



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Emanuel Pištan

**SINTEZA NAFTOLNIH PREKURSORA ZA  
RAZVOJ INTRAMOLEKULSKE  
SPIROCIKLIZACIJE**

Zagreb, 2024.

*Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta pod mentorstvom doc. dr. sc. Nikole Cindre i predan je na Natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2023./2024.*

## Popis korištenih kratica

ACN	acetonitril
DCM	diklormetan
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMP	Dess-Martin perjodinan
DMSO	dimetilsulfoksid
EtOAc	etil-acetat
Hex	heksan
HMPA	heksametilfosforamid
HMTA	heksametilentetramin
<i>i</i> -PrOH	izopropanol
<i>n</i> -BuLi	butil-litij
<i>t</i> -BuOK	kalijev <i>tert</i> -butoksid
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctena kiselina
THF	tetrahidrofuran
Tol	toluen
Tr	tritol

# Sadržaj

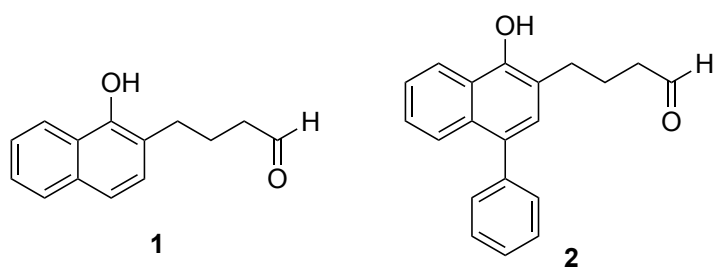
1.	UVOD.....	1
2.	LITERATURNI PREGLED .....	2
2.1.	Spirociklizacija.....	2
2.2.	Pregled reakcija korištenih u pripravi ciljnih molekula.....	4
3.	MATERIJALI I METODE.....	9
3.1.	Sinteza 4-(naftalen-1-iloksi)-4-oksobutanske kiseline (P1) .....	10
3.2.	Sinteza etil-4-(1-hidroksinaftalen-2-il)-4-oksobutanoata (P2) .....	11
3.3.	Sinteza 4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanske kiseline (P3a) i etil-4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanoata (P3b) .....	12
3.4.	Sinteza 2-(4-hidroksibutil)naftalen-1-ola (P4).....	14
3.5.	Sinteza 4-(1-(benziloksi)naftalen-2-il)butan-1-ola (P5) .....	15
3.6.	Sinteza 4-(1-(benziloksi)naftalen-2-il)butanala (P6).....	16
3.7.	Sinteza 2-(4-(( <i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)butil)naftalen-1-ola (P7).....	17
3.8.	Sinteza 2-(1-(( <i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)naftalen-2-il)acetaldehida (P8).....	18
3.9.	Sinteza 4-hidroksinaftalen-1,3-dikarbaldehida (P9) .....	19
3.10.	Sinteza 2-brom-1-(etoksimetoksi)naftalena (P10).....	20
3.11.	Sinteza 1-(etoksimetoksi)-2-naftaldehida (P11) .....	21
3.12.	Sinteza 2-(3-(1-(etoksimetoksi)naftalen-2-il)alil)-1,3-dioksolana (P12) .....	22
3.13.	Sinteza 2-(3-(1-(etoksimetoksi)naftalen-2-il)propil)-1,3-dioksolana (P13) .....	23
3.14.	Sinteza 4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanala (1).....	24
4.	REZULTATI I RASPRAVA .....	25
4.1.	Uvod .....	25
4.2.	Sinteza preko estera sukcininske kiseline .....	25
4.3.	Elongacija supstituiranog naftilacetaldehida s dva ugljikova atoma .....	28
4.4.	Elongacija supstituiranog naftaldehida s tri ugljikova atoma.....	28
4.5.	Intramolekulska spiro ciklizacija .....	31
5.	ZAKLJUČAK .....	33
6.	ZAHVALE.....	34
7.	LITERATURNI IZVORI.....	35
8.	SAŽETAK .....	37
9.	ABSTRACT.....	38
10.	DODATAK.....	39
11.	ŽIVOTOPIS .....	64

# 1. UVOD

Spiro-spojevi klasa su spojeva koji sadrže strukturni motiv dva ili više povezanih prstenova preko samo jednog atoma. Primjer takvog spoja je benzospiro[4.5]dekan koji pronalazi primjenu u mnogim znanstvenim područjima. Naime, mnogi od tih spojeva posjeduju antimikrobnu i antitumorsku aktivnost, što ukazuje na njihov potencijal za daljnji razvoj novih lijekova.

Cilj ovog rada bio je sintetizirati supstituirani naftalenski prekursor za razvoj enantioselektivne metodologije dobivanja derivata benzospiro[4.5]dekana. Sama metodologija temeljila bi se na organokatalitičkim asimetričnim dearomativnim intramolekulskim spirociklizacijama (OCADA) za pripravu spojeva sa spiro-cikloheksadienonskim skeletima. Daljnjim istraživanjima optimizirali bi se uvjeti sinteze navedene klase spojeva.

Na slici 1 prikazane su ciljne molekule s kojima bi se dalje razvijala navedena metodologija, a njihove sinteze opisane su u ovom radu.



**Slika 1.** Prikaz ciljnih spojeva **1** i **2**

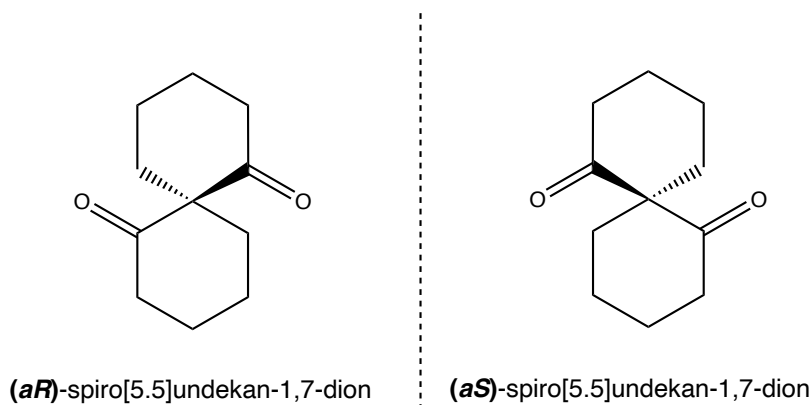
Sintezi spoja **1** pristupilo se kroz nekoliko sintetskih puteva što je detaljno opisano u idućim poglavljima. U nastavku su opisane reakcije spirociklizacije, kao i reakcije korištene za pripravu spojeva **1** i **2**.

## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Spirociklizacija

Spiro-spojevi imaju dva (ili tri) prstena koji imaju samo jedan zajednički ugljikov atom te prstenovi nisu premošteni. Prstenovi mogu biti dio ostalih cikličkih sustava (*fused ring*, *bridged fused ring*, sustavi nazvani prema von Baeyerovoj nomenklaturi, itd.). Atom preko kojeg su prstenovi povezani naziva se spiro-atom, a takav sustav naziva se spiro-pripojenje (engl. *spiro union*).<sup>1</sup>

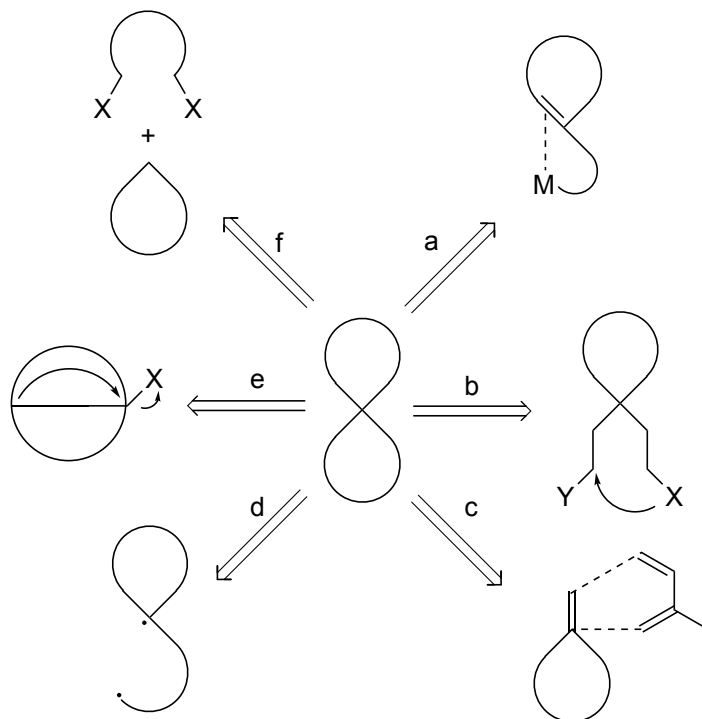
Spirocikli mogu pokazivati stereoizomeriju, odnosno spiro-atomi mogu biti centralno kiralni ili aksijalno kiralni. Naime, spiro-atomi mogu biti kiralni čak i kada ne posjeduju četiri različita supstituenta (aksijalna kiralnost, slika 2), što je uvjet za postojanje kiralnosti kod standardnih spojeva s četiri različita supstituenta (centralna kiralnost).<sup>2</sup>



**Slika 2.** Primjer aksijalne kiralnosti kod spiro-spojeva

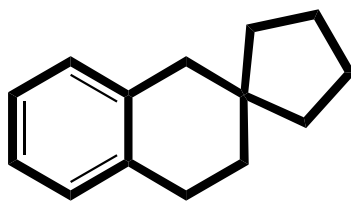
Sinteza spojeva sa spiro-motivima započela je 1890-ih, samo par godina nakon što je von Baeyer predložio naziv spirociklan za bicikličke ugljikovodike koji sadrže dva prstena povezana samo spiro-ugljikovim atomom.

Najčešće metode sinteze spirocikličkih spojeva uključuju: alkilacijske metode, metode temeljene na katalizi prijelaznim metalima, metode temeljene na pregradnjama, metode temeljene na zatvaranju prstena, radikalske ciklizacije ili cikloadicijske metode (shema 1).<sup>2</sup>



**Shema 1.** Česti pristupi pripreve spirocikala: (a) katalize prijelaznim metalima, (b) zatvaranje prstena, (c) cikloadicijski pristupi, (d) radikalni pristupi, (e) pregradnje, (f) alkilacijske metode (preuzeto i prilagođeno iz Rios (2012)<sup>2</sup>)

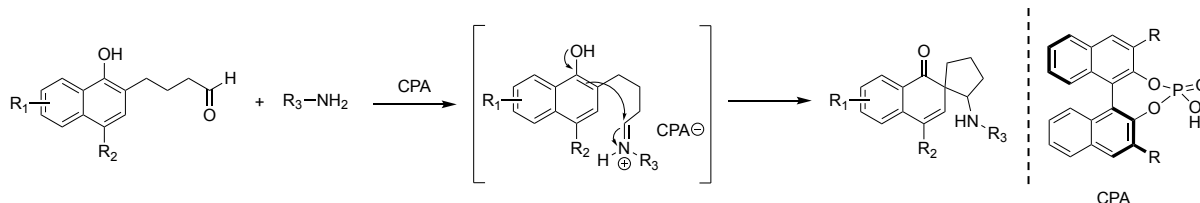
Među mnogim atraktivnim spirokarbociklima, benzospiro[4.5]dekanski skeleti (slika 3) privlače značajnu pažnju u raznim granama istraživanja.



**Slika 3.** Prikaz benzospiro[4.5]dekanskog skeleta

Brojni kemijski spojevi koji posjeduju ovaj strukturni motiv u kombinaciji s policikličkim sustavima pokazuju biološku aktivnost. Također, koriste se kao sintetičke boje te su važni organski funkcionalni materijali koji se koriste za izradu LED dioda i kao funkcionalni polimeri.<sup>3</sup> Stoga, razvoj novih metoda za pripremu policikličkih spirocikala s benzospiro[4.5]dekanskim kosturima važan je istraživački cilj u sintetskoj organskoj kemiji. Bitan predstavnik benzospiro[4.5]dekana je spoj benzo[h]kinazolin za kojeg je poznato da pokazuje antitumorsku i psihotropnu aktivnost.<sup>4</sup>

Kita i suradnici prvi put su 2008. godine opisali enantioselektivnu spirociklizaciju naftola. Pripravili su spiro- $\gamma$ -laktonnaftalenske skelete uz oksidacijske uvjete koristeći kiralne hipervalentne jodove(III) reagense.<sup>5</sup> U narednim godinama razvijene su dodatne metodologije za pripremu ove klase spojeva.<sup>6–10</sup> Prema dosadašnjim istraživanjima, u literaturi je samo u tri rada korištena neoksidativna dearomatívna spirociklizacija derivata fenola – dva u racemičnim uvjetima<sup>11,12</sup> i, tek nedavno, jedna u enantioselektivnim.<sup>13</sup> Sve od navedenih spirociklizacija izvedene su koristeći prijelazne metale kao katalizatore. Cilj ovog istraživanja je razvoj organokatalitičke asimetrične dearomatívne (OCADA) intramolekulske spirociklizacije za pripremu spojeva sa spiro cikloheksadienonskim skeletom (shema 2) bez uporabe prijelaznih metala.



**Shema 2.** OCADA intramolekulska spiro ciklizacija

U ovom istraživanju korišten je naftol kao viši derivat fenola budući da dodatni arenski prsten daje prednost keto obliku pred enolnim. Reakcija započinje stvaranjem imina, nakon čega slijedi intramolekulska dearomatívna spirociklizacija *5-egzo-trig* ciklizacijom. Nastanak kvaternog spiro-centra izgrađenog isključivo od ugljikovih atoma trebao bi spriječiti rearomatizaciju. S obzirom na to da reakcija ide u kiselim uvjetima, bit će korištena kiralna Brønstedova kiselina, odnosno kiralna fosforna kiselina (CPA) kao katalizator kod daljnjeg razvoja metodologije.

## 2.2. Pregled reakcija korištenih u pripravi ciljnih molekula

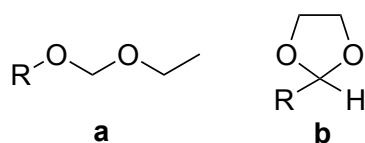
### 2.2.1. Zaštitne skupine

Kroz sva tri sintetska pristupa spoju **1** koja će biti detaljno opisana u idućim poglavljima korištene su zaštitne skupine za fenolnu i aldehidnu skupinu. Kao zaštitna skupina za hidroksilnu skupinu naftola korištena je benzilna (Bz), odnosno etoksi-metilna skupina (EOM, slika 4). Uz EOM zaštitu, poznatija je metoksi-metilna zaštita (MOM) za koju je pokazano kako je reagens za njenu pripremu izrazito kancerogen.<sup>14</sup> EOM zaštita se prema literaturi može uvesti



koristeći klormetil-etil-eter, a uklanja se uz pomoć kiseline u metanolu pri povišenoj temperaturi.<sup>15</sup> U našim istraživanjima, zaštita je uklanjana uz smjesu octene kiseline i vode (4:1) pri temperaturi od 65 °C.

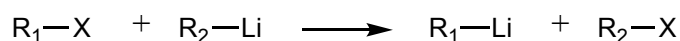
Uz EOM zaštitu, korištena je i acetalna zaštita (slika 4) za alifatski aldehid, odnosno dioksolanskom zaštitom bilo je potrebno zaštititi aldehid zbog moguće oksidacije i redukcije aldehida prilikom pojedinih reakcija. Uklanjanje acetalne zaštite općenito se provodi kiselim hidrolizom, kao što je bilo i u ovom slučaju. Obzirom da su obje zaštitne skupine nestabilne u kiselim uvjetima, njihovo uklanjanje provedeno je u istom koraku.



**Slika 4.** Prikaz (a) EOM zaštite, odnosno (b) acetalne zaštite

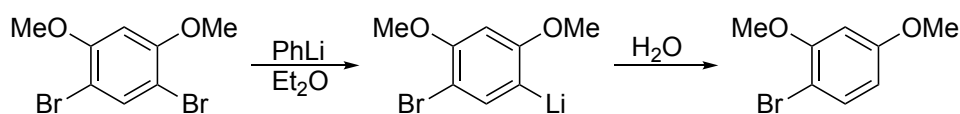
### 2.2.2. Litij-halogen izmjena

Jedan od pristupa sintezi ciljane molekule oslanjao se na uvođenje aldehidne skupine koristeći litij-halogen izmjenu. Izmjena halogenih i litijevih atoma u reakciji organskog halogenida s organolitijevim spojem (shema 3) poznata je kao litij-halogen izmjena (engl. *lithium-halogen exchange*), odnosno općenitije, kao metal-halogen izmjena.



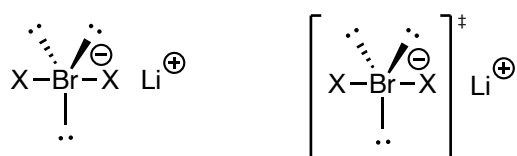
**Shema 3.** Reakcijska shema litij-halogen izmjene

Reakciju su prvi neovisno opisali George Wittig i Henry Gilman 1938. godine.<sup>16</sup> U ovom inicijalnom izvještaju navedeno je da reakcija 4,6-dibrom-1,3-dimetoksibenzena s fenil-litijem (PhLi) u dietil-eteru rezultira nastankom 4-brom-1,3-dimetoksibenzena nakon hidrolize s vodom uz iskorištenje od 95% (shema 4). Autori su zaključili da se monobromid mogao dobiti samo iz intermedijarnog aril-litijevog spoja.<sup>17</sup>



**Shema 4.** Kemijska reakcija opisana u radu Wittiga i Gilmana 1983. godine

Od otkrića reakcije predložena su četiri različita mehanizma reakcije aril-halogenida s alkil-litijem. Iako su za ovu reakciju predloženi mehanizam četiri centara (engl. *four-center process*), radikalski te S<sub>N</sub>2 mehanizam, danas je generalno prihvaćen mehanizam u kojem nastaje *ate* kompleks kojeg je sam Wittig predložio. Međutim iz rasprave Baileya, koji je proučavao reakciju litij-halogen izmjene, može se zaključiti da je malo vjerojatno kako samo jedan od mehanizama može pokriti sve pretvorbe aril-halogenida u aril-litijeve spojeve. Naime, sam mehanizam reakcije ovisi o reaktantima i uvjetima reakcije. Tako su Winkler i Rogers predložili S<sub>N</sub>2 mehanizam za reakciju alkil-litija s aril-bromidom na temelju kinetičkih mjerenja. Zatim je Beak ustanovio da ova reakcija ovisi o geometrijskom razmještanju atoma te da je potreban veliki kut između ulazne i izlazne skupine na način da se atom broma nalazi u centru trigonske bipiramide s ligandima na njenim vrhovima i elektronima u ekvatorijalnim položajima. Ova prijelazna struktura može biti ili intermedijer *ate* kompleks ili prijelazno stanje u S<sub>N</sub>2 mehanizmu (slika 5).<sup>16</sup>



**Slika 5.** Prikaz (a) *ate* kompleksa, odnosno (b) prijelaznog stanja u S<sub>N</sub>2 mehanizmu

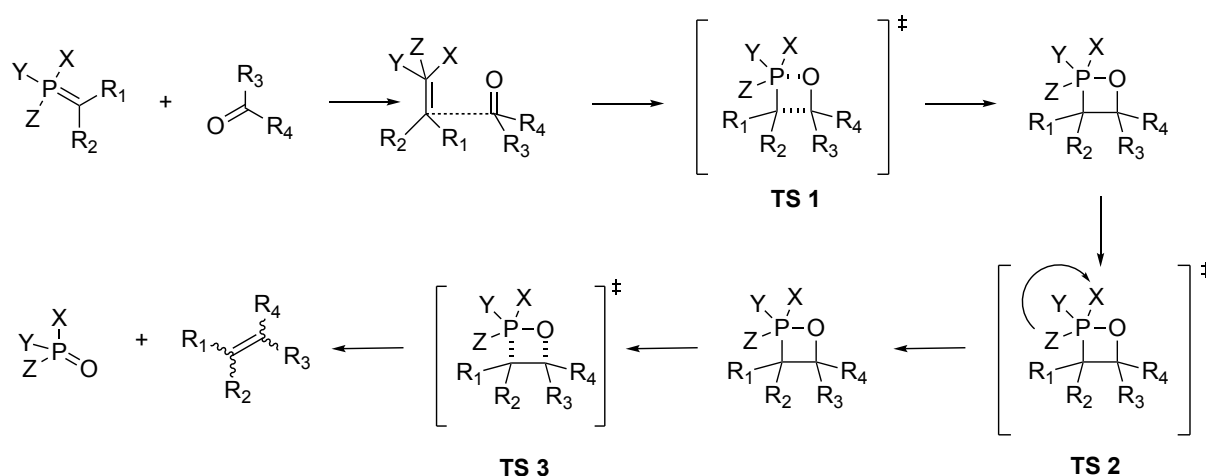
Zapravo, u reakciji jodbenzena s fenil-litijem izoliran je *ate* kompleks litijevo difenil jodata (Ph<sub>2</sub>I<sup>-</sup> Li<sup>+</sup>) koji je karakteriziran spektroskopskim metodama u smjesi THF/HMPA pri niskoj temperaturi. Također je pokazano kako mehanizam reakcije alkil-litijevih spojeva s aril-jodidima može uključivati slobodne radikale. U provedenom istraživanju, litij-halogen izmjena korištena je za supstituciju atoma broma na naftalenu s aldehidnom skupinom.

### 2.2.3. Wittigova reakcija

Wittigova reakcija jedna je od najvažnijih te vjerojatno najčešće korištenih metoda olefinacije, odnosno sinteze alkena s visokom razinom stereoselektivnosti. Jedan od pristupa ciljnoj molekuli također se oslanjao na ovu pretvorbu za homologaciju alkilnog lanca. Reakcija se općenito odvija između karbonila (ketona ili aldehida) i fosfonijevog ilida te rezultira nastankom alkena i fosfonijevog oksida, kao nusprodukta. Na industrijskoj skali, Wittigova se reakcija koristi pri jednoj od reakcija za sintezu vitamina A kao i za dobivanje intermedijera u

različitim sintezama kompleksnih organskih spojeva i lijekova. Mnogo je razloga zašto Wittigova reakcija pronalazi široku primjenu, a neki od njih su regiospecifičnost, blagi reakcijski uvjeti te lako dostupni početni supstrati potrebni za reakciju.<sup>18</sup>

Kao što se može vidjeti na shemi 5, Wittigova reakcija ireverzibilna je [2+2] cikloadicija te se generalno prihvaćen mehanizam može opisati u tri koraka: počevši od „*long-range*“ adukta između reaktanata, dolazi do stvaranja oksafosfetana, odnosno četveročlane heterocikličke strukture te nakon toga dolazi do pseudorotacije supstituenata oko atoma fosfora, koraka kojim je određena stereokemija alkena, i naposljetku dekompozicije samog oksafosfetana.<sup>18,19</sup>



**Shema 5.** Prikaz mehanizma Wittigove reakcije

Mehanizam Wittigove reakcije podijeljen je na dva tipa, onaj koji sadrži litijeve katione, odnosno onaj koji ne sadrži litijeve katione. Mehanizam Wittigove reakcije u kojoj nisu korištene soli (*salt-free* mehanizam) proučavan je kako eksperimentalno, tako i teorijski. Naime, nestabilizirani fosforov ilid reagira s aldehidom tako što nastaje *eritro*-betain, odnosno *cis*-oksafosfetan kao međuprodukt koji se nadalje raspada na (*Z*)-alken. Međutim prisutnost litijevih soli, u odnosu na *salt-free* uvjete, uzrokuje nastajanje (*E*)-alkena u reakciji aromatskih aldehida. Pokazano je kako litijeve soli imaju učinak na korak stvaranja veze između dva ugljikova atoma uz stvaranje više *threo*-betaina, odnosno *trans*-oksafosfetana. Litijeve soli zapravo stabiliziraju nastali intermedijer koji se ne raspada odmah na alken već se time postiže termodinamička kontrola. Efekt litijevih soli prisutan je samo u nepolarnim otapalima, dok u polarnim aprotičnim otapalima nije zbog toga što je litijev atom solvativan.<sup>20</sup>

Mehanizam prikazan na shemi 5 još uvijek nije razriješen do kraja, zapravo, kako se pojavljuju novi eksperimentalni i teorijski podaci, pojedini detalji su dodatno razjašnjeni ili su predloženi novi mehanistički putevi. Primjerice, Adda i suradnici pri simuliranju Wittigove

reakcije jednog nestabilizirajućeg ilida s benzaldehidom *ab initio* molekularnom dinamikom uvidjeli su nekoliko betainskih intermedijera odvojenih niskim energetske barijerama prije prijelaznog stanja za formiranje oksafosfetana. Pokazano je da je betainski međuprodukt nestabilnog karaktera te da formiranje prijelaznog stanja za dobivanje oksafosfetana je najsporiji korak kemijske reakcije (tzv. *rate determining step*).<sup>19</sup>

#### 2.2.4. Hidrogeniranje

Kroz istraživanje sintetskih puteva prema ciljnoj molekuli, hidrogeniranje je korišteno u dva slučaja; pretvorbu alkena u alkan nakon Wittigove reakcije kao i za uklanjanje benzilne zaštitne skupine.

