–192.
2. B. E. Leach, in: *Appl. Ind. Catal.*, B. E. LEACH (ed.): (Academic Press, 1983), pp. 1–30.
3. Z. Kokan, Z. Glasovac, M. Majerić Elenkov, M. Gredičak, I. Jerić, and S. I. Kirin, *Organometallics* **33** (2014) 4005–4015.
4. Z. Kokan, and S. I. Kirin, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 8154–8161.
5. Z. Kokan, and S. I. Kirin, *RSC Adv.* **2** (2012) 5729–5737.
6. B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 6816–6825.
7. A. C. Laungani, and B. Breit, *Chem. Commun.* (2008) 844–846.
8. D. R. van Staveren, and N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **104** (2004) 5931–5985.
9. L. A. Nguyen, H. He, and C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2** (2006) 85–100.
10. A. Calcaterra, and I. D’Acquarica, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **147** (2018) 323–340.
11. A. S. C. Chan, J. J. Pluth, and J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5952–5954.
12. P. Etayo, and A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 728–754.
13. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, and Y. Fujii, *Nature* **178** (1956) 323–324.
14. L. A. Oro, and D. Carmona, in: *Handb. Homog. Hydrog.*: (John Wiley & Sons, Ltd, 2008), pp. 2–30.
15. W. S. Knowles, *Angew. Chemie Int. Ed.* **41** (2002) 1998–2007.
16. Q.-A. Chen, Z.-S. Ye, Y. Duan, and Y.-G. Zhou, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 497–511.
17. A. M. Palmer, and A. Zanotti-Gerosa, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **13** (2010) 698–716.
18. D. J. Ager, A. H. M. de Vries, and J. G. de Vries, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3340–3380.
19. H.-U. Blaser, B. Pugin, and F. Spindler, *J. Mol. Catal. A Chem.* **231** (2005) 1–20.
20. N. Arai, and T. Ohkuma, *Chem. Rec.* **12** (2012) 284–289.
21. C. R. Landis, and J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 1746–1754.
22. I. D. Gridnev, and T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 633–644.
23. I. D. Gridnev, Y. Liu, and T. Imamoto, *ACS Catal.* **4** (2014) 203–219.
24. W. Tang, and X. Zhang, *Chem. Rev.* **103** (2003) 3029–3069.
25. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7932–7934.
26. M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **33** (2000) 363–372.
27. M. McCarthy, and P. J. Guiry, *Tetrahedron* **57** (2001) 3809–3844.
28. H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, and M. Studer, *ChemInform* **34** (2003).

-
29. P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, N. N. Tsou, R. P. Volante, and P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 6207–6208.
30. T. J. Colacot, C. C. C. J. Seechurn, and R. H. Grubbs, *Organometallic Chemistry in Industry: A Practical Approach* (Wiley, 2020).
31. B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, and D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 5946–5952.
32. J. G. de V. Cettolin Mattia, Pim Puylaert, *Rhodium-Catalysed Hydrogenations Using Monodentate Ligands* (2017).
33. C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, and P. G. Pringle, *Chem. Commun.* (2000) 961–962.
34. M. T. Reetz, and T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 6333–6336.
35. M. T. Reetz, and G. Mehler, *Angew. Chemie Int. Ed.* **39** (2000) 3889–3890.
36. M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, and B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 11539–11540.
37. L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, and J. G. de Vries, *Org. Lett.* **6** (2004) 1733–1735.
38. O. G. Bondarev, and R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 9013–9015.
39. C. Schmitz, W. Leitner, and G. Franciò, *Eur. J. Org. Chem.* **2015** (2015) 2889–2901.
40. D. J. Frank, A. Franzke, and A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 2405–2415.
41. P. Ballester, and A. Vidal-Ferran, in: *Supramol. Catal.*: (John Wiley & Sons, Ltd, 2008), pp. 1–27.
42. M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, and P. W. N. M. Van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 1660–1733.
43. B. Breit, and W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 6608–6609.
44. X. Bin Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. De Vries, P. W. N. M. Van Leeuwen, J. G. De Vries, and J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 1223–1227.
45. L. Brunsveld, B. G. G. Lohmeijer, J. A. J. M. Vekemans, and E. W. Meijer, *Chem. Commun.* (2000) 2305–2306.
46. M. M. Green, B. A. Garetz, B. Munoz, H. P. Chang, S. Hoke, and R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 4181–4182.
47. M. M. Green, M. P. Reidy, R. J. Johnson, G. Darling, D. J. O’Leary, and G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 6452–6454.
48. Z. Kokan, B. Perić, M. Vazdar, Ž. Marinić, D. Vikić-Topić, E. Meštrović, and S. I. Kirin, *Chem. Commun.* **53** (2017) 1945–1948.
49. A. Desmarchelier, X. Caumes, M. Raynal, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. Van Leeuwen, and L.

