Sinteza 3,4-dihidropirimidinonskih spojeva i njihovo kiralno prepoznavanje na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama

Večenaj, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:902561

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Ivana Večenaj

SINTEZA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONSKIH SPOJEVA I NJIHOVO KIRALNO PREPOZNAVANJE NA POLISAHARIDNIM KIRALNIM NEPOKRETNIM FAZAMA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Ivana Večenaj

SYNTHESIS OF 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE COMPOUNDS AND THEIR CHIRAL RECOGNITION ON POLYSACCHARIDE CHIRAL STATIONARY PHASES

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2015



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Ivana Večenaj

SINTEZA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONSKIH SPOJEVA I NJIHOVO KIRALNO PREPOZNAVANJE NA POLISAHARIDNIM KIRALNIM NEPOKRETNIM FAZAMA

DOKTORSKI RAD

Mentori:
Dr. sc. Vladimir Vinković, znanstveni savjetnik
Dr. sc. Mladen Litvić, viši znanstveni suradnik

Zagreb, 2015.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Ivana Večenaj

SYNTHESIS OF 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE COMPOUNDS AND THEIR CHIRAL RECOGNITION ON POLYSACCHARIDE CHIRAL STATIONARY PHASES

DOCTORAL THESIS

Supervisors:
Dr. Vladimir Vinković, Senior Scientist
Dr. Mladen Litvić, Senior Research Associate

Zagreb, 2015

Ovu doktorsku disertaciju ne bi bilo moguće napraviti bez Belupovog pokroviteljstva, stoga veliko hvala dipl. oec. Stanislavu Biondiću, Tatjani Šešok, mr. pharm. spec. i dr.sc. Snježani Kolarić na omogućavanju izrade ovog rada.

Posebno se zahvaljujem mentorima dr. sc. Vladimiru Vinkoviću i dr. sc. Mladenu Litviću na mnogobrojnim savjetima, prijedlozima i strpljenju tijekom izrade ovog rada.

Hvala prof. dr. sc. Vlasti Drevenkar na susretljivosti i sugestijama i na tome što je uvijek bila dostupna za savjet.

Zahvaljujem rukovoditelju Analitičkih laboratorija Siniši Glavanoviću te ekipi iz labosa uz čiju je podršku i razumijevanje atmosfera uvijek bila opuštajuća...i kad nije išlo od ruke…

Hvala dragim prijateljima koji su bili uz mene…koji su vjerovali i kad ja nisam…

Na podršci, razumijevanju i odricanju zahvaljujem svom triu, Željku, burazu i tati…a mameku posvećujem ovu disertaciju-bez nje na ovo putovanje ne bih krenula…

Od srca hvala Eleni, mom muceku, na snazi kad je bilo najteže ♥

SAŽETAK ..... **xvii**

ABSTRACT ..... **xix**

§ 1. UVOD **1**

1.1. Definicija problema **1**

1.2. Svrha i cilj rada **3**

§ 2. LITERATURNI PREGLED **5**

2.1. Dihidropirimidinonski spojevi i njihova sinteza **5**

2.2. Farmakološka aktivnost 3,4-dihidropirimidinonskih spojeva **17**

2.2.1. Antihipertenzivno djelovanje-DHPM kao blokatori kalcijevih kanala **17**

2.2.2. 3,4-DHPM kao antagonisti α_{1A} receptora **23**

2.2.3. Antitumorsko djelovanje **24**

2.2.4. Antituberkulozno djelovanje **28**

2.2.5. Anti-HIV agensi **29**

2.2.6. Antimalarijsko djelovanje **30**

2.2.7. Raznovrsna farmakološka djelovanja DHPM-a **32**

2.3. Odjeljivanje enantiomera kromatografijom **36**

2.3.1. Kiralne nepokretne faze **37**

2.3.2. Kromatografsko odjeljivanje enantiomera 3,4-dihidropirimidinona **39**

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO **43**

3.1. Kemikalije **43**

3.2. Instrumenti i pribor **44**

3.3. Analiza spojeva IR-spektrofotometrijom **45**

3.4. Analiza spojeva NMR-spektrometrijom **45**

3.5. Određivanje temperature tališta pripravljenih spojeva **45**

3.6. Postupci sinteze **45**

3.6.1. Preliminarna ispitivanja **45**

3.6.1.1. Sinteza 3,4-DHPM-a uz prisutnost otapala **45**

3.6.1.1.1. Odabir katalizatora **46**

3.6.1.1.2. Ispitivanje utjecaja i odabir otapala **46**

3.6.1.1.3. Ispitivanje utjecaja količine katalizatora 46

3.6.1.2. Sinteza 3,4-DHPM-a u reakcijskim uvjetima bez otapala 46

3.6.1.2.1. Odabir katalizatora 47

3.6.1.2.2. Ispitivanje utjecaja otapala 47

3.6.1.2.3. Ispitivanje utjecaja količine katalizatora 47

3.6.1.2.4. Ispitivanje utjecaja reakcijskog vremena 47

3.6.2. Priprava katalizatora 47

3.6.2.1. Priprava aluminijevog(III) tetrafluorborata heksahidrata, $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ 47

3.6.2.2. Priprava bakrovog(II) besilata tetrahidrata, $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ 48

3.6.3. Sinteza 3,4-DHPM primjenom aluminijevog(III) tetrafluorborata heksahidrata kao katalizatora 48

3.6.3.1. Karakterizacija spojeva pripravljenih reakcijom kataliziranom s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ 49

3.6.3.1.1. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (1) 49

3.6.3.1.2. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (2) 50

3.6.3.1.3. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (3) 50

3.6.3.1.4. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-etoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (4) 51

3.6.3.1.5. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-furil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (5) 51

3.6.3.1.6. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-tienil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (6) 52

3.6.3.1.7. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(5-brom-2-tienil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (7) 52

3.6.3.1.8. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (8) 53

3.6.3.1.9. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(2-tienil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (9) 53

3.6.3.1.10. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (10) 54

3.6.3.1.11. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (11) 54

3.6.3.1.12. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12) 55

3.6.3.1.13. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (13) 55

3.6.3.1.14. 5-Etoksikarbonil-6-n-propil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (14) 56

3.6.3.1.15. 5-Etoksikarbonil-6-fenil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (15) 56

3.6.3.1.16. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (16) 57

3.6.3.1.17. 5-Benziloksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (17) 57

3.6.3.2. Regeneracija katalizatora $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ 58

3.6.3.3. Istraživanje mehanizma reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ 58

3.6.4. Sinteza 3,4-DHPM primjenom bakrovog(II) besilata tetrahidrata kao katalizatora 59

3.6.4.1. Karakterizacija spojeva pripravljenih reakcijom kataliziranom s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ 60

3.6.4.1.1. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (1) 60

3.6.4.1.2. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (19) 60

3.6.4.1.3. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (20) 61

3.6.4.1.4. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (21) 61

3.6.4.1.5. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (22) 62

3.6.4.1.6. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(2-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (23) 62

3.6.4.1.7. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (24) 63

3.6.4.1.8. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (25) 63

3.6.4.1.9. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (26) 64

3.6.4.1.10. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (27) 64

3.6.4.1.11. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (28) 65

3.6.4.1.12. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (29) 65

3.6.4.1.13. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (30) 66

3.6.4.1.14. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (31) 66

3.6.4.1.15. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(2-naftil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (32) 67

3.6.4.1.16. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (33) 67

3.6.4.1.17. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (34) 68

3.6.4.2. Regeneracija katalizatora $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 6H_2O$ 68

3.6.4.2.1. Postupak A 68

3.6.4.2.2. Postupak B 69

3.6.4.3. Istraživanje mehanizma reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ 69

3.6.5. Sinteza spojeva 36 do 50 70

3.6.5.1. Karakterizacija spojeva pripravljenih reakcijom kataliziranom s $CuCl_2/NaPF_6$ 71

3.6.5.1.1. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (36) 71

3.6.5.1.2. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37) 71

3.6.5.1.3. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (38) 72

3.6.5.1.4. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (39) 72

3.6.5.1.5. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (40) 73

3.6.5.1.6. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(3-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (41) 73

3.6.5.1.7. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(2-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (42) 74

3.6.5.1.8. 5-Benziloksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (43)..... 74

3.6.5.1.9. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (44)..... 75

3.6.5.1.10. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (45)..... 75

3.6.5.1.11. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (46)..... 76

3.6.5.1.12. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (47)..... 76

3.6.5.1.13. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (48) 77

3.6.5.1.14. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-antril-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (49) 77

3.6.5.1.15. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-benzil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (50)..... 78

3.7. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti 78

3.8. Određivanje redoslijeda ispiranja enantiomera s kromatografske kolone..... 79

§ 4. REZULTATI..... 81

4.1. Postupci sinteze 81

4.1.1. Preliminarna ispitivanja..... 81

4.1.2. Priprava $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$..... 82

4.1.3. Optimiranje reakcijskih uvjeta uz $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ kao katalizator..... 83

4.1.4. Sinteza raznovrsnih 3,4–DHPM spojeva katalizirana s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ 84

4.1.5. Regeneracija katalizatora $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ 85

4.1.6. Ispitivanje mehanizma Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$..... 86

4.1.7. Priprava $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times4H_2O$ 86

4.1.8. Optimiranje reakcijskih uvjeta uz $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times4H_2O$ kao katalizator 87

4.1.9. Sinteza raznovrsnih 3,4–DHPM spojeva katalizirana s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times4H_2O$ 88

4.1.10. Regeneracija katalizatora $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times4H_2O$ 89

4.1.11. Ispitivanje mehanizma Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times4H_2O$..... 90

4.1.12. Sinteza raznovrsnih 3,4-DHPM spojeva Biginellijevom reakcijom na sobnoj temperaturi uz $Cu(PF_6)_2$ dobivenim *in situ*..... 90

4.2. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti 91

4.3. Određivanje redoslijeda izlaženja enantiomera..... 92

§ 5. RASPRAVA 95

5.1. Sinteza 3,4-dihidropirimidonskih spojeva 95

5.1.1. Sinteza 3,4-DHPM-a djelovanjem $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ kao katalizatora 95

5.1.2. Sinteza 3,4-DHPM-a djelovanjem $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ kao katalizatora 100

5.2. Analiza 3,4-dihidropirimidinona tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na polisaharidnim KNF 103

5.2.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (1) 104

5.2.2. Utjecaj supstituenata na položaju 6 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno prepoznavanje 107

5.2.3. Utjecaj esterske skupine na položaju 5 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno prepoznavanje 112

5.2.4. Kiralno razdvajanje enantiomera spojeva 5-metoksikarbonil-6-metil-4-metil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (48) i 5-metoksikarbonil-6-metil-4-antril-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (49) 117

5.2.5. Utjecaj zamjene karbonilnog kisika atomom sumpora (C2) na kiralno prepoznavanje 122

5.2.5.1. Kiralno razdvajanje spojeva 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (1) i 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (51) 123

5.2.5.2. Kiralno razdvajanje spojeva 5-benziloksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (43) i 5-benziloksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (52) 124

5.2.6. Utjecaj supstituenata na arilnom prstenu na položaju C4 na kiralno prepoznavanje 127

5.2.6.1. Utjecaj nitro-skupine na arilnom prstenu 128

5.2.6.1.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (29) 128

5.2.6.1.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (30) 132

5.2.6.1.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (31) 134

5.2.6.2. Klor kao supstituent na arilnom prstenu 140

5.2.6.2.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (36) 141

5.2.6.2.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (27) 143

5.2.6.2.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (28) 146

5.2.6.3. Fluor kao supstituent na arilnom prstenu 153

5.2.6.3.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-izopropoksikarbonil-6-metil-4-(2-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (42) 153

5.2.6.3.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-izopropoksikarbonil-6-metil-4-(3-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (41) **157**

5.2.6.3.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-izopropoksikarbonil-6-metil-4-(4-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (40) **159**

5.2.6.4. Utjecaj metilne skupine na arilnom prstenu **163**

5.2.6.4.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (20) **164**

5.2.6.4.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (21) **167**

5.2.6.4.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (22) **170**

5.2.6.4.4. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (3) **174**

5.2.6.4.5. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-tert-butoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (47) **179**

5.2.6.4.6. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-tert-butoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (46) **181**

5.2.6.4.7. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-tert-butoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (45) **182**

5.2.6.5. Utjecaj metoksi-skupine na arilnom prstenu **186**

5.2.6.5.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (37) **186**

5.2.6.5.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (24) **190**

5.2.7. Utjecaj supstituenata na kiralno prepoznavanje derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona uz etanol kao modifikator **193**

5.2.8. Utjecaj supstituenata na kiralno prepoznavanje derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona uz propan-2-ol kao modifikator **196**

5.2.9. Određivanje redoslijeda izlaženja enantiomera 3,4-DHPM-a **199**

5.2.10. Sumirani rezultati kiralne analize DHPM spojeva **201**

§ 6. ZAKLJUČAK **205**

§ 7. LITERATURNI IZVORI **209**

§ 8. DODATAK ..... **xxi**

§ 9. ŽIVOTOPIS ..... **xxxvii**

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

SINTEZA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONSKIH SPOJEVA I NJIHOVO KIRALNO PREPOZNAVANJE NA POLISAHARIDNIM KIRALNIM NEPOKRETNIM FAZAMA

Ivana Večenaj
BELUPO lijekovi i kozmetika d.d., Istraživanje i razvoj, Danica 5, Koprivnica

Optimirana su dva reakcijska protokola za sintezu 3,4-dihidropirimidinonskih spojeva (3,4-DHPM) temeljena na primjeni aluminijevog(III) tetrafluorborata heksahidrata i bakrovog(II) besilata tetrahidrata. Neovisno o karakteristikama reaktanata, postignuta su vrlo dobra reakcijska iskorištenja. Utvrđeno je kako se reakcija katalizirana s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ odvija preko takozvanog ureido-krotonata, dok mehanizam reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ uključuje nastajanje *N*-aciliminijevog iona. Enantioselektivnom kromatografskom analizom 3,4-DHPM spojeva na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama (KNF), uz pokretne faze različitih polarnosti, najbolja odjeljivanja postignuta su na 3,5-dimetilfenilkarbamoil amiloznoj KNF te je određen različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz etanol ili propan-2-ol kao modifikatore. Uz etanol kao modifikator kiralnom prepoznavanju doprinosi *para*-supstitucija arilnog prstena 3,4-DHPM-a, neovisno da li je riječ o elektron odvlačećoj ili elektron donirajućoj skupini, vodikova veza između NH skupine u DHPM prstenu i C=O skupine na KNF te vodikova veza između C=O skupine DHPM prstena i NH skupine na KNF. π-π interakcije analita i KNF su ključni mehanizam zadržavanja samo za drugoizlazeće enantiomere. Uz propan-2-ol utvrđeno je kako se najbolje kiralno prepoznavanje postiže za *para*-metoksi supstituirani 3,4-DHPM te da je vodikova veza u kojoj sudjeluje NH skupina DHPM prstena slabija od one u kojoj sudjeluje C=O skupina. S propan-2-olom π-π interakcije analita i KNF ne doprinose kiralnom prepoznavanju.

(xxxviii + 214 stranice, 122 slika, 70 tablica, 125 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: $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ / $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ / 3,4-DHPM / enantioselektivna kromatografija / KNF / vodikova veza / π-π interakcije

Mentor: Dr. sc. Vladimir Vinković, zn. savj., IRB
Dr. sc. Mladen Litvić, v. zn. sur., Belupo d.d.

Ocjenitelji: Dr. sc. Vlasta Drevenkar, zn. savj., IMI i nasl. red. prof., PMF
Dr. sc. Vladimir Vinković, zn. savj., IRB
Dr. sc. Mladen Litvić, v. zn. sur., Belupo d.d.
Dr. sc. Nives Galić, izv. prof., PMF
Dr. sc. Ines Primožič, izv. prof., PMF

Rad prihvaćen: 4. studenog 2015.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE COMPOUNDS AND THEIR CHIRAL RECOGNITION ON POLYSACCHARIDE CHIRAL STATIONARY PHASES

Ivana Večenaj
BELUPO Pharmaceuticals&Cosmetics, Inc., Research&Development, Danica 4, Koprivnica

Two reaction protocols based on use of hexaaquaaluminium(III) tetrafluoroborate and copper(II) benzensulphonate tetrahydrate are optimized for synthesis of 3,4-dihydropyrimidinone (3,4-DHPM). Regardless the characteristics of reactants, high yields were achieved. While reaction catalyzed by $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ includes formation of ureido-crotonate, reaction catalyzed by $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ includes formation of acylimino intermediate. According to results obtained by enantioselective chromatographic analysis of 3,4-DHPM compounds on different polysaccharide chiral stationary phases (CSPs), the best resolutions are achieved using 3,5-dimethylphenyl carbamoyl amylose CSPs. Also, different mechanism of chiral recognition is established while using ethanol or propan-2-ol as modifier. With ethanol as modifier, chiral recognition is contributed by *para*-substitution of aryl ring of 3,4-DHPM, with both electron-withdrawing and electron-donating substituents, by hydrogen bond between NH group of DHPM ring and C=O group of CSP and by hydrogen bond between C=O group of DHPM ring and NH group of CSP. π-π interactions of analyte and CSP play significant role in retention mechanism of second elution enantiomers. With propan-2-ol, the best chiral recognitions are achieved for *para*-methoxy substituted 3,4-DHPM. In case of this modifier, hydrogen bond which involves NH group of DHPM ring is weaker than one that includes C=O group. With propan-2-ol π-π interactions of analyte and CSP do not contribute to chiral recognition.

(xxxviii + 214 pages, 122 figures, 70 tables, 125 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: $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ / $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ / CSP / 3,4-DHPM / enantioselective chromatography / hydrogen bond / π-π interactions

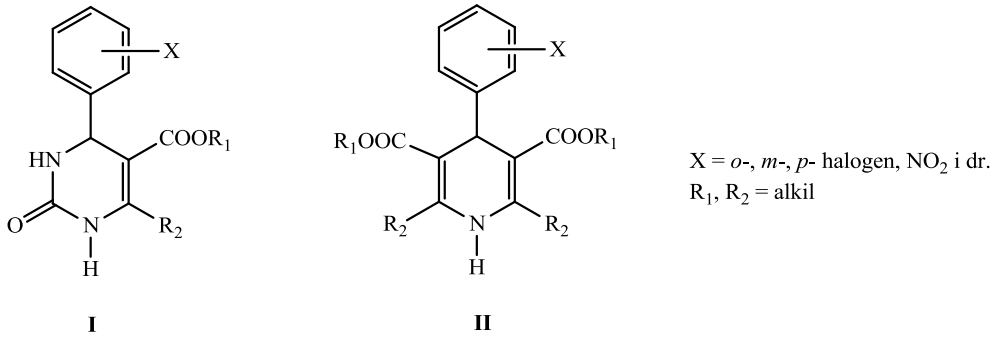
Supervisors: Dr. Vladimir Vinković, Senior Scientist, IRB
Dr. Mladen Litvić, Senior Research Associate, Belupo
Reviewers: Dr. Vlasta Drevenkar, Senior Scientist, IMI, and Professor, PMF
Dr. Vladimir Vinković, Senior Scientist, IRB
Dr. Mladen Litvić, Senior Research Associate, Belupo
Dr. Nives Galić, Associate Professor, PMF
Dr. Ines Primožič, Associate Professor, PMF

Thesis accepted: 4 November 2015

§ 1. UVOD

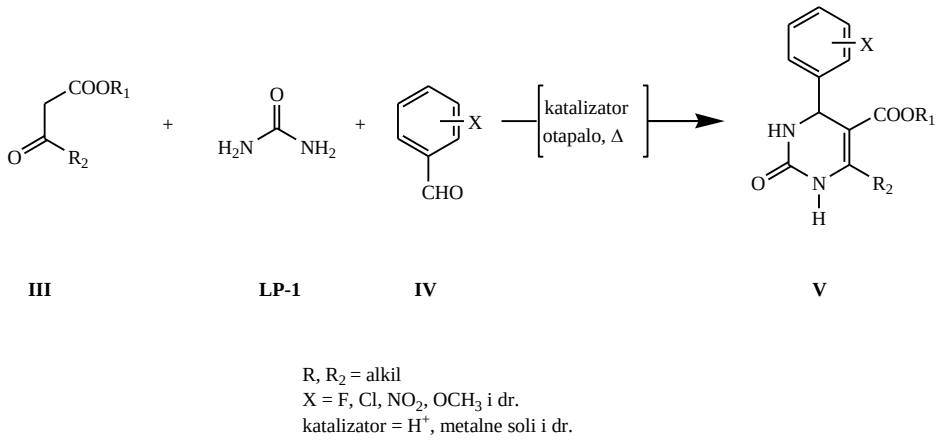
1.1. Definicija problema

Zbog svojih farmakoloških djelovanja, prvenstveno hipotenzivnog, ali i antivirusnog, antitumorskog, antibakterijskog, antifungalnog i antiinflamatornog, 3,4-dihidropirimidinonski spojevi (3,4-DHPM) zauzimaju važno mjesto u farmakologiji.[1,2,3] Interes za 3,4-DHPM značajno je porastao tijekom 80-ih godina dvadesetog stoljeća zbog njihove strukturne sličnosti s 1,4-dihidropiridinima (1,4-DHP) koji djeluju kao antagonisti kalcijevih kanala što za posljedicu ima smanjenje krvnog tlaka i nalaze se kao aktivne supstancije u brojnim suvremenim kardiovaskularnim lijekovima, Slika 1.



Slika 1. Opće formule 3,4-DHPM (I) i 1,4-DHP (II) spojeva.

Jednostavna trokomponentna kondenzacija alifatskog ili aromatskog aldehida (**IV**), β-ketoestera (**III**) i uree (**LP-1**) čiji je produkt molekula 3,4-DHPM (**V**) poznata je pod nazivom Biginellijeva reakcija, Slika 2.[4] Većina dosad razvijenih metoda katalizirana je Brønstedovim ili Lewisovim kiselinama.[5]



Slika 2. Shematski prikaz Biginellijeve reakcije.

Mnogi do sada primijenjivani katalizatori imaju barem jedan, a redovito i više nedostataka. Nedostupnost, neekonomičnost, štetnost, neučinkovitost kod primjene kompleksnijih reaktanata te nemogućnost primjene u sintezi većih količina Biginellijevih produkata, samo su neki od njih. Stoga pronalazak katalizatora koji zadovoljava čim više od navedenih kriterija, uz mogućnost ponovne primjene, predstavlja velik izazov u znanstvenom istraživanju. Izazov je tim veći što organski kemičari svoj rad usmjeravaju razvoju metoda sinteze koje ne uključuju primjenu otapala. Naime, ako se i zanemare prednosti reakcija bez otapala poput smanjenja troškova i potrošnje energije te skraćivanje vremena reakcije, veliko zadovoljstvo predstavlja smanjenje štetnog utjecaja na okoliš i organizme u njemu.[6,7]

Budući da enantiomeri iz racemične smjese, uključujući i enantiomere 3,4-DHPM-a, nemaju jednaku biološku aktivnost, odnosno različito se vežu na pojedine receptore u organizmu, proizvodnja lijekova u enantiomerno čistoj formi zadaća je farmaceutske industrije. U opusu analitičkih metoda razvijenih s ciljem praćenja enantiomerne čistoće važno mjesto zauzima kromatografija na kiralnim nepokretnim fazama.[8,9,10]

Od mnogobrojnih dostupnih kiralnih nepokretnih faza, one pripravljene na temelju derivata polisaharida poput amiloze i celuloze, zbog svoje robusnosti, djelotvornog odjeljivanja različitih kiralnih spojeva i prihvatljive cijene, drže vodeće mjesto.[11,12,13] Ukoliko je riječ o derivatima polisaharida adsorbiranim na silikagel, ograničen je izbor otapala zbog nestabilnosti nepokretne faze. Ukoliko je kiralni selektor imobiliziran na silikagel, moguća je primjena i drugih, polarnijih otapala u sastavu pokretne faze. Unatoč toj prednosti, često su odjeljivanja na imobiliziranim selektorima slabija od onih na adsorbiranim jer imobilizacija kiralni selektor čini rigidnijim i manje prilagodljivim analitu.[14]

Mnoga su istraživanja posvećena razjašnjenju mehanizma kiralnog prepoznavanja na kiralnim nepokretnim fazama, ali još uvijek su mnoga pitanja ostala bez odgovora.[15,16,17,18] Svaka nova saznanja vezana uz mehanizam kiralnog prepoznavanja, u ovom slučaju 3,4-DHPM spojeva, mogla bi doprinijeti i objašnjenju aktivnosti pojedinih aktivnih supstancija u organizmu, odnosno njihove interakcije s receptorima, enzimima, proteinima i dr.

1.2. Svrha i cilj rada

Ovaj rad bavi se skupinom kiralnih 3,4-dihidropirimidinonskih spojeva sa stajališta organske kemije (sinteza) i analitičke kemije (kromatografsko odjeljivanje). Kao što je navedeno, Biginellijeva reakcija, koja uključuje kondenzaciju jednog mola acilacetatnog estera, supstituiranog alifatskog ili aromatskog aldehida i uree (ili njenog derivata) u prisustvu protičnog katalizatora ili Lewisove kiseline, najjednostavnija je metoda priprave 3,4-DHPM-a. Tijekom proteklih godina razvijene su mnoge katalitičke metode, što se prvenstveno odnosi na odabir katalizatora i reakcijskih uvjeta, s ciljem povećanja iskorištenja same reakcije, ali i njihove primjene u sintezi većih količina 3,4-DHPM-a. Posljednja stavka i dalje predstavlja problem, stoga je namjera ovog rada pronaći odgovarajući katalizator i definirati reakcijske uvjete uz koje bi reakcija mogla biti primjenjiva u većim razmjerima. Cilj je da reakcijski uvjeti budu blagi i omogućuju recikliranje katalizatora, odnosno njegovu ponovnu primjenu bez značajnog smanjenja reakcijskog iskorištenja, kako bi štetnost cjelokupne reakcije po okoliš bila svedena na minimum. U tu svrhu su pripravljeni:

a) derivati s različitim supstituentima na položaju 4: alkilni i arilni (različito supstituirani 3,4-DHPM s elektron donirajućim i elektron odvlačećim skupinama u *ortho-*, *meta-* i *para-* položaju arilnog prstena);
b) derivati s različitim esterskim funkcionalnostima;
c) derivati s različitim supstituentima na položaju 6.

Budući da do sada detaljna studija separacije racemata 3,4-DHPM-a nije objavljena u literaturi, metodom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC, engl. *High Performance Liquid Chromatography*) ispitani su uvjeti odjeljivanja enantiomera navedene skupine spojeva. Uspoređeno je ponašanje ovog tipa spojeva s ponašanjem 1,4-DHP-a čiji je mehanizam odvajanja enantiomera na polisaharidnim nepokretnim fazama detaljno ispitan u sklopu doktorske disertacije V. Drušković.[19] Naime, 1,4-DHP i 3,4-DHPM spojevi strukturno su slični, s time da su 3,4-DHPM mnogo polarniji jer posjeduju amidnu NH skupinu koja pravi puno čvršću vodikovu vezu s nepokretnom fazom od enaminske NH skupine u 1,4-DHP.

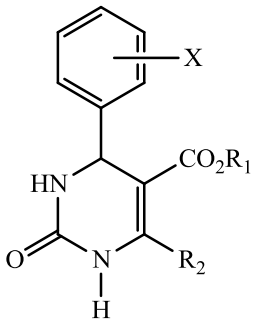
Rezultat ovog dijela istraživanja trebao bi dati odgovor koji je kiralni selektor najpogodniji za ovaj tip spojeva i koji je mehanizam prepoznavanja, odnosno, koji je segment molekule 3,4-DHPM-a najznačajniji za djelotvorno odjeljivanje enantiomera.

U svrhu navedenog istraživanja potrebno je analizirati različito supstituirane derivate 3,4-DHPM-a na različitim komercijalno dostupnim polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama uz variranje sastava i polarnosti pokretne faze.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Dihidropirimidinonski spojevi i njihova sinteza

Dihidropirimidinoni su spojevi opće formule prikazane na Slici 3.

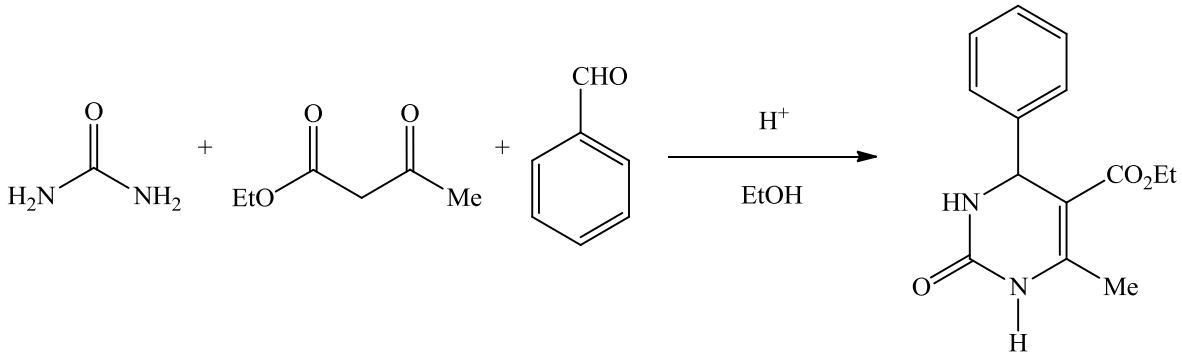


X = *o*-, *m*-, *p*- halogen, NO_2, i dr.
R_1, R_2 = alkil

I

Slika 3. Opća formula 3,4-DHPM spojeva.

O njihovoj sintezi prvi je izvijestio P. Biginelli 1893. godine.[4] Riječ je o višekomponentnoj reakciji β-ketoestera, aldehida i uree koja se odvija u etanolu pri temperaturi povrata otapala uz katalitičku količinu klorovodične kiseline, Slika 4.



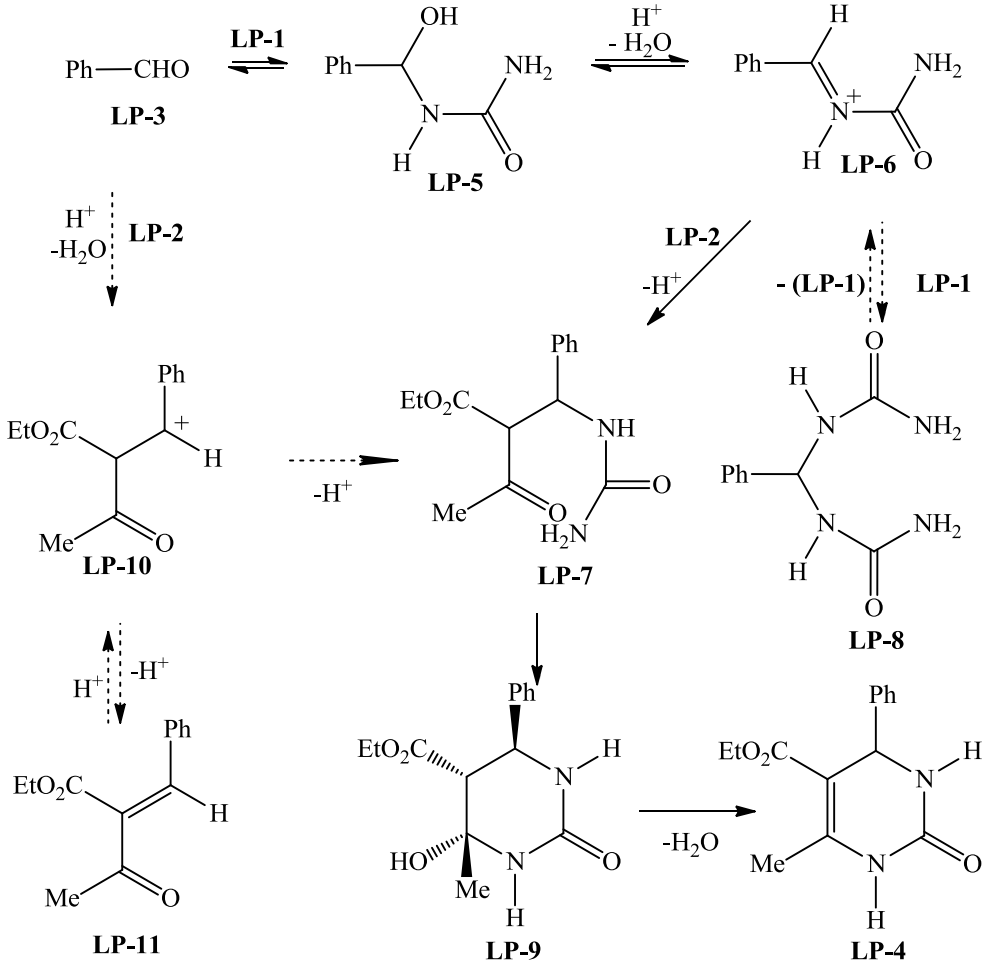
LP-1 **LP-2** **LP- 3** **LP-4**

Slika 4. Shematski prikaz Biginellijeve reakcije.

Dugo zapostavljena, Biginellijeva reakcija postaje aktualna 80-ih godina dvadesetog stoljeća zbog strukturne sličnosti DHPM-a s 1,4-DHP spojevima te zbog širokog spektra njihovih farmakoloških djelovanja. Nekoliko se istraživačkih skupina bavilo proučavanjem mehanizma Biginellijeve reakcije, ali je danas općeprihvaćen prijedlog Kappea i suradnika

koji su na temelju rezultata dobivenih NMR-spektroskopijom zaključili kako je ključni korak u sintezi DHPM-a kiselinom katalizirano formiranje *N*-aciliminijevog iona (**LP-6**) koji nastaje reakcijom aldehida i uree, Slika 5.[20,21,22] Reakcijom nastalog iminijevog iona s enolnim tautomerom etil-acetoacetata nastaje lančani ureid koji potom ciklizira dajući heksahidropirimidin (**LP-9**). Kiselinom katalizirana eliminacija vode iz heksahidropirimidina vodi do konačnog produkta, DHPM-a.

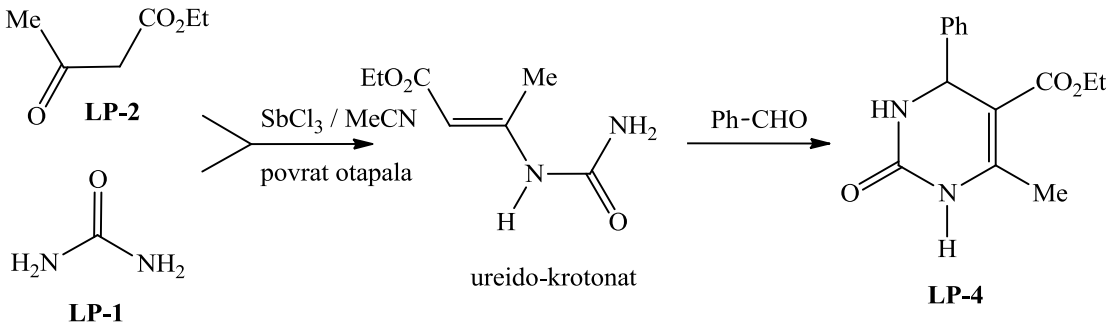
Alternativni mehanizam preko karbenijevog iona (**LP-10**) nije u potpunosti isključen jer u reakciji nastaju i male količine enona (**LP-11**) kao nusprodukta.



Slika 5. Shematski prikaz mehanizma Biginellijeve reakcije prema Kappeu.[6]

Navedeni mehanizam karakterističan je za Biginellijevu kondenzaciju kataliziranu protičnim kiselinama. Međutim, primjenom Lewisovih kiselina reakcija se ne odvija ovim mehanizmom, već su Cepanec i suradnici dokazali da je, u tom slučaju, isključivi put do 3,4-

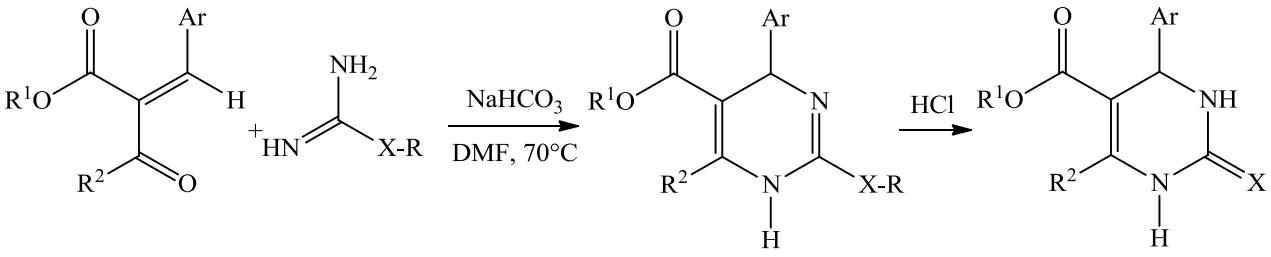
DHPM-a preko takozvanog „ureido krotonata“ koji nastaje reakcijom β-ketoestera i uree, Slika 6.[23]



Slika 6. Shematski prikaz mehanizma Biginellijeve reakcije prema Cepanec i sur.[23] [antimonov(III) klorid kao Lewisova kiselina].

Osim klasične Biginellijeve sinteze, razvijeno je još nekoliko reakcija sinteze DHPM-a, no samo se dvije od njih mogu uspoređivati s jednostavnošću Biginellijeve reakcije. Riječ je o Atwalovoj modifikaciji Biginellijeve reakcije i sintetskom putu kojeg su opisali Shutalev i suradnici.[24]

Prvi korak Atwalove sinteze jest kondenzacija enona sa zaštićenom ureom ili tioureom. Reakcija se odvija u dimetilformamidu, dakle u gotovo neutralnim uvjetima, u prisutnosti natrijevog hidrogenkarbonata. Uklanjanjem zaštitne skupine s nastalog produkta djelovanjem klorovodične kiseline ili smjese trifluorooctene kiseline i etantiola, nastaje željeni DHPM, Slika 7. Iako ova metoda zahtijeva prethodnu sintezu enona, njena pouzdanost i primjenjivost na širok spektar DHPM-a čine ju privlačnom alternativom Biginellijevoj reakciji.

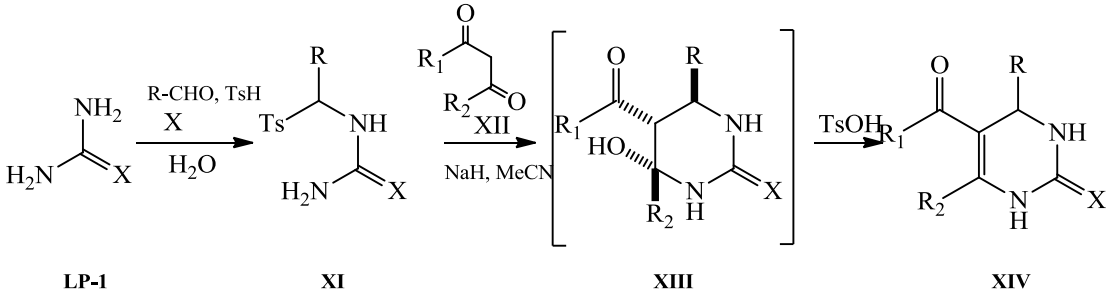


X - O, S

R - metil, 4-metoksibenzil

Slika 7. Shematski prikaz Atwalove modifikacije Biginellijeve sinteze.[24]

Sintetski put koji su opisali Shutalev i suradnici[24] temelji se na kondenzaciji α-tosil supstituirane (tio)uree s enolatom acetoacetata ili 1,3-dikarbonilnim spojem.[25] Nastaje heksahidropirimidin čija izolacija nije neophodna, već se može direktno konvertirati u DHPM, Slika 8. Ovaj je sintetski put naročito pogodan za kondenzaciju alifatskih aldehida i tiouree uz visoki postotak iskorištenja reakcije.



Slika 8. Shematski prikaz Shutaleve sinteze DHPM-a.[25]

Unatoč navedenim modifikacijama, većina se istraživačkih skupina bavi optimiranjem uvjeta originalne, Biginellijeve reakcije, primjenjujući pritom reaktante s različitim supstituentima kako bi sintetizirali čim veći broj višefunkcionalnih DHPM-a. Naime, glavni nedostatak tradicionalnog Biginellijevog protokola je nisko iskorištenje i stoga su mnogi autori pokušali osigurati reakcijske uvjete (odabir otapala, katalizatora, reakcijske temperature i dr.) koji pogoduju formiranju iminijevog iona.[26]

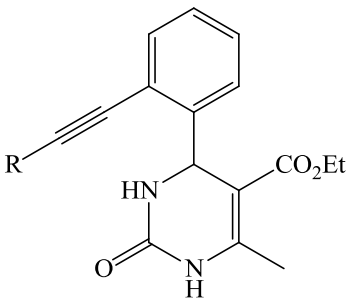
Od kad je počeo rasti interes za DHPM spojeve, početkom 80-ih godina dvadesetog stoljeća, objavljeni su radovi u kojima su opisani katalizatori i odgovarajući reakcijski uvjeti utvrđeni optimizacijom Biginellijeve reakcije. Od mnogobrojnih, u literaturi opisanih reakcija, ovdje su izdvojene samo neke: reakcije katalizirane halogenidima, npr. željezovim(III) kloridom uz prisutnost tetraetoksisilikata,[27] indijevim(III) kloridom,[28] magnezijevim bromidom,[29] niobijevim(V) kloridom,[30] cinkovim kloridom,[31] antimonovim(III) kloridom,[23] i dr.; reakcije katalizirane sulfonatima prijelaznih metala[32,33] i derivatima sulfonske kiseline,[34] triflatima poput iterbijevog(III) triflata,[35] indijevog(II) triflata[36] i stroncijevog(II) triflata.[37]

Nedavno su u potrazi za djelotvornim i regenerirajućim katalizatorom Nandi i suradnici istraživali spojeve nanesene na čvrsti nosač.[38] Riječ je o metodi izrazito popularnoj zbog njenog doprinosa zaštiti okoliša. Njihov se odabir sveo na primjenu sumporne kiseline

nanesene na SiO_2 u etanolu kao otapalu. Riječ je o stabilnom, kiselom reagensu koji istovremeno djeluje kao Lewisova kiselina i dehidratizirajuće sredstvo te se regenerira bez gubitka aktivnosti kroz najmanje tri naredna ciklusa. Pritom su vrlo uspješno standardne 1,3-dikarbonilne spojeve zamijenili *β*-oksoditioesterima i postigli reakcijska iskorištenja u rasponu od 65 % do 85 %. Reakcijski mehanizam nije eksperimentalno utvrđen, ali je pretpostavka da brzinu reakcije određuje nastajanje *N*-aciliminijevog iona, odnosno, da se reakcija odvija Kappeovim mehanizmom.

Reakcije na čvrstom nosaču privukle su pažnju Naraharija i suradnika.[39] Oni su po prvi puta opisali primjenu perklorne kiseline apsorbirane u SiO_2 u udjelu od 5 %. U prisustvu same perklorne kiseline postignuta su niska reakcijska iskorištenja, dok se uz $HClO_4$-SiO_2 sustav postižu reakcijska iskorištenja od 90 % do 95 %, neovisno o primijenjenim reaktantima, što ukazuje na doprinos čvrste podloge nastanku DHPM-a.

Kako bi proširili biblioteku DHPM spojeva, Kumar i suradnici su prvi opisali četverokomponentni sustav benzaldehida supstituiranog heteroatomom, uree, β-ketoestera i terminalnog alkina.[40] Dodatkom fosforne kiseline navedenom sustavu, bez prisutnosti otapala, dolazi do Biginellijeve reakcije u kojoj sudjeluju sve komponente osim alkina. Pritom nastaje DHPM koji dodatkom paladijeve soli, $(PPh_3)_2PdCl_2$, i pirolidina kao otapala, stupa u reakciju s alkinom, poznatu pod nazivom Sonogashirevo sparivanje. Konačni produkt je DHPM spoj s novonastalom C-C vezom na mjestu heteroatoma na benzenskoj jezgri, **XV**, Slika 9. Primjenom različitih reaktanata postignuta su reakcijska iskorištenja od 82 % do 89 %.



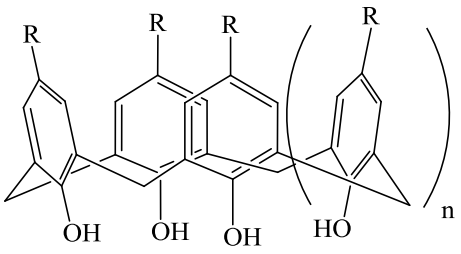
XV

Slika 9. Produkt Biginellijeve reakcije i Sonogashirevog sparivanja.

Osim sa Sonogashirevom reakcijom, Kumar i suradnici povezali su Biginellijevu reakciju s Heckovom i Suzukijevom reakcijom. U oba slučaja također nastaje C-veza na benzenskoj jezgri DHPM spojeva uz vrlo dobra reakcijska iskorištenja, ali pri drugačijim reakcijskim uvjetima od Sonogashireve reakcije.

Proteklih se godina u Pasunootijevom laboratoriju mnogo pažnje posvetilo razvoju novih metoda sinteze različitih biomolekula, uključujući i DHPM.[41] Utvrdili su kako je bakrov(II) triflat vrlo dobar katalizator sinteze DHP spojeva i homoaliličkih amina. Stoga su ispitali mogućnost njegove primjene u sintezi DHPM-a. Pri optimalnim uvjetima ($x_{Cu(OTf)2}$ = 5 % u etanolu pri 80 °C tijekom 12 sati) postignuta su reakcijska iskorištenja u rasponu od 90 % do 95 %, ovisno o primijenjenim reaktantima. Kako se osim odabirom pogodnog katalizatora, Biginellijeva reakcija kao i mnoge druge višekomponentne reakcije može ubrzati primjenom mikrovalnog zračenja,[42,43,44,45,46] Pasunooti i suradnici ispitali su njegov utjecaj na reakcijsku smjesu i postigli vrlo dobra iskorištenja za samo jedan sat uz smanjeni množinski udio katalizatora sa 5 % na 2 % te uz povišenje temperature na 100 °C.

Da Silva i suradnici su u sintezi DHPM-a iskoristili prednosti organokatalize poput jednostavnosti, ekonomičnosti, niske toksičnosti (budući da se temelji na primjeni katalizatora koji ne sadrže metale) te visoke tolerancije prema kisiku i tragovima vode.[47] Opisali su jednostavan i efikasan protokol sinteze DHPM-a koji se temelji na primjeni kaliksarena *p*-sulfonske kiseline. Kaliksareni su makrociklički spojevi nastali kondenzacijom *p*-supstituiranih fenola i formaldehida u lužnatom mediju, Slika 10.



n = 1, R = *t*-Bu (**LP-12**)
n = 1, R = H (**LP-13**)
n = 1, R = SO_3H (**LP-14**)
n = 3, R = *t*-Bu (**LP-15**)
n = 3, R = H (**LP-16**)
n =3, R = SO_3H (**LP-17**)

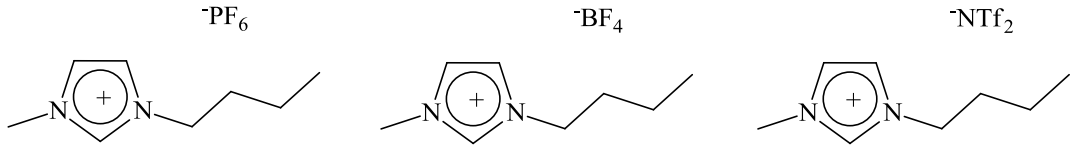
Slika 10. Shematski prikaz kaliksarena.

Preliminarna ispitivanja provedena s kaliksarenskim spojevima prikazanim na Slici 10 pokazala su kako se najbolje iskorištenje u najkraćem vremenu postiže sa spojevima **LP-14** i **LP-17** (72 % do 81 %) što je najvjerojatnije posljedica njihove povećane kiselosti u odnosu na ostale spojeve. Daljnja optimizacija reakcijskih uvjeta svela se na primjenu kaliksarena **LP-14** budući da su njegovom primjenom postignuta nešto bolja iskorištenja u odnosu na kaliksaren **LP-17**. Utvrđeno je da je optimalni množinski udio katalizatora 0,5 %, da je etanol najpogodnije otapalo te da se isti katalizator može koristiti u najmanje pet reakcijskih ciklusa bez gubitka djelotvornosti. Pri optimalnim reakcijskim uvjetima dobra se iskorištenja postižu neovisno je li riječ o urei ili tiourei, ali i aromatskim aldehidima bilo s elektron donirajućim,

bilo s elektron odvlačećim supstituentima, dok su umjerena iskorištenja postignuta primjenom nearomatskih aldehida.

Da se na sintezi DHPM-a i nadalje intenzivno radi, dokaz je istraživački rad Lala i suradnika.[48] Oni su kao katalizatore Biginellijeve reakcije primijenili hidrotalcite, slojevite materijale koje sačinjavaju pozitivno i negativno nabijeni slojevi. Točnije, u svom su laboratoriju pripravili Mg-Al-CO_3 hidrotermalnom reakcijom magnezijevog i aluminijevog hidroksida te natrijevog bikarbonata, odnosno Ca-Al-CO_3 miješanjem otopina kalcijevih i aluminijevih soli. Katalitička aktivnost navedenih hidrotalcita u sintezi DHPM-a ispitana je u uvjetima bez otapala te pod djelovanjem mikrovalnog zračenja. Optimiranjem reakcijskih uvjeta utvrđeno je kako reakcijom bez otapala konačni produkt nastaje nakon grijanja reakcijske smjese na 80 °C tijekom 35 minuta, dok je u slučaju mikrovalnog zračenja 8 minuta dovoljno za privođenje reakcije kraju. Reakcijska iskorištenja su nešto viša ukoliko se kao katalizator primjeni Mg-Al-CO_3 te su, ovisno o primijenjenom aromatskom aldehidu, u rasponu od 71 % do 86 %. Istu djelotvornost pokazuje i nakon najmanje četiri reakcijska ciklusa. S mehanističkog stajališta, utvrdili su kako se Biginellijeva reakcija katalizirana hidrotalcitima odvija općeprihvaćenim Kappeovim mehanizmom koji uključuje nastajanje iminijevog iona kao intermedijera.

U skupinu katalizatora kojima se nastoje postići blagi reakcijski uvjeti, uz što manje štetno djelovanje na okoliš te uz nezanemariv faktor - ekonomičnost, pripadaju ionske tekućine. Riječ je o polarnim otapalima koja su u potpunosti ionizirana i pri temperaturama nižim od 100 °C, najčešće u tekućem stanju. Njihovom sve češćom primjenom nastoji se u mnogim kemijskim procesima, pa tako i Biginellijevoj reakciji, zamijeniti tradicionalne mineralne kiseline kao što su sumporna i klorovodična.[49,50,51,52] Ramos i suradnici su opisali primjenu ionskih tekućina temeljenih na imidazolu, Slika 11.[53]



BMI·PF6 BMI·BF4 BMI·NTf2

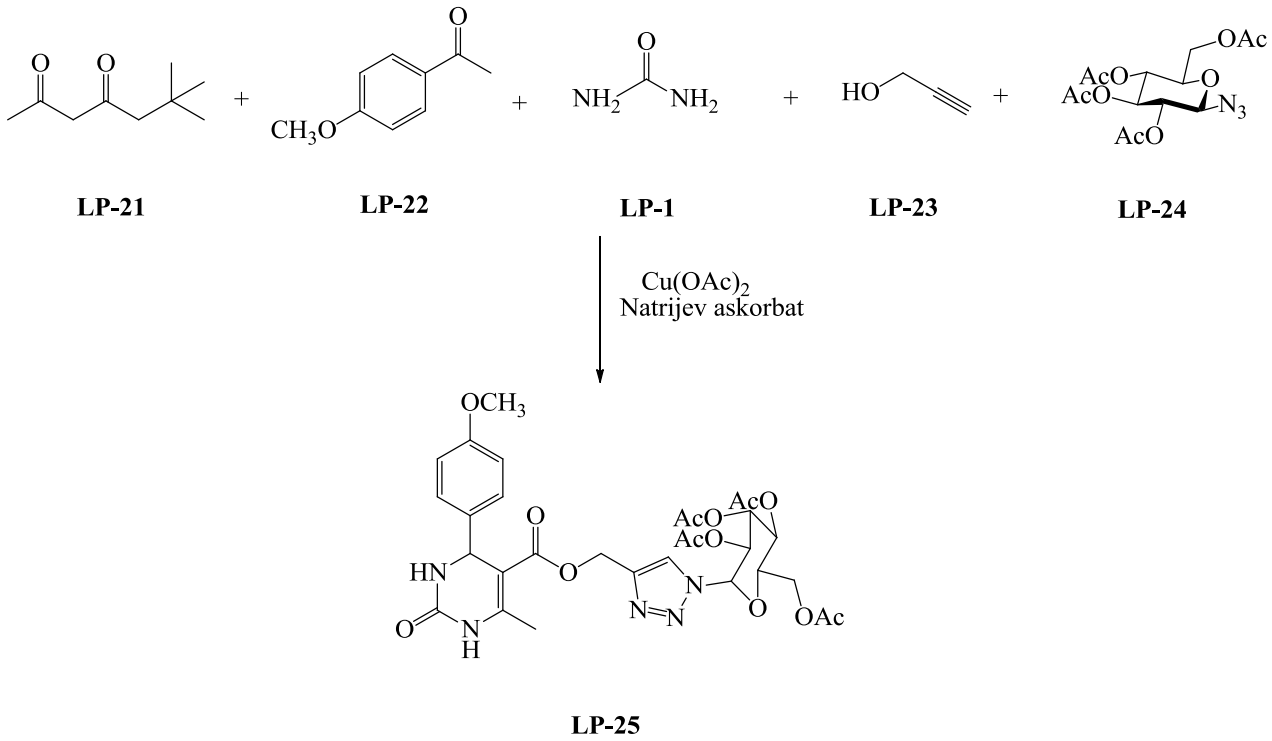
LP-18 **LP-19** **LP-20**

Slika 11. Ionske tekućine primjenjene u Biginellijevoj sintezi.

Prije odabira pogodne ionske tekućine ispitali su utjecaj različitih Lewisovih kiselina od kojih su se $CeCl_3$, $InCl_3$, $FeCl_3$, $ZrOCl_2$ i $MgCl_2$ pokazali vrlo djelotvornima, no najbolji rezultati postignuti su primjenom bakrovog(II) klorida kao katalizatora. Po odabiru metalnog katalizatora ispitan je utjecaj ionskih tekućina ($BMI{\cdot}PF_6$, $BMI{\cdot}BF_4$, $BMI{\cdot}NTf_2$) i drugih organskih otapala (metanola, acetonitrila, diklormetana, tetrahidrofurana, vode). Primjenom ionskih tekućina postignuta su bolja reakcijska iskorištenja u odnosu na klasična organska otapala, s time da od svih navedenih otapala $BMI{\cdot}PF_6$ najviše pogoduje nastanku DHPM-a uz $CuCl_2$ kao katalizator. Djelotvornost navedenog sustava, pri optimalnoj temperaturi od 80 °C, ispitana je primjenom različitih reaktanata pri čemu su postignuta reakcijska iskorištenja u rasponu od 60 % do 98 %. Reakcijski mehanizam i doprinos ionske tekućine aktivaciji samog katalizatora proučavali su primjenom spektrometrije masa uz ionizaciju elektroraspršenjem (ESI-MS), NMR-spektroskopijom te teoretskim izračunima. Na temelju tih rezultata predložen je reakcijski mehanizam koji uključuje iminijev ion kao intermedijer, a koji je stabiliziran pravljenjem ionskog para s ionskom tekućinom.

Dharma Rao i suradnici, koji se bave razvojem sintetskih puteva biološki aktivnih spojeva, uključujući i DHPM-e, opisali su metodu sinteze različitih komercijalno nedostupnih β-ketoestera i na taj način omogućili proširenje biblioteke DHPM spojeva.[54] Riječ je o transesterifikaciji metilnog β-ketoestera i alkohola s različitim funkcionalnostima i prostorno zahtjevnim skupinama. Sam postupak se odvija pri optimalnoj temperaturi od 100 °C, bez otapala i potrebe za katalizatorom što značajno pojednostavljuje postupak, ali i osigurava blage uvjete te smanjuje štetnost po okoliš.

Raova istraživačka skupina povezala je reakciju esterifikacije s Biginellijevom sintezom i Huisgenovom cikloadicijom te kao produkt dobila glikozid povezan s DHPM spojem 1,2,3-triazol vezom.[55] Ova je multikomponentna reakcija katalizirana bakrovim(I) acetatom, a za njenu optimizaciju korišteni su *tert*-butil β-ketoester (**LP-21**), *p*-metoksibenzaldehid (**LP-22**), urea (**LP-1**), propargilni alkohol (**LP-23**) i glikozil azid (**LP-24**), Slika 12.



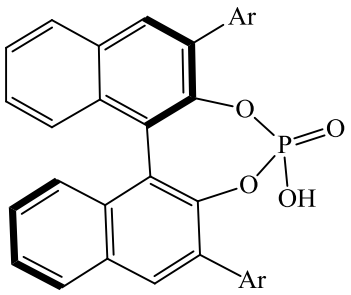
Slika 12. Povezivanje glikolozida i DHPM-a 1,2,3-triazolnom vezom.[55]

Voda se pokazala kao najpogodnije otapalo, što je velika prednost ove reakcije zbog netoksičnosti vode, sigurnosti pri upotrebi te ekonomičnosti. Najbolja reakcijska iskorištenja postignuta su kad su *tert*-butil β-ketoester, arilaldehid, urea, propargilni alkohol i glikozil azid dodani u količinskom omjeru 1:1:1,2:1,5:1,2 te su ovisno o njihovoj kombinaciji (arilaldehid s različitim elektron donirajućim/odvlačećim skupinama; različite šećerne jedinice) bila u rasponu od 60 % do 78 %.

Konačni produkt Biginellijeve reakcije je smjesa DHPM-enantiomera, a kako se željena biološka aktivnost redovito pripisuje samo jednom od njih, posljednjih se godina radi na razvoju protokola za pripravu enantiomerno čistih DHPM-a. Tako su Dondoni i suradnici, nakon što je monastrol identificiran kao spoj ključan u razvoju lijeka protiv raka, opisali protokol njegove sinteze i razdvajanja enantiomera u količinama pogodnim za biološka istraživanja. [56,57,58] Uz iterbijev(III) triflat postignuta su reakcijska iskorištenja od 95 %, a enantiomeri racemičnog monastrola razdvojeni su selektivnom acilacijom NH skupine na položaju 3 sa *C*-glikozil karboksilnom kiselinom, čemu je prethodila zaštita fenolne hidroksilne skupine kako bi se izbjegla kompetitivna esterifikacija. Nastali dijastereomerni

amidi razdvojeni su kolonskom kromatografijom i, nakon uklanjanja šećernog dijela molekule i zaštitne skupine, dobiveni su enantiomeri monastrola enantiomerne čistoće veće od 97 %.

Izazovima stereoselektivne sinteze Biginellijevih i njima sličnih spojeva nisu odoljeli Li i njegova istraživačka skupina.[59] Opisali su sintezu DHPM spojeva kataliziranu kiralnom fosfornom kiselinom dobivenu iz 3,3'-disupstituiranih binaftola, Slika 13.



Ar: Ph (**LP-26**)
$SiPh_3$ (**LP-27**)
$3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3$ (**LP-28**)
$2,4,6\text{-}(iPr)_3C_6H_2$ (**LP-29**)
9-fenatrenil (**LP-30**)
$4\text{-}(2,4,6\text{-}Me_3C_6H_2)C_6H_4$ (**LP-31**)

Slika 13. Struktura kiralne fosforne kiseline.

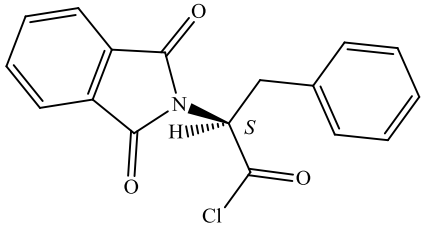
Pretpostavljeni reakcijski mehanizam uključuje Brönstedovom kiselinom kataliziranu kondenzaciju aldehida i (tio)uree. Nastali imin se aktivira djelovanjem kiralne fosforne kiseline i reagira s β-ketoesterom, nakon čega slijede ciklizacija i dehidratacija, odnosno nastanak DHPM spoja uz otpuštanje katalizatora, fosforne kiseline.

Teoretskim izračunima utvrđeno je kako se imin aktivira pravljenjem vodikovih veza s bifunkcionalnom kiralnom fosfornom kiselinom. Ovisno o veličini 3,3'-supstituenata, favorizirano je nastajanje kompleksa s jednim od enantiomera i time je osigurana stereoselektivnost reakcije.

Kao i kiralna fosforna kiselina tako se i kiralni sulfoksidi često primijenjuju u enantioselektivnim transformacijama. Tu su činjenicu iskoristili Singh i suradnici koji su aktivirali C-6, odnosno N-3 položaj pirimidinskog prstena litijevom bazom te potom na navedene položaje vezali kiralni sulfoksid.[60] Nastali dijastereomeri razdvojeni su kolonskom kromatografijom, nakon čega su desulfurizacijom dobiveni enantiomeri, ali samo u slučaju derivatizacije N-3 položaja. Vezanje sulfoksida na C-6 položaj nije dovelo do razdvajanja dijastereomera najvjerojatnije zbog udaljenosti od C-4 stereocentra.

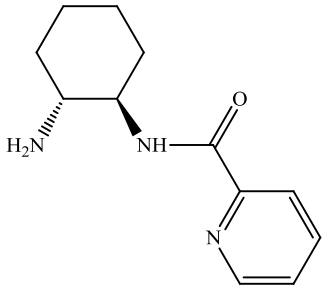
Sljedeći korak u njihovom nastojanju da obogate biblioteku DHPM spojeva, predstavljala je acilacija N-1 položaja optički čistim acilkloridom aminokiseline (LP-32).[61] Pritom su opazili kako se reakcija s N-1 supstituiranim DHPM odvija bez nastajanja nusprodukata, dok u slučaju nesupstituiranih DHPM nastaju N1,N3-disupstituirani nusprodukti čime se smanjuje reakcijsko iskorištenje. Nakon razdvajanja dijastereomera

kolonskom kromatografijom i uklanjanja kiralnog reagensa dobiveni su enantiomeri čija je apsolutna konfiguracija određena kombinacijom enantioselektivne HPLC i cirkularnog dikroizma (CD).



LP-32

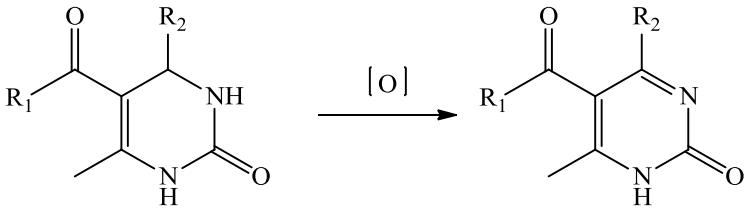
Doprinos razvoju katalitičke asimetrične Biginellijeve reakcije dali su Xu i suradnici.[62] Među brojnim ispitanim primarnim aminima najboljim katalizatorom pokazao se piridinamid sa *R,R*-cikloheksan-1,2-diaminom kao osnovicom (**LP-33**).



LP-33

Njegovo katalitičko djelovanje poboljšano je dodatkom klorovodične kiseline, a kao optimalno otapalo pokazala se smjesa 1,4-dioksana i kloroforma. Ovim reakcijskim sustavom postignuta su umjerena do dobra iskorištenja s odličnom enantioselektivnošću, ovisno o prirodi reaktanata.

Budući da se derivati pirimidina mogu naći u raznim biološki važnim molekulama, derivatizacija DHPM-a privlači pažnju mnogih istraživača pa tako i Karadee i suradnika. Njihov rad fokusiran je na oksidaciju DHPM-a kao jednu od karakterističnih transformacija, Slika 14.[63]



R_1 = -OEt, $-CH_3$
R_2 = Aril

XVII **XVIII**

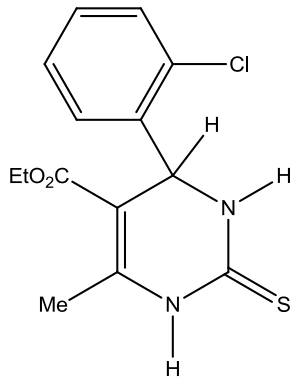
Slika 14. Oksidacija DHPM-a.[63]

Naime, DHPM spojevi sadrže dvije osjetljive funkcionalne skupine, metilnu skupinu na C-6 položaju te -CH-NH vezu na C-4 položaju. U oksidativnim uvjetima može nastati smjesa različitih produkata iz čega proizlazi potreba za reagensom i reakcijskim uvjetima pri kojima je taj broj sveden na minimum. Kako se cerijev amonijev nitrat (CAN) u posljednje vrijeme često koristi kao katalizator, Karade i suradnici[63] ispitali su njegov utjecaj u oksidaciji DHPM-a. Oksidativno djelovanje CAN-a pojačano je dodatkom HCl te su pri optimalnim uvjetima (otapalo: octena kiselina; reakcijsko vrijeme: 20 min; 2 ekvivalenta CAN-a, 50 %-tna otopina HCl, sobna temperatura) postignuta reakcijska iskorištenja u rasponu od 72 % do 85 %.

Drugi autori su opisali upotrebu različitih oksidansa poput HNO_3,[64] cerijevog amonijevog nitrata (CAN),[65] kombinacije (diacetoksijodo)benzena (DIB) i *tert*-butilhidroperoksida (*t*-BHP),[66] piridinijevog klorokromata (PCC),[67] sustava aktivni ugljen/O_2[68] i dr. kao i katalitičke metode oksidacije upotrebom $CuCl_2$[69] i $Co(OAc)_2$.[70]

2.2. Farmakološka aktivnost 3,4-dihidropirimidinonskih spojeva

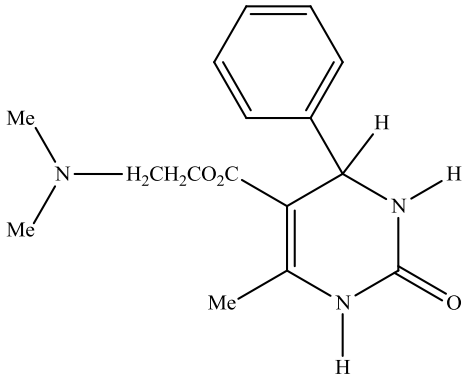
Nakon prve sinteze Biginellijevih spojeva krajem 19. stoljeća, njihova farmakologija nije privlačila pažnju ondašnjih znanstvenika. Tek je tridesetih godina dvadesetog stoljeća patentiran spoj **LP-34** kao sredstvo za zaštitu vune od moljaca. Slijedi zatišje sve do druge polovice istog stoljeća kada je na temelju strukturne sličnosti s 1,4-DHP spojevima koji su, nakon što je uvedena njihova primjena 1975. godine, postali neophodni u liječenju hipertenzije, srčane aritmije i angine pektoris, pretpostavljena i utvrđena kardiovaskularna aktivnost DHPM-a. Uslijedila su intenzivna i temeljita istraživanja koja su dovela do zaključka kako Biginellijevi spojevi zapravo imaju širok spektar biološkog djelovanja.[1] Osim antihipertenzivnog djelovanja, odnosno antagonističnog djelovanja na kalcijeve kanale te antitumorske aktivnosti, utvrđena su njihova antivirusna, antibakterijska i antiupalna svojstva. Napredak u samoj Biginellijevoj sintezi obogaćuje biblioteku DHPM spojeva što dovodi do otkrića njihovog antimalarijskog, antiepileptičnog, antituberkularnog i antifungalnog djelovanja, dok pojedini 3,4-DHPM djeluju kao antagonisti α_{1A} receptora.



LP-34

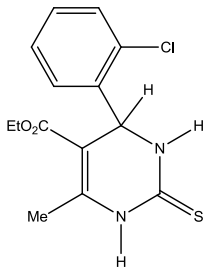
2.2.1. **Antihipertenzivno djelovanje-DHPM kao blokatori kalcijevih kanala**

Kardiovaskularnu aktivnost Biginellijevih spojeva, točnije spoja **LP-35**, otkrili su Khanina i suradnici 1978. godine.[71] Utvrdili su njegovo umjereno hipotenzivno djelovanje te djelovanje na koronarni sustav. Na molekulskom nivou djeluje kao antagonist kalcijevih kanala vežući se na njih i na taj način sprječavaju ulazak Ca^{2+} iona iz izvanstaničnog prostora u citosol. Posljedica toga je opuštanje stanica, a time i smanjenje krvnog tlaka.

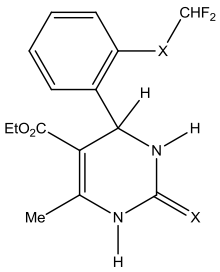


LP-35

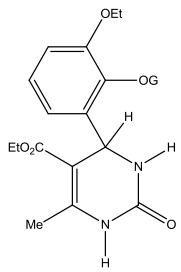
Narednih godina broj publikacija i patenata vezanih uz kardiovaskularnu aktivnost 3,4-DHPM-a značajno raste, jer je utvrđeno kako i najmanje modifikacije aromatskog prstena (spojevi **LP-36**, **LP-37**, **LP-38**) rezultiraju spojevima s umjerenom kardiovaskularnom aktivnošću.[2,72] Kao potencijalni blokatori Ca-kanala sintetizirani su S-alkil-3,4-DHPM spojevi poput **LP-39**, no *in vivo* ne pokazuju značajnu antihipertenzivnu aktivnost. Isti je slučaj kod bicikličkih dihidropirimidinona **XIX**.[72]



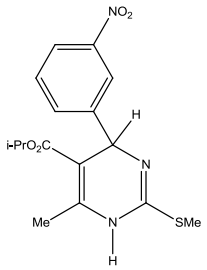
LP-36



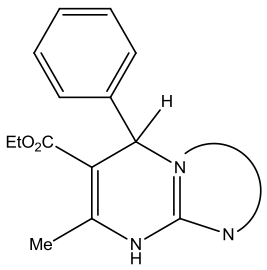
LP-37



LP-38



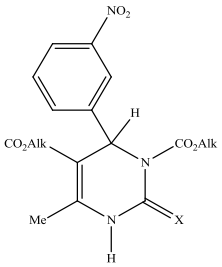
LP-39



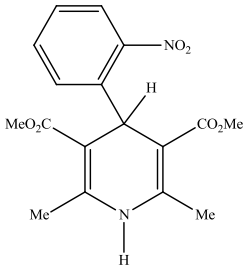
XIX

Derivati Biginellijevih spojeva s esterskom skupinom na položaju N-3 (**LP-40**), što ih čini strukturno sličnim nifedipinu (**LP-41**), mogu se uspoređivati s dihidropiridinima vezano

uz sposobnost blokiranja Ca-kanala, ali su lišeni antihipertenzivnog djelovanja *in vivo*. Izostanak aktivnosti *in vivo* može se objasniti brzim metabolizmom navedenih spojeva.

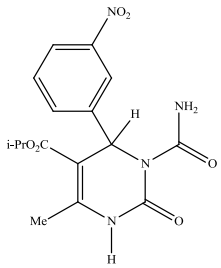


LP-40

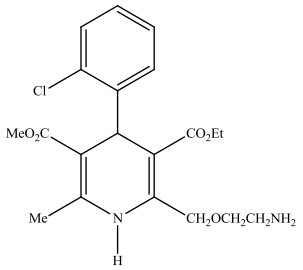


LP-41 (nifedipin)

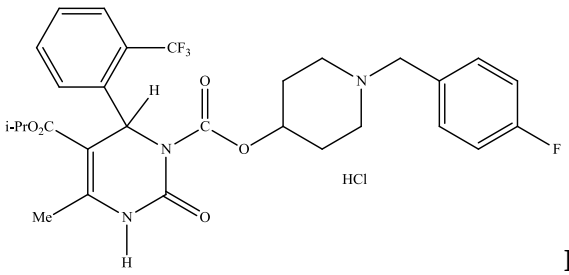
Daljnja modifikacija supstituenata na N-3 položaju dovela je do spoja **LP-42** (SQ 32926) s kojim je postignuta željena biološka aktivnost. Pri tom je utvrđeno kako samo *(R)*-enantiomer ima djelovanje usporedivo s amlodipinom (**LP-43**). Aktivnost samo *(R)*-enantiomera uočena je i kod spoja s amino skupinom na N-3 položaju, SQ 32547 (**LP-44**). Navedeno ih razlikuje od 1,4-DHP spojeva kod kojih željenu biološku aktivnost pokazuje samo *(S)*-enantiomer.[73]



LP-42 (SQ 32926)



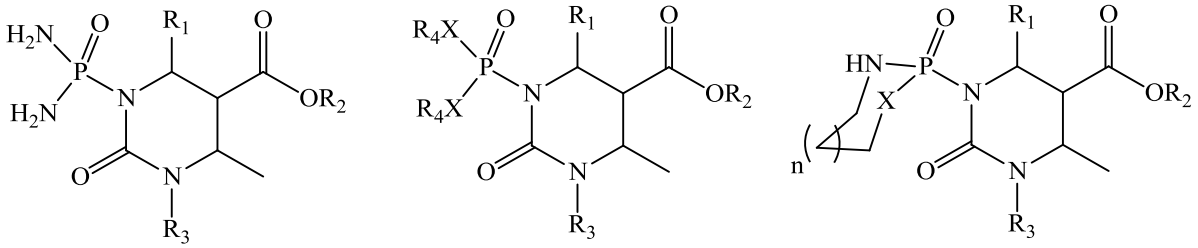
LP-43 (amlodipin)



LP-44 (SQ 32547)

U nastojanju da sintetiziraju spoj čija bi aktivnost bila jednaka, ako ne i bolja, onoj nifedipina, Singh i suradnici su se okrenuli N3-supstituciji DHPM-a.[74] Budući da organofosforni spojevi posjeduju terapeutski potencijal, sintetizirali su DHPM spojeve s diaminofosfinilnom, dialkilaminofosfinilnom i heterocikličkom fosfornom skupinom na

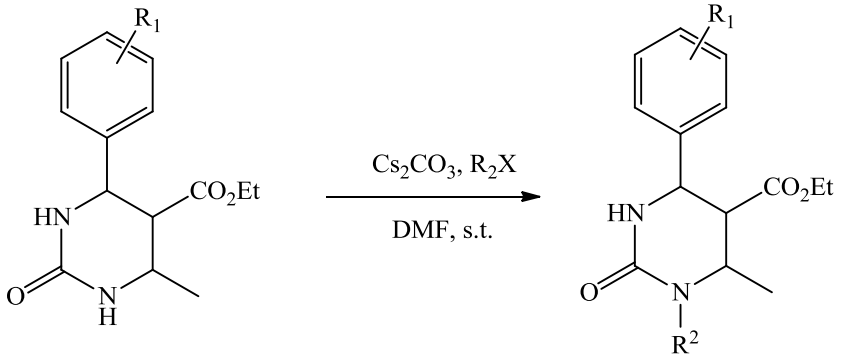
položaju N3, ali i različitim supstituentima na položajima 1, 4 i 5, te ispitali da li navedena modifikacija utječe na njihovo vezanje na kalcijeve kanale, Slika 15. U usporedbi s nifedipinom, ni jedan novosintetizirani spoj nije pokazao zavidnu aktivnost kao blokator kalcijevih kanala.



XX **XXI** **XXII**

Slika 15. N3-supstituirani DHPM spojevi.
R_1: H, CH_3, C_6H_5, 4-$OMeC_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$;
R_2: CH_3, C_2H_5, $(CH_3)_2CH$; R_3: H, CH_3;
XR_4: C_4H_9/NH, C_6H_5/NH, C_2H_5/O;
X: NH, O

Putatunda i suradnici su ispitali utjecaj regioselektivne N1-alkilacije DHPM spojeva na njihovo inhibitorno djelovanje prema Ca^{2+}-ATPazi, enzimu koji sudjeluje u održavanju razine Ca^{2+} iona u citoplazmi.[75] Sama alkilacija provedena je u reakciji DHPM i alkil halida, uz katalitičko djelovanje Cs_2CO_3, bez izolacije N3 i/ili dialkiliranih nusprodukata, Slika 16. U usporedbi s nealkiliranim, N1-alkilirani DHPM spojevi su pokazali slabije inhibitorno djelovanje na Ca^{2+}-ATPazu. Proizlazi kako N1-alkilacija predstavlja slijepu ulicu u nastojanju za proširenjem biblioteke DHPM spojeva koji reguliraju aktivnost Ca^{2+}-ATPaze.

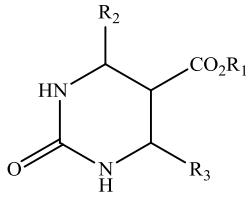


XXIII **XXIV**

Slika 16. N1-alkilacija DHPM spojeva. R_1: H, *p*-Cl, *m*-NO_2; R_2X: CH_3I, *n*-C_4H_9Br, *n*-$C_8H_{17}Br$, *n*-$C_{10}H_{21}Br$, *n*-$C_{16}H_{33}Br$, $PhCH_2Br$ i dr.

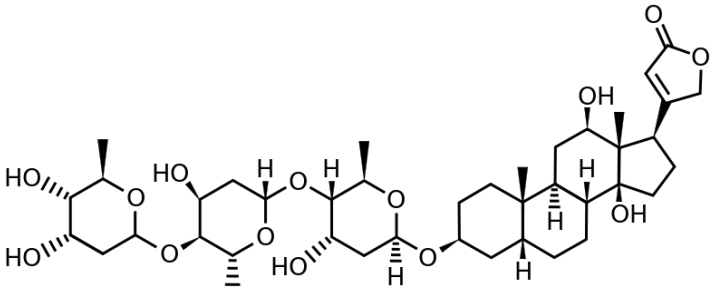
U cilju pronalaženja novih lijekova protiv bolesti srca, Sujatha i suradnici sintetizirali su i ispitali farmakološki utjecaj DHPM spojeva prikazanih u Tablici 1.[76]

Tablica 1. DHPM spojevi sintetizirani katalitičkim djelovanjem octene kiseline te izlaganjem reakcijske smjese povišenoj temperaturi i mikrovalnom zračenju.



Broj spoja	R_1	R_2	R_3
LP-45	Et	3-HOC_6H_4	CH_3
LP-46	Et	*i*-Pr	CH_3
LP-47	Ph	3-HOC_6H_4	CH_3
LP-48	Et	4-HOC_6H_4	CH_3
LP-49	Et	4-MeC_6H_4	CH_3
LP-50	Et	bifenil	CH_3
LP-51	Et	2-$O_2NC_6H_4$	CH_3
LP-52	Me	2-ClC_6H_4	CH_3
LP-53	Et	2-ClC_6H_4	CH_3

Od svih navedenih spojeva, spoj **LP-48** je pokazao izrazitu kardiovaskularnu aktivnost. Njegov učinak kod zastojnih oboljenja srca je mnogo bolji i od glikozida digoksina (**LP-54**), dobivenog kao ekstrakt biljke *Digitalis lanata* (naprstak), koji je u upotrebi još od 18. stoljeća.[77]

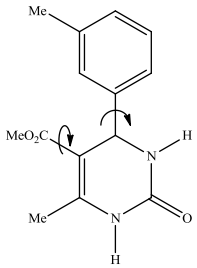


LP-54 (digoksin)

Farmakološke studije su pokazale kako djelovanje 3,4-DHPM, ali isto tako i 1,4-DHP, kao blokatora Ca-kanala ovisi o apsolutnoj konfiguraciji atoma C4.[78] Pri tom orijentacija C4-arilne skupine (*R* ili *S* konfiguracija) djeluje kao „molekulski prekidač“ između antagonističkog ili agonističkog djelovanja. Iz tog je razloga poznavanje konformacijskih karakteristika 3,4-DHPM-a preduvjet za razumijevanje njihove interakcije s biološkim

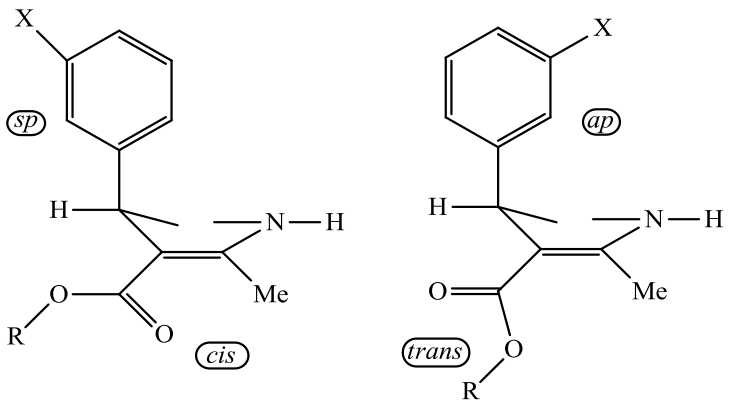
metama. Metode koje se primjenjuju za utvrđivanje točne trodimenzijske strukture 3,4-DHPM-a su difrakcija X-zraka na monokristalima, nuklearna magnetska rezonancija, CD-spektroskopija i računalne metode.[24]

Za razliku od 1,4-DHP spojeva koji da bi bili kiralni moraju imati različite esterske skupine, Biginellijevi spojevi su inherentno asimetrični. Molekula 3,4-DHPM-a je razmjerno fleksibilna, odnosno arilni prsten i esterska skupina lako rotiraju, pri čemu se mijenja konformacija dihidropirimidinonskog prstena, Slika 17.[2]



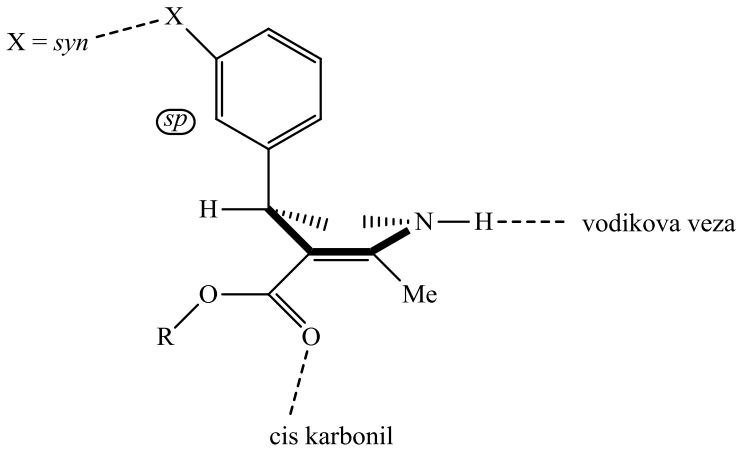
Slika 17. Rotacija esterske i arilne skupine kod 3,4-DHPM.