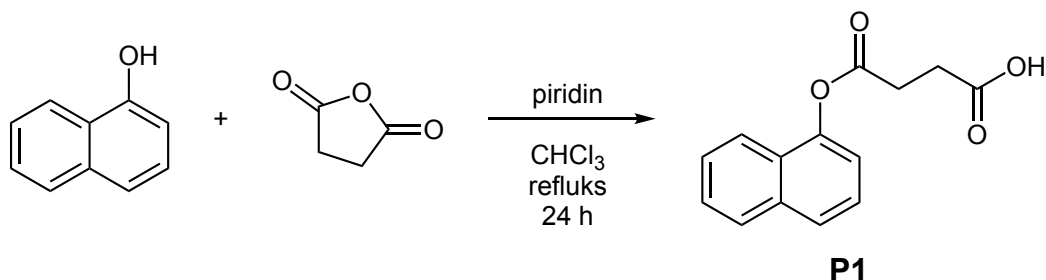
Dvostruka veza između dva ugljikova atoma jedna je od funkcijskih skupina koje općenito najlakše podilaze hidrogeniranju, osim ako je okolina visoko supstituirana i/ili sterički ometana. Iako su Sabatier i Senderens 1897. otkrili da etilen u reakciji s vodikom u prisutnosti reduciranog niklovog oksida daje etan pri visokoj temperaturi, velik broj alkena kasnije je uspješno hidrogeniran u otopini u blagim uvjetima koristeći platinu, paladij ili aktivirani nikel kao katalizator. Hidrogeniranje uz prethodno navedene katalizatore vremenski je brže pri povišenoj temperaturi i/ili tlaku te se takav pristup koristi za hidrogeniranje veće količine supstrata. Općenito, brzina reakcija hidrogeniranja izoliranih dvostrukih veza primarno ovisi o broju supstituenata na ugljicima povezanih dvostrukom vezom; etileni s manjim brojem supstituenata su hidrogenirani brže od onih s većim brojem supstituenata. Priroda i veličina samih supstituenata također su bitan faktor, no njihovi efekti mogu varirati ovisno o katalizatoru, otapalu i nečistoćama ili aditivima.<sup>21</sup>

Katalitičko hidrogeniranje odvija se na površini metala. Sam metal mora zato biti fino usitnjen i dispergiran na površini inertnog nosača. Tako je, primjerice Pd/C, usitnjeni paladij, koji ima ulogu katalizatora, dispergiran na površini ugljena koji ima ulogu inertnog nosača. Prvi korak u mehanizmu je kemijska adsorpcija vodika na površinu metala, pri čemu dolazi do pucanja veze H – H, pri čemu su atomi vodika pozicionirani na način da mogu biti preneseni s metala na alken. Prilikom dodatka alkena,  $\pi$  elektroni iz  $sp^2$  orbitala alkena grade  $\sigma$  vezu s atomom vodika.<sup>22</sup>

### 3. MATERIJALI I METODE

Sve kemikalije za sintezu bile su p.a. čistoće, nabavljene su od proizvođača Merck i BLD Pharm te su korištene bez dodatnog pročišćavanja. Spoj ((2-alilnaftalen-1-il)oksi)(*tert*-butil)dimetilsilan prethodno je pripremljen prema literaturno poznatom propisu.<sup>23</sup> TLC analize provedene su na pločicama silikagela 60 na aluminijskom nosaču s fluorescentnim indikatorom (Merck). U okviru ovoga rada pripremljeni spojevi identificirani su IR, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom. Odgovarajući <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektri prikupljeni su na instrumentu Bruker Ascend 400 MHz/54 mm opremljenim 5 mm inverznom probom BBI s Z-gradijentnom zavojnicom (model PA BBI 1H/D-BB Z). Otopine su pripravljene u deuteriranom otapalu CDCl<sub>3</sub> s TMS-om kao unutarnjim standardom. <sup>1</sup>H NMR spektri kalibrirani su prema signalu TMS-a (0 ppm), a <sup>13</sup>C NMR spektri prema signalu otapala (CDCl<sub>3</sub>: 77,23 ppm). Odgovarajući maseni spektri visoke rezolucije prikupljeni su na instrumentu Fisher Thermo Scientific Q Exactive Orbitrap s ESI tehnikom ionizacije. IR spektri prikupljeni su na instrumentu Perkin Elmer FT-IR spektrometru uz ATR tehniku.

### 3.1. Sinteza 4-(naftalen-1-iloksi)-4-oksobutanske kiseline (P1)



U tikvici okrugla dna od 100 ml pripravljena je suspenzija naftola (5,00 g, 34,7 mmol) i sukcinanhidrida (3,50 g, 34,7 mmol) u suhom kloroformu (30 ml) te je dodan piridin (5,7 ml, 69,4 mmol). Reakcijska smjesa zagrijavana je uz refluks preko noći pod atmosferom argona. Sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje, dodana je otopina HCl (2 mol  $\text{dm}^{-3}$ , 50 ml) i slojevi su odvojeni. Organski sloj ispran je još dva puta s otopinom HCl (2 mol  $\text{dm}^{-3}$ , 2  $\times$  50 mL) i na kraju zasićenom otopinom NaCl (10 ml), osušen je preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , profiltriran preko vate i uparen do suhog. Sirovi produkt prekrizaliziran je iz etil-acetata. Dobiveno je 3,15 g (37%) čistog spoja **P1** u obliku bijelog praha.

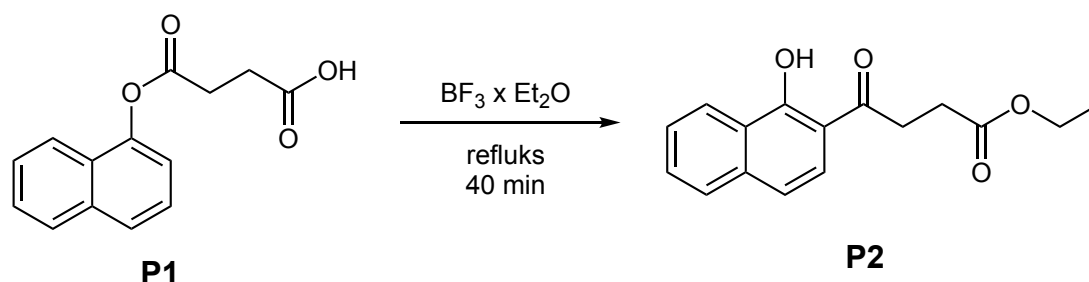
**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7,90 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,52–7,49 (m, 2H), 7,45 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,90 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 176,4, 170,9, 146,5, 134,7, 128,0, 126,8, 126,6, 126,5, 126,2, 125,4, 121,2, 118,0, 29,0, 28,7

**IR**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2935,6, 1759,9, 1705,0, 1441,5, 1392,3, 1347,5, 1256,2, 1214,1, 1134,3, 797,0, 771,2

**HRMS** (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  – izračunato  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}]^+$  – 267,0633, pronađeno 267,0639.

### 3.2. Sinteza etil-4-(1-hidroksinaftalen-2-il)-4-oksobutanoata (P2)



U tikvici okrugla dna od 50 ml pod atmosferom argona otopljen je spoj **P1** (3,00 g, 12,28 mmol) u borovom trifluoridu dietileteratu (24,0 ml). Reakcijska je smjesa zagrijavana uz refluks 40 minuta te je potom prebačena u čašu s ledom, nakon otapanja leda sadržaj čaše prebačen je u lijevak za odjeljivanje, dodan je dietil-eter (20 ml) i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta dietil-eterom (2×20 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt otopljen je u smjesi DCM:Hex 1:1 te je otopina nanescena na stupac silikagela. Produkt je eluiran s kolone smjesom DCM:Hex 1:1. Dobiveno je ukupno 1,55 g (46%) čistog spoja **P2** u obliku blijedožutog praha.

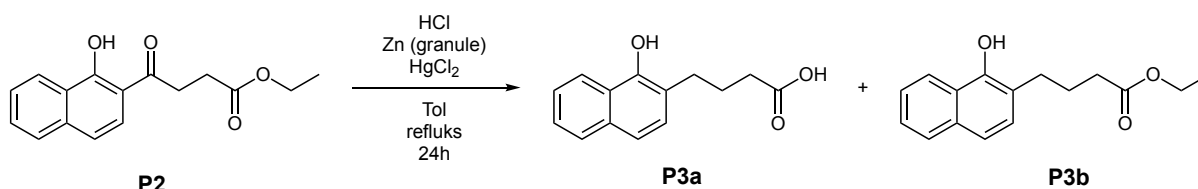
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 13,78 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63, (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 203,8, 172,7, 162,7, 137,3, 130,1, 127,4, 126,0, 125,3, 124,5, 124,0, 118,5, 112,7, 60,8, 33,4, 28,1, 14,2

**IR**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2977,5, 2932,0, 1735,2, 1617,7, 1333,8, 1295,5, 1173,3, 1158,6, 1021,5, 796,9, 784,9

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> – izračunato [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> – 273,1121, pronađeno 273,1133

### 3.3. Sinteza 4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanske kiseline (**P3a**) i etil-4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanoata (**P3b**)



U tikvici okrugla dna od 25 ml spoj **P2** (1,55 g, 5,69 mmol) otopljen je u toluenu (7,0 ml). U reakcijsku smjesu dodan je cink (1,50 g, 22,9 mmol), HgCl<sub>2</sub> (~10 mg) i vodena otopina HCl (37%, 2,0 ml). Uz snažno miješanje reakcijska smjesa zagrijava se uz refluks 4 h te je svakih sat vremena dodana koncentrirana otopina HCl (4×0,8 ml). U reakcijsku smjesu je nakon 4 h dodano još cinka (~0,3 g) te je reakcijska smjesa zagrijava se uz refluks dodatnih 24 h. Sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje te je dodana voda (10 ml) i odvojeni su slojevi. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta toluenom (2×20 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Dobiveno je ukupno 1,31 g sirove smjese karboksilne kiseline i estera koja je bez pročišćavanja korištena u idućem koraku. Analitički čisti uzorak spoja **P3a** i **P3b** za karakterizaciju dobiven je rekromatografijom. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je otopina nanosena na stupac silikagela. Produkt je eluiran s kolone uz smjesu DCM:EtOAc (1:1) kao eluens.

Karakterizacija za spoj **P3a**:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 179,30, 149,43, 133,64, 128,14, 127,47, 125,62, 125,18, 124,96, 121,68, 119,94, 119,82, 32,05, 29,11, 25,01

IR ν/cm<sup>-1</sup>: 3054,9, 2930,2, 1691,8, 1573,3, 1389,6, 1265,0, 1225,4, 1196,8, 805,5, 744,5

HRMS (ESI) *m/z* [M-H]<sup>-</sup> – izračunato [C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>]<sup>-</sup> – 229,0865, pronađeno 229,0888



Karakterizacija za spoj **P3b**:

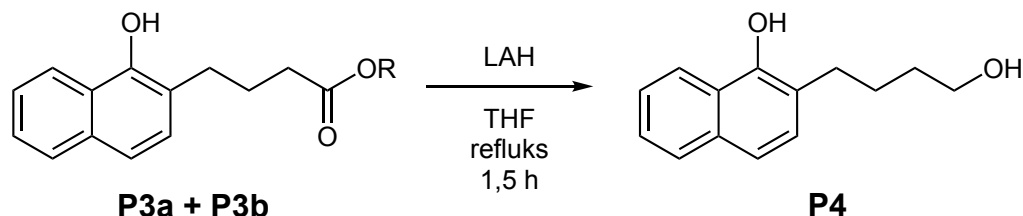
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 175,85, 149,85, 133,65, 128,18, 127,34, 125,57, 125,19, 125,05, 122,10, 119,78, 119,63, 61,31, 32,29, 29,17, 25,27, 14,20

**IR** ν/cm<sup>-1</sup>: 3386,5, 3054,0, 2933,9, 1729,8, 1703,7, 1375,23, 1266,3, 1246,7, 1218,3, 1198,8, 1022,8, 807,0

**HRMS** (ESI) *m/z* [M-H]<sup>-</sup> – izračunato [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>]<sup>-</sup> – 257,1178, pronađeno 257,1192

### 3.4. Sinteza 2-(4-hidroksibutil)naftalen-1-ola (P4)



U tikvici okrugla dna od 100 ml pod atmosferom argona suspendiran je litijev tetrahidridoaluminat (531 mg, 13,99 mmol) u suhom THF-u (25 ml). Dobivena suspenzija ohlađena je na 0 °C te je kroz 5 minuta dokapavana otopina sirovih spojeva **P3a** i **P3b** (1,31 g) u THF-u (25 ml). Reakcijska smjesa zagrijana je na sobnu temperaturu i zatim je zagrijavana uz reflux 90 minuta. Nakon toga smjesa je ohlađena u vodenoj kupelji te je prvo oprezno dokapan metanol (5 ml) uz snažno miješanje, a zatim i vodena otopina HCl (20%) do blago kiselog pH. Potom je sadržaj tikvice prebačen u lijevak za odjeljivanje, dodan je dietil-eter (30 ml) i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta dietil-eterom (2×30 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Dobiveno je 1,14 g sirovog spoja **P4** koji je korišten u idućem koraku bez dodatnog pročišćavanja. Analitički čisti uzorak spoja **P4** za karakterizaciju dobiven je rekromatografijom. Produkt je eluiran s kolone uz DCM kao eluens.

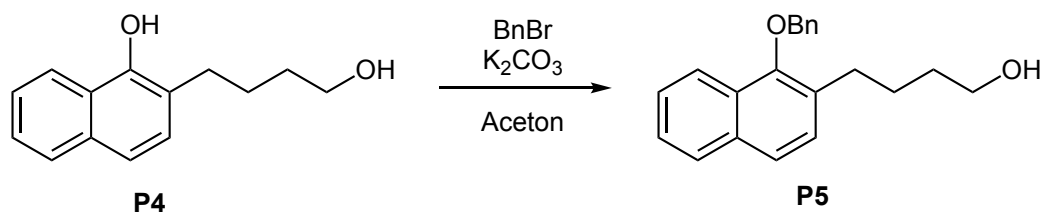
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,81 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 149,0, 133,4, 128,5, 127,5, 125,4, 125,1, 121,6, 121,1, 120,0, 64,0, 63,9, 29,5, 29,4, 28,2

IR  $\nu$ /cm<sup>-1</sup>: 3400,3, 3181,9, 3072,0, 3051,2, 2942,8, 2883,1, 1575,5, 1385,2, 1266,8, 1239,7, 1063,8, 948,7, 798,9

HRMS (ESI) *m/z* [M-H]<sup>-</sup> – izračunato [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>]<sup>-</sup> – 215,1072, pronađeno 215,1088.

### 3.5. Sinteza 4-(1-(benziloksi)naftalen-2-il)butan-1-ola (P5)



U tikvici okrugla dna od 100 ml spoj **P4** (1,14 g, 5,27 mmol) otopljen je u acetonu (50 ml). U dobivenu otopinu dodan je kalijev karbonat (1,46 g, 10,56 mmol) i benzil bromid (0,626 ml, 5,27 mmol). Reakcijska smjesa zagrijavana je uz refluks 4 h, zatim je uparena do suhog. Dodan je dietil-eter (20 ml) i voda (20 ml) sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta dietil-eterom (2×20 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je otopina nanescena na stupac silikagela. Produkt je eluiran s kolone uz DCM kao eluens. Dobiveno je ukupno 1,09 g (68%) čistog spoja **P5** u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

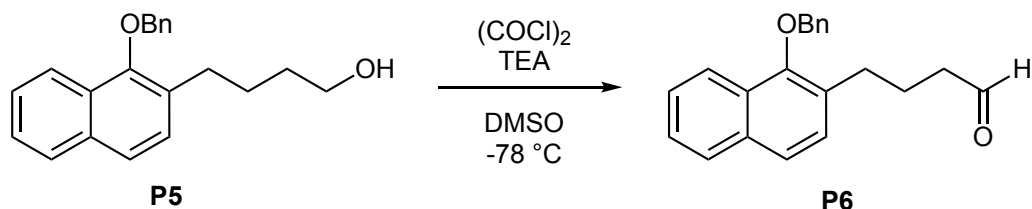
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 152,10 137,63, 133,78, 130,92, 128,64, 128,24, 128,14, 128,10, 128,00, 127,71, 125,95, 125,43, 124,92, 122,10, 76,24, 62,82, 32,55, 29,57, 26,93

**IR** ν/cm<sup>-1</sup>: 3342,9, 3062,3, 3062,3, 2932,0, 2861,2, 1454,0, 1359,4, 1065,9, 811,5, 731,7, 695,1, 431,7

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> – izračunato [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> – 307,1698, pronađeno 307,1691.

### 3.6. Sinteza 4-(1-(benziloksi)naftalen-2-il)butanala (P6)



U tikvicu okrugla dna od 100 ml pod atmosferom argona dodan je suhi DCM (20 ml) te je tikvica ohlađena na -78 °C. U tikvicu je dodan oksalil klorid (373  $\mu$ l, 4,32 mmol) i zatim DMSO (503  $\mu$ l, 7,08 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici 5 minuta nakon čega je dodana otopina spoja **P5** (1,09 g, 3,54 mmol) u DCM-u (5 ml) te je smjesa miješana 30 minuta. U reakcijsku smjesu dokapan je TEA (2,19 ml, 15,7 mmol) te je reakcijska smjesa miješana dok temperatura nije postigla sobnu. U tikvicu je dodana voda (30 ml) i vodena otopina HCl (20%, 20 ml). Sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje, dodan je DCM (20 ml) i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta DCM-om (2 $\times$ 20 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je otopina nanescena na stupac silikagela. Produkt je eluiran prvo smjesom DCM:Hex 1:1, zatim DCM-om. Dobiveno je 725 mg čistog spoja **P6** (67%) u obliku bezbojnog ulja.

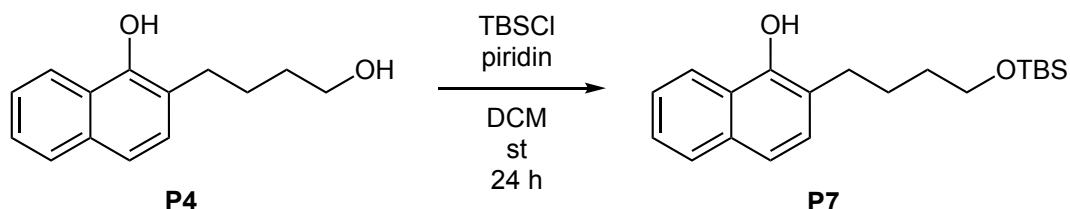
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 9,73 (s, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,39 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,83 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 202,41, 152,31, 137,49, 133,95, 129,93, 128,66, 128,20, 128,15, 128,06, 128,00, 127,76, 126,10, 125,62, 124,41, 122,10, 76,30, 43,27, 29,15, 23,04

**IR**  $\nu$ /cm<sup>-1</sup>: 3032,3, 2933,4, 2865,5, 2719,6, 1720, 5, 1453,9, 1359,6, 1086,9, 813,4, 749,3, 695,4

**HRMS** (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> – izračunato [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> – 305,1542, pronađeno 305,1536.

### 3.7. Sinteza 2-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)butil)naftalen-1-ola (P7)



U tikvici okrugla dna od 100 ml otopljen je spoj **P4** (1,34 g, 6,19 mmol) u DCM-u (40 ml) te je dodan TBSCl (0,93 g, 6,19 mmol) pri 0 °C. Potom je u reakcijsku smjesu dodan piridin (1,00 ml, 12,39 mmol). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi preko noći pod atmosferom argona. Sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje, te je dodana vodena otopina HCl (1 mol dm<sup>-3</sup>, 20 ml) i slojevi su odvojeni. Organski sloj ispran je zasićenom otopinom NaCl (10 ml) zatim sa zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) te profiltriran preko vate i uparen do suhog. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u i otopina je nanesa na stupac silikagela. Produkt je eluiran smjesom DCM:Hex 1:1. Dobiveno je 893 mg (44 %) čistog spoja **P7** u obliku bijelog praha.

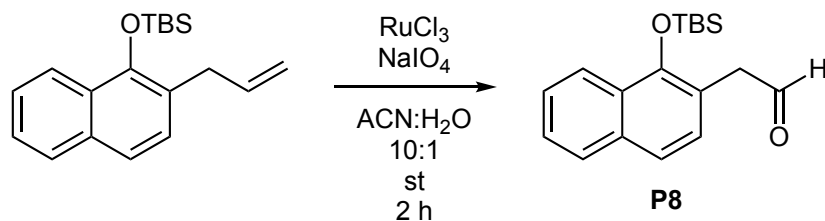
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,48-1,46 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 149,4, 133,5, 128,6, 127,4, 125,4, 125,1, 124,9, 122,0, 120,6, 119,7, 65,2, 29,5, 29,3, 28,9, 26,1, -5,3

**IR** ν/cm<sup>-1</sup>: 3296,7, 3054,2, 2928,7, 2856,5, 1390,1, 1255,5, 1082,1, 1000,5, 833,8, 775,7

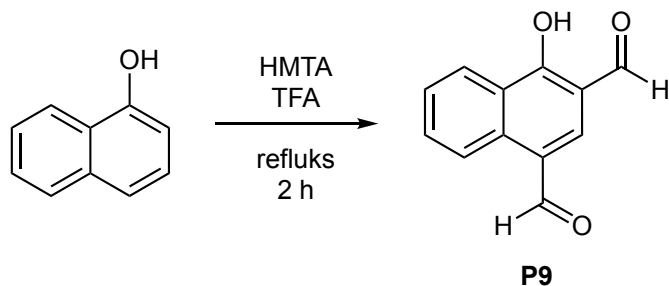
**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> – izračunato [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup> – 331,2093 , pronađeno 331.2086.

### 3.8. Sinteza 2-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)naftalen-2-il)acetaldehida (**P8**)



U tikvici okrugla dna od 250 ml otopljen je ((2-alilnaftalen-1-il)oksi)(*tert*-butil)dimetilsilan (3,0 g, 0,01 mol) u smjesi ACN (100 mL) i vode (10 ml). Zatim je dodana otopina rutenijeva (III) klorida (8,3 ml, 0,042 mol dm<sup>-3</sup>, 0,35 mol) te je potom dodavan natrijev perjodat (4,73 g, 0,02 mol) postepeno kroz 5 minuta. Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 2 h. Reakcija je obrađena s zasićenom otopinom Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml) te je sadržaj tikvice prebačen u lijevak za odjeljivanje, dodan je etil-acetat (40 ml) i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta etil-acetatom (2×40 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je otopina nanescna na stupac silikagela. Produkt je eluiran smjesom DCM:Hex (1:1). Dobiveno je 1,04 g čistog spoja **P8** (34 %) u obliku bezbojnog ulja. <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektri odgovaraju literaturno navedenim.<sup>24</sup>

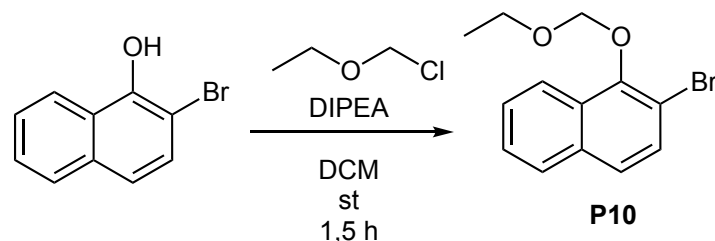
### 3.9. Sinteza 4-hidroksinaftalen-1,3-dikarbaldehida (P9)



U tikvici okrugla dna od 50 ml otopljen je  $\alpha$ -naftol (1,00 g, 6,94 mmol) u TFA (21,2 ml) te je dodan HMTA (9,73 g, 69,4 mmol). Reakcijska smjesa zagrijana je uz refluks i miješana 2 h. Nakon što je reakcijska smjesa ohlađena, sadržaj tikvice je prebačen u čašu sa smjesom leda i vode. Istaloženi produkt je profiltriran te je dobiveno 0,66 g sirovog produkta **P9**.