- Bouteiller, *J. Am. Chem. Soc.* **138** (2016) 4908–4916.
50. X. Li, C. You, Y. Yang, Y. Yang, P. Li, G. Gu, L. W. Chung, H. Lv, and X. Zhang, *Chem. Sci.* **9** (2018) 1919–1924.
51. P. J. Walsh, and M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis* (University Science Books, 2009).
52. S. I. Kirin, H. B. Kraatz, and N. Metzler-Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **35** (2006) 348–354.
53. P. W. N. M. Van Leeuwen, D. Rivillo, M. Raynal, and Z. Freixa, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 18562–18565.
54. V. Šunjić, and K. Kovačević, *Organic Stereochemistry In Croatia* (Croatian Academy of sciences and arts, Croatian chemical society, University of zagreb - Faculty of chemical engineering and technology, Zagreb, 2020).
55. J. F. Scholtes, and O. Trapp, *Chem. Eur. J.* **25** (2019) 11707–11714.
56. J. F. Scholtes, and O. Trapp, *Angew. Chemie Int. Ed.* **58** (2019) 6306–6310.
57. J. Daubignard, R. J. Detz, B. de Bruin, and J. N. H. Reek, *Organometallics* **38** (2019) 3961–3969.
58. J. Daubignard, R. J. Detz, A. C. H. Jans, B. de Bruin, and J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 13056–13060.
59. J. Daubignard, M. Lutz, R. J. Detz, B. De Bruin, and J. N. H. Reek, *ACS Catal.* **9** (2019) 7535–7547.
60. B. L. Feringa, R. a Van Delden, N. Koumura, and E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **3** (2000) 123–163.
61. Z. Dai, J. Lee, and W. Zhang, *Molecules* **17** (2012) 1247–1277.
62. S. Xue, P. Xing, J. Zhang, Y. Zeng, and Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **25** (2019) 7426–7437.
63. M. Hutin, and J. Nitschke, *Chem. Commun.* **2** (2006) 1724–1726.
64. S. Reichert, and B. Breit, *Org. Lett.* **9** (2007) 899–902.
65. S. Sairenji, S. Akine, and T. Nabeshima, *Chem. Lett.* **43** (2014) 1107–1109.
66. W. Lu, G. Du, K. Liu, L. Jiang, J. Ling, and Z. Shen, *J. Phys. Chem. A* **118** (2014) 283–292.
67. A. Paikar, and D. Haldar, *RSC Adv.* **7** (2017) 47170–47176.
68. J. M. Suk, V. R. Naidu, X. Liu, M. S. Lah, and K. S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 13938–13941.
69. S. Goskulwad, D. D. La, M. Al Kobaisi, S. V. Bhosale, V. Bansal, A. Vinu, K. Ariga, and S. V. Bhosale, *Sci. Rep.* **8** (2018) 1–11.
70. M. D. Hanwell, D. E. Curtic, D. E. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchinson, (2012).
71. M. J. Frisch, G. 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, J. M. 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, and D. J. Fox, *Gaussian ~09 {R}evision {E}.01* (n.d.).
72. G. Schaftenaar, and J. H. Noordik, *Molden* 5.7. (2000).
73. E. Runge, and E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **52** (1984) 997–1000.
74. T. Yanai, D. P. Tew, and N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **393** (2004) 51–57.
75. C. Bannwarth, S. Ehlert, and S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **15** (2019) 1652–1671.
76. O. Rigaku, *CrysAlisPro* (2014).
77. M. C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, M. Mallamo, A. Mazzone, G. Polidori, and R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **45** (2012) 357–361.
78. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **64** (2008) 112–122.
79. A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **71** (2015) 9–18.
80. G. M. Ircha, *Org. Magn. Reson.* **13** (1980) 467.
81. J. S. Park, J. N. Wilson, K. I. Hardcastle, U. H. F. Bunz, and M. Srinivasarao, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 7714–7715.
82. O. Herd, A. Heßler, M. Hingst, M. Tepper, and O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.* **522** (1996) 69–76.
83. A. El-Faham, and F. Albericio, *Chem. Rev.* **111** (2011) 6557–6602.
84. S. Opačak, Z. Kokan, Z. Glasovac, B. Perić, and S. I. Kirin, *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 2115–2128.
85. Z. Kokan, B. Perić, G. Kovačević, A. Brozovic, N. Metzler-Nolte, and S. I. Kirin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017** (2017) 3928–3937.
86. K. J. C. van Bommel, C. van der Pol, I. Muizebelt, A. Friggeri, A. Heeres, A. Meetsma, B. L. Feringa, and J. van Esch, *Angew. Chemie Int. Ed.* **43** (2004) 1663–1667.
87. Z. Glasovac, L. Barešić, I. Antol, and D. Margetić, *ChemPlusChem* **83** (2018) 845–854.
88. C.-R. Zhang, J. S. Sears, B. Yang, S. G. Aziz, V. Coropceanu, and J.-L. Brédas, *J. Chem. Theory Comput.* **10** (2014) 2379–2388.
89. I. C. Lennon, and C. J. Pilkington, *Synthesis* **4** (2003) 1639–1642.