Dihidropirimidinonski prsten se nalazi u konformaciji čamca, dok je esterska skupina u koplanarnom položaju u odnosu na dvostruku vezu dihidropirimidinonskog prstena. Pri tom, karbonilna skupina može biti ili u *cis*- ili u *trans*- položaju u odnosu na spomenutu dvostruku vezu. Arilni prsten može zauzeti ekvatorijalni ili aksijalni položaj, no zbog steričkih smetnji, aksijalni položaj je daleko zastupljeniji. Supstituent na arilnom prstenu može biti u *syn*- (sp) ili antiperiplanarnom (ap) položaju u odnosu na vodikov atom vezan na C4, Slika 18.



Slika 18. Konformacijske mogućnosti 3,4-DHPM-a.

Konformer s najnižom energijom je *cis/sp*, i upravo je to struktura za koju je dokazano da uzrokuje željenu farmakološku aktivnost, Slika 19.

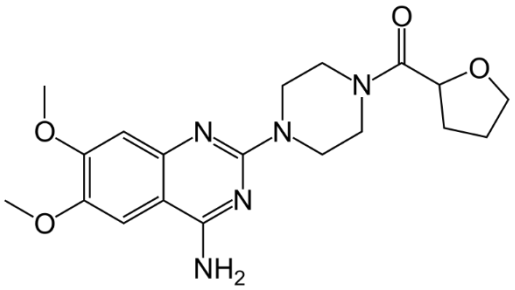


Slika 19. Konformer 3,4-DHPM-a koji ima antagonističko djelovanje na Ca-kanale.

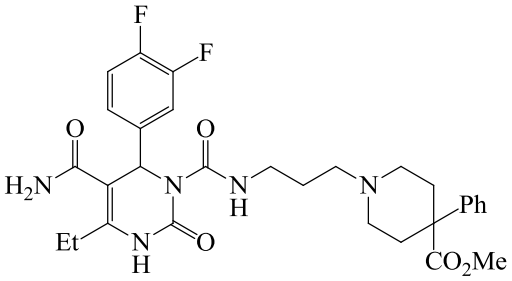
Ovo su ujedno i glavne konformacijske značajke 1,4-DHP-a. Glavna razlika između dihidropiridina i dihidropirimidinona jest slabije izražena konformacija čamca (spljoštena struktura) dihidropirimidinonskog prstena oko N1 zbog amidne veze u tom tipu spoja.

2.2.2. **3,4-DHPM kao antagonisti α_{1A} receptora**

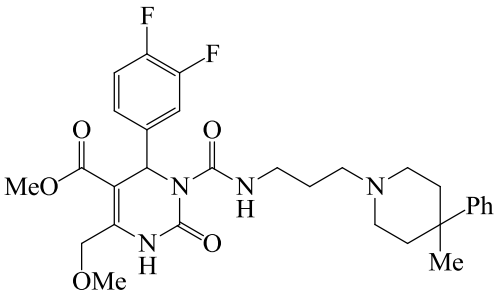
Benigna hiperplazija prostate (BHP) očituje se u progresivnom povećanju prostate i rezultira opstruktivnim i iritirajućim simptomima. Trenutno odobren antagonist α_{1A} receptora je terazosin (**LP-55**), no zbog njegove neselektivnosti znanstvenici tragaju za boljim i djelotvornijim lijekom. Kao aktivni i selektivni antagonisti α_{1A} receptora pokazali su se DHPM spojevi **LP-56** do **LP-61**. Selektivno djelovanje očituje se u relaksaciji glatkog mišićnog tkiva koje sadrži α_{1A} receptore, ali bez utjecaja na aktivnost Ca-kanala.[2,79]



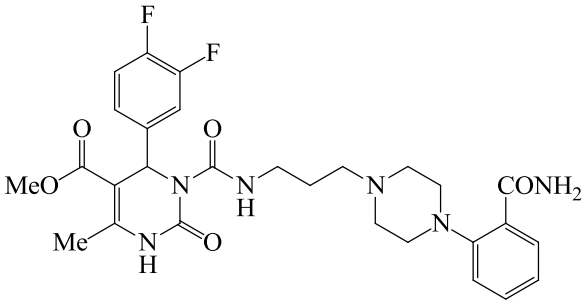
LP-55 (terazosin)



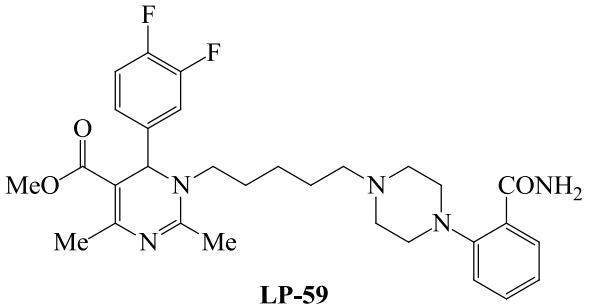
LP-56 SNAP 6201



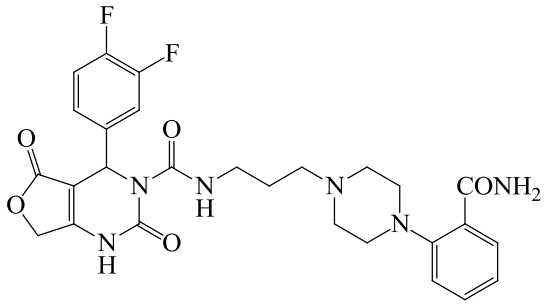
LP-57



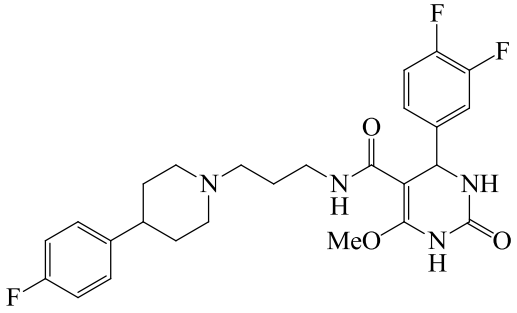
LP-58



LP-59



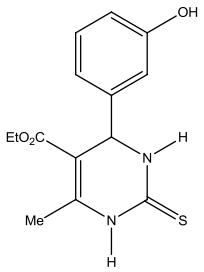
LP-60



LP-61

2.2.3. **Antitumorsko djelovanje**

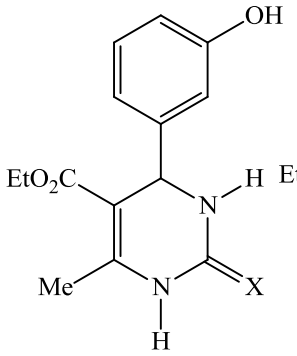
Glavni cilj u liječenju karcinoma je razviti lijek koji će ometati stanični ciklus u stadiju mitoze. Mayer i suradnici su identificirali 3,4-DHPM jednostavne strukture, monastrol (**LP-62**), kao tvar koji može proći kroz staničnu membranu i potom djelovati na proteine diobenog vretena.[56] Točnije, *(S)*-enantiomer monastrola inhibira kinezin Eg5, motorni protein potreban za bipolarnost diobenog vretena.[57] Budući da učinkovitost monastrola nije na zavidnoj razini, potrebne su velike doze da se postigne željeni cilj. Kako su neuroni osjetljivi na dugoročno izlaganje monastrolu, jedna od najčešćih nuspojava njegove upotrebe jest neurotoksičnost. Zbog navedenog se uvođenjem strukturnih promjena nastoji poboljšati antitumorsko djelovanje monastrola, odnosno dihidropirimidinona općenito.



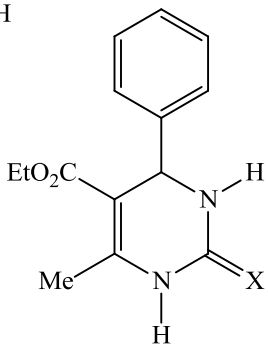
LP-62 (monastrol)

S tim ciljem su Russowsky i suradnici sintetizirali monastrol i njegov okso analog (**LP-63**) te dodatnih pet spojeva s različitim arilnim supstituentima na položaju 4, također kao tio i okso analoge (**LP-64** do **LP-73**).[80] Potom su ispitali njihovo djelovanje na stanice tumora dojke, bubrega, jajnika, prostate, crijeva i melanoma uzgojenih *in vitro*.

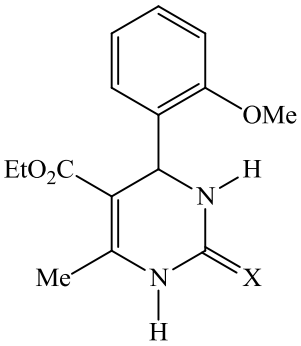
Dok okso analog monastrola nije pokazao nikakvu citotoksičnu aktivnost, od ostalih DHPM spojeva, u usporedbi s monastrolom, jedino spoj **LP-72** ima jače citotoksično djelovanje na stanice tumora bubrega, dojke, jajnika, melanoma te naročito crijeva.



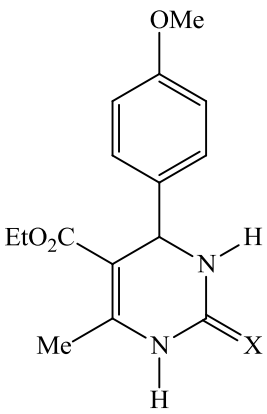
LP-62: X = S; Monastrol
LP-63: X = O; okso-Monastrol



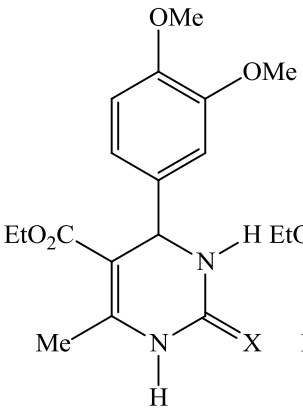
LP-64: X = S
LP-65: X = O



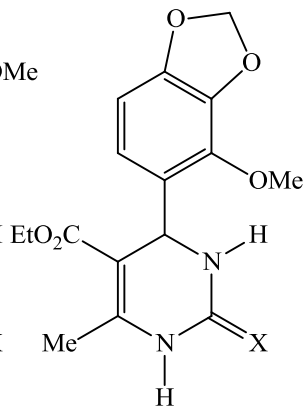
LP-66: X = S
LP-67: X = O



LP-68: X = S
LP-69: X = O

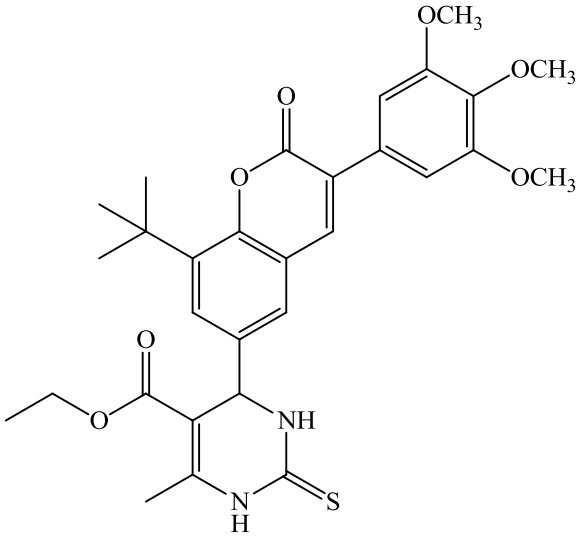


LP-70: X = S
LP-71: X = O



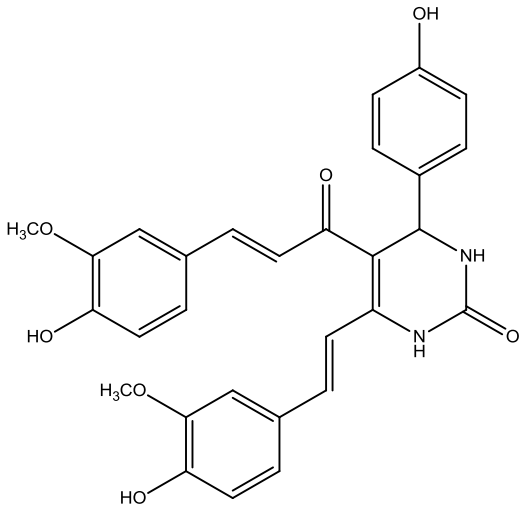
LP-72: X = S
LP-73: X = O

Kao potencijalni agens u borbi protiv raka dojke pokazao se i hibrid kumarina i monastrola **LP-74**.[81] Tamoksifen, trenutni lijek koji koji djeluje kao antagonist estrogenskih receptora pokazao se djelotvornim tek u oko 40 % slučajeva raka dojke zbog razvijanja otpornosti na lijek unutar par godina.[82] Za razliku od tamoksifena, **LP-74** je pokazao učinkovito antitumorsko djelovanje prema svim ispitanim stanicama tumora dojke, uključujući primarne stanice i metastaze, dok kod zdravih stanica nije doveo do apoptoze.



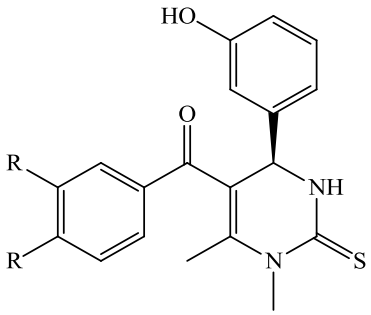
LP-74

Lal i suradnici su također odlučili objediniti farmakološka djelovanja kurkumina i DHPM spojeva sintetizirajući niz DHPM derivata kurkumina.[83] Ispitivanjem njihove citotoksičnosti naspram tumorskih stanica Hep-G2, HCT-116 i QG-56, utvrdili su, ili bolje reći potvrdili da u većini slučajeva tio-analozi posjeduju veću citotoksičnu aktivnost od okso-analoga. Iznimka koja je potvrdila to pravilo je spoj **LP-75** koji je pokazao najveću antitumorsku aktivnost prema svim tumorskim stanicama, ali naročito prema HCT-116, stanicama tumora crijeva.

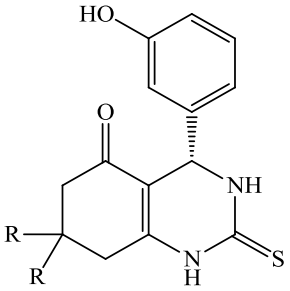


LP-75

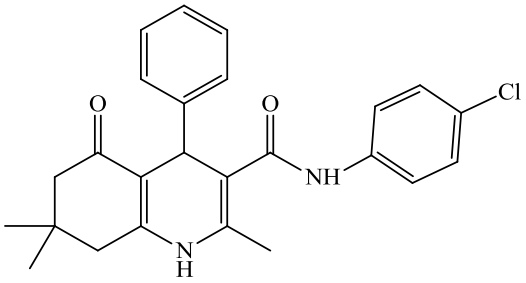
Daljnje istraživanje spojeva sa strukturom monastrola dovela je do sinteze spojeva mon-97 (**LP-76**), fluorastrola (**LP-77**), enastrona (**LP-78**), dimetilenastrona (**LP-79**) i CPUYL064 (**LP-80**) koji pokazuju značajnu aktivnost kao inhibitori kinezina Eg5.[84]



LP-76: R = H; (R)-Mon-97
LP-77: R = F; (R)-Fluorastrol

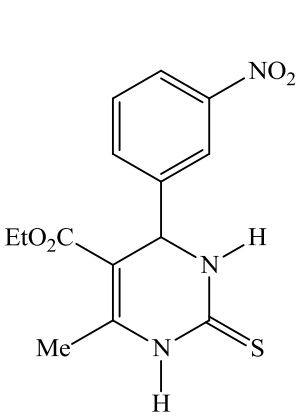


LP-78: R = H; (S)-Enastron
LP-79: R = CH_3; (S)-Dimetilenastron

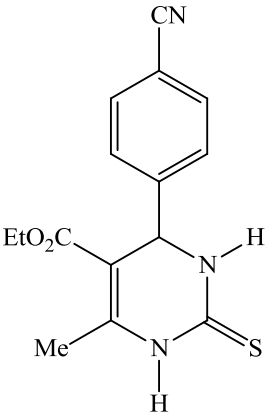


LP-80: CPUYL064

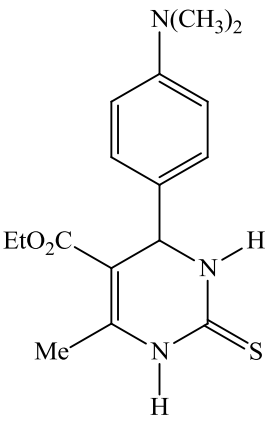
Canto i suradnici su ispitali citotoksični učinak monastrola, njegova okso-analoga te serije tio- i okso- analoga različito supstituiranih DHPM spojeva prema U138-MG i C6 stanicama glioma (tumor centralnog živčanog sustava).[85] Monastrol je pokazao očekivanu citotoksičnu aktivnost prema obje stanične kulture, ali ostala četiri analoga (**LP-81** do **LP-84**) su bila djelotvornija. Spoj **LP-84** pokazao je čak dvostruko djelotvornije djelovanje u odnosu na monastrol što ga čini potencijalnim kandidatom za daljnja farmakološka istraživanja.



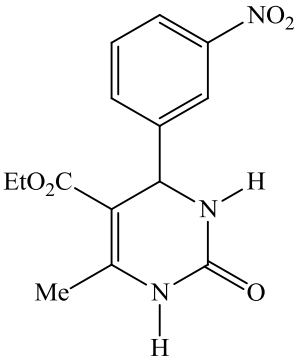
LP-81



LP-82



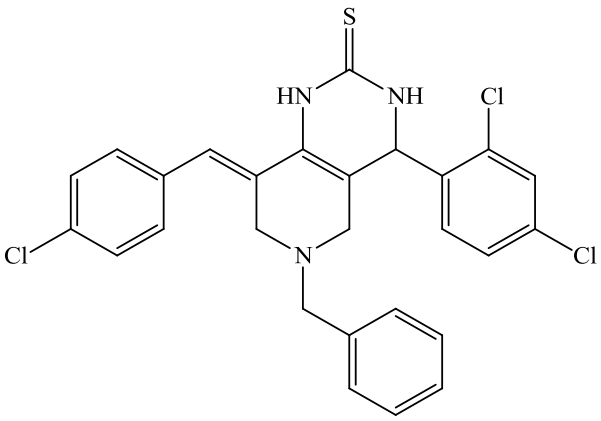
LP-83



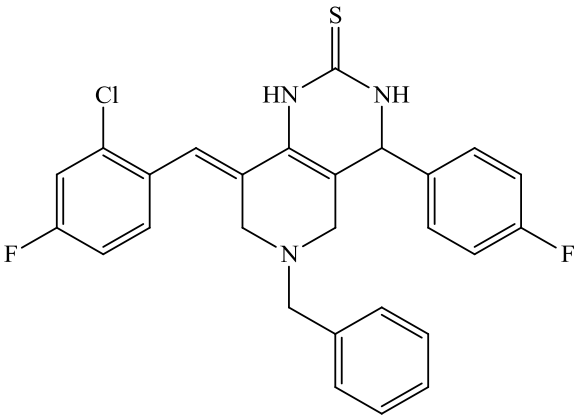
LP-84

2.2.4. **Antituberkulozno djelovanje**

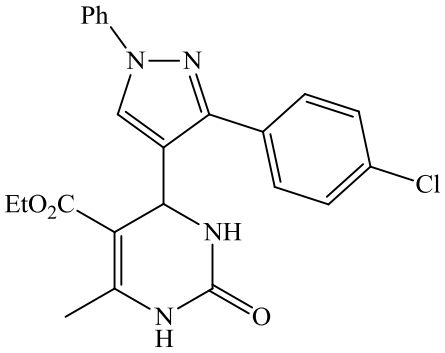
Budući da je utvrđeno selektivno inhibitorno djelovanje pirimidinskih derivata na dihidrofolat reduktazu iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis,* provedena su ispitivanja *in vitro* antituberkulozne aktivnosti dihidropirimidinonskih spojeva.[86,87] Značajnu antimikobakterijsku aktivnost pokazali su spojevi **LP-85** do **LP-88**. Njihovom daljnjom derivatizacijom mogla bi se postići još značajnija antimikobakterijska aktivnost.



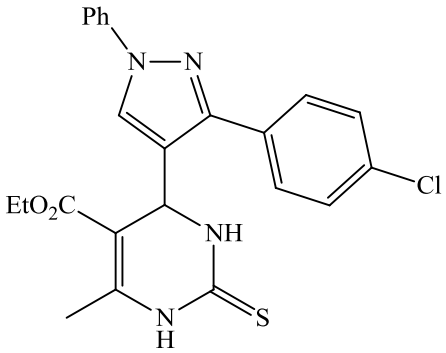
LP-85



LP-86



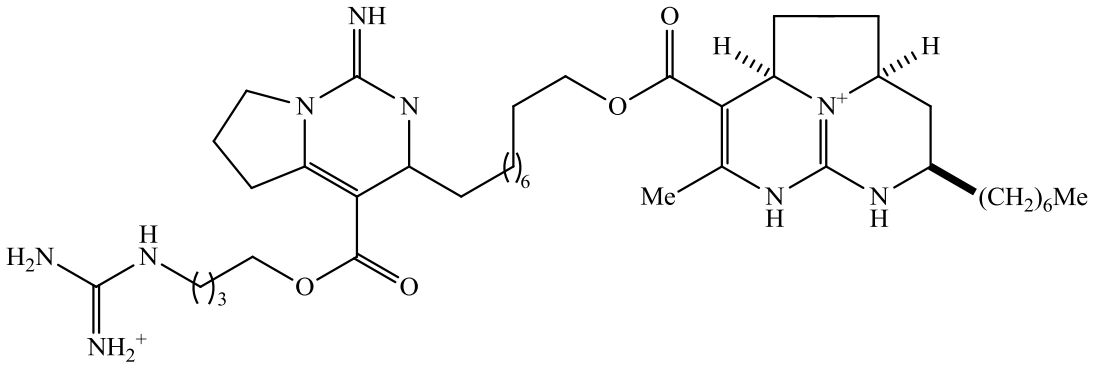
LP-87



LP-88

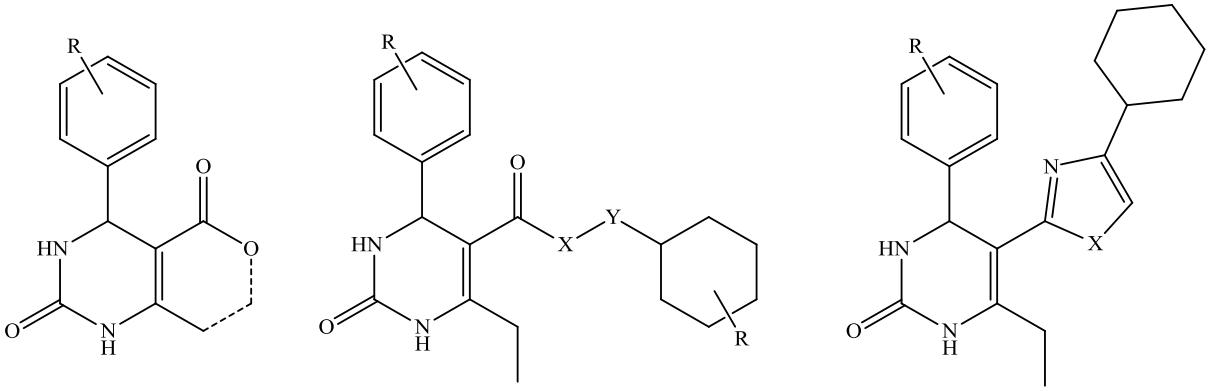
2.2.5. **Anti-HIV agensi**

Batzeladin A i B (**LP-89**), derivati DHPM spojeva, su prirodni produkti za koje je utvrđeno da inhibiraju vezivanje proteina gp-120 HIV-a na ljudske CD_4 limfocite, odnosno da predstavljaju potencijalne anti-HIV agense.[1]



LP-89 (batzeladin)

U sklopu borbe protiv HIV-a, Kim i suradnici su sintetizirali DHPM derivate, inhibitore HIV-1 replikacije.[88] Cilj njihova istraživanja bio je osigurati anti-HIV aktivnost i metaboličku stabilnost spoja, što nije slučaj s klasičnim DHPM spojevima koji podliježu hidrolizi esterske skupine na položaju 5. U tu su vrhu sintetizirali lakton, keton i izosterične analoge DHPM-a, Slika 20.



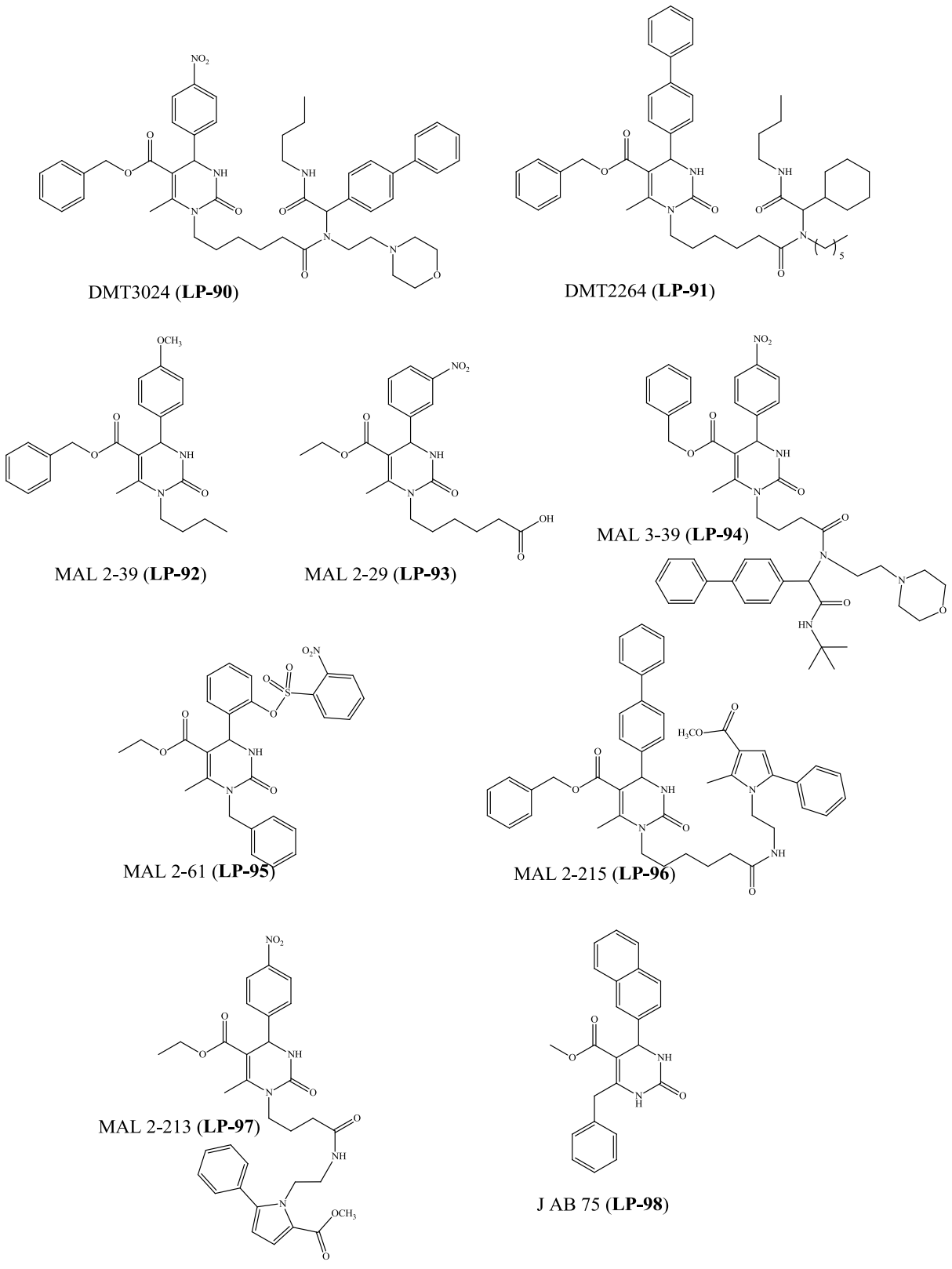
laktonski analog (**XXV**) ketonski analog (**XXVI**) izosterični analog (**XXVII**)

Slika 20. Strukturne modifikacije esterskog dijela molekule DHPM-a u svrhu poboljšanja metaboličke stabilnosti.[88]

Nakon sinteze različito supstituiranih analoga DHPM-a i procjene njihove anti-HIV aktivnosti, utvrđeno je kako jedino izosterični analozi pokazuju značajniju metaboličku stabilnost bez gubitka anti-HIV aktivnosti. Upravo ih to čini pogodnim kandidatima za daljnja istraživanja. Nakon toga su isti autori u svojim istraživanjima otišli korak dalje te utvrdili kako je ključni faktor za anti-HIV aktivnost *S*-konfiguracija C4 kiralnog centra dihidropirimidinonskog prstena.[89]

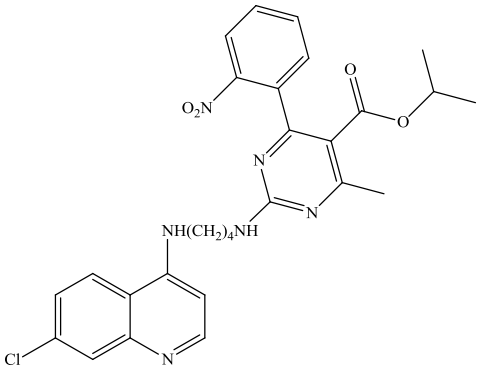
2.2.6. **Antimalarijsko djelovanje**

Malarija, bolest uzrokovana parazitom *Plasmodium falciparum*, dnevno uzima oko 3000 života, uglavnom u afričkim zemljama. Iako postoji nekoliko antimalarijskih agensa, potraga za novim nije završena jer, osim teških nuspojava koje ti lijekovi uzrokuju, dolazi i do razvoja rezistencije kod uzročnika. Chiang i suradnici su utvrdili kako pirimidinon-amidni derivati DHPM-a mogu inhibirati replikaciju patogenog *P. falciparum*.[90] Spojevi koji su pokazali najviše potencijala i koji se dalje istražuju prikazani su na Slici 21.



Slika 21. Potencijalni antimalarijski agensi koji pokazuju inhibirajuće djelovanje na unos hipoksantina u crvene krvne stanice zaražene s *P. falciparum.*

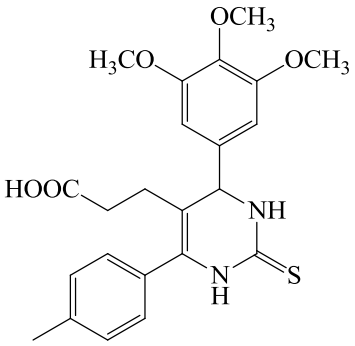
U potrazi za antimalarijskim agensom Singh i suradnici su primijenili DHPM spojeve kao prekursore u sintezi 4-aminokinolina s 2-aminopirimidinskom jezgrom.[91] Njih devetnaest podvrgnuto je testiranjima *in vitro* i najdjelotvornije antiplazmodijalno djelovanje pokazao je spoj **LP-99**.



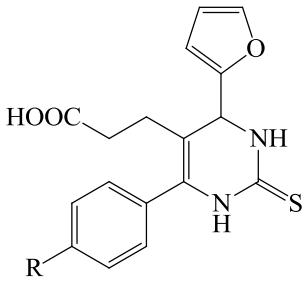
LP-99

2.2.7. **Raznovrsna farmakološka djelovanja DHPM-a**

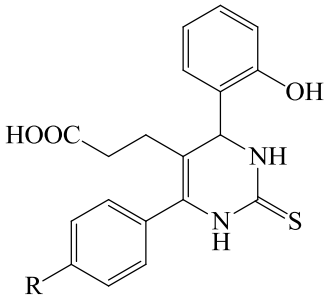
Zbog svoje jednostavnosti, DHPM spojevi i njihovi derivati svoju primjenu nalaze u različitim farmakološkim područjima. Tako je antiinflamatorno djelovanje uočeno kod spojeva **LP-100** do **LP-102**[1], **LP-103**[92] te **LP-104** koji djeluje i neuroprotektivno.[93]



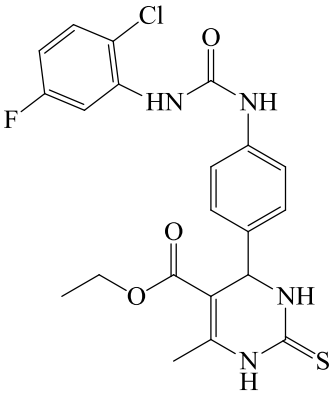
LP-100



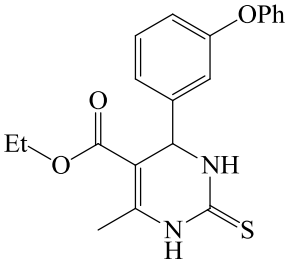
LP-101a: R = H
LP-101b: R = CH_3



LP-102a: R = H
LP-102b: R = OCH_3

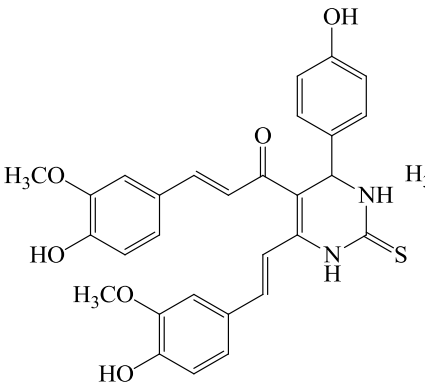


LP-103

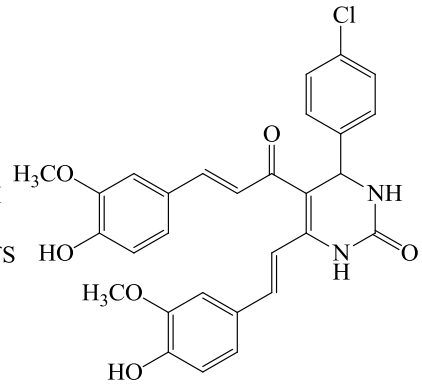


LP-104

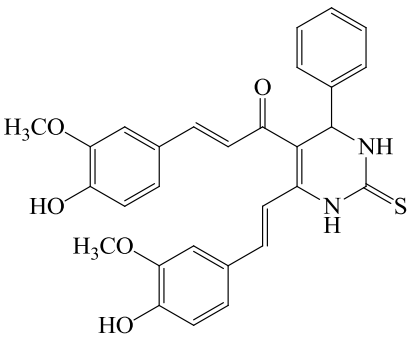
Antibakterijsku aktivnost pokazuje spoj **LP-105**, antifungalnu spojevi **LP-106** i **LP-107**,[83] dok spojevi **LP-108** i **LP-109** djeluju i antibakterijski i antifungalno.[92]



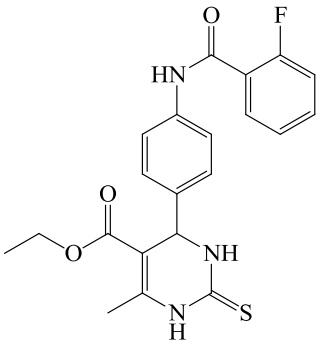
LP-105



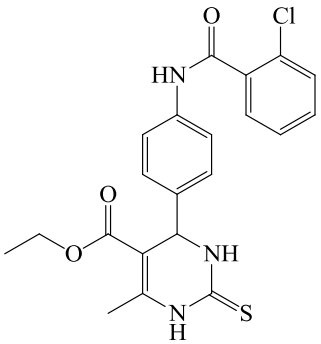
LP-106



LP-107



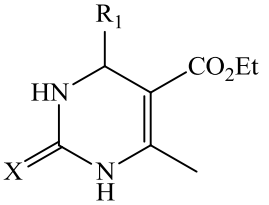
LP-108



LP-109

Ne toliko istraživano, ali od velikog značaja je i antioksidativno djelovanje DHPM koje je uočeno kod spojeva **LP-110** do **LP-113**, Tablica 2.[94]

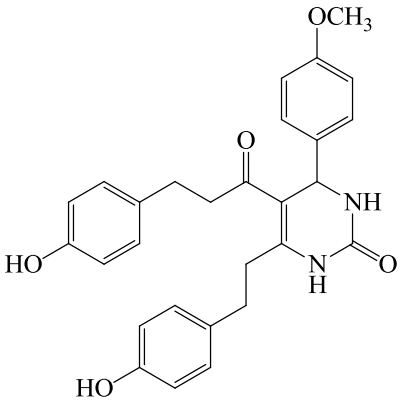
Tablica 2. DHPM pojevi s antioksidativnim djelovanjem.



Broj spoja	R_1	X
LP-110	3,4-OH-C_6H_4	O
LP-111	3,4-OH-C_6H_4	S
LP-112	4-OH-3,5-OCH_3-C_6H_2	O
LP-113	4-OH-3,5-OCH_3-C_6H_2	S

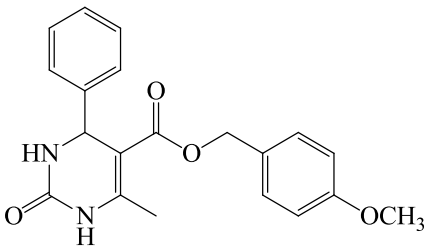
Arunkhamkaew i suradnici su istraživali aktivnost DHPM-a kao inhibitora acetilkolinesteraze, odnosno kao potencijalnog lijeka protiv Alzheimerove bolesti.[95] Pritom su kombinirali DHPM s kurkuminoidnim jedinicama budući da su one pokazale potencijalnu, ali

ne značajnu, inhibitornu aktivnost prema acetilkolinesterazi. Rezultat njihova istraživanja je spoj **LP-114** kao vrlo djelotvorni inihibitor acetilkolinesteraze.



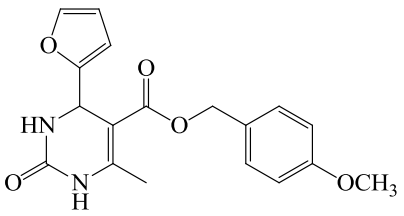
LP-114

Detaljnim pregledom biblioteke DHPM spojeva utvrđeno je kako neki od njih, posebice ITB9 (**LP-115**), predstavljaju potencijalne antitireoidne agense, odnosno inhibitore simportera natrija i jodida (NIS, glikoprotein koji prenosi natrijeve i jodidne ione u stanice štitnjače i na taj način sudjeluje u stvaranju tiroidnih hormona), što su Lacotte i suradnici iskoristili kao temelje njihova istraživanja.[96]

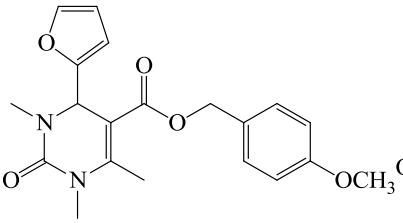


LP-115 (ITB9)

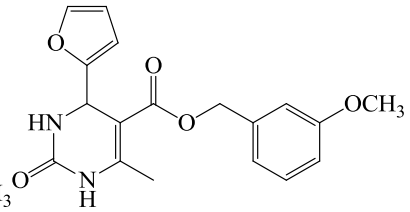
Sintezom i procjenom antitireoidne aktivnosti 12 DHPM spojeva, utvrdili su kako su za njihovo inhibitorno djelovanje ključne furan-2-ilna skupina na položaju C4, -H ili $–CH_3$ skupina na položaju N1 i N2 te metoksibenzil esterska skupina na položaju C5. Iz tih razloga kao potencijalni inhibitori NIS-a pokazali su se spojevi od **LP-116** do **LP-121**.



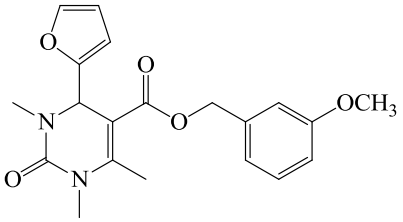
LP-116



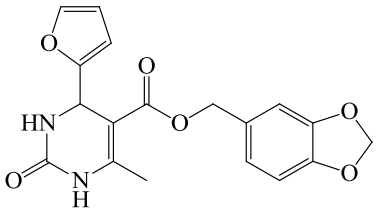
LP-117



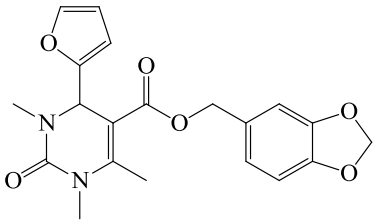
LP-118



LP-119



LP-120



LP-121

2.3. Odjeljivanje enantiomera kromatografijom

Za razliku od lijekova koji se dobivaju iz prirodnih izvora, lijekovi pripravljeni klasičnom kemijskom sintezom najčešće su smjesa 2, 4 ili više izomera, ovisno o broju asimetričnih centara u molekuli. Obzirom na opće poznatu činjenicu kako je u mnogim slučajevima samo jedan od mogućih izomera terapeutski aktivan, američka Uprava za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) je 1992. godine izdala smjernice prema kojima se na tržište može plasirati samo terapeutski aktivni izomer. Iz tog se razloga stereokemijski sastav lijeka kontrolira tijekom proizvodnje, kontrole kvalitete i u fazi farmakoloških ispitivanja. S tim je ciljem razvijen niz stereoselektivnih separacijskih tehnika među kojima se tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti pokazala najučinkovitijom, najtočnijom i najpouzdanijom. Osim tekućinske kromatografije, plinska kromatografija (GC, engl. *Gas Chromatography*), fluidna kromatografija pri superkritičnim uvjetima (SFC, engl. *Supercritical Fluid Chromatography*), kapilarna elektroforeza (CE, engl. *Capillary* Electrophoresis) te kapilarna elektrokromatografija (CEC, engl. *Capillary Electrochromatography*) provjerene su tehnike za razdvajanje enantiomera, no nemogućnost njihove primjene u preparativne svrhe stavlja ih u drugi plan.[8] Potrebe farmaceutske industrije za velikim količinama enantiomerno čistih spojeva sve više zadovoljava kromatografija prividnog gibanja čestica (SMB, engl. *Simulated Moving Bed*).

2.3.1. **Kiralne nepokretne faze**

Primjena tekućinske kromatografije u odjeljivanju enantiomera temelji se na primjeni ili kiralne pokretne faze ili kiralne nepokretne faze (KNF). U prvom su slučaju enantiomeri otopljeni u pokretnoj fazi te se s nekiralne nepokretne faze, najčešće preinačenog silikagela, ispiru različitim brzinama. Prednost ove metode je što se na djelotvornost odjeljivanja može utjecati promjenom koncentracije kiralnog selektora u pokretnoj fazi, dok je nemogućnost primjene u preparativne svrhe njen glavni nedostatak. U drugom je slučaju nepokretna faza preinačeni nosač, najčešće silikagel, na koji je adsorbiran ili kovalentno vezan neki enantiomerno čisti spoj, a odjeljivanje enantiomera zasniva se na kiralnom prepoznavanju enantiomera od strane kiralne nepokretne faze.[97,98] Od svih navedenih, ova se metoda pokazala najdjelotvornijom u odjeljivanju enantiomera, ali i kao metoda preparacije čistih enantiomera.

Neovisno o kojoj je kiralnoj nepokretnoj fazi riječ, da bi bila djelotvorna u razdvajanju enantiomera, ona mora prepoznati stereokemijske razlike između enantiomera. Model koji opisuje nastajanje dijastereomernih kompleksa između analita i kiralne nepokretne faze poznat je kao model tropoložajne interakcije (engl. *three-point contact*).[15,99]

Kvantitativno se djelotvornost odjeljivanja na KNF izražava trima veličinama: faktorom zadržavanja (k), faktorom odjeljivanja (α) i razlučivanjem (R_s).[100] Faktor zadržavanja predstavlja stupanj interakcije KNF i odgovarajućeg enantiomera, α je mjera relativnog odjeljivanja enantiomera, dok R_s objedinjuje relativno odjeljivanje i djelotvornost odjeljivanja na KNF. Matematički se navedene veličine određuju prema izrazima:

$$k_1 = (t_{R1} - t_M)/\, t_M \qquad (1)$$

$$k_2 = (t_{R2} - t_M)/\, t_M \qquad (2)$$

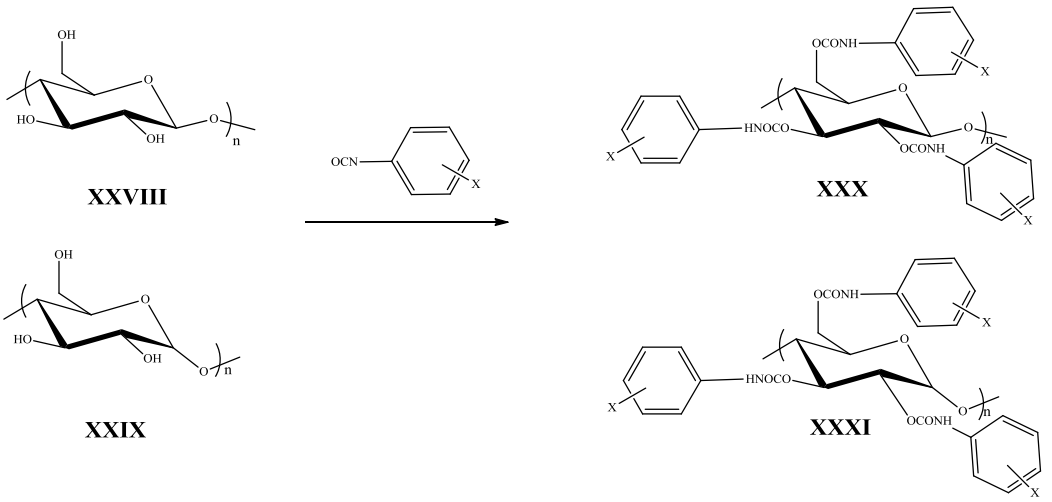
$$\alpha = (t_{R2} - t_M)/\, (t_{R1} - t_M) = k_2/k_1 \qquad (3)$$

$$R_s = 2(t_{R2} - t_{R1})/(w_1 + w_2) \qquad (4)$$

gdje t_M, t_{R1} i t_{R2} predstavljaju vremena zadržavanja komponente koja se ispire bez zadržavanja na koloni, enantiomera koji se prvi ispire te enantiomera koji se drugi ispire s kolone, a w_1 i w_2 su širine pikova na osnovnoj liniji.

Danas su na tržištu dostupne stotine kiralnih nepokretnih faza, no ni jedna od njih nije univerzalna u razdvajanju kiralnih spojeva.[101] Nekoliko je podjela kiralnih nepokretnih faza

od kojih je najprihvatljivija tzv. Wainerova podjela koja se temelji na načinu kiralnog prepoznavanja. Obzirom kako nastaje kompleks između analita i kiralne nepokretne faze, komercijalno dostupne kiralne nepokretne faze dijele se u 5 skupina: sintetički kiralni spojevi; preinačeni polisaharidi; polisaharidi, kiralni krunasti eteri, sintetički kiralni polimeri i antibiotici; aminokiseline koordinirane na ione dvovalentnog bakra; proteini.[15,102,97,103] Među navedenim KNF, derivati polisaharida, ponajprije fenilkarbamati amiloze i celuloze, omogućuju razdvajanje najvećeg broja kiralnih spojeva. Procjenjuje se da se 90 % kiralnih spojeva može razdvojiti na analitičkoj razini primjenom ovih kiralnih nepokretnih faza zbog čega se smatraju brojem jedan u analitičkim, ali i preparativnim razdvajanjima. Fenilkarbamati polisaharida nastaju reakcijom celuloze i amiloze s odgovarajućim fenil izocijanatima, Slika 22, a njihova djelotvornost u odjeljivanju enantiomera ovisi o supstituentima i njihovom položaju na fenilnoj skupini.



X = 4-NO_2, 4-CF_3, 4-Br, 4-Cl, 4-F, H, 4-C_2H_5, 4-CH_3, 4-OCH_3, 4-$OC(CH_3)_2$, 4-$OCH_2CH(CH_3)_2$, 4-$Si(CH_3)_3$, 2-Cl, 2-CH_3, 3,5-Cl_2, 3,5-$(CH_3)_2$, 5-Cl-2-CH_3, 5-F-2-CH_3

Slika 22. Sinteza i strukture fenilkarbamata celuloze (**XXX**) i amiloze (**XXXI**).

Prema statistici najpopularnije polisaharidne KNF su 3,5-dimetilfenilkarbamati celuloze (Chiralcel OD) i amiloze (Chiralpak AD), a slijede ih 4-metilbenzoat celuloza (Chiralcel OJ) i (*S*)-1-feniletilkarbamoil amiloza (Chiralpak AS). Neki od široke palete kiralnih spojeva razdvojenih na polisaharidnim KNF su akoholi, amini, karboksilne kiseline, eteri, karbonilni i cijano spojevi, aromatski ugljikovodici, spojevi s kiralnim sumporom ili fosforom i dr.

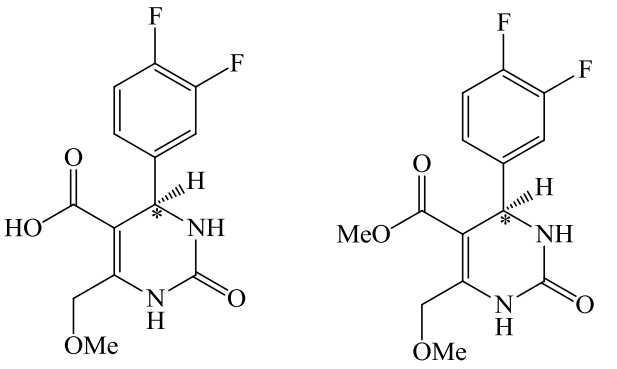
Mehanizam prepoznavanja na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama nije u potpunosti razjašnjen, ali je na temelju mnogih kromatografskih ispitivanja, primjene nuklearne magnetske rezonancije i drugih spektroskopskih metoda te računalne kemije utvrđeno kako su glavna mjesta adsorpcije na derivatima amiloze i celuloze esterske i karbamatne skupine. Međudjelovanje analita i nepokretne faze uključuje privlačne sile poput vodikovih veza te hidrofobnih, dipol-dipol i π-π interakcija, ali i ulaska analita u kiralne šupljine nepokretne faze.[104]

2.3.2. **Kromatografsko odjeljivanje enantiomera 3,4-dihidropirimidinona**

Pravilo da enantiomeri iz racemične smjese nemaju jednaku biološku aktivnost, vrijedi i za enantiomere 3,4-dihidropirimidinona koji imaju suprotno djelovanje na kalcijeve kanale. Iz navedenog proizlazi potreba za enantiomerno čistim 3,4-DHPM spojevima. Nakon Kleidernigga i Kappea čija su istraživanja pokazala kako su najbolja razdvajanja analiziranih DHPM-a postignuta na polisaharidnim i proteinskim kolonama,[105] zatim Krennove istraživačke skupine koja se bavila određivanjem apsolutne konfigurcije 4-aril-DHPM derivata,[106] Wang i suradnici dali su veliki doprinos razumijevanju kromatografskog razdvajanja dihidropirimidinonskih spojeva.

Navedena se skupina znanstvenika bavila ispitivanjem utjecaja temperature kolone na djelotvornost razlučivanja enantiomera 3,4-DHPM-a i enantiomera odgovarajuće kiseline, Slika 23.[107] Istraživanja su provedena na amiloznim i celuloznim kiralnim nepokretnim fazama (Chiralpak AD i Chiralcel OD) uz smjesu *n*-heksana i etanola, odnosno *n*-heksana i propan-2-ola kao pokretnu fazu. Utjecaj temperature pratili su pomoću van't Hoffovog dijagrama (ln k *vs*. 1/T, tj. ln α *vs*. 1/T, gdje je k faktor zadržavanja, α faktor odjeljivanja (selektivnosti), a T apsolutna temperatura). U većini slučajeva ove su ovisnosti linearne (razdvajanje se ne mijenja s promjenom temperature) te je za razdvajanje karakteristično da je termodinamički reverzibilno. Drugim riječima, faktori zadržavanja i selektivnosti ne ovise o termičkom putu kojim je postignuta željena temperatura (hlađenje ili grijanje). Svako odstupanje od linearnosti ukazuje da je u promatranom temperaturnom intervalu došlo do promjene u mehanizmu razdvajanja, bilo uslijed desolvatacije, bilo promjene konformacije nepokretne faze. Ova je skupina znanstvenika pokazala kako u navedenom slučaju dolazi do ireverzibilne promjene u konformaciji nepokretne faze Chiralpak AD koja, ne samo da ovisi o promjeni temperature, već i o polarnoj komponenti pokretne faze. Točnije, do ireverzibilne konformacijske promjene s promjenom temperature dolazi samo u slučaju kada je kao polarni

modifikator korišten etanol. No, ukoliko se primjeni celulozni analog nepokretne faze, ovisnost faktora zadržavanja i selektivnosti o temperaturi je linearna, neovisno o primijenjenom modifikatoru.



LP-122 (+/-)-DHP kiselina

LP-123 (+/-)-DHP ester

Slika 23. Strukture analiziranih DHP-kiselina i odgovarajućih metilnih estera.

Na temelju daljnjih istraživanja opisali su utjecaj aditiva, trifluoroctene kiseline, u pokretnoj fazi na interakciju analita s KNF tijekom odjeljivanja enantiomera DHP kiseline na 3,5-dimetilfenilkarbamoil amiloznoj KNF.[108] Pritom je kolona, kao i u prethodnom primjeru, grijana i potom hlađena u kontroliranim uvjetima te je njena temperatura bila u rasponu od 20 °C do 50 °C. NMR spektar smjese (*R*)-(-)-DHP kiseline i Chiralpak AD nepokretne faze ne sadrži signale koji bi odgovarali (*R*)-(-)-DHP kiselini, dok su u slučaju (*S*)-(-)-DHP kiseline prisutni. Razlog tome su utvrdili ^{19}F NMR spektroskopijom kojom su pokazali kako je u prisutnosti (*S*)-(-)-DHP kiseline, trifluoroctena kiselina inkorporirana u KNF pri sobnoj, ali ne i pri povišenim temperaturama. U slučaju (*R*)-(-)-DHP kiseline uočili su suprotan efekt, gdje se etil-trifluoracetat (nastaje reakcijom etanola iz pokretne faze i trifluoroctene kiseline) inkorporira u KNF pri svim temperaturama i na taj način sprječava interakciju (*R*)-(-)-DHP kiseline i KNF.

Sljedeći cilj njihova istraživanja bio je usporediti utjecaj temperature na djelotvornost razlučivanja enantiomera 3,4-DHPM-a i enantiomera odgovarajuće kiseline na kolonama Chiralpak AD i Chiralpak AD-H.[109] Razlika između navedenih kolona je u promjeru čestica nepokretne faze: 10 μm na koloni Chiralpak AD , odnosno 5 μm na koloni Chiralpak AD-H . U nastojanju da odrede ponaša li se kolona AD-H slično koloni AD, došli su do zaključka da

je redoslijed izlaženja enantiomera na obje kolone isti. Što se tiče selektivnosti, u slučaju kiseline, ona je manja na koloni AD-H nego na koloni AD, dok je u slučaju estera situacija obrnuta. Ispitivanjem utjecaja temperature utvrđeno je kako je, za razliku od kolone AD, ovisnost faktora zadržavanja o temperaturi na koloni AD-H linearna. Konačni zaključak je da se osim u veličini čestica navedene kolone razlikuju i u solvatiziranim konformacijama.

Nadalini i suradnici su usporedili djelotvornost razdvajanja 14 različitih DHPM-a na dva kromatografska sustava.[110] Prvi je uključivao amiloznu kiralnu nepokretnu fazu adsorbiranu na silikagel (Chiralpak AD) dok se drugi temeljio na primjeni celulozne kiralne nepokretne faze imobilizirane na silikagel (Chiralcel OD-I). Budući da je izbor otapala kod primjene kolone Chiralpak AD ograničen, pokretnu fazu činila je smjesa *n*-heksana i propan-2-ola gdje je volumni udio propan-2-ola varirao od 7 % do 15 %. Imobilizirana celulozna faza dozvoljava primjenu polarnijih otapala, stoga je u ovom slučaju primijenjen etil-acetat. Etil-acetat i propan-2-ol imaju različita fizikalno-kemijska svojstva. Najznačajnija je razlika što se propan-2-ol ponaša kao donor vodika, dok je etil-acetat zahvaljujući svojoj C=O skupini njegov akceptor. U oba slučaja vrijeme zadržavanja se skraćuje s povećanjem polarnosti pokretne faze. Faktor selektivnosti, α ne ovisi o udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi, dok sa smanjenjem udjela etil-acetata α raste. Najznačajnija karakteristika jest da su uz primjenu etil-acetata enantiomeri DHPM-a, koji nisu razdvojeni na adsorbiranoj amiloznoj KNF, razdvojeni do osnovne linije na imobiliziranoj celuloznoj KNF. No, pritom valja imati na umu kako i strukturne razlike između amilozne i celulozne nepokretne faze, ali i između adsorbirane i imobilizirane nepokretne faze mogu pridonijeti različitoj enantioselektivnosti.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Kemikalije

Propan-2-ol, za tekućinsku kromatografiju, Merck, Darmstadt, Njemačka

Etanol, za tekućinsku kromatografiju, Merck, Darmstadt, Njemačka

n-Heksan, za tekućinsku kromatografiju, Merck, Darmstadt, Njemačka

Octena kiselina (99 %-tna do 100 %-tna), za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Urea, za analizu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Benzaldehid, 2-fluorbenzaldehid, 3-fluorbenzaldehid, 4-fluorbenzaldehid, 2-klorbenzaldehid, 3-klorbenzaldehid, 4-klorbenzaldehid, 2-metilbenzaldehid, 3-metilbenzaldehid, 4-metilbenzaldehid, 2-nitrobenzaldehid, 3-nitrobenzaldehid, 4-nitrobenzaldehid, 2-metoksibenzaldehid, 4-metoksibenzaldehid, 2-etoksibenzaldehid, 2,4-dimetilbenzaldehid, 2-naftaldehid, 2-tiofenkarbaldehid, 2-furaldehid, etanal, antracen-9-karboksaldehid, fenilacetaldehid, za analizu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Metil-acetoacetat, metil-izobutirilacetat, etil-acetoacetat, izopropil-acetoacetat, benzil-acetoacetat, *tert*-butil-acetoacetat, etil-benzoilacetat, etil-butirilacetat, za analizu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Aluminijev(III) klorid, heksahidrat, 99 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Aluminijev(III) sulfat, heksadekahidrat, ≥ 95 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Aluminijev(III) klorid, bezvodni, 99,99 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Aluminijev(III) izopropoksid, ≥ 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Tetrafluorborna kiselina, 48 %-tna vodena otopina, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Niklov(II) klorid, heksahidrat, ≥ 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Cerijev(III) klorid, heptahidrat, 99,99 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Cinkov klorid, ≥ 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Cinkov jodid, 99,99 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Bakrov(II) klorid, dihidrat, ≥ 99 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Bakrov(II) sulfat, pentahidrat, ≥ 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Bakrov(II) trifluormetansulfonat, 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Bakrov(II) tetrafluorborat, trihidrat, ≥ 95 %-tni, Merck, Darmstadt, Njemačka

Bakrov(II) acetat, 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Benzensulfonska kiselina, 98 %-tna, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Natrijev heksafluorfosfat, 98 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Manganov(III) acetat, dihidrat, 97 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Željezov(III) klorid, ≥ 99,99 %-tni, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, SAD

Željezov(III) klorid, dihidrat, ≥ 9 %-tni, Merck, Darmstadt, Njemačka

Acetonitril, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Toluen, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Etanol, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Tetrahidrofuran, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Diklormetan, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

Metanol, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka

3.2. Instrumenti i pribor

IR spektrofotometar: Perkin-Elmer 297, Waltham, MA, SAD

NMR-spektrometar: Bruker AV 600 MHz, Rheinstetten, Njemačka

Tekućinski kromatograf s UV/VIS detektorom: Varian ProStar opremljen vakuum-membranskim degazerom Metakem 6324, pumpom ProStar 230, automatskim uzorkivačem AutoSampler 410, UV-detektorom ProStar 325, programom za obradu podataka Star Chromatography Workstation Version 6 (Varian, Walnut Creek, CA, SAD) i kromatografskim kolonama:

- Chiralpak AD, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 10 μm, Daicel, Japan
- Chiralcel OD-H, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan
- Chiralcel OJ, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 10 μm, Daicel, Japan
- Chiralpak IA, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan
- Chiralpak IB, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan
- Chiralpak IC, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan

Tekućinski kromatograf s CD detektorom: HPLC sustav sastavljen od sljedećih komponenti: degazer 4-Port Knauer Degasser, CD detektor Jasco CD-2095 Plus, pumpa Knauer HPLC Pump 64, Interface Knauer, Solvent Saver VICI Jour Research Model 2909, UV-detektor Knauer Variable Wavelength Monitor. Korištene su sljedeće kiralne HPLC kolone:

- Chiralpak AD, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 10 μm, Daicel, Japan
- Chiralcel OD, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 10 μm, Daicel, Japan
- Chiralpak IA, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan
- Chiralpak IB, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan
- Chiralpak IC, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Daicel, Japan

- Chirallica BT-2, 250 mm × 4,6 mm, veličina čestica 5 μm, Chirallica, Hrvatska[111,112,113]

Uređaj za određivanje tališta: Melting Point B 540, Büchi, New Castle, DE, SAD

UV-lampa: TL 6W /09 F6T5 /BLB, Philips, Eindhoven, Nizozemska

Analitička vaga: Sartorius CP225 D, Sartorius Weighing Technology GmbH, Göttingen, Njemačka

Ultrazvučna kupelj: Sonorex, Bandelin, Mörfelden-Walldorf, Njemačka

Rotacioni uparivač: R205, Büchi Flawil, Švicarska

Difraktometar: PW 3710 difraktometar, Philips, Amsterdam, Nizozemska

Karl-Fischerov titrator: Karl-Fischer titrator Mettler Toledo DL35, Mettler-Toledo, Greifensee, Švicarska

3.3. Analiza spojeva IR-spektrofotometrijom

Uzorci za snimanje IR spektara pripravljeni su kao KBr pastile i analizirani u području od 400 cm^{-1} do 4000 cm^{-1}.

3.4. Analiza spojeva NMR-spektrometrijom

Za snimanje ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR spektara pripravljene su otopine spojeva u deuteriranom dimetilsulfoksidu. Kao unutarnji standard korišten je tetrametilsilan. Spektri su snimljeni pri frekvenciji od 600 MHz.

3.5. Određivanje temperature tališta pripravljenih spojeva

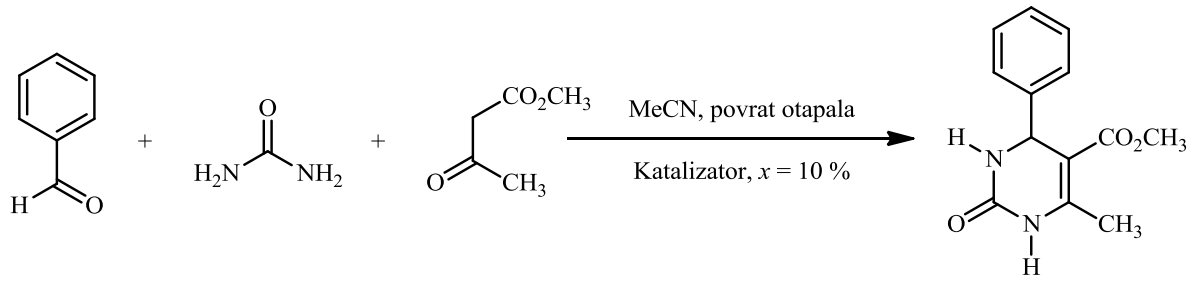
Talište svakog sintetiziranog spoja određeno je kao srednja vrijednost triju određivanja. Razlike između pojedinih mjerenja temperature tališta nisu bile veće od 2 °C.

3.6. Postupci sinteze

3.6.1. **Preliminarna ispitivanja**

3.6.1.1. *Sinteza 3,4-DHPM-a uz prisutnost otapala*

Optimiranje reakcijskih uvjeta provedeno je na modelnoj reakciji uree, benzaldehida i metil-acetoacetata u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala, Slika 24. Reakcije su praćene tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ(diklormetan, metanol) = 9 : 1.



Slika 24. Modelna reakcija sinteze 3,4-DHPM uz prisutnost otapala.

3.6.1.1.1. Odabir katalizatora

Za usporedbu i odabir katalizatora modelna reakcija je katalizirana s 13 različitih katalizatora u množinskom udjelu od 10 %: $AlCl_3 \times 6H_2O$, $Al_2(SO_4)_3 \times 16H_2O$, $AlCl_3$, $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, $NiCl_2 \times 6H_2O$, $CeCl_3 \times 7H_2O$, $ZnCl_2$, ZnI_2, $CuCl_2 \times 2H_2O$, $CuSO_4 \times 5H_2O$, $Mn(OAc)_3 \times 2H_2O$, $FeCl_3$, $FeCl_3 \times 6H_2O$.

3.6.1.1.2. Ispitivanje utjecaja i odabir otapala

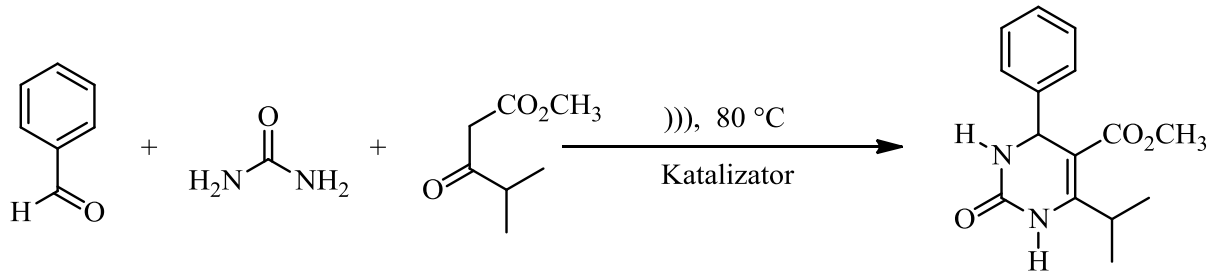
Osim u acetonitrilu, modelna reakcija je provedena u toluenu, etanolu i tetrahidrofuranu pri temperaturi povrata otapala te u uvjetima bez otapala pri 100 °C. Kao katalizator korišten je $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ u množinskom udjelu od 10 %.

3.6.1.1.3. Ispitivanje utjecaja količine katalizatora

U svrhu optimiranja količine katalizatora, modelna reakcija je provedena u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala uz množinski udio $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ od 1 %, 5 %, 10 % i 50 % te bez dodatka katalizatora.

3.6.1.2. Sinteza 3,4-DHPM-a u reakcijskim uvjetima bez otapala

Optimiranje reakcijskih uvjeta provedeno je na modelnoj reakciji uree, benzaldehida i metil-izobutirilacetata uz primjenu ultrazvuka pri temperaturi od 80 °C, Slika 25. Reakcije su praćene tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ(diklormetan, metanol) = 9 : 1.



Slika 25. Modelna reakcija sinteze 3,4-DHPM bez otapala te uz primjenu ultrazvuka.

3.6.1.2.1. Odabir katalizatora

Za usporedbu i odabir katalizatora modelna reakcija je katalizirana s 5 različitih katalizatora u množinskom udjelu od 10 %: $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$, $Cu(CF_3SO_3)_2$, $Cu(BF_4)_2\times 3H_2O$, $Cu(NO_3)_2\times 3H_2O$, $CuSO_4\times 5H_2O$.

3.6.1.2.2. Ispitivanje utjecaja otapala

Osim pri 80 °C uz primjenu ultrazvuka, modelna reakcija je provedena pri temperaturi od 100 °C bez ultrazvuka te u etanolu, acetonitrilu, tetrahidrofuranu i toluenu kao otapalu pri temperaturi povrata otapala, također bez primjene ultrazvuka. Kao katalizator korišten je $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ u množinskom udjelu od 10 %.

3.6.1.2.3. Ispitivanje utjecaja količine katalizatora

U svrhu optimiranja količine katalizatora, modelna reakcija je provedena uz primjenu ultrazvuka pri 80 °C uz množinski udio $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ od 1 %, 5 %, 10 %, 30 %, 50 % i 100 %.

3.6.1.2.4. Ispitivanje utjecaja reakcijskog vremena

Uz množinski udio katalizatora od 5 % na modelnoj je reakciji određivano optimalno vrijeme izlaganja reakcijske smjesu ultrazvuku pri 80 °C. U tu je svrhu reakcija prekinuta i reakcijska smjesa obrađena nakon 0,5, 1, 2, 4, 5, 10, 15 i 20 sati.

3.6.2. **Priprava katalizatora**

3.6.2.1. Priprava aluminijevog(III) tetrafluorborata heksahidrata, $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$

Otopini aluminijevog(III) izopropoksida (20,4 g; 0,1 mol) u propan-2-olu (240 ml) dodana je vodena otopina tetrafluorboratne kiseline (39,2 ml; 0,3 mol, 48 % - tna vodena otopina) kroz

30 min kap po kap. Reakcijska smjesa miješana je 2 sata na sobnoj temperaturi do nastanka želatinozne mase koja je potom sušena u vakuum-sušioniku 24 sata na 50 °C te narednih 24 sata na 80 °C. Dobiveno je 39,0 g soli u obliku bijelog praha.

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3431, 3249, 1637, 1477, 1305, 1300, 1194, 1083, 1069, 1063, 1040, 884, 771, 650, 534, 522.

Raspad: 100 °C

3.6.2.2. *Priprava bakrovog(II) besilata tetrahidrata, $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$*

Suspenziji bakrovog(II) acetata (20 g; 0,11 mol) u 96%-tnom etanolu (250 ml) na sobnoj temperaturi dodana je benzensulfonska kiselina (34,8 g; 0,22 mol, 2 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 3 sata na sobnoj temperaturi nakon čega je uparena do suha. Dobiveni kristali sušeni su na 80 °C u vakuum-sušioniku tijekom 24 sata. Dobiveno je 46,6 g soli u obliku svijetlo plavih kristala.

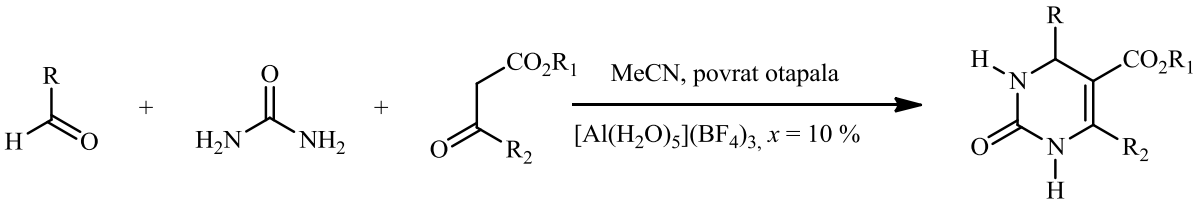
IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3477, 3323, 1645, 1447, 1185, 1130, 1039, 1020.

Talište: > 350 °C

3.6.3. Sinteza 3,4-DHPM primjenom aluminijevog(III) tetrafluorborata heksahidrata kao katalizatora

Otopini odgovarajućeg aldehida (0,2 mol, 1 ekv) u acetonitrilu (250 ml) dodana je urea (18,02 g; 0,3 mol, 1,5 ekv), β-ketoester (0,2 mol, 1 ekv) i katalizator $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ (x = 10 %, 7,91 g), Tablica 3. Reakcijska smjesa je miješana pri temperaturi povrata otapala tijekom vremena navedenog u Tablici 3. Reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ(diklormetan, metanol) = 9 : 1. Potom je acetonitril uparen, a kruti ostatak prekristaliziran iz vrućeg 96 %-tnog etanola. Otopina je filtrirana uz vakuum, a dobiveni kristali osušeni do konstantne mase.

Tablica 3. Biginellijeva reakcija katalizirana s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ (x = 10 %) u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala.



1 -17

Produkt	R	R_1	R_2
1	fenil	Me	Me
2	*p*-FC_6H_4	Me	Me
3	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	Me
4	*o*-$OC_2H_5C_6H_4$	Me	Me
5	2-furil	Me	Me
6	2-tienil	Me	Me
7	2-(5-Br-tienil)	Me	Me
8	*p*-ClC_6H_4	Me	*izo*-Pr
9	2-tienil	Me	*izo*-Pr
10	*o*-ClC_6H_4	Et	Me
11	*m*-ClC_6H_4	Et	Me
12	*p*-ClC_6H_4	Et	Me
13	*p*-$NO_2C_6H_4$	Et	Me
14	fenil	Et	*n*-Pr
15	fenil	Et	fenil
16	*p*-$OCH_3C_6H_4$	*izo*-Pr	Me
17	*p*-$CH_3C_6H_4$	benzil	Me

3.6.3.1. Karakterizacija spojeva pripravljenih reakcijom kataliziranom s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$

*3.6.3.1.1. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**1**)*

Općim postupkom dobiveno je 41,9 g (iskorištenje 85 %) spoja **1** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: R_F= 0,46

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3246, 3228, 2895, 1732, 1644, 1489, 1450, 1375, 1343, 1315, 1300, 1231, 1190, 1151, 1103, 1008.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,19 (s, 3H, C**H$_3$**); 3,87 (s, 3H, –COOC**H$_3$**); 5,02 (d, 1H, J=2,07 –C**H**); 7,25 (m, 5H, arom.); 7,64 (s, 1H, N**H**); 9,15 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,2; 51,1; 54,2; 99,4; 126,6; 127,7; 128,8; 145,0; 149,0; 152,6; 166,2.

Talište: 208,0 °C do 210,0 °C

*3.6.3.1.2. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**2**)*

Općim postupkom dobiveno je 44,4 g (iskorištenje 84 %) spoja **2** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,48

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3328, 3230, 3109, 2953, 1668, 1509, 1437, 1414, 1343, 1300, 1276, 1240, 1190, 1159, 1120, 1095, 1039, 1016.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,26 (3H, s, C**H$_3$**); 3,53 (3H, s, OC**H$_3$**); 5,17 (1H, d, *J*=2,8, C**H**); 7,14 (2H, t, *J*=8,7, arom.); 7,25 do 7,30 (2H, m, arom.); 7,81 (1H, br s, N**H**); 9,32 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,91; 50; 89; 99,04; 114,76; 128,28; 141,0; 148,88; 152,24; 163,05; 165,86.

Talište: 191,0 °C do 193,0 °C

*3.6.3.1.3. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**3**)*

Općim postupkom dobiveno je 51,1 g (iskorištenje 93 %) spoja **3** u obliku blijedo-žutih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,48

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3370, 3220, 3102, 2947, 1701, 1646, 1500, 1456, 1432, 1367, 1321, 1300, 1223, 1187, 1165, 1118, 1095.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,22 (3H, s, C**H$_3$**); 2,29 (3H, s, C**H$_3$**); 2,37 (3H, s, C**H$_3$**); 3,45 (3H, s, OC**H$_3$**); 5,37 (1H, s, C**H**); 6,93 do 6,97 (2H, m, arom.); 7,07 (1H, d, *J*=7,7, arom.); 7,63 (1H, s, N**H**); 9,22 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,78; 18,62; 20,61; 50,17; 50,75; 99,27; 126,55; 127,13; 130,86; 134,53; 136,53; 140,34; 148,39; 151,83; 165,83.

Talište: 245,0 °C do 247,0 °C

*3.6.3.1.4. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-etoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**4**)*

Općim postupkom dobiveno je 53,4 g (iskorištenje 92 %) spoja **4** u obliku bijelog praha.

TLC: R_F = 0,54

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3371, 3237, 3106, 2974, 2949, 1699, 1643, 1598, 1586, 1494, 1473, 1432, 1395, 1377, 1349, 1324, 1306, 1268, 1232, 1187, 1154, 1123, 1141, 1099, 1043.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,37 (3H, t, J=6.8, OCH_2CH_3); 2,28 (3H, s, CH_3); 3.47 (3H, s, OCH_3); 4,02–4,06 (2H, m, OCH_2CH_3); 5,46 (1H, s, CH); 6,85 (1H, t, J=7,4, arom.); 6,97 (1H, d, J=8,2, arom.); 7,06 (1H, d, J=7,5, arom.); 7,18 do 7,24 (2H, m, NH+arom.); 9,18 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 14,15; 17,8; 50,1; 50,6; 63,3; 97,0; 111,9; 119,9; 127,6; 128,7; 131,4; 148,9; 152,2; 156,1; 165,8.

Talište: 237,0 °C do 239,0 °C

*3.6.3.1.5. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-furil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**5**)*

Općim postupkom dobiveno je 39,2 g (iskorištenje 83 %) spoja **5** u obliku sivih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,60

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3317, 3119, 2955, 1708, 1673, 1638, 1505, 1433, 1381, 1340, 1315, 1277, 1238, 1221, 1189, 1152, 1088, 1013.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,23 (3H, s, CH_3); 3,57 (3H, s, OCH_3); 5,20 (1H, d, J=3,4, CH); 6.10 (1H, d, J=3,1, arom.); 6,34 do 6,36 (1H, m, arom.); 7,55 (1H, d, J=0,9, arom.); 7,78 (1H, br s, NH); 9,27 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,77; 47,64; 50,88; 96,57; 105,30; 110,37; 142,21; 149,66; 152,41; 155,83; 165,50.

Talište: 229,5 °C do 231,5 °C

*3.6.3.1.6. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-tienil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**6**)*

Općim postupkom dobiveno je 40,4 g (iskorištenje 80 %) spoja **6** u obliku sivih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}50$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3351, 3218, 3111, 2947, 2813, 1692, 1642, 1526, 1499, 1454, 1428, 1380, 1316, 1302, 1231, 1202, 1187, 1160, 1118, 1036.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,24 (3H, s, C**H**$_3$); 3,60 (3H, s, OC**H**$_3$); 5,43 (1H, d, *J*=3,4, C**H**); 6,91 do 6,95 (2H, m, arom.); 7,35 (1H, dd, J_1=1,0, J_2=4,9, arom.); 7,93 (1H, br s, N**H**); 9,35 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,77; 49,37; 50,92; 99,46; 123,62; 124,68; 126,79; 148,78; 148,96; 152,30; 165,55.

Talište: 225,5 °C do 227,0 °C

*3.6.3.1.7. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(5-brom-2-tienil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**7**)*

Općim postupkom dobiveno je 57,6 g (iskorištenje 87 %) spoja **7** u obliku blijedo-žutih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}58$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3240, 3115, 2953, 1712, 1678, 1655, 1528, 1463, 1433, 1386, 1343, 1286, 1241, 1229, 1189, 1154, 1094, 1049.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,.23 (3H, s, C**H**$_3$); 3,62 (3H, s, OC**H**$_3$); 5,34 (1H, d, *J*=3.4, C**H**); 6,73 (1H, d, *J*=3,7, arom.); 7,05 (1H, d, *J*=3,8, arom.); 7,96 (1H, br s, N**H**); 9.42 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,8; 49,6; 51,1; 99,9; 109,9; 124,4; 130,1; 149,6; 150,5; 152,2; 165,4.

Talište: 185,0 °C do 187,0 °C

*3.6.3.1.8. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**8**)*

Općim postupkom dobiveno je 50,0 g (iskorištenje 81 %) spoja **8** u obliku blijedo-žutih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,51

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3444, 3313, 3128, 2970, 1629, 1490, 1456, 1435, 1343, 1314, 1277, 1227, 1191, 1144, 1100, 1014.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,13 (3H, d, J=5,7, $CH_2(C\mathbf{H}_3)_2$); 1,15 (3H, d, J=5,9, $CH_2(C\mathbf{H}_3)_2$);, 3,53 (3H, s, $OC\mathbf{H}_3$); 4,08 do 4,18 (1H, m, $C\mathbf{H}(CH_3)_2$); 5,14 (1H, d, J=3,5, C**H**); 7,23 do 7,26 (2H, m, arom.); 7,39 do 7,42 (2H, m, arom.); 7,80 (1H, br s, N**H**); 8,95 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 19,0; 19,2; 27,1; 51,0; 53,1; 97,6; 128,1; 128,5; 131,9; 143,5; 152,2; 157,1; 165,7.

Talište: 176,0 °C do 177,5 °C

*3.6.3.1.9. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(2-tienil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**9**)*

Općim postupkom dobiveno je 46,5 g (iskorištenje 83 %) spoja **9** u obliku blijedo-žutih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,56

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3467, 3280, 3112, 2961, 1683, 1626, 1526, 1448, 1434, 1409, 1370,1344, 1312, 1278, 1233, 1221, 1192, 1174, 1138, 1122, 1098, 1031.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,10 (3H, d, J=2,3, $C\mathbf{H}_3$); 1,13 (3H, d, J=2,4, $C\mathbf{H}_3$); 3,59 (3H, s, $OC\mathbf{H}_3$); 4,08 do 4,17 (1H, m, $C\mathbf{H}(CH_3)_2$); 5,41 (1H, d, J=3,7, C**H**); 6,73 do 6,97 (2H, m, arom.); 7,35 (1H, dd, J_1=1,2, J_2=5,0, arom.); 7,89 (1H, d, J=1,7, N**H**); 9,02 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,85; 18,98; 26,97; 49,17; 51,05; 98,56; 123,75; 124,71; 126,79; 148,69; 152,74; 157,11; 165,44.