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri odgovaraju literaturno navedenim.<sup>25</sup>

### 3.10. Sinteza 2-brom-1-(etoksimetoksi)naftalena (P10)

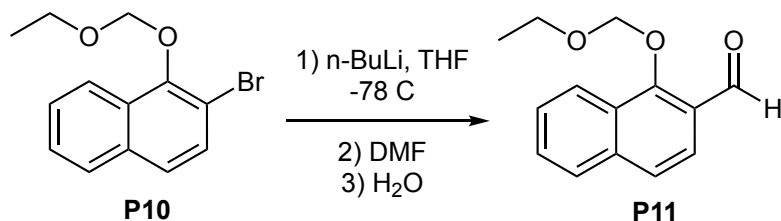


U tikvici okrugla dna od 25 ml pod atmosferom argona otopljen je 2-bromnaft-1-ol (1,00 g, 4,48 mmol) u DCM-u (6,8 ml). Dobivena je otopina ohlađena na 0 °C, u malim obrocima dodan je DIPEA (1,26 ml, 7,17 mmol) te je potom u malim obrocima dodan klormetil-etil-eter (0,66 ml, 7,17 mmol). Reakcijska je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi na magnetskoj miješalici 1,5 h. Nakon toga reakcijska je smjesa obrađena dodatkom vode (20 ml) te je dodan etil-acetat (10 ml), sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta etil-acetatom (2×10 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt profiltriran je preko stupca silika gela (*silika-plug*) uz dietil-eter kao eluens. Dobiveno je 1,06 g (84%) čistog spoja **P10** u obliku blijedožutog ulja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)



### 3.11. Sinteza 1-(etoksimetoksi)-2-naftaldehida (P11)



U tikvici okrugla dna od 100 ml pod atmosferom argona otopljen je **P10** (1,06 g, 3,77 mmol) u suhom THF-u (40 ml). Dobivena otopina ohlađena je na -78 °C, kroz 15 minuta dokapavan je *n*-BuLi (1,66 ml, 2,5 mol dm<sup>-3</sup>, 4,15 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici 5 minuta te je dodan DMF (437 μl, 5,67 mmol) i smjesa je miješana dok temperatura nije postigla sobnu. U reakcijsku smjesu dodani su voda (30 ml) i dietil-eter (20 ml), sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta dietil-eterom (2×20 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je otopina nanesa na stupac silikagela. Produkt je eluiran s kolone DCM-om. Dobiveno je 694 mg (64%) čistog spoja u obliku bezbojnog ulja.

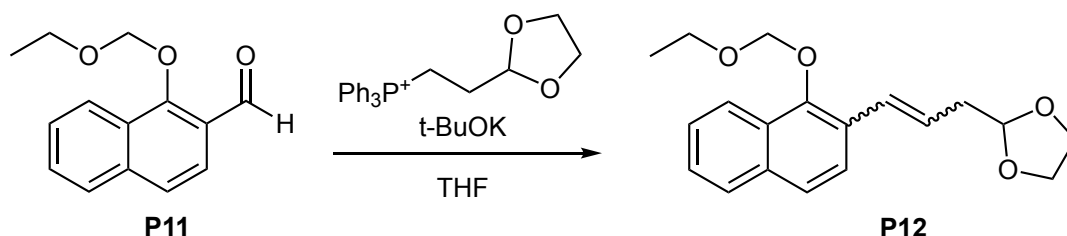
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 10,53 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,88 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 190,48, 159,45, 138,03, 129,31, 128,35, 128,12, 126,88, 125,84, 124,93, 123,57, 122,67, 100,40, 66,50, 15,06

**IR** ν/cm<sup>-1</sup>: 3060,4, 2977,3, 2882,5, 1671,1, 1628,1, 1372,0, 1227,6, 1054,6, 912,0, 615,2

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> – izračunato [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> – 231,1021, pronađeno 231,1016.

### 3.12. Sinteza 2-(3-(1-(etoksimetoksi)naftalen-2-il)alil)-1,3-dioksolana (P12)



U tikvici okrugla dna od 25 ml pod atmosferom argona otopljen je (2-(1,3-dioksolan-2-il)etil)trifenilfosfonijev bromid (549 mg, 1,95 mmol) u suhom THF-u (2,8 ml). Kroz 55 minuta dokapavan je t-BuOK (2,75 ml, 1,0 mol dm<sup>-3</sup>, 2,75 mmol). Reakcijska je smjesa miješana na magnetskoj miješalici 30 minuta te je dodan **P11** (549, 2,38 mmol) otopljen u suhom THF-u (2,8 ml). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici 24 h. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena otopina amonijeva klorida (10 ml) i dietil-eter (5 ml), sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta dietil-eterom (2×5 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (5 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je otopina nanescena na stupac silikagela. Produkt je eluiran s kolone DCM-om. Dobiveno je 179 mg (*E*)-stereoizomera i 53 mg smjese (*E*) i (*Z*)- stereoizomera. U idućem koraku korištene su obje dobivene frakcije spojeva.

Karakterizacija za (*E*) izomer:

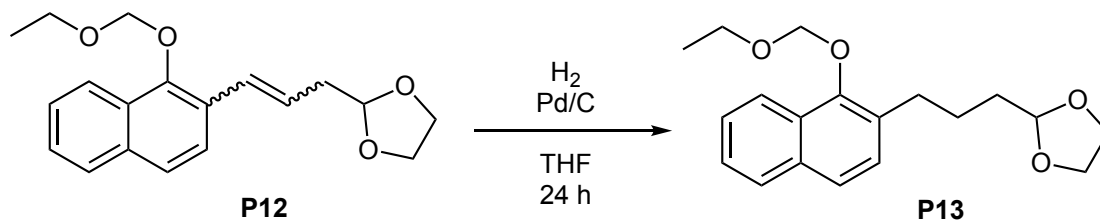
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,99 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 4H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 151,1, 134,1, 128,8, 128,3, 127,9, 127,7, 126,5, 126,1, 126,0, 125,8, 123,6, 122,6, 103,7, 98,5, 65,9, 65,0, 33,8, 15,2

IR ν/cm<sup>-1</sup>: 2975,2, 2882,9, 1358,7, 1132,2, 1052,1, 1022,7, 943,3, 821,6, 759,0

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> – izračunato [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> – 315,1596, pronađeno 315,1590.

### 3.13. Sinteza 2-(3-(1-(etoksimetoksi)naftalen-2-il)propil)-1,3-dioksolana (P13)



U tikvici okrugla dna od 10 ml otopljen je **P12** (179 mg, 0,57 mmol) u THF-u (2,9 ml). U reakcijsku smjesu dodan je Pd/C ( $w = 10\%$ ,  $\sim 10$  mg) te je uklonjen zrak i kroz otopinu je propuhivan vodik. Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici 24 h te je potom profiltrirana preko stupca celita, isprana etil-acetatom i uparena do suhog. Dobiveno je 183 mg spoja **P13** u kvantitativnom iskorištenju u obliku bijelog praha.

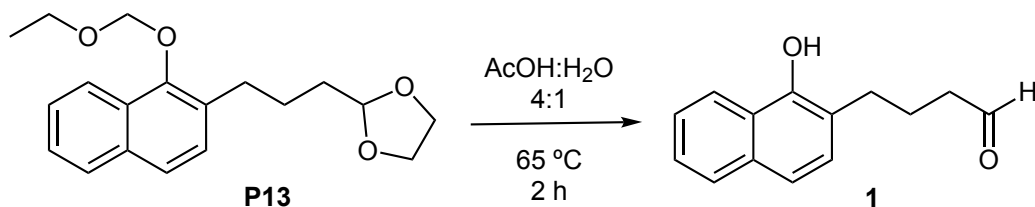
**$^1\text{H NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 8,08 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,90 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,93 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H), 2,90 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 150,8, 133,7, 130,9, 128,5, 128,1, 127,8, 125,9, 125,4, 124,3, 122,2, 104,5, 98,8, 65,8, 64,9, 33,8, 30,0, 25,1, 15,2

**IR**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2948,9, 2877,2, 1367,9, 1131,6, 1044,9, 950,1, 813,7, 749,1

**HRMS** (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  – izračunato  $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4]^+$  – 317,1753, pronađeno 317,1746

### 3.14. Sinteza 4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanala (**1**)



U tikvici okrugla dna od 25 ml otopljen je **P13** (1,00 g, 3,16 mmol) u smjesi vode i octene kiseline (15,8 ml, 1 : 4). Reakcijska smjesa zagrijana je na 65 °C te je miješana na magnetskoj miješalici 2 sata. Reakcijska smjesa je ohlađena te je dodana zasićena otopina NaHCO<sub>3</sub> do neutralne pH vrijednosti. Sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje, dodan je dietil-eter (50 ml) i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je još dva puta dietil-eterom (2 × 50 mL), organski su ekstrakti spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltrirani preko vate i upareni do suhog. Sirovi produkt (804 mg) otopljen je u DCM-u te je otopina nanesa na stupac silikagela. Produkt je eluiran s kolone DCM-om. Dobiveno je 496 mg (73%) čistog spoja **1** u obliku bezbojne uljaste tekućine.

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 9,85 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 204,3, 149,4, 133,6, 128,1, 127,5, 125,6, 125,2, 124,9, 121,6, 120,0, 119,9, 42,6, 29,3, 22,3

**IR** *v*/cm<sup>-1</sup>: 3405,7, 3053,3, 2926,1, 1709,6, 1574,0, 1387,5, 1267,0, 1232,5, 1083,1, 1035,0, 807,2, 747,6

**HRMS** (ESI) *m/z* [M-H]<sup>-</sup> – izračunato [C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>]<sup>-</sup> – 213,0916, pronađeno 213,0937.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

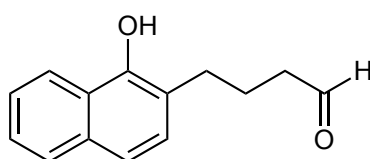
### 4.1. Uvod

Cilj ovog rada bio je sintetizirati supstituirani  $\alpha$ -naftol s alifatskim aldehidnim lancem u  $\beta$ -položaju, odnosno 4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanal (**1**). Ovaj spoj priređen je u svrhu istraživanja asimetrične katalize spirociklizacije. Sama sinteza navedenog spoja pokazala se netrivialnom te je ispitano nekoliko različitih sintetskih puteva.

Primarni plan sinteze uključivao je Frieseovu pregradnju monoestera sukcininske kiseline i  $\alpha$ -naftola kako bi se dobila 1-oksobutanska kiselina vezana na  $\beta$ -poziciju  $\alpha$ -naftola. Redukcijom keto skupine i karboksilne kiseline te naknadnom oksidacijom dobivenog alifatskog alkohola trebao se dobiti željeni spoj. Međutim, uočen je problem prilikom uklanjanja zaštitne skupine s naftola.

Daljnji pristup uključivao je sintezu supstituiranog naftilacetaldehida te elongaciju bočnog lanca s dva ugljikova atoma koristeći Wittigovu reakciju. U ovom pristupu problem se pojavio u samom koraku Wittigove reakcije gdje je došlo do deprotoniranja  $\alpha$ -ugljikovog atoma na alifatskom lancu što je rezultiralo smjesom produkata.

Konačni pristup bila je elongacija supstituiranog naftaldehida s tri ugljikova atoma koristeći Wittigovu reakciju. Ovim pristupom uspješno je sintetiziran željeni spoj **1** (slika 6).



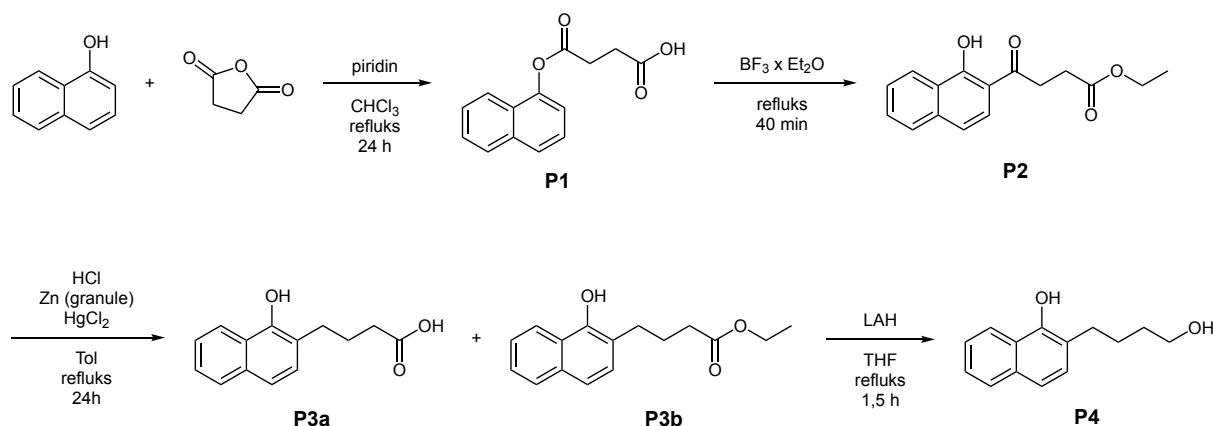
Slika 6. Strukturna formula spoja **1**

### 4.2. Sinteza preko estera sukcininske kiseline

Prvi pristup sintezi spoja **1** (shema 6) bila je priprava spoja **P1**, koji je pripremljen iz sukcinanhidrida i  $\alpha$ -naftola uz piridin kao bazu te kloroform kao otapalo. Prekristalizacija spoja **P1** pokazala se kao dobra metoda pročišćavanja te je dobiveni monoester preveden u spoj **P2** Friesovom pregradnjom uz borov trifluorid dietileterat. U ovoj reakciji uz pregradnju došlo je

i do esterifikacije slobodne karboksilne skupine. Iako Friesova pregradnja može dati *ortho* i *para* supstituirane produkte, u ovom je slučaju temperaturnom kontrolom reakcija usmjerena prema nastanku *ortho* produkta. Spoj **P2** pročišćen je kolonskom kromatografijom. Friesova pregradnja također je isprobana uz koncentriranu sumpornu, odnosno, trifluormetansulfonsku kiselinu u etanolu kao otapalu što nije dovelo do sinteze željenog spoja. Naime u navedenim uvjetima došlo je do hidrolize naftalnog estera sukcininske kiseline te je nastali  $\alpha$ -naftol reagirao s etanolom uz kiselinu kao katalizator što je rezultiralo nastankom etera, odnosno 1-etoksinaftalena.

Clemmensenovom redukcijom  $\delta$ -keto skupine spoja **P2** uz klorovodičnu kiselinu, cink u granulama i katalitičku količinu živina (II) klorida u toluenu kao otapalu dobivena je smjesa karboksilne kiseline **P3a** i etilnog estera **P3b**. Smjesa spojeva je bez pročišćavanja podvrgnuta daljnjoj redukciji u kojoj etilni ester reagira u istim uvjetima kao i karboksilna kiselina zbog čega pročišćavanje smjese nije bilo potrebno. Naime, smjesa spojeva **P3a** i **P3b** je u redukciji s litijevim tetrahidridoaluminatom u THF-u kao otapalu prevedena u spoj **P4**.

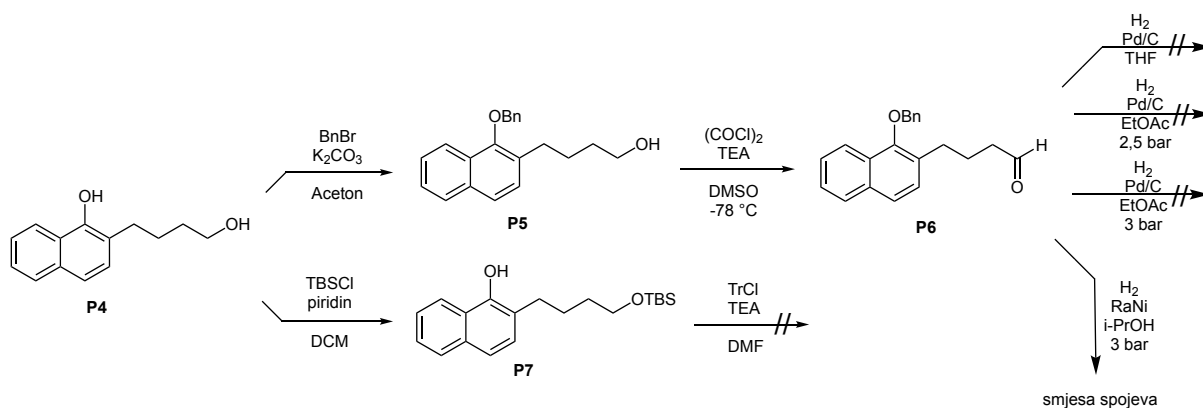


**Shema 6.** Shematski prikaz sintetskog puta do spoja **P4**

Iz spoja **P4** nastavljen je sintetski put prema ciljnoj molekuli u dva smjera (shema 7). Primarna ideja bila je pripremiti spoj sa zaštićenim naftolom i oksidirati hidroksilnu skupinu bočnog lanca do alifatskog aldehida te potom ukloniti zaštitu s naftola. Zaštićeni spoj **P5** pripremljen je dodatkom benzil-bromida uz kalijev karbonat kao bazu u otopinu spoja **P4** u acetonu. Nadalje, spoj **P5** koji ima benzilnu zaštitu na naftolu, Swernovom je oksidacijom uz oksalil-klorid i trietilamin kao bazu u DMSO-u pri  $-78^\circ\text{C}$  preveden u spoj **P6** odnosno supstituirani naftol s alifatskim aldehidnim lancem zaštićen benzilnom skupinom. Posljednji korak bio je uklanjanje benzilne zaštite s naftola. Prvi pokušaj uklanjanja zaštite bilo je

katalitičkim hidrogeniranjem pri povišenom i atmosferskom tlaku, međutim iznenađujuće niti jedan pristup nije doveo do željenog spoja. Naime, hidrogeniranje uz Pd/C pri navedenim uvjetima u shemi 7 nije dovelo do reakcije, te je potom primijenjen Raney Ni kao katalizator, kojim je uspješno skinuta benzilna zaštita, no uz njegovo korištenje došlo je do hidrogeniranja jednog od benzenskih prstena naftalena kao i alifatskog aldehida.

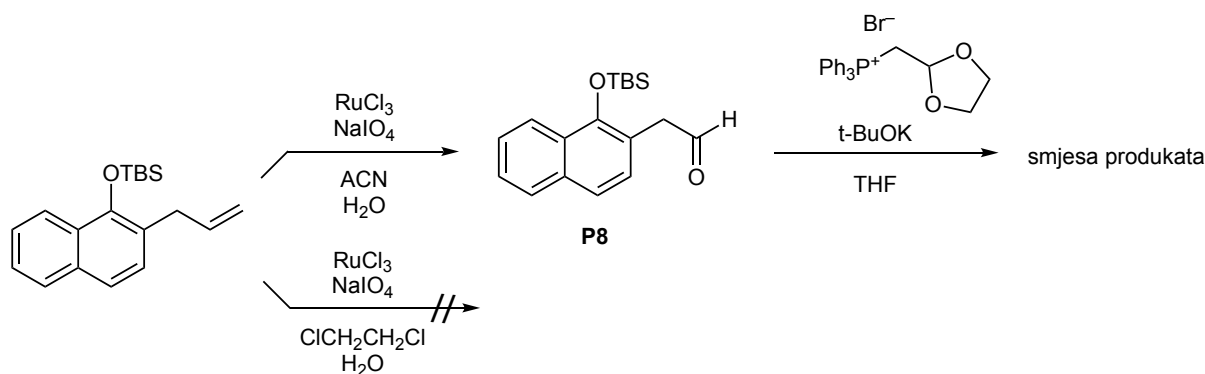
Drugom smjeru pristupljeno je s korišenjem nove zaštitne skupine (shema 7). Spoj **P7** pripremljen je reakcijom spoja **P4** i TBSCl uz piridin kao bazu u DCM-u. Očekivano je bilo da će zaštitna skupina TBS selektivno zaštititi hidroksilnu skupinu na naftolu. Međutim, zaštita se vezala na neželjeni alifatski primarni alkohol, umjesto na željeni naftol. Iz NMR spektra nije bilo odmah jasno koja je hidroksilna skupina zaštićena. Kako bi se potvrdila lokacija TBS-a, spoj **P7** podvrgnut je reakciji s DMP-om u DCM-u te je analiza NMR spektra nakon reakcije pokazala da nije formiran alifatski aldehyd, što bi se očekivalo ako je alifatski alkohol bio nezaštićen. Umjesto toga NMR spektar ukazivao je na oksidaciju naftola što je potvrdilo da je alifatski alkohol bio zaštićen TBS skupinom. Kako bi se pokušao riješiti ovaj problem, sljedeći korak bio je zaštititi naftol tritilnom zaštitom, dok bi se u sljedećem koraku selektivno skinula TBS zaštita s alifatskog alkohola. Spoj **P7** tretiran je s tritil-kloridom i trietilaminom kao bazom u DMF-u. Navedena reakcija nije dala produkt te je ovaj sintetski put napušten.



**Shema 7.** Shematski prikaz sintetskog puta do spoja **P7**

### 4.3. Elongacija supstituiranog naftilacetaldehida s dva ugljikova atoma

Sljedeći pristup temeljio se na sintezi supstituiranog naftilacetaldehida te elongaciji bočnog lanca s dva ugljikova atoma (shema 8). Iz naftola s TBS zaštitom i propilenskom skupinom u  $\beta$ -položaju, odnosno iz ((2-alilnaftalen-1-il)oksi)(*tert*-butil)dimetilsilana, koji je dobiven prema literaturno poznatom propisu<sup>23</sup>, potrebno je bilo nadograditi još dva ugljikova atoma na alifatski lanac. Oksidativnim cijepanjem olefina s natrijevim perjodatom i rutenijevim (III) kloridom kao katalizatorom u smjesi ACN-a i vode dobiven je spoj **P8**, dok ista reakcija u smjesi 1,2-dikloretana i vode nije bila uspješna. Idući korak bila je Wittigova reakcija u kojoj je aldehid **P8** tretiran *t*-BuOK kao bazom i Wittigovim reagensom s dva ugljikova atoma u THF-u kao otapalu. Problem je nastao jer je *t*-BuOK deprotonirao  $\alpha$ -ugljikov atom na alifatskom lancu naftalena, stvarajući nukleofil koji je reagirao s Wittigovim reagensom. To je rezultiralo smjesom raznih produkata, ali nije bilo naznake željenog produkta Wittigove reakcije.

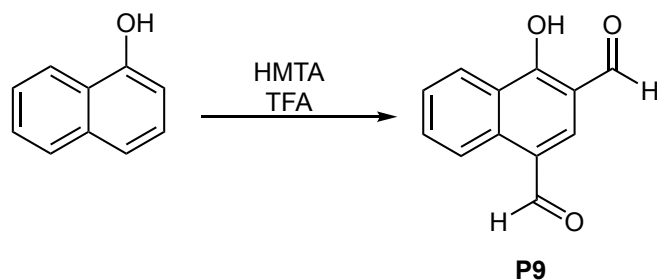


Shema 8. Shematski prikaz sintetskog puta do spoja **P8**

### 4.4. Elongacija supstituiranog naftaldehida s tri ugljikova atoma

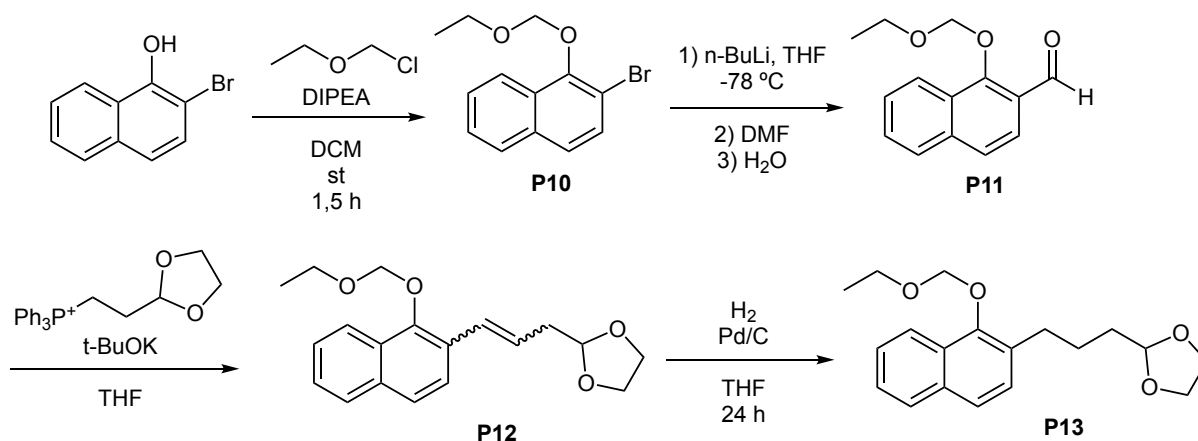
Idući pristup temeljio se na elongaciji supstituiranog naftaldehida s tri ugljikova atoma, odnosno naftolu s formilnom skupinom u  $\alpha$ -položaju potrebno je bilo nadograditi još tri ugljikova atoma na alifatskom lancu. Ovim pristupom izbjegle bi se sporedne reakcije uočene u prijašnjem pokušaju jer u ovome slučaju prekursor nema dostupan  $\alpha$ -proton. Prvi korak bila je sinteza aldehida **P11**, koji se planirao dobiti Duffovom reakcijom formilacije naftola s HMTA-om u TFA (shema 9). Međutim, iz NMR spektra bilo je vidljivo kako nije dobiven željeni spoj, već spoj **P9**, odnosno naftol formiliran na položajima 2 i 4. Željeni naftaldehid bilo je potrebno prirediti alternativnim sintetskim putem.