-
90. U. Salzner, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 4064–4073.
 91. L. Barišić, M. Dropučić, V. Rapič, H. Pritzkow, S. I. Kirin, and N. Metzler-Nolte, *Chem. Commun.* **10** (2004) 2004–2005.
 92. N. J. Baxter, and M. P. Williamson, *J. Biomol. NMR* **9** (1997) 359–369.
 93. K. Trainor, J. A. Palumbo, D. W. S. MacKenzie, and E. M. Meiering, *Protein Sci.* **29** (2020) 306–314.
 94. C. S. Johnson, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **34** (1999) 203–256.
 95. A. MacChioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, and D. Zuccaccia, *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 479–489.
 96. S. Beheshti, A. Lataifeh, and H. B. Kraatz, *J. Organomet. Chem.* **696** (2011) 1117–1125.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije:

Opačak Saša

Institut Ruđer Bošković (IRB), Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb (Hrvatska)

Sasa.Opacak@irb.hr

<http://www.irb.hr/Ljudi/Sasa-Opacak>

Spol: Muško

Datum rođenja: 15/11/1990

Državljanstvo: hrvatsko

Radno iskustvo:

10/2016–danas

Asistent

Institut Ruđer Bošković, Zagreb (Hrvatska)

Zavod za kemiju materijala

Projekt: "Minimalni umjetni enzimi", voditelj: dr. sc. Srećko Kirin

01/09/2012–31/08/2013

Optima telekom d.d., Osijek (Hrvatska)

Operater u info centru

Obrazovanje i osposobljavanje

10/2016–danas

Doktorand

Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb (Hrvatska)

Smjer: Organska kemija

09/2015

Diplomski rad

Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb (Hrvatska)

"Sinteza i karakterizacija novih karbazolnih anionskih receptora", Kemijski odsjek, smjer: Organska kemija; voditeljice: prof. dr. sc. Kata Majerski (IRB) i prof. dr. sc. Ines Primožič (Zavod za organsku kemiju, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu)

[01/09/2013–09/2015](#)

Magistar kemije, mag. chem.

Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb (Hrvatska)

Smjer: Organska kemija i biokemija

[09/2013](#)

Završni rad

Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Juaraja Strossmayera, Osijek (Hrvatska)

„Sinteza i svojstva piridona“

[01/09/2009–09/2013](#)

Prvostupnik kemije, univ. bacc. chem.

Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera, Osijek (Hrvatska)

[01/09/2005–06/2009](#)

Ekonomist

Ekonomska i upravna škola, Osijek (Hrvatska)

Osobne vještine

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezik: Engleski (C2)

Mentorstva

Neposredni voditelj studentskog istraživačkog rada:

Silvio Jakopec (03.2018., FKIT, Uni. Zagreb)

Corentin Landais (2019 Erasmus, Francuska)

Neposredni voditelj diplomskog rada:

Tomislav Gojšić (2019-2020, PMF, Zagreb)

Publikacije

S. Opačak, Z. Kokan, Z. Glasovac, B. Perić and S. I. Kirin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, (2019), 2115-2128.