Talište: 235,0 °C do 237,0 °C

*3.6.3.1.10. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**10**)*

Općim postupkom dobiveno je 51,9 g (iskorištenje 88 %) spoja **10** u obliku svijetlo-žutih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}43$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3479, 3325, 3252, 3125, 2962, 1718, 1703, 1652, 1606, 1583, 1557, 1463, 1377, 1349, 1319, 1287, 1223, 1173, 1142, 1089, 1014.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,74 (3H, t, *J*=6,0, $CH_2C\mathbf{H}_3$); 2,31 (3H, s, $C\mathbf{H}_3$); 3,69 do 3,80 (2H, m, $C\mathbf{H}_2CH_3$); 5,29 (1H, d, *J*=3.3, C**H**); 7,52 (1H, d, *J*=8,7, arom.); 7,58 do 7,61 (1H, m, arom.); 7.90 (1H, br s, N**H**); 8,21 do 8,24 (2H, m, arom.); 9,38 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,37; 19,32; 27,64; 54,11; 69,92; 98,36; 123,78; 124,34; 127,77; 128,13; 147,2; 152,18; 158,09; 165,55.

Talište: 212,5 °C do 214,5 °C

*3.6.3.1.11. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**11**)*

Općim postupkom dobiveno je 56,0 g (iskorištenje 95 %) spoja **11** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}53$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3368, 3228, 3118, 2982, 2927, 1706, 1651, 1594, 1574, 1476, 1431, 1390, 1379, 1365, 1331,1286, 1268, 1227, 1187, 1149, 1122, 1112, 1091, 1023.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,10 (3H, t, *J*=7,1, $OCH_2C\mathbf{H}_3$); 2,28 (3H, s, $C\mathbf{H}_3$); 3,93 do 4,08 (2H, m, $OC\mathbf{H}_2CH_3$); 5,18 (1H, d, *J*=3,2, C**H**); 7.21 do 7,27 (2H, m, arom.); 7,30 do 7,40 (2H, m, arom.); 7,81 (1H, d, *J*=2,2, N**H**); 9,23 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 14,04; 17,84; 53,65; 59,30; 98,64; 124,92; 126,27; 127,25; 130,47; 132,94; 147,26; 148,96; 151,97; 165,18.

Talište: 216,0 °C do 218,0 °C

*3.6.3.1.12. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**12**)*

Općim postupkom dobiveno je 47,7 g (iskorištenje 81 %) spoja **12** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,46

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3243, 3118, 2981, 1702, 1648, 1575, 1490, 1461, 1422, 1367, 1323, 1292, 1220, 1182, 1170, 1088, 1026, 1011.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,09 (3H, t, *J*=7,0, $CH_2C\mathbf{H}_3$); 2.24 (3H, s, $C\mathbf{H}_3$); 3,95 (2H, q, *J*=14,1, $C\mathbf{H}_2CH_3$),; 5,13 (1H, d, *J*=2,8, C**H**); 7,23 (2H, d, *J*=8,5, arom.); 7,37 (2H, d, *J*=8,5, arom.); 7,77 (1H, br s, N**H**); 9,24 (1H, br s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 14,49; 18,20; 54,04; 59,65; 99,60; 128,69; 132,29; 144,28; 148,97; 152,38; 165,71.

Talište: 230,0 °C do 232,0 °C

*3.6.3.1.13. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**13**)*

Općim postupkom dobiveno je 51,9 g (iskorištenje 85 %) spoja **13** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,60

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3353, 3228, 3113, 2979, 1697, 1639, 1572, 1454, 1369, 1321, 1299, 1255, 1227, 1145, 1096, 1027.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,99 (3H, *t*, *J*=7,1, $CH_2C\mathbf{H}_3$); 2,31 (3H, s, $C\mathbf{H}_3$); 3,89 (2H, q, *J*=14,1, $C\mathbf{H}_2CH_3$); 5,64 (1H, d, *J*=2,7, C**H**); 7,08 do 7,33 (3H, m, arom.); 7,40 (1H, d, *J*=7,6, arom.); 7,71 (1H, br s, N**H**); 9,28 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 14,53; 17,91; 50,89; 99,04; 114,76; 128,28; 141,0; 148,88; 152,24; 165,86.

Talište: 208,0 °C do 210,0 °C

3.6.3.1.14. *5-Etoksikarbonil-6-n-propil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**14**)*

Općim postupkom dobiveno je 46,7 g (iskorištenje 81 %) spoja **14** u obliku bezbojnih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,51

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3443, 3347, 3248, 3116, 3037, 2983, 2961, 2930, 2903, 2870, 1703, 1649, 1598, 1464, 1425, 1362, 1347, 1324, 1311, 1289, 1269, 1229, 1214, 1181, 1172, 1155, 1144, 1129, 1097, 1018.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,91 (3H, t, J=7,3, $CH_2CH_2C\mathbf{H}_3$);, 1,10 (3H, t, J=7,1, $CH_2C\mathbf{H}_3$); 1,50 do 1,62 (2H, m, $CH_2C\mathbf{H}_2CH_3$); 2,63 (2H, t, J=7,5, $C\mathbf{H}_2CH_2CH_3$); 3,98 (2H, q, J=14,1, $C\mathbf{H}_2CH_3$); 5,15 (1H, d, J=3,3, C**H**); 7,22 do 7,25 (m, 2H, arom,); 7,30 do 7,34 (m, 3H, arom,); 7,27 (br s, N**H**); 9,17 (s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 13,84; 21,64; 32,32; 53,95; 59,22; 99,05; 126,21; 127,26; 128,38; 144,88; 152,36; 159,76; 165,08.

Talište: 138,0 °C do 140,0 °C

*3.6.3.1.15. 5-Etoksikarbonil-6-fenil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**15**)*

Općim postupkom dobiveno je 51,6 g (iskorištenje 80 %) spoja **15** u obliku bezbojnih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,52

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3384, 3309, 3224, 3116, 3058, 3031, 3006, 2988, 2979, 2960, 2934, 2902, 1703, 1667, 1637, 1600, 1494, 1473, 1456, 1445, 1413, 1396, 1372, 1350, 1335, 1291, 1281, 1267, 1247, 1187, 1159, 1130, 1099, 1030, 1014.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,71 (3H, t, J=7,1, $CH_2C\mathbf{H}_3$); 3,71 (2H, q, J=14,2, $C\mathbf{H}_2CH_3$); 5,24 (1H, d, J=3,4, C**H**); 7,27 do 7,31 (3H, m, arom,); 7,36 do 7,42 (7H, m, arom,); 7,85 (1H, d, J=2,2, N**H**); 9,28 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 13,34; 54,13; 59,04; 100,04; 126,28; 127,38; 127,69; 128,31; 128,50; 135,05; 144,38; 148,92; 152,10; 165,08.

Talište: 157,0 °C do 159,0 °C

*3.6.3.1.16. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on **(16)***

Općim postupkom dobiveno je 50,5 g (iskorištenje 83 %) spoja **16** u obliku svijetlo-žutog praha.

TLC: $R_F = 0,46$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3243, 3115, 2983, 2834, 1723, 1702, 1650, 1615, 1584, 1515, 1461, 1461, 1440, 1385, 1348, 1309, 1277, 1257, 1224, 1178, 1147, 1109, 1031.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,00 (3H, d, *J*=6,2, CH_3); 1,16 (3H, d, *J*=6,2, CH_3); 2,24 (3H, s, CH_3); 3,72 (3H, s, OCH_3); 4,77 do 4,87 (1H, m, $CH(CH_3)_2$),; 5,08 (1H, d, *J*=2,9, CH); 6,87 (2H, d, *J*=8,6, arom,); 7,15 (2H, d, *J*=8,6, arom,); 7,64 (1H, br s, N**H**); 9,12 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,69; 21,65; 53,44; 55,05; 66,26; 99,86; 113,62; 127,45; 137,18; 147,73; 152,14; 158,42; 164,86.

Talište: 223,0 °C do 225,0 °C

*3.6.3.1.17. 5-Benziloksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**17**)*

Općim postupkom dobiveno je 55,2 g (iskorištenje 82 %) spoja **17** u obliku sivih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0,50$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3389, 3222, 3090, 2934, 2819, 1692, 1638, 1511, 1497, 1452, 1429, 1374, 1321, 1293, 1265, 1223, 1183, 1139, 1094, 1024.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,26 (3H, s, C**H**$_3$); 2,27 (3H, s, C**H**$_3$); 5,00 (1H, d, *J*=12,8, C**H**$_2$Ph); 5,06 (1H, d, *J*=12,8, C**H**$_2$Ph); 5,16 (1H, d, *J*=3,1, C**H**); 7,10 do 7,17 (6H, m, arom,); 7,27 do 7,30 (3H, m, arom,); 7,71 (1H, br s, N**H**); 9,24 (1H, s, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,88; 20,67; 53,65; 64,80; 98,93; 126,24; 127,56; 128,27; 128,94; 136,52; 141,79; 149,09; 152,07; 165,12.

Talište: 169,0 °C do 170,0 °C

3.6.3.2. Regeneracija katalizatora $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$

Etanolna matičnica, preostala nakon kristalizacije produkta **11** (Tablica 3), uparena je do suha i isprana tri puta s po 50 ml vruće destilirane vode. Spojeni vodeni ekstrakti isprani su s etil-acetatom kako bi se uklonili potencijalni tragovi organskih spojeva te potom upareni do suha.

3.6.3.3. Istraživanje mehanizma reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$

Kako bi se utvrdila uloga $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, pri optimiranim reakcijskim uvjetima ($x_{[Al(H2O)6](BF4)3}$ = 10 %, temperatura povrata otapala, 24 sata) provedene su sljedeće reakcije s ekvimolarnim udjelom reaktanata (0,1 mol):

a) benzaldehid + urea

b) benzaldehid + metil-acetoacetat

c) metil-acetoacetat + urea

Reakcije su praćene tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ(diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Produktom je rezultirala samo reakcija metil-acetoacetata i uree. Dobiveno je 0,024 g (iskorištenje 15,2 %) spoja **18** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: R_F = 0,59

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3306, 3247, 3118, 2980, 2931, 1704, 1645, 1466, 1436, 1369, 1273, 1234, 1171, 1097, 1028.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,36 (3H, s, **CH_3**); 3,77 (3H, s, C**H_3**); 4,83 (1H, s, C**H**); 5,03 (2H, s, N**H_2**); 10,67 (1H, s, N**H**).

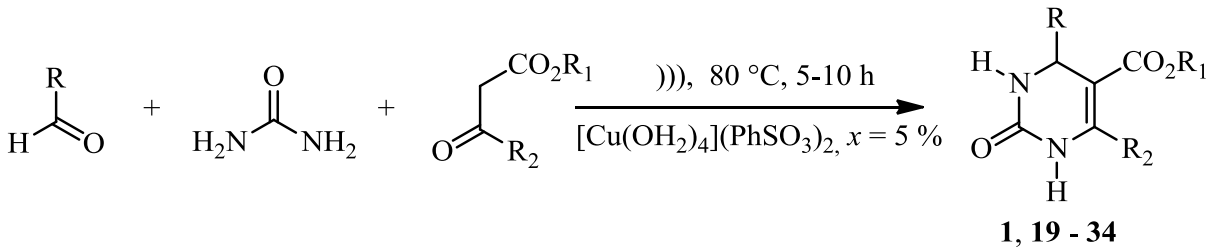
^{13}C-NMR δ/ ppm: 170,1; 153,6; 150,2; 93,7; 52,5; 17,7.

Talište: 157,5 °C do 159,0 °C

3.6.4. **Sinteza 3,4-DHPM primjenom bakrovog(II) besilata tetrahidrata kao katalizatora**

Smjesa uree (9,07 g; 0,15 mol; 1,5 ekv), β-ketoestera (0,1 mol, 1 ekv), supstituiranog benzaldehida (0,1 mol, 1 ekv) i bakrovog(II) besilata tetrahidrata (1,89 g; 0,005 mol; x = 5 %) izložena je djelovanju ultrazvuka na 80 °C do 10 sati, Tablica 4. Reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ(diklormetan, metanol) = 9 : 1. Nastalom vrućem talogu je dodan 96%-tni etanol (60 ml) te je nastala reakcijska smjesa grijana na temperaturi povrata do disperzije taloga (5 do 10 h) i ohlađena na sobnu temperaturu. Dobiveni kristali su filtrirani uz vakuum i isprani 96%-tnim etanolom (2 × 5 ml) te osušeni na zraku do konstantne mase.

Tablica 4. Biginellijeva reakcija katalizirana s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ (x = 5 %) uz djelovanje ultrazvuka na 80 °C u uvjetima bez otapala.



1, **19 - 34**

Produkt	R	R_1	R_2
1	fenil	Me	Me
19	fenil	Me	*izo*-Pr
20	*o*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me
21	*m*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me
22	*p*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me
23	*o*-$OCH_3C_6H_4$	Me	*izo*-Pr
24	*p*-$OCH_3C_6H_4$	Me	Me
25	*p*-$OCH_3C_6H_4$	Me	*izo*-Pr
26	*o*-ClC_6H_4	Me	Me
27	*m*-ClC_6H_4	Me	Me
28	*p*-ClC_6H_4	Me	Me
29	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me
30	*m*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me
31	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me
32	2-naftil	Et	Me
33	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	*izo*-Pr
34	*m*-ClC_6H_4	Me	*izo*-Pr

3.6.4.1. Karakterizacija spojeva pripravljenih reakcijom kataliziranom s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$

*3.6.4.1.1. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**1**)*

Dobiveno je 20,0 g (iskorištenje 81 %) spoja **1** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,42$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3334, 3222, 3106, 2951, 2912, 1697, 1668, 1652, 1434, 1415, 1341, 1276, 1239, 1189, 1095.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,25 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,51 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,16 (d, 1H, 4-C**H**, *J*=3,3 Hz); 7,29 do 7,24 (m, 3H, arom.); 7,28 do 7,32 (m, 2H, arom.); 7,76 (s, 1H, N**H**); 9,23 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,2; 51,1; 54,2; 99,4; 126,6; 127,7; 128,8; 145,0; 149,0; 152,6; 166,2.

Talište: 212,0 °C do 214,0 °C

*3.6.4.1.2. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**19**)*

Dobiveno je 22,5 g (iskorištenje 82 %) spoja **19** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,48$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3285, 3233, 3132, 2962, 1684, 1628, 1456, 1433, 1416, 1345, 1316, 1276, 1266, 1228, 1190, 1140, 1099.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,15 (t, 6H, CH(C**H**$_3$)$_2$, *J*=7,1); 3,52 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 4,19 do 4,10 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_2$); 5,16 (d, 1H, C**H**, *J*=3,4 Hz); 7,25 do 7,23 (m, 2H, arom.), 7,35 do 7,30 (m, 2H, arom.); 7,78 (d, 1H, N**H,** *J*=2,6 Hz); 8,92 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 19,1; 19,3; 27,2; 51,1; 53,8; 98,1; 126,3; 127,5; 128,7; 144,7; 152,9; 156,9; 166,0.

Talište: 229,0 °C do 231,0 °C

*3.6.4.1.3. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**20**)*

Dobiveno je 20,1 g (iskorištenje 77 %) spoja **20** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: R_F = 0,55

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3373, 3217, 3103, 2949, 1698, 1645, 1494, 1460, 1432, 1369, 1322, 1298, 1228, 1187, 1095.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,29 (s, 3H, C**H**$_3$); 2,41 (s, 3H, C_6H_4C**H**$_3$); 3,45 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,40 (d, 1H, C**H**, *J*=2,2 Hz); 7,17 do 7,12 (m, 4H, arom.); 7,64 (s, 1H, N**H**); 9,19 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,7; 18,6; 50,3; 50,7; 99,0; 126,5; 127,1; 130,1; 134,6; 143,2; 148,5; 151,6.

Talište: 236,0 °C do 238,0 °C

*3.6.4.1.4. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**21**)*

Dobiveno je 20,6 g (iskorištenje 79 %) spoja **21** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: R_F = 0,47

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3334, 3226, 3109, 2949, 2923, 1699, 1665, 1646, 1478, 1439, 1411, 1344, 1277, 1238, 1190, 1100.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,26 (s, 3H, C**H**$_3$); 2,28 (s, 3H,C_6H_4C**H**$_3$); 3,53 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,12 (d, 1H, C**H**, *J*=2,9 Hz); 7,06 do 7,01 (m, 3H, arom.); 7,22 do 7,17 (m, 1H, arom.); 7,72 (brs, 1H, N**H**); 9,19 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,9; 21,2; 50,8; 53,8; 99,0; 123,3; 126,8; 128,0; 128,4; 137,5; 144,7; 148,6; 152,2.

Talište: 213,5 °C do 215,0 °C

*3.6.4.1.5. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on **(22)***

Dobiveno je 20,4 g (iskorištenje 78 %) spoja **22** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,47$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3443, 3335, 3223, 3110, 2956, 1698, 1668, 1652, 1514, 1469, 1437, 1416, 1344, 1274, 1242, 1186, 1093.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,17 do 1,12 (m, 6H, CH(C**H**$_3$)$_3$); 3,52 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 4,19 do 4,10 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_3$); 5,15 (d, 1H, C**H**, *J*=3,3 Hz); 7,35 do 7,22 (m, 5H, arom.); 7,79 (s, 1H, N**H**); 8,92 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 19,0; 19,2; 27,1; 51,0; 53,7; 98,0; 126,2; 127,4; 128,6; 144,6; 152,8; 156,8; 165,9.

Talište: 200,0 °C do 202,0 °C

*3.6.4.1.6. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(2-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on **(23)***

Dobiveno je 22,9 g (iskorištenje 75 %) spoja **23** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,56$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3406, 3224, 3122, 2959, 2937, 1709, 1692, 1635, 1597, 1585, 1486, 1463, 1441, 1429, 1345, 1313, 1291, 1274, 1239, 1220, 1183, 1109, 1091, 1068, 1029.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,17 (dd, 6H, CH(C**H**$_3$)$_2$); J_1=7,0 Hz, J_2=7,0); 3,47 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 3,80 (s, 3H, OC**H**$_3$); 5,49 (d, 1H, C**H**, *J*=2,7 Hz); 7,06 do 6,84 (m, 4H, arom.); 7,21 (t, 1H, N**H,** *J*=7,1 Hz); 8,54 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,7; 19,1; 26,9; 49,0; 50,3; 55,1; 96,4; 111,1; 119,9; 126,4; 128,3; 131,0; 152,4; 156,3; 156,5.

Talište: 239,0 °C do 241,0 °C

*3.6.4.1.7. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**24**)*

Dobiveno je 22,4 g (iskorištenje 81 %) spoja **24** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,48$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3248, 3115, 2956, 1723, 1713, 1687, 1654, 1614, 1514, 1461, 1436, 1344, 1278, 1239, 1177, 1098, 1031.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,23 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,51 (s, 3H,C_6H_4OC**H**$_3$); 3,71 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,09 (d, 1H, C**H**, *J*=3,3 Hz); 6,87 (d, 2H, arom., *J*=8,7 Hz); 7,14 (d, 2H, arom., *J*=8,7 Hz); 7,67 (brs, 1H, N**H**); 9,17(s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,2; 50,2; 52,6; 54,5; 98,7; 113,2; 126,8; 136,3; 147,8; 151,6; 157,9; 165,3.

Talište: 195,0 °C do 197,0 °C

*3.6.4.1.8. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**25**)*

Dobiveno je 24,3 g (iskorištenje 80 %) spoja **25** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,46$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3341, 3225, 3138, 2973, 2946, 2897, 1715, 1698, 1629, 1608, 1586, 1510, 1493, 1460, 1427, 1369, 1344, 1316, 1269, 1241, 1222, 1181, 1169, 1138, 1111, 1086, 1067, 1018.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,13 (d, 3H, CH(C**H**$_3$)$_2$, *J*=7,2 Hz); 1,16 (d, 3H, CH(C**H**$_3$)$_2$, *J*=7,3 Hz); 3,51 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 3,71 (s, 3H, C_6H_4OC**H**$_3$); 4,18 do 4,09 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$); 5,10 (d, 1H, C**H**, *J*=3,3 Hz); 6,88 (d, 2H, arom., *J*=8,6 Hz); 7,15 (d, 2H, arom., *J*=8,6 Hz); 7,70 (d, 1H, N**H,** *J*=2,8 Hz); 8,87 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,8; 19,1; 26,9; 50,8; 53,0; 54,9; 98,1; 113,7; 127,2; 136,6; 152,7; 156,3; 158,4.

Talište: 173,5 °C do 175,0 °C

*3.6.4.1.9. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**26**)*

Dobiveno je 23,3 g (iskorištenje 83% %) spoja **26** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: R_F = 0,46

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3368, 3220, 3099, 2948, 1702, 1644, 1572, 1458, 1433, 1372, 1326, 1301, 1256, 1228, 1188, 1097.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,30 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,50 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,60 (d, 1H, C**H**, *J*=3,0 Hz); 7,28 do 7,25 (m, 1H, arom.); 7,33 do 7,30 (m, 2H, arom.); 7,40 (d, 1H, arom., *J*=7,6 Hz); 7,69 (brs, 1H, N**H**); 7,29 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,0; 50,9; 51,6; 97,9; 127,9; 128,8; 129,3; 129,6; 131,8; 141,7; 149,6; 151,6; 165,6.

Talište: 251,0 °C do 253,0 °C

*3.6.4.1.10. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**27**)*

Dobiveno je 25,5 g (iskorištenje 91 %) spoja **27** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: R_F = 0,44

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3352, 3303, 1713, 1675, 1656, 1638, 1594, 1575, 1476, 1436, 1342, 1276, 1238, 1193, 1141, 1093.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,27 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,55 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,17 (d, 1H, C**H**, *J*=3,1 Hz); 7,26 do 7,19 (m, 2H, arom.); 7,40 do 7,31 (m, 2H, arom.); 7,82 (brs, 1H, N**H**); 9,31 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,9; 50,9; 53,4; 98,4; 124,9; 126,1; 127,3; 130,5; 133,0; 147,0; 149,3; 152,0.

Talište: 241,0 °C do 243,0 °C

*3.6.4.1.11. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**28**)*

Dobiveno je 23,9 g (iskorištenje 85 %) spoja **28** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,46$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3366, 3108, 2948, 1716, 1690, 1636, 1456, 1432, 1415, 1301, 1228, 1089.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,25 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,54 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,16 (d, 1H, C**H**, *J*=2,5 Hz); 7,24 (d, 2H, arom., *J*=8,2 Hz); 7,36(d, 2H, arom., *J*=8,2 Hz); 7,58 (s, 1H, N**H**); 9,04 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,5; 50,3; 53,1; 98,6; 127,8; 128,0; 131,5; 143,4; 148,5; 151,6.

Talište: 198,5 °C do 200,5 °C

*3.6.4.1.12. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**29**)*

Dobiveno je 23,6 g (iskorištenje 81 %) spoja **29** u obliku svijetlo-žutih kristalića.

TLC: $R_F = 0,50$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3480, 3440, 3364, 3301, 3116, 2953, 1701, 1673, 1608, 1594, 1531, 1435, 1369, 1325, 1306, 1259, 1227, 1192, 1157, 1093.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 6H, CH(C**H**$_3$)$_3$); 3,52 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 4,19 do 4,10 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_3$); 5,15 (d, 1H, C**H**, *J*=3,3 Hz); 7,35 do 7,22 (m, 5H, arom.); 7,79 (s, 1H, N**H**); 8,92 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 19,0; 19,2; 27,1; 51,0; 53,7; 98,0; 126,2; 127,4; 128,6; 144,6; 152,8; 156,8; 165,9.

Talište: 205,0 °C do 207,0 °C

*3.6.4.1.13. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**30**)*

Dobiveno je 24,2 g (iskorištenje 83 %) spoja **30** u obliku svijetlo-žutih kristalića.

TLC: $R_F = 0,44$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3439, 3358, 3219, 3094, 2959, 1703, 1695, 1643, 1536, 1458, 1435, 1373, 1348, 1326, 1301, 1268, 1230, 1192, 1143, 1098.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,28 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,54 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,31 (brs, 1H, C**H**); 7,69 do 7,64 (m, 2H, arom.); 7,92 (s, 1H, N**H**); 8,18 do 8,09 (m, 2H, arom.); 9,39 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,9; 50,9; 53,4; 98,1; 120,8; 122,3; 130,2; 132,9; 146,7; 147,6; 149,6; 151,8; 165,6.

Talište: 274,0 °C do 276,0 °C

*3.6.4.1.14. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**31**)*

Dobiveno je 27,4 g (iskorištenje 94 %) spoja **31** u obliku svijetlo-žutih kristalića.

TLC: $R_F = 0,41$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3367, 3223, 3115, 3087, 2969, 2950, 1716, 1693, 1606, 1597, 1517, 1456, 1435, 1413, 1355, 1328, 1313, 1299,1266, 1228, 1190, 1096.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,28 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,54 (s, 3H, COOC**H**$_3$); 5,28 (s, 1H, C**H**); 7,50 (d, 2H, arom., J=8,1 Hz); 7,90 (s, 1H, N**H**); 8,20 (d, 2H, arom., J=8,1 Hz); 9,37 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,1; 51,0; 53,7; 98,1; 124,0; 127,7; 146,9; 149,8; 152,0; 165,7.

Talište: 236,5 °C do 238,5 °C

*3.6.4.1.15. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(2-naftil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**32**)*

Dobiveno je 27,8 g (iskorištenje 90 %) spoja **32** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,46$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3223, 3106, 2979, 2932, 1703, 1650, 1509, 1469, 1429, 1390, 1379, 1366, 1322, 1285, 1227, 1140, 1127, 1087.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,07 (t, 3H, $COOCH_2C\mathbf{H}_3$, J=7,1 Hz); 2,31 (s, 3H, $C\mathbf{H}_3$); 3,97 (q, 2H, $COOC\mathbf{H}_2CH_3$, J=14,1 Hz); 5,35 (d, 1H, C**H**, J=2,6 Hz); 7,50 do 7,46 (m, 3H, arom.); 7,70 (s, 1H, N**H**); 7,91 do 7,88 (m, 4H, arom.); 9,27 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 14,2; 18,0; 54,5; 59,3; 99,2; 124,7; 125,0; 126,0; 126,4; 127,6; 128,0; 128,5; 132,5; 132,8; 142,3; 148,7; 152,3; 165,5.

Talište: 196,0 °C do 198,0 °C

*3.6.4.1.16. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**33**)*

Dobiveno je 29,1 g (iskorištenje 91 %) spoja **33** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,62$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3479, 3440, 3364, 3303, 3146, 2961, 1696, 1675, 1632, 1594, 1532, 1437, 1368, 1308, 1224, 1195, 1103.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,14 (d, 3H, $\mathbf{H}_3CCHCH_3$, J = 6,9 Hz); 1,19 (d, 3H, $H_3CCHC\mathbf{H}_3$, J = 7,0 Hz); 3,38 (s, 3H, $OC\mathbf{H}_3$); 4,10 do 4,19 (m, 1H, $C\mathbf{H}(CH_3)_2$); 5,79 (d, 1H, 4-C**H**, J = 2,9 Hz); 7,53 (d, 2H, arom,, J = 8,1 Hz); 7,66 do 7,77 (m, 2H, arom,); 7,83 (br s, 1H, N**H**); 7,87 (t, 1H, arom,, J = 7,2 Hz); 9,10 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,5; 18,8; 26,9; 49,1; 50,9; 97,1; 123,9; 128,5; 132,6; 134,1; 139,1; 147,5; 151,8; 157,4; 165,1.

Talište: 206,0 °C do 208,0 °C

*3.6.4.1.17. 5-Metoksikarbonil-6-izopropil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**34**)*

Dobiveno je 30,3 g (iskorištenje 98 %) spoja **34** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: $R_F = 0,57$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3296, 3232, 3131, 2961, 2873, 1687, 1633, 1473, 1459, 1433, 1346, 1318, 1252, 1229, 1190, 1102.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,16 (t, 6H, CH(C**H**$_3$)$_2$), J = 7,1 Hz); 3,55 (s, 3H, OC**H**$_3$); 4,12 do 4,21 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_2$); 5,19 (d, 1H, 4-C**H**, J = 3,2 Hz); 7,20 (d, 1H, arom., J = 7,3 Hz); 7,28 do 7,41 (m, 3H, arom.); 7,88 (br s, 1H, N**H**); 9,02 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,9; 19,2; 27,1; 51,0; 53,2; 97,4; 124,8; 126,2; 127,4; 130,6; 133,1; 146,9; 152,6; 157,4; 165,7.

Talište: 170,0 °C do 171,0 °C

3.6.4.2. Regeneracija katalizatora [Cu(C$_6$H$_5$SO$_3$)$_2$] ×6H$_2$O

Postupak regeneracije katalizatora optimiran je na sintezi spoja **19**. Pritom su razvijena dva načina regeneracije katalizatora: postupak A i postupak B.

3.6.4.2.1. Postupak A

Etanolna matičnica preostala nakon filtritranja produkta **19** uparena je do suha, talogu je dodana voda (50 ml) te je nastala reakcijska smjesa grijana na temperaturi povrata 12 sati. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, smeđi, smolasti talog odvojen je od plave matičnice filtriranjem uz vakuum, dok je matičnica uparena do suha. Kao talog dobivena je smjesa regeneriranog katalizatora u obliku heksahidrata i suviška uree (4,26 g) te je korištena kao katalizator u sljedećoj reakciji s tim da je sljedeća reakcija započeta s 1 ekvivalentom uree.

3.6.4.2.2. Postupak B

Etanolna matičnica preostala nakon filtritranja produkta **19** uparena je do suha, talogu je dodana voda (50 ml) i stehiometrijska količina benzensulfonske kiseline (0,01 mol, 1,58 g). Reakcijska smjesa grijana je na temperaturi povrata otapala 12 sati. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, smeđi, smolasti talog odvojen je od plave matičnice filtriranjem uz vakuum, dok je matičnica ekstrahirana s etil-acetatom (3 × 20 ml) kako bi se uklonila organska onečišćenja. Matičnica je potom uparena azeotropno s toluenom do suha. Kao talog dobivena je smjesa regeneriranog katalizatora u obliku heksahidrata i suviška uree (5,40 g) te je korištena kao katalizator u sljedećoj reakciji s tim da je sljedeća reakcija započeta s 1 ekvivalentom uree.

3.6.4.3. Istraživanje mehanizma reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2] \times 4H_2O$

Kako bi se utvrdila uloga $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$, pri optimiranim reakcijskim uvjetima ($x_{[Cu(C6H5SO3)2]\times 4H2O}$ = 5 %, 80 °C, ultrazvuk, ~ 10 sati) provedene su sljedeće reakcije s ekvimolarnim udjelom reaktanata (0,1 mol):

a) benzaldehid + urea
b) benzaldehid + metil-acetoacetat
c) metil-acetoacetat + urea

Reakcije su praćene tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ(diklormetan, metanol) = 9 : 1. Produktom je rezultirala samo reakcija benzaldehida i uree. Dobiveno je 0,73g (iskorištenje 43,9 %) spoja **35** u obliku bezbojnih kristalića.

TLC: R_F = 0,49

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3463, 3343, 3313, 1649, 1534, 1493, 1447, 1374, 1312, 1266, 1229, 1157, 1091, 1054.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 6,0 (s, 4H, N**H**); 6,79 (s, 1H, C**H**); 7,33 (m, 5H, arom).

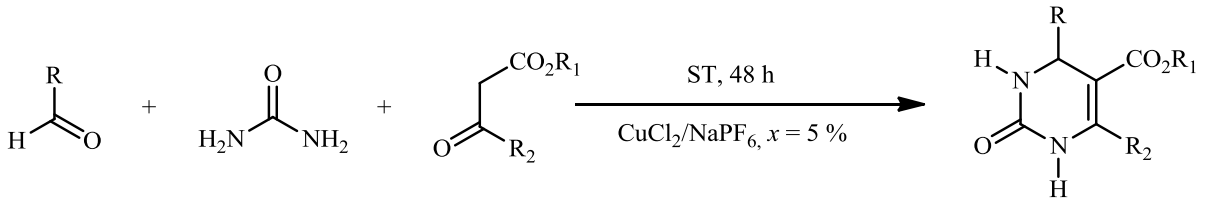
^{13}C-NMR δ/ ppm: 72,5; 125,9; 126,7; 128,5; 144,4; 162,7.

Talište: 175,0 °C do 176,5 °C

3.6.5. **Sinteza spojeva 36 do 50**

Spojevi **36** do **50** nisu sintetizirani prije opisanim reakcijskim protokolima, već novom metodom u kojoj je otopini odgovarajućeg aldehida (0,2 mol, 1 ekv) dodana urea (1,8 g, 0,3 mol, 1,5 ekv), β-ketoester (0,2 mol, 1 ekv) i katalizator [smjesa bakrovog(II) klorida, $CuCl_2$, i natrijevog heksafluorfosfata, $NaPF_6$, (x = 5 % obzirom na $CuCl_2$)], Tablica 5. Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom 48 sati i praćena tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1. Potom je reakcijskoj smjesi dodan 96 %-tni etanol te je reakcijska smjesa miješana do disperzije taloga. Otopina je filtrirana uz vakuum, a dobiveni kristali osušeni do konstantne mase.

Tablica 5. Biginellijeva reakcija katalizirana sa smjesom $CuCl_2$ i $NaPF_6$ (x = 5 %) na sobnoj temperaturi tijekom 48 sati.



36 - 50

Produkt	R	R_1	R_2
36	*o*-ClC_6H_5	Me	Me
37	*o*-$OCH_3C_6H_5$	Me	Me
38	Ph	Et	Me
39	Ph	*izo*-Pr	Me
40	*p*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me
41	*m*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me
42	*o*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me
43	Ph	benzil	Me
44	Ph	*tert*-Bu	Me
45	*p*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me
46	*m*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me
47	*o*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me
48	Me	Me	Me
49	$C_{14}H_9$	Me	Me
50	benzil	Me	Me

3.6.5.1. Karakterizacija spojeva pripravljenih reakcijom kataliziranom s $CuCl_2/NaPF_6$

*3.6.5.1.1. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**36**)*

Općim postupkom dobiveno je 4,4 g (iskorištenje 79 %) spoja **36** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}46$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3368, 3220, 3099, 2947, 1702, 1644, 1572, 1458, 1433, 1372, 1326, 1301, 1256, 1228, 1188, 1097, 1039.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,32 (s, 3H, C**H$_3$**); 3,50 (s, 3H, –COOC**H$_3$**); 5,64 (s, 1H, –C**H**); 7,24 do 7,32 (m, 3H, arom.); 7,40 (s, 1H, arom.); 7,72 (s, 1H, N**H**); 9,29 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,7; 50,7; 51,4; 97,7; 127,8; 128,7; 129,1; 129,5; 131,7; 141,5; 149,5; 151,4; 165,5.

Talište: 251,0 °C do 253,0 °C

*3.6.5.1.2. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**37**)*

Općim postupkom dobiveno je 4,2 g (iskorištenje 76 %) spoja **37** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}55$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3262, 3109, 3024, 2952, 2838, 1701, 1644, 1599, 1589, 1487, 1465, 1427, 1380, 1337, 1319, 1287, 1275, 1243, 1219, 1184, 1102, 1084, 1051, 1028.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,32 (s, 3H, C**H$_3$**); 3,72 (s, 3H, OC**H$_3$**); 4,40 (s, 3H, –COOC**H$_3$**); 5,58 (d, 1H, –C**H**, J = 2,8); 7,24 do 7,27 (m, 4H, arom.); 7,34 (s, 1H, N**H**); 9,23 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,1; 49,6; 50,9; 56,0; 98,1; 112,0; 120,7; 127,3; 129,1; 132,0; 149,4; 152,7; 157,2.

Talište: 279,5 °C do 281,0 °C

*3.6.5.1.3. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**38**)*

Općim postupkom dobiveno je 4,4 g (iskorištenje 85 %) spoja **38** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,53

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3245, 3117, 2980, 1726, 1701, 1650, 1465, 1421, 1387, 1368, 1341, 1314, 1291, 1272, 1222, 1181, 1147, 1091, 1028.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,09 (t, 3H, $CH_2C\mathbf{H_3}$, J = 7,0); 2,26 (s, 3H, $C\mathbf{H_3}$); 3,98 (q, 2H, $C\mathbf{H_2}CH_3$, J = 14,0); 5,17 (d, 1H, –C**H**, J = 2,2); 7,24 do 7,27 (m, 3H, arom.); 7,20 do 7,34 (m, 2H, arom.); 7,76 (s, 1H, N**H**); 9,22 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 14,2; 17,9; 54,1; 59,3; 99,4; 126,4; 126,5; 127,4; 128,5; 128,6; 145,0; 148,5; 152,4; 165,5.

Talište: 199,0 °C do 200,5 °C

*3.6.5.1.4. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**39**)*

Općim postupkom dobiveno je 4,1 g (iskorištenje 74 %) spoja **39** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: R_F = 0,48

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3245, 3117, 2982, 1702, 1647, 1465, 1421, 1386, 1374, 1342, 1314, 1286, 1225, 1181, 1144, 1110, 1086.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,99 (d, 3H, $CH(C\mathbf{H_3})_2$, J = 6,1); 1,31 (d, 3H, $CH(C\mathbf{H_3})_2$, J = 6,1); 2,21 (s, 3H, $C\mathbf{H_3}$); 4,79 do 4,87 (m, 1H, $C\mathbf{H}(CH_3)_2$); 5,16 (d, 1H, –C**H**, J = 1,2); 7,19 do 7,49 (m, 5H, arom.); 7,50 (s, 1H, N**H**); 8,93 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,1; 21,9; 22,2; 54,7; 66,8; 100,3; 126,8; 127,6; 128,7; 145,5; 148,3; 152,5; 165,3.

Talište: 196,5 °C do 197,5 °C

*3.6.5.1.5. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**40**)*

Općim postupkom dobiveno je 1,7 g (iskorištenje 28 %) spoja **40** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0,47$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3248, 3121, 2981, 2937, 1725, 1706, 1650, 1603, 1509, 1467, 1385, 1314, 1290, 1225, 1181, 1162, 1146, 1089.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,98 (d, 3H, CH(C**H$_3$**)$_2$, J = 6,2); 1,16 (d, 3H, CH(C**H$_3$**)$_2$, J = 6,2); 2,25 (s, 3H, C**H$_3$**); 4,75 do 4,87 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_2$); 5,13 (d, 1H, –C**H**, J = 3,0); 7,12 do 7,18 (m, 2H, arom.); 7,24 do 7,29 (m, 2H, arom.); 7,72 (s, 1H, N**H**); 9,19 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,0; 21,7; 22,0; 53,7; 66,6; 99,6; 115,2; 115,5; 128,6; 141,5; 148,6; 152,2; 160; 153,2; 165,0.

Talište: 148,0 °C do 150,0 °C

*3.6.5.1.6. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(3-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**41**)*

Općim postupkom dobiveno je 2,7 g (iskorištenje 46 %) spoja **41** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0,49$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3247, 3108, 2975, 2935, 1709, 1650, 1612, 1593, 1486, 1466, 1451, 1434, 1382, 1370, 1320, 1290, 1257, 1223, 1183, 1141, 1111, 1092.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,01 (d, 3H, CH(C**H$_3$**)$_2$, J = 6,2); 1,16 (d, 3H, CH(C**H$_3$**)$_2$, J = 6,2); 2,25 (s, 3H, C**H$_3$**); 4,84 do 4,86 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_2$); 5,17 (d, 1H, –C**H**, J = 3,3); 6,98 do 7,01 (m, 2H, arom.); 7,08 do 7,09 (m, 1H, arom.); 7,50 (s, 1H, N**H**); 8,93 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,7; 21,4; 21,7; 53,6; 66,4; 98,9; 113,0; 114,0; 122,2; 130,4; 147,8; 148,7; 151,9; 160,5; 163,7; 164,7.

Talište: 201,0 °C do 202,5 °C

*3.6.5.1.7. 5-Izopropoksikarbonil-6-metil-4-(2-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**42**)*

Općim postupkom dobiveno je 1,9 g (iskorištenje 33 %) spoja **42** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0,53$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3244, 3103, 2980, 2937, 1712, 1699, 1654, 1614, 1589, 1486, 1460, 1385, 1370, 1349, 1322, 1284, 1265, 1235, 1175, 1097, 1035.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 0,89 (d, 3H, CH(C**H**$_3$)$_2$, J = 6,2); 1,13 (d, 3H, CH(C**H**$_3$)$_2$, J = 6,2); 2,26 (s, 3H, C**H**$_3$); 4,76 do 4,78 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_2$); 5,46 (d, 1H, –C**H**, J = 2,7); 7,07 do 7,14 (m, 2H, arom.); 7,25 do 7,27 (m, 2H, arom.); 7,37 (s, 1H, N**H**); 8,01 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,6; 21,2; 21,6; 48,6; 97,7; 115,3; 124,4; 129,1; 131,8; 148,7; 151,4; 157,6; 160,9; 164,4.

Talište: 214,0 °C do 216,0 °C

*3.6.5.1.8. 5-Benziloksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**43**)*

Općim postupkom dobiveno je 2,47 g (iskorištenje 38 %) spoja **43** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0,53$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3357, 3222, 3115, 2979, 1705, 1687, 1637, 1496, 1456, 1424, 1379, 1322, 1294, 1266, 1224, 1138, 1105, 1084, 1027.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,22 (s, 3H, C**H**$_3$); 3,94 do 4,01 (m, 2H, -C**H**$_2$C$_6$H$_5$); 4,15 (d, 1H, –C**H**, J = 2,7); 6,08 do 6,09 (m, 2H, arom.); 6,15 do 6,17 (m, 3H, arom.); 6,20 do 6,22 (m, 5H, arom.); 6,55 (s, 1H, N**H**); 8,04 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,8; 54,0; 64,8; 98,9; 126,3; 127,2; 127,5; 127,6; 128,2; 128,3; 128,4; 136,5; 144,7; 149,1; 152,0; 165,1.

Talište: 168,0 °C do 169,0 °C

*3.6.5.1.9. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**44**)*

Općim postupkom dobiveno je 4,7 g (iskorištenje 82 %) spoja **44** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}56$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3234, 3102, 2980, 2935, 1703, 1678, 1650, 1457, 1433, 1383, 1368, 1320, 1298, 1272, 1239, 1169, 1120, 1094, 1028.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,28 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$); 2,22 (s, 3H, C**H**$_3$); 5,08 (s, 1H, –C**H**); 6,97 do 7,32 (m, 5H, arom.); 7,67 (s, 1H, N**H**); 9,08 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,6; 27,7; 54,3; 79,0; 100,4; 126,2; 126,3; 127,1; 127,2; 128,2; 144,9; 147,2; 152,1; 164,7.

Talište: 212,0 °C do 213,5 °C

*3.6.5.1.10. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**45**)*

Općim postupkom dobiveno je 4,6 g (iskorištenje 76 %) spoja **45** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}43$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3358, 3227, 3115, 2979, 2928, 2813, 1694, 1642, 1513, 1496, 1445, 1430, 1391, 1379, 1366, 1318, 1262, 1231, 1168, 1139, 1100, 1039.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,31 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$); 2,20 (s, 3H, C**H**$_3$); 2,26 (s, 3H, C$_6$H$_4$-C**H**$_3$); 5,09 (d, 1H, –C**H**, J = 2,9); 7,08 do 7,13 (m, 4H, arom.); 7,18 (s, 1H, N**H**); 8,59 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,6; 20,6; 27,8; 53,9; 79,0; 100,7; 126,1; 128,8; 136,2; 142,0; 147,1; 152,2; 164,8.

Talište: 226,5 °C do 227,5 °C

3.6.5.1.11. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on ***(46)***

Općim postupkom dobiveno je 3,9 g (iskorištenje 65 %) spoja **46** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}40$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3235, 3106, 2979, 2935, 1709, 1702, 1650, 1606, 1489, 1454, 1382, 1367, 1323, 1306, 1295, 1234, 1168, 1118, 1090.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,30 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$); 2,20 (s, 3H, C**H**$_3$); 2,28 (s, 3H, C_6H_4-C**H**$_3$); 5,05 (d, 1H, –C**H**, J = 2,5); 7,01 do 7,06 (m, 3H, arom.); 7,19 do 7,22 (m, 1H, arom.); 7,60 (s, 1H, N**H**); 9,01 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,6; 21,1; 27,8; 54,2; 79,1; 100,6; 123,3; 126,9; 127,7; 128,2; 137,2; 145,0; 147,1; 152,1; 164,8.

Talište: 224,5 °C do 225,5 °C

3.6.5.1.12. 5-tert-Butoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on ***(47)***

Općim postupkom dobiveno je 3,44 g (iskorištenje 57 %) spoja **47** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}53$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3238, 3110, 2972, 2933, 1702, 1677, 1650, 1465, 1393, 1383, 1368, 1353, 1324, 1278, 1246, 1216, 1166, 1121, 1091, 1028.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,17 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$); 2,27 (s, 3H, C**H**$_3$); 2,41 (s, 3H, C_6H_4-C**H**$_3$); 5,36 (s, 1H, –C**H**); 7,03 do 7,32 (m, 4H, arom.); 7,55(s, 1H, N**H**); 9,04 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,5; 18,7; 27,7; 50,9; 78,9; 100,0; 126,3; 127,0; 130,1; 134,7; 142,8; 147,5; 151,6; 164,7.

Talište: 216,0 °C do 217,5 °C

*3.6.5.1.13. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**48**)*

Općim postupkom dobiveno je 0,7 g (iskorištenje 12,5 %) spoja **48** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}39$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3333, 3225, 3107, 2973, 1715, 1687, 1627, 1504, 1475, 1453, 1433, 1381, 1335, 1322, 1308, 1239, 1191, 1163, 1129, 1101, 1079, 1025.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 1,11 (d, 3H, C**H$_3$**, J = 6,0); 2,16 (s, 3H, C**H$_3$**); 3,61 (s, 3H, OC**H$_3$**); 4,14 (brs, 1H, –C**H**); 7,00 (s, 1H, N**H**); 8,78 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,4; 21,0; 23,1; 50,3; 100,3; 147,4; 152,1; 165,6.

Talište: 163,5 °C do 165,0 °C

*3.6.5.1.14. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-antril-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**49**)*

Općim postupkom dobiveno je 3,9 g (iskorištenje 20 %) spoja **49** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}47$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3350, 3226, 3109, 2949, 1693, 1639, 1458, 1430, 1369, 1315, 1304, 1230, 1185, 1157, 1101, 1032.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,14 (s, 3H, C**H$_3$**); 2,96 (s, 3H, OC**H$_3$**); 5,40 (s, 1H, –C**H**); 7,02 (s, 1H, arom.); 7,47 do 7,65 (m, 5H, arom.); 8,07 do 7,10 (m, 2H, arom.); 8,49 do 8,56 (m, 2H, N**H** + arom.); 9,42 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 18,2; 50,5; 50,6; 99,9; 124,7; 125,2; 126,2; 128,2; 128,3; 128,5; 129,2; 129,7; 129,8; 131,5; 135,5; 146,5; 151,0; 166,3.

Talište: 288,5 °C do 290,5 °C

*3.6.5.1.15. 5-Metoksikarbonil-6-metil-4-benzil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**50**)*

Općim postupkom dobiveno je 2,6 g (iskorištenje 50 %) spoja **50** u obliku bijelih igličastih kristalića.

TLC: $R_F = 0{,}50$

IR (KBr) ν/ cm^{-1}: 3442, 3351, 3116, 1712, 1668, 1624, 1465, 1456, 1436, 1297, 1264, 1223, 1153, 1199.

^{1}H-NMR δ/ ppm: 2,50 (s, 3H, C**H$_3$**); 3,23 (s, 3H, OCH_3); 4,71 do 4,75 (m, 1H, –C**H**); 7,06 – 7,08 (m, 2H, C**H$_2$**C_6H_5); 7,14 do 7,23 (m, 2H, arom.); 7,31 do 7,36 (m, 3H, arom.); 8,00 (brs, 1H, N**H**); 8,03 (s, 1H, N**H**).

^{13}C-NMR δ/ ppm: 17,9; 53,7; 111,4; 123,8; 124,5; 126,1; 126,5; 128,2; 129,1; 130,3; 136,9; 137,5; 153,7; 160,2.

Talište: 182,5 °C do 183,4°C

3.7. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti

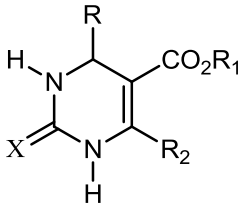
Otopine uzoraka DHPM spojeva pripravljene su u masenoj koncentraciji od 0,5 mg ml^{-1} otapanjem 25 mg uzorka u 50 ml propan-2-ola uz primjenu ultrazvučne kupelji. Njihova analiza provedena je na kolonama Chiralpak AD, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ, Chiralpak IA, Chiralpak IB i Chiralpak IC koristeći *n*-heksan s dodatkom alkoholnog modifikatora kao pokretnu fazu. Kao modifikatori korišteni su etanol i propan-2-ol. Uzorci su analizirani uz pokretne faze sljedećeg sastava: ψ (*n*-heksan, alkohol) = 90 : 10; 80 : 20; 70 : 30; 60 : 40; 50 : 50. Protok pokretne faze bio je 1,0 ml min^{-1}, radna temperatura kolone 25 °C, radna valna duljina detektora 254 nm, a volumen injektiranog uzorka 1 μl. Spojevi analizirani pri opisanim uvjetima navedeni su u Tablici 6.

3.8. Određivanje redoslijeda ispiranja enantiomera s kromatografske kolone

Otopine uzoraka DHPM spojeva pripravljene su u msenoj koncentraciji od 0,5 mg ml^{-1} otapanjem 25 mg uzorka u 50 ml propan-2-ola uz primjenu ultrazvučne kupelji. Njihova analiza provedena je na kolonama Chiralpak AD, Chiralcel OD-H, Chiralpak IA, Chiralpak IB i Chiralpak IC. Metoda za praćenje apsolutne konfiguracije pojedinih enantiomera na navedenim kolonama postavljena je primjenom kolone Chirallica BT-2 za koju je poznato da tvori stabilniji kompleks s enantiomerima DHPM spojeva *S*-konfiguracije, odnosno s koje se enantiomer *R*-konfiguracije ispire prvi.[111,112,113]

Analize su provedene s pokretnom fazom sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10. U slučaju kolone Chirallica BT-2 pokretnoj fazi je dodana 0,5 %-tna octena kiselina u omjeru ψ (*n*-heksan, propan-2-ol, 0,5%-tna octena kiselina) = 180 : 20 : 1. Protok pokretne faze bio je 1,0 ml min^{-1}, radna temperatura kolone 25 °C, radna valna duljina detektora 254 nm, a volumen injektiranog uzorka 1 μl. Spojevi analizirani pri opisanim uvjetima navedeni su u Tablici 6.

Tablica 6. DHPM spojevi analizirani na kiralnim nepokretnim fazama.



Broj spoja	R	R_1	R_2	X
19	Ph	Me	*izo*-Pr	O
38	Ph	Et	Me	O
31	*p*-$NO_2C_6H_5$	Me	Me	O
20	*o*-$CH_3C_6H_5$	Me	Me	O
21*	*m*-$CH_3C_6H_5$	Me	Me	O
30	*m*-$NO_2C_6H_5$	Me	Me	O
48*	Me	Me	Me	O
44*	Ph	*tert*-Bu	Me	O
29	*o*-$NO_2C_6H_5$	Me	Me	O
27	*m*-ClC_6H_5	Me	Me	O
22	*p*-$CH_3C_6H_5$	Me	Me	O
24	*p*-$OCH_3C_6H_5$	Me	Me	O
37*	*o*-$OCH_3C_6H_5$	Me	Me	O
39	Ph	*izo*-Pr	Me	O
43*	Ph	benzil	Me	O
45	*p*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me	O
46	*m*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me	O
47*	*o*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me	O
40*	*p*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me	O
41	*m*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me	O
42*	*o*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me	O
50*	Benzil	Me	Me	O
51*,**	Ph	Me	Me	S
52*,**	Ph	Benzil	Me	S
36*	*o*-ClC_6H_5	Me	Me	O
28*	*p*-ClC_6H_5	Me	Me	O
1*	Ph	Me	Me	O
49*	$C_{14}H_9$	Me	Me	O
3*	*o,p*-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	Me	O

* Spojevi s određenim redoslijedom izlaženja enantiomera. ** Spojevi sintetizirani tijekom prijašnjeg rada laboratorija. [23]

§ 4. REZULTATI

4.1. Postupci sinteze

4.1.1. **Preliminarna ispitivanja**

Prilikom odabira najpogodnijeg katalizatora Biginellijeve reakcije provedena su istraživanja u reakcijskim uvjetima s i bez prisutnosti otapala. Na modelnoj reakciji uree, benzaldehida i metilacetoacetata u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala, Slika 24, ispitana je djelotvornost različitih soli kao katalizatora Biginellijeve reakcije. Rezultati su prikazani u Tablici 7 (reakcijsko vrijeme određeno je na temelju TLC-analize).

Tablica 7. Utjecaj katalizatora (x = 10 %) na iskorištenje modelne Biginellijeve reakcije provedene u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala.

Katalizator	**Reakcijsko vrijeme / h**	**Iskorištenje / %**
$AlCl_3 \times 6H_2O$	24	48
$Al_2(SO_4)_3 \times 16H_2O$	24	34
$AlCl_3$	20	64
$[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$	20	81
$NiCl_2 \times 6H_2O$	20	73
$CeCl_3 \times 7H_2O$	20	64
$ZnCl_2$	20	52
ZnI_2	20	60
$CuCl_2 \times 2H_2O$	16	71
$CuSO_4 \times 5H_2O$	24	69
$Mn(OAc)_3 \times 2H_2O$	24	70
$FeCl_3$	18	73
$FeCl_3 \times 6H_2O$	24	71

Tijekom optimiranja reakcijskih uvjeta na modelnoj reakciji uree, benzaldehida i metilizobutiril-acetata provedene uz djelovanje ultrazvuka na 80 °C, Slika 25, ispitana je djelotvornost različitih bakrovih soli. Rezultati su prikazani u Tablici 8.

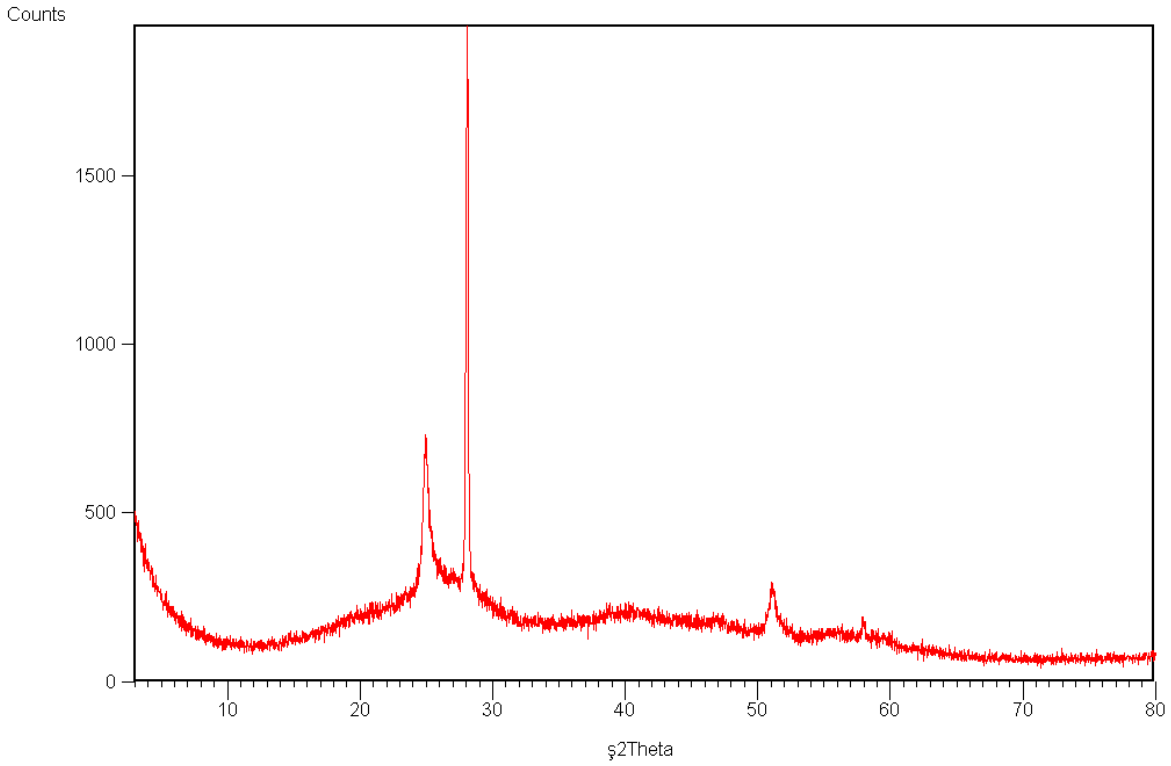
Tablica 8. Utjecaj katalizatora (x = 10 %) na iskorištenje modelne Biginellijeve reakcije provedene uz djelovanje ultrazvuka na 80 °C (bez otapala).

Katalizator	Reakcijsko vrijeme / h	Iskorištenje / %
$[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$	5	82
$Cu(CF_3SO_3)_2$	5	75
$Cu(BF_4)_2\times 3H_2O$	5	69
$Cu(NO_3)_2\times 3H_2O$	10	44
$CuSO_4\times 5H_2O$	10	41

4.1.2. **Priprava $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$**

Sadržaj vode u produktu reakcije aluminijevog(III) izopropoksida i tetrafluorborne kiseline kojom nastaje $AlBF_4$ bio je 25,04 %. Drugim riječima, produkt reakcije je heksahidrat, $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$. Na temelju navedenog, određeno je iskorištenje reakcije aluminijevog(III) izopropoksida i tetrafluorborne kiseline od 98,6 %. Cilj je bio pripraviti aluminijevu sol s velikim anionom čime bi se povećala kiselost aluminija kao Lewisove kiseline.

Difrakcija X-zraka na prahu $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ rezultirala je difraktogramom prikazanim na Slici 26. Iz difraktograma je vidljivo da je sol kristalne strukture.



Slika 26. Difraktogram $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$.

4.1.3. **Optimiranje reakcijskih uvjeta uz $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ kao katalizator**

Sljedeći koraci u optimizaciji reakcijskih uvjeta bili su odabir najpogodnijeg otapala i količine katalizatora.

Rezultati ispitivanja utjecaja otapala na Biginellijevu reakciju postignuti uz množinski udio $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ kao katalizator od 10 % prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Utjecaj otapala na iskorištenje modelne reakcije.

Otapalo	Reakcijsko vrijeme / h	Iskorištenje / %
Toluen[a]	24	77
Etanol[a]	24	64
Acetonitril[a]	20	81
Tetrahidrofuran[a]	48	53
-[b]	24	61

[a] temperatura povrata otapala
[b] 100 °C, bez otapala

Rezultati istraživanja utjecaja udjela $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ na iskorištenje reakcije provođene u acetonitrilu kod temperature povrata otapala prikazani su u Tablici 10 (reakcijsko vrijeme određeno je na temelju TLC-analize).

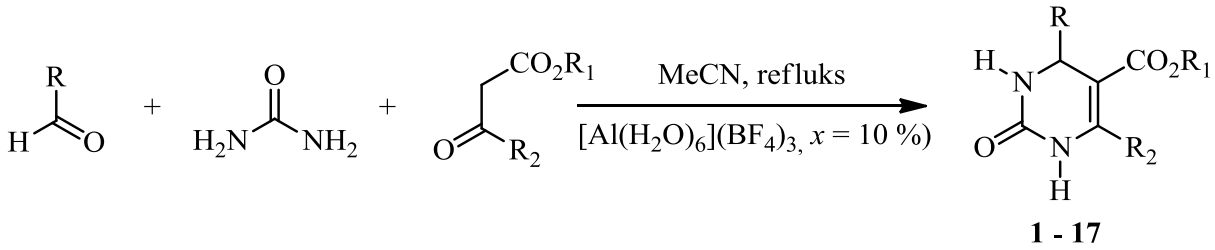
Tablica 10. Utjecaj udjela katalizatora $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ na iskorištenje modelne reakcije provedene u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala.

Množinski udio $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ / %	**Reakcijsko vrijeme / h**	**Iskorištenje / %**
Bez katalizatora	48	Produkt u tragovima
1	48	32
5	24	58
10	20	81
50	19	98

4.1.4. **Sinteza raznovrsnih 3,4–DHPM spojeva katalizirana s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$**

Kod optimiranih reakcijskih uvjeta ispitana je djelotvornost $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ u sintezi 3,4-DHPM s različitim steričkim te elektron donirajućim, odnosno odvlačećim supstituentima. Rezultati su prikazani u Tablici 11.

Tablica 11. Sinteza 3,4-DHPM spojeva katalizirana s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ (x = 10 %) u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala.



1 - 17

Produkt	R	R_1	R_2	t / h	Iskorištenje / %
1	fenil	Me	Me	20	85
2	*p*-FC_6H_4	Me	Me	22	84
3	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	Me	18	93
4	*o*-$OC_2H_5C_6H_4$	Me	Me	20	92
5	2-furil	Me	Me	22	83
6	2-tienil	Me	Me	20	80
7	2-(5-Br-tienil)	Me	Me	20	97
8	*p*-ClC_6H_4	Me	*izo*-Pr	21	81
9	2-tienil	Me	*izo*-Pr	20	83
10	*o*-ClC_6H_4	Et	Me	20	88
11	*m*-ClC_6H_4	Et	Me	20	95
12	*p*-ClC_6H_4	Et	Me	21	81
13	*p*-$NO_2C_6H_4$	Et	Me	20	85
14	fenil	Et	*n*-Pr	24	81
15	fenil	Et	fenil	24	80
16	*p*-$OCH_3C_6H_4$	*i*-Pr	Me	20	83
17	*p*-$CH_3C_6H_4$	benzil	Me	21	82

4.1.5. **Regeneracija katalizatora $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$**

Tijekom sinteze spoja **11** ispitana je mogućnost opetovane primjene korištenog katalizatora i suviška uree. Rezultati recikliranja $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. Rezultati primjene $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ kroz 4 uzastopna reakcijska ciklusa.

Reakcijski ciklus	**Iskorištenje / %**
1	95
2	94
3	93
4	93

4.1.6. Ispitivanje mehanizma Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$

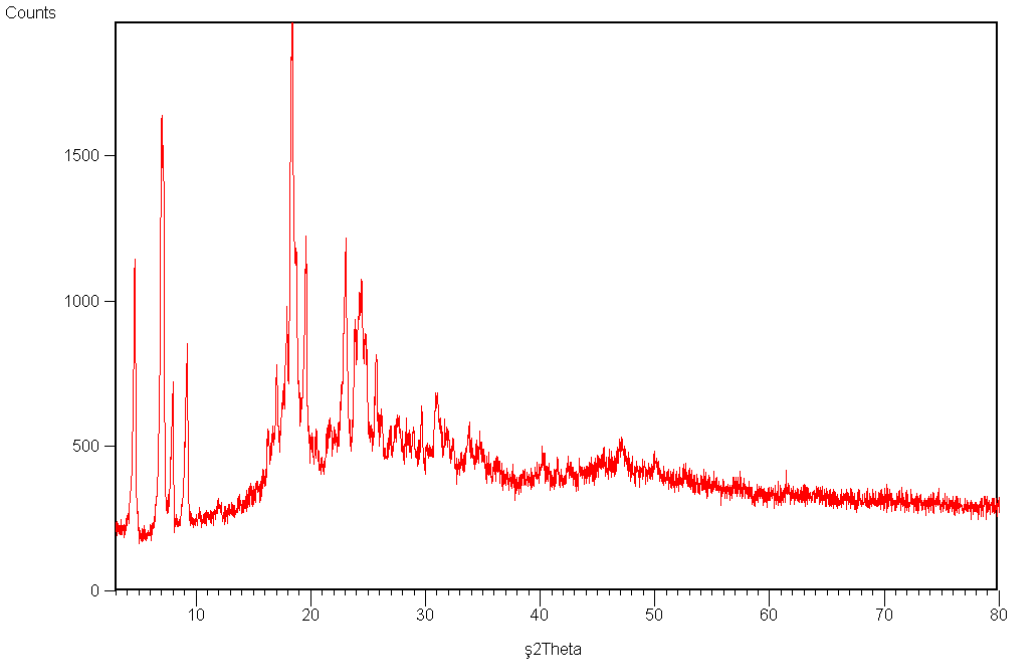
Od svih reakcija provedenih radi utvrđivanja mehanizma Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, jedino je, za razliku od prema literaturi očekivane reakcije uree i benzaldehida, reakcija metil-acetocetata i uree rezultirala produktom uz iskorištenje od 15,2 %.

4.1.7. Priprava $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$

Sadržaj vode u produktu reakcije bakrovog(II) acetata i benzensulfonske kiseline kojom nastaje $Cu(C_6H_5SO_3)_2$ bio je 16,10 %, što znači da je produkt reakcije tetrahidrat, $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$.

Na temelju navedenog, određeno je iskorištenje reakcije bakrovog(II) acetata i benzensulfonske kiseline od 94,1 %.

Difrakcija X-zraka na $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ rezultirala je difraktogramom prikazanim na Slici 27.



Slika 27. Difraktogram $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$.

4.1.8. **Optimiranje reakcijskih uvjeta uz $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ kao katalizator**

Prije određivanja optimalne količine katalizatora provedeno je istraživanje utjecaja otapala na reakciju uree, benzaldehida i metilizobutiril-acetata kataliziranu s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$. Rezultati su prikazani u Tablici 13.

Tablica 13. Utjecaj različitih reakcijskih uvjeta na Biginellijevu reakciju kataliziranu s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$

Otpalo	**Reakcijsko vrijeme / h**	**Iskorištenje / %**
-[a]	18	65
-[b]	10	82
Etanol[c]	16	44
Acetonitril[c]	16	61
Tetrahidrofuran[c]	20	50
Toluen[c]	20	19

[a] 100 °C; [b] 80 °C uz djelovanje ultrazvuka
[c] pri temperaturi povrata otapala

Rezultati dobiveni određivanjem optimalne količine $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ za reakciju koja se provodi pri 80 °C uz djelovanje ultrazvuka prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14. Utjecaj udjela katalizatora $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ na sintezu 3,4-DHPM pri 80 °C uz djelovanje ultrazvuka

Množinski udio $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ / %	**Reakcijsko vrijeme / h**	**Iskorištenje / %**
1	10	51
5	10	80
10	10	82
30	10	85
50	10	78
100	10	69

Reakcijska iskorištenja dobivena izlaganjem reakcijske smjese ultrazvuku pri 80 °C u različitim vremenskm periodima prikazana su u Tablici 15.

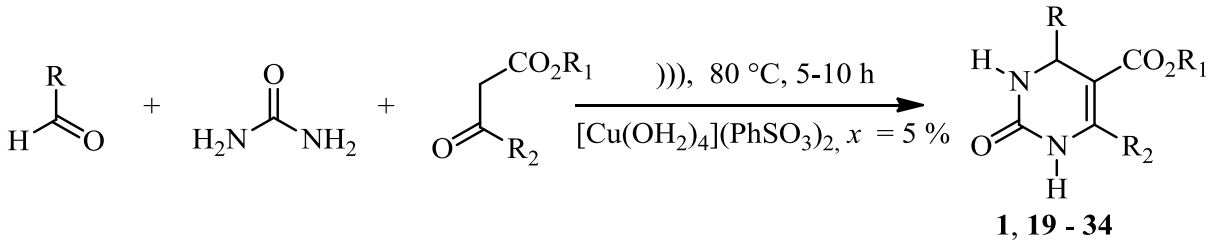
Tablica 15. Utjecaj reakcijskog vremena na iskorištenje modelne reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ u množinskom udjelu od 5 % uz djelovanje ultrazvuka pri 80 °C

Reakcijsko vrijeme / h	**Iskorištenje / %**
0,5	12
1	31
2	49
4	62
5	80
10	82
15	83
20	85

4.1.9. **Sinteza raznovrsnih 3,4–DHPM spojeva katalizirana s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$**

Kod optimiranih reakcijskih uvjeta ispitana je djelotvornost $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ u sintezi 3,4-DHPM s različitim steričkim te elektron donirajućim, odnosno odvlačećim supstituentima. Rezultati su prikazani u Tablici 16.

Tablica 16. Sinteza 3,4-DHPM spojeva katalizirana s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ (x = 5 %) pri 80 °C uz djelovanje ultrazvuka.



1, **19 - 34**

Produkt	R	R_1	R_2	t / h	Iskorištenje / %
1	Ph	Me	Me	10	81
19	Ph	Me	*izo*-Pr	10	80
20	*o*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	10	77
21	*m*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	10	79
22	*p*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	10	78
23	*o*-$OCH_3C_6H_4$	Me	*izo*-Pr	10	75
24	*p*-$OCH_3C_6H_4$	Me	Me	10	81
25	*p*-$OCH_3C_6H_4$	Me	*izo*-Pr	10	80
26	*o*-ClC_6H_4	Me	Me	10	83
27	*m*-ClC_6H_4	Me	Me	10	91
28	*p*-ClC_6H_4	Me	Me	10	85
29	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	10	81
30	*m*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	10	83
31	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	10	94
32	2-naftil	Et	Me	10	90
33	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	*izo*-Pr	10	91
34	*m*-ClC_6H_4	Me	*izo*-Pr	10	98

4.1.10. **Regeneracija katalizatora $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$**

Tijekom sinteze spoja **19** ispitana je mogućnost opetovane primjene korištenog katalizatora i suviška uree. Rezultati recikliranja katalizatora dobiveni postupkom A i postupkom B prikazani su u Tablici 17. Sadržaj vode u regeneriranom katalizatoru (21,2 %) odgovara heksahidratu, a posljedica je izolacije katalizatora iz vode.

Tablica 17. Rezultati primjene regeneriranog $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 6H_2O$ kroz 5 uzastopnih reakcijskih ciklusa dobiveni postupkom A i postupkom B.

Ciklus	Iskorištenje / %	
	Postupak A	Postupak B
1	63	82
2	62	81
3	66	88
4	70	92
5	70	90

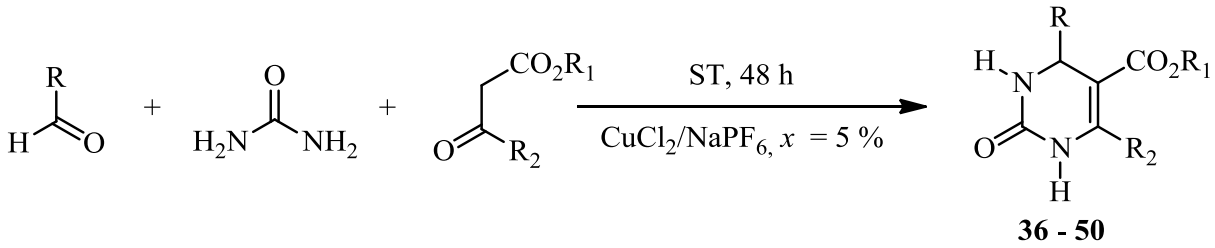
4.1.11. Ispitivanje mehanizma Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$

Od svih reakcija provedenih radi utvrđivanja mehanizma Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$, jedino je reakcija benzaldehida i uree rezultirala produktom uz iskorištenje od 43,9 %.

4.1.12. Sinteza raznovrsnih 3,4-DHPM spojeva Biginellijevom reakcijom na sobnoj temperaturi uz $Cu(PF_6)_2$ dobivenim *in situ*

Djelovanjem smjese $CuCl_2$ i $NaPF_6$ na reakcijsku smjesu različitih aldehida, β-ketoestera i uree dobiveni su rezultati prikazani u Tablici 18.

Tablica 18. Sinteza 3,4-DHPM spojeva katalizirana s $CuCl_2$ i $NaPF_6$ (x = 5 %) na sobnoj temperaturi tijekom 48 sati.



36 - 50

Produkt	R	R_1	R_2	Iskorištenje / %
36	*o*-ClC_6H_5	Me	Me	79
37	*o*-$OCH_3C_6H_5$	Me	Me	76
38	Ph	Et	Me	85
39	Ph	*izo*-Pr	Me	74
40	*p*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me	28
41	*m*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me	46
42	*o*-FC_6H_5	*izo*-Pr	Me	33
43	Ph	benzil	Me	38
44	Ph	*tert*-Bu	Me	82
45	*p*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me	76
46	*m*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me	65
47	*o*-$CH_3C_6H_5$	*tert*-Bu	Me	57
48	Me	Me	Me	13
49	Antril	Me	Me	20
50	benzil	Me	Me	50

4.2. Analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti

Rezultati kiralnog razdvajanja za spojeve navedene u Tablici 6 prikazani su tablično u Dodatku. Za svaki su spoj navedene vrijednosti faktora zadržavanja (k), faktora odjeljivanja (selektivnosti) (α) te razlučivanje (R_s) postignute na pojedinoj koloni uz različite sastave pokretne faze.

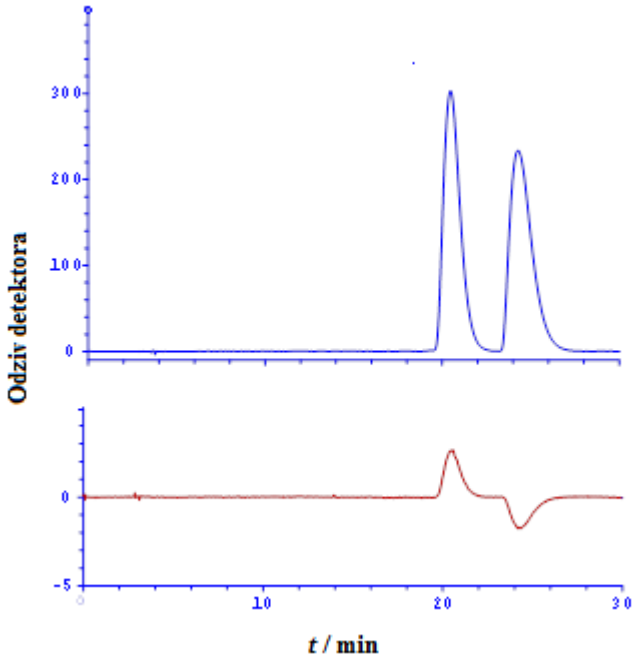
4.3. Određivanje redoslijeda izlaženja enantiomera

Rezultati dobiveni prilikom utvrđivanja metode za praćenje apsolutne konfiguracije spojeva navedenih u Tablici 6 uz primjenu kolone Chirallica BT-2 prikazani su u Tablici 19.

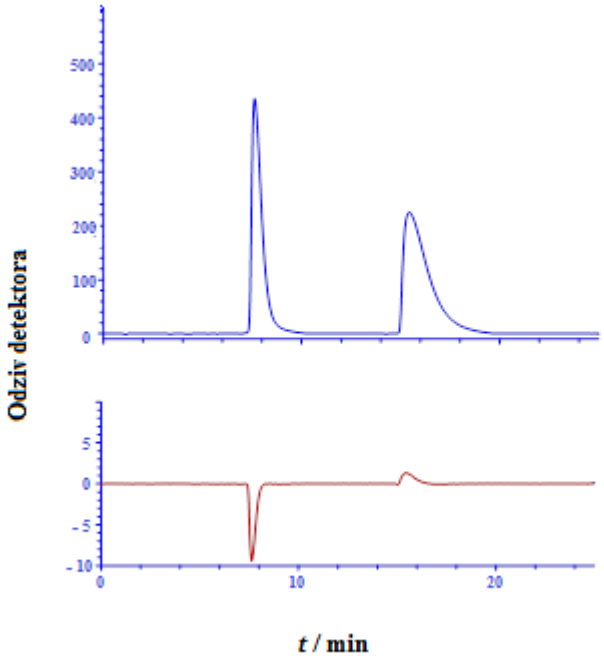
Tablica 19. Određivanje redoslijeda eluiranja enantiomera 3,4-DHPM-a s kolone Chirallica BT-2.

Spoj	Prvoizlazeći enantiomer
48	*R*
44	*R*
37	-
1	*R*
43	*R*
47	*R*
42	*R*
40	*R*
50	*R*
51	*R*
52	*R*
21	*R*
36	*R*
28	*R*
49	*S*
3	*R*

Pri valnoj duljini detekcije od 254 nm *R*-enantiomeri redovito pokazuju pozitivan, a *S*-enantiomeri negativan signal.[106,111] To je potvrđeno i kod ovog seta ispitivanih dihidropirimidinona, a vidi se na tipičnom kromatogramu prikazanom na Slici 28. Iznimku predstavlja spoj **49** kod kojeg je zabilježen suprotan odziv CD-detektora, Slika 29.



Slika 28. Tipičan kromatogram dihidropirimidinonskih spojeva na koloni Chirallica BT-2 (gore uz UV-detekciju, dolje uz CD-detekciju).



Slika 29. Kromatogram spoja **49** na koloni Chirallica BT-2 (gore uz UV-detekciju, dolje uz CD-detekciju)

Rezultati dobiveni utvrđenom metodom za praćenje apsolutne konfiguracije spojeva navedenih u Tablici 18 uz primjenu kolona Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralpak IA, Chiralpak IB i Chiralpak IC prikazani su u Tablici 20.

Tablica 20. Određivanje redoslijeda eluiranja enantiomera 3,4-DHPM-a s kolona Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralpak IA, Chiralpak IB i Chiralpak IC uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	**Prvoizlazeći enantiomer**				
	Chiralpak AD	**Chiralcel OD**	**Chiralpak IA**	**Chiralpak IB**	**Chiralpak IC**
48	*S*	*S*	-	-	*R*
44	*R*	-	*R*	*S*	-
37	-	*S*	*R*	*S*	-
1	*R*	*S*	*R*	*S*	-
43	*R*	*S*	*R*	*S*	*S*
47	*R*	*R*	*R*	*R*	*R*
42	*R*	-	*R*	*S*	-
40	*R*	*S*	*R*	*S*	*R*
50	*S*	*R*	*S*	*R*	-
51	*R*	-	*R*	*S*	*S*
52	*R*	-	*R*	-	*S*
21	*R*	*S*	*R*	*S*	-
36	*R*	*S*	*R*	*S*	*R*
28	*R*	*S*	*R*	*S*	-
49	*S*	*S*	*S*	*S*	*S*
3	*R*	-	*R*	-	*R*

§ 5. RASPRAVA

5.1. Sinteza 3,4-dihidropirimidonskih spojeva

U sklopu nastavka istraživanja Biginellijeve reakcije i njenih produkata provedeno je testiranje pogodnih katalizatora za navedene reakcije. Iz dosadašnjih iskustava, Lewisove kiseline su se pokazale djelotvornijima od Brönstedovih obzirom na bolju selektivnost i bolja reakcijska iskorištenja.[27,23] Ovom prilikom su u uži izbor uvrštene Lewisove kiseline koje su se na temelju literaturnih podataka pokazale kao ekonomične, reciklirajuće te dostupne u velikim količinama. No, iznenađujuće malen broj zadovoljava sva tri navedena uvjeta.

Nedvojbeno je da mnoge Lewisove kiseline pokazuju djelotvornost u katalizi Biginellijeve reakcije, no mnoge, poput $NiCl_2 \times 6H_2O$, $CeCl_3 \times 7H_2O$, $CuCl_2 \times 2H_2O$, $Mn(OAc)_3 \times 2H_2O$, $FeCl_3 \times 6H_2O$, iako su komercijalno dostupne, ne prolaze selekciju jer ne zadovoljavaju jedan od osnovnih kriterija postavljenih tijekom ovog istraživanja - mogućnost opetovane primjene kroz više reakcijskih ciklusa.

Česta primjena aluminijevih halida, poput $AlCl_3$ i $AlBr_3$, u organskoj sintezi, uključujući i Biginellijevu reakciju, usmjerila je istraživanja prema aluminijevim solima kao potencijalnim katalizatorima.[114,115] Prvi izbor bio je aluminijev triflat [$Al(OTf)_3$], no njegova ga nedostupnost čini neprikladnim za sintezu veće količine Biginellijevih spojeva.

Daljnji pregled literature vodi do aluminijevog tetrafluorborata koji se kao katalizator (impregniran na aluminosilikate ili Al_2O_3) koristi kod izomerizacije tricikličkih naftena u adamantane, kod dealkilacije alkilfenola ili alkilaromatskih spojeva te od nedavno u proizvodnji bezvodnih elektrolitskih baterija.[116] Takva ga svojstva čine prikladnim kandidatom za katalizu Biginellijeve reakcije. Zanimljivo je da njegova primjena u klasičnoj organskoj sintezi nije opisana i upravo je to bio dodatni poticaj da se ispita njegova uloga u Biginellijevoj reakciji.