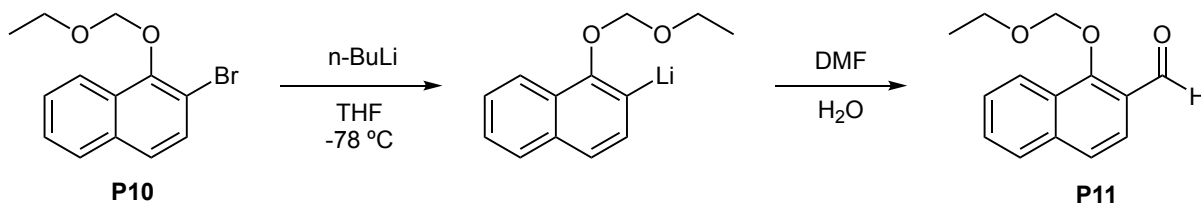
**Shema 9.** Shematski prikaz reakcije dobivanja spoja **P9**

U trećem pristupu (shema 10) sinteza je započela s 2-bromnaft-1-olom, koji je prvo zaštićen EOM skupinom s etil-klormetil eterom i DIPEA-om kao bazom u DCM-u čime je dobiven spoj **P10**.



**Shema 10.** Shematski prikaz sintetskog puta do spoja **P13**

EOM zaštita korištena je zbog lakog uklanjanja i stabilizacije organolitijeva intermedijera u idućem koraku. Naime, spoj **P10** reakcijom litij-halogen izmjene formiliran je na položaju  $\beta$ . Reakcija formilacije provedena je s *n*-BuLi, kako bi se formirao organolitijev međuprodukt koji je u reakciji s DMF-om dao spoj **P11** (shema 11).



**Shema 11.** Prikaz reakcije litij-halogen izmjene

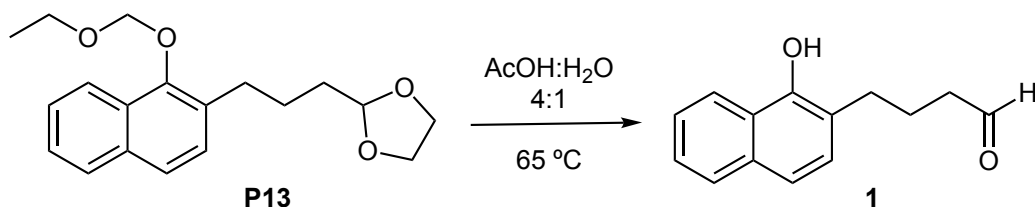
Sljedeći korak bila je Wittigova reakcija kojom su se uvela tri dodatna ugljikova atoma u alifatski lanac. Naime u reakciji spoja **P11** s Wittigovim reagensom uz *t*-BuOK kao bazu u THF-u kao otapalu dobiven je  $\beta$ ,  $\gamma$ -nezasićeni acetal **P12**. Pritom je nastala smjesa (*E*)-**P12** i (*Z*)-**P12** izomera spoja koja je uspješno razdvojena kolonskom kromatografijom. Većinski je nastao (*E*)-**P12** (87%) što je i očekivano zbog toga što je on sterički povoljniji od (*Z*)-**P12** (13%). Hidrogeniranjem dobivene smjese spojeva uz Pd/C kao katalizator u THF-u kao otapalu dobiven je spoj **P13**. Stereokemija spoja **P12** nije bila bitna za reakciju hidrogeniranja zbog uklanjanja dvostruke veze u sljedećem koraku.

Nakon sinteze spoja **P13** bilo je potrebno ukloniti zaštitne skupine, etoksimetilnu skupinu s naftola te acetalnu zaštitu s aldehida. Isprobani su različiti pristupi deprotekcije, pri čemu je prvi pokušaj bio kisela hidroliza s koncentriranom klorovodičnom kiselinom u acetonu pri sobnoj temperaturi. Iako je nakon obrade masa sirove smjese odgovarala očekivanoj, nakon kolonske kromatografije izolirana je samo mala količina željenog spoja s iskorištenjem od 17%.

Sljedeći pristup uključivao je reakciju spoja **P13** s cerijevim amonijevim nitratom u smjesi acetonitrila i boratnog pufera (pH = 8, 1:1). Analizom NMR spektra zaključeno je da reakcija nije bila uspješna te da nije dobiven željeni produkt **1**.

Nadalje je isproban pristup u kojem je deprotekcija izvedena reakcijom spoja **P13** s tioureom u smjesi etanola i vode (1:1) zagrijavanjem uz refluks. Analizom NMR spektra zaključeno je kako je nastala smjesa produkata, od kojih je spoj **1** bio prisutan u vrlo malim količinama, dok je ostatak smjese sačinjavao spoj koji je zadržao acetalnu zaštitu.

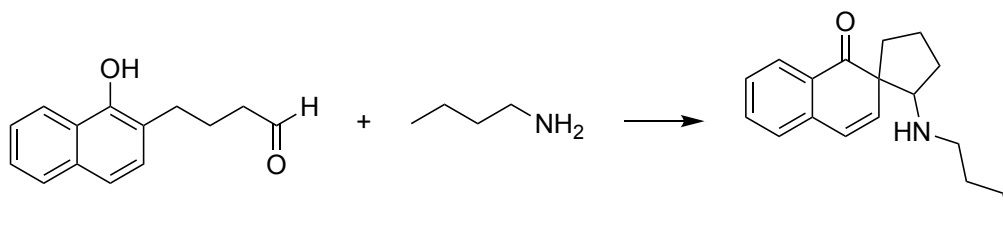
Na kraju je isprobana smjesa koncentrirane octene kiseline i vode (4:1) uz zagrijavanje na 65 °C tijekom 1 h. Iz sirove smjese bilo je vidljivo kako je nastalo 78% spoja **1** te je ostatak do 100% bio spoj s jednom preostalom zaštitom. Kromatografijom na koloni odvojen je čisti spoj **1**. Reakcijski uvjeti su potom optimizirani produljenjem vremena reakcije na 1,5 h, što je rezultiralo povećanjem iskorištenja na 94% (shema 12).



Shema 12. Shematski prikaz deprotekcije spoja **P13**

## 4.5. Intramolekulska spiro ciklizacija

Razvoj OCADA intramolekulskih spirociklizacija proveden je na skali od 10 mg spoja **1** te je u svakoj provedenoj reakciji korišteno 1,2 ekvivalenta butilamina (shema 13). Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom i NMR spektroskopijom.



Shema 13. Shematski prikaz reakcije spiro ciklizacije

U tablici 1 prikazane su preliminarne reakcije spirociklizacije. Prva reakcija (reakcija 1) aldehida **1** i butilamina provedena je uz *para*-toluensulfonsku kiselinu kao akiralan katalizator u DCM-u te je reakcijska smjesa miješana 48 h pri sobnoj temperaturi. Tankoslojnom kromatografijom pokazalo se kako je sav supstrat izreagirao te su bile prisutne dvije nove mrlje manjeg  $R_f$  od početnog aldehida i jedna mrlja slabog intenziteta većeg  $R_f$  od aldehida. Iz protonskog NMR spektra zaključeno je kako prva mrlja ukazuje na imin, dok NMR spektar drugog spoja ukazuje na nastanak novog produkta koji nije produkt spirociklizacije već intermolekulske kondenzacije što je potvrdio i maseni spektar, ali je bilo teško odrediti njegovu točnu strukturu.

Druga reakcija (reakcija 2) aldehida **1** s butilaminom provedena je bez prisutnosti katalizatora u toluenu. Reakcijska smjesa miješana je 24 h pri temperaturi od 80 °C. Tankoslojnom kromatografijom utvrđeno je da većina početnog supstrata nije izreagirala te je uz mrlju početnog aldehida bila i mrlja slabog intenziteta većeg  $R_f$ , kao u reakciji 1.

Treća reakcija (reakcija 3) aldehida **1** s butilaminom provedena je uz *para*-toluensulfonsku kiselinu kao neasimetričan katalizator u toluenu kao otapalu te je reakcijska smjesa miješana 24 h pri temperaturi od 80 °C. Tankoslojnom kromatografijom utvrđeno je da je izreagiralo više početnog supstrata nego u reakciji 2 te je primijećeno kako je nastala kompleksna smjesa.

Tablica 1. Prikaz provedenih reakcija spiro ciklizacije u različitim uvjetima

Reakcija	Aldehid	Amin	Kiselina	Otapalo	$\theta$ / °C	$t$ / h
1	1.0 eq	1.2 eq	<i>p</i> -TsOHxH <sub>2</sub> O (1.0 eq)	DCM	st	48
2	1.0 eq	1.2 eq	-	Tol	80	24
3	1.0 eq	1.2 eq	<i>p</i> -TsOHxH <sub>2</sub> O (1.0 eq)	Tol	80	24

Iz NMR spektara reakcijskih smjesa bilo je moguće zaključiti kako željeni tok reakcije ometa slobodni *para*-položaj aromatskog prstena u odnosu na hidroksilnu skupinu te se reakcija događa na tom ugljikovom atomu. Iz tog razloga bilo je potrebno pripremiti derivat početnog spoja **1** koji ima fenilnu skupinu u *para*-položaju (spoj **2**) kako bi se onemogućila reaktivnost tog ugljikovog atoma. Daljnja istraživanja biti će usmjerena prema sintezi tog spoja kroz uvođenje dodatnog fenila na *para*-položaj naftola Suzukijevom reakcijom te razvoj OCADA intramolekulskih spirociklizacija uz korištenje asimetričnih kiselina.

## 5. ZAKLJUČAK

Pripravi spoja **1** pristupljeno je kroz tri sintetska puta. Prvi pristup uključivao je sintezu preko estera sukcininske kiseline koji je Friesovom pregradnjom preveden u prekursor za sintezu spoja **1**. Problem se javio u koraku uklanjanja zaštitnih skupina te je pristupljeno idućem sintetskom putu. Elongacijom supstituiranog naftilacetaldehida s dva ugljikova atoma također nije uspješno dobiven željeni aldehid **1** zbog deprotoniranja alifatskog lanca derivata  $\alpha$ -naftola koji je u Wittigovoj reakciji doveo do smjese spojeva. Ciljani spoj **1** dobiven je elongacijom supstituiranog naftaldehida s tri ugljikova atoma Wittigovom reakcijom. Dobivenom produktu su uklonjene EOM i dioksolanska zaštita smjesom octene kiseline i vode.

Pokušaji intramolekulske spirociklizacije sa spojem **1** i butilaminom nisu bili uspješni zbog slobodnog *para*-položaja koji interferira u reakciji i onemogućuje spirociklizaciju te dolazi do intramolekulske kondenzacije.

U budućim istraživanjima plan je razviti metodologiju sinteze spoja **2** te ispitati njegovu reaktivnost u OCADA intramolekulskim spirociklizacijama.

## 6. ZAHVALE

Prije svega, želim se neizmjereno zahvaliti docentu Nikoli Cindri na pruženoj prilici da, nakon tolikih godina škrabanja struktura po papiru, konačno mogu te spojeve ubaciti u tikvicu. Hvala na svemu što ste me naučili, od najmanjih sitnica poput pranja suđa na *organski* način do baratanja s aparaturama i uređajima s kojima se vjerojatno još dugo ne bih susreo da nisam došao u labos 305A. Da ne dužim, upravo zahvaljujući Vama, želja da se bavim organskom kemijom dodatno je potvrđena i zapečaćena.

Veliko hvala asistentu Gregoru koji je uvijek uskočio kad je trebalo i štošta naučio nas *studente*. Također bih se zahvalio tehničarkama Marini i Andreji koje su uvijek donijele ugodnu atmosferu i nasmijale me i u najtežim trenucima. Bezbroy puta hvala Antoniu, koji je učinio svaki trenutak u labosu sretnijim i zabavnijim. Hvala ti na svim razgovorima, savjetima i dubokoumnim raspravama dok je *tekla* kolona.

Želim se zahvaliti svim prijateljima, koji su bili tu uz mene, gurali me naprijed i učinili mi studij Kemije nezaboravnim periodom u životu.

Na samom kraju, želim se zahvaliti onima koji su tu od samog početka, mojoj obitelji. Hvala vam zbog apsolutno svega!

## 7. LITERATURNI IZVORI

1. G.P. Moss, *Pure and Applied Chemistry* **71** (1999) 531–558.
2. R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1060–1074.
3. N. Ogawa, Y. Yamaoka, H. Takikawa, K. Takasu, *Org Lett* **21** (2019) 7563–7567.
4. N.P. Grigoryan, *Russian Journal of Organic Chemistry* **53** (2017) 103–108.
5. T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S.B. Caemmerer, Y. Kita, *Angewandte Chemie International Edition* **47** (2008) 3787–3790.
6. M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angewandte Chemie International Edition* **49** (2010) 2175–2177.
7. A. Rudolph, P.H. Bos, A. Meetsma, A.J. Minnaard, B.L. Feringa, *Angewandte Chemie International Edition* **50** (2011) 5834–5838.
8. T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J Am Chem Soc* **135** (2013) 4558–4566.
9. M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angewandte Chemie International Edition* **52** (2013) 9215–9218.
10. S.J. Murray, H. Ibrahim, *Chemical Communications* **51** (2015) 2376–2379.
11. R.-Q. Xu, P. Yang, S.-L. You, *Chemical Communications* **53** (2017) 7553–7556.
12. Y. Li, Z. Tang, J. Zhang, L. Liu, *Chemical Communications* **56** (2020) 8202–8205.
13. W.-D. Chu, T.-T. Liang, H. Ni, Z.-H. Dong, Z. Shao, Y. Liu, C.-Y. He, R. Bai, Q.-Z. Liu, *Org Lett* **24** (2022) 4865–4870.
14. A. Amira, H. K'tir, M. Berredjem, N. Aouf, *ChemInform* **45** (2014).
15. H. Miyatake-Ondozabal, A.G.M. Barrett, *Org Lett* **12** (2010) 5573–5575.
16. N. Sotomayor, E. Lete, *Curr Org Chem* **7** (2003) 275–300.
17. W.F. Bailey, J.J. Patricia, *J Organomet Chem* **352** (1988) 1–46.
18. P.A. Byrne, D.G. Gilheany, *Chem Soc Rev* **42** (2013) 6670.
19. P. Farfán, S. Gómez, A. Restrepo, *J Org Chem* **84** (2019) 14644–14658.
20. A.B. Reitz, S.O. Northey, A.D. Jordan, M.S. Mutter, B.E. Maryanoff, *J Org Chem* **51** (1986) 3302–3308.
21. S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, J. Wiley, 2001.

22. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, London, 2012.
23. K. Schünemann, D.P. Furkert, S. Connelly, J.D. Fraser, J. Sperry, M.A. Brimble, *European J Org Chem* **2014** (2014) 122–128.
24. M. Yoshida, M. Higuchi, K. Shishido, *Org Lett* **11** (2009) 4752–4755.
25. K. V. Sashidhara, A. Kumar, M. Kumar, R. Sonkar, G. Bhatia, A.K. Khanna, *Bioorg Med Chem Lett* **20** (2010) 4248–4251.



## 8. SAŽETAK

### SINTEZA NAFTOLNIH PREKURSORA ZA RAZVOJ INTRAMOLEKULSKIH SPIROCIKLIZACIJA

Emanuel Pištan

U okviru ovog rada sintetiziran je prekursor 4-(1-hidroksinaftalen-2-il)butanal (**1**) koji je korišten za razvoj organokatalitičkih asimetričnih dearomativnih (OCADA) intramolekulskih spirociklizacija. Pripremi spoja **1** pristupljeno je kroz tri različita sintetska puta. Prvi je uključivao ester sukcininske kiseline gdje je željeni derivat naftola dobiven Friesovom pregradnjom. Ovaj sintetski put na kraju je napušten zbog problema prilikom uklanjanja zaštitnih skupina. Drugi pristup bio je elongacija supstituiranog naftilacetaldehida s dva ugljikova atoma, koji također nije bio uspješan zbog deprotoniranja neželjenog ugljikovog atoma prilikom Wittigove reakcije. Željeni aldehid **1** dobiven je elongacijom supstituiranog naftaldehida s tri ugljikova atoma pomoću Wittigove reakcije. Intramolekulska spirociklizacija s dobivenim spojem **1** nije bila uspješna zbog slobodnog *para*-položaja u odnosu na fenol koji je interferirao u reakciji te dovodio do neželjene kondenzacije. U budućim istraživanjima, sintetizirat će se derivat spoja **1** s fenilnom skupinom u *para*-položaju te će se istražiti njegova reaktivnost u OCADA intramolekulskoj spirociklizaciji.

Ključne riječi: naftolni derivati, organokataliza, spirociklizacija

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Cindro

## 9. ABSTRACT

### SYNTHESIS OF NAPHTHOL PRECURSORS FOR THE DEVELOPMENT OF INTRAMOLECULAR SPIROCYCLIZATIONS

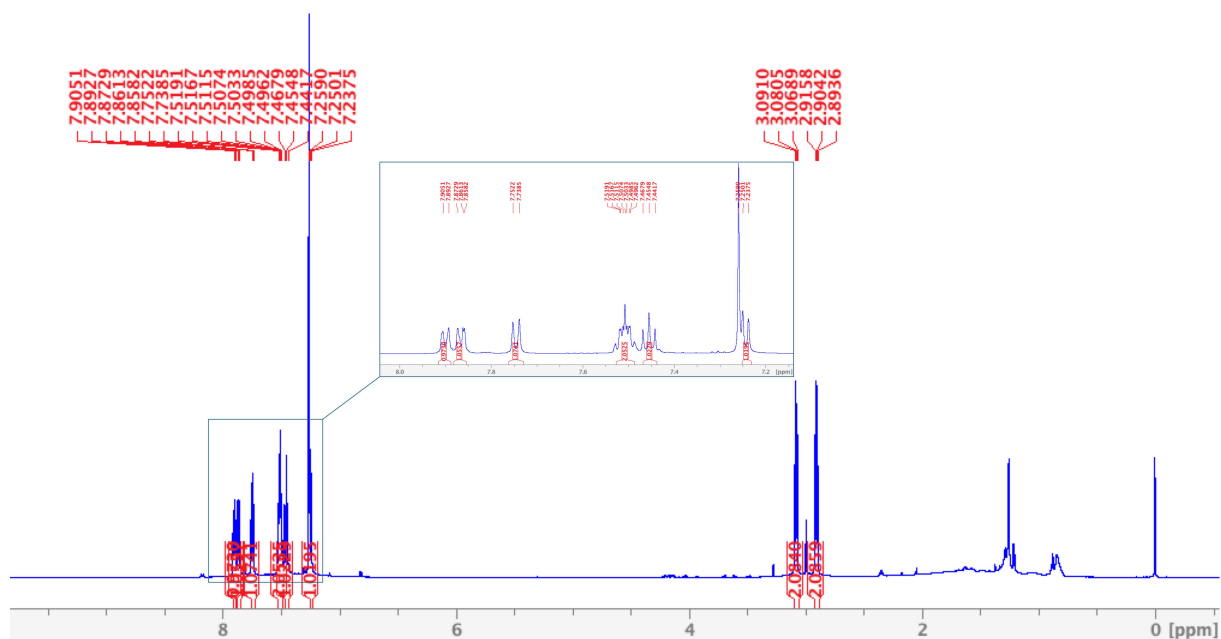
Emanuel Pištan

This study focuses on the synthesis of precursor 4-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)butanal (**1**) which was utilized for the development of organocatalytic asymmetric dearomative (OCADA) intramolecular spirocyclizations. The preparation of compound **1** was approached through three different synthetic routes. The first route involved the synthesis via succinic acid ester, where the desired naphthol derivative was obtained through Fries rearrangement. This synthetic pathway was abandoned due to unsuccessful deprotection steps. The second route involved the elongation of substituted naphthylacetaldehyde with two carbon atoms, which also failed due to deprotonation of the undesirable carbon atom during the Wittig reaction. The desired aldehyde **1** was successfully obtained by elongating substituted naphthaldehyde with three carbon atoms using the Wittig reaction. The intramolecular spirocyclization with the obtained compound **1** was unsuccessful due to the free *para*-position relative to the phenol, which interfered with the reaction and led to undesired condensation. In future research, derivatives of compound **1** with a phenyl group in the *para*-position will be synthesized and their reactivity in OCADA intramolecular spirocyclization will be investigated.

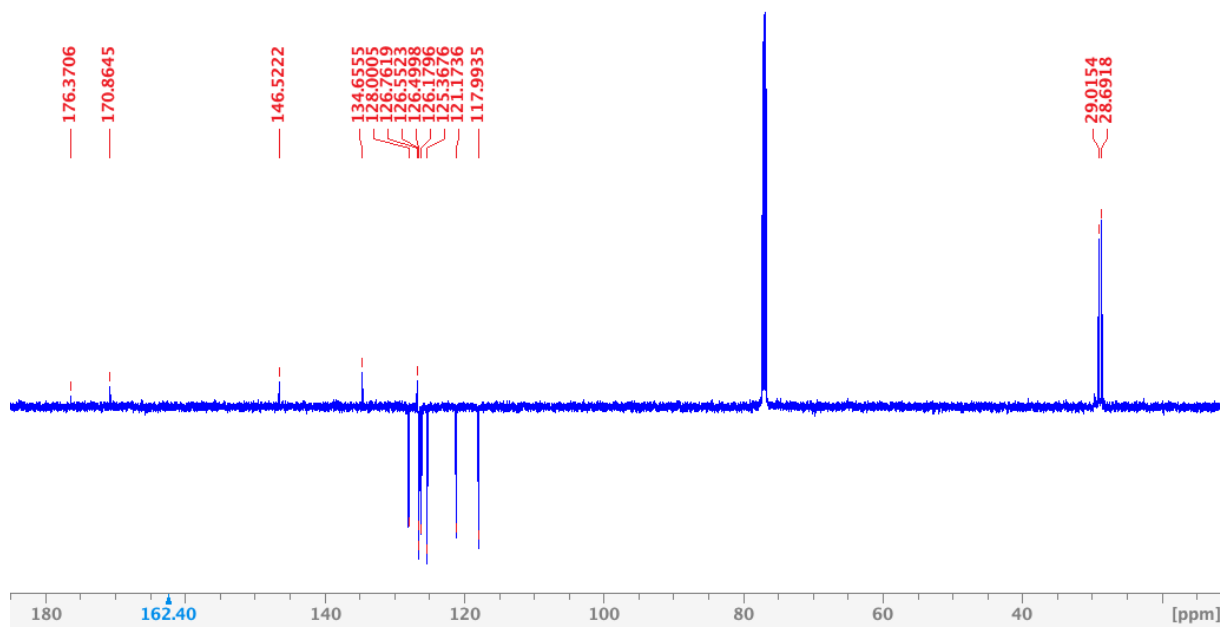
Keywords: naphthol derivatives, organocatalysis, spirocyclization

Mentor: Asst. Prof. Nikola Cindro

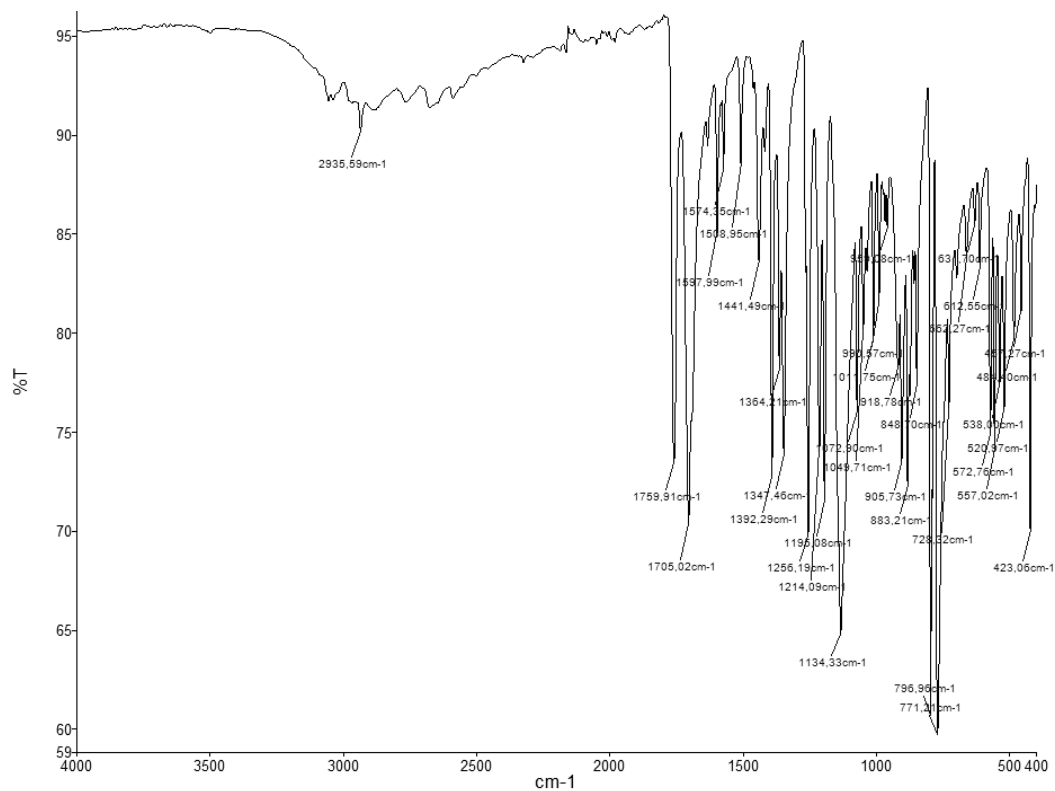
## 10. DODATAK



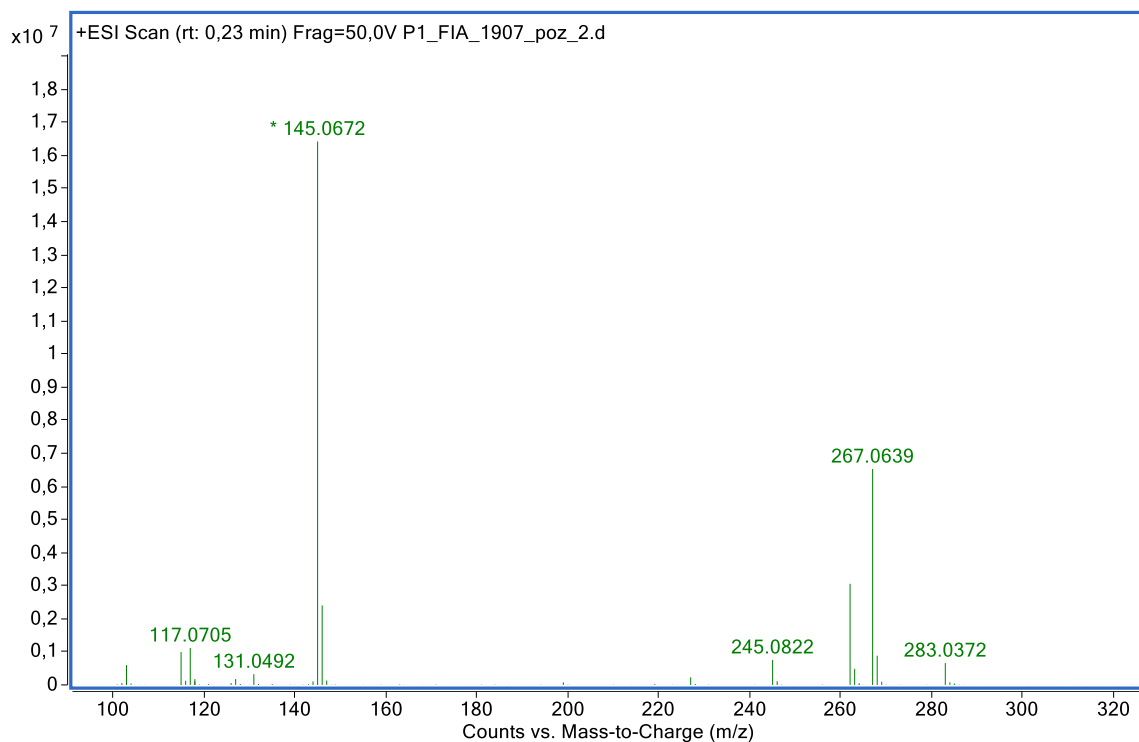
Slika D1. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja P1 u CDCl<sub>3</sub>.