M. Šekutor, S. Opačak, M. Alešković, K. M. Majerski, *Croat. Chem. Acta* **88** (2015) 405-411.

Sudjelovanja na stručnim skupovima

11. S. Opačak, C. Landais, M. Pernar, A. Brozović, S. I. Kirin: „Novel ruthenium amide conjugates as potential anticancer compounds“, *XIII. susret mladih kemijskih inženjera 2020, Knjiga sažetaka*, Hrvatska, 2020. str. 175-175 (poster).

10. S. Opačak, B. Perić, D. Babić, S. I. Kirin: „Secondary structural motifs in disubstituted ferrocene amides“, *21st European Symposium on Organic Chemistry, Poster Abstracts Book*, Beč: Technische Universität Wien, 2019. PO-330, 1 (poster).

9. S. Opačak, S. I. Kirin: „Palladium complexes of chiral diamine triphenylphosphine ligands: structural characterization and potential application to enantioselective catalysis“, 5th EuChemS Inorganic Chemistry Conference, *Book of abstracts* Moskva, Rusija, 2019. str. 297-297 (poster).

8. S. Opačak, B. Perić, D. Babić, M. Cindrić, A. Hozić, S. I. Kirin: Supramolecular chemistry of 1, 1' - disubstituted ferrocene amides“, 26th Croatian meeting of chemists and chemical engineers, Šibenik, 2019, *Knjiga Sažetaka* Zagreb, Hrvatska, 2019. str. 51-51 (predavanje).

7. S. Opačak, Z. Kokan, Z. Glasovac, B. Perić, S. I. Kirin: „Metalni kompleksi konjugata trifenilfosfina i kiralnih amida: priprava, karakterizacija i primjena u stereoselektivnoj sintezi“, *Simpoziji studenata doktorskih studija PMF-a 2019 : knjiga sažetaka*, Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2019. str. 12-12 (predavanje).

6. S. Opačak, Z. Kokan, Z. Glasovac, B. Perić, S. I. Kirin: „Backdoor induction" of chirality: Trans-1, 2-cyclohexanediamine as a key building block for asymmetric hydrogenation catalysts“ *Book of Abstracts*, ISHC 2018 Amsterdam, Nizozemska, 2018. str. 150-150 (poster).

5. S. Opačak, S. I. Kirin: "Platinum, Palladium and Rhodium complexes of chiral diamine ligands: synthesis and characterization", XII. susret mladih kemijskih inženjera, 22.02.-23.02.2018., Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu; *Book of Abstracts*, str. 178; posterska prezentacija.

4. S. Opačak, Z. Kokan, Z. Štefanić, B. Perić, S. I. Kirin: "Application of new chiral phosphine Rh(I) complexes in enantioselective catalytic hydrogenation reactions", 25. Hrvatski sastanak kemičara i kemijskih inženjera, Poreč, 19.04-22.04.2017., *Book of Abstracts*, str. 143; posterska prezentacija.

3. Z. Kokan, S. Opačak, S. I. Kirin: "Chiral Induction of Novel Ferrocene-Phosphine Ligands in Enantioselective Hydrogenation", 7th Annual Global Congress of Catalysis 2016 (GCC-2016), Goyang City (Seoul), South Korea, 30.06.-02.07.2016., *Conference Abstract Book*, str. 152; posterska prezentacija.

2. S. Opačak, M. Šekutor, K. M. Majerski: "Synthesis of Carbazole Guanidines, Novel Anion Receptors", 24. Hrvatski sastanak kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, 21.04.-24.04.2015., *Book of Abstracts*, str. 123; posterska prezentacija.

1. S. Opačak, M. Šekutor, K. M. Majerski: "Synthesis and Characterization of Carbazole Guanidines, New Anionic Receptors", 1. Symposium of Chemistry Students, Faculty of Science, University of Zagreb, 25.10.2014, *Book of Abstracts*, str. 31; posterska prezentacija.

Priznanja i nagrade

28.10.2015. Medalja za izvrstan uspjeh u studiranju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2010/2011. - 2012. Državna stipendija za izvrstan uspjeh