5.1.1. Sinteza 3,4-DHPM-a djelovanjem $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ kao katalizatora

Masa $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ od nekoliko grama potrebna za utvrđivanje njegove djelotvornosti u sintezi 3,4-DHPM-a pripravljena je novom, jednostavnom i praktičnom metodom. Naime, dosad opisana metoda priprave nije prikladna zbog teškog uparavanja vodene faze koja preostaje nakon tretiranja aluminijevog(III) hidroksida i borne kiseline u vodi s

flourovodičnom kiselinom.[117,118] Stoga je u ovom slučaju kao otapalo primijenjen izopropanol, a reakcija se odvijala prema shemi:

$$Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3 + 3HBF_4\ (50\%\ aq) \xrightarrow[\text{2. uparavanje}]{\text{1. i-PrOH, st}} \left[Al(H_2O)_6\right](BF_4)_3$$

Po uparavanju otapala i sušenju uz djelovanje vakuuma, dobiven je čisti $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ na 0,1 molarnoj skali. Da je riječ o heksahidratu, pokazala je analiza vode na tako osušenom katalizatoru. Također je utvrđeno da dobiveni katalizator nije higroskopan te je stabilan pri sobnoj temperaturi kroz nekoliko mjeseci. Difrakcijom X-zraka utvrđena je njegova kristalna struktura, dok IR-spektar karakteriziraju vrpce koje pripadaju vodi (3200 cm^{-1}-3600 cm^{-1}) te vrpce karakteristične za anion $(BF_4)^-$ (1060 cm^{-1} i 530 cm^{-1}).

Na temelju rezultata u Tablici 7, vidljivo je da $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ nije superioran samo u odnosu na druge aluminijeve soli, već i na druge katalizatore kao što su $CeCl_3\times7H_2O$, $ZnCl_2$, ZnI_2, $CuCl_2\times2H_2O$ i drugi. Navedeno upućuje na to da nekoordinirajući anion $(BF_4)^-$ igra značajnu ulogu u aktivnosti $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, najvjerojatnije povećavajući kiselost kationa $[Al(H_2O)_6]^{3+}$.

Tijekom daljnjih istraživanja, ispitivanje utjecaja otapala na reakcijsko iskorištenje pokazalo je kako je acetonitril najpogodnije otapalo, Tablica 9. Iskorištenje postignuto u toluenu je također visoko, najvjerojatnije radi više temperature vrelišta toluena (111 °C) u odnosu na acetonitril (82 °C), dok je reakcija provedena bez otapala pri 100 °C rezultirala iskorištenjem od tek 61 %. Čini se kako koordinacija otapala u koordinacijskoj sferi kationa određuje aktivnost katalizatora, samim time i reakcijsko iskorištenje. Stoga je acetonitril odabran kao najpogodnije otapalo za daljnja istraživanja.

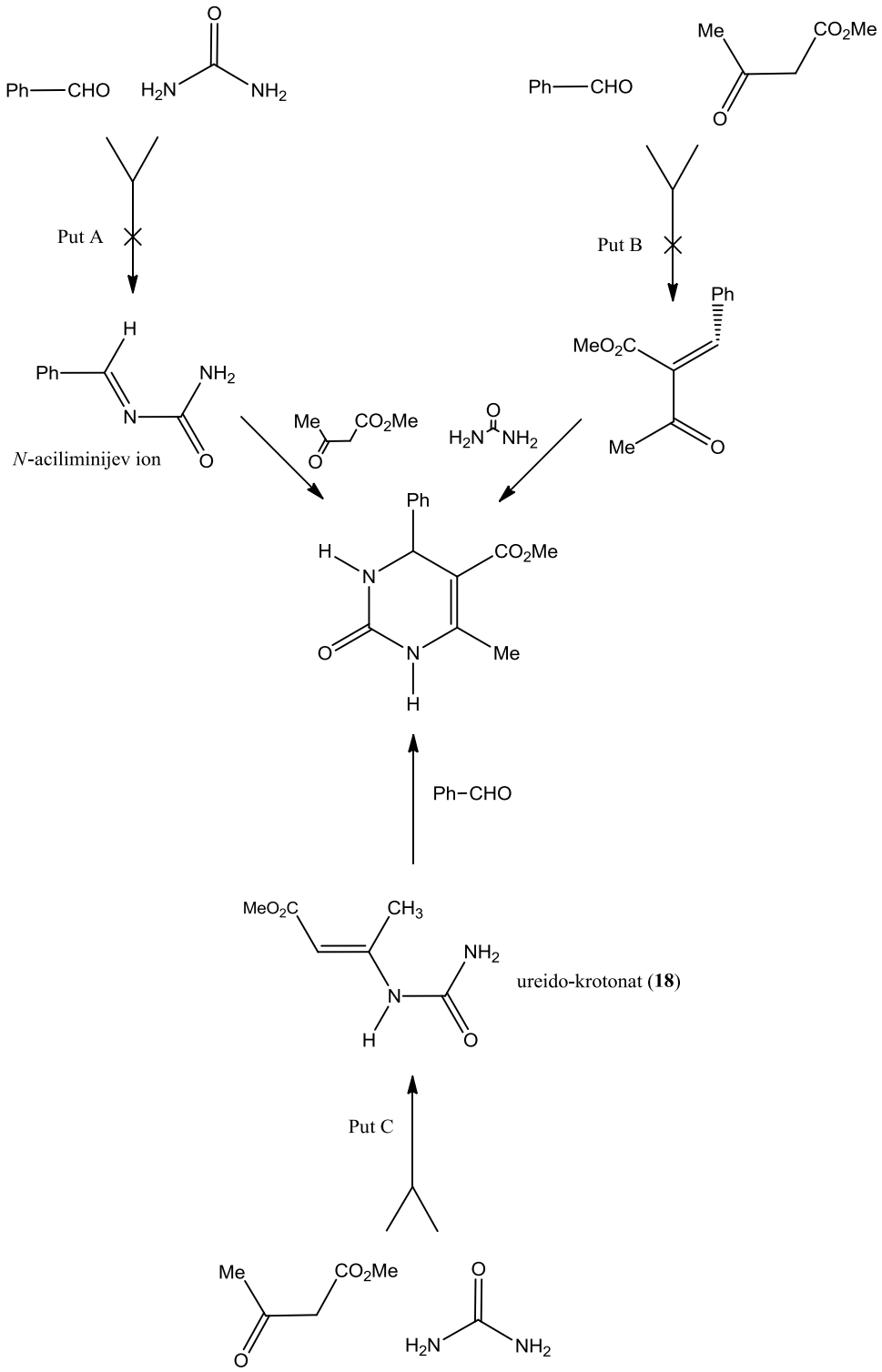
Definiranjem posljednjeg parametra, odnosno praćenjem utjecaja količine katalizatora na reakcijsko iskorištenje, utvrđeno je kako s porastom množinskog udjela katalizatora od 1 l% do 50 % raste i reakcijsko iskorištenje, Tablica 10. Za daljnja je ispitivanja kao najpogodniji definiran množinski udio od 10 % jer, iako se uz množinski udio katalizatora od 50 % postiže reakcijsko iskorištenje od gotovo 100 %, izolacija produkta je otežana zbog koprecipitacije katalizatora i produkta.

Sljedeći korak bio je primijeniti optimirane reakcijske uvjete na sintezu 3,4-DHPM-a s različitim steričkim te elektron donirajućim, odnosno odvlačećim supstituentima. Na temelju rezultata prikazanih u Tablici 11, vidljivo je da su postignuta vrlo dobra i odlična iskorištenja

(80 % do 95 %) bez obzira je li riječ o elektron odvlačećim (F, Cl, NO_2) ili donirajućim (CH_3, OCH_3) supstituentima na aldehidu. Nadalje, reakcijom u kojoj sudjeluju aldehidi, osjetljivi na kisele reakcijske uvjete (tienil, 5-bromtienil i furil karbaldehid), nastaju spojevi **6**, **7** i **5**, također s vrlo dobrim reakcijskim iskorištenjem od, redom, 80 %, 87 % i 83 %. No, što je najvažnije, spojevi poput **8**, **9**, **14** i **15** u čijem nastajanju sudjeluju β-ketoesteri s različitim steričkim skupinama (metilizobutiril-acetat, etilbutiril-acetat, etilbenzoil-acetat), također su izolirani s dobrim reakcijskim iskorištenjima (> 80 %).

Na temelju rezultata prikazanih u Tablici 12, vidljivo je da se odlično reakcijsko iskorištenje u sintezi spoja **11** postiže opetovanom primjenom katalizatora kroz 4 reakcijska ciklusa što ga čini ekonomičnim, ali i prema okolišu prijateljski nastrojenim.

Dobiveni rezultati i tolerancija prema različito supstituiranim reaktantima mogu se objasniti eksperimentima, kojima se nastojalo utvrditi reakcijski mehanizam. Na temelju rezultata dobivenih ispitivanjem mehanizma, očito je da se Biginellijeva reakcija, katalizirana s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, odvija preko ureido-krotonata (**18**), Put C na Slici 30. Navedeno je u skladu s rezultatima dobivenim u našem laboratoriju uz primjenu $SbCl_3$ kao katalizatora.[23] Ovime se podržava teza da Biginellijeve reakcije katalizirane metalnim solima ne uključuju nastajanje *N*-aciliminijevog iona kao što je slučaj kod Brönstedovog tipa katalize. [20,21,22] Drugim riječima, $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ u Biginellijevoj reakciji djeluje kao Lewisova kiselina čemu u prilog ide i činjenica da ureido-krotonat ne nastaje u reakcijama kataliziranim Brönstedovim kiselinama.[22] Naime, zbog amfoternih svojstava aluminijevih soli $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ teorijski može djelovati i kao Lewisova i kao Brönstedova kiselina. Prema posljednjoj, kiselost $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ (pK_a = 4,97) odgovara kiselosti octene kiseline (pK_a = 4,76).[119,120]

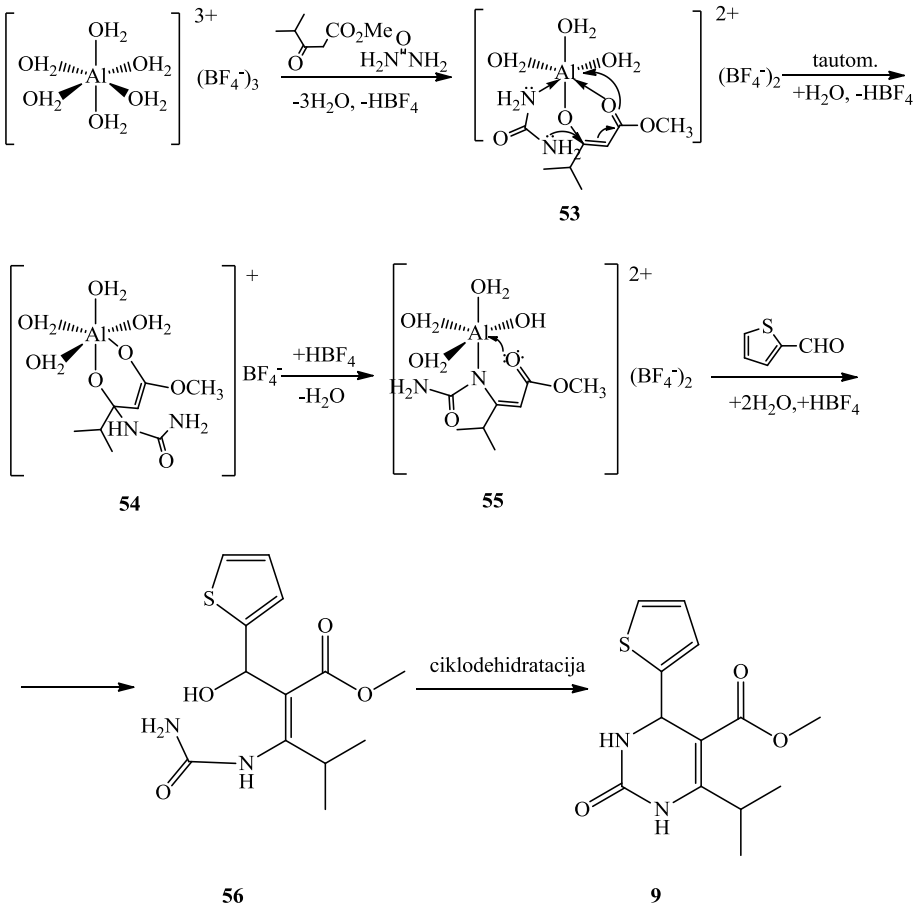


Slika 30. Ispitani reakcijski putevi u Biginellijevoj sintezi kataliziranoj s x = 10 % $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ u acetonitrilu pri temperaturi povrata otapala.

Budući da aluminij u $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ nema slobodnih orbitala, što je glavna karakteristika Lewisovih kiselina, pretpostavka je da tijekom reakcije dolazi do supstitucije

dviju molekula vode s β-ketoesterom. Navedena supstitucija dodatno je olakšana pri povišenoj temperaturi (temperatura povrata acetonitrila), a njen rezultat je poboljšana aktivnost katalizatora.

Drugim riječima, katalitički ciklus započinje nastajanjem kompleksa uree i metilizobutiril-acetata na samom katalizatoru pri čemu nastaje kompleks **53** uz eliminaciju 3 molekule vode i HBF_4, Slika 31. Katalizator pravi stabilniji kompleks s metilizobutiril acetatom (bidentatni ligand), nego s aldehidom (monodentatni ligand), čime je omogućena intramolekulska (Michaleova) adicija uree na aktiviranu C=C vezu, nakon čega slijedi tautomerizacija i eliminacija HBF_4 te nastajanje hemiaminala **54**. Intramolekulskom tautomerizacijom i eliminacijom vode nastaje takozvani ureido-krotonat (**55**) u kompleksu s katalizatorom. Povećana nukleofilnost ugljikovog atoma enaminske skupine olakšava adiciju protoniranog tienil karbaldehida pri čemu nastaje intermedijer **56**, koji ciklodehidratacijom daje produkt **9**. Korak koji određuje brzinu reakcije je adicija uree na metilizobutiril-acetat ubrzana kelacijom s aluminijevim kationom.



Slika 31. Mehanizam Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$.

Reakcija s aldehidom olakšana je nastajanjem kompleksa s intermedijerom **55** i/ili protoniranjem karbonilne skupine djelovanjem HBF_4 nastalog tijekom katalitičkog ciklusa. Iz tog razloga reakcija s aldehidima i s elektron donirajućim i elektron odvlačećim supstituentima daje slične rezultate. Kao zaključak, $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ prvenstveno djeluje kao Lewisova kiselina, ali njegovo ponašanje kao Brönstedove kiseline igra važnu ulogu u aktivaciji aldehida.

Radi dodatnog usavršavanja Biginellijeve reakcije, postavljen je zahtjev za što manjim štetnim utjecajem po okoliš. Osim upotrebom iste količine katalizatora kroz više reakcijskih ciklusa, reakcijski uvjeti koji ne uključuju primjenu otapala predstavljaju značajan doprinos očuvanju okoliša. U tom je slučaju kao dodatni promotor primijenjen ultrazvuk, jednako djelotvoran, ali mnogo prikladniji od mikrovalnog zračenja u sintezi većih količina.[121] Stoga su daljnja istraživanja provedena u tom smjeru.

5.1.2. **Sinteza 3,4-DHPM-a djelovanjem $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ kao katalizatora**

Pri odabiru katalizatora naglasak je stavljen i na soli bakra. Kao što je slučaj s aluminijevim solima, tako se i soli bakra često primijenjuju kao katalizatori, kako u organskoj sintezi općenito, tako i u Biginellijevoj reakciji. Od svih u literaturi opisanih reagensa, bakrov(II) triflat se pokazao najučinkovitijim u Biginellijevoj kondenzaciji.[122] Cilj je bio pronaći mu adekvatnu zamjenu - dostupniji reagens manje toksičnosti, ekonomičan kod sinteze većih količina. Osim toga, preliminarna ispitivanja (Tablica 8) pokazuju kako bakrov(II) triflat nema jednaku katalitičku aktivnost u uvjetima bez otapala, kao što ima u acetonitrilu kod temperature povrata otapala.[122] U Tablici 8 navedene su vrijednosti reakcijskog iskorištenja dobivene primjnom nekih druih komercijalno dostupnih, ali i u laboratoriju sintetiziranih soli bakra. Upravo se bakrov(II) benzensulfonat, sol s netoksičnim anionom, pokazao najdjelotvornijim.

Sintezom prema shemi:

$$Cu(OAc)_2 + 2PhSO_3H\ (50\%\ aq) \xrightarrow[2.\ uparavanje]{1.\ 96\ \%\ EtOH,\ st} \left[Cu(H_2O)_4\right](PhSO_3)_2 + AcOEt$$

umjesto iz literature poznatog heksahidrata, iznenađujuće je dobivena bakrova sol u obliku tetrahidrata.[123] Ipak, prekristalizacijom dobivenog tetrahidrata iz vode dobivena je sol čiji sadržaj vode odgovara heksahidratu.

Difraktogram $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ (Slika 26) ukazuje na njegovu kristalnu strukturu. Usporedbom IR-spektra $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ s literaturnim podacima za heksahidrat, kod tetrahidrata je uočeno jače cijepanje u području od 3300 cm^{-1} do 3500 cm^{-1} (pripada vodi) koje je najvjerojatnije posljedica vodikovih veza čija je jakost različita u ove dvije soli. Nadalje, razlike od 1 do 2 cm^{-1} u regiji koja pripada SO_3 upućuju na moguću koordinaciju benzensulfonatnog aniona kao aksijalnog liganda (dok kod heksahidrata voda i u aksijalnom i u ekvatorijalnom položaju koordinira bakar).[123]

Iako je cilj bio eliminirati otapalo iz reakcijskih uvjeta, provedeno je ispitivanje utjecaja otapala na iskorištenje reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ u množinskom udjelu od 10 %. Rezultati u Tablici 13 govore u korist reakcijskih uvjeta bez otapala, ali uz primjenu ultrazvuka. Naime, reakcije provedene u otapalima različite polarnosti pri temperaturi povrata, čak i uz produljeno reakcijsko vrijeme, rezultirale su vrlo niskim iskorištenjima.

Kao i kod reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, i u ovom je slučaju tijekom u ispitivanja reakcijskih uvjeta određena optimalna količina katalizatora. Na temelju rezultata iz Tablice 14 vidljivo je kako se uz množinski udio katalizatora od 5 % do 30 % dobivaju približno jednaka iskorištenja, dok s daljnjim povećanjem udjela iskorištenja opadaju. Uzrok nižim iskorištenjima je najvjerojatnije otežana obrada reakcijske smjese uslijed veće količine katalizatora. Stoga je kao optimalni množinski udio katalizatora odabran onaj od 5 % i koji se može primjenjivati uzastopce kroz 5 reakcijskih ciklusa, ne gubeći na djelotvornosti ukoliko se kao postupak regeneracije katalizatora primjeni postupak B, Tablica 17.

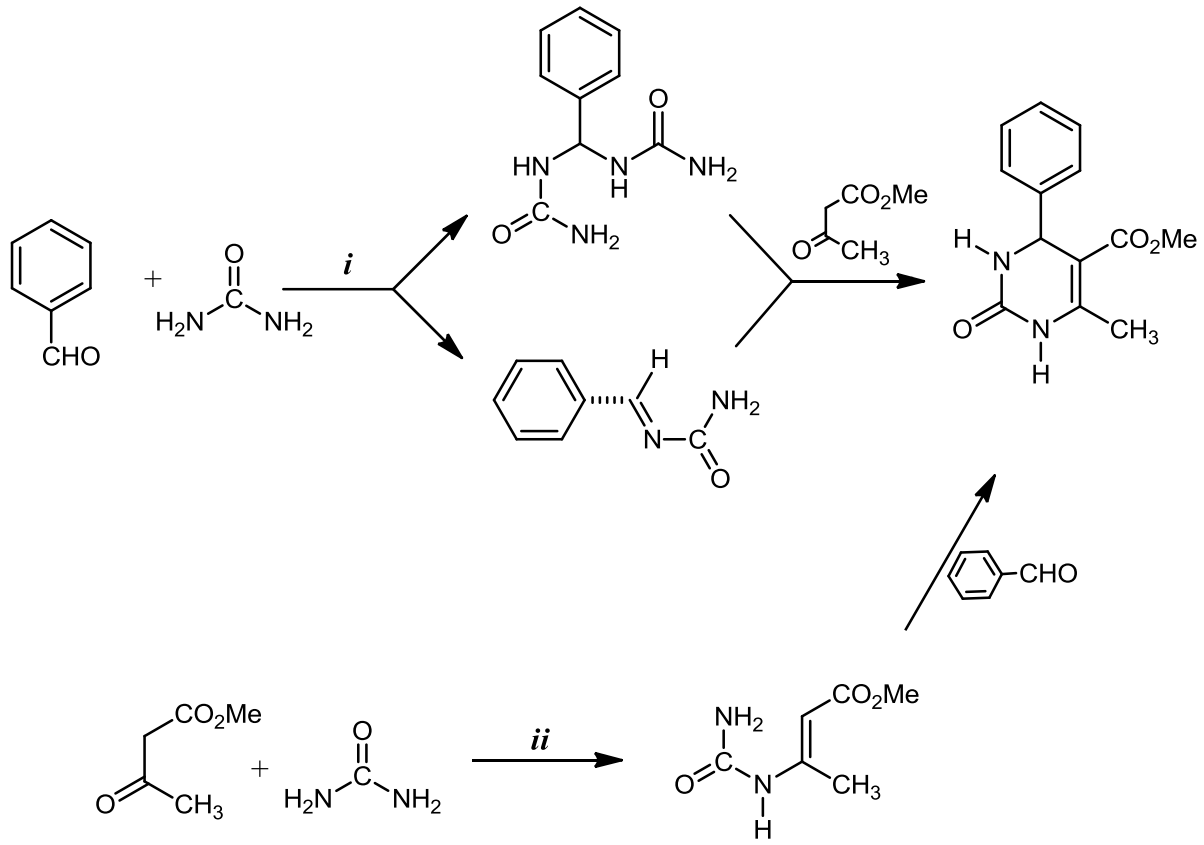
Kao posljednji parametar koji je bilo potrebno definirati određeno je optimalno reakcijsko vrijeme. Iz iskorištenja modelne reakcije, prikazanih u Tablici 15, može se zaključiti kako reakcija završava nakon 10 sati izlaganja ultrazvuku pri 80 °C uz množinski udio od 5 % $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$.

Kako bi se utvrdile mogućnosti i ograničenja ove katalitičke metode temeljene na primjeni $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ kao katalizatora, provedena je sinteza 3,4-DHPM s različitim supstituentima na sva tri položaja dihidropirimidinonskog prstena. Iskorištenja izoliranih produkata bila su u rasponu od 75 % do 98 %, Tablica 16. Dakle, reakcija je pogodna za

sintezu spojeva i s elektron donirajućim (spojevi **20**-**25**, **32**) i s elektron odvlačećim supstituentima (spojevi **26** do **31**, **33**,**34**) na aromatskom prstenu, dok se na temelju iskorištenja za spojeve **20**, **23**, **25**, **33** i **34** može zaključiti kako ne postoji prepreka za primjenu β-ketoestera s različitim sterički zahtjevnim skupinama.

Podaci dobiveni proučavanjem mehanizma reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ govore upravo suprotno od rezultata dobivenih za mehanizam reakcije katalizirane s $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$. Naime, prema gore izvedenom zaključku, ali i prema literaturnim podacima,[23] Biginellijeve reakcije katalizirane Lewisovim kiselinama odvijaju se putem ureido-krotonata. Isto je bilo za očekivati i u slučaju reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$, no iznenađujuće, ona se odvija općeprihvaćenim Kappeovim mehanizmom, preko *N*-aciliminijevog iona (**35**) koji nastaje reakcijom aldehida i uree. Da se potvrdi ovaj neočekivani rezultat, provedeno je dodatno istraživanje tijekom kojeg je reakcijska smjesa, umjesto ultrazvuku pri 80 °C, izložena temperaturi povrata otapala acetonitrila. Ova se reakcija sukladno očekivanjima odvijala preko ureido-krotonata (**18**), Slika 32.

Uzrok razlike reakcijskih mehanizama pri različitim reakcijskim uvjetima može biti u različitoj supstituciji liganada $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ reaktantima pri različitim reakcijskim uvjetima. Dok se u acetonitrilu reakcija najvjerojatnije odvija na isti način kao u slučaju $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$, dakle uz nastajanje kompleksa uree i β-ketoestera na samom katalizatoru, u uvjetima bez otapala vrlo su vjerojatno četiri molekule vode supstituirane s dvije molekule uree. Naime, prema literaturnim podacima, urea i bakar(II) prave kompleks u kojem su dvije molekule uree preko atoma kisika koordinirane na bakar, tvoreći kompleks kvadratno-planarne geometrije.[124] U ovom slučaju β-ketoester, točnije C=C veza, nije aktivirana vezanjem na katalizator pa urea vrši nukleofilni napad na karbonilnu skupinu aldehida čime započinje dobro poznati Kappeov mehanizam Biginelijeve reakcije.



i: $[Cu(H_2O)_4](PhSO_3)_2$ (x = 5 %) / ultrazvuk, 80 °C, 10 h / bez otapala
ii: $[Cu(H_2O)_4](PhSO_3)_2$ (x =5 %) / ACN / refluks / 24 h

Slika 32. Intermedijeri Biginellijeve reakcije katalizirane s $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ pri različitim reakcijskim uvjetima.

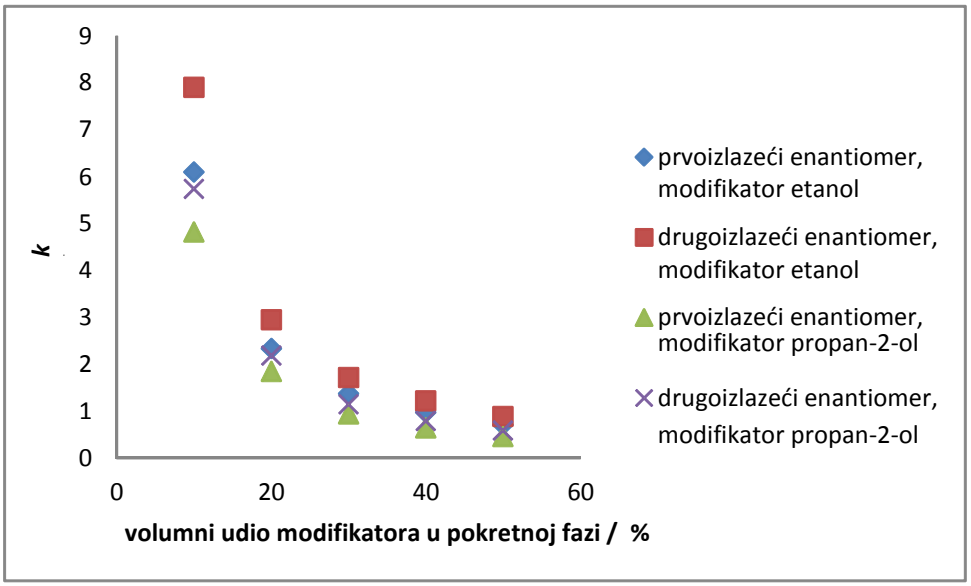
5.2. Analiza 3,4-dihidropirimidinona tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti na polisaharidnim KNF

U svrhu određivanja mehanizma kiralnog prepoznavanja 3,4-DHPM na polisaharidnim KNF, analizirano je 29 različitih Biginellijevih produkata (Tablica 6) na 3,5-dimetilfenilkarbamoil amiloznoj nepokretnoj fazi (imobiliziranoj i adsorbiranoj), 3,5-dimetilfenilkarbamoil celuloznoj nepokretnoj fazi (imobiliziranoj i adsorbiranoj), 4-metilbenzoat celuloznoj nepokretnoj fazi (adsorbiranoj) te 3,5-diklorfenilkarbamoil celuloznoj nepokretnoj fazi (imobiliziranoj). U daljnjem će tekstu navedene nepokretne faze biti označavane komercijalnim nazivima: Chiralpak IA, Chiralpak AD, Chiralpak IB, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ i Chiralpak IC, redom. Ispitivanja su provedena upotrebom otapala različite

polarnosti što je postignuto promjenom udjela alkoholnog modifikatora (etanola ili propan-2-ola) u pokretnoj fazi koja sadrži *n*-heksan. Analizirani spojevi imaju različite supstituente na položaju 6, zatim različite esterske skupine na položaju 5 te različite supstituente (elektron donirajuće i elektron odvlačeće) na arilnom prstenu na kiralnom centru (položaj 4). Na temelju podataka dobivenih za *k, α i* R_s za različite spojeve pri različitim kromatografskim uvjetima može se pretpostavit koje od interakcija, na kojima se temelje kiralna razdvajanja na polisaharidnim KNF (vodikove veze, steričke i *π*-*π* interakcije), najviše doprinose razdvajanju enantiomera 3,4-DHPM-a.

5.2.1. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (1)

Na temelju podataka prikazanih u Tablici 27P u Dodatku, može se zaključiti da prepoznavanje enantiomera spoja **1** na Chiralpak AD koloni ovisi o polarnosti analita, budući da se povećanjem volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi skraćuje vrijeme zadržavanja. Pritom je moć ispiranja propan-2-ola veća od one etanola, Slika 33. Uzrok inverznom utjecaju polarnosti modifikatora najvjerojatnije je inkorporiranje molekula propan-2-ola oko kiralnih šupljina, što mijenja njihovu veličinu i geometriju.

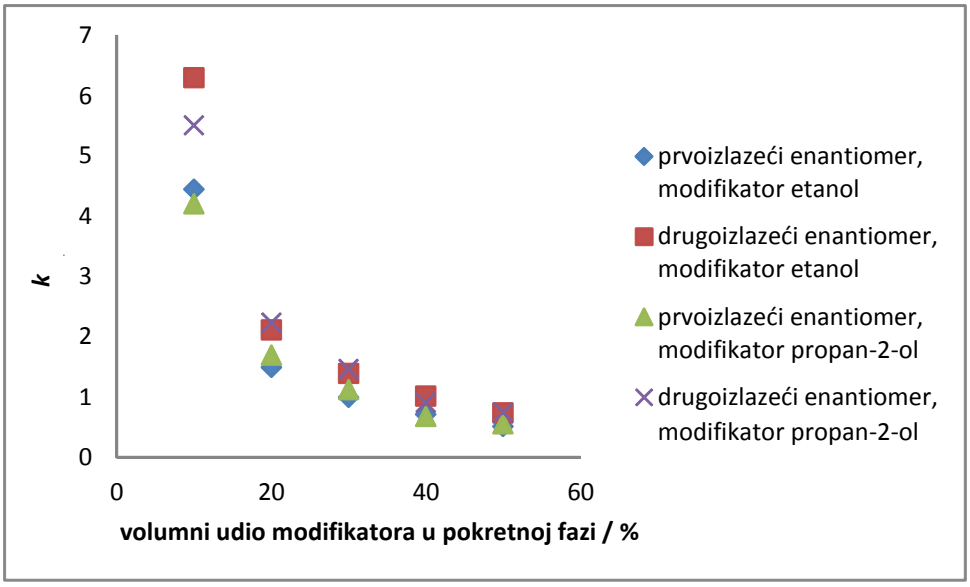


Slika 33. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **1** na koloni Chiralpak AD.

Iz iste je tablice vidljivo kako vrsta alkohola utječe i na separacijski faktor i na razlučivanje. Činjenica da u oba slučaja odjeljivanje kod najvećeg udjela alkoholnog

modifikatora izostaje, ukazuje da najvjerojatnije dolazi do prevelike solvatacije analita. Smanjenjem volumnog udjela etanola u pokretnoj fazi α ostaje isti, dok se razlučivanje povećava (nakon što enantiomeri budu razlučeni pri volumnom udjelu etanola od 30 %). Drugim riječima, kiralno prepoznavanje ne ovisi o udjelu etanola kao alkoholnog modifikatora. S druge strane, smanjenjem udjela propan-2-ola smanjuje se i α, a enantiomeri su razlučeni tek kod najmanjeg udjela propan-2-ola, što upućuje na jaku kompeticiju analita i propan-2-ola za mjesta na kiralnom selektoru.

Na koloni Chiralpak IA moć ispiranja etanola i propan-2-ola je podjednaka osim pri najmanjem udjelu modifikatora od 10 % gdje do izražaja dolazi bolja solvatacija analita propan-2-olom, dakle i veća moć ispiranja propan-2-ola, Slika 34.

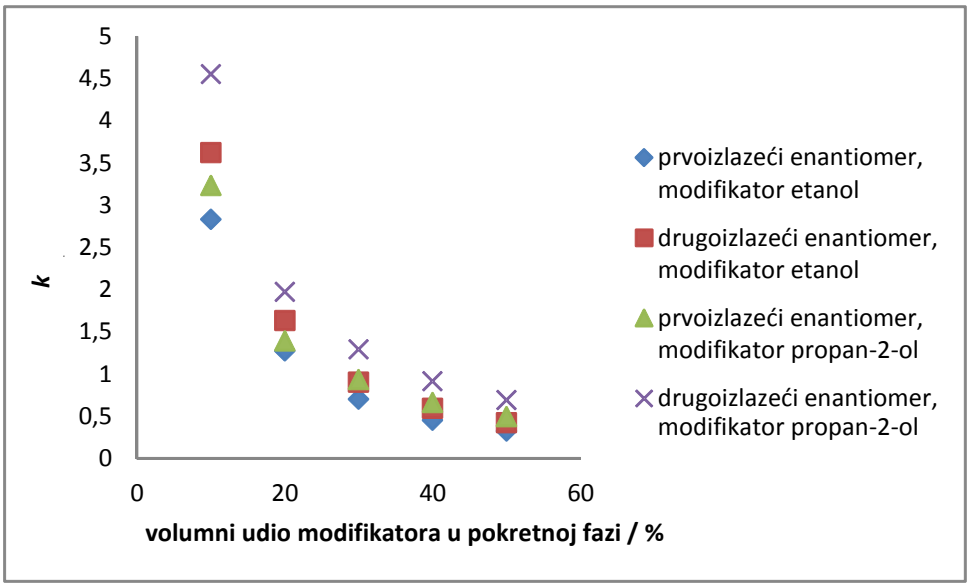


Slika 34. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **1** na koloni Chiralpak IA.

Za spoj **1**, enantioselektivnost i razlučivanje na koloni Chiralpak IA bolji su u odnosu na kolonu AD što upućuje da utjecaj imobilizacije kiralnog selektora na njegovu višu strukturu pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **1**. Također, promjenom volumnog udjela bilo kojeg od dva modifikatora ne mijenja se α pri razdvajanju enantiomera na koloni Chiralpak IA. Drugim riječima, za razliku od kolone Chiralpak AD, na koloni Chiralpak IA kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi.

Zamjenom amilozne jedinice sa celuloznom, odnosno zamjenom kolone Chiralpak AD s kolonom Chiralcel OD-H, postignuta je bolja enantioselektivnost i bolje razlučivanje uz propan-2-ol kao modifikator. Pritom, kiralno prepoznavanje nije ovisno o udjelu propan-2-ola

u pokretnoj fazi, odnosno, promjena udjela propan-2-ola ne uzrokuje promjenu α. Primjenom etanola kao modifikatora, enantioselektivnost se ne mijenja u odnosu na kolonu Chiralpak AD, dok se razlučivanje postiže tek pri najmanjem udjelu etanola (R_s=2,8). Usporedbom Slike 33 i Slike 35 vidljivo je da je moć ispiranja enantiomera uz etanol veća u slučaju kolone Chiralcel OD-H, neovisno o udjelu modifikatora, dok se uz propan-2-ol kao modifikator ta razlika može uočiti pri manjim udjelima propan-2-ola (10 % i 20 %).



Slika 35. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **1** na koloni Chiralcel OD-H.

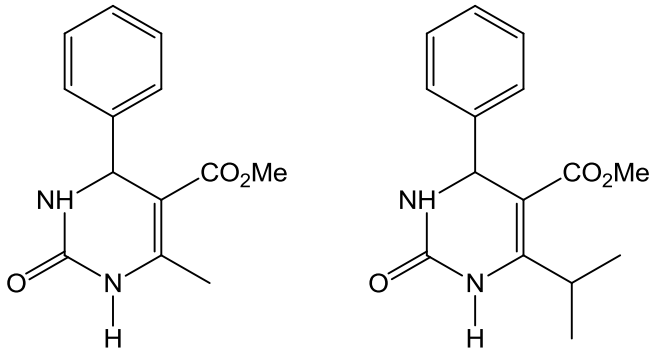
Na imobiliziranom analogu kolone Chiralcel OD-H, koloni Chiralpak IB, rigidna struktura kiralnog selektora ne omogućava kiralno prepoznavanje uz primjenu etanola kao modifikatora, dok je uz propan-2-ol ono prisutno samo pri njegovom najmanjem udjelu u pokretnoj fazi. Dakle, dok imobilizacija amilozne KNF pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **1**, to nije slučaj kod celulozne KNF.

Zanimljivi su rezultati kiralnog razdvajanja spoja **1** na koloni Chiralcel OJ. Dok se razdvajanje uz etanol kao modifikator pokretne faze, neovisno o njegovom udjelu, pokazalo enantioselektivnim, primjenom propan-2-ola ne dolazi do kiralnog prepoznavanja. Moguće je da se propan-2-ol kao razgranati alkohol inkorporira blizu kiralne šupljine mijenjajući pritom njenu veličinu i geometriju i na taj način onemogućava ulazak analita i razdvajanje enantiomera na temelju interakcija koje bi usljedile (npr. vodikove veze).

Kao i kod većine ostalih 3,4-DHPM spojeva, kolona Chiralpak IC se pokazala kao najlošija jer kiralno prepoznavanje gotovo u potpunosti izostaje bez obzira na odabir alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi.

5.2.2. Utjecaj supstituenata na položaju 6 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno prepoznavanje

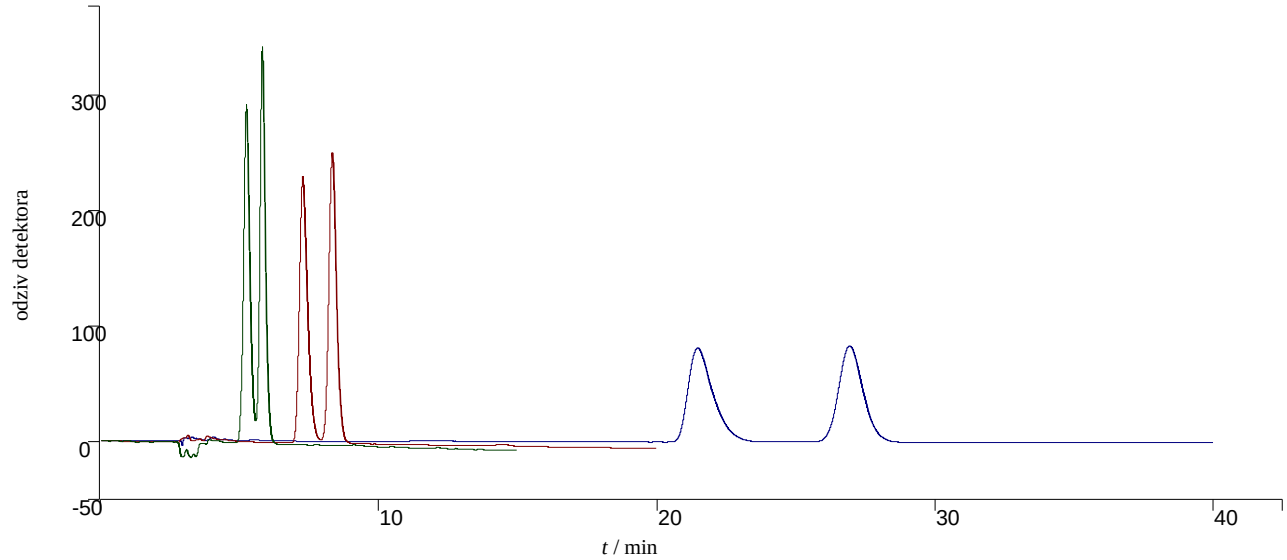
Doprinos supstituenta na položaju 6 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno razdvajanje enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđeno je obradom podataka dobivenih za spojeve **1** i **19**, Slika 36.



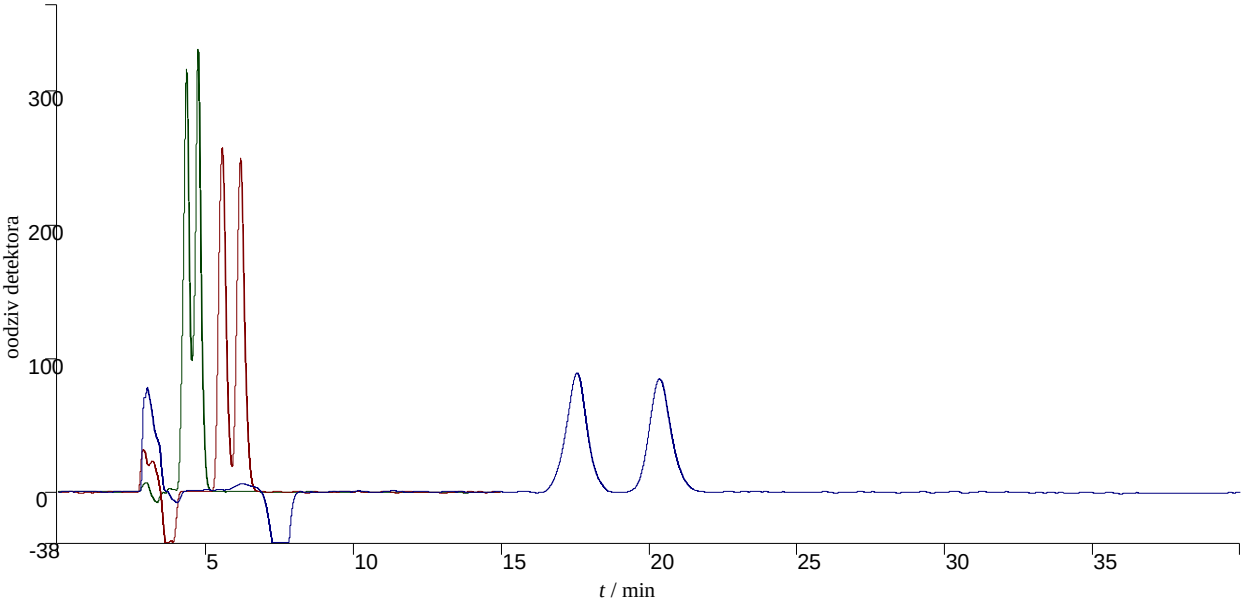
1 19

Slika 36. Spojevi **1** i **19** - razlika u supstituentu na položaju 6: metilna skupina *vs.* izopropilna skupina.

Analizom rezultata razdvajanja enantiomera spoja **1** i spoja **19** (Tablica 27P i 1P u Dodatku) na koloni Chiralpak AD uz etanol i propan-2-ol kao alkoholne modifikatore može se zaključiti da razdvajanje na toj koloni svakako ovisi o polarnosti analita. Naime, za oba spoja se povećanjem udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi, bez obzira je li riječ o etanolu ili propan-2-olu, faktori zadržavanja enantiomera smanjuju, Slika 37 i Slika 38.



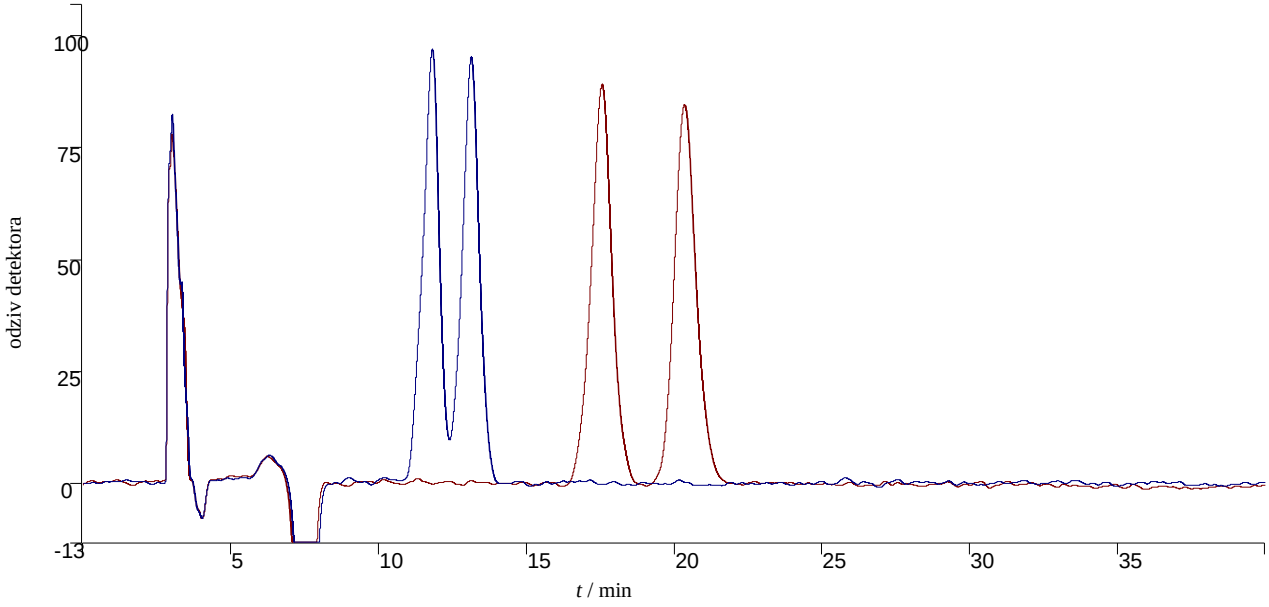
Slika 37. Utjecaj promjene volumnog udjela etanola u pokretnoj fazi na razdvajanje enantiomera spoja **1** na koloni Chiralpak AD.
Zeleno- ψ (*n*-heksan, etanol) = 50 : 50; Smeđe-ψ (*n*-heksan, etanol) = 70 : 30; Plavo-ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.



Slika 38. Utjecaj promjene volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi na razdvajanje enantiomera spoja **1** na koloni Chiralpak AD.
Zeleno- ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 50 : 50; Smeđe-ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 70 : 30; Plavo-ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

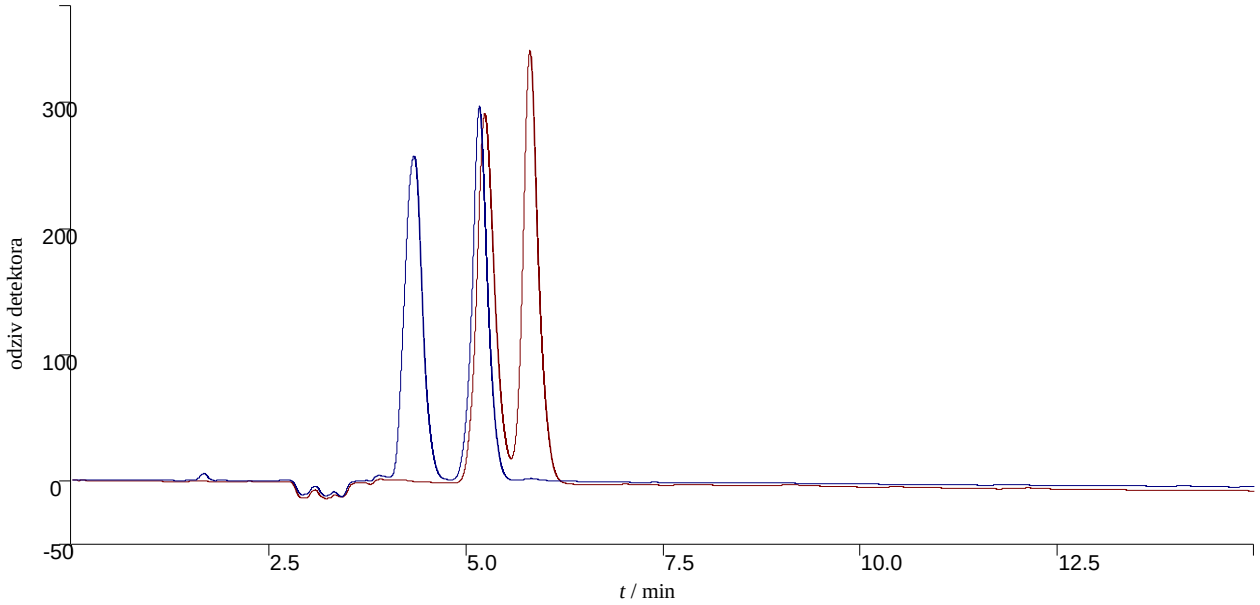
Iz istih se rezultata može zaključiti da supstituent na položaju 6 dihidropirimidinonskog prstena nedvojbeno utječe na razdvajanje enantiomera na koloni Chiralpak AD. Naime, primjenom propan-2-ola kao modifikatora, u slučaju spoja **19**

odjeljivanje enantiomera je još lošije nego kad je u pitanju spoj **1**, Slika 39. Navedeni modifikator ne samo da mijenja višu strukturu KNF, već je mijenja na taj način da spoj **19**, koji je bolje solvatiran propan-2-olom od spoja **1** zbog dodatne nepolarne izopropilne skupine, ne može ući u kiralne šupljine i sudjelovati u interakcijama s njenim skupinama. Time raste moć ispiranja enantiomera uz propan-2-ol.



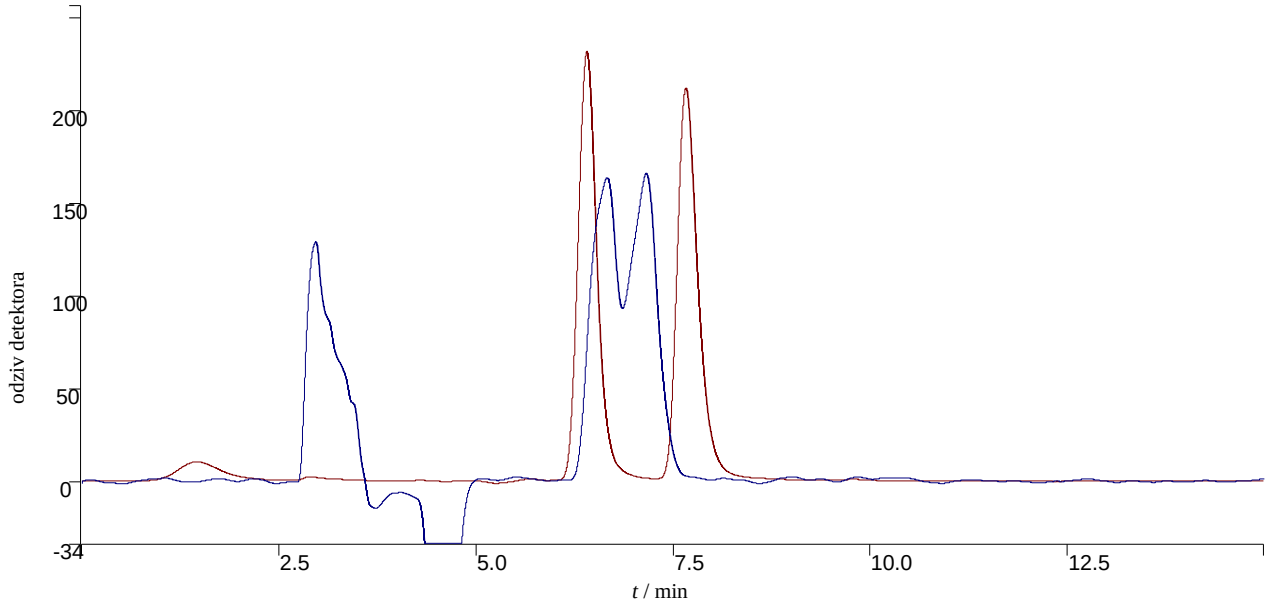
Slika 39. Odjeljivanje enantiomera spojeva **1** (smeđe) i **19** (plavo) na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu koja sadrži 10 % propan-2-ola kao modifikatora.

Da polarnost analita nije jedini čimbenik koji utječe na razlučivanje enantiomera 3,4-DHPM pokazuju i rezultati dobiveni za spoj **19** na koloni Chiralpak AD uz etanol kao modifikator. Za razliku od spoja **1**, kiralno prepoznavanje je bolje i kod najvećih udjela etanola u pokretnoj fazi, Slika 40, što znači da kiralni selektor favorizira nastajanje kompleksa s analitom sa sterički većom alkilnom skupinom na položaju 6.



Slika 40. Odjeljivanje enantiomera spojeva **1** (smeđe) i **19** (plavo) na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu koja sadrži 50 % etanola kao modifikatora.

Rezultati razdvajanja enantiomera spoja **19** na koloni Chiralpak IA uz etanol kao modifikator pokretne faze podudarni su s onima dobivenim na koloni Chiralpak AD. S druge strane, postignuto je i kiralno prepoznavanje uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze, naročito pri njegovim nižim volumnim udjelima, što na koloni Chiralpak AD nije slučaj, Slika 41. Može se zaključiti da kruti imobilizirani selektor ne dozvoljava propan-2-olu toliki utjecaj na njenu višu strukturu koji bi solvatiranim molekulama spoja **19** onemogućio ulazak u kiralne šupljine i potom kiralno prepoznavanje. Nešto viša vrijednost α za enantiomere spoja **19** u odnosu na enantiomere spoja **1** upućuje na doprinos skupine na položaju 6 kiralnom prepoznavanju na koloni Chiralpak IA.



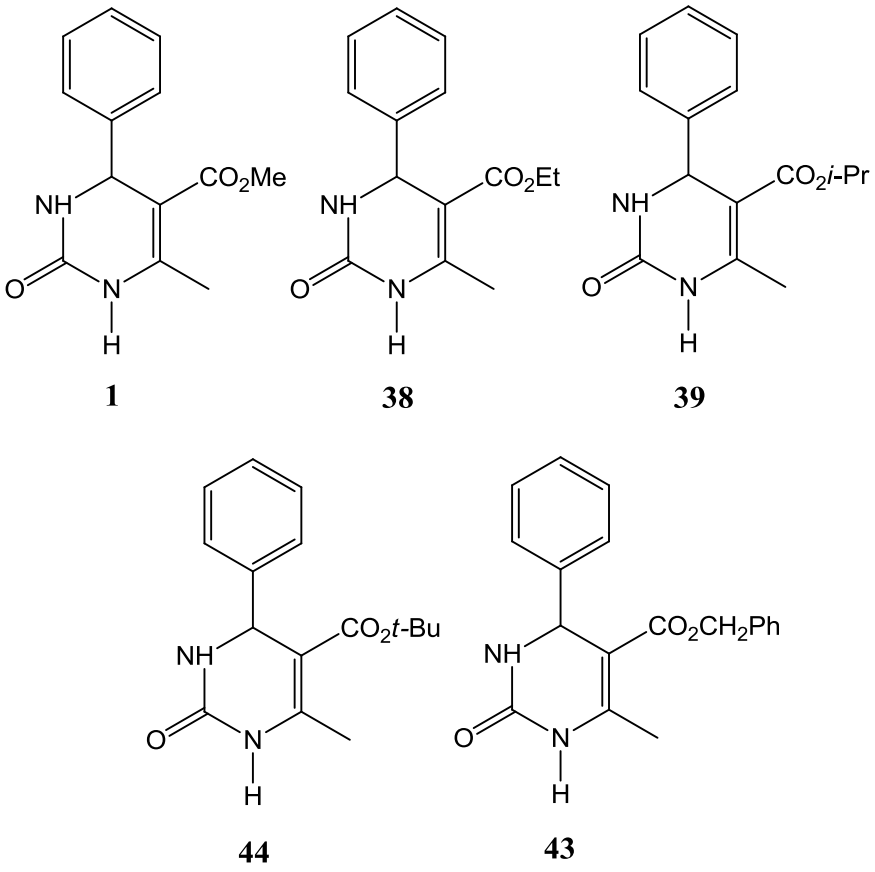
Slika 41. Odjeljivanje enantiomera spoja **19** na kolonama Chiralpak IA (smeđe) i Chiralpak AD (plavo) uz pokretnu fazu koja sadrži 20 % propan-2-ola kao modifikatora.

Zamjena amilozne s celuloznom jedinicom nije doprinijela razdvajanju enantiomera spoja **19**. Štoviše, pri visokim volumnim udjelima etanola u pokretnoj fazi (40 % i 50 %) izostaje kiralno prepoznavanje, dok je u svim ostalim slučajevima ono slabije nego kod spoja **1**. S druge strane, imobilizirana celulozna KNF jednako je (ne)uspjesna u razdvajanju enantiomera spojeva **1** i **19**. Za zaključiti je da viša struktura 3,5-dimetilfenilkarbamoilcelulozne nepokretne faze ne pogoduje inkluziji spomenutih spojeva, naročito kad je u pitanju imobilizirana KNF.

Dok se primjenom kolone Chiralpak IC ne postižu bitni rezultati ni u kiralnom prepoznavanju spojeva **1** i **19**, primjenom kolone Chiralcel OJ uočava se zanimljiv obrat. Iako prisutno, kiralno je prepoznavanje spoja **19** u odnosu na spoj **1** na koloni Chiralcel OJ uz etanol kao modifikator pokretne faze lošije. S druge strane, dok kiralno razdvajanje spoja **1** uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze (u svim ispitanim volumnim udjelima) izostaje, enantiomeri spoja **19** su razdvojeni. Budući da pritom raste samo vrijednost R_s, dok α ostaje nepromijenjen, može se zaključiti da kiralno prepoznavanje ne ovisi o udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi. Takvi rezultati mogu biti posljedica utjecaja propan-2-ola na višu strukturu KNF te bolje stabilizacije dijastereomernog kompleksa analit-selektor propan-2-olom.

5.2.3. Utjecaj esterske skupine na položaju 5 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno prepoznavanje

Utjecaj esterske skupine na položaju 5 dihidropirimidinonskog prstena, odnosno njene veličine, na kiralno razdvajanje enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđeno je obradom podataka dobivenih analizom spojeva **1**, **38**, **39**, **44** i **43**, Slika 42. Razlika u veličini esterske skupine na položaju 5 slijedi niz **1** < **38** < **39** < **44** < **43**.



Slika 42. Spojevi **1**, **38**, **39**, **44** i **43**.

Iako se kolona Chiralpak AD pokazala kao najpogodnija za razdvajanje enantiomera dihidropirimidinonskih spojeva, iz dobivenih rezultata vidljivo je kako su najbolja razdvajanja temeljena na veličini esterske skupine postignuta na njenoj imobiliziranoj inačici, koloni Chiralpak IA. U Tablici 21 izdvojeni su i skupno prikazani rezultati dobiveni za navedene spojeve na koloni Chiralpak IA uz različite volumne udjele alkoholnih modifikatora u pokretnoj fazi.

Tablica 21. Vrijednosti *k*, *α* i R_s dobivene za spojeve **1**, **38**, **39**, **44** i **43** na koloni Chiralpak IA uz različite volumne udjele alkoholnih modifikatora u pokretnoj fazi.

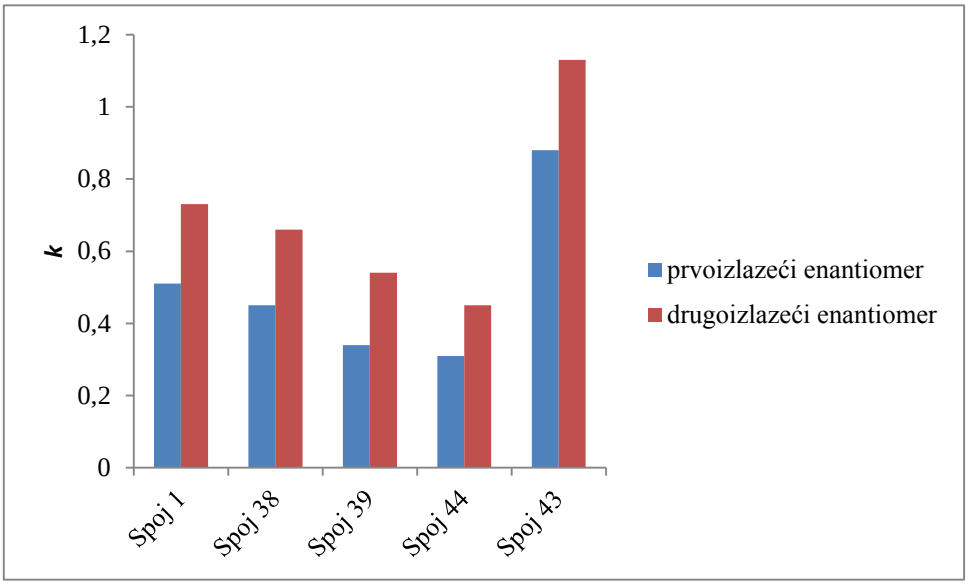
SPOJ	Pokretna faza *n*-heksan/etanol									Pokretna faza *n*-heksan/propan-2-ol								
	ψ = 50 : 50			ψ = 70 : 30			ψ = 90 : 10			ψ = 50 : 50			ψ = 70 : 30			ψ = 90 : 10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
1	0,51 0,73	1,43	2,2	0,99 1,39	1,40	2,4	4,44 6,29	1,42	5,5	0,55 0,74	1,35	-	1,12 1,46	1,30	2,4	4,20 5,54	1,32	3,9
38	0,45 0,66	1,47	2,0	0,86 1,26	1,46	2,5	3,80 5,51	1,45	5,1	0,50 0,71	1,42	-	1,02 1,37	1,34	2,5	3,69 5,0	1,36	4,1
39	0,34 0,54	1,59	1,9	0,69 1,04	1,51	2,6	2,94 4,39	1,49	5,1	0,42 0,64	1,52	-	0,85 1,22	1,44	2,7	3,09 4,41	1,43	4,5
44	0,31 0,45	1,45	-	0,59 0,82	1,39	-	2,39 3,30	1,38	3,6	0,35 0,49	1,40	-	0,73 0,95	1,30	2,5	2,31 3.03	1,31	2,7
43	0,88 1,13	1,28	2,3	1,57 2,02	1,29	2,1	6,57 8,61	1,31	4,1	0,89 1,20	1,35	2,5	1,68 2,22	1,32	3,3	6,32 8,45	1,34	4,7

Kao što je vidljivo, u svim se slučajevima *k* smanjuje s povećanjem udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi i pritom je, osim pri najmanjem volumnom udjelu alkoholnog modifikatora od 10 %, *k* vrijednost obaju enantiomera niža ukoliko je kao modifikator primijenjen etanol. Proizlazi da etanol ima bolju moć ispiranja enantiomera, osim pri niskim volumnim udjelima modifikatora kada do izražaja dolazi bolja solvatacija analita propan-2-olom i/ili dolazi do inkorporiranja molekula propan-2-ola u blizini kiralne šupljine, što uzrokuje promjenu njene veličine i geometrije, a time i kraće zadržavanje enantiomera na KNF.

Iz prikazanih podataka vidljivo je da je enantioselektivnost za sve spojeve, osim za spoj **43**, veća uz etanol kao modifikator pokretne faze. Pritom, u slučaju spojeva **1** (uz oba alkoholna modifikatora), **38** (uz etanol kao alkoholni modifikator) i **43** (uz oba alkoholna modifikatora) *α* ostaje nepromijenjen bez obzira na volumni udio alkoholnog modifikatora. Ako se tome pribroji činjenica da R_s raste sa smanjenjem udjela alkoholnog modifikatora, može se zaključiti da kiralno prepoznavanje u ovim slučajevima ne ovisi o udjelu alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi. Za razliku od navedenog, kod spojeva **38** (uz propan-2-ol kao alkoholni modifikator), **39** (uz oba alkoholna modifikatora) i **44** (uz oba alkoholna modifikatora), uz porast R_s sa smanjenjem volumnog udjela alkoholnog modifikatora uočava se sniženje vrijednosti *α* što govori u prilog jakoj kompeticiji analita i alkoholnog modifikatora za mjesta na kiralnom selektoru. Drugim riječima, spojevi **1**, **38**, **39** i **44** imaju različiti način prilaženja kiralnoj šupljini, ovisno o tome je li riječ o etanolu ili propan-2-olu

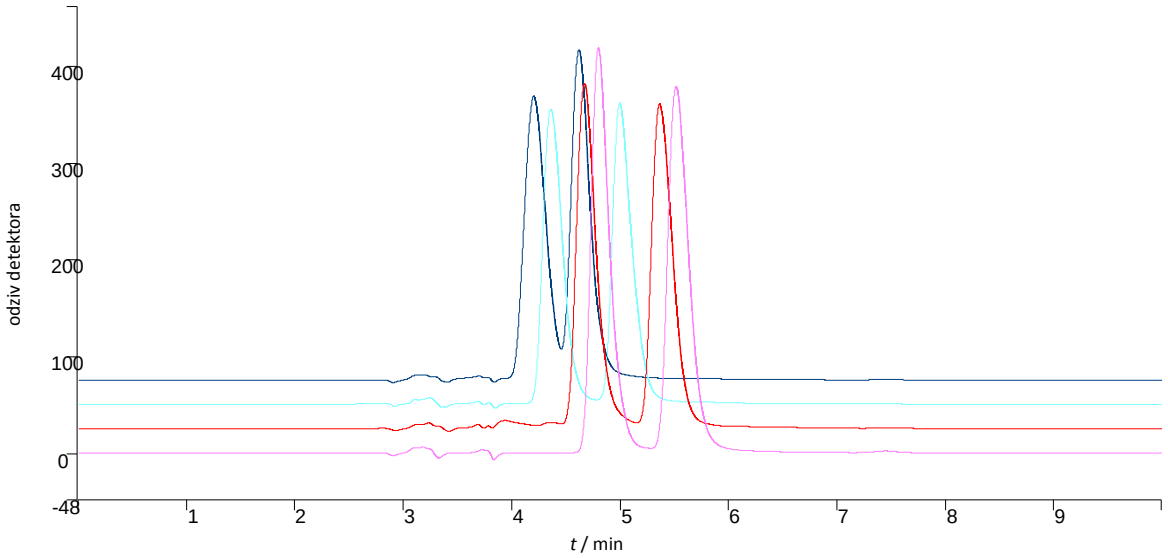
kao modifikatoru. Isto vrijedi i za spoj **43**, ali se na temelju dobivenih rezultata može zaključiti da se njegov prilazak kiralnoj šupljini razlikuje od prilaska spojeva **1**, **38**, **39** i **44**.

Utjecaj porasta veličine esterske skupine na vrijednost *k* prati trend prikazan na Slici 43, neovisno o vrsti i volumnom udjelu alkoholnog modifikatora riječ. Na slici je prikazan utjecaj volumnog udjela etanola od 50 %.

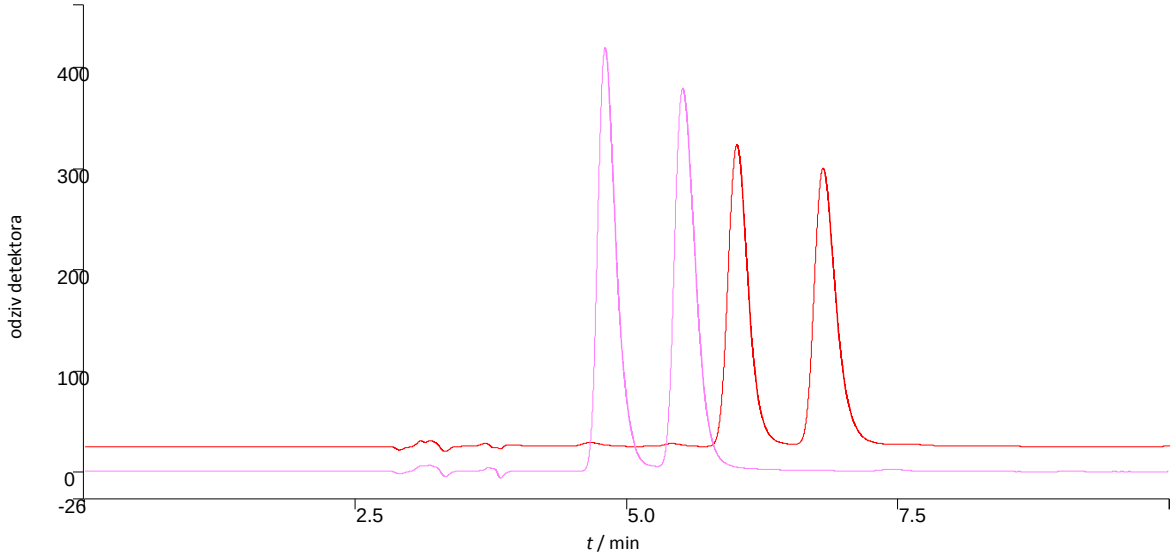


Slika 43. Utjecaj veličine esterske skupine (Spoj **1** - najmanja; Spoj **43** - najveća) na vrijednost *k* obaju enantiomera na koloni Chiralpak IA uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 50 : 50.

Iz prikazanog proizlazi da se s povećanjem esterske skupine smanjuje vrijeme zadržavanja obaju enantiomera, Slika 44. Alkilni lanac sterički otežava ulazak enantiomera u kiralnu šupljinu, a time i nastajanje vodikovih veza unutar nje. Suprotno očekivanjima, enantiomeri spoja **43** imaju najduže vrijeme zadržavanja, Slika 45. Iako prostorno najveća, benzilna skupina svoj negativni sterički utjecaj kompenzira π-π interakcijama izvan kiralne šupljine.

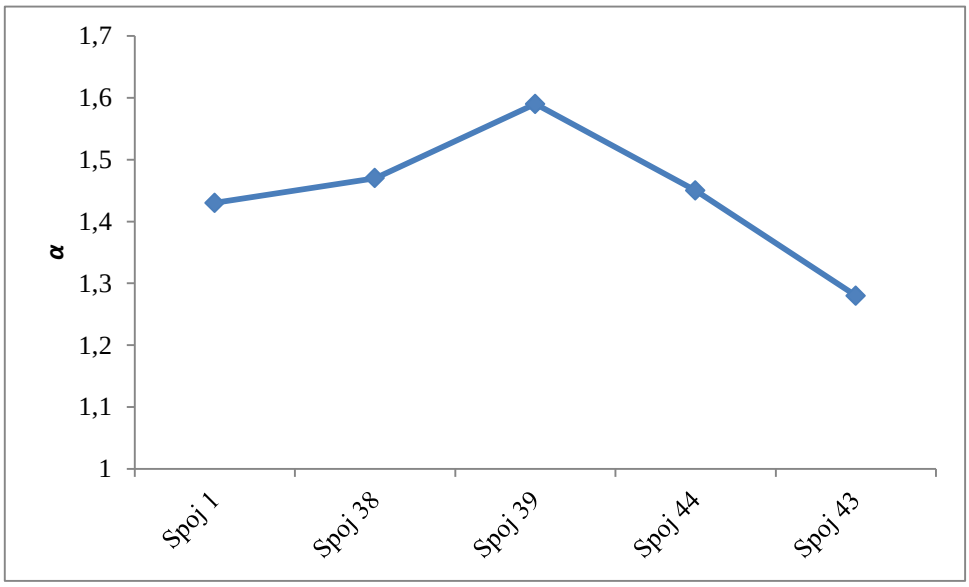


Slika 44. Odjeljivanje enantiomera spojeva **1** (ružičasto), **38** (narančasto), **39** (zeleno) i **44** (plavo) na koloni Chiralpak IA uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 50 : 50.



Slika 45. Odjeljivanje enantiomera spojeva **1** (ružičasto) i **43** (narančasto) na koloni Chiralpak IA uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 50 : 50.

Određeni uzorak slijede i vrijednosti α dobivene pri različitim volumnim udjelima alkoholnog modifikatora, bilo da je u pitanju etanol ili propan-2-ol. Na Slici 46 prikazan je utjecaj esterske skupine na vrijednost α pri udjelu etanola od 50 %.



Slika 46. Utjecaj veličine esterske skupine (Spoj **1** - najmanja; Spoj **43** - najveća) na vrijednost α pri odjeljivanju enantiomera na koloni Chiralpak IA uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 50 : 50.

Veličina esterske skupine do određene granice doprinosi djelotvornosti odjeljivanja. Kao što se vidi na Slici 46, enantioselektivnost raste s porastom alkilnog lanca $CH_3 < C_2H_5 < C_3H_7$, a potom naglo opada. U slučaju spojeva **1**, **38** i **39** dodatna stabilizacija jednog dijastereomernog kompleksa u odnosu na drugi ostvaruje se ulaskom pojedinog enantiomera u kiralnu šupljinu. Takva stabilizacija je otežana kod spojeva **44** i **43** zbog velikih steričkih smetnji *tert*-butilne, odnosno benzilne skupine pa je kiralno prepoznavanje lošije.

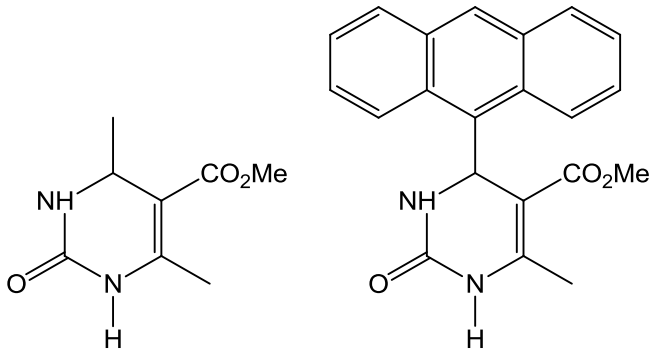
U usporedbi s kolonom Chiralpak IA, već je utvrđeno da su enantioselektivnost i razlučivanje za spoj **1** slabiji na koloni Chiralpak AD, odnosno da imobilizacija kiralnog selektora i njen utjecaj na višu strukturu pogoduju razdvajanju enantiomera spoja **1**. Do istog se zaključka može doći i na temelju rezultata dobivenih za spojeve **38**, **39**, **44** i **43**, s tim da za spoj **44** na koloni Chiralpak AD nije postignuto gotovo nikakvo odjeljivanje enantiomera, dok je za spoj **43** ono nešto bolje, ali još uvijek vrlo loše. Također je utvrđen utjecaj volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi na kiralno prepoznavanje enantiomera spojeva **38** i **39** na koloni Chiralpak AD kao što je slučaj i kod spoja **1** (vrijednost α opada sa sniženjem udjela propan-2-ola), a koji na koloni Chiralpak IA izostaje.

Što se tiče celulozne inačice nepokretne faze, suprotno amiloznoj, kiralno prepoznavanje i razlučivanje bolji su na adsorbiranom selektoru, odnosno koloni Chiralcel OD-H nego na koloni Chiralpak IB. Ipak, kao i u slučaju kolone Chiralcel OJ, obje kolone

zaostaju za kolonom Chiralpak IA, dok na koloni Chiralpak IC kiralno prepoznavanje kao i razlučivanje enantiomera izostaju.

5.2.4. Kiralno razdvajanje enantiomera spojeva 5-metoksikarbonil-6-metil-4-metil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (48) i 5-metoksikarbonil-6-metil-4-antril-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (49)

Spoj **48** s metilnom i spoj **49** s antrilnom skupinom na kiralnom centru predstavljaju krajnje slučajeve s obzirom na veličinu i elektronsku gustoću, Slika 47.

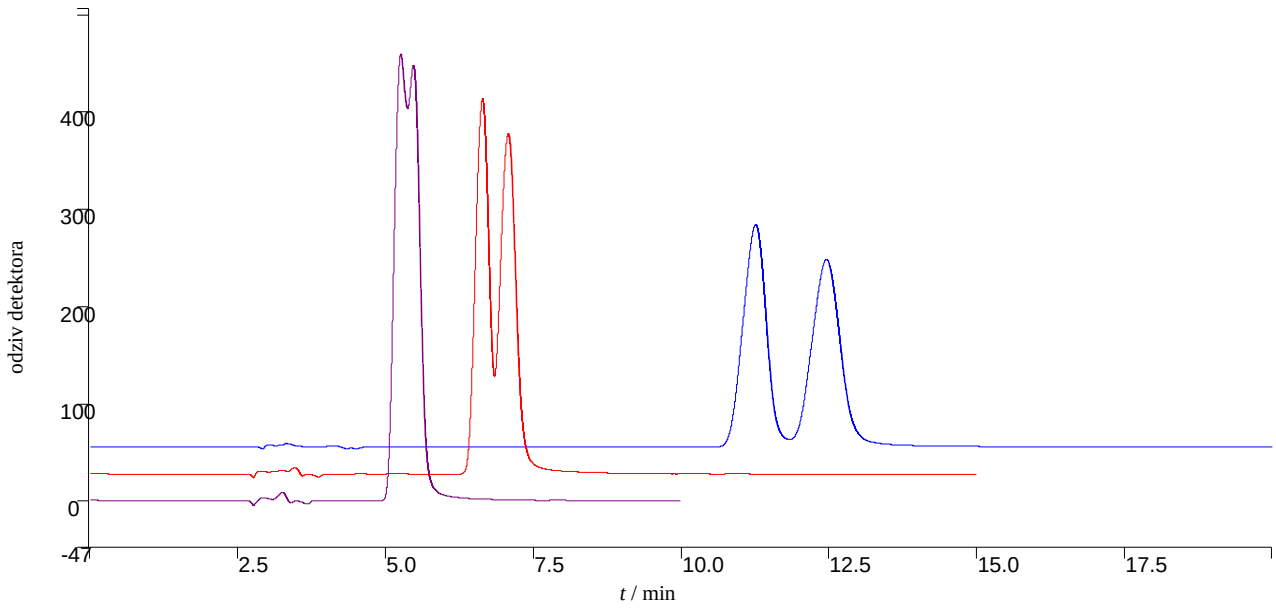


48 49

Slika 47. Strukturne formule spojeva **48** i **49**.

Za očekivati je da je razdvajanje enantiomera spoja **49** djelotvornije od razdvajanja enantiomera spoja 48 obzirom na prisustvo velike antrilne skupine. Ona svojom elektronskom gustoćom utječe na polarnost amidne skupine dihidropirimidinonskog prstena i time jača vodikove veze s kiralnim selektorom, ali sudjeluje i u π-π interakcijama što metilna skupina na položaju C4 spoja **48** nije u mogućnosti. Očekivanja su potvrđena rezultatima prikazanim u Tablicama 7P i 28P u Dodatku.

Na koloni Chiralpak AD izostaje kiralno prepoznavanje spoja **48**, neovisno o modifikatoru, što upućuje da same vodikove veze nisu dostatne za razdvajanje enantiomera na toj koloni. S druge strane, kolona Chiralpak IA uspješno razdvaja enantiomere, ali samo kod manjih volumnih udjela etanola u pokretnoj fazi, Slika 48.

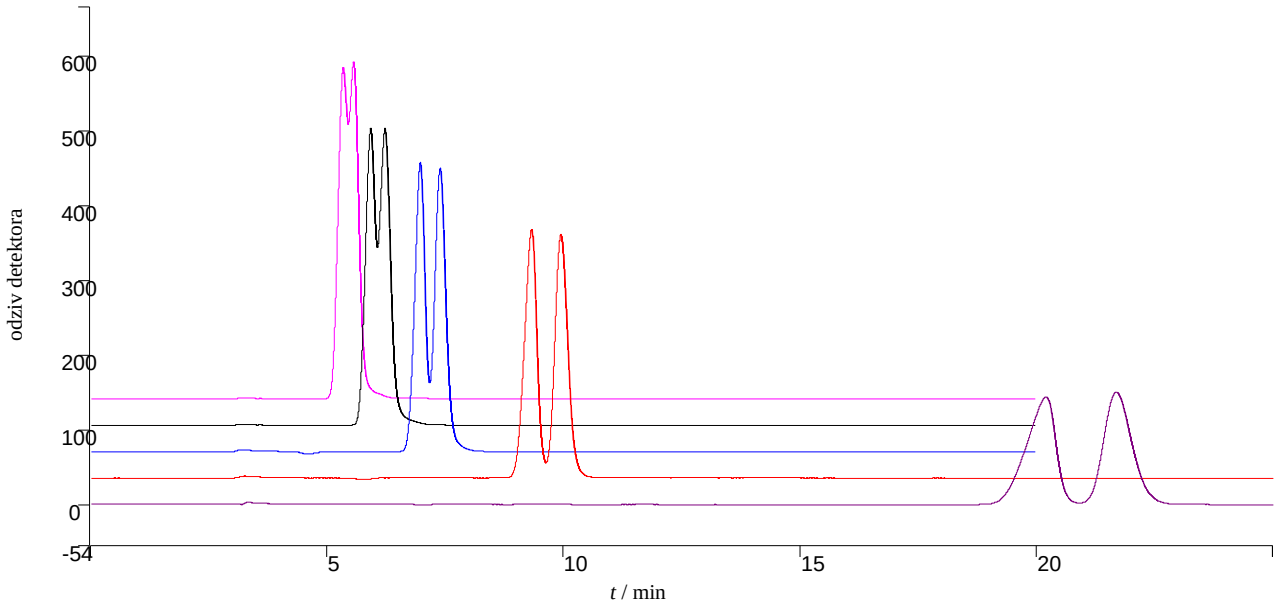


Slika 48. Utjecaj promjene volumnog udjela etanola u pokretnoj fazi na razdvajanje enantiomera spoja **48** prilikom odjeljivanja na koloni Chiralpak IA.
Ljubičasto- ψ (*n*-heksan, etanol) = 70 : 30; crveno- ψ (*n*-heksan, etanol) = 80 : 20;
plavo-ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

U slučaju celuloznih kolona Chiralcel OD-H i Chiralpak IB situacija je obrnuta. Adsorbirana inačica je djelotvornija od imobilizirane. Etanol ima bolju moć ispiranja enantiomera, što znači da razdvajanje enantiomera ovisi o polarnosti analita, ali s obzirom da je kiralno prepoznavanje podjednako uz primjenu obaju modifikatora princip prepoznavanja analita je jednak.