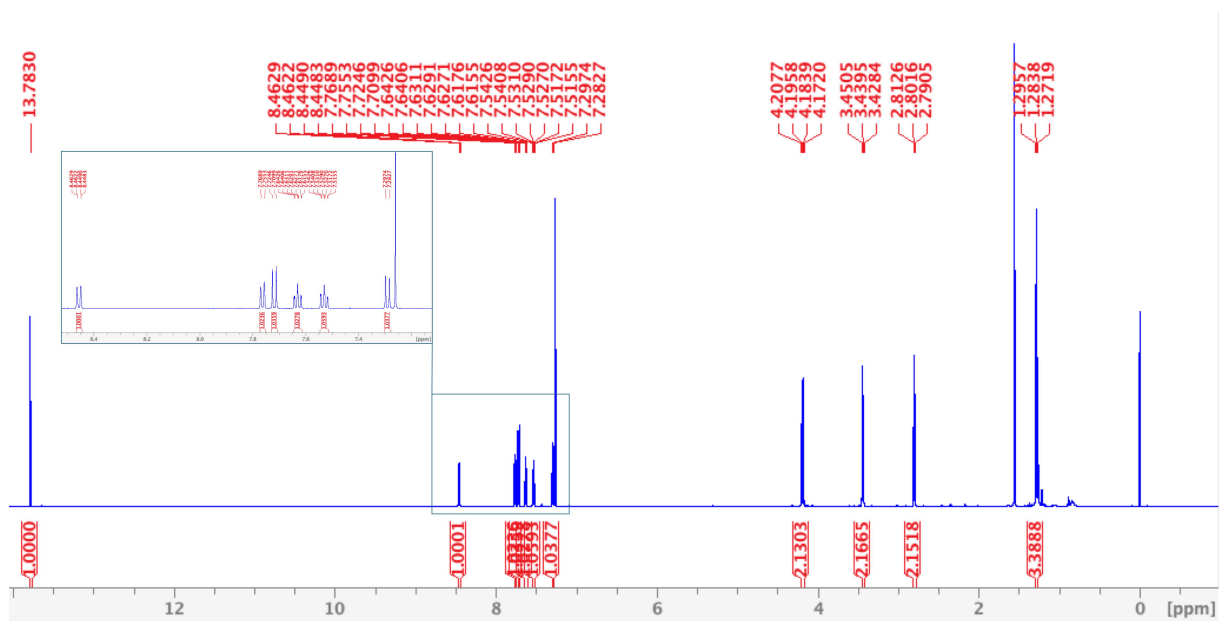
Slika D2. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja P2 u CDCl<sub>3</sub>.



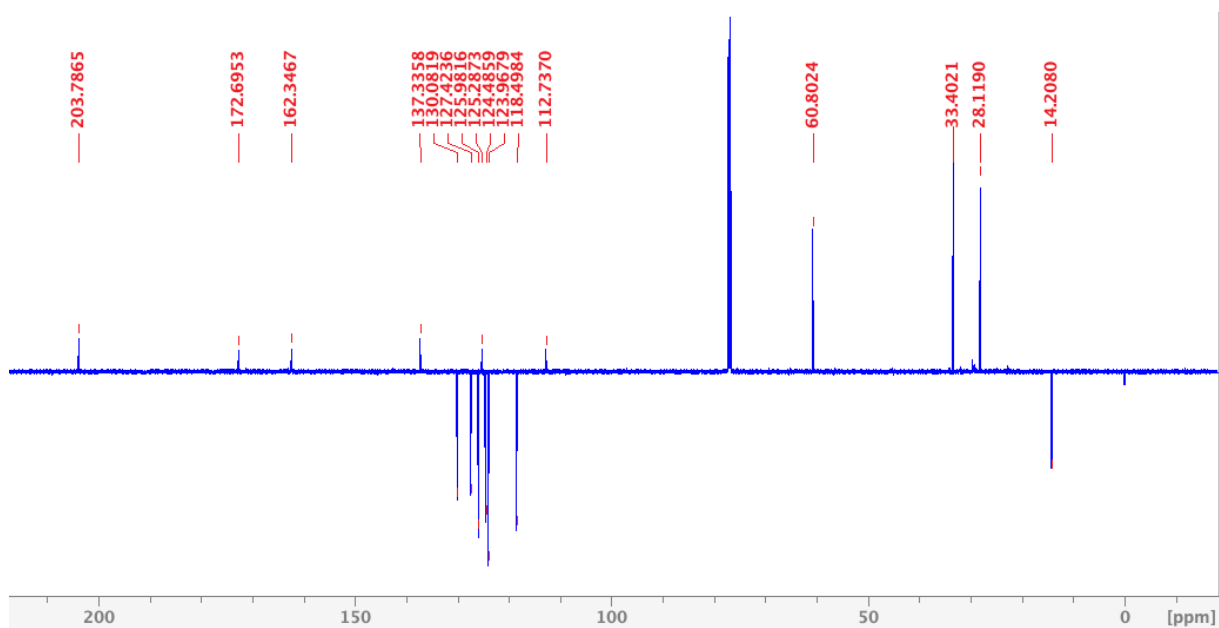
Slika D3. IR spektar spoja P1.



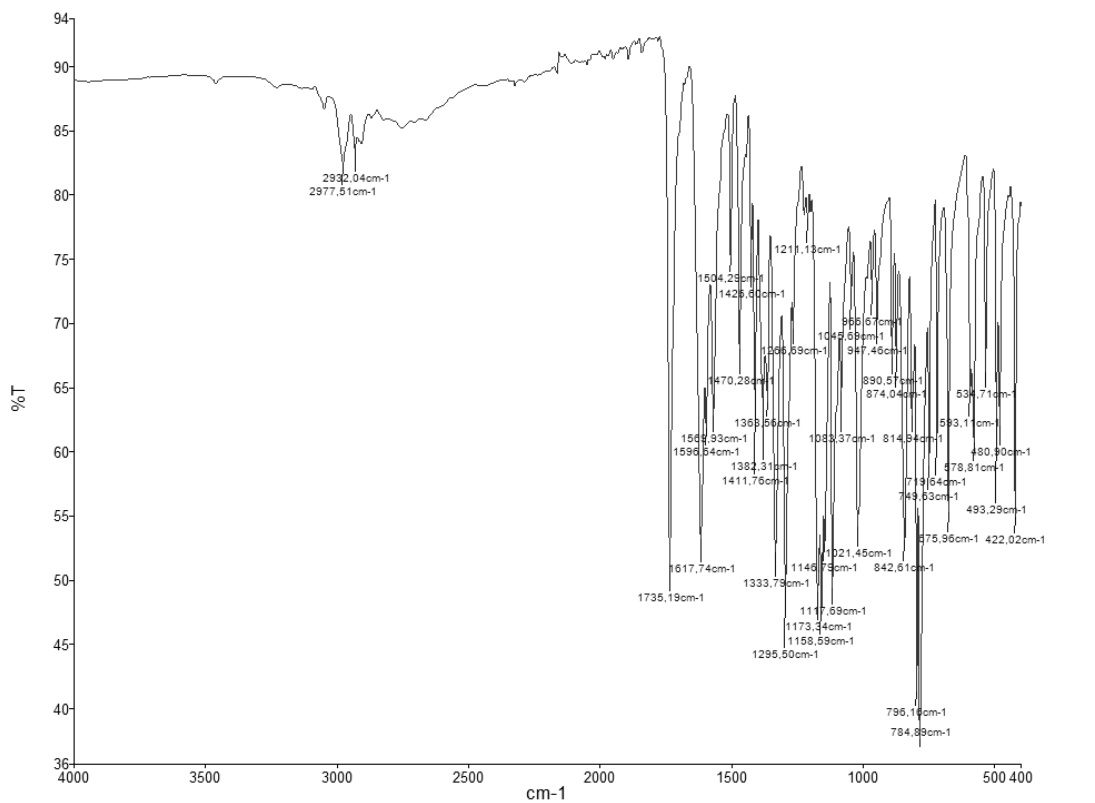
Slika D4. Spektar masa spoja P1.



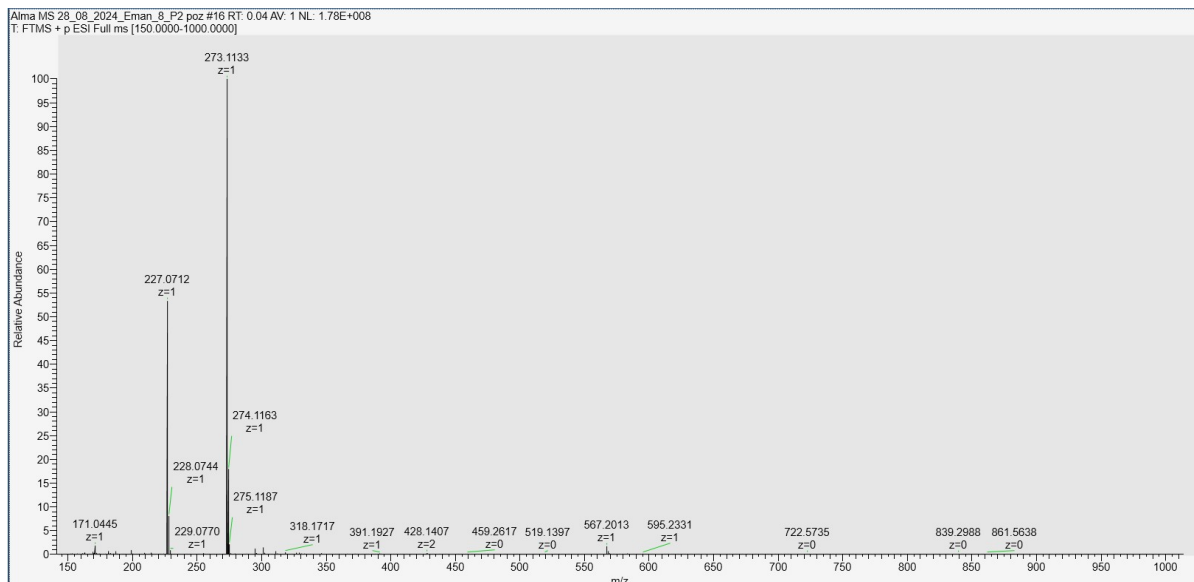
Slika D5.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P2** u  $\text{CDCl}_3$ .



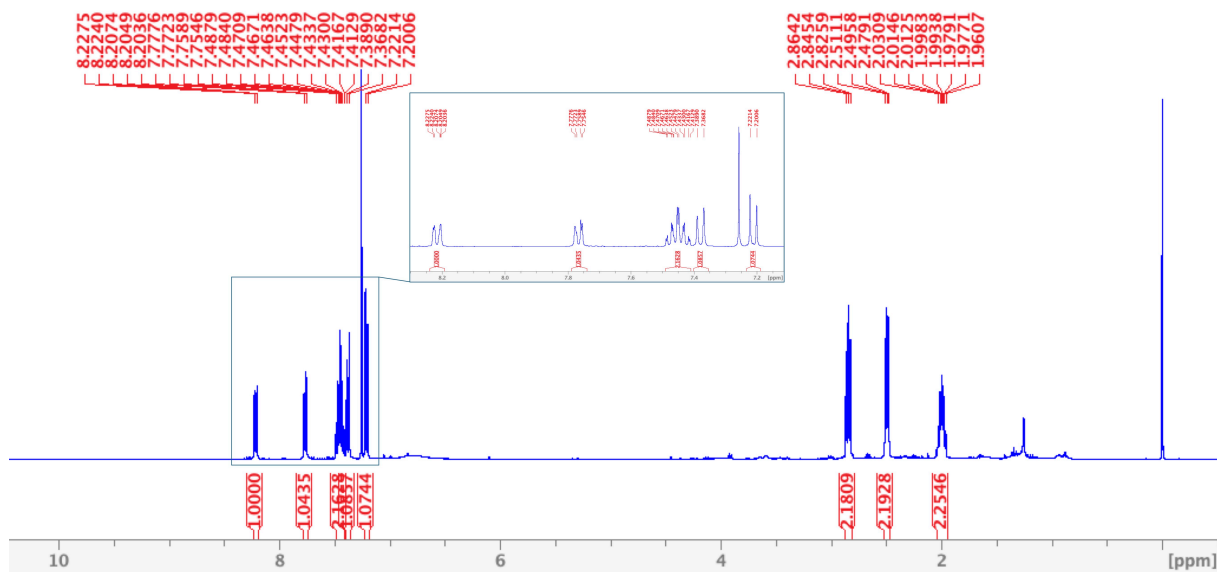
Slika D6.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **P2** u  $\text{CDCl}_3$ .



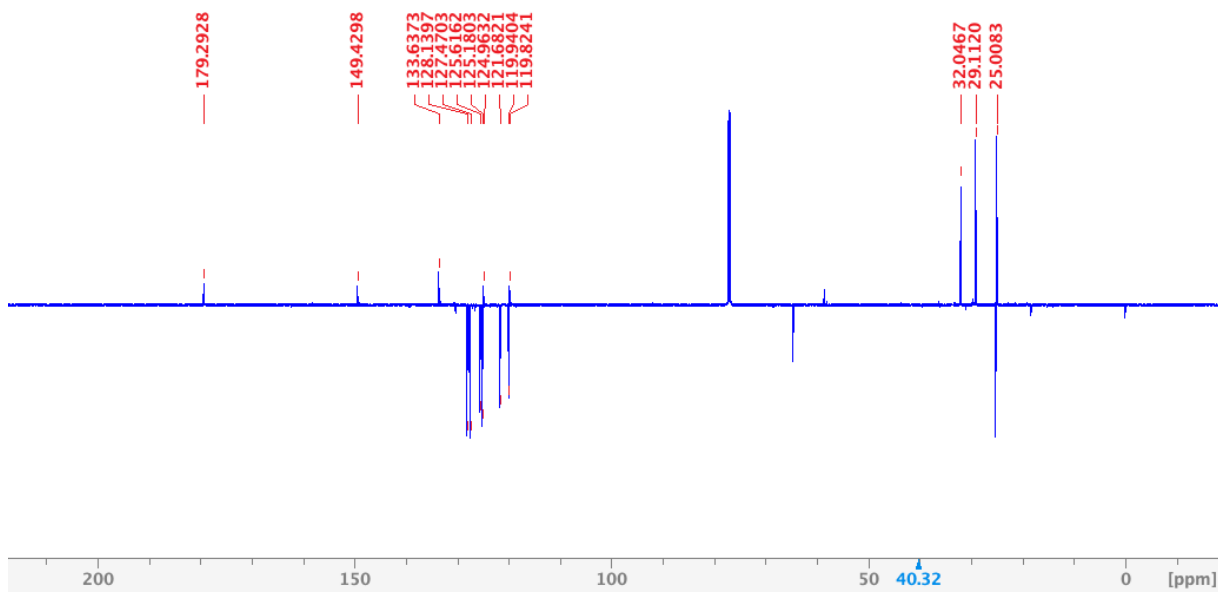
Slika D7. IR spektar spoja P2



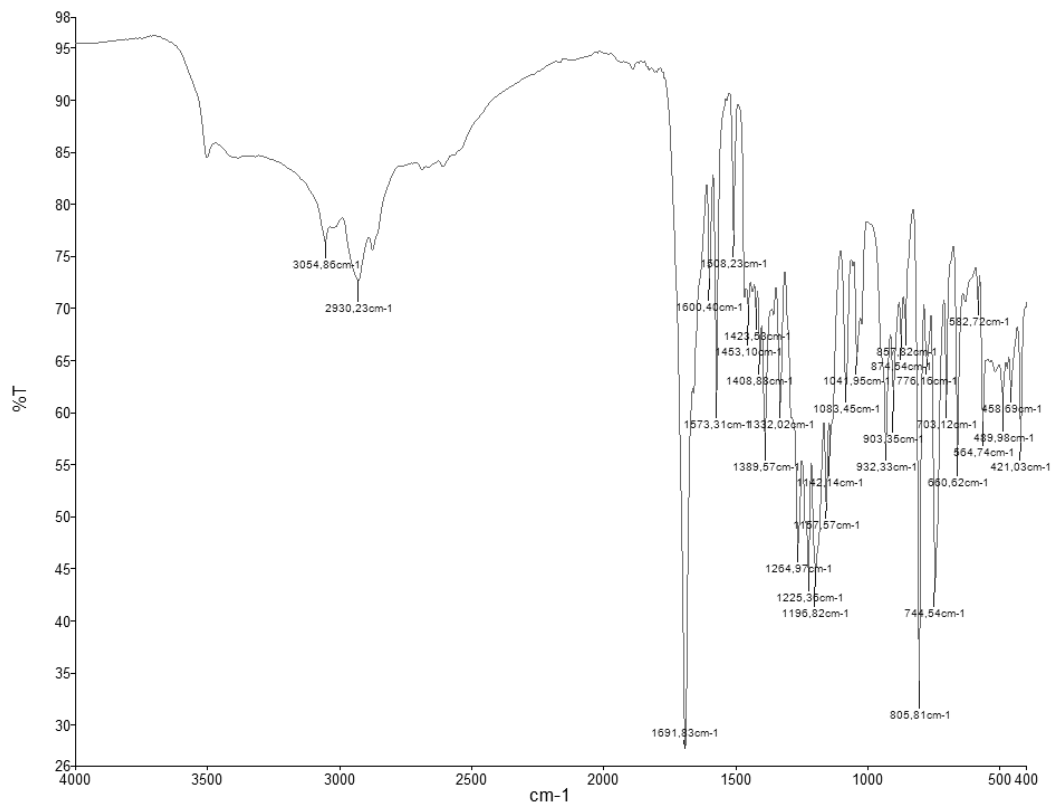
Slika D8. Spektar masa spoja P2.



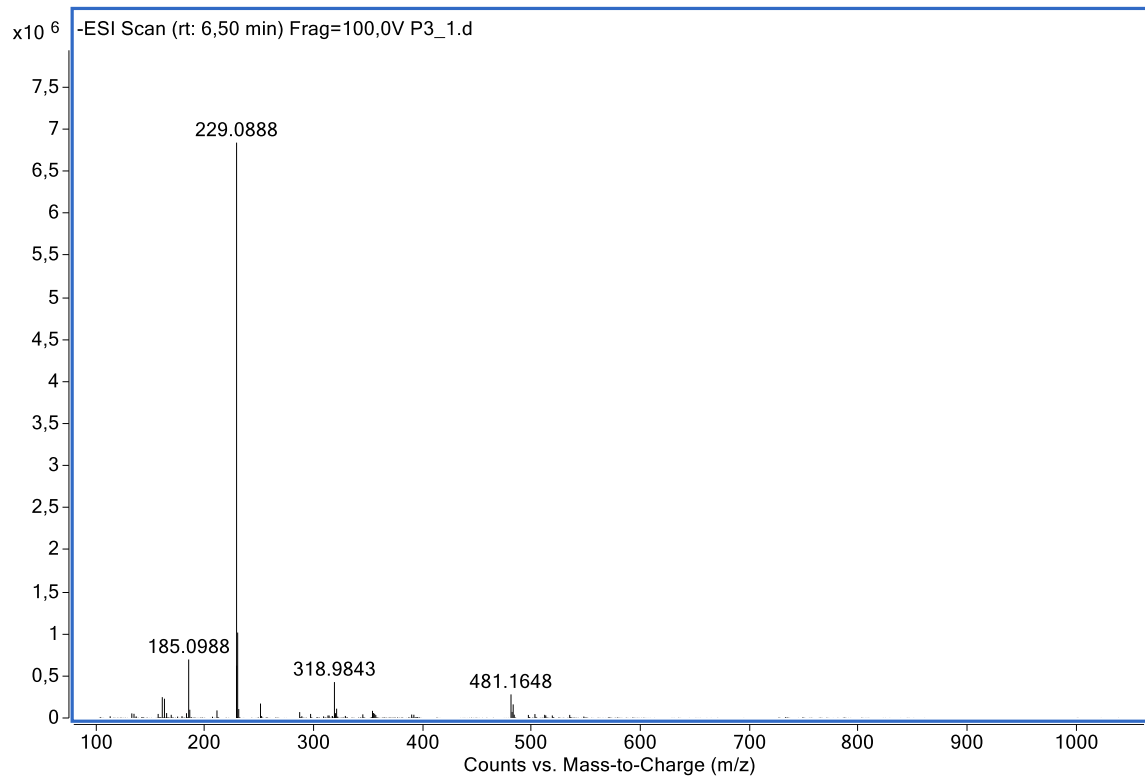
Slika D9.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P3a** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D10.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **P3a** u  $\text{CDCl}_3$ .

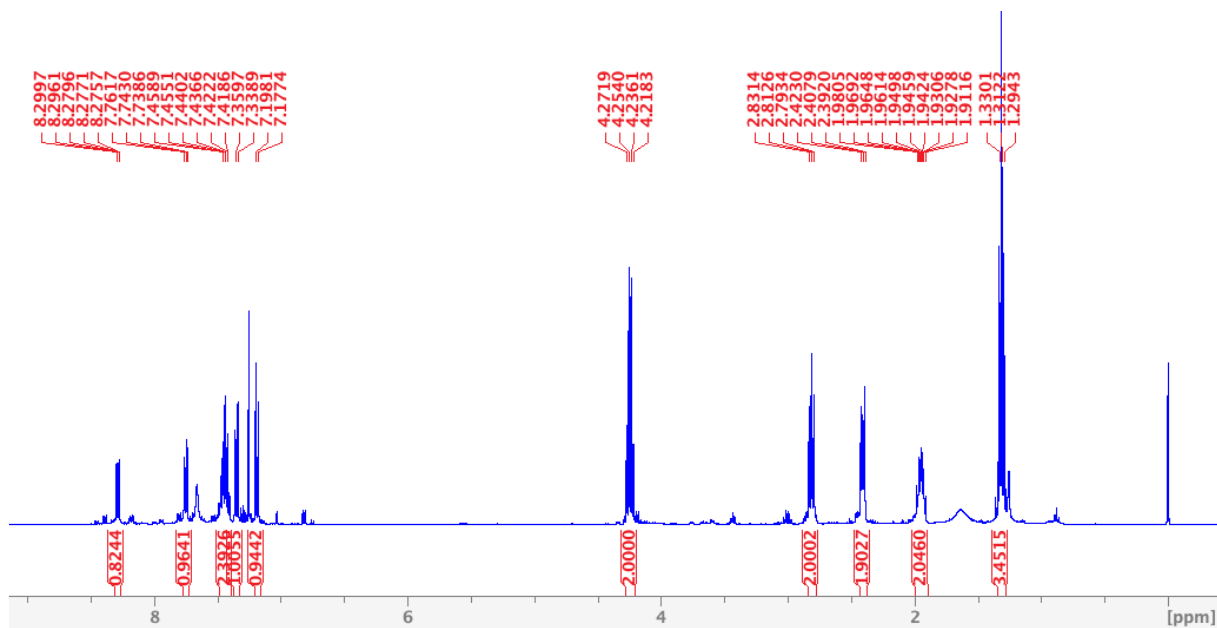


Slika D11. IR spektar spoja P3a.