Kolona koja se općenito pokazala kao neprikladan izbor za odjeljivanje enantiomera 3,4-DHPM-a, Chiralpak IC, efikasna je pri kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **48** uz propan-2-ol kao modifikator (Slika 49) dok uz etanol kiralno prepoznavanje izostaje. Za razliku od kolona Chiralpak AD i Chiralpak IA te Chiralcel OD-H i Chiralpak IB, u slučaju kolone Chiralpak IC riječ je o 3,5-diklorfenilkarbamoilnom derivatu polisaharida. Dok elektron donirajuće metilne skupine povećavaju elektronsku gustoću karbonilnog kisika na kiralnom selektoru, kod kolone Chiralpak IC elektron odvlačeća svojstva klora povećavaju polarnost NH skupine, odnosno povećava se kiselost NH protona koji posljedično pravi jaču vodikovu vezu s karbonilnim kisikom analita. Pritom viša struktura polisaharidne uzvojnice,

na koju (pozitivno) utječe inkorporiranje molekula propan-2-ola, u ovom slučaju pogoduje ulasku analita.



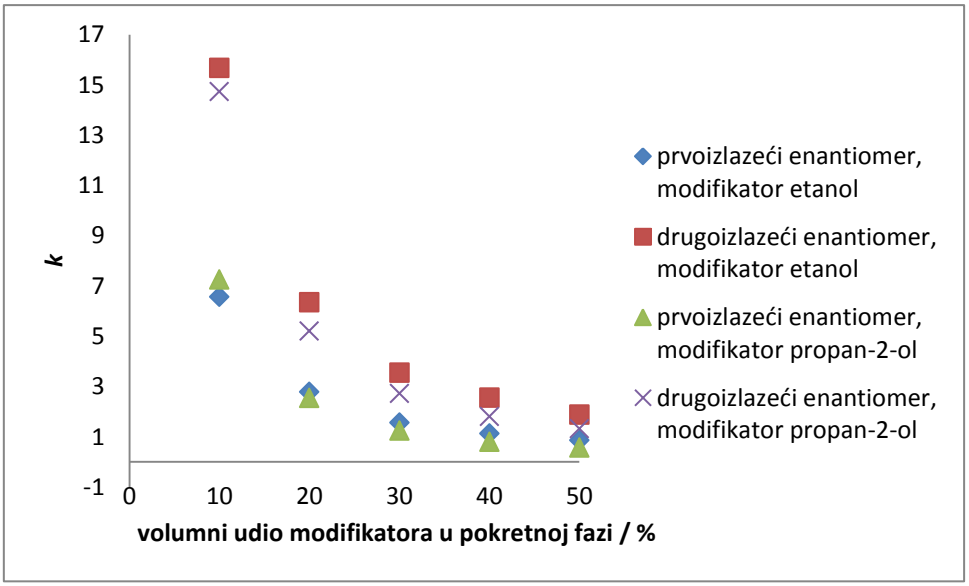
Slika 49. Utjecaj promjene volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi na razdvajanje enantiomera spoja **48** prilikom odjeljivanja na koloni Chiralpak IC.
Ljubičasto- ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10; crveno- ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 80 : 20; plavo-ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 70 : 30; crno- ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 60 : 40; ružičasto- ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 50 : 50.

Kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **48**, ali ne i razlučivanje do osnovne linije pri svim volumnim udjelima alkoholnog modifikatora, postignuto je jedino na koloni Chiralcel OJ. Vrijeme zadržavanja raste sa smanjenjem udjela alkoholnog modifiktora, ali je gotovo identično, neovisno primjenjuje li se kao modifikator etanol ili propan-2-ol, što znači da polarnost analita ne utječe značajno na razdvajanje enantiomera. Kako je α konstantan u oba slučaja, tj. kiralno prepoznavanje ne ovisi ni o volumnom udjelu alkohola, može se zaključit da se analit i modifikator ne natječu za interakcijsko mjesto na kiralnom selektoru. S obzirom na strukturu selektora nepokretne faze moguća je jedino vodikova veza između NH skupine dihidropirimidinonskog prstena i karbonilnog kisika kiralnog selektora.

Sukladno očekivanjima, ponašanje spoja **49** je u potpunosti drugačije, gotovo suprotno od ponašanja spoja **48**. Naime, na kolonama Chiralcel OJ i Chiralpak IC, unatoč postojećem kiralnom prepoznavanju razlučivanje enantiomera spoja **49** je vrlo loše. Suprotno tome, 3,4-

dimetilfenilkarbamoilni derivati amiloze i celuloze uspješni su u odjeljivanju enantiomera spoja **49**.

Ispitivanja su pokazala da se s povećanjem volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi skraćuje vrijeme zadržavanja enantiomera na koloni Chiralpak AD. Snaga ispiranja enantiomera s kolone ovisi o vrsti alkohola i u ovom slučaju je snaga propan-2-ola za nijansu veća od snage etanola, najvjerojatnije zbog njegove sposobnosti da solvatizira veliku antrilnu skupinu, Slika 50.



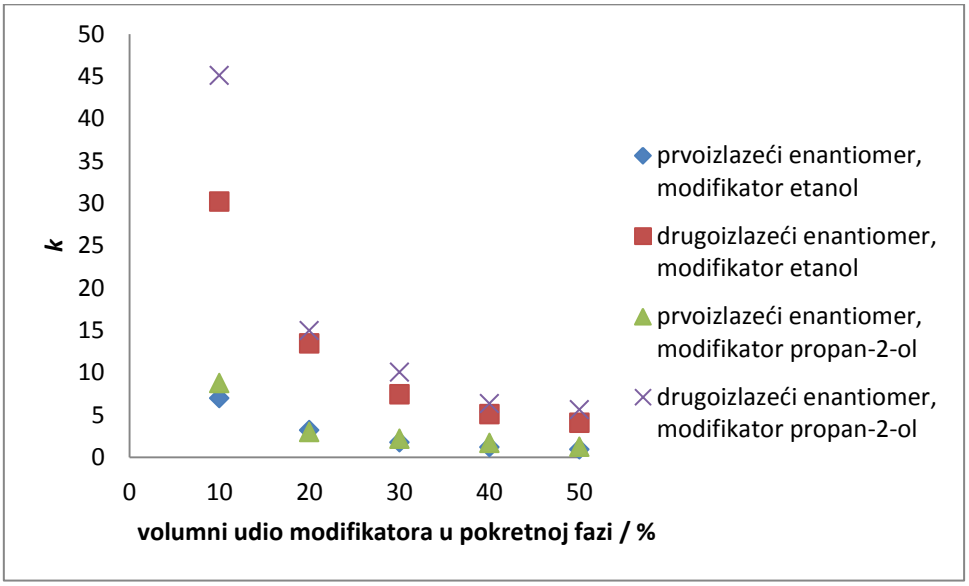
Slika 50. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **49** na koloni Chiralpak AD.

Vrsta alkohola utječei na α i na R_s. R_s se povećava sa smanjenjem udjela alkohola obje vrste, no u slučaju etanola α raste dok u slučaju propan-2-ola opada sa smanjenjem udjela alkohola. Etanol je manja molekula i može jače solvatizirati kiralni selektor pa se ovisno o udjelu etanola u pokretnoj fazi mijenja veličina i oblik kiralne šupljine. U slučaju propan-2-ola najvjerojatnije se alkohol smješta u blizini kiralne šupljine čime se mijenja okolina oko aktivnog mjesta. Ta promjena pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **49** pa je i kiralno prepoznavanje bolje pri većem udjelu propan-2-ola.

Imobilizacija amiloznog kiralnog selektora poništila je utjecaj etanola na α te je analizom spoja **49** na koloni Chiralpak IA utvrđena njegova konstantna vrijednost. U odnosu na kolonu Chiralpak AD postignuta su lošija, ali još uvijek značajna razlučivanja, s tim da se vrijeme zadržavanja prvog enantiomera nije bitno promijenilo. Uz propan-2-ol kao modifikator vrijeme zadržavanja obaju enantiomera dulje je na koloni Chiralpak IA, osim pri

manjim udjelima propan-2-ola. Ako tome dodamo činjenicu da sa smanjenjem udjela propan-2-ola α opada, opet se može zaključiti da se s povećanjem udjela propan-2-ola mijenja okolina oko aktivnog mjesta tako da pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **49**.

Ispitivanja provedena na koloni Chiralcel OD-H su pokazala da je na njoj kiralno prepoznavanje bolje nego na koloni Chiralpak AD. Očigledno, promjena više strukture uzvojnice do koje dolazi zamjenom amilozne jedinice sa celuloznom pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **49**. Pritom etanol ima bolju moć eluiranja enantiomera od propan-2-ola što znači da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita, Slika 51.



Slika 51. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **49** na koloni Chiralcel OD-H.

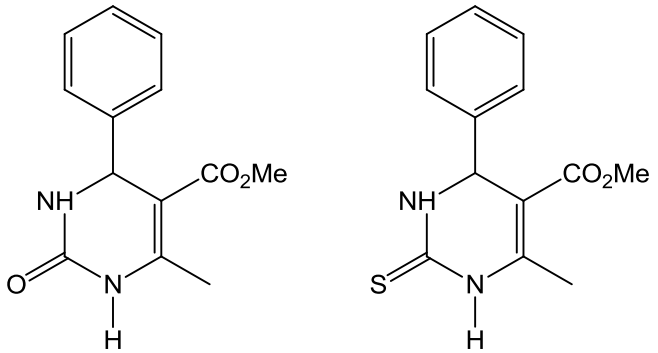
Kako sa smanjenjem volumnog udjela etanola α opada, može se zaključiti da se s povećanjem udjela etanola u pokretnoj fazi mijenja okolina oko aktivnog mjesta tako da pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **49** (kao što je bio slučaj s propan-2-olom kod kolone Chiralpak IA). Primjenom propan-2-ola kao modifikatora i α i R_s rastu smanjenjem njegova volumnog udjela, što upućuje na kompeticiju analita i propan-2-ola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

Iako je na koloni Chiralpak IB kiralno prepoznavanje lošije nego na koloni Chiralcel OD-H, ono raste neovisno je li riječ o etanolu ili propan-2-olu kao modifikatoru pokretne faze. To upućuje da imobilizacija kiralnog selektora utječe ne samo na kiralno prepoznavanje, već i na mehanizam prepoznavanja kada je u pitanju etanol. S obzirom na porast razlučivanja,

zaključak je da se na koloni Chiralpak IB analit natječe s etanolom ili propan-2-olom za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

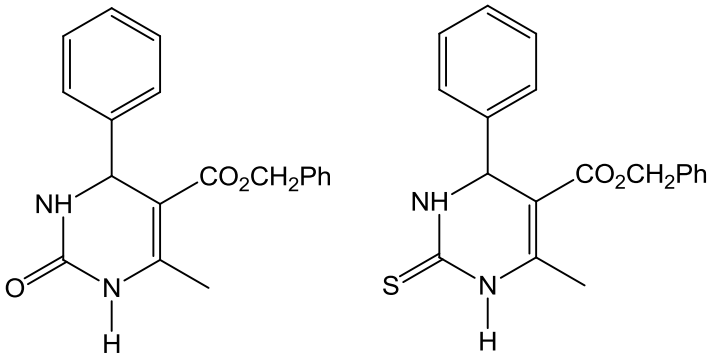
5.2.5. Utjecaj zamjene karbonilnog kisika atomom sumpora (C2) na kiralno prepoznavanje

Utjecaj zamjene karbonilnog kisika na položaju 2 pirimidinonskog prstena atomom sumpora na kiralno prepoznavanje enantiomera DHPM spojeva utvrđen je usporedbom rezultata analize spojeva **1** i **51** (Slika 52) odnosno spojeve **43** i **52** (Slika 53).



1 **51**

Slika 52. Spojevi **1** i **51** - razlika u heteroatomu na položaju 2; O *vs.* S.



43 **52**

Slika 53. Spojevi **43** i **52** - razlika u heteroatomu na položaju 2; O *vs.* S.

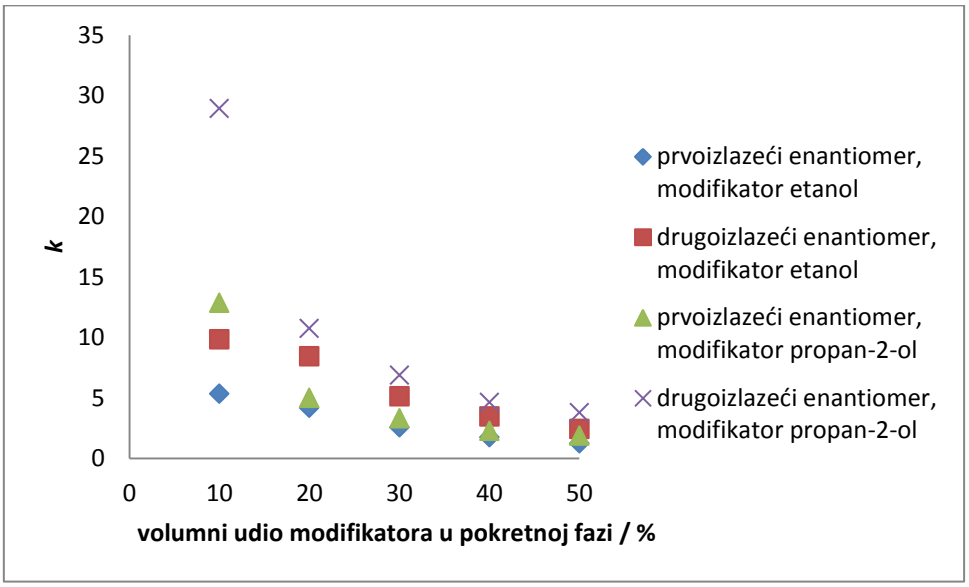
Kako je kisik elektronegativniji od sumpora, za očekivati je da će kisik tvoriti čvršću vodikovu vezu s kiralnim selektorom te bi prema tome kiralno prepoznavanje i odjeljivanje tio-analoga trebalo biti lošije. Ugrubo gledano, ta si se očekivanja obistinila, ali detaljnijim

uvidom u rezultate prikazane u Tablici 15P i 24P u Dodatku mogu se donijeti konkretniji zaključci.

5.2.5.1. *Kiralno razdvajanje spojeva 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**1**) i 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**51**)*

Iz podataka u Dodatku, Tablica 23P i 27P, vidljivo je da je na kolonama Chiralpak AD i Chiralcel OD-H, te njihovim imobiliziranim inačicama, razdvajanje enantiomera spoja **51** podjednako loše, ako ne i lošije, od razdvajanja enantiomera spoja **1**. Suprotno je postignuto upotrebom kolona Chiralcel OJ i Chiralpak IC.

Na koloni Chiralcel OJ uz etanol kao modifikator enantiomeri spoja **51** duže se zadržavaju od enantiomera spoja **1**, kiralno prepoznavanje puno je bolje i za razliku od spoja **1**, kod kojeg α neznatno pada, u slučaju spoja **51** o α je konstantan osim pri najmanjem volumnom udjelu etanola od 10 %. Primjenom propan-2-ola kao modifikatora enantiomeri spoja **1** nisu razdvojeni na koloni Chiralcel OJ, dok su enantiomeri spoja **51** vrlo dobro razdvojeni. Moć propan-2-ola za ispiranje enantiomera s kolone slabija je od one etanola (Slika 54), a α i R_s rastu sa smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola.



Slika 54. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **51** na koloni Chiralcel OJ.

Iz rezultata proizlazi da mehanizam kiralnog prepoznavanja ovisi o polarnosti analita te da je različit pri primjeni etanola odnosno propan-2-ola kao modifikatora. Dok se za

propan-2-ol može uočiti natjecanje s analitom za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru pa kiralno prepoznavanje ovisi o udjelu propan-2-ola, volumni udjel etanola u pokretnoj fazi nema takav učinak.

Budući da je u kiralnom selektoru kolone Chiralcel OJ za nastajanje vodikovih veza dostupan samo karbonilni kisik, proizlazi da je NH vodik tio-analoga kiseliji, a time je i vodikova veza koju pravi tio-analog čvršća od one okso-analoga.

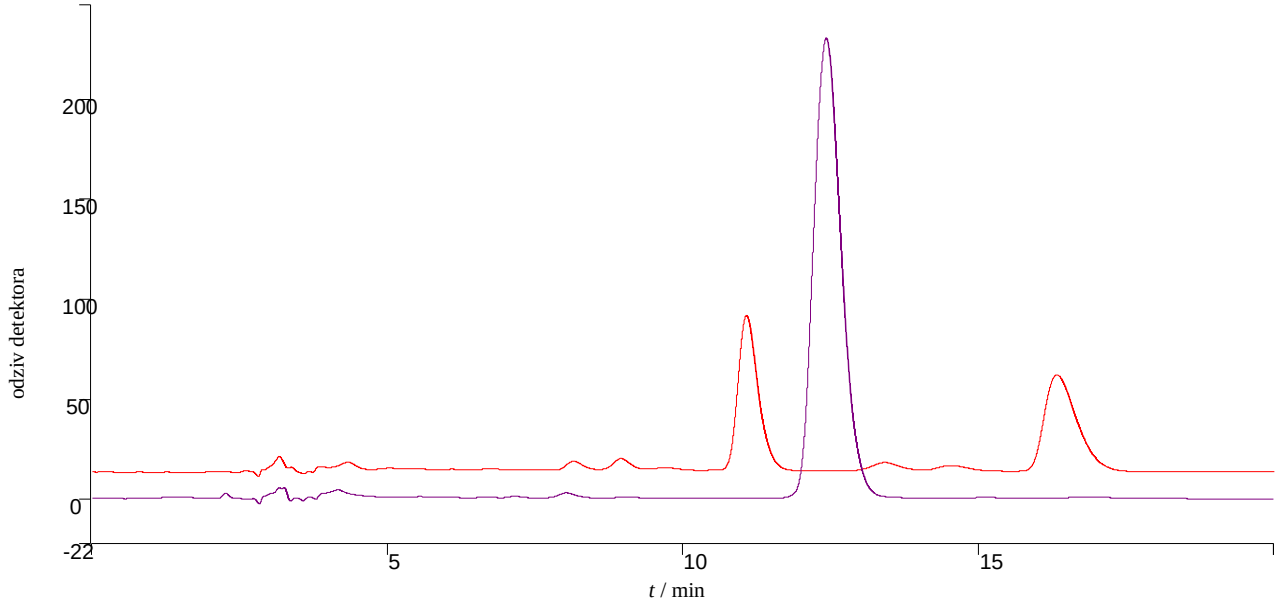
Na koloni Chiralpak IC izostaje kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **1** pri višim volumnim udjelima obaju alkoholnih modifikatora, najvjerojatnije uslijed prevelike solvatacije analita ili zasićenja interakcijskih mjesta na kiralnom selektoru. Pritom je moć etanola za ispiranje enantiomera veća od moći propan-2-ola što upućuje da mehanizam kirlanog prepoznavanja ovisi o polarnosti analita.

S druge strane, u slučaju spoja **51** vrijeme zadržavanja enantiomera kraće je u odnosu na enantiomere spoj **1** uz oba modifikatora, ali je kiralno prepoznavanje prisutno i kod njihovih većih volumnih udjela (30 % etanola, odnosno 50 % propan-2-ola). Kako sa smanjenjem udjela alkoholnog modifikatora α ostaje isti, uz razlučivanje enantiomera tek kod najmanjeg udjela, može se zaključiti da kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu alkoholnog modifikatora. Budući da je moć ispiranja etanola jača od moći ispiranja propan-2-ola, mehanizam kiralnog prepoznavanja ovisi o polarnosti analita. Kako je kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **51** uspješnije na koloni Chiralpak IC nego na 3,5-dimetilfenilkarbamoilnim derivatima polisaharidne KNF, te kako je prepoznavanje tio-analoga bolje od prepoznavanja okso-analoga, može se zaključiti da su strukture 3,5-diklorfenilkarbamoilnog derivata i tio-analoga kompatibilnije od bilo koje druge kombinacije KNF i analita.

*5.2.5.2. Kiralno razdvajanje spojeva 5-benziloksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**43**) i 5-benziloksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (**52**)*

Kao što je utvrđeno za spojeve **1** i **51**, tako je i kod spojeva **43** i **52** razdvajanje enantiomera tio-analoga na 3,5-dimetilfenilkarbamoilnim polisaharidnim derivatima KNF lošije nego razdvajanje enantiomera okso-analoga. Jedina je iznimka kolona Chiralpak AD na kojoj je postignuto odlično kiralno prepoznavanje i razlučivanje tio-analoga, ali samo uz etanol kao

modifikator. U tom slučaju α i R_s rastu sa smanjenjem udjela etanola, dakle, dolazi do kompeticije analita i etanola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru. Kako enantiomeri okso-analoga nisu razdvojeni (Slika 55), a teoretski mogu tvoriti jače vodikove veze nego tio-analozi, može se pretpostaviti kako je i najmanja promjena u konformaciji dihidropirimidinonskog prstena, uzrokovana zamjenom kisika sumporom, dovoljna za ulazak analita u kiralnu šupljinu kolone Chiralpak AD i nastajanje vodikovih veza s kiralnim selektorom.

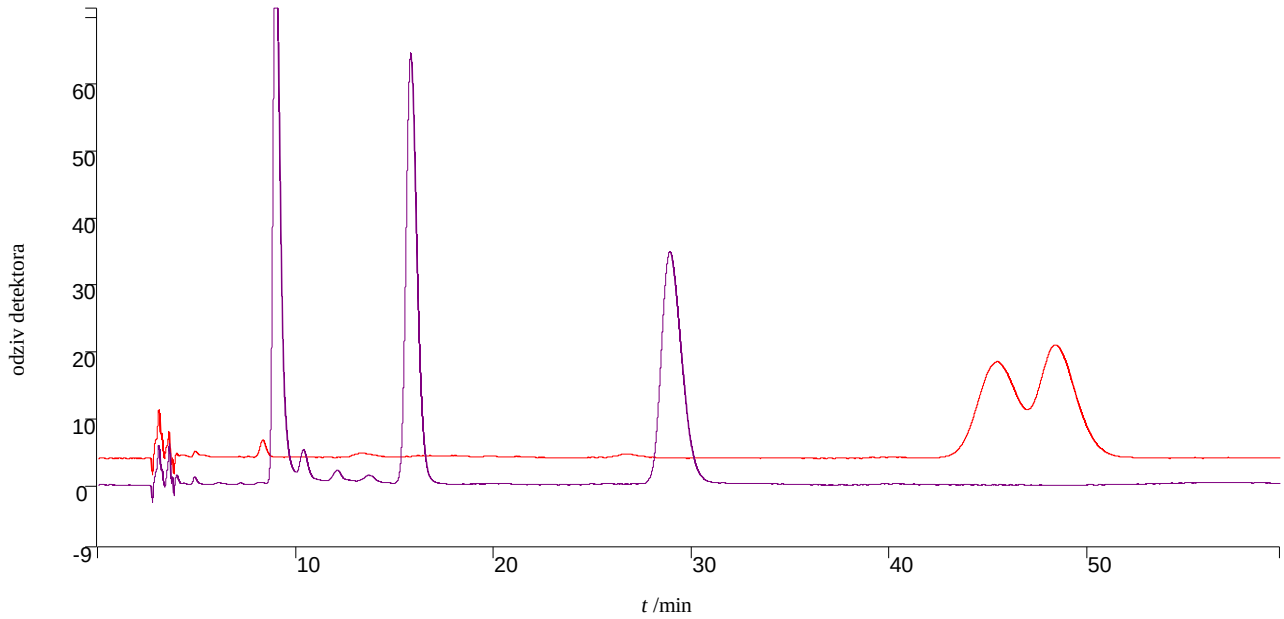


Slika 55. Odjeljivanje spojeva **43** (ljubičasto) i **52** (crveno) na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 70 : 30.

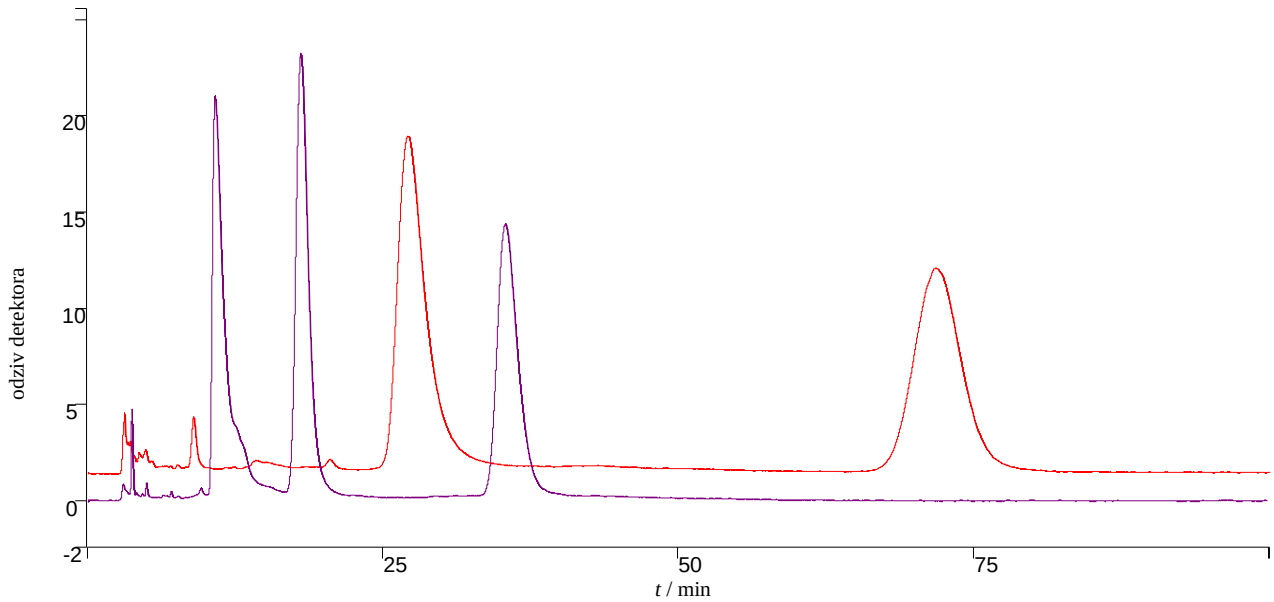
NA koloni Chiralcel OJ, koja se pokazala djelotvornijom u kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **51** u odnosu na njegov okso-analog, spoj **1**, postignuti su isti rezultati i u slučaju spojeva **43** i **52** (bolje kiralno prepoznavanje tio- od okso-analoga), ali samo uz primjenu propan-2-ola kao modifikatora. Pritom separacijski faktor α i razlučivanje R_s rastu sa smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola, što govori u prilog kompeticiji analita i modifikatora za aktivno mjesto na kiralnom selektoru. Tek se pri najmanjem udjelu etanola enantiomeri spoja **52** razlučuju, što upućuje da je prilaz analita kiralnom selektoru različit ovisno o modifikatoru.

Na temelju usporedbe rezultata postignutih za spoj **52** s rezultatima postignutim za spoj **51** na koloni Chiralcel OJ, proizlazi da esterska skupina s benzilnom skupinom na

položaju 5 dihidropirimidinonskog prstena sterički ometa ulazak analita u kiralnu šupljinu čiji oblik i veličina očito ovise o volumnom udjelu etanola, Slika 56. Uz propan-2-ol kao modifikator, kiralna šupljina ne samo da je povoljna za ulazak analita i nastajanje vodikove veze, već je položaj analita takav da omogućava π-π interakcije benzilne skupine s nepokretnom fazom izvan kiralne šupljine. Posljedično, vrijeme zadržavanja enantiomera spoja **52** je duže, a njihovo kiralno prepoznavanje i razlučivanje bolje nego što je slučaj kod spoja **51**, Slika 57.



Slika 56. Odjeljivanje spojeva **51** (ljubičasto) i **52** (crveno) na koloni Chiralcel OJ uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 80 : 20.



Slika 57. Odjeljivanje spojeva **51** (ljubičasto) i **52** (crveno) na koloni Chiralcel OJ uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 80 : 20.

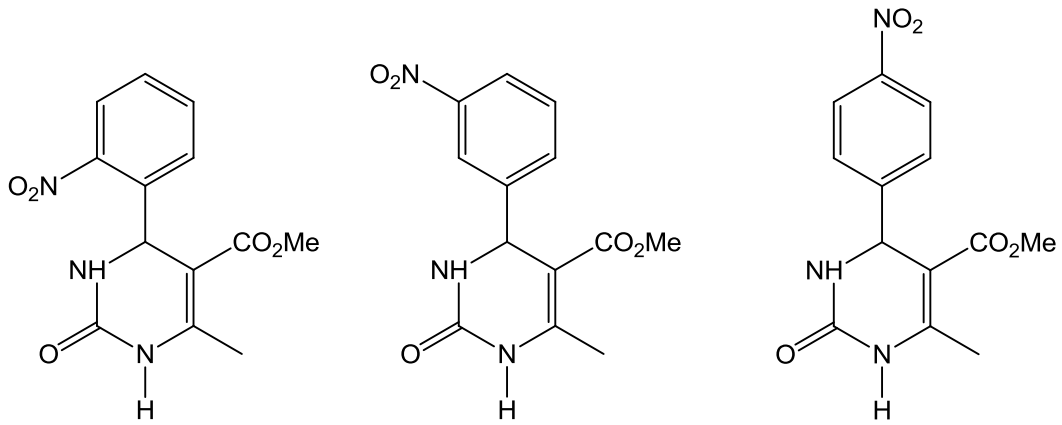
Usporedbom rezultata odjeljivanja enantiomera spojeva **43** i **52** na koloni Chiralpak IC može se utvrditi sličnost s odjeljivanjem enantiomera spojeva **1** i **51**. Iz toga proizlaze i isti zaključci, tj. da mehanizam kiralnog prepoznavanja ovisi o polarnosti analita te da je kiralno prepoznavanje enantiomera tio-analoga djelotvornije na 3,5-diklorfenilkarbamoilnom, nego na 3,5-dimetilfenilkarbamoilnom derivatu polisaharidne KNF. Isto tako, za tio-analog se na 3,5-diklorfenilkarbamoilnom derivatu postiže bolje kiralno prepoznavanje nego za okso-analog.

5.2.6. Utjecaj supstituenata na arilnom prstenu na položaju C4 na kiralno prepoznavanje

Ispitan je utjecaj elektron odvlačećih (nitro, klor, fluor) i elektron donirajućih skupina (metilna i metoksi) kao supstituenata na arilnom prstenu 3,4-DHPM-a na kiralno prepoznavanje tih spojeva.

5.2.6.1. Utjecaj nitro-skupine na arilnom prstenu

Doprinos nitro-skupine i njenog položaja na arilnom prstenu na kiralno razdvajanje enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđen je obradom podataka dobivenih za spojeve **29**, **30** i **31** (Slika 58) i za nesupstituirani spoj **1.**

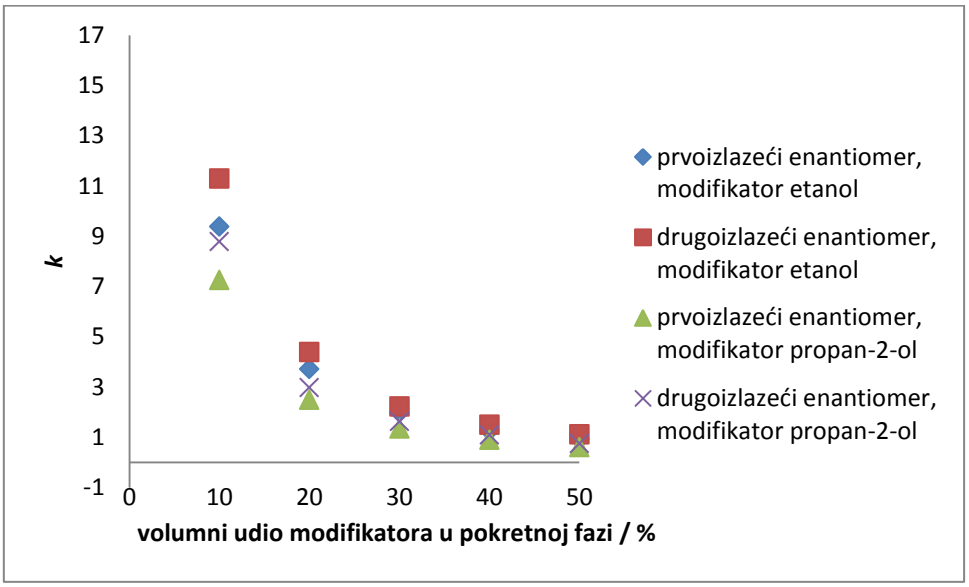


29 **30** **31**

Slika 58. Spojevi **29**, **30** i **31** - razlika u položaju nitro-skupine na arilnom prstenu na C4 položaju dihidropirimidinonskog prstena.

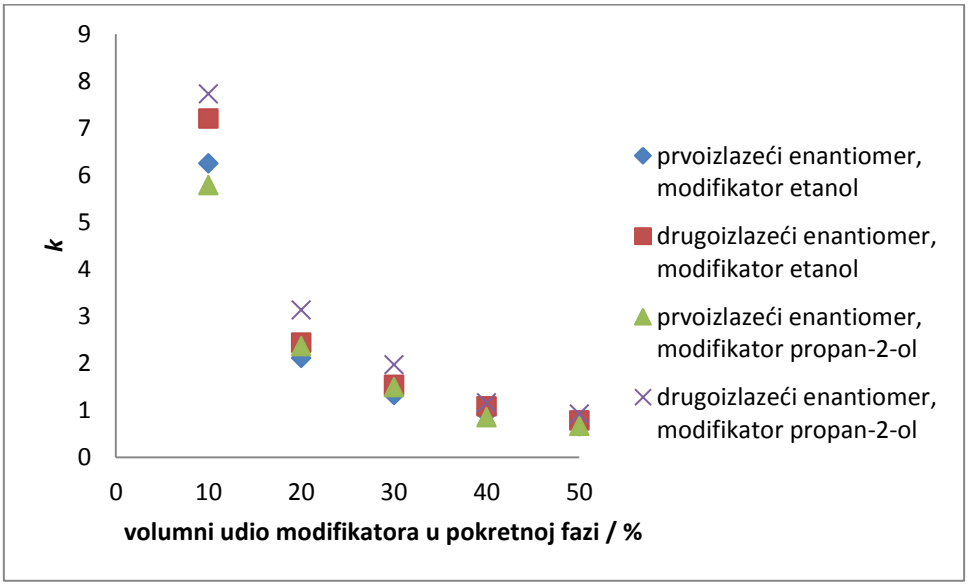
5.2.6.1.1. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**29**)*

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi uočeno je da, ovisno o vrsti kolone, vrsta alkohola ima veći ili manji utjecaj na kiralno prepoznavanje spoja **29**. U slučaju kolone Chiralpak AD propan-2-ol ima veću moć ispiranja od etanola, Slika 59. Pritom udio alkoholnog modifikatora ne utječe na kiralno prepoznavanje čemu u prilog govori porast R_s uz stalnu vrijednost α.



Slika 59. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **29** na koloni Chiralpak AD.

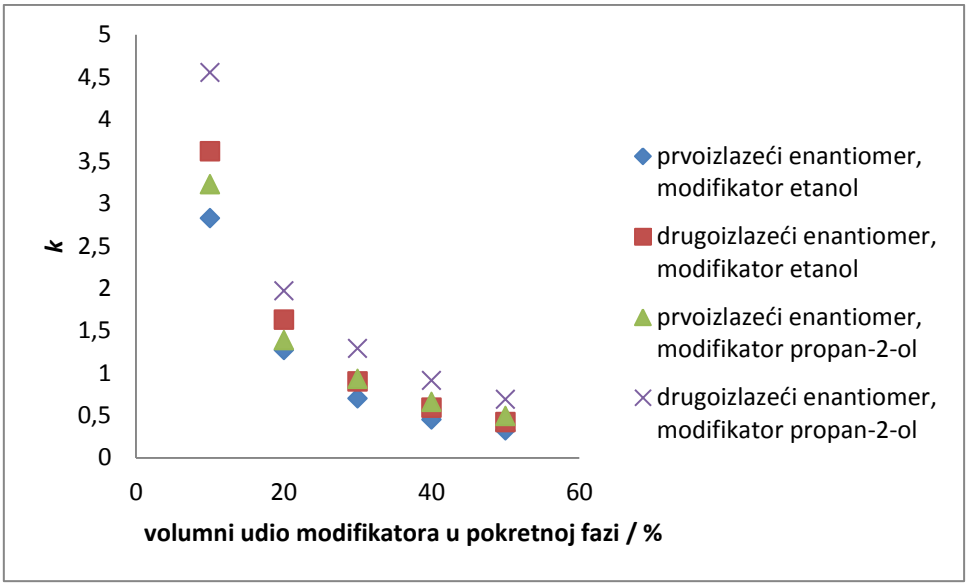
Na koloni Chiralpak IA spoj **29 se** ponaša drugačije, iako je riječ o istom kiralnom selektoru. Etanol ima veću moć ispiranja drugog enantiomera, dok moć ispiranja prvog enantiomera ovisi o volumnom udjelu alkoholnog modifikatora, Slika 60.



Slika 60. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **29** na koloni Chiralpak IA.

Kiralno prepoznavanje je bolje uz propan-2-ol kao modifikator te uz stalnu vrijednost α razlučivanje raste. S obzirom da razlučivanje uz etanol kao modifikator izostaje, može se

zaključiti da je mehanizam kiralnog prepoznavanja različit. Zamjenom adsorbiranog amiloznog selektora sa celuloznim, postignuto je bolje kiralno prepoznavanje i razlučivanje. Pritom etanol ima veću moć ispiranja od propan-2-ola, Slika 61.



Slika 61. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **29** na koloni Chiralcel OD-H.

Uz propan-2-ol kao modifikator postignuta je bolja enantioselektivnost i u tom slučaju sa smanjenjem volumnog udjela alkohola α raste zajedno s R_s. Proizlazi da kiralno prepoznavanje ovisi o volumnom udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi. S druge strane,vrijednost α uz etanol kao modifikator ostaje nepromijenjena što upućuje na različite mehanizme kiralnog prepoznavanja spoja **29** na koloni Chiralcel OD-H, ovisno o primijenjenom alkoholnom modifikatoru.

Na koloni Chiralpak IB su kiralno prepoznavanje i razlučivanje enantiomera puno složiji od onih postignutih na koloni Chiralcel OD-H, neovisno o alkoholnom modifikatoru. Stoga se može zaključiti da promjena više strukture celuloznog kiralnog selektora uslijed njegove imobilizacije ne pogoduje kiralnom prepoznavanju spoja **29**.

S kiralnim prepoznavanjem na koloni Chiralpak IB usporedivo je ono postignuto na koloni Chiralpak IC. Pritom je razlučivanje bolje uz etanol kao modifikator, dok uz propan-2-ol ono u potpunosti izostaje.

Odlično kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **29** postignuto je na koloni Chiralcel OJ uz propan-2-ol kao modifikator, Tablica 22. Pritom α, zajedno s R_s, raste sa smanjenjem

udjela modifikatora. Dakle, kiralno prepoznavanje ovisi o volumnom udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi. Uz etanol kiralno prepoznavanje u potpunosti izostaje što govori u prilog različitom prilazu analita kiralnom selektoru, ovisno o primijenjenom modifikatoru.

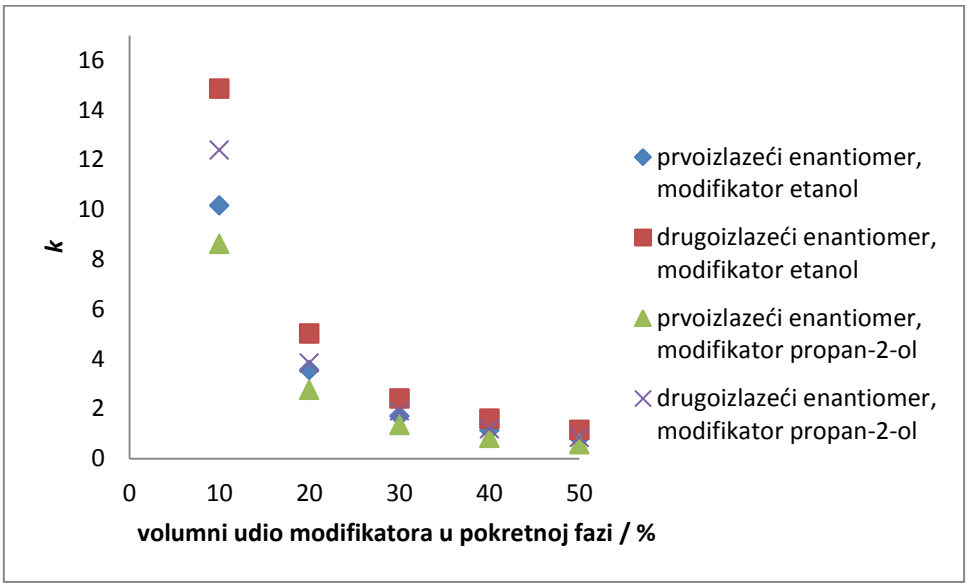
Tablica 22. Usporedba kiralnog prepoznavanja enantiomera spoja **29** na ispitanim kolonama uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Kolona	$\boldsymbol{\alpha}$	$\boldsymbol{R_s}$
Chiralpak AD	1,21	2,9
Chiralcel OD-H	1,60	5,3
Chiralcel OJ	1,88	6,3
Chiralpak IA	1,34	4,4
Chiralpak IB	1,21	2,9
Chiralpak IC	1,12	-

*5.2.6.1.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**30**)*

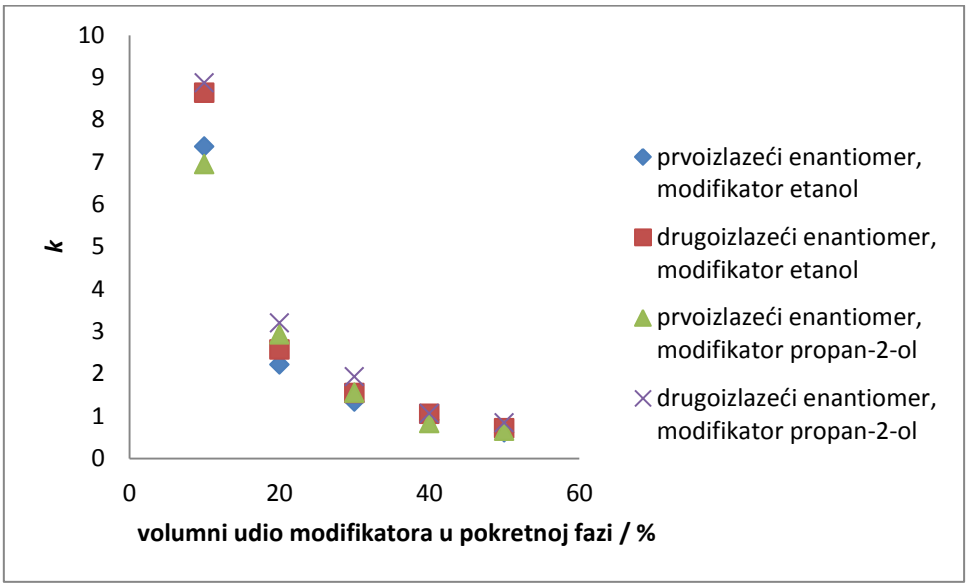
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **30**, dobiveni su, ovisno o primijenjenoj koloni, drugačiji rezultati nego za njegov *ortho*-analog (spoj **29**).

U slučaju kolone Chiralpak AD moć ispiranja enantiomera spoja **30** uz modifikator propan-2-ol je veća nego uz etanol kao i kod spoja **29**, Slika 62. Kako je kiralno prepoznavanje podjednako uz primjenu oba alkohola, može se zaključiti da je smjer ulaska analita isti, neovisno o modifikatoru. Također, kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu etanola i propan-2-ola, što potvrđuje porast R_s, uz stalnu vrijednost α, sa smanjenjem udjela modifikatora.



Slika 62. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **30** na koloni Chiralpak AD.

Kako i na koloni Chiralpak AD, spoj **30** slijedi isti uzorak kao i spoj **29** na koloni Chiralpak IA (osim što je kiralno prepoznavanje za nijansu lošije nego što je slučaj kod spoja **29**). Etanol ima veću moć ispiranja drugog enantiomera, dok moć ispiranja prvog enantiomera ovisi o volumnom udjelu alkoholnog modifikatora, Slika 63.



Slika 63. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **30** na koloni Chiralpak IA.

Kiralno prepoznavanje je bolje uz propan-2-ol kao modifikator te uz stalnu vrijednost α razlučivanje raste, dakle, kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi. S obzirom da razlučivanje uz etanol kao modifikator izostaje, može se reći kako je mehanizam kiralnog prepoznavanja različit, ovisno o primijenjenom modifikatoru.

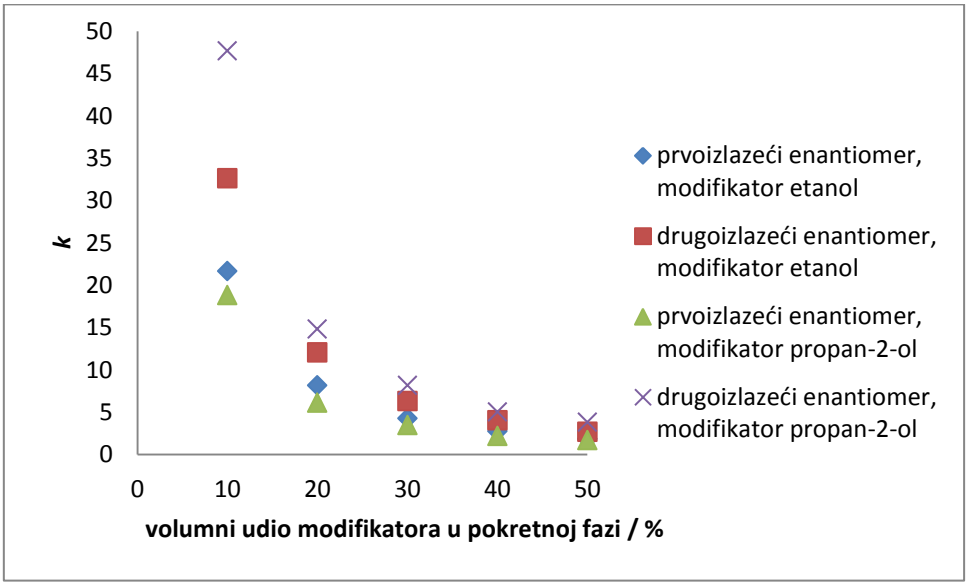
Za razliku od spoja **29**, razdvajanje enantiomera spoja **30** je na koloni Chiralcel OD-H puno lošije, štoviše, razlučivanje izostaje kod svih ispitanih sastava pokretne faze. Etanol ima veću moć ispiranja, dakle, mehanizam zadržavanja kao i kod spoja **29** ovisi o polarnosti analita. Kiralno prepoznavanje je za nijansu bolje uz etanol kao modifikator, naročito pri njegovom visokom volumnom udjelu, što može upućivati na različit mehanizam prepoznavanja.

Dok za spoj **29** na koloni Chiralpak IB kiralno prepoznavanje i razlučivanje postoji, ali je puno lošije nego na koloni Chiralcel OD-H, iz rezultata u Dodatku, Tablica 6P, vidljivo je kako je kolona Chiralpak IB u potpunosti neprikladna za razdvajanje enantiomera spoja **30.**

Na koloni Chiralpak IC je kiralno prepoznavanje spoja **29** mnogo bolje uz etanol kao modifikator, a spoja **30** uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze. Enantiomeri spoja **30** su vrlo dobro razdvojeni uzpropan-2-ol kao modifikator dok uz etanol prepoznavanje u potpunosti izostaje.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **30** na koloni Chiralcel OJ postignuta su odlična razdvajanja i uz etanol i uz

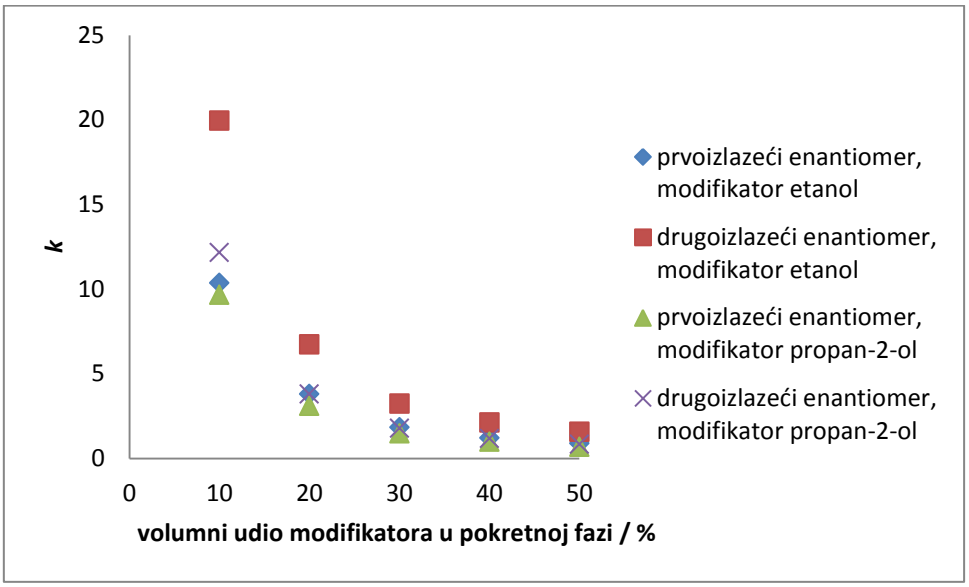
propan-2-ol kao modifikator. U slučaju spoja **29** samo se propan-2-ol pokazao uspješnim. Moć ispiranja propan-2-ola je veća kad je u pitanju prvoizlazeći enantiomer, Slika 64. Samim time je kiralno prepoznavanje puno bolje uz propan-2-ol što upućuje na različiti mehanizam kiralnog prepoznavanja. U oba slučaja α i R_s rastu sa smanjenjem volumnog udjela modifikatora.



Slika 64. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **30** na koloni Chiralcel OJ.

*5.2.6.1.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**31**)*

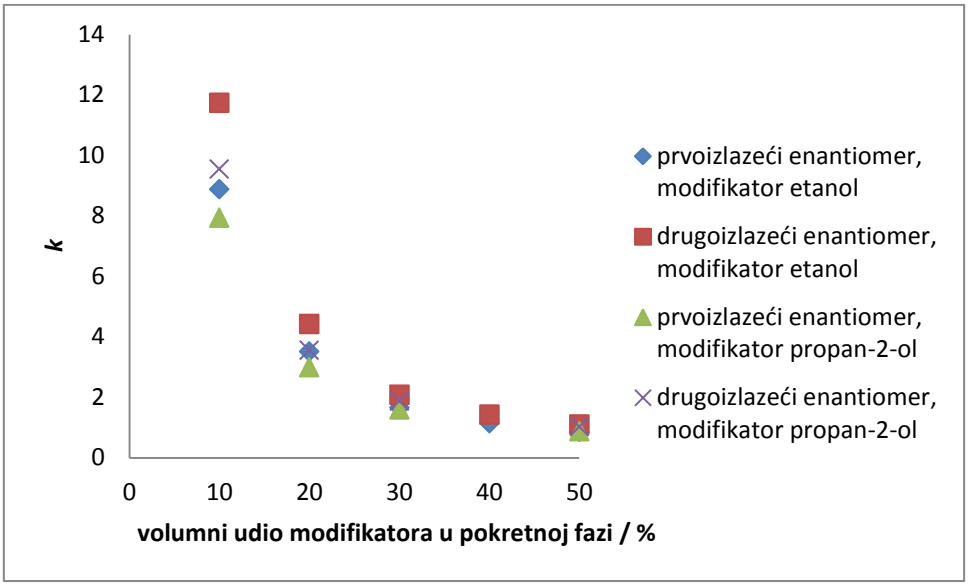
Iz Tablica 3P, 6P i 9P u Dodatku može se uočiti općenito bolje razdvajanje enantiomera spoja **31** u odnosu na ostale spojeve supstituirane nitro-skupinom (**29**, **30**). Kao i u prethodna dva slučaja analizom na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-ola nego etanola, Slika 65. No, kiralno prepoznavanje je znatno bolje uz etanol što upućuje na različiti mehanizam kiralnog prepoznavanja. Na kiralno prepoznavanje utječe i volumni udio modifikatora u pokretnoj fazi što je vidljivo iz porasta vrijednosti α i R_s sa smanjenjem udjela modifikatora.



Slika 65. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralpak AD.

Kolona Chiralpak IA se i u ovom slučaju pokazala neprikladnijom inačicom amilozne nepokretne faze. No, za razliku od spojeva **29** i **30**, postignuto je bolje kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **31** uz etanol kao modifikator pokretne faze.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralpak IA utvrđena je veća moć ispiranja enantiomera propan-2-olom, Slika 66. Kiralno prepoznavanje uz propan-2-ol slabije je što upućuje na različite mehanizme kiralnog prepoznavanja ovisno o primijenjenom modifikatoru. Tome u prilog govori i činjenica da α i R_s rastu sa smanjenjem volumnog udjela etanola, dok smanjenjem udjela propan-2-ola α ostaje isti.



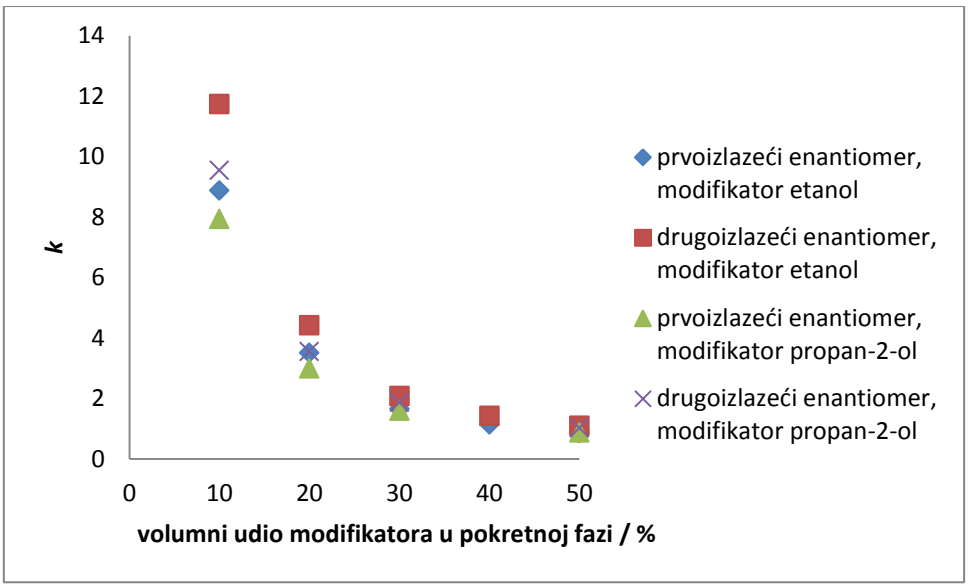
Slika 66. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralpak IA.

Kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralcel OD-H u odnosu na kolonu Chiralpak AD je lošije uz etanol kao modifikator, dok se primjenom propan-2-ola postiže za nijansu bolje prepoznavanje. Dakle, zamjena amilozne jedinice sa celuloznom u ovom slučaju ne pogoduje razdvajanju enantiomera. Pritom etanol ima veću moć ispiranja enantiomera što upućuje da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kako je kiralno prepoznavanje bolje uz etanol, riječ je o različitom mehanizmu prepoznavanja, ovisno o primijenjenom modifikatoru. Tome u prilog govori i činjenica da je α gotovo nepromijenjen, neovisno o volumnom udjelu etanola, dok sa smanjenjem udjela propan-2-ola α raste.

Analogno spojevima **29** i **30**, i kod spoja **31** zajmjena adsorbirane s imobiliziranom celuloznom KNF rezultira slabijim kiralnim prepoznavanjem uz izostanak razlučivanja enantiomera, neovisno o primijenjenom modifikatoru pokretne faze. Iz dobivenih podataka može se zaključiti da etanol ima veću moć ispiranja enantiomera, odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita.

U usporedbi sa spojevima **29** i **30**, enantiomeri spoja **31** najbolje su odijeljeni na koloni Chiralpak IC. Točnije, postignuto je kiralno prepoznavanje i razlučivanje i uz etanol i propan-2-ol kao modifikatore pokretne faze. Etanol ima veću moć ispiranja, Slika 67, pa stoga mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Mehanizam kiralnog prepoznavanja je različit ovisno o modifikatoru čemu u prilog govori veća vrijednost α u slučaju primjene

propan-2-ola. Uz propan-2-ol α i R_s rastu sa smanjenjem volumnog udjela modifikatora što upućuje na kompeticiju analita i propan-2-ola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

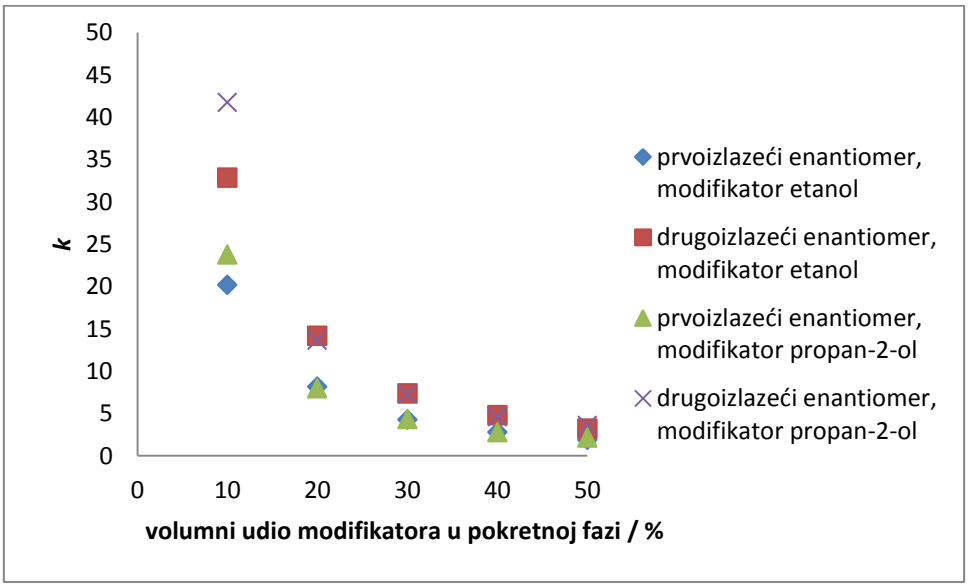


Slika 67. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralpak IC.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na koloni Chiralcel OJ utvrđeno je da je kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **31**, u usporedbi sa spojevima **29** i **30**, bolje uz etanol nego uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze. Pritom je kod najmanjeg i najvećeg udjela alkoholnog modifikatora moć ispiranja etanolom veća za oba enantiomera, Slika 68. Uz volumni udjel modifikatora od 20 % do 40 %, moć ispiranja drugog enantiomera propan-2-olom za nijansu je veća od moći ispiranja etanolom. Pri tim uvjetima su vrijednosti faktora zadržavanja prvog enantiomera približno jednake uz oba modifikatora i teško je zaključiti čija je moć ispiranja veća.

Kiralno prepoznavanje je, osim pri vrlo malim volumnim udjelima alkohola, bolje uz etanol, Tablica 23. S obzirom da razlike nisu signifikantne, to ne mora nužno značiti da je mehanizam kiralnog prepoznavanja različit. Uz oba modifikatora α i R_s rastu sa smanjenjem volumnog udjela modifikatora u pokretnoj fazi, dakle dolazi do kompeticije analita i modifikatora za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru. Sniženje vrijednosti α kod najmanjeg volumnog udjela etanola može upućivati na to da utjecaj etanola na strukturu kiralnog selektora pogoduje kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **31**. Pri njegovom najmanjem udjelu taj utjecaj slabi i kiralno prepoznavanje je lošije. S druge strane, porast

vrijednosti α kod najmanjeg udjela propan-2-ola najvjerojatnije je posljedica pomicanja ravnoteže u smjeru nastajanja kompleksa između analita i kiralnog selektora.



Slika 68. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralcel OJ.

Tablica 23. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **31** na koloni Chiralcel OJ.

Volumni omjer *n*-heksan : modifikator	α (etanol)	α (propan-2-ol)
50 : 50	1,70	1,68
60 : 40	1,72	1,65
70 : 30	1,73	1,68
80 : 20	1,74	1,71
90 : 10	1,63	1,76

Upotrebom etanola kao modifikatora pokretne faze postiže se bolje razlučivanje u cijelom ispitivanom rasponu volumnih udjela što je posljedica povećanja enantioselektivnosti, ali i slabijih akiralnih interakcija s nepokretnom fazom te različite solvatacije analita.

Utjecaj položaja nitro-skupine na arilnom dijelu na vrijeme zadržavanja, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera ispitan je na koloni Chiralpak AD koja se pokazala

najdjelotvornijom u kiralnom prepoznavanju enantiomera 3,4-DHPM-a, uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, modifikator) = 90 : 10.

Iz Tablice 24 vidljivo je da vrijeme zadržavanja oba enantiomera raste u nizu spoj **1** (nesupstituirani analog) > spoj **29** (*ortho*-analog) > spoj **30** (*meta*-analog) > spoj **31** (*para*-analog). Vrijednosti α i R_s supstituiranih analoga rastu u nizu spoj **29** (*ortho*-analog) > spoj **30** (*meta*-analog) > spoj **31** (*para* analog). Pritom su vrijednosti α i R_s za enantiomere spoja **29** niže od onih za enantiomere nesupstituiranog analoga što se može pripisati steričkim smetnjama koje uzrokuje nitro-skupina u *ortho*-položaju. Njena planarna struktura ometa ulazak enantiomera u kiralnu šupljinu. Može se zaključiti da nitro-skupina u *para*-položaju ne smeta ulasku enantiomera u kiralnu šupljinu jer je najudaljenija od kiralnog centra u usporedbi s derivatima supstituiranim na drugim položajima. Pritom najbolje do izražaja dolaze akceptorska svojstva nitro-skupine koja odvlači elektrone iz arilnog prstena, NH skupina dihidropirimidinonskog prstena postaje jače polarizirana i tvori jaču vodikovu vezu s kiralnom nepokretnom fazom.

Uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze situacija je drugačija što nije neočekivano s obzirom da je tercijarna struktura amilozne kiralne nepokretne faze različita od one kada se kao modifikator upotrijebi etanol. Iz Tablice 25 vidljivo je da faktor zadržavanja enantiomera slijedi isti niz kao uz etanol kao modifikator. Iznimka je drugoizlazeći enantiomer spoja **31**. No, za razliku od sustava s etanolom, uz propan-2-ol vrijednosti α i R_s rastu u nizu spoj **1** (nesupstituirani analog) > spoj **29** (*ortho*-analog) > spoj **30** (*meta*-analog) te potom za spoj **31** (*para*-analog) opadaju. Navedeno se, osim drugačijom strukturom amilozne uzvojnice, može objasniti i različitim trodimenzijskim strukturama različito supstituiranih analoga. Naime, derivati sa supstituentom u *ortho*-položaju zauzimaju aksijalni položaj čime se postižu manja prostorna odbijanja između supstituenta i dihidropirimidinonskog prstena. Kod nesupstituiranih derivata te derivata sa supstituentima u *meta*- i *para*-položajima postoji svojevrsna ravnoteža između aksijalnog i ekvatorijalnog položaja. Može se pretpostaviti kako prepoznavanju enantiomera uz propan-2-ol pogoduje aksijalni položaj arilnog prstena. U slučaju *ortho*-analoga njime se djelomično kompenzira negativni sterički utjecaj planarne nitro-skupine te je stoga i kiralno prepoznavanje i razlučivanje enantiomera za nijansu bolje u odnosu na nesupstituirani analog. S druge strane, vrijednosti α i R_s dobivene za spoj **31** upućuju na to da je u slučaju *para*-analoga ekvatorijalni položaj zastupljeniji jer je, unatoč najvećoj udaljenosti nitro-skupine od kiralnog centra, kiralno prepoznavanje lošije nego što je

slučaj kod *meta*-analoga. Za *meta*-analog postignuto je najbolje kiralno prepoznavanje i razlučivanje, najvjerojatnije uslijed najbolje kombinacije steričkih utjecaja nitro-skupine i aksijalno/ekvatorijalne konformacije arilnog prstena.

Tablica 24. Utjecaj položaja nitro-skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

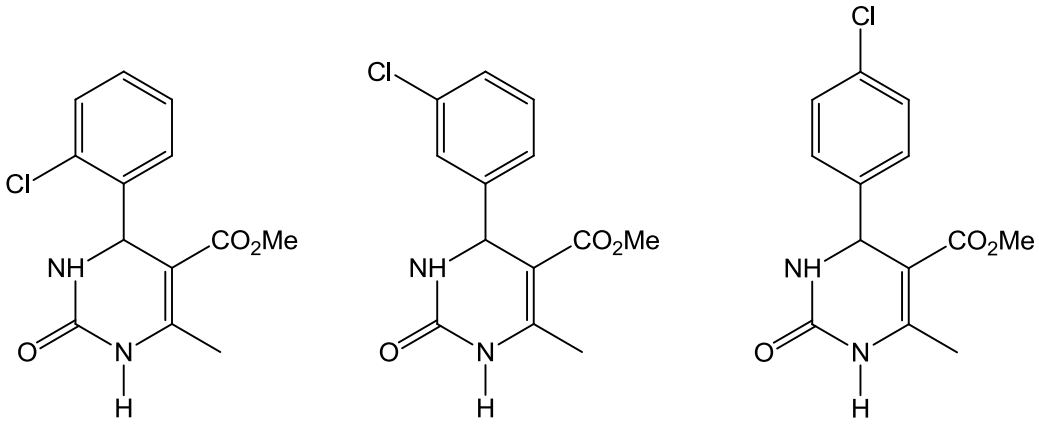
Spoj	k_2	α	R_s
1	7,90	1,30	3,4
29	11,29	1,20	2,9
30	14,85	1,46	6,0
31	19,96	1,92	9,8

Tablica 25. Utjecaj položaja nitro-skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
1	5,73	1,19	2,1
29	8,79	1,21	2,9
30	12,39	1,44	5,2
31	12,16	1,26	3,3

5.2.6.2. Klor kao supstituent na arilnom prstenu

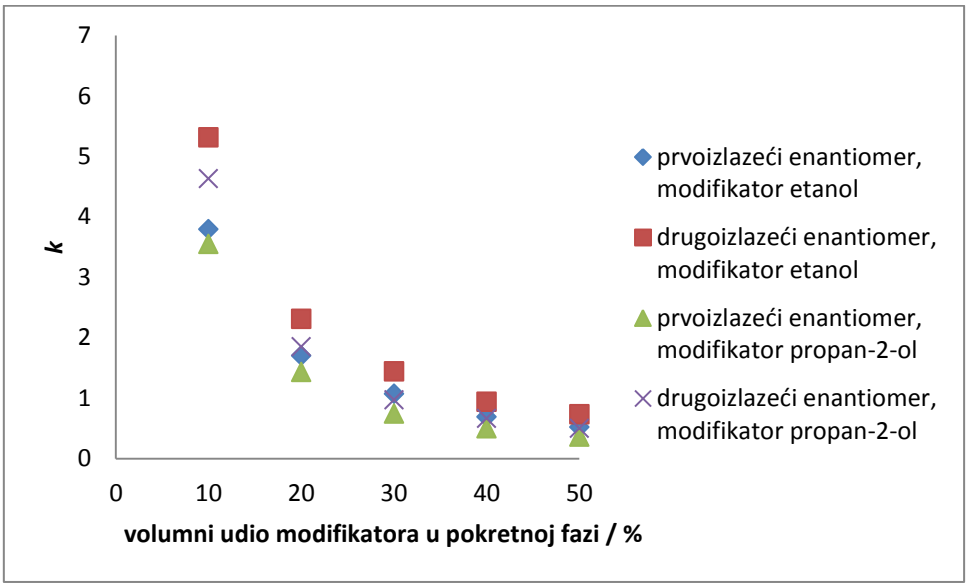
Doprinos klora i njegovog položaja na arilnom prstenu na kiralno razdvajanje enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđen je obradom rezultata analize spojeva **36**, **27** i **28** (Slika 69) i nesupstituiranog spoja **1**.



Slika 69. Spojevi **36**, **27** i **28** - razlika u položaju klora na arilnom prstenu na položaju C4 dihidropirimidinonskog prstena.

5.2.6.2.1. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**36**)*

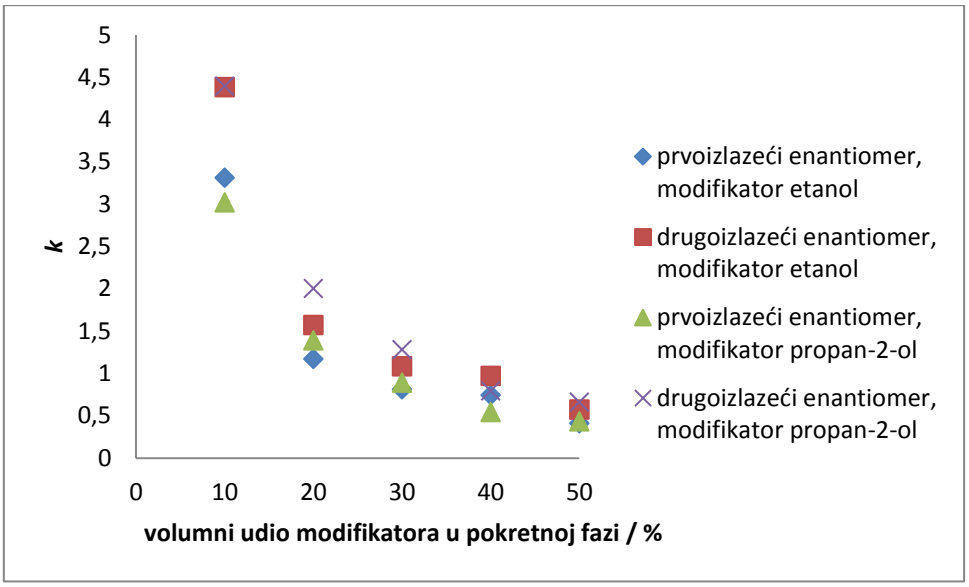
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **36** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-ola, Slika 70.



Slika 70. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **36** na koloni Chiralpak AD.

Kiralno prepoznavanje je podjednako kod najvećeg volumnog udjela etanola i propan-2-ola, no dok smanjenjem udjela propan-2-ola α opada, smanjenjem udjela etanola ostaje isti. Stoga možemo govoriti o različitom mehanizmu kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore pokretne faze.

Dok imobilizacija amilozne KNF povoljno utječe na kiralno prepoznavanje i razdvajanje enantiomera spoja **36** uz propan-2-ol kao modifikator, uz etanol je kiralno prepoznavanje lošije, ali još uvijek postoji. Na koloni Chiralpak IA se moć ispiranja alkoholnih modifikatora mijenja (Slika 71) pa je pri najvećem volumnom udjelu modifikatora veća za etanol nego za propan-2-ol. Pri najmanjem udjelu propan-2-ol ima veću moć ispiranja prvoizlazećeg enantiomera od etanola dok se drugoizlazeći enantiomer ispire podjednako uz etanol i propan-2-ol. Očito je da udio i vrsta alkoholnog modifikatora značajno utječu na mehanizam zadržavanja enantiomera na koloni.



Slika 71. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **36** na koloni Chiralpak IA.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **36** na celuloznim KNF, utvrđeno je da kolona Chiralpak IB nije prikladna za njihovo razdvajanje. Na nekovalentnoj inačici, koloni Chiralcel OD-H, kiralno je prepoznavanje uz etanol nešto lošije nego na koloni Chiralpak AD, no uz propan-2-ol je puno bolje i kiralno prepoznavanje i razlučivanje.

Na temelju veće moći eluiranja enantiomera etanolom može se zaključiti da mehanizam zadržavanja na koloni Chiralcel OD-H ovisi o polarnosti analita. Znatno bolje

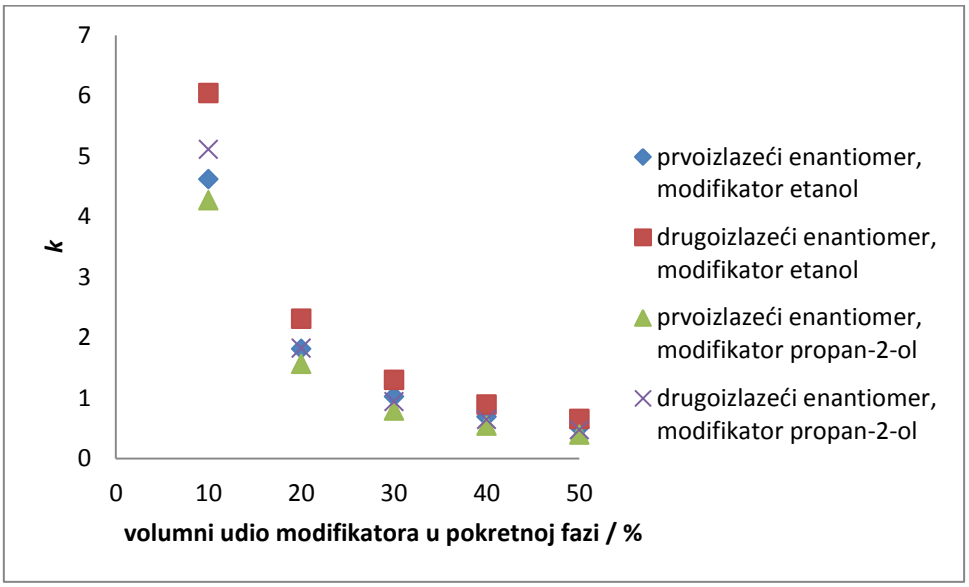
kiralno prepoznavanje uz propan-2-ol upućuje na različiti mehanizam kiralnog prepoznavanja. Pritom dolazi do kompeticije propan-2-ola i analita za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru čemu svjedoči porast α i R_s sa smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi.

Na koloni Chiralpak IC postignuto je vrlo loše, uz veće udjele etanola i nikakvo, kiralno prepoznavanje. U svim ispitanim uvjetima nije postignuto razlučivanje enantiomera spoja **36**.

Za razliku od spoja **29** koji također posjeduje odvlačeću skupinu u *ortho*-položaju arilnog prstena (s tim da nitro-skupina ima jače djelovanje od klora), razdvajanje enantiomera spoja **36** na koloni Chiralcel OJ nije na zavidnoj razini. Kiralno prepoznavanje uz propan-2-ol bolje je nego uz etanol kao modifikator. Drugim riječima, mehanizam kiralnog prepoznavanja je različit. Porast α i R_s sa smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi upućuje na kompeticiju molekula analita i propan-2-ola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

5.2.6.2.2. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(3-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**27**)*

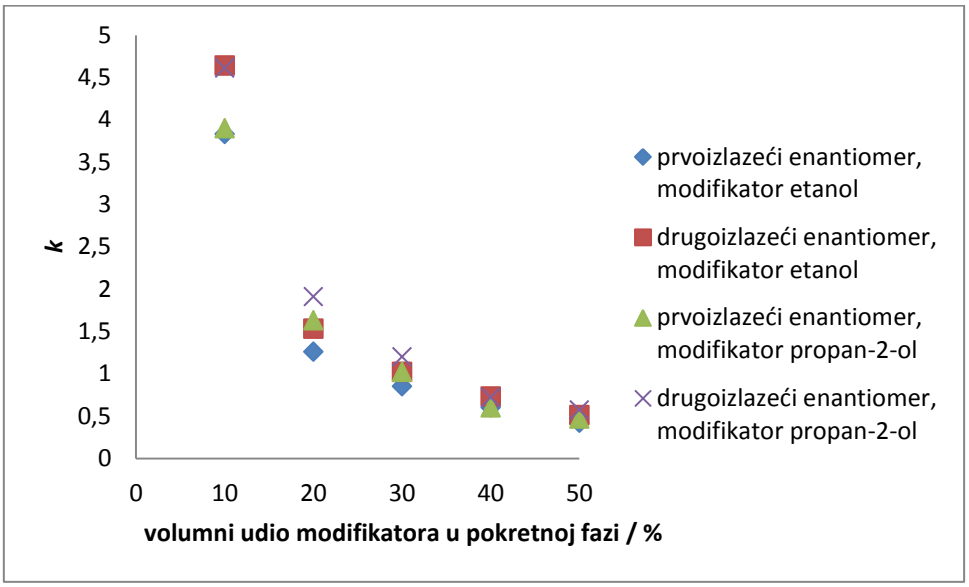
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **27** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-ola nego etanola, Slika 72. Najvjerojatnije, kao i kod spoja **36**, dolazi do inkorporiranja molekula otapala u blizini kiralne šupljine što dovodi do promjene njene veličine i geometrije.



Slika 72. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **27** na koloni Chiralpak AD.

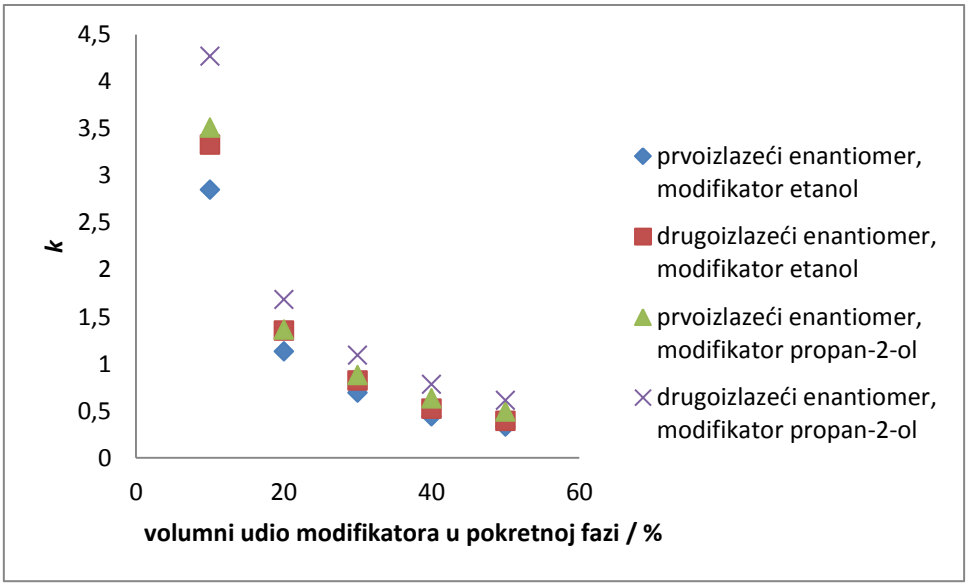
Enantioselektivnost je bolja uz etanol nego uz propan-2-ol kao modifikator. Sa smanjenjem volumnog udjela etanola u pokretnoj fazi enantioselektivnost lagano raste uslijed kompeticije analita i molekula otapala za interakcijska mjesta na kiralnom sektoru. Kao posljedica navedenog, ali i slabijih akiralnih interakcija s nepokretnom fazom, upotrebom etanola kao modifikatora postiže se bolje razlučivanje enantiomera.

Na koloni Chiralpak IA razlučivanje enantiomera spoja **27** nije postignuto, neovisno o primijenjenom modifikatoru. Kiralno prepoznavanje uz etanol kao modifikator, iako lošije od prepoznavanja na koloni Chiralpak AD, bolje je od kiralnog prepoznavanja uz propan-2-ol koje je usporedivo s onim na koloni Chiralpak AD. Pritom je moć ispiranja enantiomera etanolom bolja, što se može uočiti tek kod manjih volumnih udjela modifikatora. Pri udjelima od 40 % i 50 %, moć ispiranja etanolom i propan-2-olom je podjednaka, Slika 73.



Slika 73. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **27** na koloni Chiralpak IA.

Zamjena amilozne jedinice sa celuloznom nije doprinijela razdvajanju enantiomera spoja **27**, naročito u slučaju imobilizirane inačice kod koje je kiralno prepoznavanje prisutno tek kod najmanjih volumnih udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **27** na koloni Chiralcel OD-H utvrđena je veća moć ispiranja etanola, Slika 74.



Slika 74. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **27** na koloni Chiralcel OD-H.

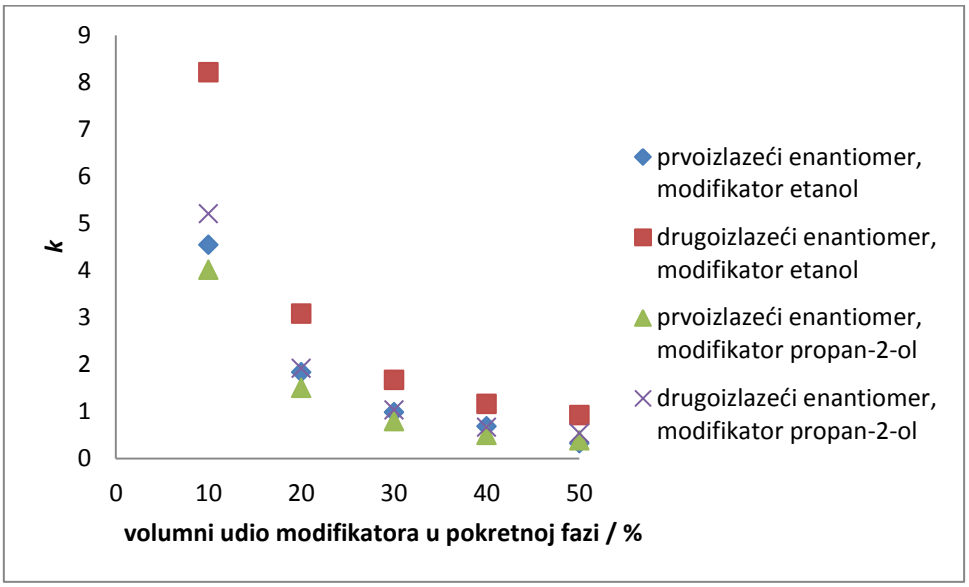
S obzirom da je kiralno prepoznavanje uz propan-2-ol bolje nego uz etanol, možemo govoriti o različitom mehanizmu kiralnog prepoznavanja. Pritom je u oba slučaja vrijednost α stalna iz čega proizlazi da kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu alkoholnog modifikatora.

Kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **27** na kooni Chiralpak IC usporedivo je s onim postignutim na koloni Chiralpak IA. Do kiralnog prepoznavanja dolazi tek kod manjih volumnih udjela etanola (10 % do 30 %) i propan-2-ola (10 %) u pokretnoj fazi. Kao i kod spoja **36**, razlučivanje enantiomera nije postignuto u ni jednom od ispitivanih uvjeta.

Kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **27** na koloni Chiralcel OJ usporedivo je s onim postignutim za spoj **36**. Uz propan-2-ol ono je bolje nego kad se primijeni etanol kao modifikator. Drugim riječima, mehanizam kiralnog prepoznavanja je različit. Porast α i R_s sa smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi upućuje na kompeticiju molekula analita i propan-2-ola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

5.2.6.2.3. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**28**)*

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-ola nego etanola (Slika 75) kao što je uočeno i kod *ortho*- i *meta*-analoga. Dodirna točka sa spojevima **36** i **27** bolje je kiralno prepoznavanje uz etanol kao modifikator, odnosno različit mehanizam kiralnog prepoznavanja ovisno o modifikatoru. Pritom su vrijednosti α značajno više za spoj **28**. Vrijednosti faktora separacije su stalne, neovisno o udjelu alkoholnog modifikatora, iz čega proizlazi da kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu modifikatora u pokretnoj fazi.

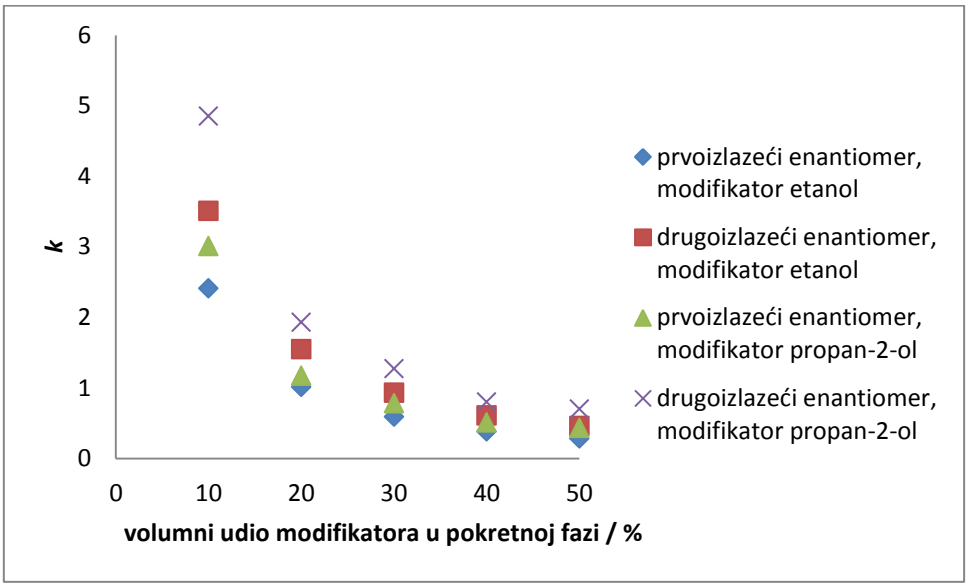


Slika 75. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralpak AD.

Upotrebom etanola kao modifikatora postiže se bolje razlučivanje u cijelom ispitanom rasponu volumnih udjela (uz propan-2-ol razlučivanje je postignuto kada je njegov udio bio 20 % i manji), što je posljedica veće enantioselektivnosti, ali i slabijih akiralnih interakcija s nepokretnom fazom.

Imobilizacija amiloznog kiralnog selektora nije značajno utjecala na kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **28**. U odnosu na koloni Chiralpak AD kiralno prepoznavanje i razlučivanje uz etanol su slabiji, ali još uvijek značajni, dok je uz propan-2-ol utjecaj imobilizacije kiralnog selektora neprimjetan. Na koloni Chiralpak IA se svi kromatografski pokazatelji (k, α, R_s) ponašaju jednako kao i na koloni Chiralpak AD.

Među spojevima **36**, **27** i **28**, celulozna kolona Chiralcel OD-H pokazala je najviše uspjeha u razdvajanju enantiomera spoja **28**. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralcel OD-H utvrđena je veća moć ispiranja etanola nego propan-2-ola, Slika 76.



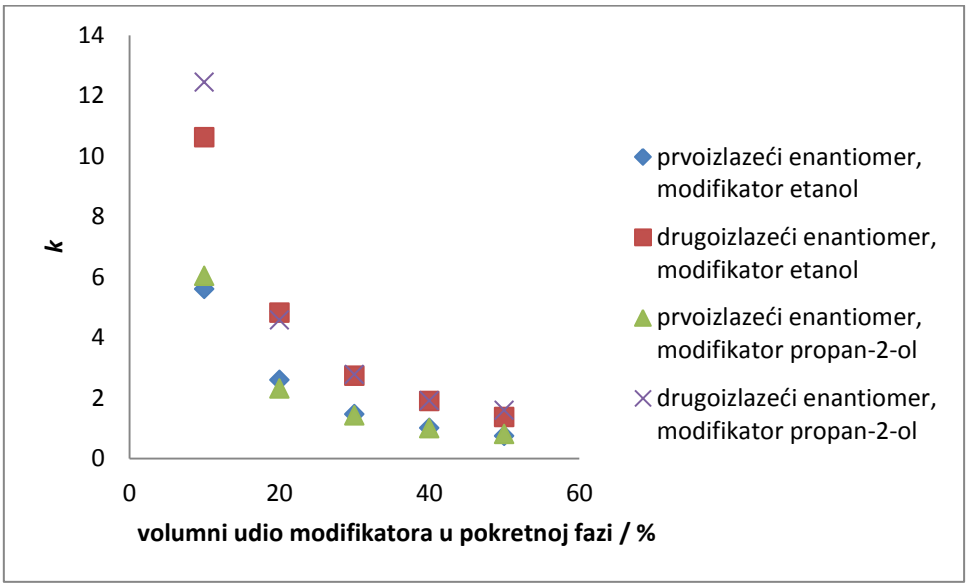
Slika 76. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralcel OD-H.

Pri velikim volumnim udjelima alkoholnih modifikatora vrijednosti α su podjednake, no smanjenjem udjela etanola vrijednost α opada, a smanjenjem udjela propan-2-ola ona ostaje stalna (uz porast R_s u oba slučaja). Navedeno upućuje na različiti mehanizam kiralnog prepoznavanja koji u slučaju etanola ovisi o njegovom volumnom udjelu u pokretnoj fazi.

Imobilizacija celuloznog kiralnog selektora ne pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **28**. Iako postoji, kiralno prepoznavanje i razlučivanje je puno lošije na koloni Chiralpak IB nego na koloni Chiralcel OD-H. Kao i kod amiloznih KNF, tako se i na koloni Chiralpak IB svi kromatografski pokazatelji (k, α, R_s) ponašaju slično na koloni Chiralcel OD-H.

Kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralpak IC usporedivo je s onim utvrđenim za spoj **27**. Do kiralnog prepoznavanja dolazi tek kod manjih volumnih udjela etanola i propan-2-ola (10 % i 20 % u pokretnoj fazi); kao i kod spojeva **36** i **27** razlučivanje enantiomera nije postignuto uz ni jedan od ispitivanih uvjeta.

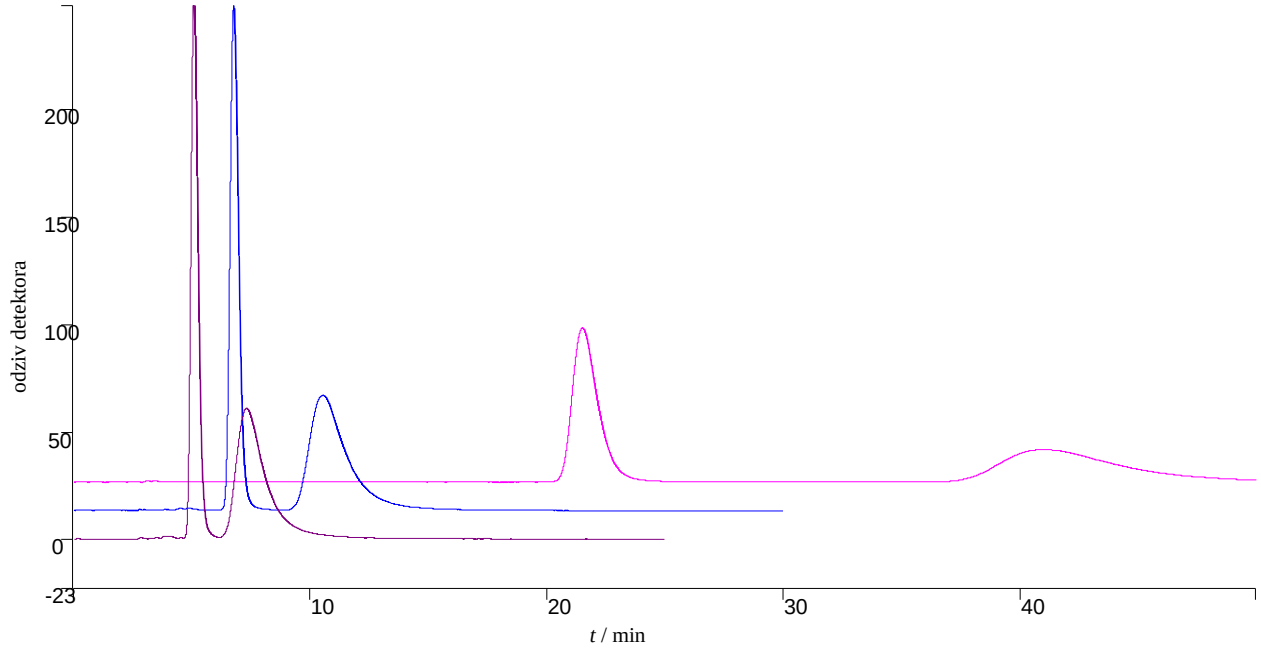
Utjecaj vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralcel OJ razlikuje se od utjecaja na spojeve **36** i **27**. Osim toga, od svih ispitanih kolona, upravo je na koloni Chiralcel OJ postignuto najbolje kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **28**, neovisno o primijenjenom modifikatoru. Moć ispiranja dvaju modifikatora prikazana je na Slici 77. Ne može se sa sigurnošću reći čija je moć ispiranja jača jer faktori zadržavanja enantiomera ne pokazuju određeni trend s promjenom udjela modifikatora u pokretnoj fazi.



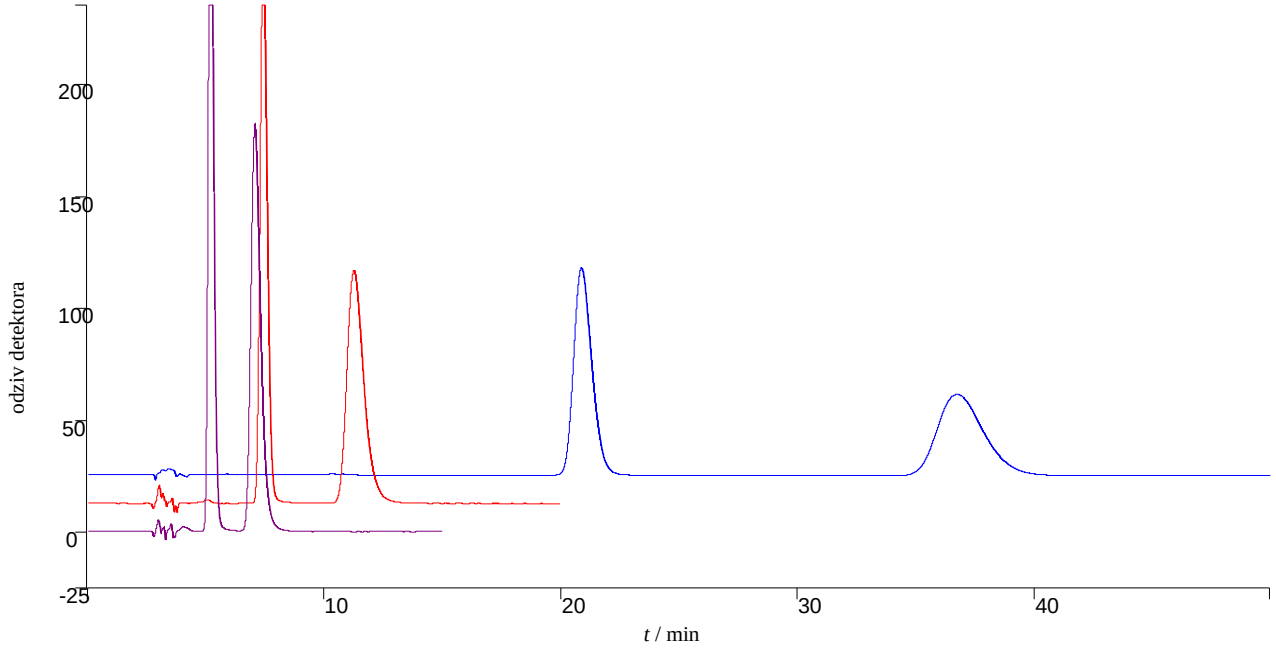
Slika 77. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **28** na koloni Chiralcel OJ.

Analizom vrijednosti α uočeno je da je enantioselektivnost bolja uz propan-2-ol kao modifikator što upućuje na različiti mehanizam kiralnog prepoznavanja. Također, može se zaključiti da je kompeticija molekula analita i oba modifikatora za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru snažna, pogotovo u slučaju primjene propan-2-ola.

Na Slici 78 vidljivo je da se smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi drugoizlazeći enantiomer teže ispire s kolone što se u kromatogramima manifestira kao širok, asimetričan pik, dok uz etanol to nije slučaj, Slika 79. Navedena pojava nije uočena na drugim kolonama. Iz svega navedenog može se zaključiti kako u razdvajanju enantiomera spoja **28** na koloni Chiralcel OJ uz propan-2-ol kao modifikator sudjeluju interakcije koje su uz etanol ometane.



Slika 78. Utjecaj promjene volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi na razdvajanje enantiomera spoja **28** prilikom odjeljivanja na koloni Chiralcel OJ.
Ljubičasto - ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 50 : 50; plavo - ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 70 : 30; ružičasto - ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.



Slika 79. Utjecaj promjene volumnog udjela etanola u pokretnoj fazi na razdvajanje enantiomera spoja **28** prilikom odjeljivanja na koloni Chiralcel OJ.
Ljubičasto - ψ (*n*-heksan, etanol) = 50 : 50; crveno - ψ (*n*-heksan, etanol) = 70 : 30; plavo - ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

Utjecaj položaja klora na arilnom dijelu molekule na vrijeme zadržavanja, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera ispitan je na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, modifikator) = 90 : 10. S obzirom da je riječ o elektron odvlačećoj skupini za očekivati je da je njen utjecaj sličan onome nitro-skupine, no podaci u Tablicama 26 i 27 to ne potvrđuju. Navedeno je najvjerojatnije posljedica različitih prostornih struktura supstituenata. Dok klorov atom ima kuglastu prostornu strukturu i manje sterički ometa ulazak enantiomera u kiralnu šupljinu, nitro-skupina je planarna i sterički zahtjevnija.

Iz Tablice 26 vidljivo je da je u sustavu s etanolom kao modifikatorom pokretne faze najbolje kiralno prepoznavanje enantiomera *para*-analoga, što se može pripisati olakšanom ulasku enantiomera u kiralnu šupljinu uslijed najmanjih steričkih smetnji. Pritom elektron akceptorska svojstva klora čine NH proton kiselijim u odnosu na isti proton nesupstituiranog analoga te on tvori jaču vodikovu vezu s amiloznom KNF. Steričke smetnje zbog kojih je kiralno prepoznavanje enantiomera *meta*-analoga identično kiralnom prepoznavanju enantiomera nesupstituiranog analoga najvjerojatnije su posljedica većeg udjela derivata s arilnim prstenom u ekvatorijalnom položaju. Time je anuliran doprinos klorovog atoma kiselosti NH vodika. U prilog tome govori i nešto bolje kiralno prepoznavanje enantiomera *ortho*-analoga kod kojeg je favoriziran aksijalni položaj arilnog prstena čime je smanjeno negativno steričko djelovanje *ortho*-položaja klorovog atoma.

Uz propan-2-ol kao modifikator (Tablica 27) kiralno prepoznavanje i razlučivanje postignuto za enantiomere nesupstituiranog i *meta*-analoga je podjednako, dok su vrijednosti α i R_s za *ortho*- i *para*-analoge međusobno podjednake. S obzirom na steričke smetnje koje uzrokuje klor u *ortho*-položaju, takvi se rezultati mogu jedino objasniti aksijalnim položajem arilnog prstena koji pogoduje ulasku u kiralnu šupljinu. Kod *para*-analoga, veći udio ekvatorijalnog položaja (u odnosu na *ortho*-analog) kompenziran je većom udaljenošću klora od kiralnog centra čime je smanjeno njegovo negativno steričko djelovanje. Po ulasku u kiralnu šupljinu do izražaja dolaze elektron odvlačeća svojstva klora te, posljedično, jača vodikova veza NH protona i KNF. Kod *meta*-analoga najvjerojatnije negativan sterički utjecaj klorovog atoma nije kompenziran udjelom aksijalnog položaja arilnog prstena kao kod *ortho*-analoga. Time je otežan ulazak enantiomera u kiralnu šupljinu i nastajanje čvršće vodikove veze između KNF i kiselijeg NH protona (u odnosu na nesupstituirani analog).

Tablica 26. Utjecaj položaja klora na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

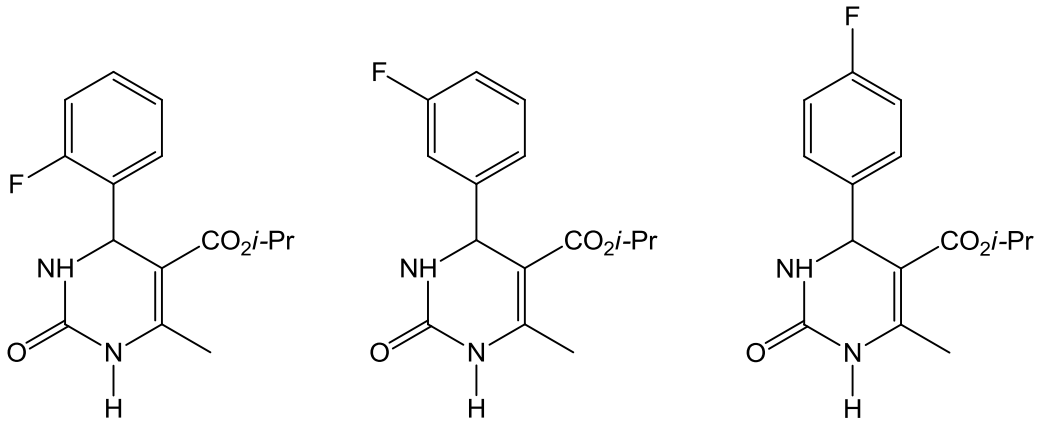
Spoj	k_2	α	R_s
1	7,90	1,30	3,4
36	5,31	1,40	4,2
27	6,04	1,31	3,6
28	8,21	1,81	7,6

Tablica 27. Utjecaj položaja klora na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
1	5,73	1,19	2,1
36	4,63	1,30	2,7
27	5,11	1,20	2,0
28	5,20	1,30	2,8

5.2.6.3. *Fluor kao supstituent na arilnom prstenu*

Doprinos fluora i njegovog položaja na arilnom prstenu na kiralno razdvajanje enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđeno je obradom podataka rezultata analize spojeva **42**, **41** i **40** (Slika 80) i nesupstituiranog spoja **39**.

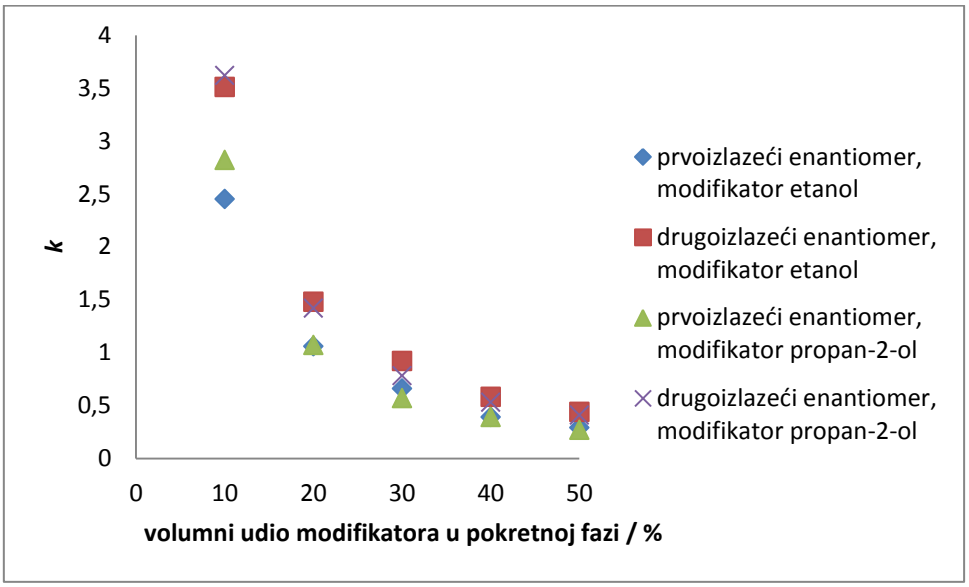


42 **41** **40**

Slika 80. Spojevi **42**, **41** i **40** - razlika u položaju fluora na arilnom prstenu na položaju C4 dihidropirimidinonskog prstena.

5.2.6.3.1. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-izopropoksikarbonil-6-metil-4-(2-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**42**)*

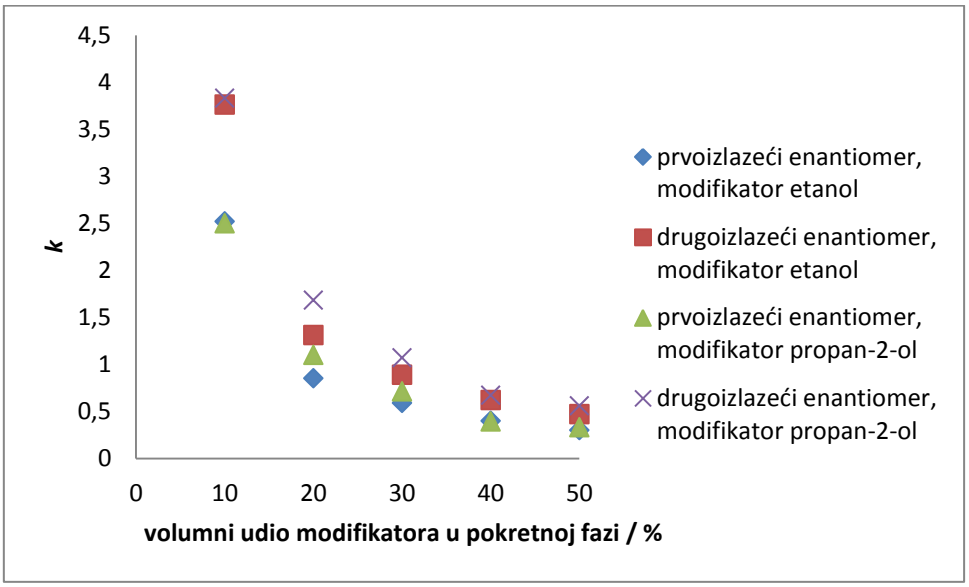
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-ola, osim kod najmanjeg volumnog udjela modifikatora od 10 % u pokretnoj fazi, Slika 81. Ovakav „inverzni“ utjecaj polarnosti otapala najvjerojatnije je posljedica inkorporiranja molekula propan-2-ola u blizini kiralne šupljine čime se mijenjaju njena veličina i geometrija. Smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola taj utjecaj slabi.



Slika 81. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralpak AD.

Dok je pri visokim volumnim udjelima modifikatora u pokretnoj fazi kiralno prepoznavanje bolje uz propan-2-ol nego uz etanol, smanjenjem udjela propan-2-ola kiralno prepoznavanje postaje lošije, a uz etanol se poboljšava. Takvi rezultati upućuju na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja, ovisno o modifikatoru. S etanolom kao modifikatorom uz α raste i R_s (nakon što je razlučivanje postignuto pri volumnom udjelu od 20 % etanola i manjem), što znači da postoji kompeticija analita i etanola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

U slučaju spoja **42** imobilizacija amilozne KNF značajno doprinosi razdvajanju enantiomera. Pritom je moć ispiranja etanola veća od one propan-2-ola, Slika 82. Prema tome, mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita u svim ispitanim uvjetima.



Slika 82. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralpak IA.

Kiralno prepoznavanje spoja **42** bolje je uz propan-2-ol pri svim ispitanim volumnim udjelima u pokretnoj fazi. Budući da uz oba modifikatora vrijednosti α opada sa smanjenjem njihova udjela udjela, može se zaključiti da udio i etanola i propan-2-ola utječe na kiralno prepoznavanje. Promjena strukture KNF uslijed imobilizacije kiralnog selektora značajno doprinosi razlučivanju enantiomera, naročito uz propan-2-ol kao modifikator.

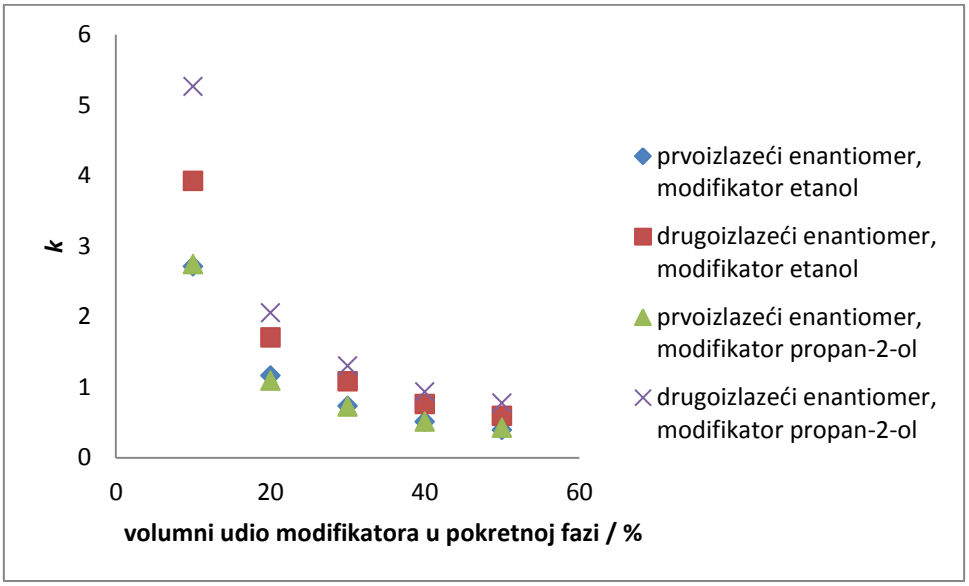
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralcel OD-H utvrđeno je lošije kiralno prepoznavanje nego na koloni Chiralpak A. To je naročito izraženo uz etanol kao modifikator kada prepoznavanje postoji tek kod volumnog udjela etanola od 30 % i manjeg. Iz Tablice 19P u Dodatku vidljivo je da etanol ima veću moć ispiranja enantiomera, odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kako je kiralno prepoznavanje bolje uz propan-2-ol, može se zaključiti da je riječ o različitom mehanizmu prepoznavanja.

Na koloni Chiralpak IB kiralno prepoznavanje spoja **42** je još lošije i uočava se tek pri najmanjim volumnim udjelima modifikatora u pokretnoj fazi, dok razlučivanje enantiomera spoja **42** nije postignuto ni uz jednan ispitani uvjet. Očito je da zamjena amilozne jedinice sa celuloznom, a naročito njena imobilizacija, ne pogoduju razdvajanju enantiomera spoja **42**.

Za razdvajanje enantiomera spoja **42**, od kolone Chiralpak IB jedino je manje djelotvorna kolona Chiralpak IC. Na koloni Chiralpak IC uočava se izvjesno kiralno

prepoznavanje, ali ne i razlučivanje, tek pri volumnom udjelu etanola od 20 % i manjem, dok uz propan-2-ol ono potpuno izostaje.

Kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralcel OJ usporedivo je s onim na koloni Chiralpak IA. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralcel OJ utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja nego propan-2-ol (Slika 83), odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita.



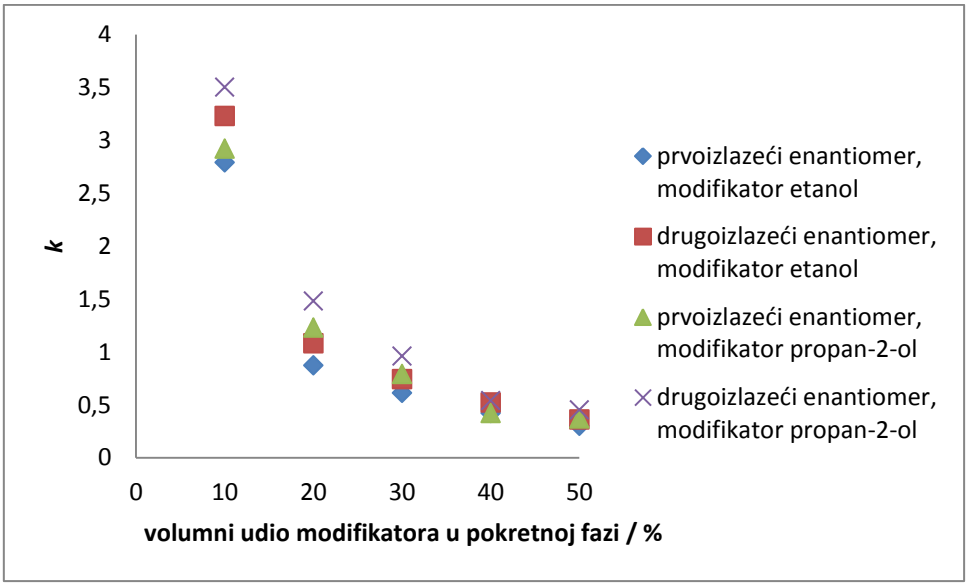
Slika 83. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **42** na koloni Chiralcel OJ.

Kiralno prepoznavanje bolje je uz propan-2-ol kao modifikator što upućuje na različit mehanizam prepoznavanja. Porast vrijednosti α i R_s (nakon što je razlučivanje postignuto pri volumnom udjelu propan-2-ola od 30 %) sa smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola u pokrenoj fazi upućuje na kompeticiju analita i propan-2-ola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru. Vrijednosti R_s uz etanol kao modifikator gotovo su identične onima uz propan-2-ol, ali vrijednosti α opadaju sa smanjenjem udjela etanola. Moguće je da promjena veličine i geometrije kiralnog selektora kod većih volumnih udjela etanola u pokretnoj fazi pogoduje kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **42**.

*5.2.6.3.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-izopropoksikarbonil-6-metil-4-(3-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**41**)*

Za razliku od spoja **42**, do kiralnog prepoznavanja enantiomera spoja **41** na koloni Chiralpak AD dolazi tek kod najmanjeg volumnog udjela alkoholnog modifikatora od 10 %. Iz podataka u Tablici 20P u Dodatku može se zaključiti jedino da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **41** na imobiliziranoj inačici, koloni Chiralpak IA, kiralno prepoznavanje postoji i pri najmanjem volumnom udjelu modifikatora. Promjena više strukture KNF uslijed imobilizacije kiralnog selektora pogoduje kiralnom prepoznavanju. Pritom, mehanizam zadržavanja, kao i na koloni Chiralpak AD, ovisi o polarnosti analita. Drugim riječima, etanol ima veću moć ispiranja enantiomera od propan-2-ola, Slika 84.

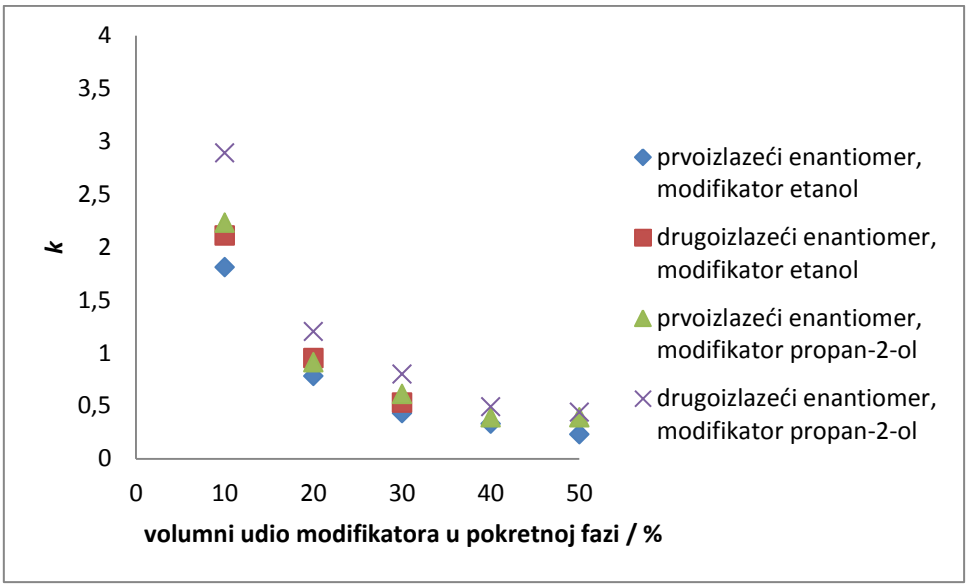


Slika 84. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **41** na koloni Chiralpak IA.

Kiralno prepoznavanje podjednako je uz etanol i propan-2-ol što upućuje na isti mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. No, razlučivanje enantiomera nije postignuto u cijelom ispitivanom rasponu volumnih udjela etanola i propan-2-ola u pokretnoj fazi.

Dok je u slučaju kiralno prepoznavanje spoja **42** na koloni Chiralcel OD-H lošije od onog na koloni Chiralpak AD, u slučaju spoja **41** je situacija obrnuta. Dok je uz etanol kiralno

prepoznavanje postignuto pri volumnom udjelu etanola od 30 % i s njegovim smanjenjem postaje lošije, uz propan-2-ol kiralno prepoznavanje postoji u cijelom ispitivanom rasponu volumnih udjela modifikatora te se sa smanjenjem udjela poboljšava. Očito je da se mehanizmi kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore međusobno razlikuju. Pritom mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita što proizlazi iz veće moći ispiranja enantiomera etanolom, Slika 85.

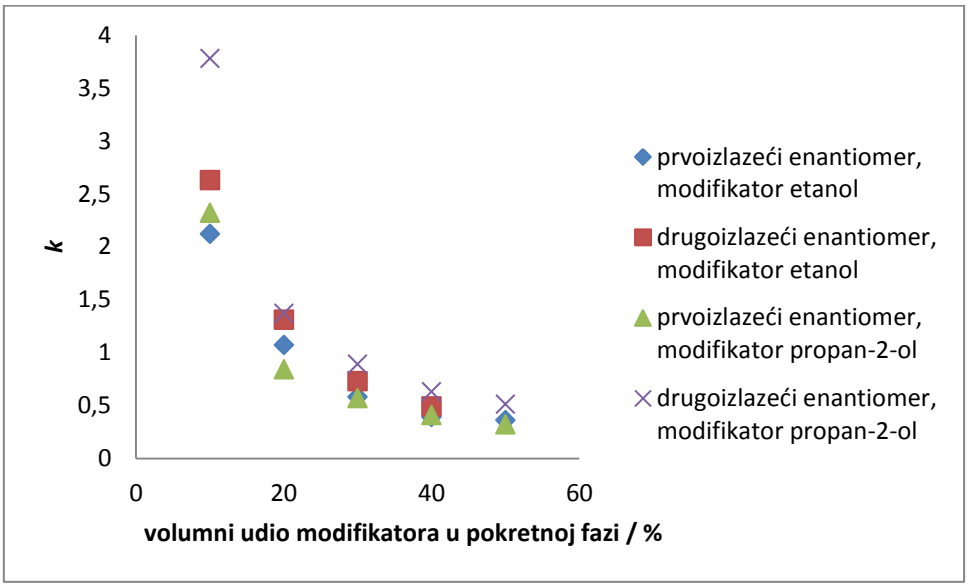


Slika 85. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **41** na koloni Chiralcel OD-H.

Kao i kod spoja **42**, imobilizacija celulozne jedinice na KNF ne pogoduje kiralnom prepoznavanju spoja **41**. Na koloni Chiralpak IB do kiralnog prepoznavanja enantiomera spoja **41** dolazi tek pri najmanjim udjelima modifikatora, dok razlučivanje izostaje pri svim ispitanim uvjetima. Jednako lošom pokazala se i kolona Chiralpak IC što je također uočeno i kod razdvajanja enantiomera spoja **42**.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **41** na koloni Chiralcel OJ postignuto je slabije kiralno prepoznavanje nego za spoj **42**, naročito uz propan-2-ol kao modifikator.

Etanol ima veću moć ispiranja prvo i drugoizlazećeg enantiomera od propan-2-ola, osim pri volumnom udjelu alkoholnog modifikatora od 20 % i 30 % kada se prvoizlazeći enantiomer brže ispire u sustavu s propan-2-olom, Slika 86. Posljedica toga jest porast vrijednosti α sa smanjenjem udjela propan-2-ola što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz primjenu različitih modifikatora.

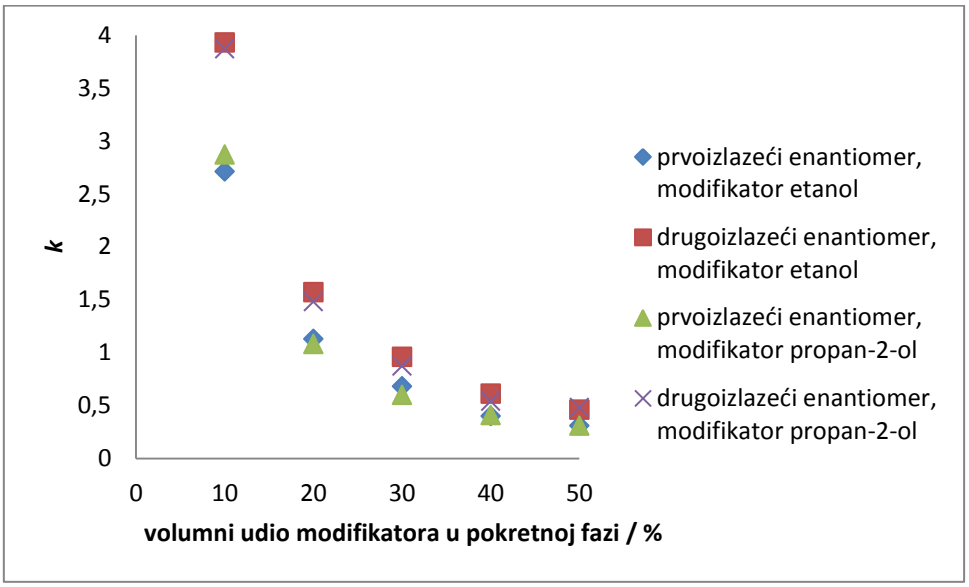


Slika 86. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **41** na koloni Chiralcel OJ.

*5.2.6.3.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-izopropoksikarbonil-6-metil-4-(4-fluorfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**40**)*

Kao i u slučaju nitro derivata **31** u odnosu na spojeve **29** i **30**, tako se i za *para*-fluor-supstituirani spoj **40** može uočiti najbolje razdvajanje enantiomera u usporedbi s *ortho*- i *meta*-analozima, Tablica 21P u Dodatku.

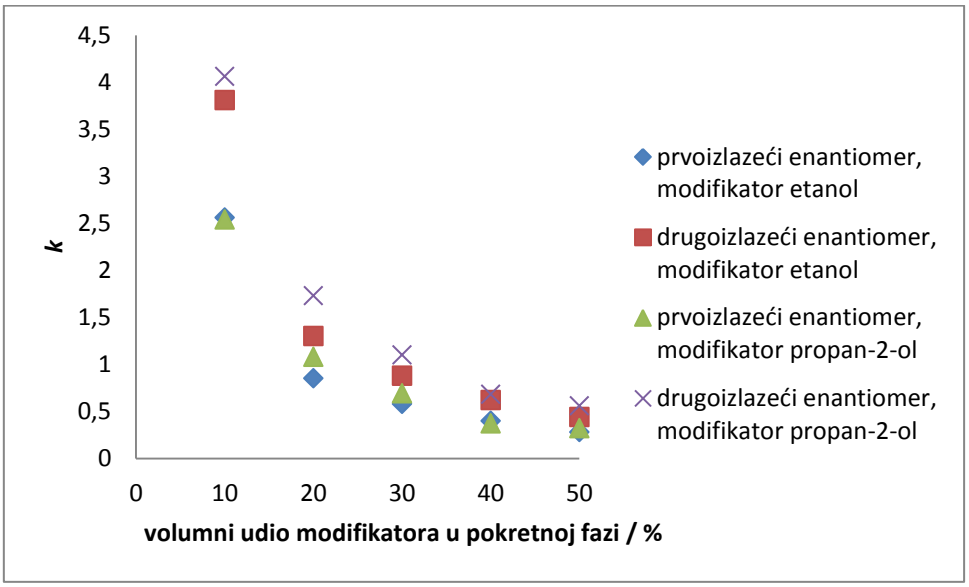
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **40** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja enantiomera propan-2-olom, uz izuzetak prvoizlazećeg enantiomera pri najmanjem volumnom udjelu modifikatora u pokretnoj fazi. U tom slučaju etanol ima veću moć ispiranja od propan-2-ola, Slika 87.



Slika 87. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **40** na koloni Chiralpak AD.

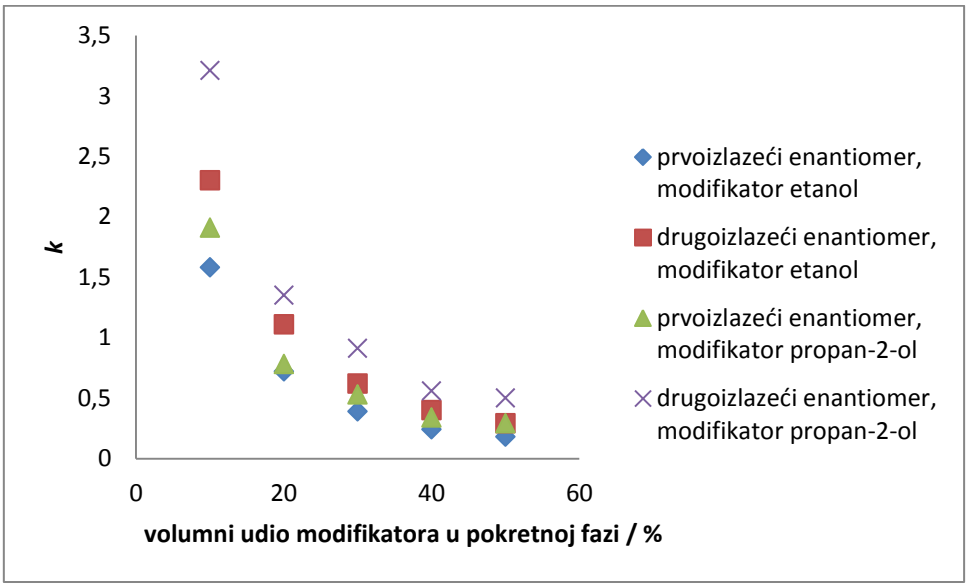
Pri visokim volumnim udjelima modifikatora (30 % do 50 %) kiralno prepoznavanje ne pokazuje određeni trend u ovisnosti o udjelu alkohola. No, pri nižim volumnim udjelima kiralno prepoznavanje je bolje uz propan-2-ol kao modifikator što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. S druge strane, razlučivanje, koje se postiže uz volumni udio modifikatora od 30 % i raste s njegovim smanjenjem, bolje je u sustavu s etanolom.

Imobilizacija amilozne jedinice na KNF pozitivno utječe na kiralno prepoznavanje i razlučivanje, neovisno o kojem je modifikatoru riječ. Kao što je slučaj i kod *ortho*- i *meta*-analoga, promjena više strukture uslijed imobilizacije kiralnog selektora pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **40**. Etanol ima veću moć ispiranja od propan-2-ola (Slika 88), što znači da mehanizam zadržavanja enantiomera ovisi o polarnosti analita, što na koloni Chiralpak AD nije uočeno.



Slika 88. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **40** na koloni Chiralpak IA.

Zamjena amilozne jedinice sa celuloznom, u slučaju adsorbiranog kiralnog selektora pozitivno utječe na kiralno prepoznavanje spoja **40** neovisno o primijenjenom modifikatoru, a uz propan-2-ol doprinosi i boljem razlučivanju. što potvrđuje veća moć ispiranja enantiomera etanolom, Slika 89.



Slika 89. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **40** na koloni Chiralcel OD-H.

Bolje kiralno prepoznavanje uz propan-2-ol upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. Pritom je i razlučivanje bolje u sustavu s propan-2-olom.

Imobilizacija celuloznog kiralnog selektora na KNF negativno utječe na kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **40**, ali se na temelju podataka u Tablici 21P u Dodatku može zaključiti da je mehanizam prepoznavanja na koloni Chiralpak IB isti kao i na koloni Chiralcel OD-H. Kao i za većinu ispitanih uvjeta, kolona Chiralpak IC pokazala se najneprikladnijom i za razdvajanje enantiomera spoja **40**. Do kiralnog prepoznavanja dolazi pri udjelu modifikatora u pokretnoj fazi od 30 % i manjem, s tim da je ono za nijansu bolje u sustavu s propan-2-olom. Mehanizam zadržavanja na koloni ovisi o polarnosti analita što potvrđuje veća moć ispiranja enantiomera etanolom.

U odnosu na spojeve **42** i **41**, na koloni Chiralcel OJ je kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **40** najslabije. Osim što izostaje pri najvećim volumnim udjelima alkoholnih modifikatora, ono je nešto bolje uz propan-2-ol što upućuje na to da se mehanizmi kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore međusobno razlikuju.

Utjecaj položaja fluora na arilnom dijelu na vrijeme zadržavanja, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera ispitan je na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, modifikator) = 90 : 10. Na temelju rezultata prikazanih u Tablicama 28 i 29 te njihove usporedbe s rezultatima dobivenim za spojeve **1**, **36**, **27** i **28** (klor kao supstituent) može se uočiti slično ponašanje spojeva supstituiranih s fluorom ili s klorom. Navedeno je bilo za očekivati s obzirom da je i ovdje riječ o kuglastoj strukturi atoma fluora i njegovim elektron odvlačećim svojstvima. Pritom je nedvojbeno da kod spojeva **39**, **42**, **41** i **40** voluminoznija izopropilna skupina u sklopu esterske jedinice na položaju C5 ima (negativan) utjecaj na razlučivanje enantiomera.

Tablica 28. Utjecaj položaja fluora na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

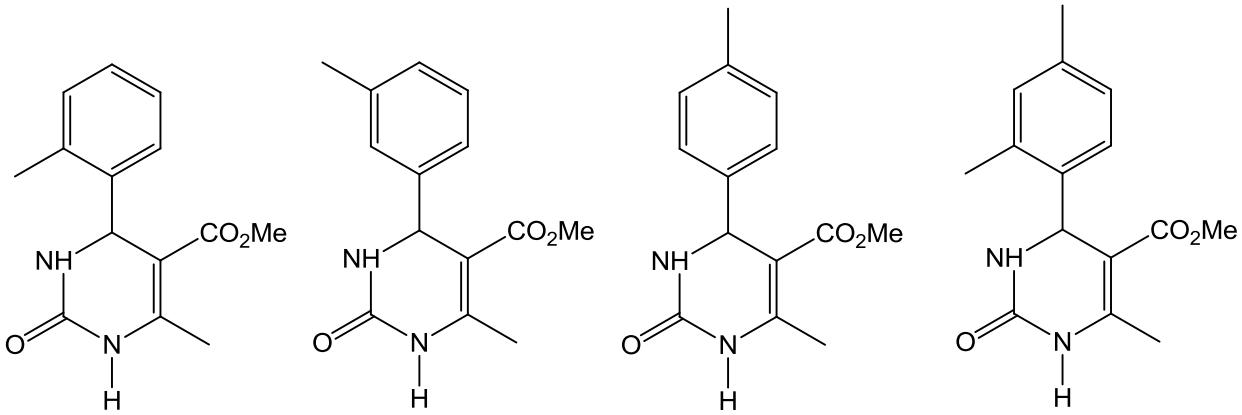
Spoj	k_2	α	R_s
39	4,42	1,27	2,8
42	3,51	1,43	3,9
41	3,38	1,05	-
40	3,93	1,45	4,1

Tablica 29. Utjecaj položaja fluora na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
39	4,32	1,17	-
42	3,62	1,28	2,0
41	3,42	1,03	-
40	3,87	1,35	2,5

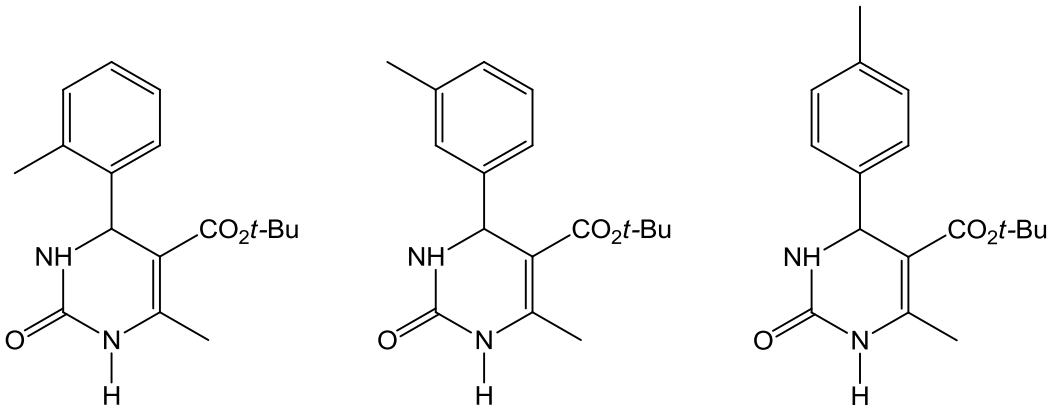
5.2.6.4. *Utjecaj metilne skupine na arilnom prstenu*

Doprinos metilne skupine i njenog položaja na arilnom prstenu na kiralno razdvajanje enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđen je obradom rezultata analize spojeva **20**, **21**, **22** i **3** (Slika 90) te nesupstituiranog spoja **1**, kao i spojeva **47**, **46** i **45** (Slika 91) te nesupstituiranog spoja **44**.



20 **21** **22** **3**

Slika 90. Spojevi **20**, **21**, **22** i **3** - razlika u položaju metilne skupine na arilnom prstenu na položaju C4 dihidropirimidinonskog prstena.

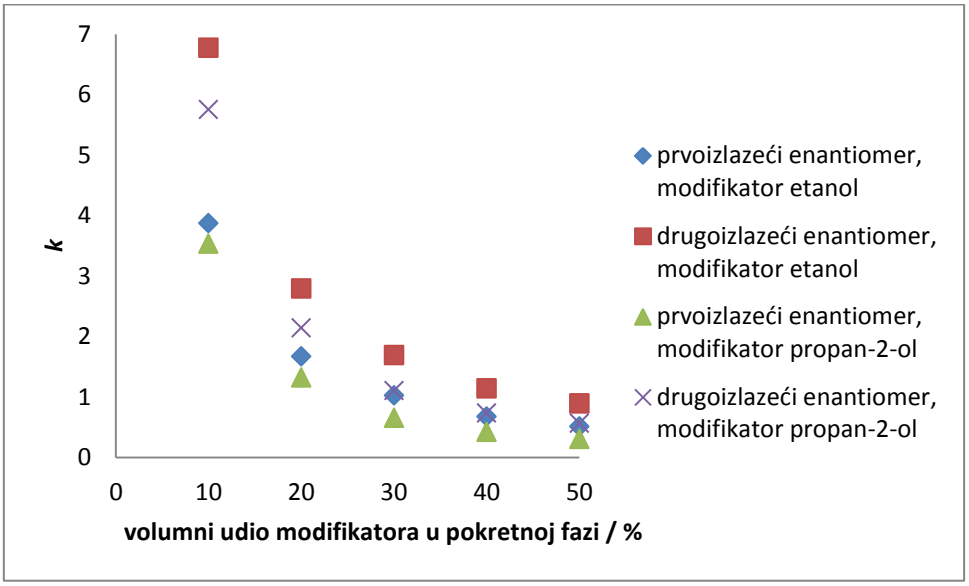


47 **46** **45**

Slika 91. Spojevi **47**, **46** i **45** - razlika u položaju metilne skupine na arilnom prstenu na položaju C4 dihidropirimidinonskog prstena (uz *tert*-butilnu skupinu na položaju 5 dihidropirimidinonskog prstena).

5.2.6.4.1. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**20**)*

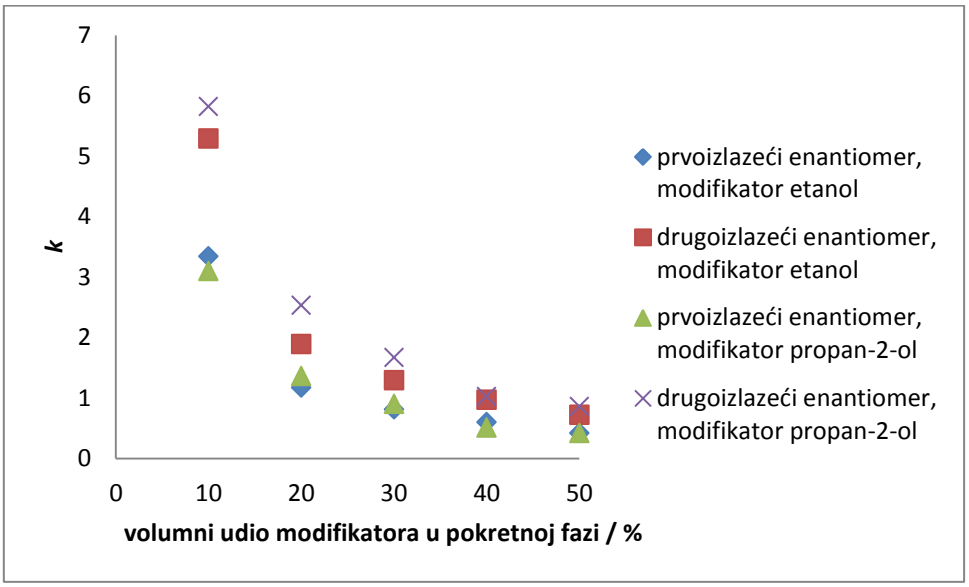
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **20** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-olom nego etanolom, Slika 92. Uzrok inverznom utjecaju polarnosti modifikatora najvjerojatnije je inkorporiranje molekula propan-2-ola u blizini kiralne šupljine što mijenja njenu veličinu i geometriju.



Slika 92. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **20** na koloni Chiralpak AD.

Uz etanol kao modifikator pokretne faze separacijski faktor viši je nego u sustavu s propan-2-olom što upućuje na bolje kiralno prepoznavanje uz etanol. Upotrebom etanola kao modifikatora postiže se bolje razlučivanje u cijelom ispitivanom rasponu njegovih volumnih udjela u pokretnoj fazi što je posljedica velike enantioselektivnosti, ali i slabijih akiralnih interakcija s nepokretnom fazom.

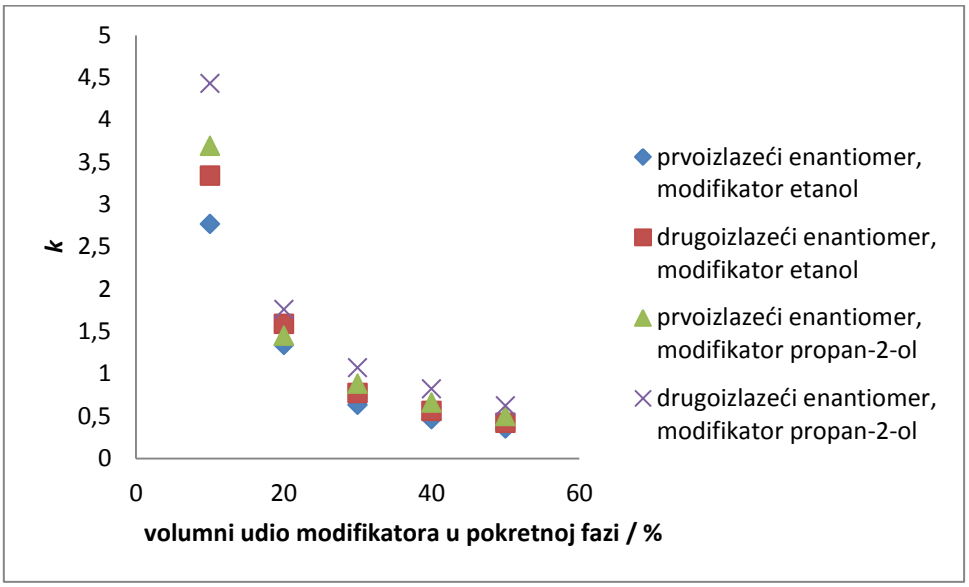
Na koloni Chiralpak IA postignuto je uz etanol kao modifikator podjednako dobro razdvajanje enantiomera spoja **20** kao i na koloni Chiralpak AD**,** a u sustavu s propan-2-olom ono je i bolje. Duže vrijeme zadržavanja drugoizlazećeg enantiomera uz propan-2-ol (Slika 93) rezultat je velikog povećanja separacijskog faktora uz propan-2-ol kao modifikator u odnosu na etanol. Za razliku od kolone Chiralpak AD, separacijski faktor enantiomera sopja **20** veći je uz propan-2-ol što potvrđuje bolje kiralno prepoznavanje u sustavu s propan-2-olom. Zbog veće enantioselektivnosti, upotrebom propan-2-ola kao modifikatora postiže se bolje razlučivanje u cijelom ispitivanom rasponu njegovih volumnih udjela u pokretnoj fazi. Promjena više strukture uslijed imobilizacije amiloznog kiralnog selektora čini kiralnu šupljinu dostupnijom enantiomerima spoja **20** u sustavu s propan-2-olom, dok uz etanol kao modifikator utjecaj imobilizacije nije značajan.



Slika 93. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **20** na koloni Chiralpak IA.

Na celuloznoj inačici, neovisno je li riječ o koloni Chiralcel OD-H ili koloni Chiralpak IB, kiralno prepoznavanje spoja **20** je puno lošije. Štoviše, na koloni Chiralcel OD-H kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **20** potoji samo pri najmanjem udjelu propan-2-ola u pokretnoj fazi, dok su na koloni Chiralpak IB enantiomeri razdvojeni tek pri najmanjim udjelima etanola.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **20** na koloni Chiralpak IC utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja, Slika 94. Dakle, mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Budući da je kiralno prepoznavanje uz etanol i propan-2-ol podjednako, može se govoriti o istim mehanizmima kiralnog prepoznavanja.

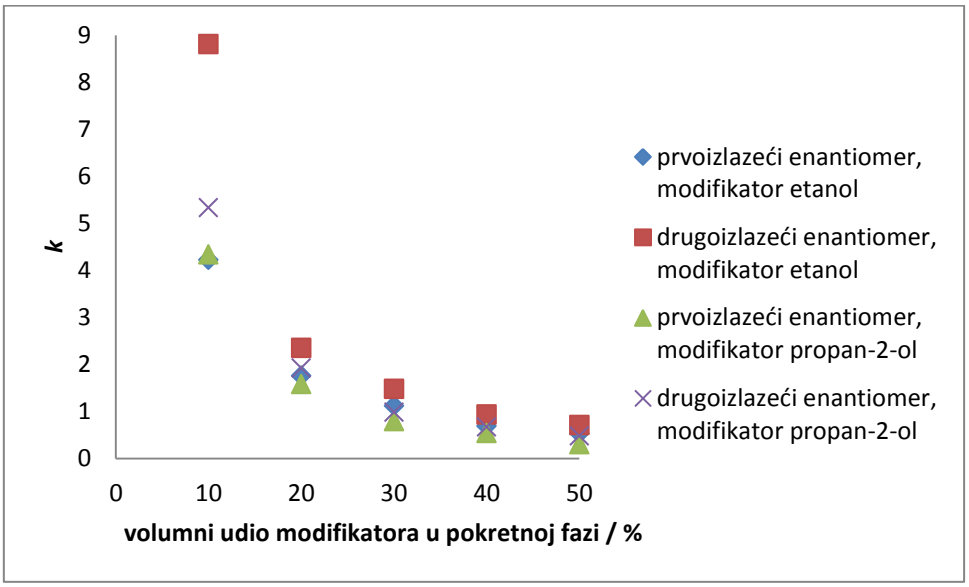


Slika 94. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **20** na koloni Chiralpak IC.

Na koloni Chiralcel OJ kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **20** postoji samo uz etanol kao modifikator što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja, ovisan o modifikatoru. Uz etanol kao modifikator enantiomeri se razlučuju tek pri njegovom volumnom udjelu od 30 %, a smanjenjem tog udjela razlučivanje raste. Pritom je vrijednost α stalna što znači da kiralno prepoznavanje ne ovisi o udjelu etanola.

*5.2.6.4.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**21**)*

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **21** na koloni Chiralpak AD utvrđeno je lošije kiralno prepoznavanje u odnosu na njegov *ortho*-analog (**20**). Pritom propan-2-ol ima veću moć ispiranja enantiomera s kolone od etanola, osim pri najmanjem volumnom udjelu modifikatora od 10 % kada se prvoizlazeći enantiomer brže ispire u sustavu s etanolom, Slika 95.

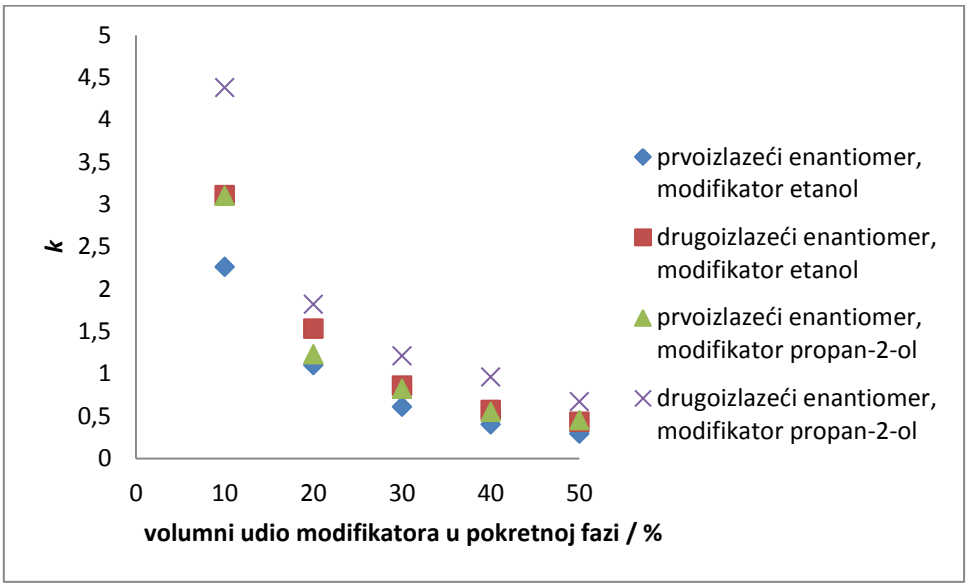


Slika 95. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **21** na koloni Chiralpak AD.

Kiralno prepoznavanje spoja **21** bolje je uz etanol kao modifikator iz čega proizlazi da se mehanizmi kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore međusobno razlikuju. Porast vrijednosti α kao i R_s sa smanjenjem volumnog udjela etanola potvrđuje kompeticiju molekula analita i otapala za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru. Suprotno tome, u sustavu s propan-2-olom sa smanjenjem udjela modifikatora R_s raste, dok vrijednost α ostaje ista. Volumni udio propan-2-ola u pokretnoj fazi ne utječe na kiralno prepoznavanje.

Na koloni Chiralpak IA kiralno prepoznavanje spoja **21** uz etanol podjednako je prepoznavanju na adsorbiranoj inačici, a za nijansu bolje uz propan-2-ol kao modifikator. No, još uvijek je kiralno prepoznavanje bolje uz etanol kao modifikator pokretne faze što upućuje na različit mehanizam prepoznavanja. Pritom dolazi do obrata u moći ispiranja enantiomera s kolone. Na koloni Chiralpak IA veća je moć ispiranja etanolom. Izuzetak je ispiranje drugoizlazećeg enantiomera koji se pri najmanjem volumnom udjelu modifikatora ispire s kolone brže uz propan-2-ol.

Za razliku od spoja **20**, zamjena amilozne jedinice na KNF sa celuloznom poboljšava kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **21**. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **21** na koloni Chiralcel OD-H utvrđeno je da etanol ima bolju moć ispiranja od propan-2-ola (Slika 96), odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita.

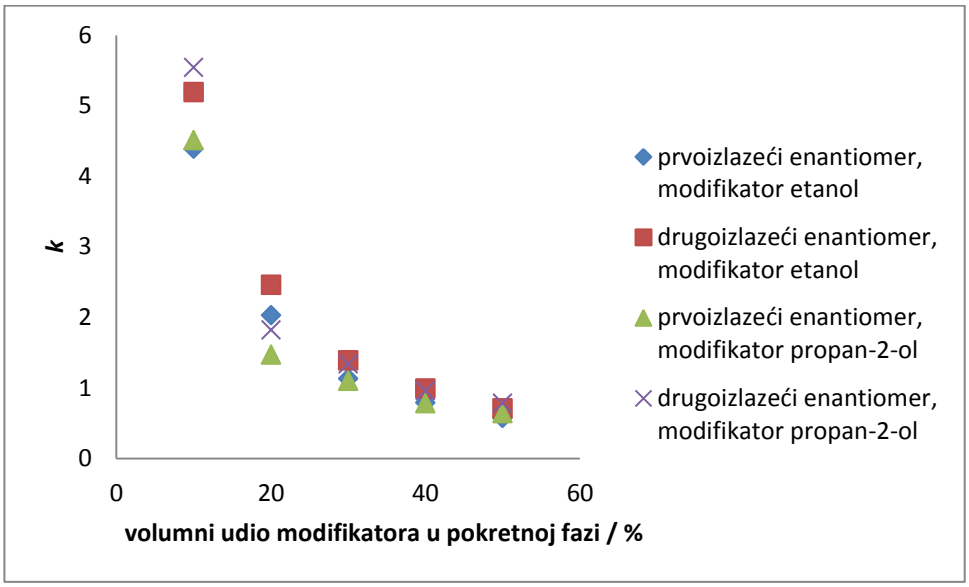


Slika 96. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **21** na koloni Chiralcel OD-H.

Jednako kao na koloni Chiralcel OD-H enantiomeri spoja **21** ponašaju se i na koloni Chiralpak IA koloni uz lošije kiralno prepoznavanje na imobiliziranoj inačici.

Od svih ispitanih kolona, kolona Chiralpak IC pokazala se najlošijom u odjeljivanju enantiomera spoja **21**. Mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita na što upućuje veća moć ispiranja enantiomera s kolone u sustavu s etanolom. Za nijansu bolje kiralno prepoznavanje uz etanol kao modifikator upućuje na različite mehanizme kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore.

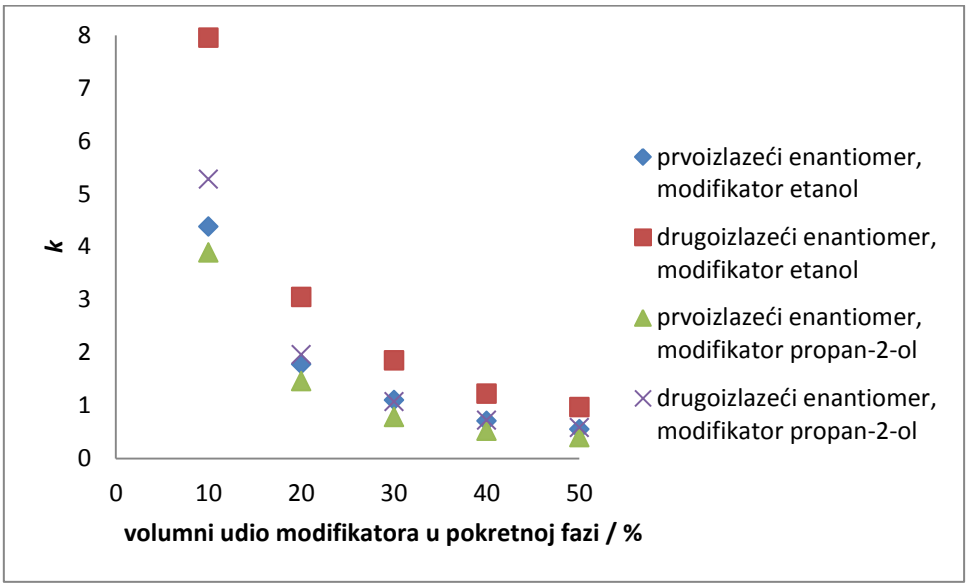
Na koloni Chiralcel OJ utvrđeno je da kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **20** ne ovisi o volumnom udjelu propan-2-ola, ali je vrlo ovisno o udjelu etanola što se očituje u različitoj moći ispiranja pri različitim udjelima modifikatora, Slika 97. Sve to upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja spoja **21** uz različite modifikatore.



Slika 97. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **21** na koloni Chiralcel OJ.

*5.2.6.4.3. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**22**)*

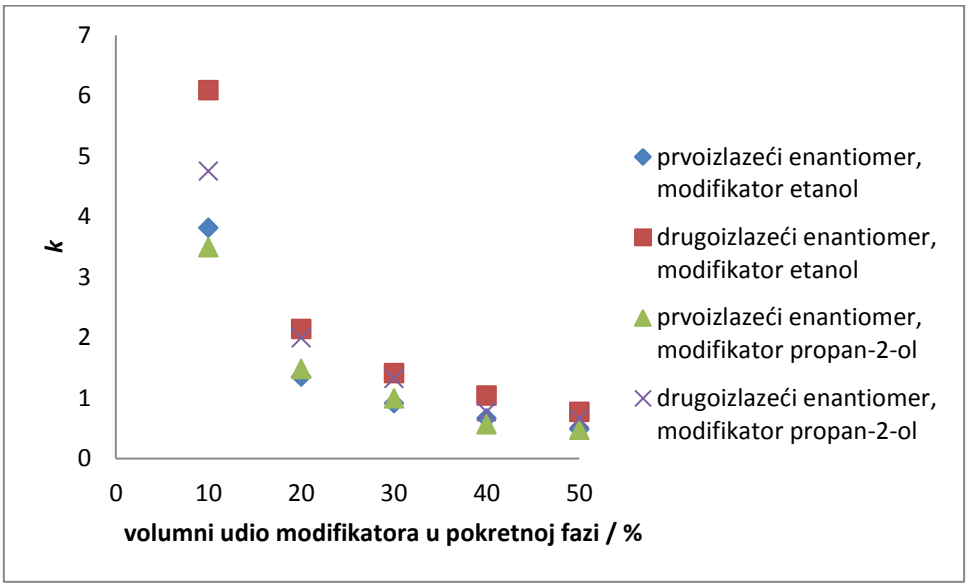
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralpak AD utvrđeno je uz etanol kao modifikator kiralno prepoznavanje usporedivo s onim postignutim za *ortho*-analog. Uz propan-2-ol je kiralno prepoznavanje spoja **22** nešto lošije u odnosu na *ortho*-analog, ali bolje u odnosu na *meta*-analog. Pritom je kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **22** bolje uz etanol što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja, dok veća moć ispiranja enantiomera s kolone propan-2-olom potvrđuje inverzni utjecaj polarnosti otapala, Slika 98.



Slika 98. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralpak AD.

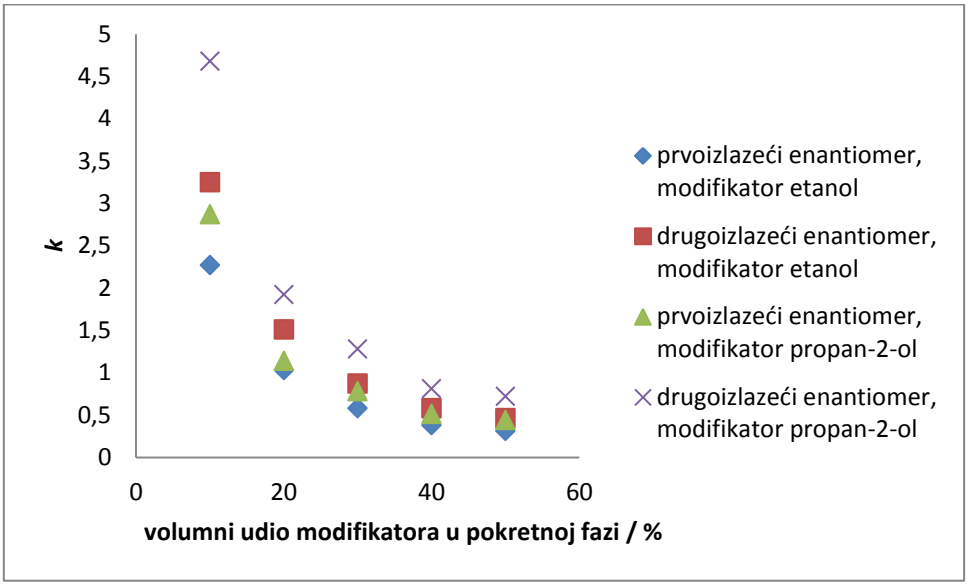
Upotrebom etanola kao modifikatora pokretne faze postiže se bolje razlučivanje u cijelom ispitivanom rasponu volumnih udjela što je posljedica povećanja enantioselektivnosti i slabijih akiralnih interakcija s nepokretnom fazom.

Na koloni Chiralpak IA utvrđeno je u sustavu s propan-2-olom podjednako kiralno prepoznavanje spoja **22** kao i na koloni Chiralpak AD, dok imobilizacijom kiralnog selektora kiralno prepoznavanje uz etanol kao modifikator postaje lošije. Pritom je duže vrijeme zadržavanja drugoizlazećeg enantiomera uz etanol (Slika 99) rezultat boljeg kiralnog prepoznavanja enantiomera spoja **22** uz etanol nego uz propan-2-ol kao modifikator.



Slika 99. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralpak IA.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralcel OD-H utvrđeno je da etanol ima bolju moć ispiranja enantiomera s kolone (Slika 100) odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kao što je uočeno i kod spoja **21**, kiralno prepoznavanje je bolje uz propan-2-ol kao modifikator iz čega proizlazi da se mehanizam kiralnog prepoznavanja razlikuje ovisno o modifikatoru.

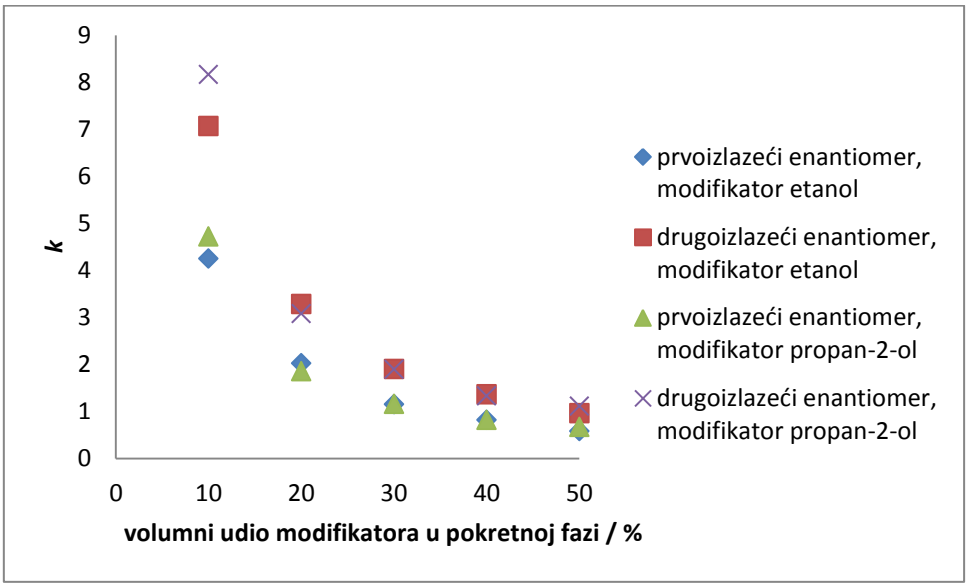


Slika 100. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralcel OD-H.

Imobilizacija kiralnog selektora na celuloznoj KNF negativno utječe na kiralno prepoznavanje spoja **22**, neovisno primijenjenom modifikatoru. Isto tako, imobilizacija utječe i na moć ispiranja enantiomera s kolone. Na koloni Chiralpak IB veću moć ispiranja ima propan-2-ol iz čega proizlazi da mehanizam zadržavanja ne ovisi o polarnosti analita.

Na koloni Chiralpak IC postignuto je najlošije razdvajanje enantiomera spoja **22**, što je bilo i za očekivati na temelju dosadašnjih rezultata. Kiralno prepoznavanje naročito je loše uz etanol kao modifikator i uočava se tek pri malim volumnim udjelima etanola u pokretnoj fazi što je najvjerojatnije posljedica solvatacije kiralnog selektora molekulama otapala.

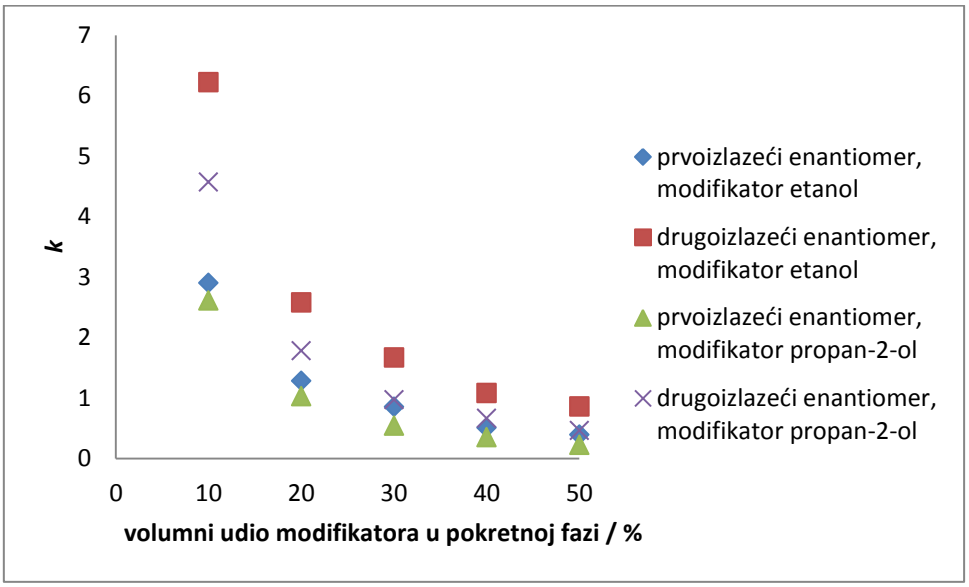
Suprotni rezultati od onih na koloni Chiralpak IC postignuti su na koloni Chiralcel OJ. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralcel OJ utvrđeno je da moć ispiranja enantiomera ovisi o udjelu modifikatora (Slika 101), dok se na temelju vrijednosti α može zaključiti da je mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore različit. U sustavu s etanolom kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu modifikatora, dok u sustavu s propan-2-olom α i R_s rastu sa smanjenjem udjela modifikatora iz čega proizlazi da se molekule analita i propan-2-ola natječu za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.



Slika 101. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **22** na koloni Chiralcel OJ.

*5.2.6.4.4. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**3**)*

Odlično kiralno prepoznavanje u odnosu na metil-monosupstituirane analoge postignuto je za enantiomere spoja **3** na koloni Chiralpak AD. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **3** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja propan-2-olom, Slika 102. Uzrok inverznom utjecaju polarnosti modifikatora je najvjerojatnije inkorporiranje molekula propan-2-ola u blizini kiralne šupljine što mijenja njenu veličinu i geometriju.

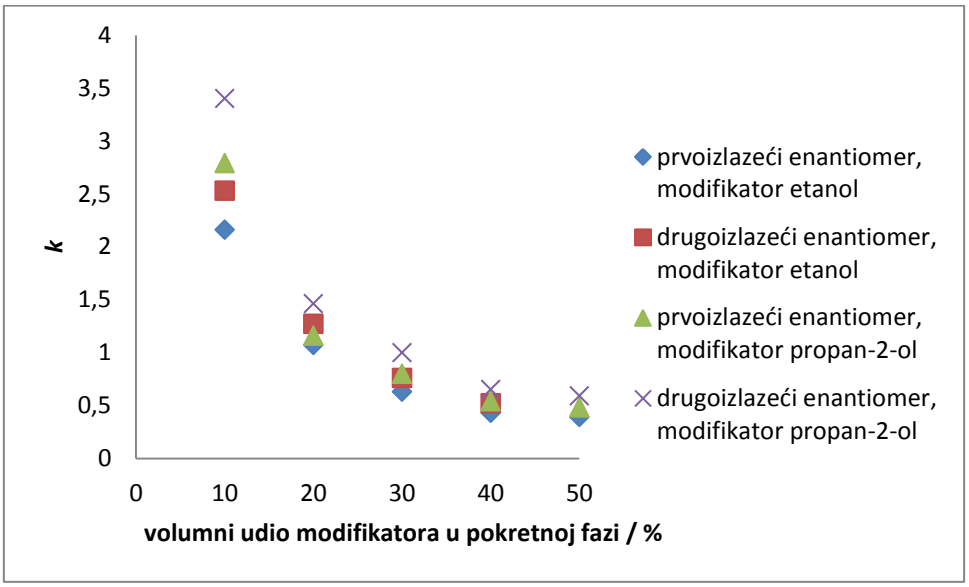


Slika 102. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **3** na koloni Chiralpak AD.