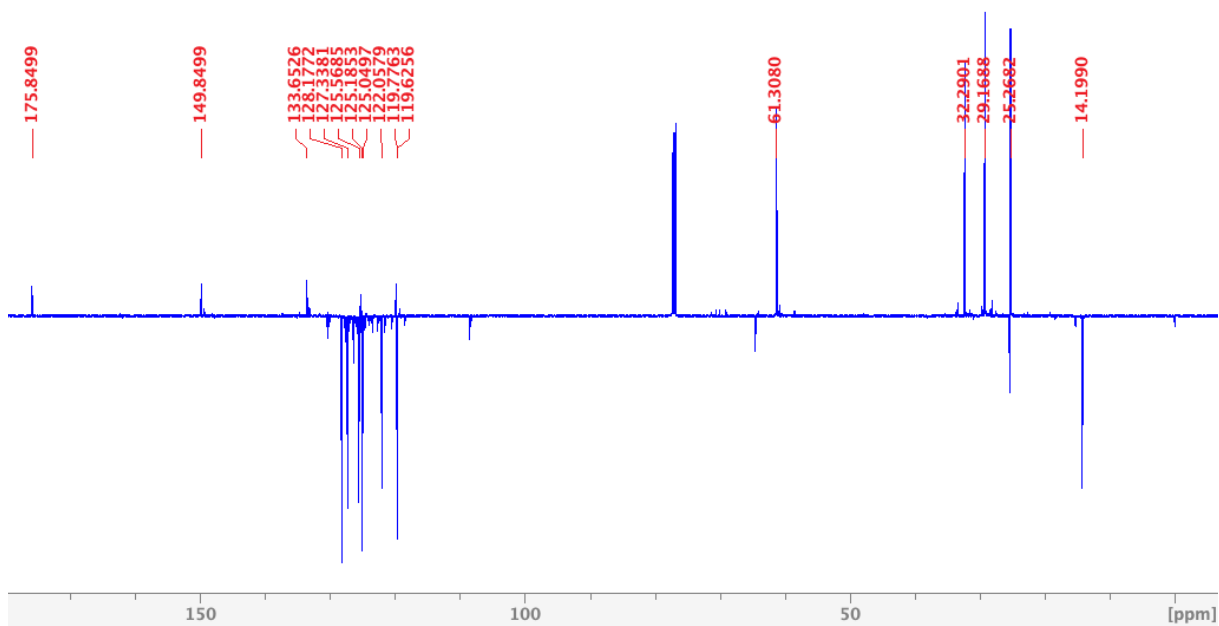


Slika D12. Spektar masa spoja P3a.

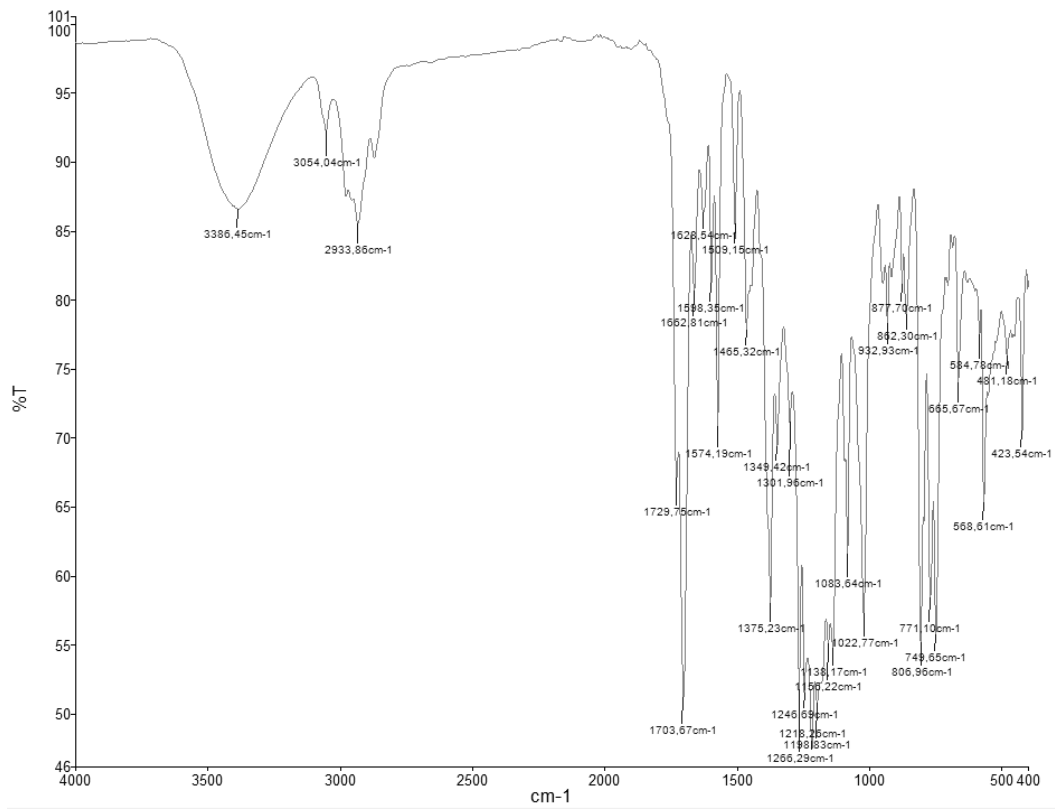




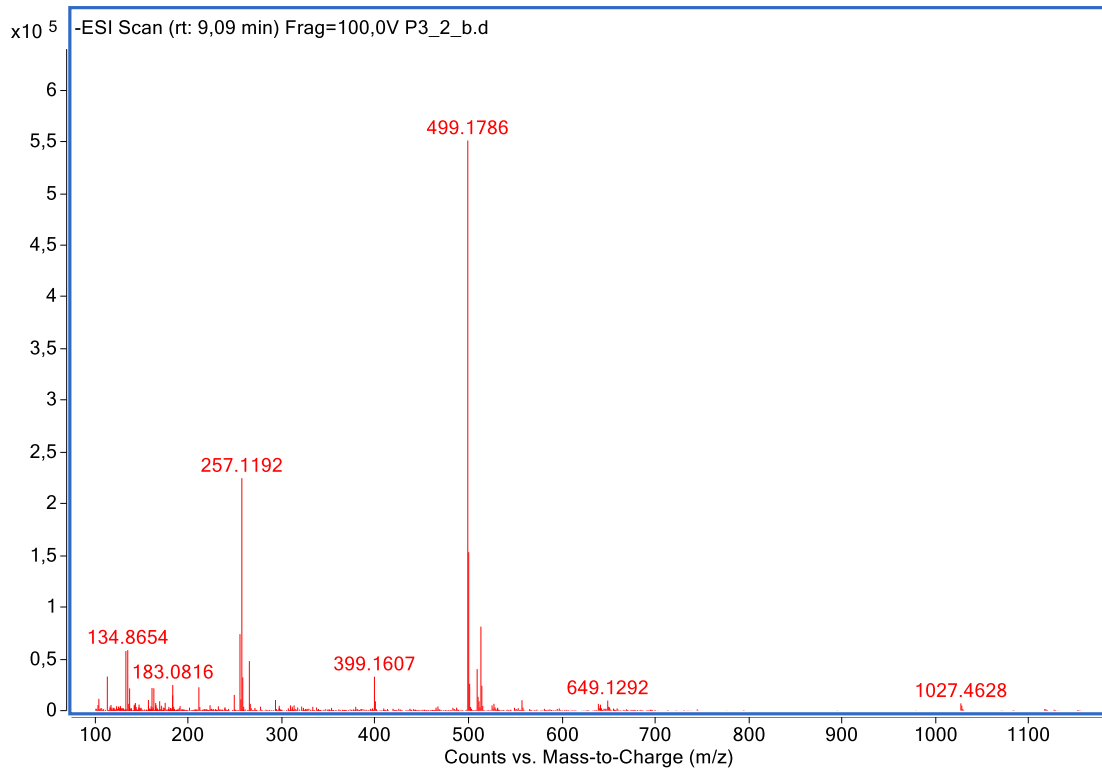
Slika D13.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P3b** u  $\text{CDCl}_3$ .



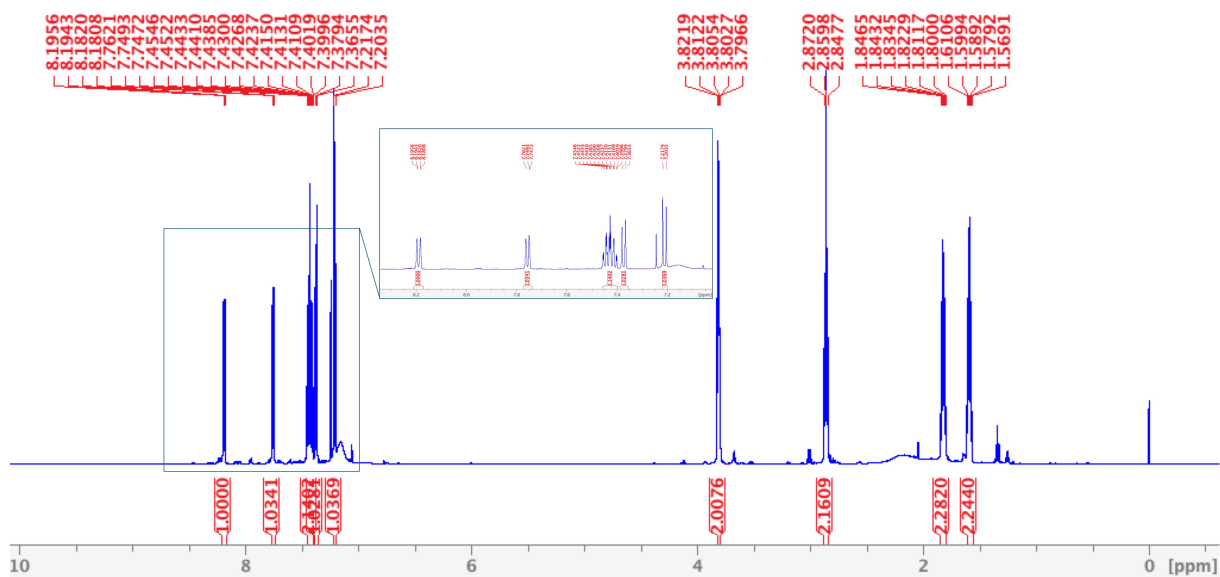
Slika D14.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **P3b** u  $\text{CDCl}_3$ .



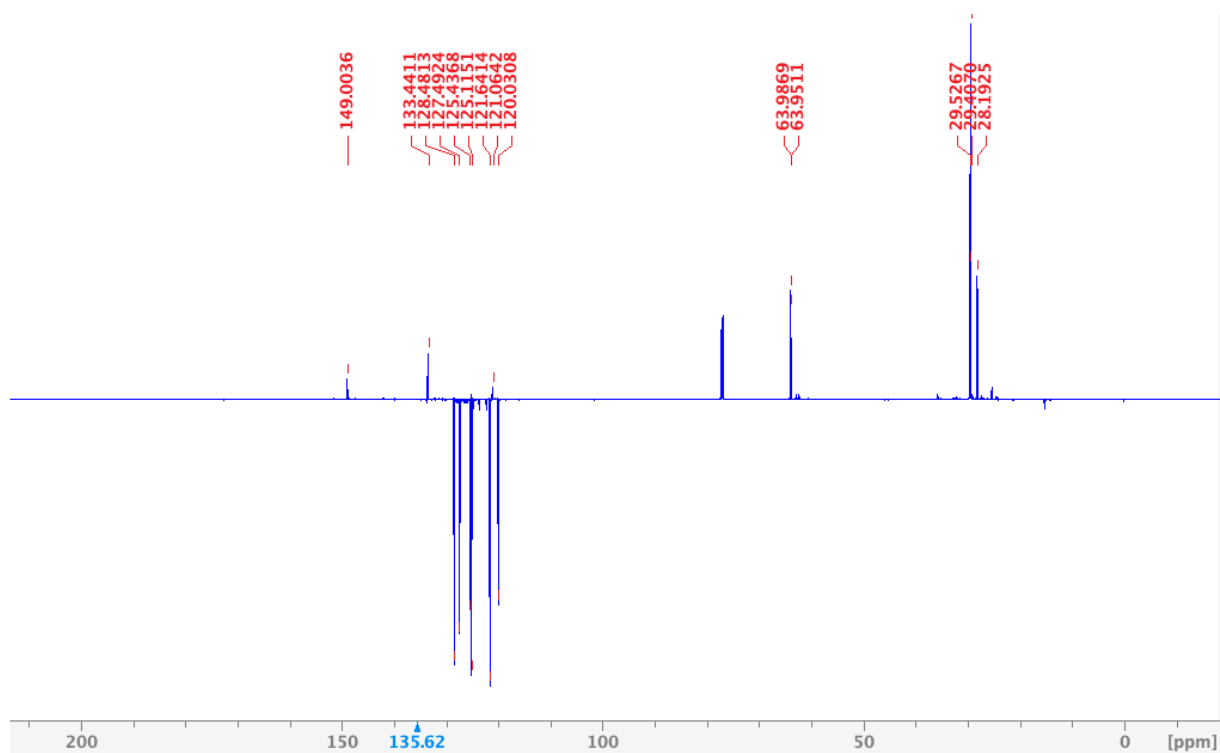
Slika D15. IR spektar spoja P3b.



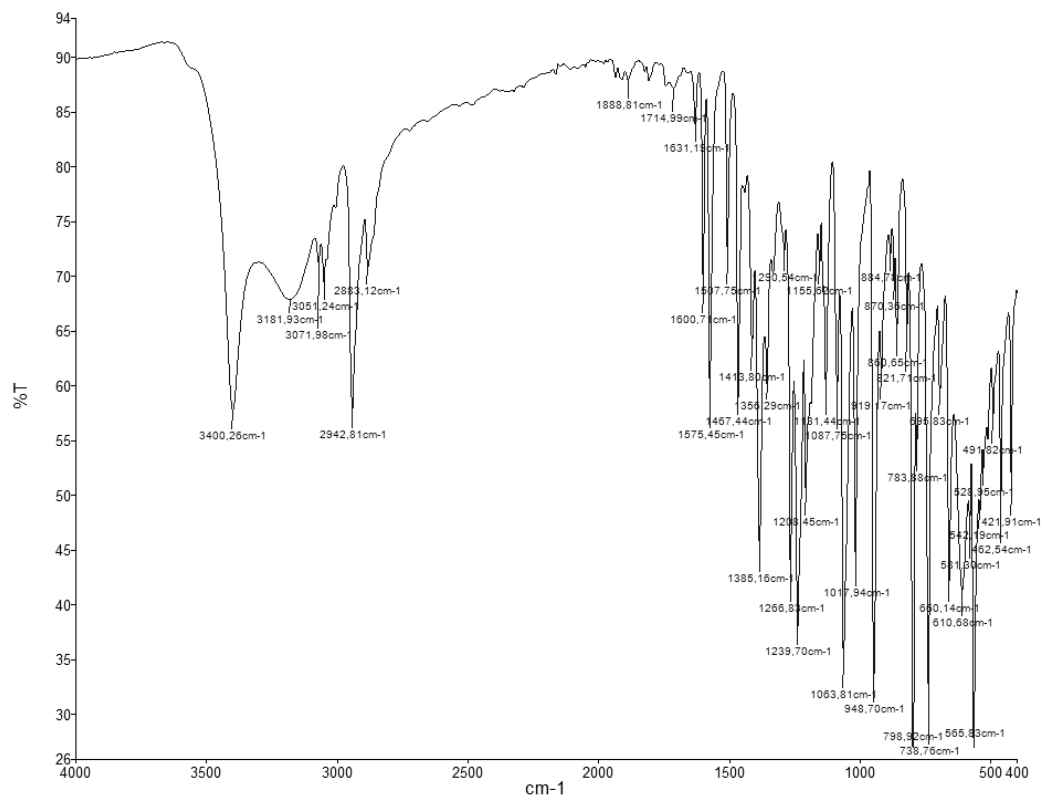
Slika D16. Spektar masa spoja P3b.



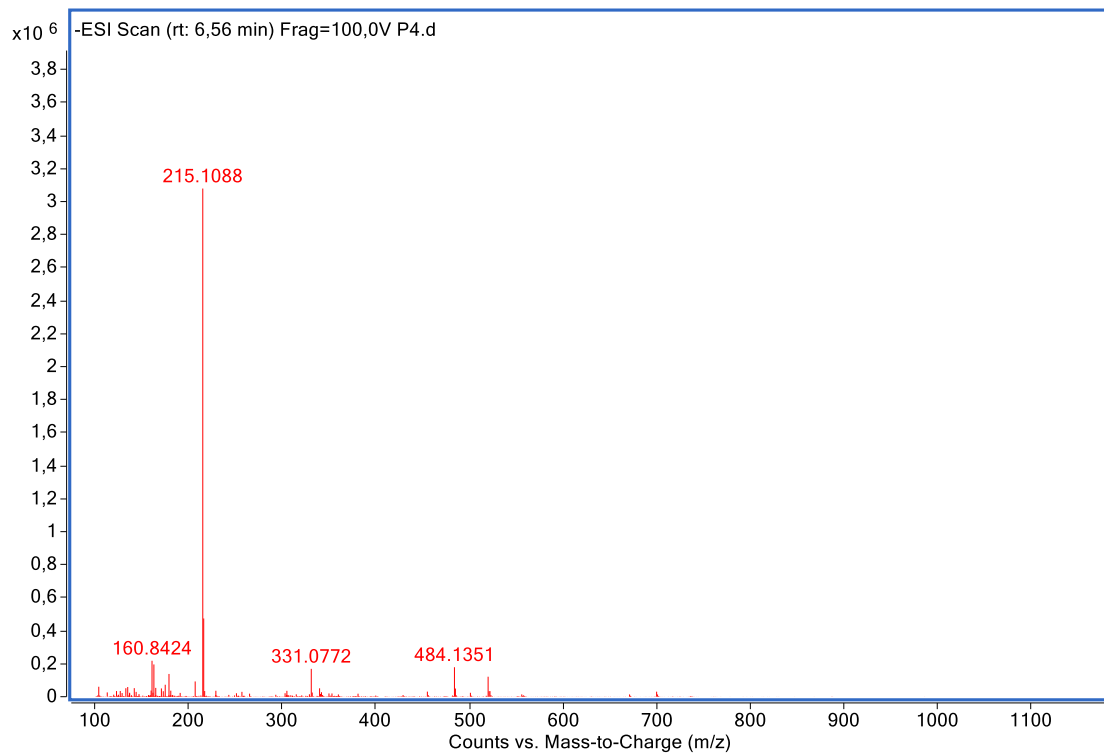
Slika D17.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja P4 u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D18.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja P4 u  $\text{CDCl}_3$ .

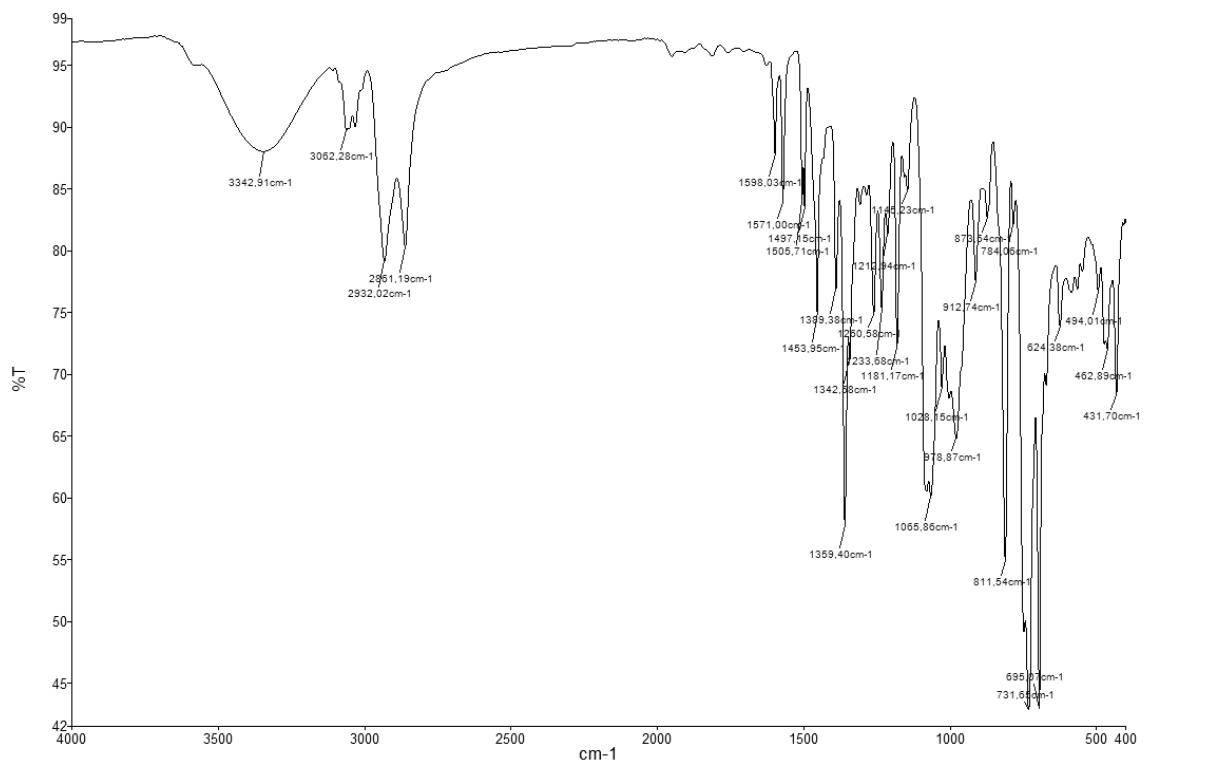


Slika D19. IR spektar spoja P4.

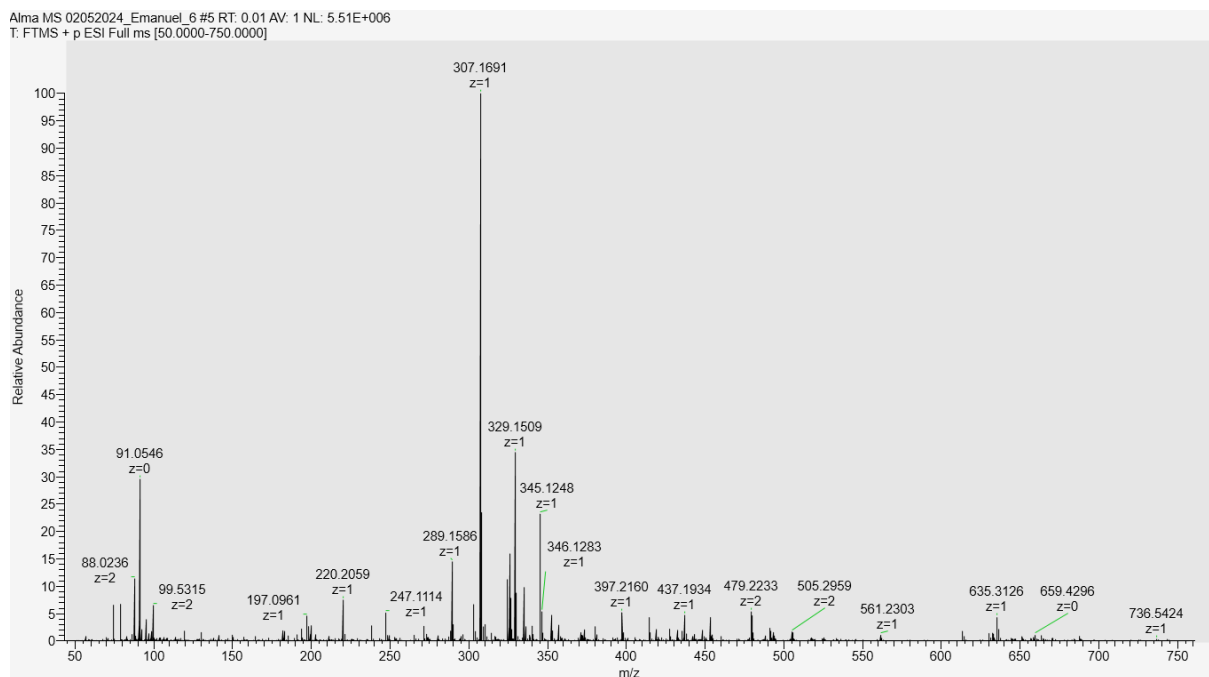


Slika D20. Spektar masa spoja P4.



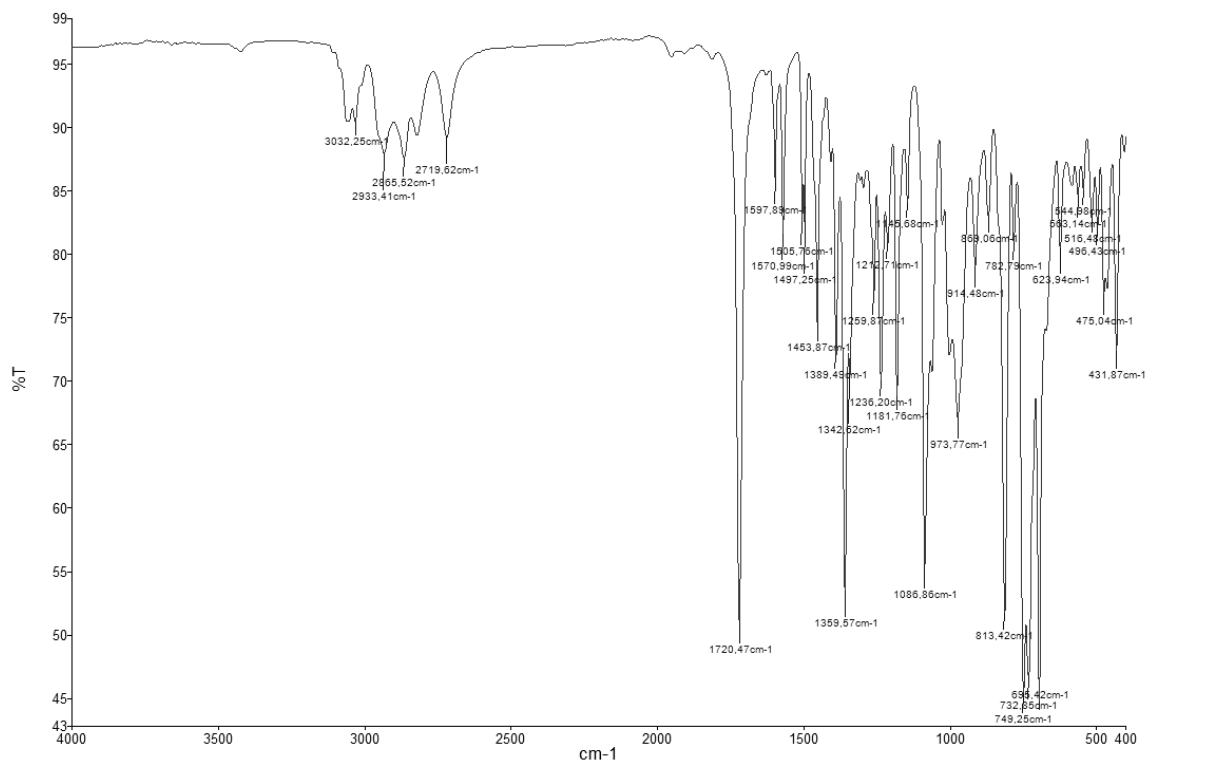


Slika D23. IR spektar spoja P5.

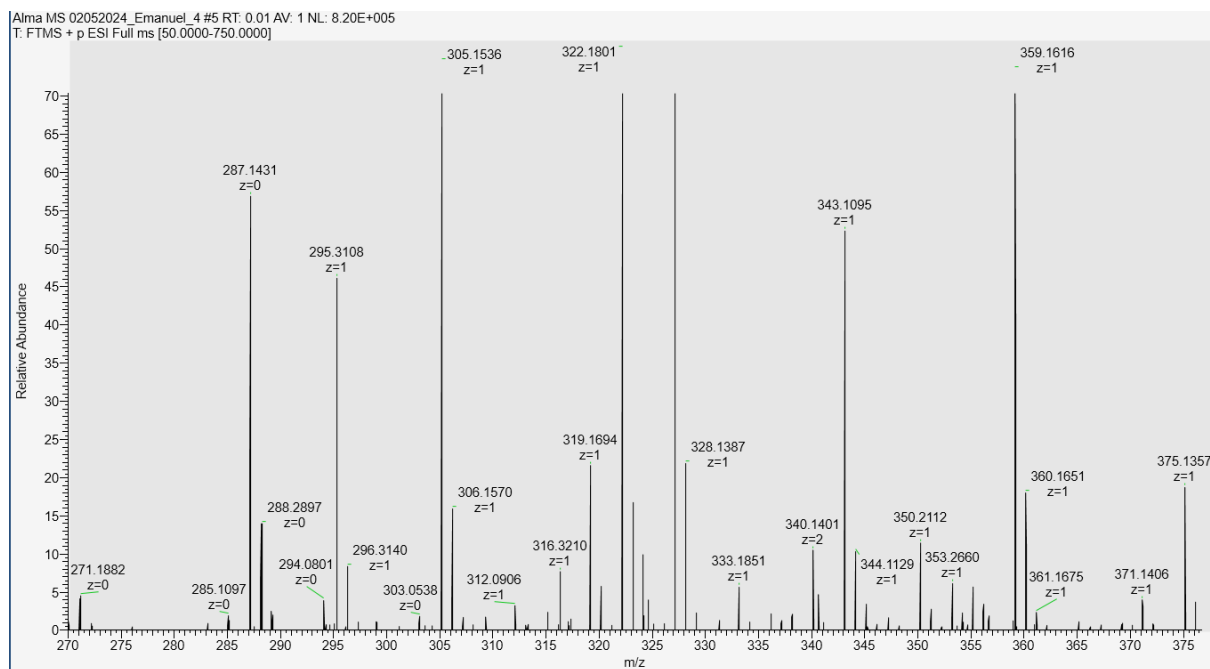


Slika D24. Spektar masa spoja P5.



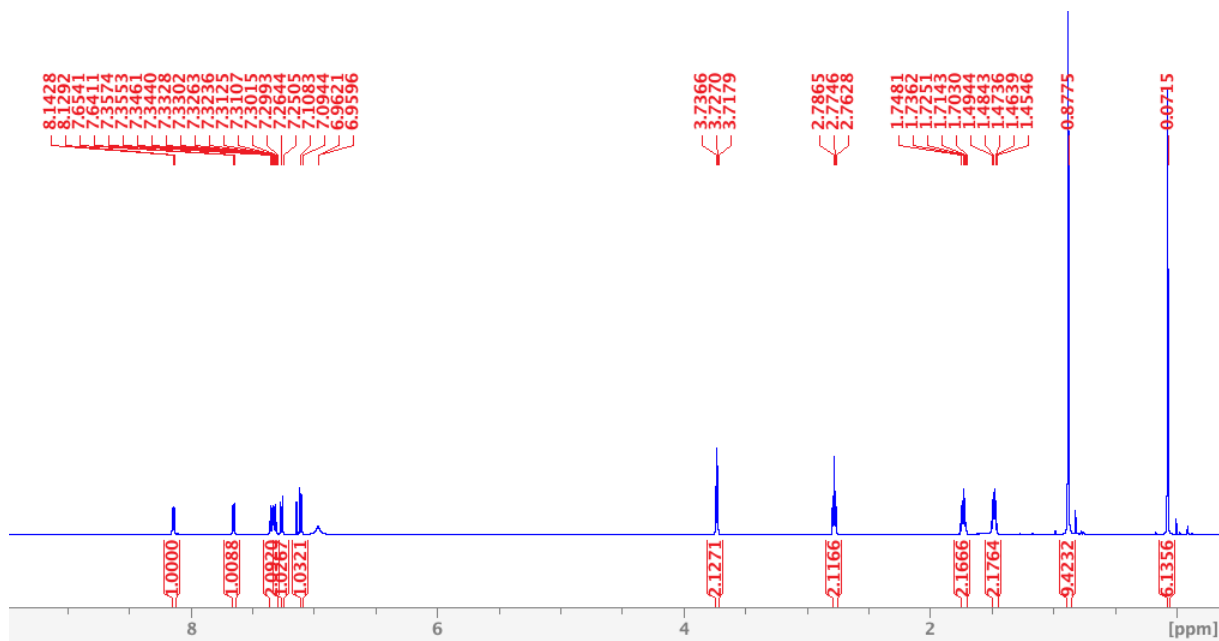


Slika D27. IR spektar spoja P6.

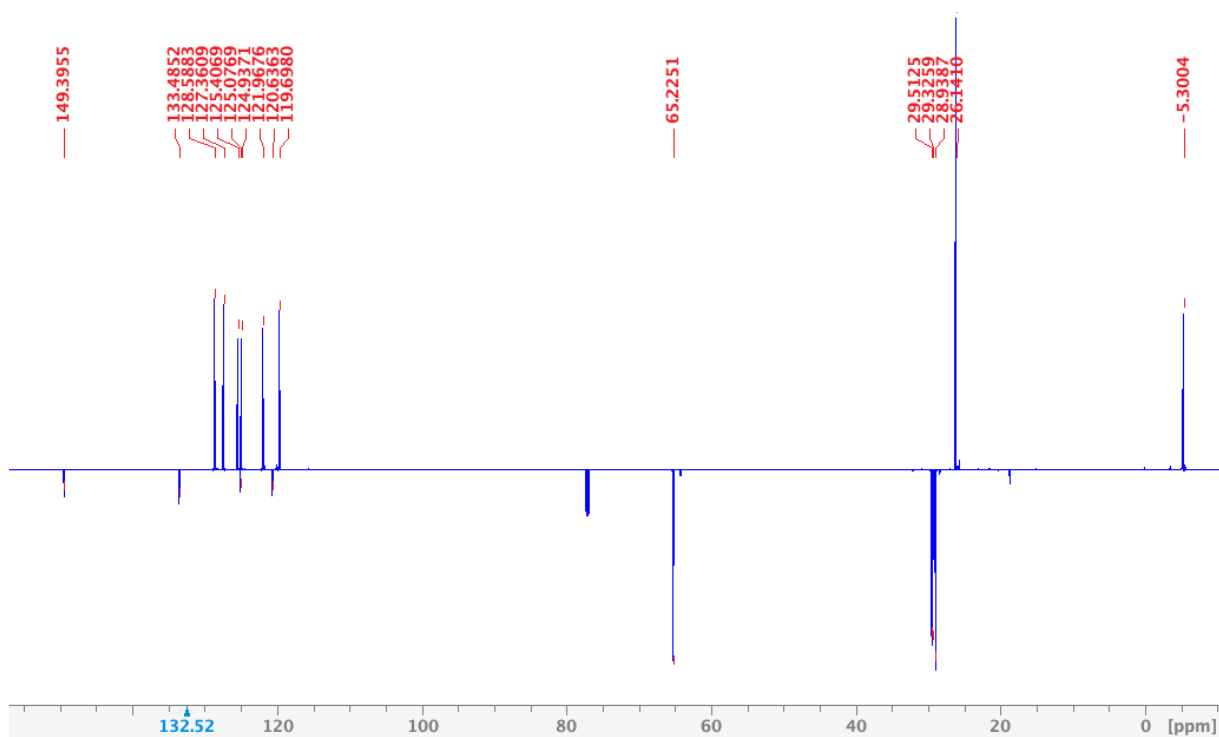


Slika D28. Spektar masa spoja P6.

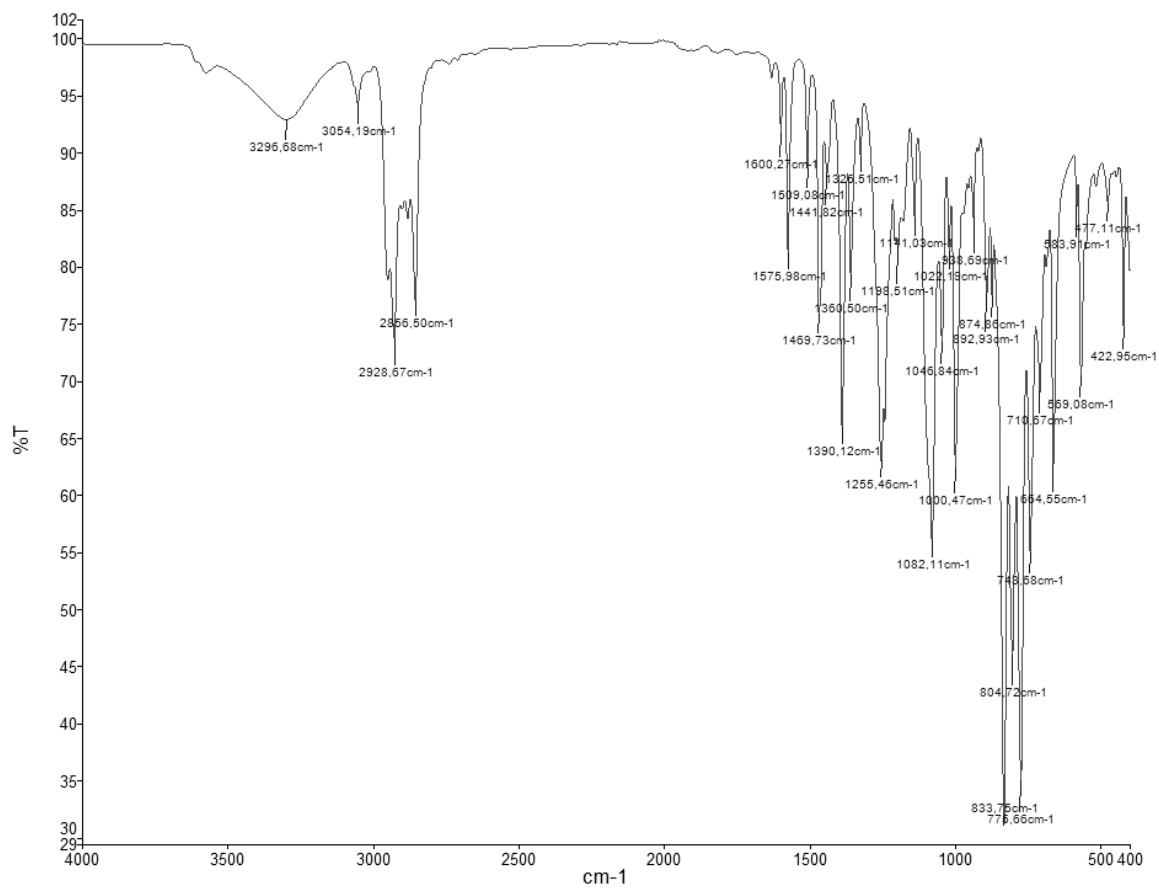




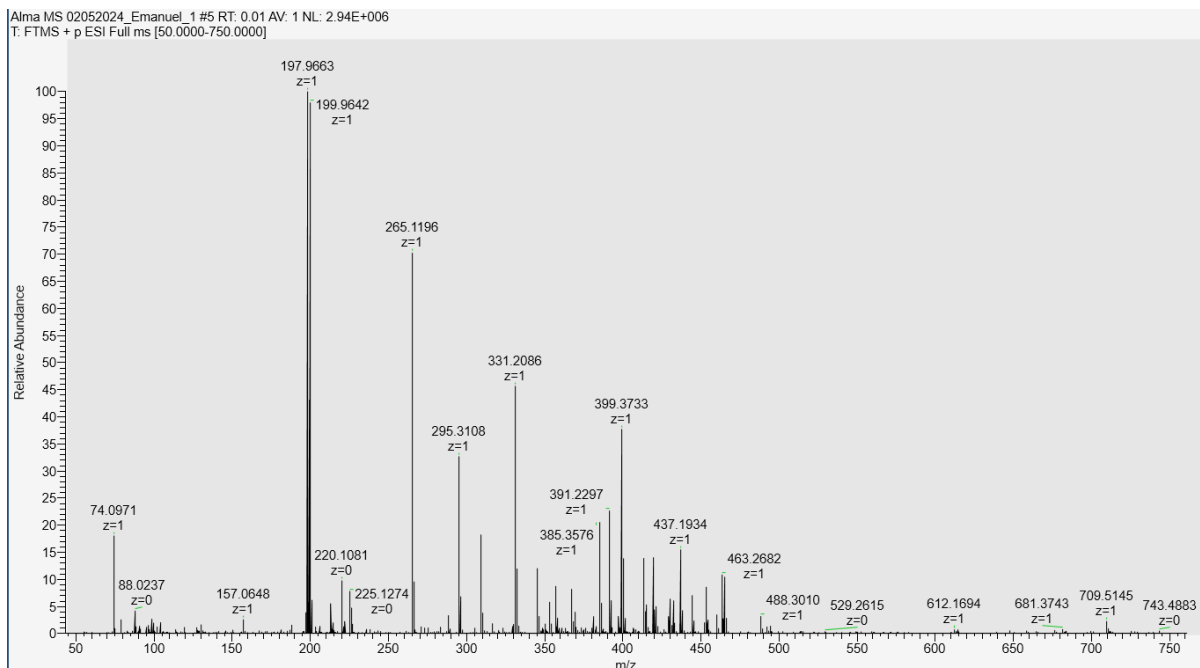
Slika D29.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja P7 u  $\text{CDCl}_3$ .



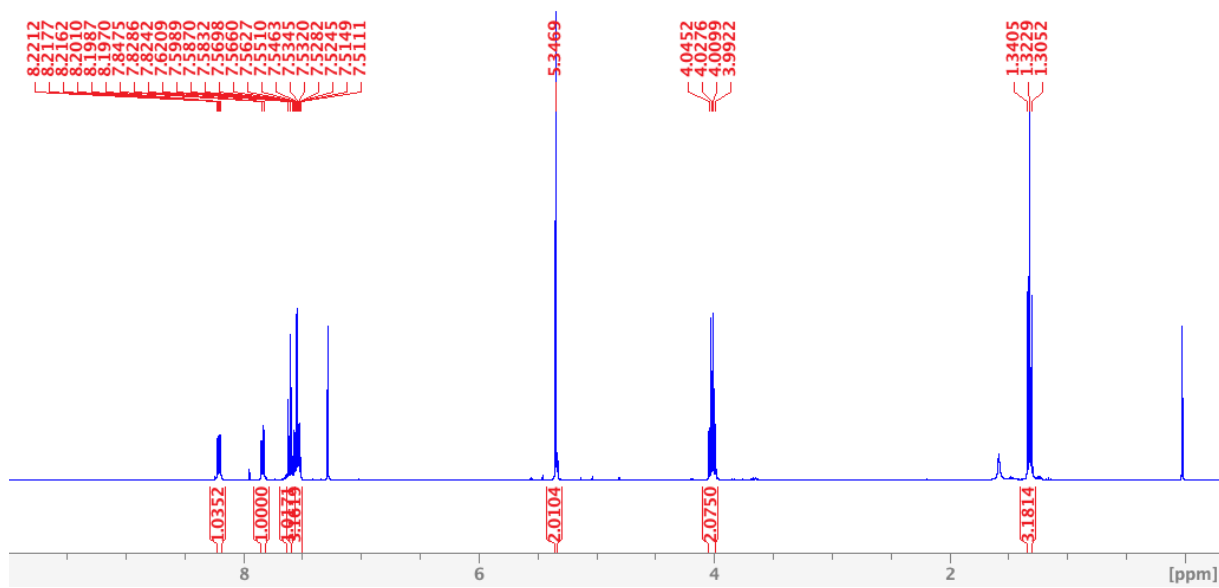
Slika D30.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja P7 u  $\text{CDCl}_3$ .



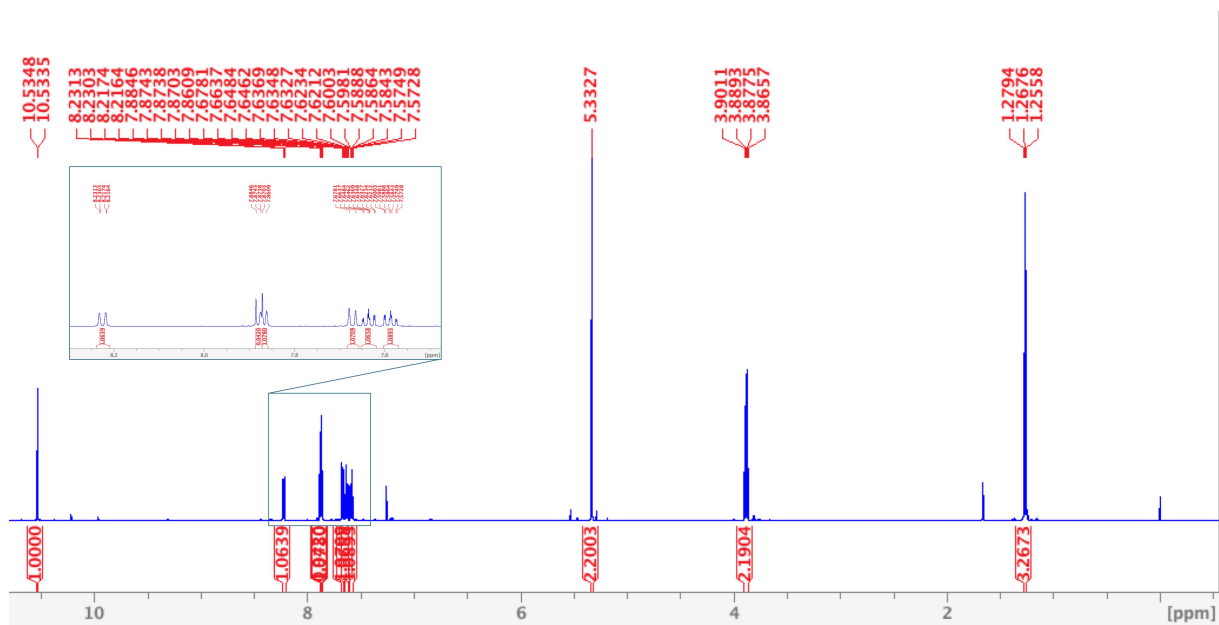
Slika D31. IR spektar spoja P7.



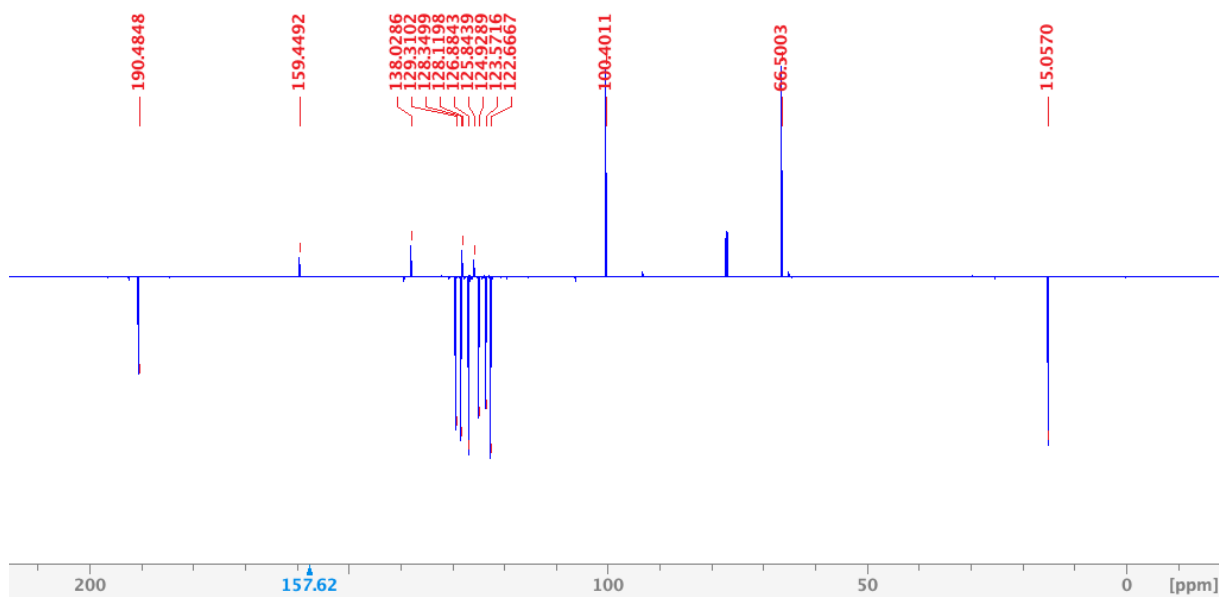
Slika D32. Spektar masa spoja P7.