Kiralno prepoznavanje spoja **3** bolje je uz etanol kao modifikator pokretne faze što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. Posljedica toga je bolje razlučivanje enantiomera u cijelom rasponu ispitanih volumnih udjela etanola u pokretnoj fazi.

Enantiomeri spoja **3** vrlo su uspješno razdvojeni i na koloni Chiralpak IA. Kiralno prepoznavanje uz etanol malo je lošije od onog na koloni Chiralpak AD, dok u sustavu s propan-2-olom imobilizacija kiralnog selektora nema negativan utjecaj. Moć ispiranja modifikatora, kiralno prepoznavanje i razlučivanje prate isti trend kao i kod kolone Chiralpak AD, što znači da je i na koloni Chiralpak IA mehanizam prepoznavanja enantiomera spoja **3** različit uz različite modifikatore.

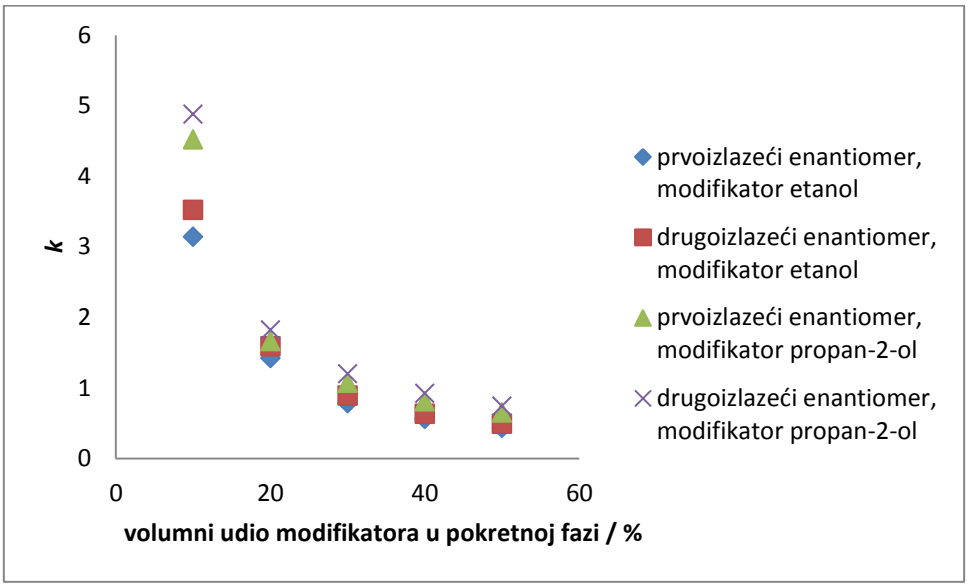
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **3** na koloni Chiralcel OD-H utvrđeno je da etanol ima bolju moć ispiranja enantiomera s kolone (Slika 103), odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kiralno prepoznavanje je nešto bolje uz propan-2-ol kao modifikator što upućuje na različit mehanizam prepoznavanja, ali općenito gledano, ono je mnogo lošije od kiralnog prepoznavanja postignutog na koloni Chiralpak AD. Promjena više strukture KNF uslijed zamjene amilozne jedinice sa celuloznom ne pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **3**.



Slika 103. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **3** na koloni Chiralcel OD-H.

Osim što zamjena amilozne jedinice sa celuloznom negativno utječe na kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **3**, njenom imobilizacijom se moć prepoznavanja gotovo u potpunosti gubi. Naime, do lošeg kiralnog prepoznavanja na koloni Chiralpak IB dolazi tek pri najmanjem volumnom udjelu etanola, dok u svim ostalim uvjetima ono izostaje.

Rezultati analize na koloni Chiralpak IC upućuju da mehanizam zadržavanja enantiomera spoja **3** na toj koloni ovisi o polarnosti analita, Slika 104. Nadalje, kiralno prepoznavanje je kod velikih volumnih udjela etanola i propan-2-ola podjednako, ali se smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola smanjuje pa postoji mogućnost različitog mehanizma kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore.



Slika 104. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **3** na koloni Chiralpak IC.

Rezultati postignuti analizom spoja **3** na koloni Chiralcel OJ usporedivi su s onima postignutim na koloni Chiralpak IB. Kiralno prepoznavanje izostaje u gotovo svim ispitanim uvjetima. Tek se pri nižim volumnim udjelima etanola uočava loše kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **3**.

Utjecaj položaja metilne skupine na arilnom dijelu molekule na vrijeme zadržavanja, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera spoja **3** ispitan je na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, modifikator) = 90 : 10.

Usporedbom rezultata analize monosupstituiranih analoga (Tablica 30) vidljivo je da je u sustavu s etanolom najbolje kiralno prepoznavanje enantiomera *para*-analoga, što se može pripisati olakšanom ulasku enantiomera u kiralnu šupljinu uslijed najmanjih steričkih smetnji. Pritom zbog elektron donirajućeg svojstva metilne skupine karbonilna veza u dihidropirimidinonskom prstenu postaje polariziranija u odnosu na nesupstituirani analog i tvori jaču vodikovu vezu s kiralnom nepokretnom fazom. Steričke smetnje zbog kojih je kiralno prepoznavanje enantiomera *meta*-analoga tek za nijansu bolje od kiralnog prepoznavanja enantiomera nesupstituiranog analoga najvjerojatnije su posljedica većeg udjela derivata s arilnim prstenom u ekvatorijalnom položaju. Time je anuliran utjecaj metilne skupine na elektronsku gustoću karbonilnog kisika. U prilog tome govori i vrlo dobro kiralno prepoznavanje enantiomera *ortho*-analoga kod kojeg je favoriziran aksijalni položaj arilnog prstena čime je smanjeno negativno steričko djelovanje *ortho*-položaja metilne skupine. Uz

metilnu skupinu i u *ortho*- i u *para*-položaju (spoj **3**) aksijalni položaj arilnog prstena, za koji je odgovorna skupina u *ortho*-položaju, te višestruko povećanje elektronske gustoće karbonilnog kisika za posljedicu imaju puno bolje kiralno prepoznavanje u odnosu na nesupstituirani i monosupstituirane analoge.

Uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze (Tablica 31) kiralno prepoznavanje enantiomera disupstituiranog analoga također je bolje od kiralnog prepoznavanja enantiomera monosupstituiranih analoga, ali ne i toliko izraženije kao uz etanol kao modifikator. Sljedeća dodirna točka sustava s etanolom i propan-2-olom jest i tek za nijansu bolje kiralno prepoznavanje enantiomera *meta*-analoga u odnosu na nesupstituirani analog. No, na različit ulazak enantiomera, tj. mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore, upućuje puno bolje kiralno prepoznavanje enantiomera *ortho*-analoga nego enantiomera *para*-analoga. Pritom do izražaja dolazi razlika u tercijarnoj strukturi amilozne jedinice koja se javlja uslijed primjene različitih alkoholnih modifikatora.

Tablica 30. Utjecaj položaja metilne skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
1	7,90	1,30	3,4
20	6,77	1,75	6,5
21	8,81	1,38	4,2
22	7,95	1,82	7,9
3	6,22	2,14	8,1

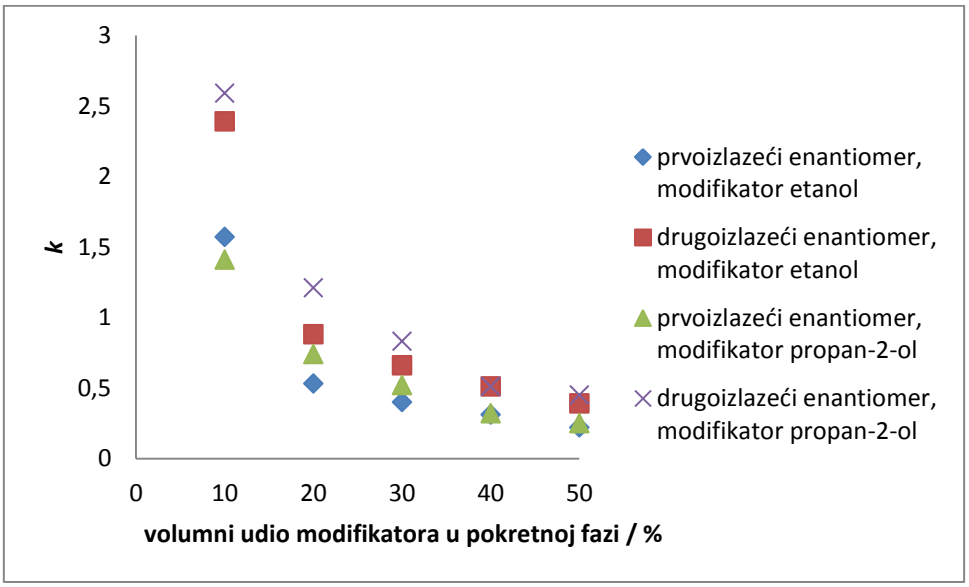
Tablica 31. Utjecaj položaja metilne skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
1	5,73	1,19	2,1
20	5,75	1,63	4,9
21	5,33	1,23	2,2
22	5,28	1,36	3,2
3	4,57	1,75	4,7

5.2.6.4.5. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-tert-butoksikarbonil-6-metil-4-(2-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona ***(47)***

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **47** na koloni Chiralpak AD utvrđeno je da do kiralnog prepoznavanja dolazi u sustavu s etanolom pri svim ispitanim volumnim omjerima, dok uz propan-2-ol kao modifikator ono postoji samo pri njegovom malom udjelu. Navedeno upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja. Djelotvornost kolone u razlučivanju enantiomera dolazi do izražaja tek pri nižim volumnim udjelima modifikatora (20 % etanola, odnosno 10 % propan-2-ola).

Imobilizacija amilozne KNF, odnosno promjena njene više strukture, pogoduje kiralnom prepoznavanju u sustavu s propan-2-olom, dok je uz etanol ono nešto lošije u odnosu na KNF s adsorbiranim kiralnim selektorom. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **47** na koloni Chiralpak IA utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja enantiomera od propan-2-ola u cijelom rasponu ispitivanih udjela, osim pri volumnom udjelu od 10 % pri kojem se prvoizlazeći enantiomer ispire s kolone brže u sustavu s propan-2-olom, Slika 105.

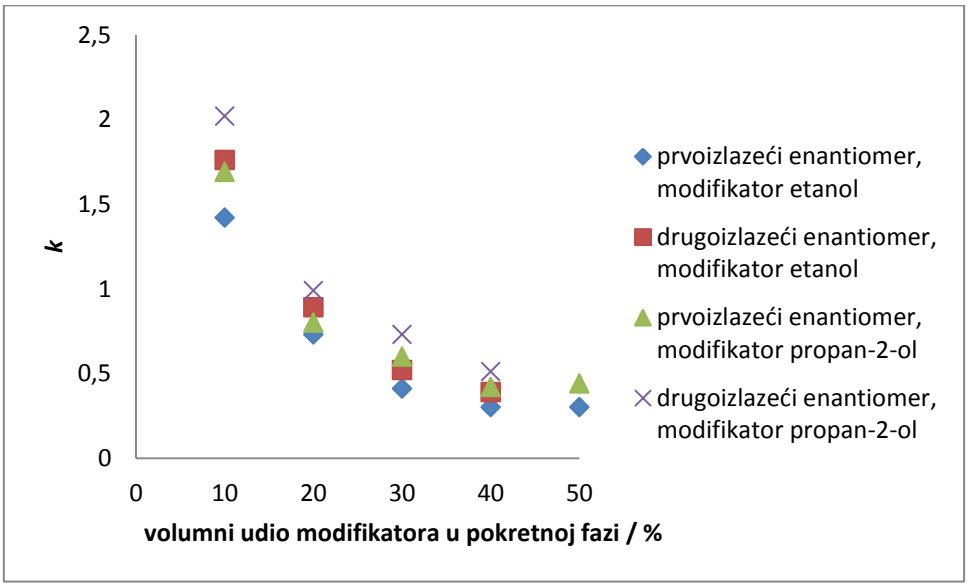


Slika 105. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **47** na koloni Chiralpak IA.

Bolje kiralno prepoznavanje uz etanol nego uz propan-2-ol također upućuje na različiti mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite alkohole, kao što je uočeno i kod kolone

Chiralpak AD. Do razlučivanja enantiomera spoja **47** dolazi pri volumnom udjelu oba modifikatora od 30 %, a smanjenjem udjela alkohola ono raste. Razlučivanje je podjednako u sustavu s etanolom i propan-2-olom, osim pri najmanjem udjelu modifikatora, pri kojem je zbog veće moći ispiranja prvoizlazećeg enantiomera uz propan-2-ol, vrijednost R_s znatno veća nego u sustavu s etanolom.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **47** na koloni Chiralcel OD-H utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja u cijelom rasponu ispitanih udjela nego propan-2-ol što upućuje da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita, Slika 106. Kiralno prepoznavanje izostaje pri najvećem udjelu modifikatora, najvjerojatnije uslijed jake solvatacije kiralnog selektora molekulama otapala, dok je u ostalim ispitivanim uvjetima za nijansu bolje u sustavu s etanolom.



Slika 106. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **47** na koloni Chiralcel OD-H.

Rezultati analize na koloni Chiralpak IB pokazuju isti trend kao i rezultati analize na koloni Chiralcel OD-H. Jedina razlika je što do kiralnog prepoznavanja dolazi pri manjim udjelima modifikatora.

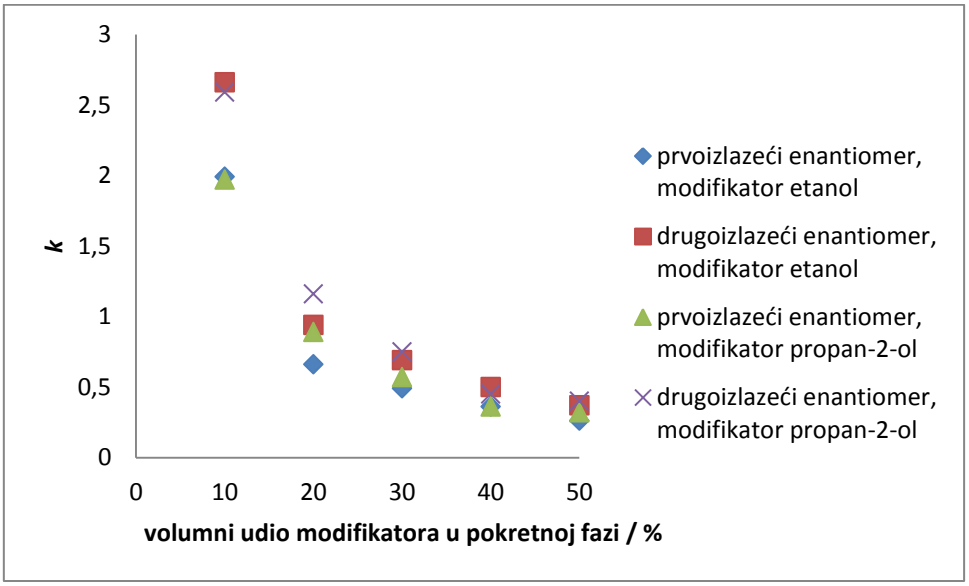
Nikakvo iznenađenje ne predstavljaju loši rezultati dobiveni na koloni Chiralpak IC. Kiralnog prepoznavanje postoji tek pri udjelu alkoholnog modifikatora od 20 % i podjednako je u oba sustava. Na temelju rezultata može se jedino zaključiti da mehanizam zadržavanja enantiomera ovisi o polarnosti analita.

Rezultati analize na koloni Chiralcel OJ usporedivi su s onima na koloni Chiralpak IC te se može zaključiti kako celulozne KNF ne pogoduju kiralnom razdvajanju enantiomera spoja **47**.

5.2.6.4.6. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-tert-butoksikarbonil-6-metil-4-(3-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**46**)*

Analizom na koloni Chiralpak AD nije postignuto kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **46** uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze, dok uz etanol do prepoznavanja dolazi tek pri njegovim manjim udjelima.

Promjena više strukture amilozne KNF uslijed imobilizacije kiralnog selektora značajno doprinosi kiralnom prepoznavanju spoja **46** neovisno o primijenjenom modifikatoru. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **46** na koloni Chiralpak IA utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja, osim pri najmanjem udjelu modifikatora od 10 %, Slika 107.

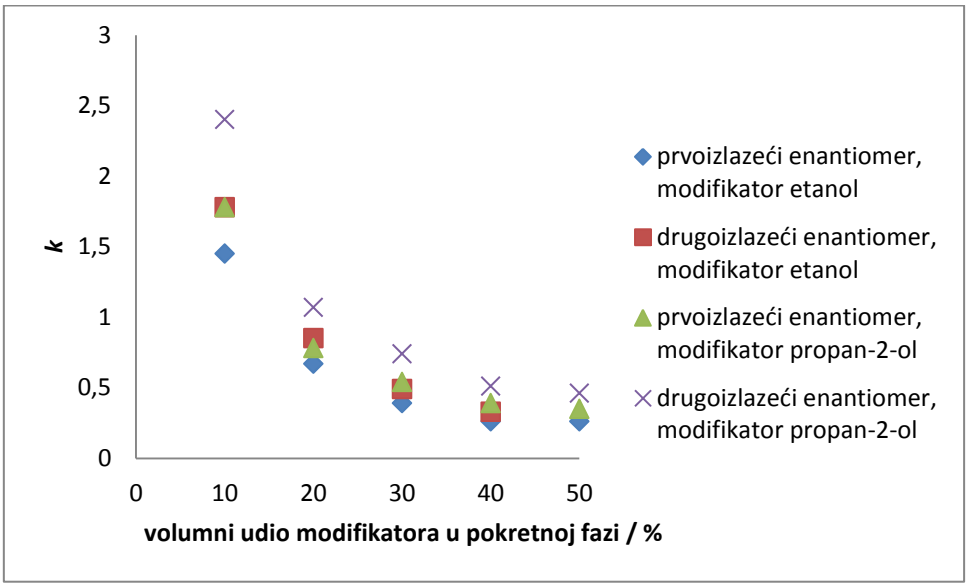


Slika 107. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **46** na koloni Chiralpak IA.

Do kiralnog prepoznavanja dolazi pri svim volumnim udjelima modifikatora, a veća vrijednost α u sustavu s etanolom nego u sustavu s propan-2-olom upućuje na različit mehanizam prepoznavanja ovisno o primijenjenom modifikatoru.

U odnosu na ostale ispitane uvjete, značajno kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **46** postignuto je i na koloni Chiralcel OD-H. Pritom je moć ispiranja enantiomera etanolom

veća nego propan-2-olom u cijelom rasponu ispitanih volumnih udjela što upućuje na to da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita, Slika 108. Iz podataka za vrijednosti α proizlazi da je mehanizam kiralnog prepoznavanja različit ovisno o primijenjenom modifikatoru te da je ono bolje u sustavu s propan-2-olom.



Slika 108. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **46** na koloni Chiralcel OD-H.

Za razliku od amilozne inačice, imobilizacija kiralnog selektora na celuloznoj KNF ne pogoduje kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **46** te se ono na koloni Chiralpak IB postiže tek pri volumnim udjelima modifikatora od 20 % i manjim.

Preostale dvije celulozne inačice KNF, kolone Chiralcel OJ i Chiralpak IC, nisu bile uspješne u kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **46**.

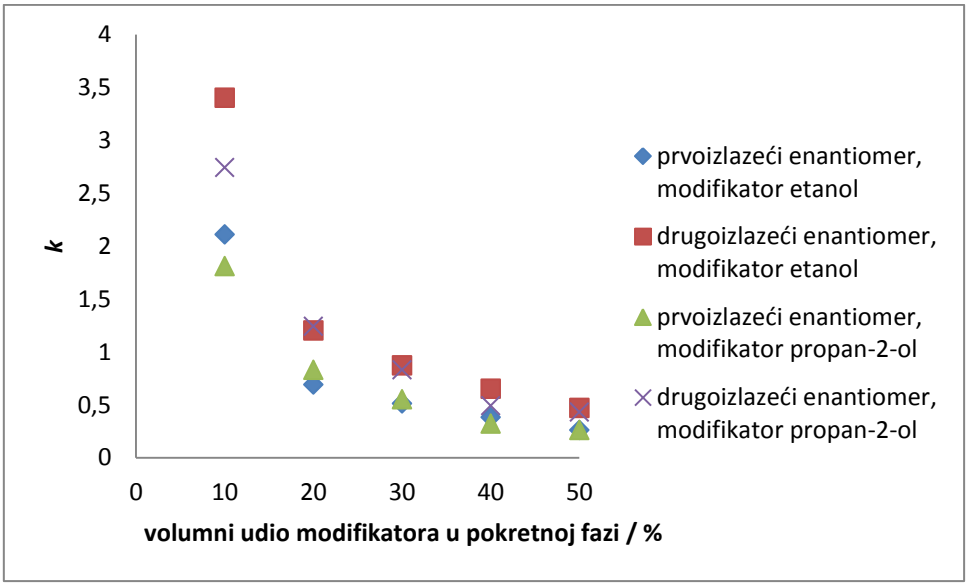
*5.2.6.4.7. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-tert-butoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**45**)*

Iz rezultata u Tablici 16P u Dodatku vidljivo je da se na koloni Chiralpak AD uz etanol kao modifikator postiže razdvajanje enantiomera spoja **45**, dok u sustavu s propan-2-olom do kiralnog prepoznavanja dolazi tek pri njegovom volumnom udjelu od 30 % i manjem. U tim je uvjetima i moć ispiranja enatiomera propan-2-olom veća što govori u prilog inverznom utjecaju polarnosti otapala. Vrijednosti α uz etanol su više u cijelom ispitivanom rasponu volumnih udjela, pa se može pretpostaviti da se mehanizmi kiralnog prepoznavanja uz

različite modifikatore međusobno razlikuju. Kako se upotrebom etanola kao modifikatora postiže i bolje razlučivanje u cijelom ispitivanom rasponu volumnih udjela, može se zaključiti da je u ovom sustavu favorizirano vezanje analita, a ne otapala za kiralni selektor.

Imobilizacija amiloznog kiralnog selektora različito utječe na kiralno prepoznavanje, ovisno o primijenjenom modifikatoru. Kiralno prepoznavanje uz etanol za nijansu je lošije nego uz propan-2-ol. U sustavu s propan-2-olom zabilježeno je kiralno prepoznavanje i pri najvećim volumnim udjelima propan-2-ola, a zabilježen je i porast vrijednosti α na koloni Chiralpak IA u odnosu na kolonu Chiralpak AD.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **45** na koloni Chiralpak IA utvrđeno je da propan-2-ol ima veću moć ispiranja enantiomera od etanola (Slika 109), što je najvjerojatnije posljedica inkorporiranja molekula propan-2-ola u blizini kiralne šupljine čime se mijenja njena veličina i geometrija.

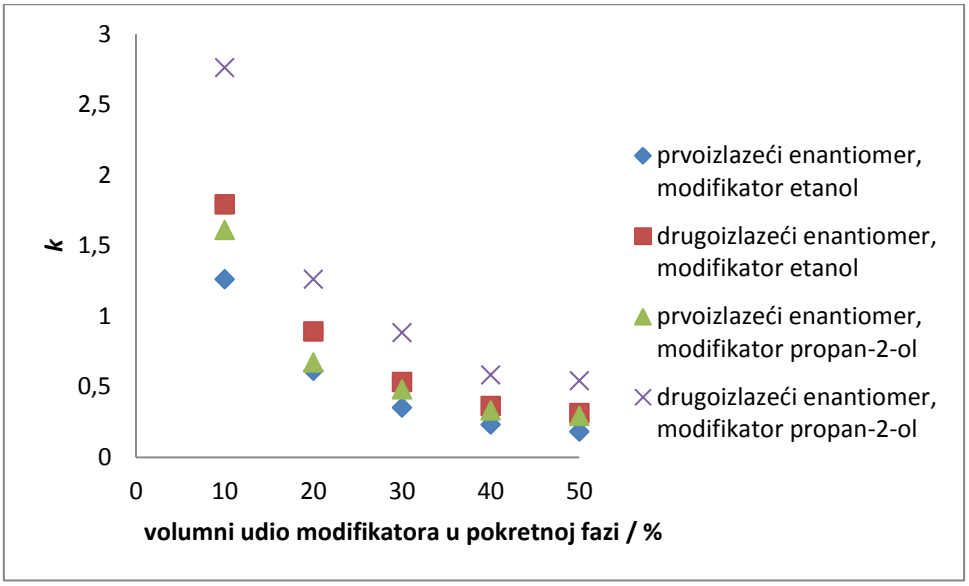


Slika 109. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **45** na koloni Chiralpak IA.

Kao i kod kolone Chiralpak AD bolje kiralno prepoznavanje postignuto u sustavu s etanolom nego s propan-2-olom upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja, a iz boljeg razlučivanja postignutog u cijelom ispitanom rasponu volumnih udjela etanola može se zaključiti da taj sustav pogoduje vezanju analita, a ne otapala na kiralni selektor.

Za razliku od *ortho*- i *meta*-analoga, na koloni Chiralcel OD-H postiže se kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **45** pri svim ispitanim uvjetima, neovisno o primijenjenom

modifikatoru. Pritom je moć ispiranja etanolom veća od moći ispiranja propan-2-olom, što znači da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita, Slika 110. Kiralno prepoznavanje bolje je u sustavu s propan-2-olom nego u sustavu s etanolom.



Slika 110. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **45** na koloni Chiralcel OD-H.

Kao i kod spojeva **47** i **46**, tako i kod razdvajanja enantiomera spoja **45** imobilizacija celuloznog kiralnog selektora ima negativan utjecaj na kiralno prepoznavanje. Kiralno prepoznavanje postiže se tek pri udjelima alkoholnih modifikatora u pokretnoj fazi od 30 % i nižim. Pritom vrijednosti *k* i *α* prate isti trend kao i na koloni Chiralcel OD-H, odnosno, mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti kolone i različit je ovisno o primijenjenom modifikatoru.

Na koloni Chiralpak IC postignuto je nešto bolje kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **45** u odnosu na *ortho*- i *meta*-analoge. Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **45** na koloni Chiralpak IC utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja od propan-2-ola, dakle, mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kiralno prepoznavanje (nakon što je postignuto pri volumnom udjelu etanola od 30 %, odnosno propan-2-ola od 40 %) bolje je u sustavu s propan-2-olom, što potvrđuje različit mehanizam kiralnog prepoznavanja ovisno o primijenjenom modifikatoru.

Kolona Chiralcel OJ pokazala se kao najlošiji izbor za razdvajanje enantiomera spoja **45**. Naime, kiralno prepoznavanje postiže se tek kod volumnog udjela propan-2-ola od 30 %, dok u sustavu s etanolom ono u potpunosti izostaje.

Utjecaj položaja metilne skupine na arilnom dijelu na vrijeme zadržavanja, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera, uz voluminoznu *tert*-butoksi skupinu u sklopu esterske jedinice na položaju C5, ispitan je na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, modifikator) = 90 : 10.

Na temelju rezultata prikazanih u Tablicama 32 i 33 te njihove usporedbe s rezultatima analize spojeva **1**, **20**, **21** i **22** (metoksi skupina u sklopu esterske jedinice; Tablice 27P, 4P, 5P i 14P u Dodatku) može se uočiti slično kromatografsko ponašanje ovih spojeva. Uz etanol kao modifikator pokretne faze najbolje je kiralno prepoznavanje enantiomera *para*-analoga, dok su enantiomeri *meta*-analoga najslabije razdvojeni (u ovom slučaju čak i slabije od enantiomera nesupstituiranog analoga). U sustavu s propan-2-olom najbolje je kiralno prepoznavanje enantiomera *ortho*-analoga, dok enantiomeri *meta*-analoga nisu uopće razdvojeni. Pritom su manje vrijednosti α u odnosu na spojeve **1**, **20**, **21** i **22** posljedica steričkih smetnji koje uzrokuje *tert*-butoksi skupina.

Tablica 32. Utjecaj položaja metilne skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

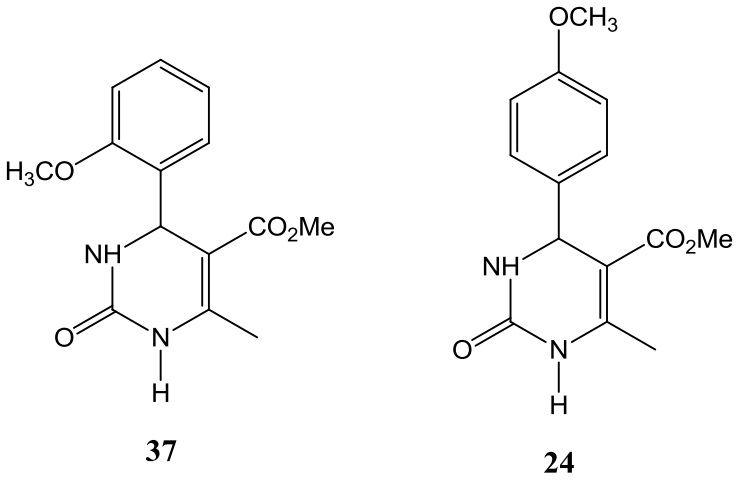
Spoj	k_2	α	R_s
44	3,11	1,32	2,7
47	1,97	1,66	3,4
46	2,31	1,15	-
45	3,41	1,70	4,3

Tablica 33. Utjecaj položaja metilne skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
44	2,60	1,13	-
47	2,12	1,81	2,5
46	-	1	-
45	2,64	1,34	1,5

5.2.6.5. Utjecaj metoksi-skupine na arilnom prstenu

Doprinos metoksi-skupine i njenog položaja na arilnom prstenu kiralnom razdvajanju enantiomera 3,4-DHPM-a utvrđen je obradom rezultata analize spojeva **37** i **24** (Slika 111) te nesupstituiranog spoja **1**.



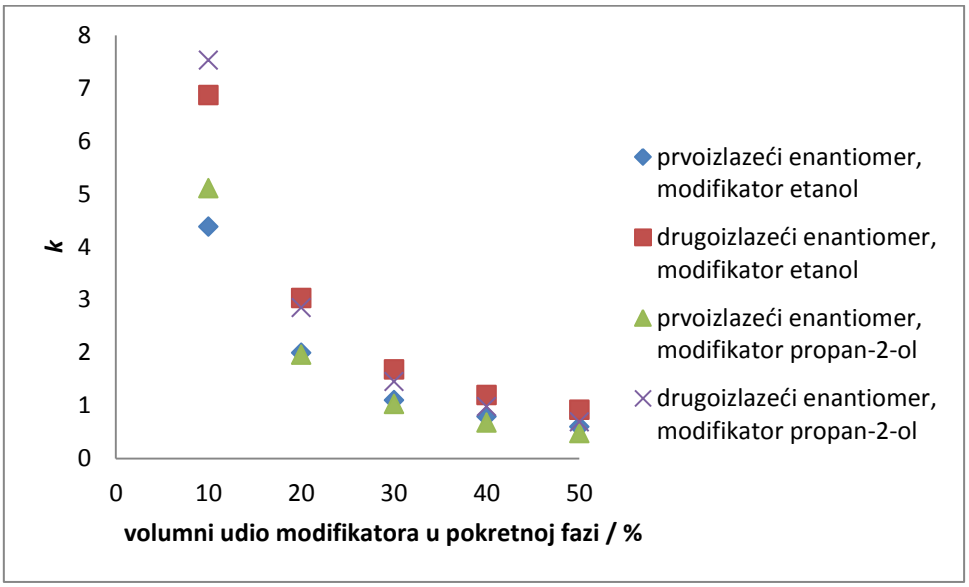
37 **24**

Slika 111. Spojevi **37** i **24** - razlika u položaju metoksi-skupine na arilnom prstenu na položaju C4 dihidropirimidinonskog prstena.

5.2.6.5.1. *Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(2-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**37**)*

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **37** na koloni Chiralpak AD utvrđena je veća moć ispiranja enantiomera propan-2-olom nego etanolom, osim pri najmanjem udjelu modifikatora od 10 %, Slika 112. Ovaj inverzni utjecaj polarnosti otapala najvjerojatnije je posljedica inkorporiranja molekula

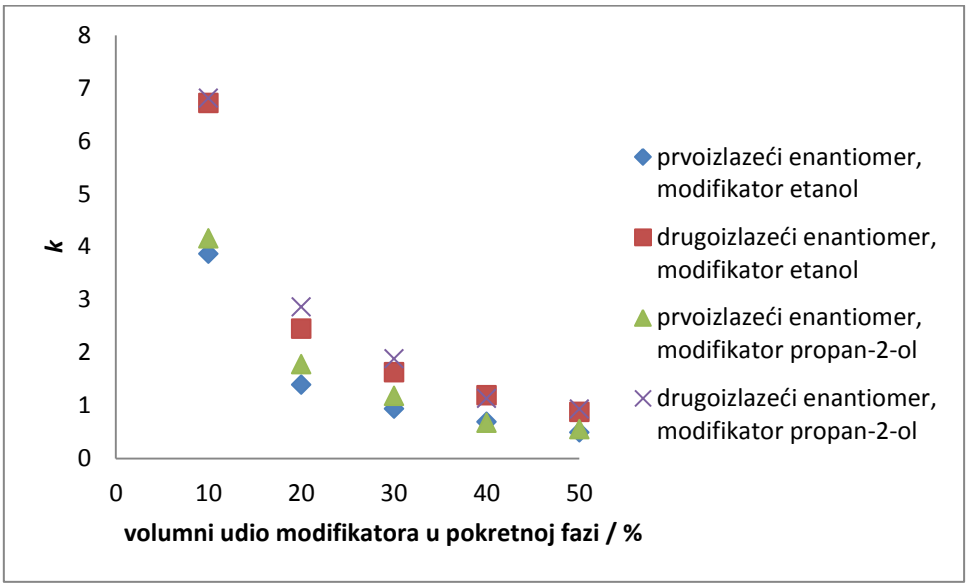
propan-2-ola u blizini kiralne šupljine čime se mijenjaju njena veličina i geometrija. Smanjenjem volumnog udjela propan-2-ola u pokretnoj fazi taj utjecaj slabi.



Slika 112. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **37** na koloni Chiralpak AD.

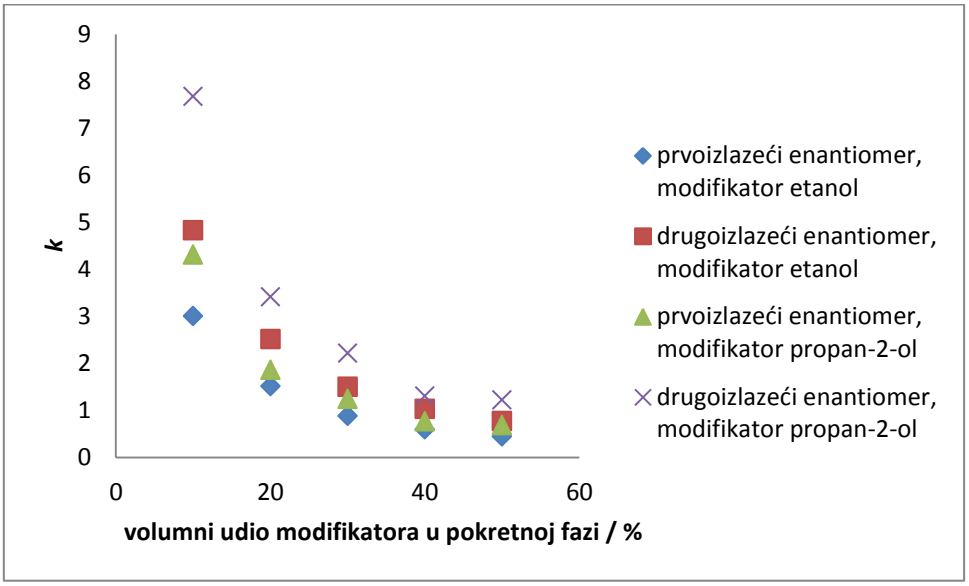
Kiralno prepoznavanje bolje je uz etanol kao modifikator što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. Posljedica toga je i bolje razlučivanje enantiomera u cijelom rasponu ispitanih volumnih udjela modifikatora u sustavu koji sadrži etanol. Pritom uz oba modifikatora α i R_s lagano rastu sa smanjenjem udjela alkoholnog modifikatora, što znači da postoji kompeticija analita i modifikatora za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

Imobilizacija amiloznog kiralnog selektora na KNF ima pozitivan utjecaj na kiralno prepoznavanje i razlučivanje enantiomera spoja **37**, što potvrđuju više vrijednosti α i *Rs* postignute na koloni Chiralpak IA u odnosu na kolonu Chiralpak AD. U ovom slučaju etanol ima veću moć ispiranja enantiomera od propan-2-ola što upućuje da mehanizam njihova zadržavanja na koloni ovisi o polarnosti analita, Slika 113.



Slika 113. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **37** na koloni Chiralpak IA.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **37** na koloni Chiralcel OD-H utvrđeno je da etanol ima veću moć ispiranja od propan-2-ola (Slika 114), odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kiralno prepoznavanje nešto je bolje uz propan-2-ol kao modifikator, što upućuje na različit mehanizam prepoznavanja uz različite modifikatore. Općenito gledano, kiralno prepoznavanje spoja **37** značajno je bolje na koloni Chiralcel OD-H od prepoznavanja postignutog na koloni Chiralpak AD. Promjena više strukture KNF uslijed zamjene amilozne jedinice sa celuloznom pogoduje razdvajanju enantiomera spoja **37**.



Slika 114. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **37** na koloni Chiralcel OD-H.

Iz Tablice 13P u Dodatku vidljivo je da imobilizacija celuloznog kiralnog selektora na KNF ne pogoduje kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **37** kao što je to slučaj kod amiloznih kolona. Na koloni Chiralpak IB postiže se kiralno prepoznavanje i razlučivanje enantiomera, ali je ono lošije u odnosu na kolonu Chiralcel OD-H. Moć modifikatora za ispiranje enantiomera s kolone, kiralno prepoznavanje i razlučivanje na koloni Chiralpak IB prate isti trend kao i na koloni Chiralcel OD-H. Prema tome, i na koloni Chiralpak IB mehanizam prepoznavanja enantiomera spoja **37** različit je uz različite modifikatore.

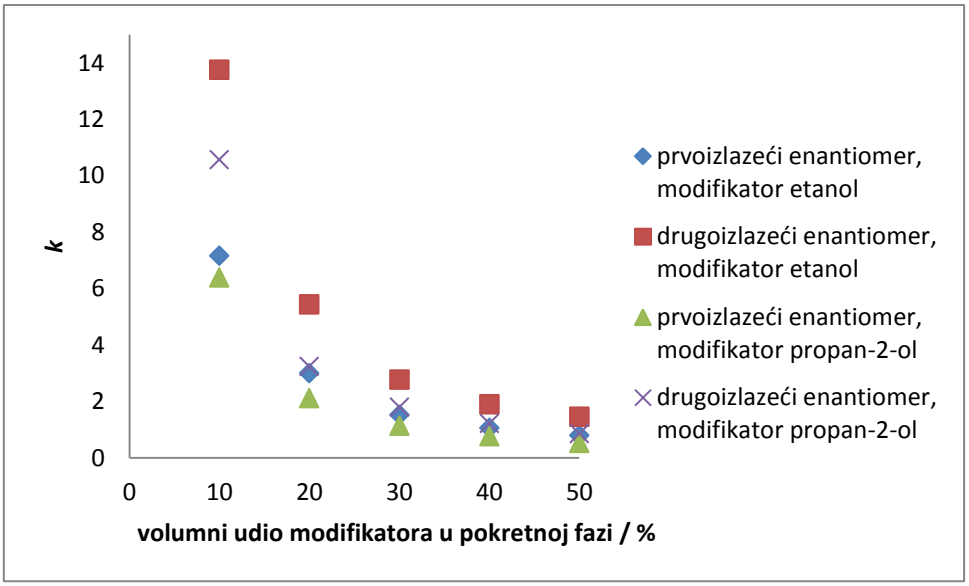
Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **37** na koloni Chiralpak IB utvrđeno je da etanol ima bolju moć ispiranja enantiomera od propan-2-ola, odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Dok uz propan-2-ol kiralno prepoznavanje izostaje, uz etanol se ono postiže pri svim volumnim udjelima modifikatora što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja ovisno o primijenjenom modifikatoru.

Primjenom kolone Chiralcel OJ postignuto je kiralno prepoznavanje spoja **37** pri svim udjelima propan-2-ola, dok je u sustavu s etanolom ono postignuto tek pri njegovim manjim udjelima i lošije je od kiralnog prepoznavanja uz propan-2-ol. Ovo je još jedna činjenica koja potvrđuje različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite alkoholne modifikatore. Uz propan-2-ol pri njegovom volumnom udjelu od 30 % postiže se razlučivanje enantiomera, a

vrijednosti R_s i α rastu s smanjenjem udjela modifikatora. Drugim riječima, postoji kompeticija analita i propan-2-ola za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru.

*5.2.6.5.2. Kiralno razdvajanje enantiomera 5-metoksikarbonil-6-metil-4-(4-metoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (**24**)*

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **24** na koloni Chiralpak AD, za razliku od spoja **37**, utvrđena je veća moć ispiranja enantiomera propan-2-olom nego etanolom pri svim volumnim udjelima modifikatora, Slika 115. No, kao i kod spoja **37**, kiralno prepoznavanje je bolje uz etanol kao modifikator što potvrđuje različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. Posljedica toga je bolje razlučivanje enantiomera u cijelom rasponu ispitanih volumnih udjela modifikatora u sustavu koji sadrži etanol.

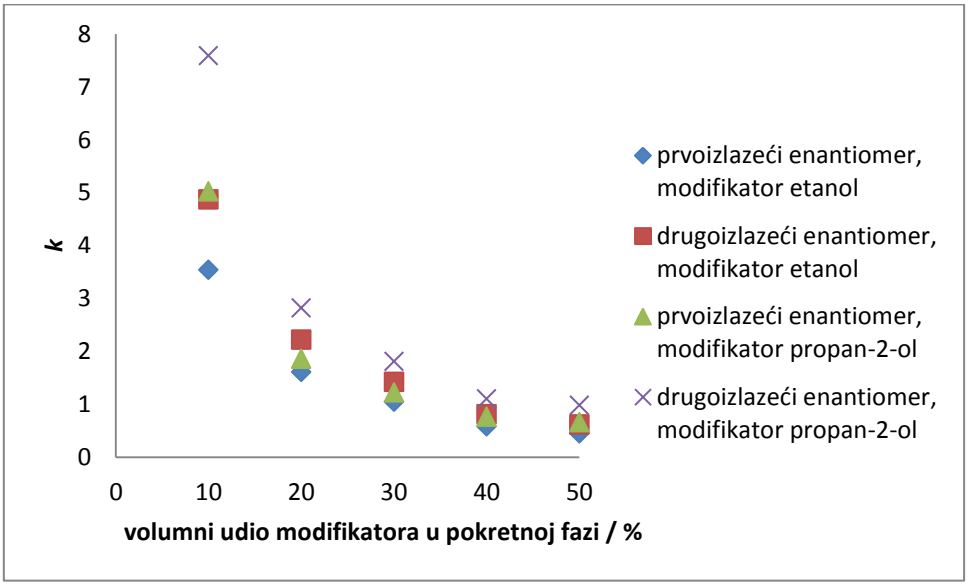


Slika 115. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **24** na koloni Chiralpak AD.

Dok u slučaju spoja **37** imobilizacija amiloznog kiralnog selektora na KNF doprinosi kiralnom prepoznavanju neovisno o primijenjenom modifikatoru, kod razdvajanja enantiomera spoja **24** navedeno vrijedi samo u sustavu s propan-2-olom. Uz etanol kao modifikator kiralno prepoznavanje je nešto lošije na koloni Chiralpak IA nego na koloni Chiralpak AD. Neovisno o tome, kiralno prepoznavanje na koloni Chiralpak IA uz etanol bolje je nego uz propan-2-ol kao modifikator, što potvrđuje različit mehanizam kiralnog

prepoznavanja uz različite modifikatore. Pritom veća moć ispiranja enantiomera propan-2-olom u cijelom rasponu ispitanih volumnih udjela modifikatora upućuje na inverzni utjecaj polarnosti otapala.

Razdvajanjem enantiomera spoja **24** na koloni Chiralcel OD-H utvrđen je isti trend kao i za spoj **37**. Etanol ima veću moć ispiranja enantiomera od propan-2-ola (Slika 116), odnosno mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kiralno prepoznavanje je nešto bolje uz propan-2-ol kao modifikator, što upućuje na različit mehanizam prepoznavanja. Pritom vrijednosti α i R_s u sustavu s propan-2-olom rastu sa smanjenjem volumnog udjela modifikatora, dok uz etanol α ostaje isti. Prema tome, kiralno prepoznavanje ne ovisi o volumnom udjelu etanola, dok se molekule analita i propan-2-ola natječu za interakcijska mjesta na kiralnom selektoru. Iz Tablice 12P u Dodatku vidljivo je da, za razliku od spoja **37**, zamjena amilozne jedinice sa celuloznom nema pozitivan učinak na kiralno prepoznavanje spoja **24**.



Slika 116. Utjecaj volumnog udjela alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi na zadržavanje enantiomera spoja **24** na koloni Chiralcel OD-H.

Primjenom kolone Chiralpak IB postignuto je još lošije kiralno prepoznavanje jer osim zamjene amilozne jedinice sa celuloznom, ni imobilizacija kiralnog selektora nema pozitivan utjecaj na kiralno prepoznavanje enantiomera spoja **24**. Pritom i moć alkoholnih modifikatora za ispiranje enantiomera i vrijednosti α slijede isti trend kao na koloni Chiralcel OD-H.

Kolona Chiralpak IC pokazala se lošim izborom za razdvajanje enantiomera spoja **24**. No, postignut je zanimljiv obrat u odnosu na spoj **37**. Dok se kiralno prepoznavanje

enantiomera spoja **37** postiže u sustavu s etanolom, enantiomeri spoja **24** djelomično su razdvojeni uz propan-2-ol kao modifikator.

Ispitivanjem utjecaja vrste i volumnog udjela alkohola u pokretnoj fazi na odjeljivanje enantiomera spoja **24** na koloni Chiralcel OJ utvrđeno je da etanol ima bolju moć ispiranja od propan-2-ola odnosno da mehanizam zadržavanja ovisi o polarnosti analita. Kiralno prepoznavanje bolje je uz etanol kao modifikator što upućuje na različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz različite modifikatore. U sustavu s propan-2-olom razlučivanje enantiomera izostaje, dok se uz etanol ono postiže u cijelom ispitanom rasponu volumnih udjela što potvrđuje da etanol pogoduje kiralnom prepoznavanju enantiomera spoja **24**.

Utjecaj položaja metoksi-skupine na arilnom dijelu molekule na vrijeme zadržavanja, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera ispitan je na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, modifikator) = 90 : 10. Obzirom na njena elektron donirajuća svojstva, za očekivati je da je utjecaj metoksi-skupine na kiralno prepoznavanje sličan onome metilne skupine. Uz propan-2-ol kao modifikator (Tablica 35) to se pokazalo točnim jer je najbolje kiralno prepoznavanje enantiomera postignuto pri analizi *ortho*-analoga. No, u sustavu s etanolom (Tablica 34) rezultati se razlikuju od rezultata za spojeve s metilnom skupinom pa je i u ovom slučaju najbolje kiralno prepoznavanje enantiomera *ortho*-analoga, a ne *para*-analoga. Uz metoksi-skupinu u *para*-položaju, a uslijed njene rotacije oko veze kisika s arilnim prstenom, najvjerojatnije dolazi do konformacijskih promjena koje ne pogoduju kiralnom prepoznavanju enantiomera. S druge strane, u *ortho*-položaju ta je rotacija ograničena steričkim smetnjama te su konformacijske promjene minimalne.

Tablica 34. Utjecaj položaja metoksi-skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
1	7,90	1,30	3,4
24	13,75	1,92	9,8
37	6,87	1,57	6,4

Tablica 35. Utjecaj položaja metoksi skupine na arilnom prstenu na zadržavanje, separacijski faktor i razlučivanje enantiomera na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu sastava ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Spoj	k_2	α	R_s
1	5,73	1,19	2,1
24	10,56	1,65	6,6
37	7,53	1,47	4,9

5.2.7. Utjecaj supstituenata na kiralno prepoznavanje derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona uz etanol kao modifikator

Osim položaja pojedinih supstituenata na arilnom prstenu 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona, ispitan je i utjecaj njihovog elektron odvlačećeg, odnosno elektron donirajućeg, djelovanja na kiralno prepoznavanje na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

Tablica 36. Vrijednosti separacijskih faktora α postignutih koloni na Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

	Supstituent na arilnom prstenu 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona				
Položaj	**H**	**NO_2**	**Cl**	**CH_3**	**OCH_3**
ortho	1,30	1,20	1,40	1,75	1,57
meta	1,30	1,46	1,31	1,38	nema podataka
para	1,30	1,92	1,81	1,82	1,92

Iz Tablice 36 vidljivo je da separacijski faktor spojeva sa supstituentom u *ortho*-položaju raste u nizu $\alpha_o(NO_2) < \alpha_o(H) < \alpha_o(Cl) < \alpha_o(OCH_3) < \alpha_o(CH_3)$. Može se uočiti da je kiralno prepoznavanje enantiomera spojeva s elektron donirajućim skupinama (CH_3, OCH_3) puno bolje u usporedbi sa nesupstituiranim analogom, kao i analozima supstituiranim elektron odvlačećim skupinama (NO_2, Cl). Pritom je vrijednost α za enantiomere derivata s nitro-skupinom u *ortho*-položaju niža od vrijednosti za nesupstituirani derivat. Navedeno se može pripisati negativnim steričkim utjecajima koje velika, planarna nitro-skupina u *ortho*-položaju ima na ulazak enantiomera u kiralne šupljine, a time i na kiralno prepoznavanje.

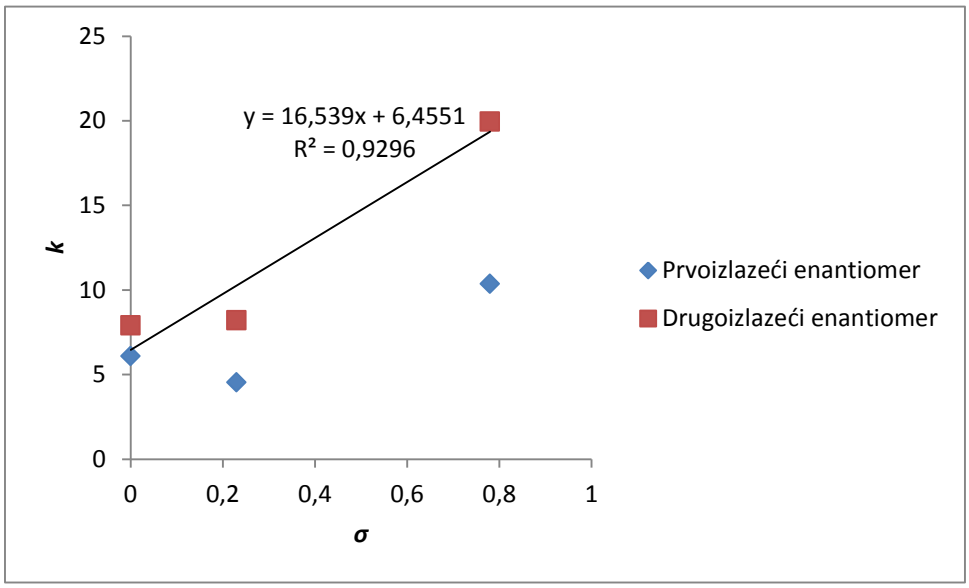
U slučaju derivata koji imaju supstituente u *meta*- i *para*-položaju vrijednosti α enantiomera supstituiranih derivata su više u usporedbi s α nesupstituiranog analoga, neovisno radi li se o supstituentima s elektron odvlačećim ili elektron donirajućim svojstvima.

Iz navedenog se može zaključiti da kiralno prepoznavanje ovisi ne samo o steričkim svojstvima supstituenata i njihovom položaju, već i o njihovim elektronskim svojstvima. Najbolje kiralno prepoznavanje može se uočiti kod derivata sa supstituentima u *para*-položaju. Vrijednosti α su podjednake za derivate s nitro (snažno elektron odvlačeće djelovanje) i metoksi (snažno elektron donirajuće djelovanje) skupinama, odnosno za derivate s metilnom (slabije elektron donirajuće djelovanje) skupinom i klorom (slabije elektron odvlačeće djelovanje). Proizlazi da supstituenti s elektron odvlačećim djelovanjem imaju jednak utjecaj na interakciju NH vodika dihidropirimidinonskog prstena s KNF, kao što imaju supstituenti s elektron donirajućim djelovanjem na interakciju karbonilnog kisika s KNF. Pritom, supstituent u *para*-položaju ne smeta ulasku enantiomera u kiralnu šupljinu KNF jer je najudaljeniji od kiralnog centra u odnosu na derivate sa supstituentima na drugim položajima. Drugim riječima, uz etanol kao modifikator kiralnom prepoznavanju na amiloznoj kiralnoj nepokretnoj fazi doprinosi vodikova veza između NH skupine u dihidropirimidinonskom prstenu i C=O skupine na KNF, ali i vodikova veza između C=O u dihidropirimidinonskom prstenu i NH skupine na KNF.

Kako bi se utvrdio doprinos π-π interakcija mehanizmu zadržavanja enantiomera u sustavu s etanolom kao modifikatorom, ispitana je ovisnost faktora zadržavanja enantiomera derivata sa supstituentima u *para*- i *meta*-položaju o Hamettovoj konstanti, Tablice 37 i 38, Slike 117 i 118.[125]

Tablica 37. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *para*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

R	σ	k_1	k_2
-H	0	6,09	7,9
-NO_2	0,78	10,37	19,96
-Cl	0,23	4,54	8,21

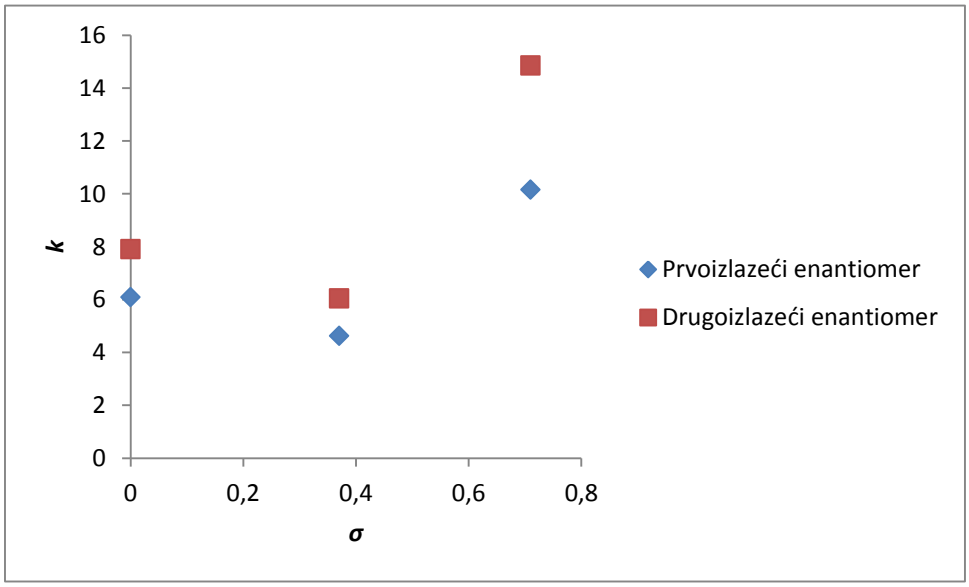


Slika 117. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *para*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

Na Slici 117 vidljiva je dobra linearna korelacija između Hammetove konstante i faktora zadržavanja duže zadržanih enantiomera *para*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona (r^2 = 0,9296), dok za kraće zadržane enantiomere nema linearne korelacije. Iz takvog podatka može se zaključiti da su π-π interakcije ključni mehanizam zadržavanja drugoizlazećih enantiomera, dok kod prvoizlazećih to nije slučaj.

Tablica 38. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *meta*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

R	σ	k_1	k_2
-H	0	6,09	7,9
-NO_2	0,71	10,16	14,85
-Cl	0,37	4,62	6,04



Slika 118. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *meta*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, etanol) = 90 : 10.

U slučaju *meta*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona ne postoji linearna korelacija između Hammetove konstante i faktora zadržavanja kako kraće tako i duže zadržanih enantiomera, Slika 118. Drugim riječima, kod *meta*-supstituiranih derivata π-π interakcije nisu ključne u mehanizmu zadržavanja enantiomera na koloni, već mehanizam više ovisi o steričkim i elektrostatskim interakcijama.

5.2.8. Utjecaj supstituenata na kiralno prepoznavanje derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona uz propan-2-ol kao modifikator

Utjecaj elektron odvlačećeg, odnosno elektron donirajućeg djelovanja pojedinih supstituenata na arilnom prstenu 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona ispitan je i na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10. Kako je tercijarna struktura amilozne kiralne nepokretne faze uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze drugačija od one uz etanol, za očekivati je i da će mehanizam kiralnog prepoznavanja biti različit, baš kao i doprinos steričkih i elektronskih svojstava supstituenata na arilnom prstenu.

Tablica 39. Vrijednosti separacijskog faktora α na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

	Supstituent na arilnom prstenu 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona				
Položaj	**H**	**NO_2**	**Cl**	**CH_3**	**OCH_3**
ortho	1,19	1,21	1,30	1,63	1,47
meta	1,19	1,44	1,20	1,23	nema podataka
para	1,19	1,26	1,30	1,36	1,65

Iz Tablice 39 vidljivo je da je separacijski faktor za enantiomere supstituiranih derivata viši od separacijskog faktora nesupstituiranog analoga, neovisno o kojem se supstituentu i položaju supstituenta radi.

Separacijski faktor spojeva sa supstituentom u *ortho*-položaju raste u nizu $\alpha_o(H) < \alpha_o(NO_2) < \alpha_o(Cl) < \alpha_o(OCH_3) < \alpha_o(CH_3)$. Osim zamjene redoslijeda vrijednosti α za nesupstituirani analog i za enantiomere s nitro-skupinom u *ortho*-položaju, razlika u odnosu na sustav s etanolom su niže vrijednosti α. Očito je da elektronska svojstva, neovisno jesu li elektron odvlačeća ili elektron donirajuća, doprinose kiralnom prepoznavanju. Pritom je utjecaj metilne i metoksi-skupine na elektronsku gustoću karbonilnog kisika veći od utjecaja nitro-skupine i klora na NH skupinu dihidropirimidinonskog prstena.

Usporedbom vrijednosti α za enantiomere derivata sa supstituentima u *meta*-položaju s odgovarajućim vrijednostima α u sustavu s etanolom može se uočiti da one prate isti trend, neovisno o modifikatoru: $\alpha_m(H) < \alpha_m(Cl) < \alpha_m(CH_3) < \alpha_m(NO_2)$. Razlika je u tome što su vrijednosti α niže uz propan-2-ol nego uz etanol kao modifikator.

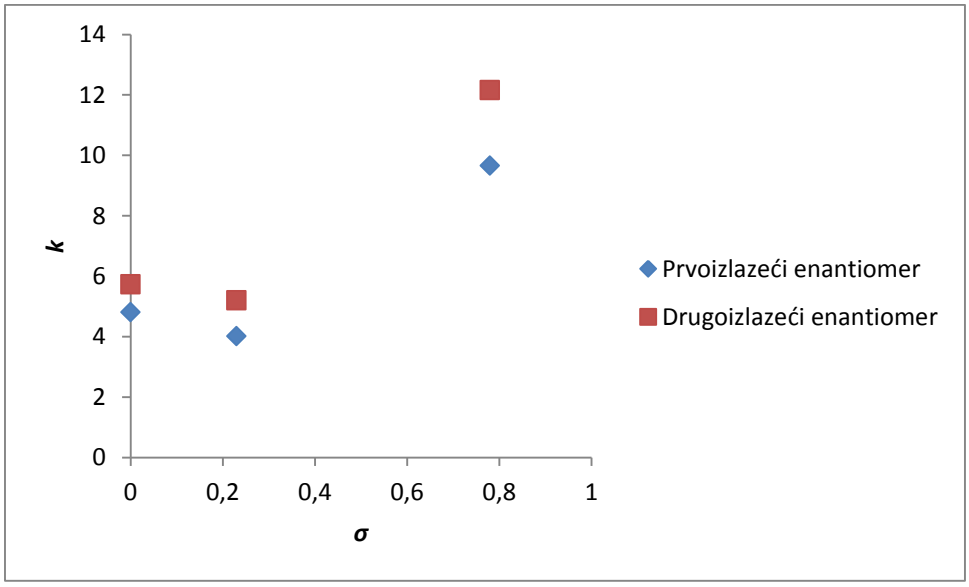
Razlika utjecaja elektronskih svojstava u sustavima s različitim modifikatorima pokretne faze najočitija je ukoliko se promatraju vrijednosti α za enantiomere derivata sa supstituentima u *para*-položaju gdje je negativni sterički utjecaj supstituenta najmanji. Dok je uz etanol kao modifikator kiralno prepoznavanje podjednako dobro neovisno o elektron donirajućem odnosno elektron odvlačećem utjecaju supstituenta, u sustavu s propan-2-olom separacijski faktor spojeva raste u nizu $\alpha_p(H) < \alpha_p(NO_2) < \alpha_p(Cl) < \alpha_p(CH_3) < \alpha_p(OCH_3)$. Proizlazi da je u sustavu s propan-2-olom u kiralnom prepoznavanju značajnija vodikova veza karbonilnog kisika dihidropirimidinonskog prstena i KNF od vodikove veze NH vodika s KNF.

Kako bi se provjerio doprinos π-π interakcija mehanizmu zadržavanja enantiomera uz propan-2-ol kao modifikator, ispitana je ovisnost faktora zadržavanja enantiomera derivata sa

supstituentima u *para*- i *meta*-položaju o Hammetovoj konstanti, Tablice 40 i 41, Slike 119 i 120.

Tablica 40. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *para*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

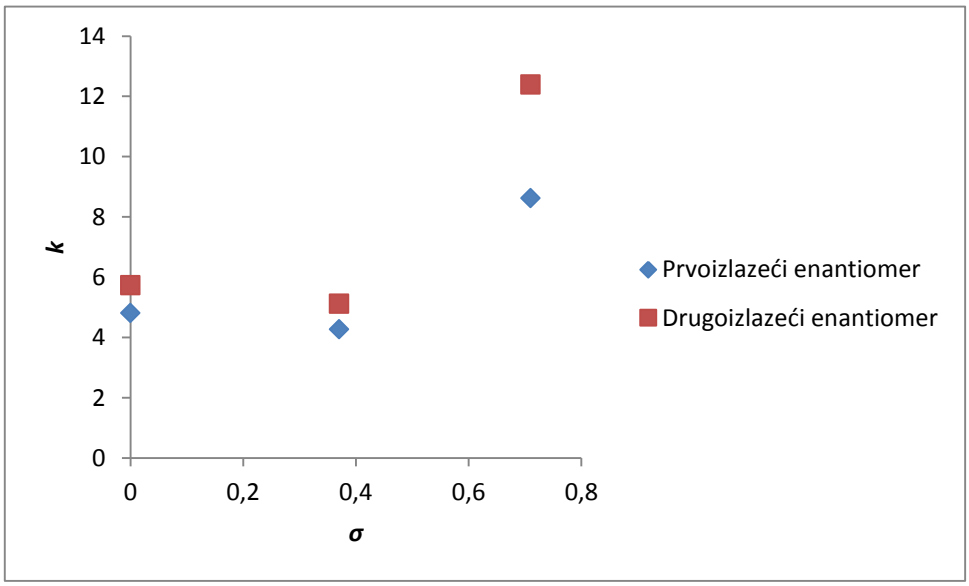
R	σ	k_1	k_2
-H	0	4,81	5,73
-NO_2	0,78	9,66	12,16
-Cl	0,23	4,01	5,2



Slika 119. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *para*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Tablica 41. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *meta*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze ψ (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

R	σ	k_1	k_2
-H	0	4,81	5,73
-NO_2	0,71	8,62	12,39
-Cl	0,37	4,27	5,11



Slika 120. Vrijednosti Hammetovih konstanti i faktora zadržavanja *meta*-supstituiranih derivata 5-metoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-ona na koloni Chiralpak AD uz sastav pokretne faze *ψ* (*n*-heksan, propan-2-ol) = 90 : 10.

Budući da nema linearne korelacije između Hammetove konstante i faktora zadržavanja, neovisno je li riječ o prvoizlazećem ili drugoizlazećem enantiomeru derivata sa supstituentom i u *para*- i *meta*-položaju, može se zaključiti da *π*-*π* interakcije nemaju veliki utjecaj na mehanizam zadržavanja na koloni Chiralpak AD uz propan-2-ol kao alkoholni modifikator u pokretnoj fazi.

5.2.9. **Određivanje redoslijeda izlaženja enantiomera 3,4-DHPM-a**

Na koloni Chirallica BT-2 postignuto je podjednako odjeljivanje enantiomera, gotovo uvijek do osnovne linije, osim za spoj **37** koji na arilnom prstenu ima polarnu metoksi-skupinu koja ometa kiralnu selekciju svojim jakim akiralnim interakcijama. S druge strane, kod spoja **49** s golemom antrilnom skupinom postignuto je značajno razlučivanje enantiomera, ali je zabilježen i suprotan odziv CD detektora, Slika 29. S obzirom da je suprotan odziv CD detektora zabilježen samo za spoj **49**, moguće je da se ne radi o obrnutom izlaženju enantiomera nego, zbog specifične situacije na kiralnom centru, o promijenjenom CD-spektru tog dihidropirimidinonskog sustava. To preostaje za utvrditi te je zasad redoslijed izlaženja enantiomera spoja **49** upitan.

Na koloni Chiralpak AD duže se zadržavaju *S*-enantiomeri ispitanih spojeva s iznimkom spojeva **48** i **50**. Spoj **50** sadrži benzilnu skupinu vezanu na kiralni centar koja je na

mjestu metilenske spojnice fleksibilna. To je razlog drugačije orijentacije prilikom kompleksiranja pa je za taj analit zabilježen obrnut redoslijed izlaženja enantiomera. Spoj **48** za razliku od svih ostalih analiziranih spojeva na položaju 4 dihidropirimidinonskog prstena ne sadrži skupinu s (velikom) elektronskom gustoćom i stoga nije dostupan za π-π interakcije. S obzirom na obrnut redoslijed izlaženja enantiomera spoja **48**, može se zaključiti da π-π interakcije imaju značajnu ulogu u kiralnom prepoznavanju na koloni Chiralpak AD.

Na koloni Chiralcel OD-H je odjeljivanje enantiomera puno lošije te se od analita do analita razlikuje, kao što se razlikuju i redoslijedi izlaženja enantiomera. To upućuje na zaključak da kod ovog selektora kiralna šupljina nije povoljna za dihidropirimidinonske spojeve pa izostaje njihova inkluzija. U suprotnom bi u većini slučajeva mehanizam kiralnog prepoznavanja bio sličan i redoslijed izlaženja enantiomera morao bi biti isti. Kod analita kod kojih postoji selekcija vjerojatno su najvažnije bile interakcije izvan kiralne šupljine, a sam dihidropirimidinonski prsten nije toliko bitan u tom kiralnom procesu.

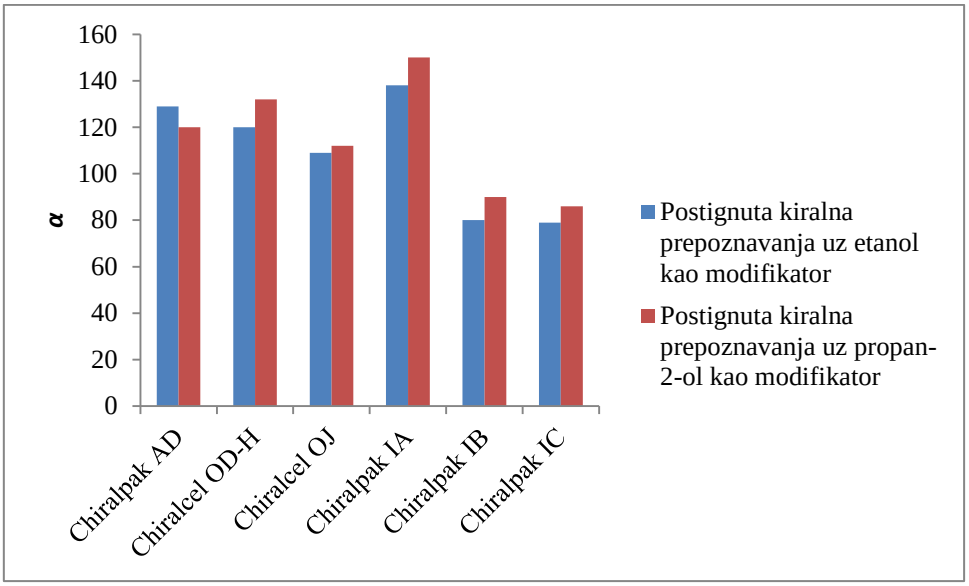
Redoslijed izlaženja enantiomera na koloni Chiralpak IA podudara se s onim na adsorbiranoj inačici, koloni Chiralpak AD, što upućuje na isti mehanizam kiralnog prepoznavanja na te dvije kolone. *S*-Enantiomer pravi jače komplekse i dulje je zadržan na koloni. Pritom, u slučaju spoja **48** imobilizacija kiralnog selektora ima negativan utjecaj na kiralno prepoznavanje enantiomera, dok je u slučaju spoja **37** utjecaj imobilizacije pozitivan.

Odjeljivanja postignuta na koloni Chiralpak IB, ukupno gledajući, nešto su lošija nego na koloni Chiralcel OD-H, ali je redoslijed izlaženja enantiomera uvijek isti, što potvrđuje da je i mehanizam kiralnog prepoznavanja na obje kiralne faze uvijek isti.

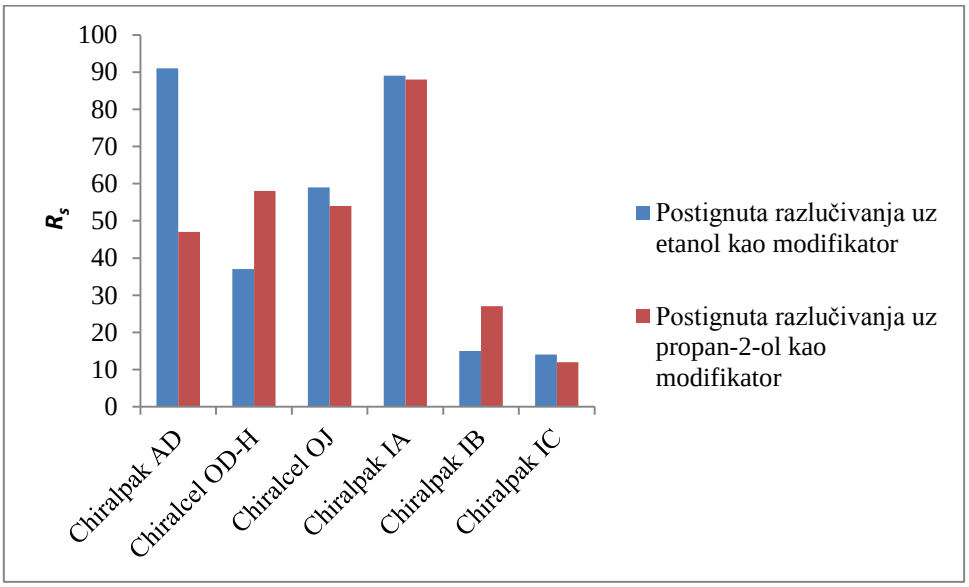
Na koloni Chiralpak IC koloni, osim što su postignuta relativno loša odjeljivanja, redoslijed izlaženja enantiomera je različit što upućuje na različite mehanizme enantioeselekcije. Kod analita za koje je postignuto odjeljivanje enantiomera, za kiralnu selekciju su vjerojatno zaslužne interakcije izvan kiralne šupljine.

5.2.10. Sumirani rezultati kiralne analize DHPM spojeva

Ugrubo gledano, najbolja enantioselektivnost (Slika 121) kao i najdjelotvornije razlučivanje enantiomera (Slika 122), postignuti su na kolonama Chiralpak IA i Chiralpak AD. Ako se u obzir uzmu analize svakog spoja, na svakoj koloni uz svaki sastav pokretne faze (pet kombinacija za *n*-heksan/etanol i pet kombinacija za *n*-heksan/propan-2-ol), uočava se da je razlučivanje enantiomera najbolje na koloni Chiralpak AD uz pokretnu fazu koja sadrži etanol kao modifikator. No, za njom ne zaostaje puno ni njena imobilizirana inačica, kolona Chiralpak IA. Razlika je u tome što je na koloni Chiralpak IA razlučivanje podjednako, neovisno o alkoholnom modifikatoru, dok je na koloni Chiralpak AD razlučivanje znatno lošije uz propan-2-ol nego uz etanol kao modifikatora.



Slika 121. Zbrojeno kiralno prepoznavanje enantiomera 3,4-DHPM na različitim polisaharidnim KNF uz različite alkoholne modifikatore.



Slika 122. Zbrojeno razlučivanje enantiomera 3,4-DHPM na različitim polisaharidnim KNF uz različite alkoholne modifikatore.

U slučaju analiziranih dihidropirimidinona vidljivo je da je imobilizirana 3,5-dimetilfenilkarbamoil amilozna KNF pogodnija od adsorbirane samo ako se kao modifikator pokretne faze primjeni propan-2-ol. Izgledno je da sposobnost propan-2-ola da mijenja geometriju kiralnog selektora pogoduje ulasku dihidropirimidinonskog prstena u kiralnu šupljinu i nastajanju vodikovih veza, odnosno razdvajanju enantiomera. S druge strane, djelotvornost odjeljivanja ne ovisi o načinu vezanja nepokretne faze kada je modifikator etanol.

Suprotno tome, na 3,5-dimetilfenilkarbamoil celuloznoj KNF razdvajanja enantiomera su bila učinkovitija na adsorbiranoj nego na imobiliziranoj fazi. Pregledom i usporedbom rezultata analize na kolonama Chiralcel OD-H i Chiralpak IB iznova je dokazana činjenica da imobilizacija čini kiralni selektor ukočenim i neprilagodljivim analitu. Iz tog je razloga za veliku većinu analiziranih spojeva postignuto bolje odjeljivanje na koloni Chiralcel OD-H.

Zamjena amilozne jedinice s celuloznom općenito nije značajno poboljšala odjeljivanje enantiomera dihidropirimidinona. Štoviše, za većinu spojeva odjeljivanje je bolje na koloni Chiralpak AD, bez obzira o primijenjenom modifikatoru pokretne faze. Iznimka su neki spojevi (npr. **3**, **30** i **31**) za čije je odjeljivanje promjena geometrije uzvojnice uz propan-2-ol kod kolone Chiralcel OD-H povoljnija od promjene koju propan-2-ol uzrokuje kod kolone Chiralpak AD. Jedino u slučaju spoja **29** zamjena amilozne jedinice sa celuloznom doprinosi boljem odjeljivanju enantiomera, neovisno o primijenjenom modifikatoru.

Promjenom 3,5-dimetilfenilkarbamata (Chiralcel OD-H) u 4-metilbenzoatni derivat celuloze (Chiralcel OJ) postiže se djelotvornije odjeljivanje na koloni Chiralcel OJ prvenstveno ako se kao modifikator koristi etanol. Taj rezultat zapravo nije u skladu s očekivanjem jer KNF kolone Chiralcel OD-H sadrži karbamatnu skupinu sa C=O i N-H koji su pogodni za vodikove veze i dipol-dipol interakcije, dok KNF kolone Chiralcel OJ sadrži samo karbonilnu skupinu dostupnu za spomenute interakcije.

Za odjeljivanje enantiomera dihidropirimidinonskih spojeva kolone Chiralpak IC pokazala se najnedjelotvornijom od svih u ovom istraživanju ispitanih polisaharidnih kolona. Općenito je razlučivanje postignuto na koloni Chiralpak IC koloni za nijansu lošije od razlučivanja postignutog na koloni Chiralpak IB, koja sadrži sličan celulozni selektor. Selektori kolona Chiralpak IA i Chiralpak IB sadrže metilne skupine kao supstituente na arilnom prstenu vezanom na glukoznu jedinicu, dok se u selektoru kolone Chiralpak IC na istim položajima nalaze atomi klora. Klor, iako elektron odvlačeći supstituent, kao π donor povećava elektronsku gustoću arilnog prstena koji stupa u jače *π*-*π* interakcije s arilnim prstenom enantiomera supstituiranih elektronakceptorskom nitro-skupinom (npr. **30** i **31**). Zbog toga je njihovo odjeljivanje na koloni Chiralpak IC djelotvornije i enantioselektivnije u odnosu na kolone Chiralpak IA i Chiralpak IB, ali za glavninu ostalih analita to ne vrijedi.

§ 6. ZAKLJUČAK

- Optimirana su dva reakcijska protokola za sintezu 3,4-DHPM spojeva koja se temelje na primjeni u laboratoriju sintetiziranih aluminijevih, odnosno bakrenih soli.
- $[Al(H_2O)_6](BF_4)_3$ se, u množinskom udjelu od 10 %, pokazao odličnim katalizatorom Biginellijeve reakcije. Njegovom primjenom postignuta su vrlo dobra reakcijska iskorištenja uključujući i reakcije u kojima sudjeluju na kiseline osjetljivi reaktanti poput tienil i furil karbaldehida te reakcije sa sterički zahtjevnim β-ketoesterima. Zajedno s mogućnošću opetovane primjene kroz nekoliko reakcijskih ciklusa, navedeno ga čini značajnim članom postojeće široke palete katalizatora Biginellijeve reakcije. Reakcijski mehanizam uključuje nastajanje takozvanog ureido-krotonata, odnosno, reakcija se ne odvija općeprihvaćenim Kappeovim mehanizmom karakterističnim za Brönstedove tipove katalizatora.
- Reakcijski protokol koji se temelji na primjeni $[Cu(C_6H_5SO_3)_2]\times 4H_2O$ u množinskom udjelu od 5 % bez prisutnosti otapala, ali uz primjenu ultrazvuka pri 80 °C, također rezultira visokim iskorištenjima. Pritom su postignuta i vrlo dobra iskorištenja u reakcijama u kojima sudjeluju β-ketoesteri s različitim steričkim skupinama, ali i benzaldehidi s elektron donirajućim ili s elektron odvlačećim supstituentima. Reakcijski mehanizam se, suprotno očekivanjima, odvija preko *N*-acilaminijevog iona, no ukoliko se primjene reakcijski uvjeti opisani u „aluminijevoj" metodi, prvi korak je nastajanje ureido-krotonata.
- Dvadeset i devet 3,4-DHPM spojeva analizirano je na različitim kiralnim kolonama uz pokretne faze različitih polarnosti. Pritom je ispitivanjem volumnog udjela i vrste alkoholnog modifikatora u pokretnoj fazi utvrđen različit mehanizam kiralnog prepoznavanja uz etanol i propan-2-ol kao modifikatore. Sveukupno gledajući, na koloni Chiralpak AD te na njenoj imobiliziranoj inačici, koloni Chiralpak IA, postignuto je najbolje odjeljivanje enantiomera.
- Različitom mehanizmu kiralnog prepoznavanja uz etanol i propan-2-ol kao modifikatore u prilog govore i rezultati ispitivanja utjecaja supstituenata na položaju 6 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno prepoznavanje. Dok u sustavu s propan-2-

olom zamjena metilne skupine izopropilnom skupinom negativno utječe na kiralno prepoznavanje, uz etanol kao modifikator je suprotno. Uz propan-2-ol stabilizacija uslijed ulaska pojedinog enantiomera u kiralnu šupljinu izostaje zbog steričkih smetnji izopropilne skupine i to je, uz dodatnu solvataciju izopropilne skupine propan-2-olom, uzrok lošijeg kiralnog prepoznavanja.

- O utjecaju esterske jedinice na položaju 5 dihidropirimidinonskog prstena na kiralno prepoznavanje više se može zaključiti iz rezultata analize spojeva na koloni Chiralpak IA. Uz izuzetak spoja **43** kod kojeg benzilna skupina ostvaruje dodatne *π*-*π* interakcije s KNF zbog čega je njegovo vrijeme zadržavanja na koloni duže, povećanje esterske jedinice otežava ulazak enantiomera u kiralnu šupljinu i interakcije unutar nje i stoga se vrijeme zadržavanja analita skraćuje. Dodatna je stabilizacija u slučaju *tert*-butilne i benzilne skupine u esterskoj jedinici otežana zbog steričkih smetnji koje navedene skupine uzrokuju pri ulasku u kiralnu šupljinu pa je u njihovom prisustvu kiralno prepoznavanje slabije.
- Razdvajanje enantiomera spoja **49** djelotvornije je nego spoja **48** zbog prisustva velike antrilne skupine. Ona svojom elektronskom gustoćom utječe na polarnost amidne skupine dihidropirimidinonskog prstena i time jača vodikove veze s kiralnim selektorom, ali i sudjeluje u *π*-*π* interakcijama, što metilna skupina na položaju C4 spoja **48** nije u mogućnosti. Zajedno s rezultatima ispitivanja redoslijeda ispiranja enantiomera s kolone, navedeno upućuje na važnost *π*-*π* interakcija u kiralnom prepoznavanju na koloni Chiralpak AD.
- Supstitucijom kisika na položaju C2 atomom sumpora potvrđen je doprinos heteroatoma C=X (X=O, S) i NH vodika kiralnom prepoznavanju 3,4-DHPM. Doprinos pojedinih interakcija vrlo je specifičan ovisno o primijenjenoj KNF.
- Ispitivanjem utjecaja supstituenata na arilnom prstenu na položaju C4 na kiralno prepoznavanje na amiloznoj KNF uz etanol kao modifikator pokretne faze utvrđeno je da se najbolje kiralno prepoznavanje postiže uz supstituente u *para*-položaju, neovisno je li riječ o elektron odvlačećoj (nitro) ili elektron donirajućoj (metoksi) skupini.
- Ispitivanjem mehanizma kiralnog prepoznavanja uz etanol kao modifikator pokretne faze utvrđeno je da prepoznavanju doprinosi vodikova veza između NH skupine u dihidropirimidinonskom prstenu i C=O skupine na KNF, ali i vodikova veza između C=O u dihidropirimidinonskom prstenu i NH skupine na KNF.

- ♣ Ispitivanjem utjecaja supstituenata na arilnom prstenu na položaju C4 na kiralno prepoznavanje na amiloznoj KNF uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze utvrđeno je da se najbolje kiralno prepoznavanje postiže za *para*-metoksi supstituirani 3,4-DHPM.
- ♣ Da su kolona Chiralpak AD i njena imobilizirana inačica kolona Chiralpak IA najpogodnije za kiralno prepoznavanje enantiomera 3,4-DHPM spojeva potvrđuju i rezultati ispitivanja redoslijeda ispiranja enantiomera s različitih KNF. Kod svih spojeva (uz iznimku spojeva **48** i **50**) *S*-enantiomer pravi jače komplekse i dulje se zadržava na koloni, što upućuje na to da je kiralna šupljina ovog selektora pogodna za dihidropirimidinonske spojeve te da je mehanizam kiralnog prepoznavanja za sve spojeve sličan.
- ♣ Relativno male strukturne razlike 3,4-DHPM i 1,4-DHP spojeva (polarnija amidna skupina kod 3,4-DHPM u odnosu na amino-skupinu kod 1,4-DHP; slabije izražena konformacija čamca dihidropirimidinonskog prstena u odnosu na dihidropiridinski) dovode do značajnih razlika u mehanizmu njihovog kiralnog prepoznavanja na polisaharidnim KNF. Primjerice, uz propan-2-ol kao modifikator pokretne faze kiralnom prepoznavanju 3,4-DHPM spojeva manje doprinosi vodikova veza NH skupine, a više karbonilnog kisika dihidropirimidinonskog prstena, za razliku od 1,4-DHP spojeva kod kojih u istim uvjetima u kiralnom prepoznavanju sudjeluje NH skupina dihidropiridinskog prstena.

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. S. Sandhu, J. S. Sandhu, *Arkivoc* **i** (2012) 66-133.
2. C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **35** (2000) 1043-1052.
3. C. Simon, T. Constantieux, J. Rodrigez, *Eur. J. Org. Chem.* (2004) 4957-4980.
4. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **23** (1893) 360-416.
5. I. T. Phucho, A. Nongpiur, S. Tumtin, R. Nongrum, R. L. Nongkhlaw, *RĀSAYAN J. Chem.* **2** (2009) 662-676.
6. C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **33** (2000) 879-888.
7. E. N. da Silva J., *Res. J. Chem. Environ.* **11** (2007) 90-91.
8. B. Li, D. T. Haynie, *Encyclopedia of Chemical Processing*, Taylor & Francis, 2006.
9. G. Gübitz, M. G. Schmid, *Mol. Biotechnol.* **32** (2006) 159-179.
10. T. J. Ward, B. A. Baker, *Anal. Chem.* **80** (2008) 4363-4372.
11. H. Y. Aboul-Enein, *J. Chromatogr. A* **906** (2001) 185-193.
12. X. Chen, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *Pure Appl. Chem.* **79** (2007) 1561-1573.
13. T. Ikai, Y. Okamoto, *Chiral Recognition in Separation Methods*, Springer-Verlag, Berlin, 2010.
14. T. Ikai, C. Yamamoto, M. Kamigaito, Y. Okamoto, *Polym. J.* **38** (2006) 91-108.
15. I. W. Wainer, *Trends Anal. Chem.* **6** (1987) 125-134.
16. G. Gubitz, M. G. Schmid, *Biopharm. Drug Dispos.* **22** (2001) 291-336.
17. W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5975-5982.
18. W. H. Pirkle, J. A. Burke, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 9222-9223.
19. V. Drušković, *Doktorska disertacija*, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2005.
20. K. Folkers, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **55** (1933) 3784-3791.
21. F. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 8741-8749.
22. E. L. Khanina, G. Siliniece, J. Ozols, G. Duburs, A. Kimenis, *Khim-Farm. Zh.* **12** (1978) 72-74.
23. I. Cepanec, M. Litvić, M. Filipan-Litvić, I. Grüngold, *Tetrahedron* **63** (2007) 11822-11827.
24. C. O. Kappe, W. M. F. Fabian, *Tetrahedron* **53** (1997) 2803-2816.

25. A. D. Shutalev, E. A. Kishko, N. V. Sivova, A. Y. Kuznetsov, *Molecules* **3** (1998) 100-106.
26. Ivana Gazić, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2007.
27. I. Cepanec, M. Litvić, A. Bartolinčić, M. Lovrić, *Tetrahedron* **61** (2005) 4275-4280.
28. B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 6270-6272.
29. H. Salehi, Q. X. Guo, *Synth. Commun.* **34** (2004) 171-179.
30. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, J. J. Naidu, K. Sadashiv, *Chem. Lett.* **65** (2000) 926-927.
31. Q. Sun, Y. Q. Wang, Z. M. Ge, T. M. Cheng, R. T. Li, S*ynthesis* **7** (2004) 1047-1051.
32. M. Wang, Z. C. Wang, Z. L. Sun, H. Jiang, *Transition Met. Chem.* **30** (2005) 792-796.
33. M. Wang, H. Jiang, Z. Wang, *J. Chem. Research* **2005** (2005) 691-693.
34. A. K. Bose, S. Pednekar, S. N. Ganguly, G. Chakraborty, M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett*. **45** (2004) 8351-8353.
35. Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 16386-16387.
36. R. Ghosh, S. Maiti, A. Chakraborty, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **217** (2004) 47-50.
37. W. U. J. Li, Z. Zeng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 6037-6040.
38. G. C. Nandi, S. Samai, M. S. Singh, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 7785-7795.
39. S. R. Narahari, B. R. Reguri, O. Gudaparthi, K. Mukkanti, *Tetrahedron Lett.* **53** (2012) 1543-1545.
40. P. M. Kumar, K. S. Kumar, S. R. Poreddy, P. K. Mohakhud, K. Mukkanti, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 1187-1191.
41. K. K. Pasunooti, H. Chai, C. N. Jensen, B. K. Gorityala, S. Wang, X. Liu, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 80-84.
42. R. S. Varma, *Pure Appl. Chem.* **73** (2001) 193-198.
43. H. Salehi, S. Kakaei, J. Ahmadi, M. A. Firoz Zareh, *2nd International IUPAC Conference on Green Chemistry, 14-19 September 2008, Russia.*
44. M. A. Pasha, N. R. Swamy, V. P. Jayashankara, *Indian J. Chem.* **44B** (2005) 823-826.
45. S. Singhal, J. K. Joseph, S. L. Jain, B. Sain, *Green Chem. Lett. Rev.* **3** (2010) 23-26.
46. H. M. Hügel, *Molecules* **14** (2009) 4936-4972.
47. D. L. da Silva, S. A. Fernandes, A. A. Sabino, Â. de Fatima, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 6328-6330.
48. J. Lal, M. Sharma, S. Gupta, P. Parashar, P. Sahu, D. D. Agarwal, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **352** (2012) 31-37.

49. A. R. Gholap, K. Venkatesan, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *Green Chem.* **6** (2004) 147-150.
50. S. L. Jain, J. K. Joseph, B. Sain, *Catal. Lett.* **115** (2007) 52-55.
51. Q. Zong, Y. Zong, C. Miao, J. Wu, *Adv. Mat. Res.* **233** (2011) 1023-1026.
52. X. Liu, M. Lu, T. Lu, *Chiang Mai J. Sci.* **38** (2011) 263-269.
53. L. M. Ramos, A. Y. Ponce de Leon y Tobio, M. R. dos Santos, H. C. B. de Oliveira, A. F. Gomes, F. C. Gozzo, A. L. de Oliveira, B. A. D. Neto, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 10184-10193.
54. G. B. Dharma Rao, B. N. Acharya, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.* **54** (2013) 6644-6647.
55. G. B. Dharma Rao, B. Anjaneyulu, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.* **55** (2014) 19-22.
56. T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Science* **286** (1999) 971-974.
57. I. Gacia-Saez, S. DeBonis, R. Lopez, F. Trucco, B. Rousseau, P. Thuéry, F. Kozielski, *J. Biol. Chem.* **282** (2007) 9740-9747.
58. A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 5913-5916.
59. N. Li, X. Chen, J. Song, S. Luo, W. Fan, L. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 15301-15310.
60. K. Singh, S. Singh, *Tetrahedron* **65** (2009) 4106-4112.
61. K. Singh, K. Singh, H. Kaur, *Tetrahedron* **68** (2012) 6169-6176.
62. D. Xu, H. Li, Y. Wang, *Tetrahedron* **68** (2012) 7867-7872.
63. X. Liu, M. Lu, T. Lu, *Chiang Mai J. Sci.* **38** (2011) 263-269.
64. A. Puchala, F. Belaj, J. Bergman, C. O. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.* **38** (2001) 1345-1352.
65. V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.***107** (2007) 1862-1891.
66. N. N. Karade, S. V. Gampawar, J. M. Kondre, G. B. Tiwari, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 6698-6700.
67. K. Singh, K. Singh, *Aust. J. Chem.* **61** (2008) 910-913.
68. Y. Kawashita, M. Hayashi, *Molecules* **14** (2009) 3073-3093.
69. K. Yamamoto, Y. G. Chen, F. G. Buono, *Org. Lett.* **7** (2005) 4673-4676.
70. B. Han, R. F. Han, Y. W. Ren, X. Y. Duan, Y. C. Xu, W. Zhang, *Tetrahedron* **67** (2011) 5615-5620.

71. E. L. Khanina, G. Siliniece, J. Ozols, G. Duburs, A. Kimenis, *Khim-Farm. Zh.* **12** (1978) 72-74.
72. P. K. Pullela, P. Rangappa, S. R. Alapati, P. V. Subbarao (2004) US Patent 40058942.
73. S. Goldman, J. Stoltefuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 1559-1578.
74. K. Singh, K. Singh, D. M. Trappanese, R. S. Moreland, *Eur. J. Med. Chem.* **54** (2012) 397-402.
75. S. Putatunda, S. Chakraborty, S. Ghosh, P. Nandi, S. Chakraborty, P. C. Sen, A. Chakraborty, *Eur. J. Med. Chem.* **54** (2012) 223-231.
76. K. Sujatha, P. Shanmugam, P. T. Perumal, D. Muralidharan, M. Rajendran, *Bioorg. Med. Lett.* **16** (2006) 4893-4897.
77. S. Jain, B. Vaidyanathan, *Ann. Pediatr. Cardiol.* **2** (2009) 149-152.
78. G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, B. Beyer, G. Cucinotta, J. D. DiMarco, J. Gougoutas, A. Hedberg, M. Malley, J. P. McCarthy, R. Zhang, S. J. Moreland, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 119-129.
79. J. C. Barrow, P. G. Nantermet, H. G. Selnick, K. L. Glass, K. E. Ritlle, K. F. Gilbert, T. G. Steele, C. F. Homnick, R. M. Freidinger, R. W. Ransom, P. Kling, D. Reiss, T. P. Broten, T. W. Schorn, R. S. L. Chang, S. S. O'Malley, T. V. Olah, J. D. Ellis, A. Barrish, K. Kassahun, P. Leppert, D. Nagarathnam, C. Forray, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 2703-2718.
80. D. Russowsky, R. F. S. Canto, S. A. A. Sanches, M. G. M. D'Oca, A. de Fatima, R. A. Pilli, L. K. Kohn, M. A. Antonio, J. E. de Carvalho, *Bioorg. Chem.* **34** (2006) 173-182.
81. K. V. Sashidhara, S. R. Avula, K. Sharma, G. R. Palnati, S. R. Bathula, *Eur. J. Med. Chem.* **60** (2013) 120-127.
82. C. K. Baumann, M. Castiglione-Gertsch, *Drugs* **67** (2007) 2335-2353.
83. J. Lal, S. K. Gupta, D. Thavaselvam, D. D. Agarwal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 2872-2876.
84. H. B. El-Nassan, *Eur. J. Med. Chem.* **62** (2013) 614-631.
85. R. F. S. Canto, A. Bernardi, A. M. O. Battastini, D. Russowsky, V. L. Eifler-Lima, *J. Braz. Chem. Soc.* **22** (2011) 1379-1388.
86. R. K. Yadlapalli, O. P. Chourasia, K. Vemuri, M. Sritharan, R. S. Perali, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 2708-2711.

87. S. M. Rajes, R. S. Kumar, L. A. Libertsen, S. Perumal, P. Yogeeswari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21** (2011) 3012-3016.

88. J. Kim, T. Ok, C. Park, W. So, M. Jo, Y. Kim, M. Seo, D. Lee, S. Jo, Y. Ko, I. Choi, Y. Park, J. Yoon, M. K. Ju, J. Ahn, J. Kim, S. Han, T. Kim, J. Cechetto, J. Nam, M. Liuzzi, P. Sommer, Z. No, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 2522-2526.

89. J. Kim, Y. Park, T. Ok, W. So, M. Jo, M. Seo, Y. Kim, J. Sohn, Y. Park, M. K. Ju, J. Kim, S. Han, T. Kim, J. Cechetto, J. Nam, P. Sommer, Z. No, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 2119-2124.

90. A. N. Chiang, J. Valderramos, R. Balachandran, R. J. Chovatiya, B. P. Mead, C. Schneider, S. L. Bell, M. G. Klein, D. M. Huryn, X. S. Chen, B. W. Day, D. A. Fidock, P. Wipf, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 1527-1533.

91. K. Singh, H. Kaur, K. Chibale, J. Balzarini, S. Little, P. V. Bharatam, *Eur. J. Med. Chem.* **52** (2012) 82-97.

92. R. H. Tale, A. H. Rodge, G. D. Hatnapure, A. P. Keche, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21** (2011) 4648-4651.

93. O. W. Kwon, E. Moon, M. A. Chari, T. W. Kim, A. Kim, P. Lee, K. Ahn, S. Y. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 5199-5203.

94. D. da Silva, F. S. Reis, D. R. Muniz, A. L. T. G. Ruiz, J. E. de Carvalho, A. A. Sabino, L. V. Modolo, A. De Fatima, *Bioorg. Med. Chem.* **20** (2012) 2645-2650.

95. S. Arunkhamkaew, A. Athipornchai, N. Apiratikul, A. Suksamrarn, V. Ajavakom, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23** (2013) 2880-2882.

96. P. Lacotte, D. Buisson, Y. Amroise, *Eur. J. Med. Chem.* **62** (2013) 722-727.

97. G. Gübitz, M. G. Schmid, *Chiral separation*, Humana Pres Inc., New Jersey, 2004.

98. V. Šunjić, *Croat. Chem. Acta* **67** (1994) 365-392.

99. W. H. Pirkle, T. Pochapsky, *Chem. Rev.* **89** (1989) 347-362.

100. T. Ikai, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **109** (2009) 6077-6101.

101. Y. Okamoto, Y. Kaida, *J. Chromatogr. A* **666 (**1994) 403-419.

102. N. Raos, S. Raić-Malić, M. Mintas, *Lijekovi u prostoru*, Školska knjiga, Zagreb, 2005.

103. I. W. Wainer, *Trends Anal. Chem.* **6** (1987) 125-134.

104. D. R. Taylor, K. Maher, *J. Chromatogr. Sci.* **30** (1992) 67-85.

105. O. P. Kleidernigg, C. O. Kappe, *Tetrahedron: Asymm.* **8** (1997) 2057-2067.

106. W. Krenn, P. Verdino, G. Uray, K. Faber, C. O. Kappe, *Chirality* **11** (1999) 659-662.

107. F. Wang, T. O'Brien, T. Dowling, G. Bicker, J. Wyvratt, *J. Chromatogr. A* **958** (2002) 69-77.
108. F. Wang, R. M. Wenslow, Jr., T. M. Dowling, K. T. Mueller, I. Santos, J. M. Wyvratt, *Anal. Chem.* **75** (2003) 5877-5885.
109. F. Wang, T. Dowling, D. Ellison, J. Wyvratt, *J. Chromatogr. A* **1034** (2004) 117-123.
110. G. Nadalini, F. Dondi, A. Massi, A. Dondoni, T. Zhang, A. Cavazzini, *J. Chromatogr. A* **1126** (2006) 357-364.
111. D. Kontrec, V. Vinković, V. Šunjić, B. Schuiki, W. M. F. Fabian, C. O. Kappe, *Chirality* **15** (2003) 550-557.
112. I. Gazić, D. Kontrec, A. Lesac, V. Vinković, *Tetrahedron: Asymm.* **16** (2005) 1175-1182.
113. D. M. Forjan, I. Gazić, V. Vinković, *Chirality* **19** (2007) 446-452.
114. A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem.* **46B** (2007) 1690-1694.
115. M. M. Khodaei, P. Salehi, M. A. Zolfigol, S. Sirouszadeh, *Pol. J. Chem.* **78** (2004) 385-388.
116. N. Takami, H. Ishii, US Patent 2,003,059,684(A1), Kabushiki Kaisha Toshiba, 2003.
117. Z. Weidenhoffer, S. Hala, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **40** (1975) 560-567.
118. M. H. Milnes, R. E. Dean, *J. Appl. Chem. Biotechnol.* **21** (1971) 287-296.
119. F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, 1988, pp 39-41.
120. a) N. Wilberg, *Holleman-Wiberg's Inorganic Chemistry*, 35th ed.; Academic Press: London, 2001, pp 1016; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, 1992; p 263.
121. A. Kumar, A. Parmar, *Ultrason. Sonochem.* **15** (2008) 129-132.
122. A. S. Paraskar, G. K. DewKar, A. Sudulai, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 3305-3308.
123. M. Ristova, B. Šoptrajanov, *J. Mol. Struct.* **408/409** (1997) 337-340.
124. B. C. Stojceva Radovanovic, P. I. Premovic, *J. Thermal Anal.* **38** (1992) 715-719.
125. I. W. Wainer, R. M. Stiffin, T. Shibata, *J. Chromatogr.* **411** (1987) 139-151.

§ 8. DODATAK

Tablica 1P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 19 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,4 2,08	5,2	2,2	0,54 0,89	1,65	2,5	0,86 1,31	0,36	3,1	1,29 1,98	1,53	4,3	2,79 4,39	1,57	5,1	0,39	1	-	0,55	1	-	0,68 0,75	1,10	-	1,25 1,41	1,13	-	2,91 3,34	1,15	-
Chiralcel OD-H	0,33	1	-	0,44	1	-	0,56 0,64	1,14	-	0,98 1,13	1,15	-	1,97 2,24	1,14	-	0,46 0,59	1,28	-	0,61 0,77	1,26	-	0,77 0,98	1,27	-	1,01 1,32	1,31	-	2,19 2,89	1,32	2,2
Chiralcel OJ	0,42 0,63	1,5	-	0,54 0,81	1,5	1,9	0,76 1,13	2,02	2,3	1,29 1,87	1,45	2,9	2,75 3,97	1,44	3,8	0,51 0,84	1,65	-	0,58 0,95	1,64	-	0,78 1,26	1,62	1,9	1,11 1,83	1,65	2,4	2,60 4,25	1,63	3,1
Chiralpak IA	0,38 0,60	1,58	2,2	0,42 0,70	1,66	2,6	0,64 1,01	1,59	3,0	0,90 1,43	1,59	4,1	2,46 3,79	1,54	5,6	0,50 0,68	1,36	-	0,50 0,71	1,42	-	0,83 1,11	1,34	2,2	1,23 1,66	1,35	2,8	2,52 3,49	1,38	3,9
Chiralpak IB	0,26	1	-	0,35	1	-	0,45	1	-	0,71	1	-	1,49 1,61	1,08	-	0,28	1	-	0,33 0,43	1,30	-	0,47 0,57	1,21	-	0,69 0,86	1,25	-	1,67 2,13	1,28	2,1
Chiralpak IC	0,30	1	-	0,33 0,41	1,24	-	0,46 0,56	1,22	-	0,95 1,13	1,19	-	1,75 2,12	0,69	2,4	0,42 0,50	1,19	-	0,55 0,65	1,18	-	0,71 0,84	1,18	-	1,09 1,30	1,19	-	2,49 2,97	1,19	-

Tablica 2P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 38 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,64 0,77	1,20	-	0,85 1,02	1,2	-	1,31 1,57	1,20	-	2,04 2,47	1,20	2,1	4,84 6,1	1,26	2,9	0,41 0,53	1,29	-	0,57 0,69	1,21	-	0,81 0,99	1,22	-	1,68 1,93	1,15	-	4,31 4,9	1,14	-
Chiralcel OD-H	0,30 0,39	1,3	-	0,4 0,52	1,3	-	0,63 0,80	1,27	-	1,11 1,41	1,27	-	2,43 3,09	1,27	2,6	0,46 0,65	1,41	-	0,58 0,80	1,38	-	0,83 1,16	1,40	1,9	1,21 1,72	1,42	2,4	3,0 4,22	1,41	3,0
Chiralcel OJ	0,55 0,87	1,58	2,4	0,75 1,19	1,59	2,9	1,05 1,66	1,58	3,4	1,88 2,88	1,53	4,2	4,15 6,40	1,54	5,3	0,72	1	-	0,87 0,95	1,09	-	1,22 1,40	1,15	-	1,86 2,18	1,17	-	4,91 5,89	1,20	-
Chiralpak IA	0,45 0,66	1,47	2,0	0,65 0,93	1,43	2,7	0,86 1,26	1,46	2,5	1,29 1,89	1,47	3,5	3,80 5,51	1,45	5,1	0,50 0,71	1,42	-	0,56 0,79	1,41	-	1,02 1,37	1,34	2,5	1,63 2,18	1,34	3,1	3,69 5,0	1,36	4,1
Chiralpak IB	0,30	1	-	0,38	1	-	0,56 0,61	1,09	-	0,86 0,96	1,12	-	1,97 2,22	1,13	-	0,31	1	-	0,39 0,47	1,21	-	0,51 0,61	1,20	-	0,87 1,03	1,18	-	2,27 2,79	1,23	2,8
Chiralpak IC	0,38	1	-	0,52	1	-	0,72	1	-	1,35	1	-	3,22	1	-	0,57	1	-	0,77	1	-	1,25	1	-	1,62	1	-	4,3 4,54	1,06	-

Tablica 3P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 31 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,88 1,57	1,78	5,1	1,21 2,11	1,74	5,8	1,84 3,24	1,76	6,6	3,81 6,74	1,77	7,9	10,37 19,96	1,92	9,8	0,69 0,83	1,20	-	0,98 1,18	1,20	-	1,48 1,77	1,20	-	3,11 3,80	1,22	2,5	9,66 12,16	1,26	3,3
Chiralcel OD-H	0,52 0,69	1,33	-	0,68 0,90	1,32	-	1,07 1,40	1,30	2,1	2,13 2,74	1,29	2,5	5,18 6,70	1,29	3,1	0,79 0,97	1,23	-	0,90 1,12	1,24	-	1,51 1,92	1,27	-	2,51 3,22	1,28	-	7,33 9,43	1,29	2,4
Chiralcel OJ	1,89 3,22	1,70	3,9	2,78 4,78	1,72	4,4	4,26 7,38	1,73	5,0	8,16 14,16	1,74	5,8	20,19 32,86	1,63	7,1	2,14 3,60	1,68	1,7	2,78 4,60	1,65	2,0	4,34 7,30	1,68	2,3	7,98 13,64	1,71	2,9	23,77 41,74	1,76	4,0
Chiralpak IA	0,85 1,09	1,28	-	1,13 1,42	1,26	-	1,65 2,08	1,26	1,9	3,59 4,42	1,26	2,5	8,87 11,73	1,32	4,2	0,87 1,02	1,17	-	Nema podataka			1,59 1,86	1,17	-	2,99 3,55	1,19	-	7,93 9,54	1,20	2,9
Chiralpak IB	0,50 0,57	1,14	-	0,64 0,75	1,17	-	0,97 1,11	1,14	-	1,93 2,18	1,13	-	4,90 5,67	1,16	-	0,58 0,65	1,12	-	0,80 0,90	1,13	-	1,26 1,43	1,13	-	2,02 2,29	1,13	-	5,81 6,61	1,14	-
Chiralpak IC	0,56 0,72	1,29	-	0,81 1,02	1,26	-	1,22 1,54	1,26	2,6	2,56 3,23	1,26	3,5	6,73 8,70	1,29	4,9	0,97 1,31	1,35	2,4	1,30 1,78	1,37	2,8	1,87 2,57	1,37	3,4	3,23 4,53	1,40	4,5	10,03 14,37	1,43	5,6

Tablica 4P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 20 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,51 0,89	1,75	2,8	0,67 1,14	1,70	3,1	1,02 1,69	1,66	4,2	1,67 2,79	1,67	5,3	3,87 6,77	1,75	6,5	0,30 0,56	1,87	-	0,42 0,73	1,74	2,1	0,65 1,10	1,69	2,8	1,32 2,14	1,62	3,5	3,53 5,75	1,63	4,9
Chiralcel OD-H	0,43	1	-	0,57	1	-	0,85	1	-	1,42	1	-	2,87	1	-	0,63	1	-	0,72	1	-	1,11	1	-	1,57	1	-	3,65 3,83	1,05	-
Chiralcel OJ	0,57 0,81	1,42	-	0,77 1,09	1,42	-	1,09 1,52	1,39	2,4	1,90 2,62	1,38	2,9	3,78 5,21	1,38	3,6	0,76	1	-	0,92	1	-	1,27	1	-	1,88	1	-	4,92	1	-
Chiralpak IA	0,42 0,72	1,71	2,7	0,60 0,97	1,62	3,6	0,81 1,29	1,59	3,0	1,17 1,89	1,61	4,2	3,34 5,29	1,58	5,9	0,42 0,86	2,05	3,2	0,51 1,02	2	3,3	0,90 1,67	1,86	5,4	1,36 2,53	1,86	6,5	3,10 5,82	1,88	8,3
Chiralpak IB	0,34	1	-	0,42	1	-	0,55	1	-	0,92 1,01	1,10	-	2,20 2,33	1,06	-	0,32	1	-	0,44	1	-	0,68	1	-	1,09	1	-	2,49	1	-
Chiralpak IC	0,35 0,42	1,2	-	0,46 0,56	1,22	-	0,63 0,77	1,22	-	1,34 1,59	1,19	-	2,77 3,34	1,21	2,9	0,50 0,62	1,24	-	0,66 0,82	1,24	-	0,88 1,07	1,22	-	1,45 1,76	1,21	-	3,69 4,43	1,20	2,3

Tablica 5P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 21 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,53 0,71	1,34	-	0,69 0,93	1,35	-	1,12 1,48	1,32	2,4	1,76 2,35	1,33	3,3	4,22 8,81	1,38	4,2	0,37 0,48	1,30	-	0,54 0,67	1,24	-	0,79 0,98	1,24	-	1,58 1,92	1,22	1,5	4,34 5,33	1,23	2,2
Chiralcel OD-H	0,29 0,43	1,48	-	0,40 0,57	1,43	-	0,61 0,86	1,41	-	1,10 1,53	1,39	-	2,26 3,11	1,38	3,5	0,45 0,67	1,49	-	0,55 0,96	1,75	-	0,82 1,21	1,48	2,2	1,23 1,82	1,48	2,8	3,10 4,38	1,41	3,6
Chiralcel OJ	0,57 0,71	1,25	-	0,79 0,99	1,25	-	1,13 1,39	1,23	-	2,03 2,46	1,21	-	4,39 5,19	1,18	2,2	0,64 0,78	1,22	-	0,78 0,96	1,23	-	1,10 1,34	1,22	-	1,47 1,82	1,24	-	4,51 5,54	1,23	-
Chiralpak IA	0,42 0,58	1,38	-	0,62 0,84	1,35	-	0,84 1,13	1,34	-	1,22 1,67	1,37	2,8	3,58 4,80	1,34	4,2	0,48 0,63	1,31	-	0,59 0,76	1,29	-	0,96 1,22	1,27	-	1,55 1,97	1,27	2,4	3,67 4,69	1,28	3,2
Chiralpak IB	0,30 0,33	1,1	-	0,39 0,42	1,08	-	0,52 0,61	1,17	-	0,89 1,02	1,15	-	1,95 2,29	1,17	-	0,29	1	-	0,39 0,48	1,23	-	0,59 0,70	1,19	-	0,87 1,04	1,20	-	2,29 2,83	1,24	2,9
Chiralpak IC	0,41	1	-	0,54 0,60	1,11	-	0,76 0,85	1,12	-	1,46 1,60	1,09	-	3,42 3,78	1,10	-	0,65 0,70	1,08	-	0,85 0,92	1,08	-	1,13 1,21	1,07	-	1,79 1,90	1,06	-	5,0 5,16	1,03	-

Tablica 6P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 30 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,80 1,14	1,43	2,8	1,13 1,59	1,41	3,3	1,70 2,41	1,42	3,9	3,55 5,01	1,41	4,8	10,16 14,85	1,46	6,0	0,57 0,83	1,46	-	0,82 1,18	1,44	2,5	1,34 1,90	1,42	3,2	2,75 3,83	1,39	3,8	8,62 12,39	1,44	5,2
Chiralcel OD-H	0,49 0,59	1,20	-	0,73 0,85	1,16	-	1,18 1,34	1,14	-	2,19 2,48	1,13	-	5,70 6,33	1,11	-	0,81 0,91	1,12	-	0,96 1,05	1,09	-	1,67 1,85	1,11	-	2,80 3,06	1,09	-	7,64 8,23	1,08	-
Chiralcel OJ	1,83 2,66	1,45	3,4	2,75 4,03	1,47	3,9	4,27 6,31	1,48	4,4	8,17 12,05	1,47	5,1	21,67 32,64	1,51	6,1	1,69 3,81	2,25	3,7	2,19 5,03	2,30	4,8	3,46 8,17	2,36	5,6	6,11 14,8	2,42	7,2	18,81 47,7	2,53	9,7
Chiralpak IA	0,61 0,71	1,16	-	0,91 1,05	1,15	-	1,34 1,54	1,15	-	2,22 2,57	1,16	-	7,37 8,64	1,17	-	0,65 0,84	1,29	-	0,83 1,06	1,28	-	1,55 1,93	1,25	2,6	2,93 3,20	1,09	2,9	6,95 8,87	1,28	3,8
Chiralpak IB	0,50	1	-	0,67	1	-	0,92	1	-	1,91	1	-	4,79	1	-	0,55	1	-	0,81	1	-	1,34	1	-	2,04	1	-	6,41	1	-
Chiralpak IC	0,78	1	-	1,19	1	-	1,79	1	-	3,85	1	-	10,51	1	-	1,36 1,95	1,43	2,9	1,90 2,73	1,44	3,0	2,68 3,93	1,47	3,6	4,82 6,81	1,41	3,7	16,09 26,52	1,65	4,2

Tablica 7P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 48 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,38	1	-	0,50	1	-	0,87	1	-	1,33	1	-	3,25	1	-	0,28	1	-	0,42	1	-	0,58	1	-	1,14	1	-	2,84 2,99	1,05	-
Chiralcel OD-H	0,23	1	-	0,34	1	-	0,44 0,53	1,20	-	0,82 0,97	1,18	-	1,77 2,09	1,18	-	0,40	1	-	0,51	1	-	0,61 0,72	1,18	-	0,90 1,08	1,2	-	2,25 2,68	1,19	-
Chiralcel OJ	0,44 0,53	1,20	-	0,59 0,71	1,20	-	0,87 1,03	1,18	-	1,53 1,82	1,19	-	3,10 3,69	1,19	-	0,50 0,57	1,14	-	0,61 0,70	1,15	-	0,87 0,99	1,14	-	1,30 1,50	1,15	-	3,30 3,77	1,14	-
Chiralpak IA	0,32	1	-	0,42	1	-	0,62 0,68	1,10	-	0,91 1,04	1,14	-	2,74 3,14	1,15	-	0,37	1	-	0,44	1	-	0,83	1	-	1,19	1	-	2,74	1	-
Chiralpak IB	0,26	1	-	0,31	1	-	0,43	1	-	0,80	1	-	1,68 1,80	1,07	-	0,23	1	-	0,33	1	-	0,46	1	-	0,85	1	-	1,95 2,08	1,07	-
Chiralpak IC	0,47	1	-	0,66	1	-	0,91	1	-	1,73	1	-	4,03	1	-	0,68 0,75	1,10	-	0,89 0,98	1,10	-	1,13 1,26	1,12	-	1,88 2,06	1,10	-	5,07 5,52	1,09	-

Tablica 8P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 44 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,31 0,44	1,42	-	0,41 0,55	1,34	-	0,51 0,88	1,73	-	1,02 1,32	1,29	-	2,36 3,11	1,32	2,7	0,25	1	-	0,38	1	-	0,51	1	-	0,89 1,01	1,13	-	2,30 2,60	1,13	-
Chiralcel OD-H	0,25	1	-	0,33	1	-	0,44 0,51	1,16	-	0,81 0,94	1,16	-	1,62 1,87	1,15	-	0,36 0,44	1,22	-	0,48 0,60	1,25	-	0,61 0,78	1,28	-	0,86 1,10	1,28	-	1,96 2,49	1,27	-
Chiralcel OJ	0,28	1	-	0,39	1	-	0,54	1	-	0,94	1	-	1,87 1,98	1,06	-	0,38	1	-	0,44	1	-	0,60	1	-	0,89	1	-	2,25	1	-
Chiralpak IA	0,31 0,45	1,45	-	0,39 0,54	1,38	-	0,59 0,82	1,39	-	0,83 1,18	1,42	2,7	2,39 3,30	1,38	3,6	0,35 0,49	1,40	-	0,36 0,53	1,47	-	0,73 0,95	1,30	2,5	1,07 1,40	1,31	2,0	2,31 3,03	1,31	2,7
Chiralpak IB	0,21	1	-	0,30	1	-	0,40	1	-	0,71	1	-	1,33 1,41	1,06	-	0,20	1	-	0,32	1	-	0,37	1	-	0,68 0,77	1,13	-	1,54 1,81	1,18	-
Chiralpak IC	0,24	1	-	0,33	1	-	0,45	1	-	0,96	1	-	1,92	1	-	0,31	1	-	0,51	1	-	0,64	1	-	1,05	1	-	2,52 2,64	1,05	-

Tablica 9P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 29 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,93 1,12	1,20	-	1,26 1,50	1,19	1,8	1,87 2,22	1,19	2,0	3,71 4,39	1,18	2,4	9,38 11,29	1,20	2,9	0,61 0,75	1,23	-	0,90 1,09	1,21	-	1,35 1,62	1,2	1,6	2,49 2,97	1,19	2,1	7,25 8,79	1,21	2,9
Chiralcel OD-H	0,51 0,70	1,37	-	0,71 0,97	1,37	2,2	1,09 1,46	1,34	2,6	1,94 2,61	1,35	3,4	4,35 5,95	1,37	4,2	0,83 1,22	1,47	2,6	0,92 1,32	1,43	2,8	1,55 2,34	1,51	3,6	2,24 3,5	1,56	4,4	5,45 8,72	1,6	5,3
Chiralcel OJ	2,92	1	-	4,31	1	-	6,45	1	-	10,96	1	-	22,88 23,52	1,03	-	2,89 5,06	1,75	2,5	3,61 6,45	1,79	3,2	5,57 10,03	1,80	3,7	9,14 16,75	1,83	4,6	23,29 43,8	1,88	6,3
Chiralpak IA	0,66 0,78	1,18	-	0,92 1,08	1,17	-	1,32 1,54	1,17	-	2,11 2,44	1,16	-	6,25 7,20	1,15	-	0,67 0,92	1,37	2,1	0,85 1,16	1,36	2,3	1,49 1,97	1,32	2,9	2,36 3,13	1,33	3,5	5,79 7,73	1,34	4,4
Chiralpak IB	0,47 0,53	1,13	-	0,60 0,69	1,15	-	0,81 0,93	1,15	-	1,45 1,65	1,14	-	3,48 4,09	1,18	3,0	0,55 0,66	1,2	-	0,74 0,89	1,20	-	1,27 1,41	1,21	-	1,83 2,18	1,19	2,3	3,93 4,74	1,21	2,9
Chiralpak IC	0,77 0,90	1,17	-	1,13 1,35	1,19	2,0	1,68 2,0	1,19	2,4	3,43 4,04	1,18	2,9	8,13 9,64	1,19	3,7	1,69 2,03	1,20	-	2,32 2,76	1,19	-	3,37 3,97	1,18	2,2	5,72 6,55	1,15	-	15,67 17,62	1,12	-

Tablica 10P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 27 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,51 0,65	1,27	-	0,69 0,89	1,29	-	1,02 1,30	1,27	-	1,81 2,31	1,28	2,7	4,62 6,04	1,31	3,6	0,39 0,47	1,21	-	0,54 0,64	1,19	-	0,79 0,94	1,19	-	1,56 1,82	1,17	-	4,27 5,11	1,20	2,0
Chiralcel OD-H	0,33 0,39	1,18	-	0,44 0,52	1,18	-	0,69 0,82	1,19	-	1,13 1,35	1,19	-	2,85 3,33	1,17	-	0,49 0,61	1,24	-	0,63 0,78	1,24	-	0,88 1,09	1,24	-	1,36 1,68	1,24	-	3,51 4,27	1,22	1,9
Chiralcel OJ	0,72 0,84	1,17	-	1,02 1,19	1,17	-	1,47 1,70	1,16	-	2,67 3,07	1,15	-	5,80 6,65	1,15	-	0,72 1,01	1,40	-	0,89 1,25	1,40	-	1,29 1,79	1,39	-	2,06 2,90	1,41	2,5	5,56 8,50	1,53	3,3
Chiralpak IA	0,42 0,51	1,21	-	0,60 0,73	1,22	-	0,85 1,02	1,2	-	1,26 1,53	1,21	-	3,83 4,64	1,21	-	0,47 0,57	1,21	-	0,60 0,72	1,2	-	1,02 1,20	1,18	-	1,63 1,91	1,17	-	3,90 4,61	1,18	-
Chiralpak IB	0,31	1	-	0,41	1	-	0,58	1	-	0,58	1	-	2,36 2,47	1,05	-	0,30	1	-	0,43	1	-	0,61	1	-	0,94 1,02	1,08	-	2,64 2,91	1,10	-
Chiralpak IC	0,29	1	-	0,39	1	-	0,54 0,57	1,06	-	0,54 0,57	1,06	-	2,54 2,81	1,11	-	0,44	1	-	0,59	1	-	0,81	1	-	1,35	1	-	3,31 3,66	1,11	-

Tablica 11P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 22 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,55 0,97	1,76	3,2	0,71 1,22	1,72	3,8	1,10 1,85	1,68	4,9	1,78 3,05	1,71	6,2	4,38 7,95	1,82	7,9	0,40 0,58	1,45	-	0,52 0,72	1,38	-	0,78 1,07	1,37	1,8	1,46 1,96	1,34	2,2	3,89 5,28	1,36	3,2
Chiralcel OD-H	0,31 0,46	1,48	-	0,38 0,58	1,53	-	0,58 0,87	1,5	-	1,03 1,51	1,47	3,0	2,27 3,25	1,43	3,8	0,44 0,72	1,64	-	0,51 0,81	1,59	2,1	0,78 1,28	1,64	2,6	1,14 1,92	1,68	3,4	2,87 4,68	1,63	4,2
Chiralcel OJ	0,58 0,96	1,66	2,7	0,82 1,36	1,66	3,3	1,15 1,9	1,65	3,9	2,02 3,28	1,62	4,8	4,25 7,07	1,66	6,1	0,67 1,11	1,66	-	0,82 1,33	1,62	-	1,16 1,89	1,63	2,6	1,85 3,08	1,66	3,4	4,72 8,16	1,73	4,6
Chiralpak IA	0,48 0,77	1,60	2,7	0,66 1,04	1,58	3,4	0,91 1,41	1,55	3,0	1,35 2,14	1,59	4,0	3,81 6,09	1,60	6,1	0,47 0,65	1,38	-	0,56 0,77	1,38	-	0,99 1,32	1,33	2,3	1,48 1,99	1,34	2,9	3,49 4,75	1,36	4,0
Chiralpak IB	0,31 0,34	1,10	-	0,37 0,46	1,24	-	0,50 0,62	1,24	-	0,87 1,09	1,23	-	1,99 2,48	1,25	3,1	0,27 0,37	1,37	-	0,41 0,54	1,32	-	0,54 0,70	1,30	-	1,03 1,32	1,28	2,3	2,39 3,09	1,29	3,4
Chiralpak IC	0,50	1	-	0,68	1	-	0,98	1	-	1,87 1,93	1,03	-	4,08 4,29	1,05	-	0,8	1	-	0,96 1,05	1,09	-	1,27 1,41	1,11	-	2,02 2,30	1,14	-	5,53 6,54	1,18	-

Tablica 12P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 24 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL														
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,80	1,81	5,0	1,05	1,8	5,8	1,52	1,82	6,8	3,00	1,81	8,2	7,16	1,92	9,8	0,52	1,63	2,7	0,76	1,61	3,2	1,14	1,57	3,9	2,11	1,53	4,8	6,39	1,65	6,6
	1,45			1,89			2,77			5,44			13,75			0,85			1,22			1,79			3,23			10,56		
Chiralcel OD-H	0,45	1,38	-	0,58	1,38	-	1,05	1,35	2,8	1,61	1,38	3,1	3,54	1,38	3,8	0,66	1,48	-	0,76	1,45	2,2	1,22	1,48	2,6	1,86	1,52	3,1	5,02	1,51	3,6
	0,62			0,81			1,42			2,22			4,87			0,98			1,10			1,81			2,82			7,59		
Chiralcel OJ	1,15	1,31	2,0	1,63	1,31	2,4	2,37	1,31	2,7	4,26	1,31	3,2	8,65	1,28	3,7	1,39	1,16	-	1,71	1,16	-	2,52	1,17	-	4,20	1,18	-	11,51	1,19	-
	1,51			2,14			3,11			5,56			11,04			1,61			1,99			2,95			4,96			13,71		
Chiralpak IA	0,68	1,69	4,3	0,89	1,69	5,2	1,25	1,69	4,3	2,41	1,67	5,5	5,79	1,74	8,3	0,60	1,67	3,2	0,76	1,66	3,6	1,31	1,59	5,4	2,09	1,62	5,9	5,16	1,66	7,4
	1,15			1,50			2,11			4,03			10,05			1,00			1,26			2,08			3,38			8,54		
Chiralpak IB	0,43	1,14	-	0,55	1,16	-	0,79	1,18	-	1,41	1,16	-	3,25	1,20	3,2	0,45	1,27	-	0,63	1,25	-	0,97	1,25	-	1,61	1,23	2,4	3,79	1,25	3,2
	0,49			0,64			0,93			1,64			3,91			0,57			0,79			1,21			1,98			4,74		
Chiralpak IC	0,69	1	-	0,99	1	-	1,43	1	-	2,8	1	-	6,78	1,03	-	1,11	1	-	1,44	1,06	-	1,97	1,08	-	3,25	1,08	-	8,87	1,12	-
													7,00						1,52			2,12			3,52			9,94		

Tablica 13P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 37 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL														
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,60	1,53	2,6	0,79	1,52	3,2	1,10	1,53	4,0	2,0	1,52	5,2	4,38	1,57	6,4	0,48	1,44	-	0,68	1,44	2,1	1,03	1,41	2,6	1,96	1,45	4,0	5,11	1,47	4,9
	0,92			1,20			1,68			3,03			6,87			0,69			0,98			1,45			2,85			7,53		
Chiralcel OD-H	0,44	1,75	3,1	0,59	1,74	3,7	0,88	1,70	4,3	1,51	1,66	5,2	3,0	1,61	6,0	0,68	1,79	3,5	0,76	1,71	3,7	1,24	1,78	4,4	1,86	1,83	5,1	4,31	1,78	6,0
	0,77			1,03			1,50			2,51			4,83			1,22			1,30			2,21			3,41			7,67		
Chiralcel OJ	0,82	1	-	1,13	1	-	1,61	1	-	2,66	1,04	-	5,66	1,07	-	0,83	1,61	-	0,99	1,61	-	1,41	1,62	2,5	2,09	1,63	3,1	5,42	1,63	4,0
										2,79			6,03			1,34			1,59			2,28			3,41			8,84		
Chiralpak IA	0,49	1,79	3,9	0,69	1,72	4,8	0,94	1,73	4,0	1,39	1,76	5,5	3,87	1,74	8,2	0,55	1,69	3,0	0,67	1,69	3,3	1,18	1,59	4,5	1,78	1,61	5,5	4,16	1,64	7,1
	0,88			1,19			1,63			2,45			6,72			0,93			1,13			1,88			2,86			6,81		
Chiralpak IB	0,42	1,29	-	0,53	1,30	1,6	0,67	1,30	1,9	1,26	1,26	3,1	2,73	1,35	5,3	0,45	1,36	-	0,62	1,35	-	0,90	1,37	2,7	1,35	1,34	3,5	3,30	1,35	4,9
	0,54			0,69			0,87			1,59			3,69			0,61			0,84			1,23			1,81			4,45		
Chiralpak IC	0,84	1,11	-	1,14	1,11	-	1,64	1,10	-	3,10	1,09	-	7,01	1,09	1,5	1,73	1	-	2,33	1	-	3,19	1	-	5,05	1	-	13,42	1	-
	0,93			1,26			1,80			3,38			7,66																	

Tablica 14P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 39 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,47 0,58	1,23	-	0,59 0,74	1,25	-	0,95 1,15	1,21	-	1,46 1,80	1,23	-	3,47 4,42	1,27	2,8	0,35 0,49	1,4	-	0,49 0,64	1,31	-	0,67 0,86	1,28	-	1,32 1,57	1,19	-	3,70 4,32	1,17	-
Chiralcel OD-H	0,31	1	-	0,33 0,41	1,24	-	0,51 0,64	1,25	-	0,88 1,09	1,24	-	1,97 2,42	1,23	-	0,40 0,54	1,35	-	0,51 0,68	1,33	-	0,69 0,94	1,36	-	1,00 1,38	1,38	-	2,42 3,29	1,36	2,5
Chiralcel OJ	0,36	1	-	0,49	1	-	0,70	1	-	1,25	1	-	2,40 2,57	1,07	-	0,48	1	-	0,48 0,59	1,23	-	0,67 0,83	1,24	-	1,01 1,25	1,24	-	2,65 3,25	1,23	-
Chiralpak IA	0,34 0,54	1,59	1,9	0,51 0,78	1,53	2,6	0,69 1,04	1,51	2,6	1,02 1,55	1,52	3,5	2,94 4,39	1,49	5,1	0,42 0,64	1,52	-	0,47 0,70	1,49	1,6	0,85 1,22	1,44	2,7	1,33 1,90	1,44	3,4	3,09 4,41	1,43	4,5
Chiralpak IB	0,25	1	-	0,32	1	-	0,44	1	-	0,72 0,79	1,10	-	1,61 1,79	1,11	-	0,26	1	-	0,35	1	-	0,41 0,49	1,20	-	0,70 0,86	1,23	-	1,82 2,24	1,23	2,1
Chiralpak IC	0,31	1	-	0,41	1	-	0,58	1	-	1,81	1	-	2,45 2,56	1,04	-	0,45	1	-	0,61	1	-	0,80	1	-	1,32	1	-	3,29 3,40	1,03	-

Tablica 15P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 43 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	1,67	1	-	2,17	1	-	2,93	1	-	5,44	1	-	12,0 13,10	1,09	-	0,98 1,21	1,23	-	124 1,49	1,20	-	1,74 2,08	1,20	1,9	3,00 3,36	1,12	-	9,0 10,0	1,11	-
Chiralcel OD-H	0,53 0,71	1,34	-	0,69 0,91	1,32	-	1,02 1,32	1,29	2	1,73 2,23	1,29	2,5	3,58 4,52	1,26	2,9	0,82 1,11	1,35	-	0,90 1,19	1,32	1,9	1,40 1,91	1,36	2,3	2,10 2,88	1,37	2,6	5,14 7,16	1,39	3,3
Chiralcel OJ	1,59 1,80	1,13	-	2,21 2,51	1,14	-	3,17 3,59	1,13	-	5,4 6,05	1,12	-	10,1 11,0	1,09	-	1,60 2,00	1,25	-	1,92 2,37	1,23	-	2,77 3,47	1,25	-	4,89 6,21	1,27	-	12,44 16,39	1,32	3,0
Chiralpak IA	0,88 1,13	1,28	2,3	1,17 1,50	1,28	2,6	1,57 2,02	1,29	2,1	2,34 3,03	1,29	2,7	6,57 8,61	1,31	4,1	0,89 1,20	1,35	2,5	1,06 1,42	1,34	2,7	1,68 2,22	1,32	3,3	2,58 3,43	1,33	3,9	6,32 8,45	1,34	4,7
Chiralpak IB	0,44	1	-	0,56	1	-	0,72	1	-	1,19 1,28	1,08	-	2,95 3,23	1,09	-	0,45 0,50	1,11	-	0,59 0,69	1,17	-	0,80 0,93	1,16	-	1,40 1,60	1,14	-	3,06 3,51	1,15	-
Chiralpak IC	0,40	1	-	0,53	1	-	0,78	1	-	1,42	1	-	3,38	1	-	0,64	1	-	0,85	1	-	1,12	1	-	1,84	1	-	4,62 6,96	1,07	-

Tablica 16P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 45 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,27 0,53	1,96	1,8	0,34 0,65	1,91	2,0	0,48 0,87	1,81	2,5	0,87 1,47	1,69	3,4	2,01 3,41	1,70	4,3	0,29	1	-	0,41	1	-	0,43 0,58	1,35	-	0,79 1,08	1,37	-	1,97 2,64	1,34	1,5
Chiralcel OD-H	0,18 0,31	1,72	-	0,23 0,36	1,56	-	0,35 0,53	1,51	-	0,61 0,89	1,46	-	1,26 1,79	1,42	3,0	0,29 0,54	1,86	-	0,33 0,58	1,76	-	0,48 0,88	1,83	2,2	0,67 1,26	1,88	3,1	1,61 2,76	1,71	4,4
Chiralcel OJ	0,33	1	-	0,42	1	-	0,56	1	-	0,96	1	-	1,76	1	-	0,37	1	-	0,41	1	-	0,49 0,60	1,22	-	0,77 1,07	1,39	-	1,65 2,46	1,49	-
Chiralpak IA	0,26 0,47	1,81	1,9	0,38 0,65	1,71	2,8	0,51 0,87	1,71	2,7	0,69 1,20	1,74	3,7	2,11 3,40	1,61	4,4	0,26 0,43	1,65	-	0,32 0,49	1,53	-	0,55 0,83	1,51	-	0,83 1,24	1,49	2,6	1,81 2,74	1,51	3,5
Chiralpak IB	0,21	1	-	0,29	1	-	0,33 0,42	1,27	-	0,57 0,70	1,23	-	1,23 1,56	1,27	-	0,23	1	-	0,34	1	-	0,40 0,53	1,33	-	0,56 0,73	1,30	1,5	1,39 2,0	1,44	2,6
Chiralpak IC	0,32	1	-	0,41	1	-	0,53 0,56	1,06	-	1,05 1,16	1,1	-	2,10 2,37	1,13	-	0,46	1	-	0,58 0,66	1,14	-	0,72 0,85	1,18	-	1,16 1,40	1,21	-	2,59 3,26	1,26	-

Tablica 17P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 46 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,29	1	-	0,37	1	-	0,52	1	-	0,83 0,98	1,18	-	2,01 2,31	1,15	-	0,20	1	-	0,35	1	-	0,47	1	-	0,86	1	-	2,11	1	-
Chiralcel OD-H	0,26	1	-	0,26 0,33	1,27	-	0,39 0,49	1,26	-	0,67 0,85	1,27	-	1,45 1,78	1,23	-	0,35 0,46	1,31	-	0,39 0,51	1,31	-	0,54 0,74	1,37	-	0,78 1,07	1,37	-	1,78 2,40	1,35	2,2
Chiralcel OJ	0,23	1	-	0,26	1	-	0,43	1	-	0,78	1	-	1,42	1	-	0,30	1	-	0,38	1	-	0,49	1	-	0,57	1	-	1,71	1	-
Chiralpak IA	0,26 0,37	1,42	-	0,36 0,50	1,39	-	0,49 0,69	1,41	-	0,66 0,94	1,42	-	1,99 2,66	1,34	-	0,32 0,40	1,25	-	0,36 0,45	1,25	-	0,57 0,75	1,32	-	0,89 1,16	1,30	-	1,97 2,59	1,31	2,2
Chiralpak IB	0,21	1	-	0,28	1	-	0,36	1	-	0,53 0,57	1,08	-	1,21 1,35	1,12	-	0,17	1	-	0,26	1	-	0,32	1	-	0,62 0,69	1,11	-	1,31 1,55	1,18	-
Chiralpak IC	0,25	1	-	0,34	1	-	0,45	1	-	0,93	1	-	1,81 1,89	1,04	-	0,40	1	-	0,53	1	-	0,66	1	-	1,05	1	-	2,39	1	-

Tablica 18P. Kromatografski podaci spoja dobiveni analizom spoja 47 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,14 0,29	2,07	-	0,20 0,38	1,9	-	0,34 0,59	1,74	-	0,54 0,90	1,67	2,4	1,19 1,97	1,66	3,4	0,22	1	-	0,32	1	-	0,48	1	-	0,86	1	-	1,17 2,12	1,81	2,5
Chiralcel OD-H	0,30	1	-	0,30 0,39	1,3	-	0,41 0,52	1,27	-	0,73 0,89	1,22	-	1,42 1,76	1,24	-	0,44	1	-	0,42 0,51	1,21	-	0,60 0,73	1,22	-	0,80 0,99	1,24	-	1,69 2,02	1,20	-
Chiralcel OJ	0,28	1	-	0,36	1	-	0,50	1	-	0,73 0,89	1,22	-	1,34 1,69	1,26	-	0,37	1	-	0,42	1	-	0,49	1	-	0,61 0,86	1,41	-	2,10 2,25	1,07	-
Chiralpak IA	0,22 0,39	1,77	-	0,31 0,51	1,65	-	0,40 0,66	1,65	2,1	0,53 0,88	1,66	3,0	1,57 2,39	1,52	3,8	0,25 0,45	1,8	-	0,32 0,51	1,59	-	0,52 0,83	1,60	2,1	0,74 1,21	1,49	2,7	1,41 2,59	1,84	5,8
Chiralpak IB	0,25	1	-	0,28	1	-	0,33 0,42	1,27	-	0,59 0,73	1,24	-	1,15 1,39	1,21	-	0,19	1	-	0,28	1	-	0,40	1	-	0,58 0,69	1,19	-	1,23 1,44	1,17	-
Chiralpak IC	0,24	1	-	0,32	1	-	0,39	1	-	0,76 0,85	1,12	-	1,46 1,64	1,12	-	0,36	1	-	0,47	1	-	0,58	1	-	0,8 0,91	1,14	-	1,78 1,99	1,12	-

Tablica 19P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 42 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	A	R_s
Chiralpak AD	0,29 0,44	1,52	-	0,39 0,58	1,19	-	0,66 0,92	1,39	-	1,06 1,48	1,40	2,7	2,45 3,51	1,43	3,9	0,27 0,41	1,52	-	0,39 0,53	1,36	-	0,57 0,78	1,37	-	1,07 1,42	1,33	1,5	2,82 3,62	1,28	2,0
Chiralcel OD-H	0,25	1	-	0,36	1	-	0,52 0,55	1,06	-	0,87 0,97	1,11	-	1,80 1,95	1,08	-	0,42 0,47	1,12	-	0,43 0,51	1,19	-	0,66 0,86	1,30	-	0,96 1,26	1,18	-	2,24 2,89	1,29	2,1
Chiralcel OJ	0,39 0,59	1,51	-	0,51 0,76	1,49	-	0,73 1,08	1,48	2,2	1,16 1,70	1,47	2,8	2,71 3,92	1,45	3,7	0,42 0,77	1,83	-	0,51 0,93	1,82	-	0,72 1,30	1,81	2,2	1,09 2,05	1,88	2,9	2,74 5,26	2,35	4,0
Chiralpak IA	0,30 0,47	1,57	-	0,40 0,62	1,55	-	0,59 0,89	1,51	2,4	0,85 1,31	1,54	3,5	2,52 3,76	1,49	4,5	0,33 0,56	1,70	-	0,39 0,67	1,72	1,6	0,71 1,07	1,51	2,7	1,10 1,68	1,53	3,5	2,50 3,83	1,53	4,8
Chiralpak IB	0,22	1	-	0,28	1	-	0,43	1	-	0,69	1	-	1,55 1,63	1,05	-	0,20	1	-	0,32	1	-	0,45	1	-	0,76 0,87	1,14	-	1,69 2,08	1,23	-
Chiralpak IC	0,30	1	-	0,40	1	-	0,56	1	-	0,79 1,19	1,51	-	2,35 2,53	1,08	-	0,45	1	-	0,62	1	-	0,82	1	-	1,36	1	-	3,30	1	-

Tablica 20P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 41 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,37	1	-	0,49	1	-	0,81	1	-	1,32	1	-	3,21 3,38	1,05	-	0,38	1	-	0,50	1	-	0,73	1	-	1,26	1	-	3,33 3,42	1,03	-
Chiralcel OD-H	0,23	1	-	0,33	1	-	0,43 0,53	1,23	-	0,78 0,95	1,22	-	1,81 2,11	1,17	-	0,39 0,44	1,13	-	0,39 0,49	1,26	-	0,61 0,80	1,31	-	0,91 1,20	1,32	-	2,23 2,89	1,29	2,0
Chiralcel OJ	0,36	1	-	0,39 0,49	1,26	-	0,58 0,73	1,26	-	1,07 1,31	1,22	-	2,12 2,63	1,24	-	0,32 0,51	1,59	-	0,41 0,63	1,54	-	0,57 0,89	1,56	-	0,84 1,37	1,63	-	2,32 3,78	1,63	-
Chiralpak IA	0,30 0,36	1,2	-	0,42 0,52	1,24	-	0,61 0,74	1,21	-	0,87 1,08	1,24	-	2,70 3,29	1,22	-	0,37 0,45	1,22	-	0,42 0,54	1,29	-	0,79 0,96	1,22	-	1,23 1,48	1,20	-	2,92 3,50	1,20	-
Chiralpak IB	0,19	1	-	0,29	1	-	0,39	1	-	0,70	1	-	1,48 1,61	1,09	-	0,18	1	-	0,30	1	-	0,44	1	-	0,74 0,85	1,15	-	1,66 2,01	1,21	-
Chiralpak IC	0,18	1	-	0,26	1	-	0,37	1	-	0,84	1	-	1,73 1,85	1,07	-	0,29	1	-	0,40	1	-	0,53	1	-	0,89	1	-	2,31 2,52	1,09	-

Tablica 21P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 40 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,31 0,46	1,48	-	0,40 0,61	1,53	-	0,68 0,96	1,41	1,7	1,13 1,57	1,39	2,8	2,71 3,93	1,45	4,1	0,31 0,48	1,55	-	0,41 0,54	1,32	-	0,60 0,87	1,45	1,7	1,08 1,48	1,37	1,9	2,87 3,87	1,35	2,5
Chiralcel OD-H	0,18 0,29	1,61	-	0,24 0,40	1,67	-	0,39 0,62	1,59	-	0,72 1,11	1,54	2,7	1,58 2,30	1,46	3,4	0,29 0,50	1,72	-	0,34 0,56	1,65	-	0,53 0,91	1,72	2,0	0,78 1,35	1,73	3,0	1,91 3,21	1,68	4,2
Chiralcel OJ	0,44	1	-	0,61	1	-	0,79 0,89	1,13	-	1,43 1,61	1,13	-	2,95 3,36	1,14	-	0,50	1	-	0,52 0,64	1,23	-	0,73 0,91	1,25	-	1,07 1,36	1,27	-	3,02 3,84	1,27	-
Chiralpak IA	0,28 0,44	1,57	-	0,40 0,62	1,55	-	0,58 0,88	1,52	2,3	0,85 1,30	1,53	3,3	2,56 3,81	1,49	4,4	0,32 0,56	1,75	-	0,37 0,68	1,84	1,8	0,69 1,10	1,59	3,0	1,08 1,73	1,60	4,0	2,54 4,06	1,60	5,4
Chiralpak IB	0,22	1	-	0,29	1	-	0,35 0,45	1,29	-	0,58 0,72	1,24	-	1,45 1,80	1,24	-	0,24	1	-	0,32	1	-	0,40 0,53	1,33	-	0,72 0,97	1,35	-	1,63 2,24	1,37	3,2
Chiralpak IC	0,23	1	-	0,31	1	-	0,38 0,46	1,21	-	0,82 0,96	1,17	-	1,74 2,08	1,19	-	0,34	1	-	0,47	1	-	0,51 0,62	1,22	-	0,87 1,04	1,20	-	2,07 2,54	1,23	-

Tablica 22P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 50 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,89	1,87	5,6	1,11	1,93	6,4	1,45	2,01	7,3	2,56	2,05	8,9	5,32	2,31	11	0,72	1,13	-	0,83	1,13	-	1,13	1,12	-	1,87	1,13	-	4,30	1,14	-
	1,67			2,14			2,91			5,26			12,27			0,81			0,94			1,27			2,11			4,91		
Chiralcel OD-H	0,43	1,36	-	0,58	1,29	-	0,81	1,27	-	1,28	1,25	-	2,63	1,25	2,5	0,70	1,2	-	0,74	1,23	-	1,09	1,18	-	1,49	1,20	-	3,12	1,22	-
	0,57			0,75			1,03			1,60			3,28			0,84			0,91			1,29			1,79			3,80		
Chiralcel OJ	0,55	2,69	6,5	0,75	2,64	7,4	0,99	2,63	8,4	1,67	2,54	9,9	2,91	2,64	12	0,54	2,41	3,7	0,61	2,44	4,3	0,80	2,48	5,1	1,08	2,61	6,5	2,59	2,66	8,5
	1,48			1,98			2,60			4,25			7,69			1,30			1,49			1,98			2,82			6,90		
Chiralpak IA	0,91	2,42	9,6	1,11	2,54	11	1,47	2,63	10	2,08	2,75	12	5,46	2,80	16	0,81	1,35	2,4	1,0	1,34	2,6	1,17	1,37	3,2	1,86	1,40	4,0	3,94	1,47	5,7
	2,23			2,82			3,87			5,72			15,30			1,09			1,34			1,60			2,60			5,80		
Chiralpak IB	0,41	1,20	-	0,48	1,21	-	0,65	1,2	-	1,04	1,19	1,8	2,17	1,19	2,7	0,43	1,16	-	0,54	1,17	-	0,72	1,17	-	1,18	1,16	-	2,40	1,18	2,6
	0,49			0,58			0,78			1,24			2,58			0,50			0,63			0,84			1,37			2,84		
Chiralpak IC	0,70	1,1	-	0,92	1,11	-	1,22	1,11	-	2,17	1,11	-	4,66	1,12	2,2	1,92	1	-	2,4	1	-	2,98	1	-	4,08	1	-	10,77	1	-
	0,77			1,02			1,36			2,40			5,20																	

Tablica 23P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 51 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,81	1,17	-	1,11	1,16	-	1,74	1,14	-	2,86	1,13	-	7,17	1,12	-	0,51	1,41	-	0,78	1,29	-	1,17	1,26	-	2,18	1,12	-	5,73	1,1	-
	0,95			1,29			1,98			3,22			8,01			0,72			1,01			1,47			2,44			6,31		
Chiralcel OD-H	0,19	1	-	0,29	1	-	0,47	1	-	0,75	1,15	-	1,68	1,15	-	0,39	1	-	0,46	1	-	0,60	1,15	-	0,86	1,19	-	1,99	1,20	-
										0,86			1,94									0,69			1,02			2,39		
Chiralcel OJ	1,22	1,98	6,1	1,72	2,0	6,9	2,54	2,01	7,9	4,16	2,02	9,0	5,33	1,84	7,8	1,86	2,02	3,9	2,25	2,05	4,9	3,28	2,09	5,6	4,98	2,15	6,8	12,84	2,25	8,6
	2,41			3,43			5,10			8,42			9,81			3,76			4,61			6,85			10,72			28,90		
Chiralpak IA	2,42	1	-	0,75	1,23	-	1,04	1,22	-	1,57	1,20	1,8	4,52	1,18	2,4	0,69	1,13	-	0,85	1,11	-	1,36	1,14	-	2,20	1,09	-	4,90	1,08	-
				0,92			1,27			1,89			5,32			0,78			0,94			1,55			2,39			5,28		
Chiralpak IB	0,67	1	-	0,30	1	-	0,41	1	-	0,72	1	-	1,59	1,10	-	0,27	1	-	0,36	1	-	0,43	1	-	0,83	1,06	-	1,74	1,11	-
													1,75												0,88			1,93		
Chiralpak IC	0,24	1	-	0,32	1	-	0,39	1,23	-	0,87	1,21	-	1,93	1,22	2,5	0,38	1,24	-	0,51	1,22	-	0,62	1,26	-	1,09	1,22	-	2,15	1,25	2,5
							0,48			1,05			2,35			0,47			0,62			0,78			1,33			2,69		

Tablica 24P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 52 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	1,39 2,31	1,66	5,2	1,77 2,92	1,65	5,8	2,49 4,15	1,67	6,5	4,41 7,40	1,68	7,4	10,86 18,60	1,71	8,1	1,09 1,18	1,08	-	1,38 1,45	1,05	-	1,92 2,01	1,05	-	3,06 3,10	1,01	-	8,56 9,08	1,06	-
Chiralcel OD-H	0,28	1	-	0,41	1	-	0,64	1	-	1,07 1,17	1,09	-	2,21 2,45	1,11	-	0,56	1	-	0,59	1	-	0,93	1	-	1,41	1	-	2,91 3,09	1,06	-
Chiralcel OJ	4,26	1	-	6,09	1	-	8,70 8,93	1,03	-	13,79 14,74	1,07	-	25,88 30,56	1,18	2,6	3,02 7,17	2,37	4,3	3,57 8,75	2,33	5,3	5,13 13,28	2,59	6,3	7,68 22,01	2,87	7,7	20,97 70,63	3,37	11
Chiralpak IA	0,93	1	-	1,23	1	-	1,66	1	-	2,46	1	-	6,73 7,14	1,06	-	0,96 1,09	1,14	-	1,13 1,27	1,12	-	1,55 1,71	1,10	-	2,76 3,03	1,10	-	6,44 6,91	1,07	-
Chiralpak IB	0,29	1	-	0,34	1	-	0,48	1	-	1,01	1	-	1,94 2,03	1,03	-	0,32	1	-	0,45	1	-	0,53	1	-	0,81	1	-	1,93	1	-
Chiralpak IC	0,24	1	-	0,31	1	-	0,38 0,48	1,26	-	0,82 1,01	1,23	-	1,76 2,19	1,24	2,7	0,40 0,51	1,28	-	0,53 0,68	1,28	-	0,65 0,84	1,29	-	1,07 1,39	1,30	-	2,46 3,19	1,30	3,0

Tablica 25P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 36 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,52 0,73	1,40	-	0,69 0,94	1,36	-	1,07 1,44	1,35	2,5	1,70 2,31	1,36	3,4	3,79 5,31	1,40	4,2	0,36 0,50	1,39	-	0,50 0,66	1,32	-	0,74 0,97	1,31	-	1,43 1,85	1,29	1,9	3,55 4,63	1,30	2,7
Chiralcel OD-H	0,38 0,50	1,32	-	0,49 0,67	1,37	-	0,74 0,99	1,34	-	1,21 1,62	1,34	2,7	2,45 3,27	1,33	3,4	0,54 0,86	1,59	2,4	0,61 0,95	1,56	2,5	0,94 1,51	1,61	3,3	1,35 2,22	1,64	4,2	2,98 4,88	1,64	5,1
Chiralcel OJ	1,01 1,11	1,10	-	1,38 1,52	1,10	-	1,92 2,11	1,10	1,9	3,03 3,33	1,10	-	6,67 7,25	1,09	-	1,08 1,51	1,39	-	1,29 1,82	1,41	-	1,83 2,60	1,42	-	2,76 4,0	1,45	2,7	6,81 10,13	1,49	3,5
Chiralpak IA	0,41 0,57	1,39	-	0,74 0,97	1,31	-	0,81 1,08	1,33	-	1,17 1,57	1,34	2,5	3,31 4,38	1,32	3,6	0,43 0,66	1,53	-	0,54 0,79	1,46	1,7	0,89 1,28	1,44	2,8	1,39 2,0	1,44	3,6	3,02 4,39	1,45	4,8
Chiralpak IB	0,34	1	-	0,40 0,44	1,1	-	0,57 0,66	1,16	-	0,87 1,01	1,16	-	1,96 2,35	1,20	-	0,33 0,38	1,15	-	0,45 0,55	1,22	-	0,55 0,69	1,25	-	1,03 1,27	1,23	2,0	2,14 2,75	1,29	3,6
Chiralpak IC	0,44	1	-	0,61	1	-	0,85	1	-	1,52 1,60	1,05	-	3,43 3,67	1,07	-	0,73 0,77	1,05	-	0,93 1,0	1,08	-	1,22 1,32	1,08	-	1,91 2,07	1,41	-	4,96 5,35	1,08	-

Tablica 26P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 28 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,52 0,92	1,77	3,0	0,68 1,16	1,71	3,5	0,98 1,67	1,70	4,6	1,83 3,08	1,68	5,9	4,54 8,21	1,81	7,6	0,38 0,53	1,39	-	0,50 0,66	1,32	-	0,79 1,03	1,30	-	1,50 1,91	1,27	1,9	4,01 5,20	1,30	2,8
Chiralcel OD-H	0,28 0,46	1,64	-	0,38 0,61	1,61	-	0,59 0,93	1,58	2,6	1,01 1,55	1,53	3,5	2,41 3,51	1,46	4,2	0,43 0,70	1,63	-	0,51 0,80	1,57	2,0	0,78 1,27	1,63	2,7	1,17 1,93	1,65	3,5	3,01 4,85	1,61	4,3
Chiralcel OJ	0,74 1,37	1,85	3,3	1,01 1,90	1,88	3,6	1,46 2,73	1,87	4,1	2,60 4,82	1,85	4,9	5,60 10,62	1,90	6,3	0,80 4,59	1,99	1,7	1,0 1,91	1,91	2,0	1,42 2,77	1,95	2,2	2,31 4,58	1,98	2,7	6,04 12,44	2,06	3,6
Chiralpak IA	0,47 0,66	1,40	-	0,65 0,94	1,45	2,2	0,93 1,25	1,34	2,0	1,41 1,91	1,35	2,7	4,18 5,75	1,38	4,2	0,48 0,62	1,29	-	0,59 0,75	1,27	-	1,03 1,27	1,23	-	1,60 2,0	1,25	2,2	3,79 4,74	1,25	3,0
Chiralpak IB	0,34	1	-	0,36 0,47	1,31	-	0,52 0,66	1,27	-	0,93 1,16	1,25	-	2,17 2,77	1,28	3,5	0,28 0,39	1,39	-	0,39 0,53	1,36	-	0,56 0,73	1,30	-	1,10 1,40	1,27	2,3	2,45 3,17	1,29	3,4
Chiralpak IC	0,32	1	-	0,42	1	-	0,64	1	-	1,21 1,32	1,09	-	2,68 2,95	1,10	-	0,46	1	-	0,62	1	-	0,80	1	-	1,30 1,39	1,07	-	3,31 3,50	1,06	-

Tablica 27P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 1 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL													
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,70 0,88	1,26	-	0,97 1,21	1,25	-	1,37 1,71	1,25	2,1	2,33 2,94	1,26	2,7	6,09 7,90	1,30	3,4	0,45 0,58	1,29	-	0,63 0,78	1,24	-	0,93 1,14	1,27	-	1,84 2,18	1,18	-	4,81 5,73	1,19	2,1
Chiralcel OD-H	0,32 0,42	1,31	-	0,45 0,59	1,31	-	0,70 0,90	1,28	-	1,27 1,63	1,28	-	2,83 3,62	1,28	2,8	0,49 0,69	1,41	-	0,66 0,91	1,38	-	0,93 1,29	1,39	2,0	1,39 1,97	1,42	2,6	3,23 4,55	1,41	3,2
Chiralcel OJ	0,74 1,08	1,46	2,4	1,02 1,49	1,46	2,8	1,49 2,15	1,44	3,4	2,62 3,75	1,43	4,0	5,69 8,14	1,43	4,9	0,99	1	-	1,21	1	-	1,73	1	-	2,80	1	-	7,31	1	-
Chiralpak IA	0,51 0,73	1,43	2,2	0,71 1,01	1,42	2,8	0,99 1,39	1,40	2,4	1,49 2,11	1,42	3,3	4,44 6,29	1,42	5,5	0,55 0,74	1,35	-	0,67 0,90	1,34	-	1,12 1,46	1,30	2,4	1,69 2,23	1,32	3,0	4,20 5,54	1,32	3,9
Chiralpak IB	0,34	1	-	0,45	1	-	0,57 0,62	1,09	-	0,97 1,08	1,11	-	2,31 2,63	1,14	-	0,33	1	-	0,44 0,53	1,20	-	0,67 0,79	1,18	-	1,15 1,35	1,17	-	2,53 3,03	1,20	2,4
Chiralpak IC	0,41	1	-	0,56	1	-	0,83	1	-	1,54 1,58	1,03	-	3,57 372	1,04	-	0,63	1	-	0,84	1	-	1,13	1	-	1,86	1	-	5,02 5,21	1,04	-

Tablica 28P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 49 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,86	2,19	6,3	1,13	2,26	7,1	1,56	2,27	8,6	2,79	2,28	10	6,57	2,39	11	0,57	2,32	4,6	0,80	2,26	5,5	1,24	2,19	6,6	2,54	2,05	8,1	7,26	2,03	9,8
	1,88			2,55			3,55			6,35			15,67			1,32			1,81			2,72			5,21			14,73		
Chiralcel OD-H	0,92	4,39	9,3	1,17	4,32	9,9	1,75	4,25	10	3,18	4,22	11	6,97	4,33	13	1,23	4,56	7,5	1,66	3,81	9,6	2,14	4,68	8,3	2,95	5,06	8,9	8,72	5,17	10
	4,04			5,06			7,43			13,43			30,19			5,61			6,33			10,01			14,93			45,08		
Chiralcel OJ	4,34	1,29	-	6,0	1,29	-	8,53	1,30	-	14,68	1,30	1,8	35,73	1,33	2,4	3,59	2,21	-	4,38	2,29	1,4	6,29	2,38	-	10,51	2,55	1,2	27,56		-
	5,59			7,74			11,08			19,08			47,36			7,93			10,02			14,98			26,76			*		
Chiralpak IA	0,82	1,65	3,6	1,08	1,63	4,4	1,44	1,64	3,8	2,16	1,66	5,0	5,89	1,66	7,5	0,76	2,16	5,1	0,88	2,22	5,9	1,58	2,04	8,7	2,15	2,13	9,1	5,36	2,09	11
	1,35			1,76			2,36			3,58			9,75			1,64			1,95			3,22			4,57			11,22		
Chiralpak IB	0,69	2,84	8,9	0,85	2,82	10	1,09	2,84	12	1,75	2,86	16	4,50	2,90	19	0,82	2,45	7,5	1,02	2,43	8,3	1,45	2,54	10	2,02	2,66	12	4,75	2,85	14
	1,96			2,40			3,10			5,0			13,04			2,01			2,48			3,68			5,38			13,53		
Chiralpak IC	0,66	1	-	0,88	1,07	-	1,25	1,07	-	2,19	1,07	-	5,44	1,08	-	0,95	1,26	-	1,24	1,27	-	1,61	1,24	-	2,42	1,27	-	6,63	1,29	3,3
				0,94			1,34			2,34			5,87			1,20			1,57			1,99			3,08			8,56		

*pik drugog enantiomera jako razvučen i nije ga moguće integrirati

Tablica 29P. Kromatografski podaci dobiveni analizom spoja 3 na različitim KNF uz pokretne faze različite polarnosti.

KOLONA	POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / ETANOL															POKRETNA FAZA *n*-HEKSAN / PROPAN-2-OL												
	ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10			ψ = 50:50			ψ = 60:40			ψ = 70:30			ψ = 80:20			ψ = 90:10		
	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s	k_1	α	R_s
Chiralpak AD	0,39	2,21	3,6	0,51	2,12	3,8	0,85	1,96	4,7	1,28	2,02	6,5	2,90	2,14	8,1	0,22	2,09	-	0,35	1,89	1,9	0,54	1,80	2,7	1,03	1,73	3,4	2,61	1,75	4,7
	0,86			1,08			1,67			2,58			6,22			0,46			0,66			0,97			1,78			4,57		
Chiralcel OD-H	0,39	1	-	0,43	1,21	-	0,63	1,21	-	1,07	1,19	-	2,16	1,17	-	0,48	1,23	-	0,54	1,20	-	0,80	1,25	-	1,16	1,26	-	2,79	1,22	-
				0,52			0,76			1,27			2,53			0,59			0,65			1,0			1,46			3,40		
Chiralcel OJ	0,55	1	-	0,74	1	-	0,95	1,08	-	1,49	1,09	-	3,24	1,09	-	0,61	1	-	0,72	1	-	1,0	1	-	1,55	1	-	3,78	1	-
							1,03			1,63			3,53																	
Chiralpak IA	0,43	1,79	3,2	0,55	1,76	3,9	0,89	1,66	3,4	1,42	1,64	4,6	2,94	1,72	6,4	0,38	1,82	2,1	0,41	2	2,5	0,77	1,74	3,8	1,16	1,74	5,2	2,64	1,76	6,7
	0,77			0,97			1,47			2,35			5,06			0,69			0,82			1,34			2,02			4,65		
Chiralpak IB	0,32	1	-	0,38	1	-	0,48	1	-	0,91	1	-	1,84	1,06	-	0,28	1	-	0,41	1	-	0,52	1	-	0,98	1	-	2,16	1	-
													1,95																	
Chiralpak IC	0,43	1,14	-	0,56	1,13	-	0,78	1,14	-	1,42	1,12	-	3,14	1,12	1,9	0,65	1,14	-	0,81	1,14	-	1,07	1,12	-	1,66	1,10	-	4,52	1,08	-
	0,49			0,63			0,89			1,59			3,52			0,74			0,92			1,20			1,82			4,88		

§ 9. ŽIVOTOPIS

Ivana Večenaj rođena je 07.11.1980. godine u Koprivnici. Osnovnu školu završila je 1995. godine u Koprivnici gdje je iste godine upisala opći smjer Gimnazije „Fran Galović“. Maturirala je 1999. godine.

Nakon završene gimnazije obrazovanje je nastavila na studiju kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad „Određivanje reaktivnih amino skupina na površini lipoproteina niske gustoće i problem njihove agregacije“ izradila je u laboratoriju Instituta „Ruđer Bošković“ pod mentorstvom prof. dr. sc. Grete Pifat-Mrzljak. Diplomirala je 20.05.2004. i stekla zvanje diplomiranog inženjera kemije. U Belupu, u sektoru Istraživanje i razvoj, zaposlila se 01.09.2004. godine.

Doktorski studij kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2008. godine.

Doktorsku disertaciju izradila je u sektoru Istraživanje i razvoj tvrtke Belupo uz mentorstvo dr. sc. Vladimira Vinkovića i dr. sc. Mladena Litvića.

Popis publikacija

1) M. Litvić, I. Večenaj, Z. Mikuldaš-Ladišić, M. Lovrić, V. Vinković, M. Filipan-Litvić First application of hexaaquaaluminium(III) tetrafluoroborate as a mild, recyclable, non-hygroscopic acid catalyst in organic synthesis: a simple and efficient protocol for the multigram scale synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones by Biginelli reaction, *Tetrahedron*, **66** (2010) 3463-3471.

Priopćenja na znanstvenim skupovima

Posterska priopćenja – domaći skupovi

1) M. Litvić, M. Filipan-Litvić, M. Regović, M. Glavanović, I. Večenaj, K. Mlinarić, D. Lesjak, V. Vinković, Z. Mikuldaš Ladišić, Utjecaj kompleksa s prijenosom naboja na količinu produkata dealkilacije tijekom aromatizacije supstituiranih 4-alkil-1,4-dihidropiridina, *XXI. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Knjiga sažetaka* / Pičuljan, Katarina ; Smolec, Sonja (ur.); Zagreb : HDKI, 2009. 114-114
2) M. Litvić, I. Večenaj, Z. Mikuldaš Ladišić, D. Lesjak, K. Mlinarić, M. Regović, M. Glavanović, M. Filipan-Litvić, V. Vinković, *XXI. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera* / Pičuljan, Katarina ; Smolec Sonja (ur.); Zagreb, Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa, 2009. 115-115