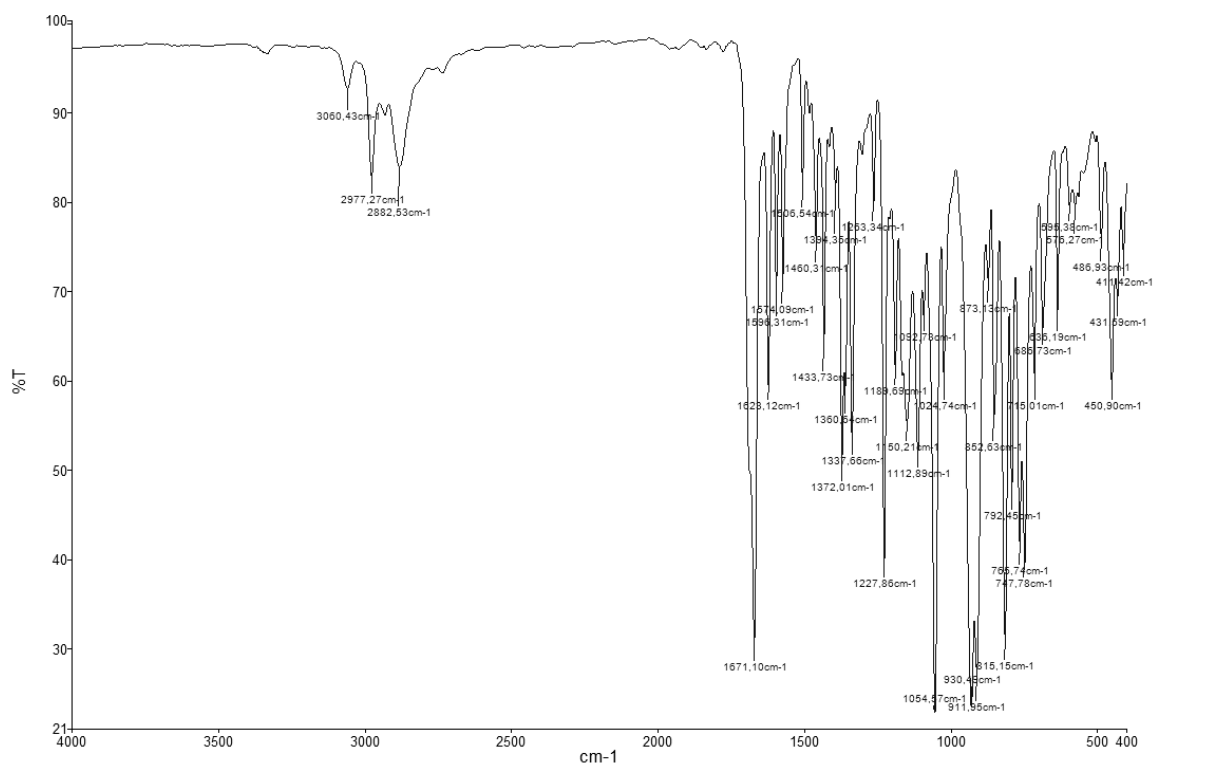
Slika D33.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P10** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D35.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P11** u  $\text{CDCl}_3$ .

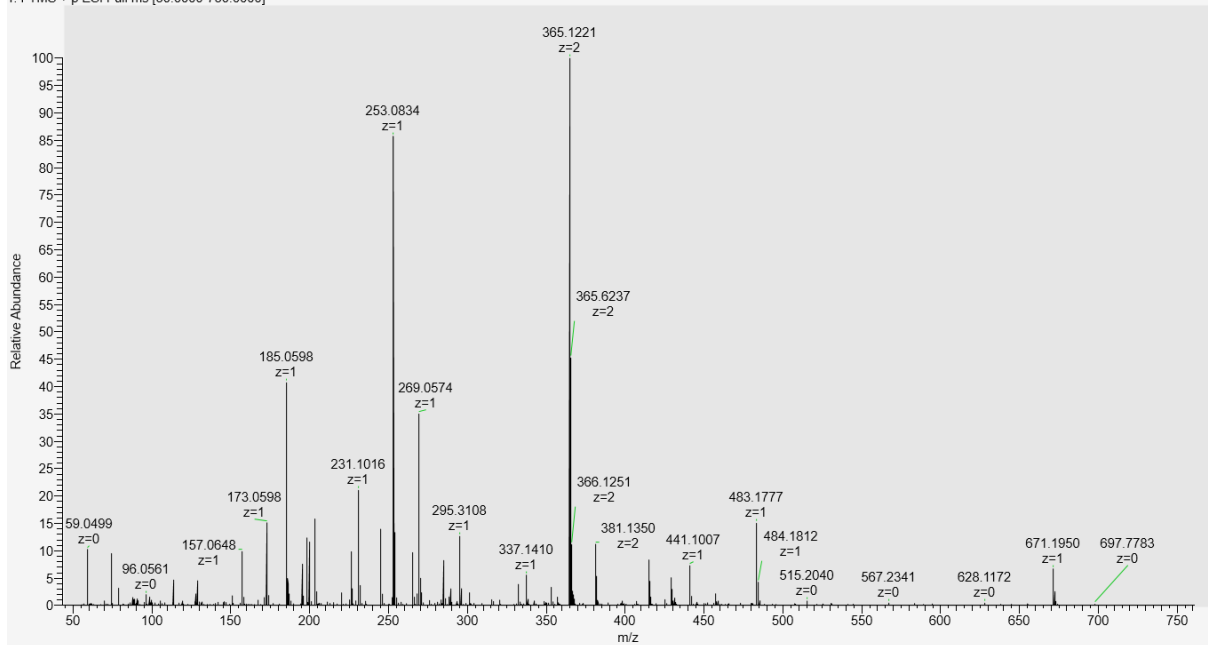


Slika D36.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **P11** u  $\text{CDCl}_3$ .

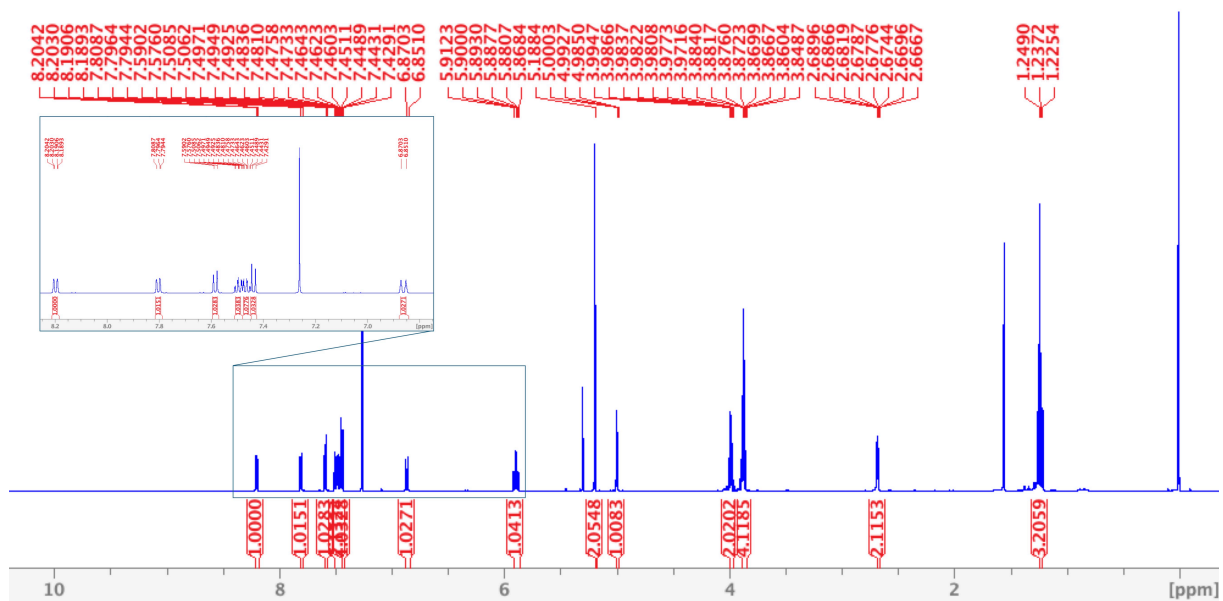


Slika D37. IR spektar spoja P11.

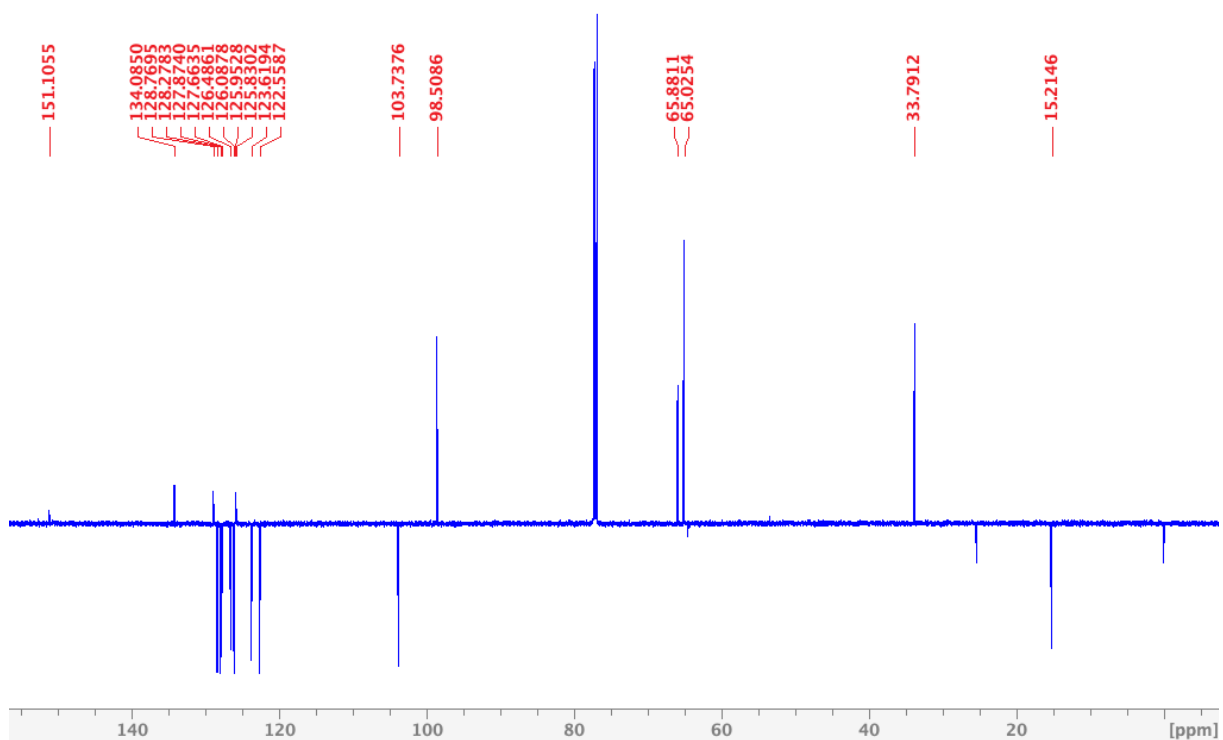
Alma MS 02052024 Emanuel\_3 #5 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.06E+007  
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]



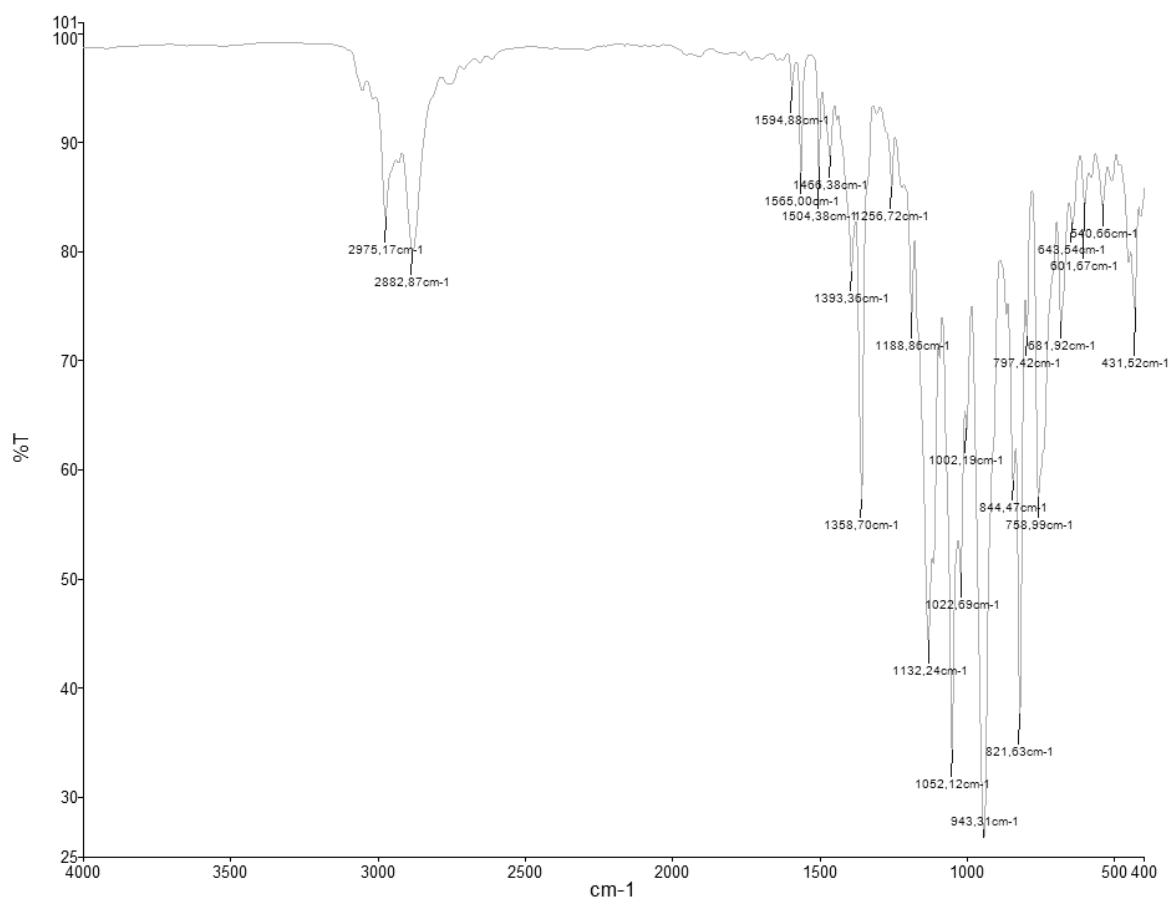
Slika D38. Spektar masa spoja P11.



Slika D39.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P12** u  $\text{CDCl}_3$ .

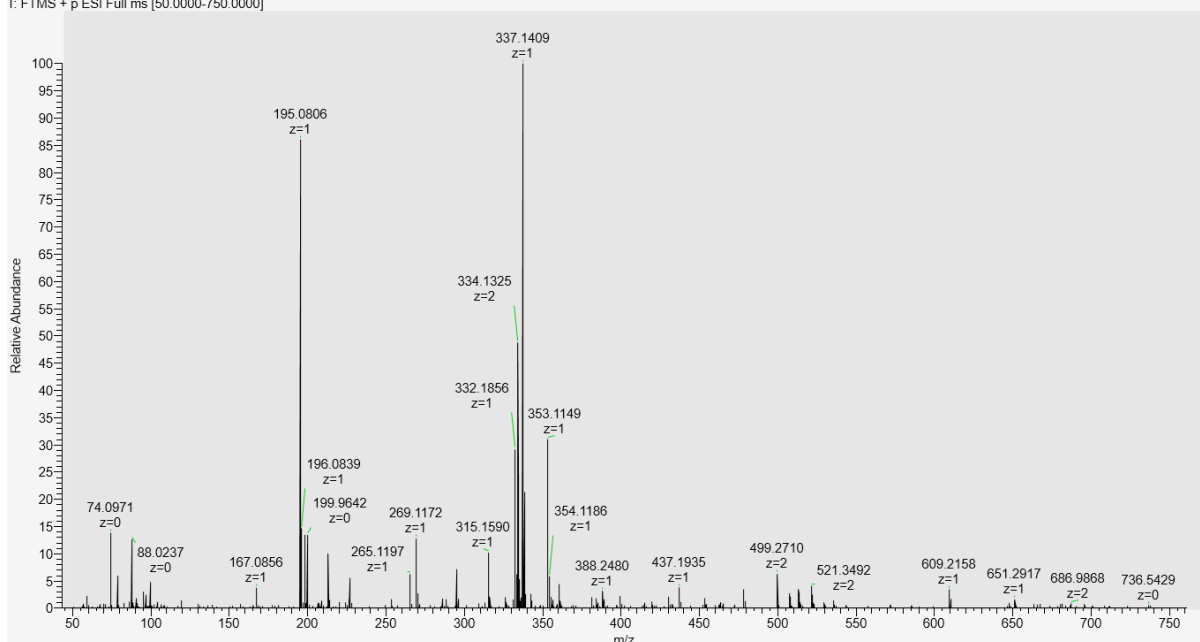


Slika D40.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **P12** u  $\text{CDCl}_3$ .

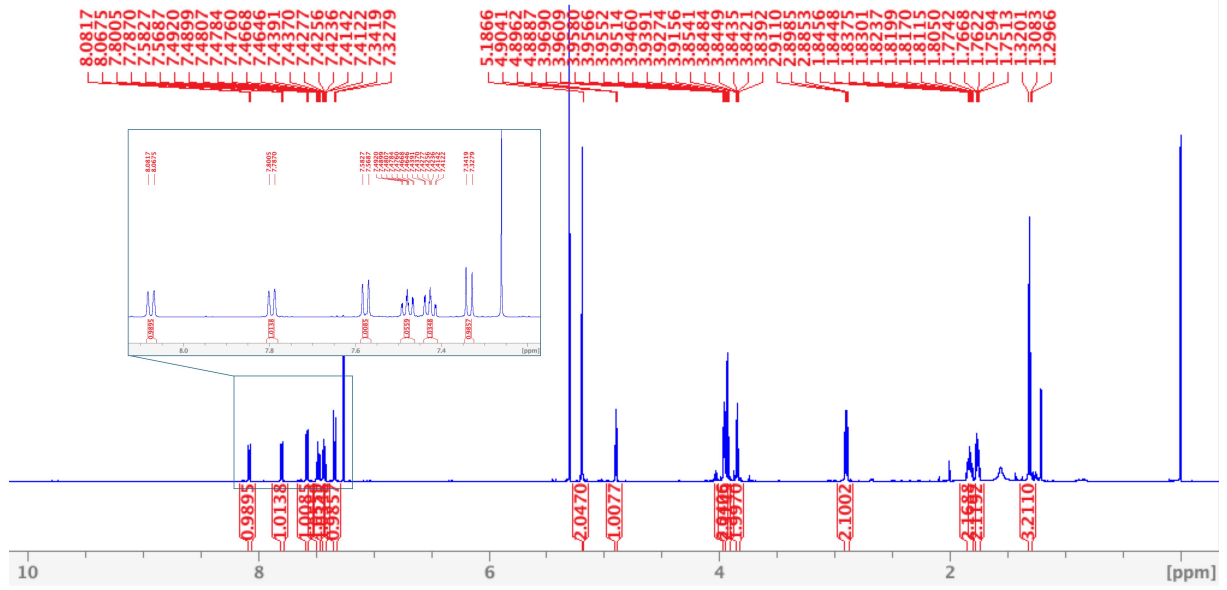


Slika D41. IR spektar spoja P12.

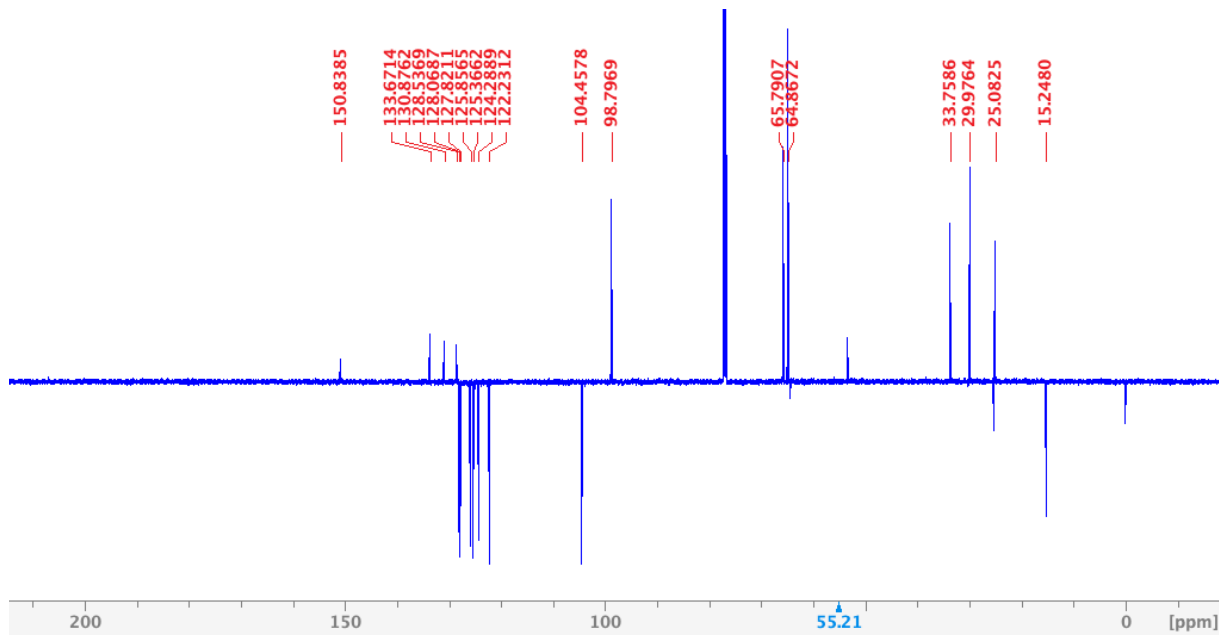
Alma MS 02052024\_Emanuel\_2 #5 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.35E+006  
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]



Slika D42. Spektar masa spoja P12.

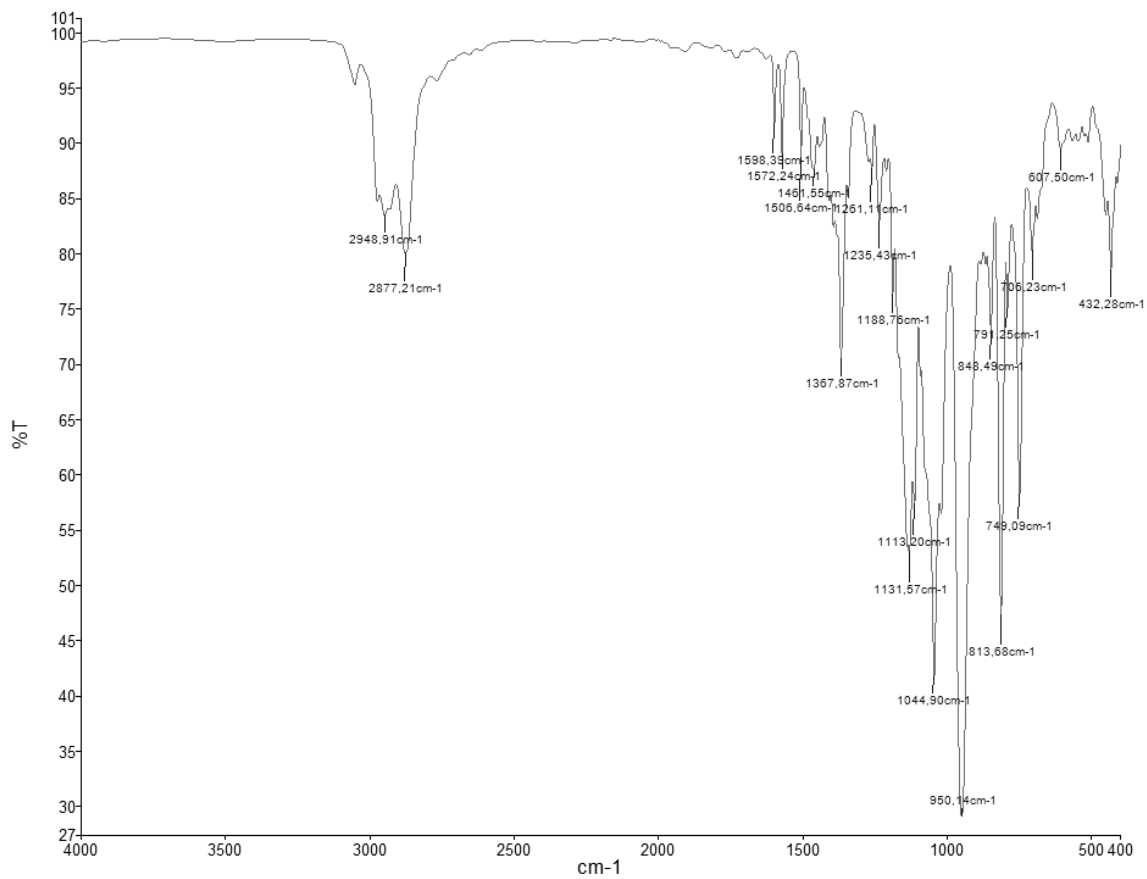


Slika D43.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **P13** u  $\text{CDCl}_3$ .



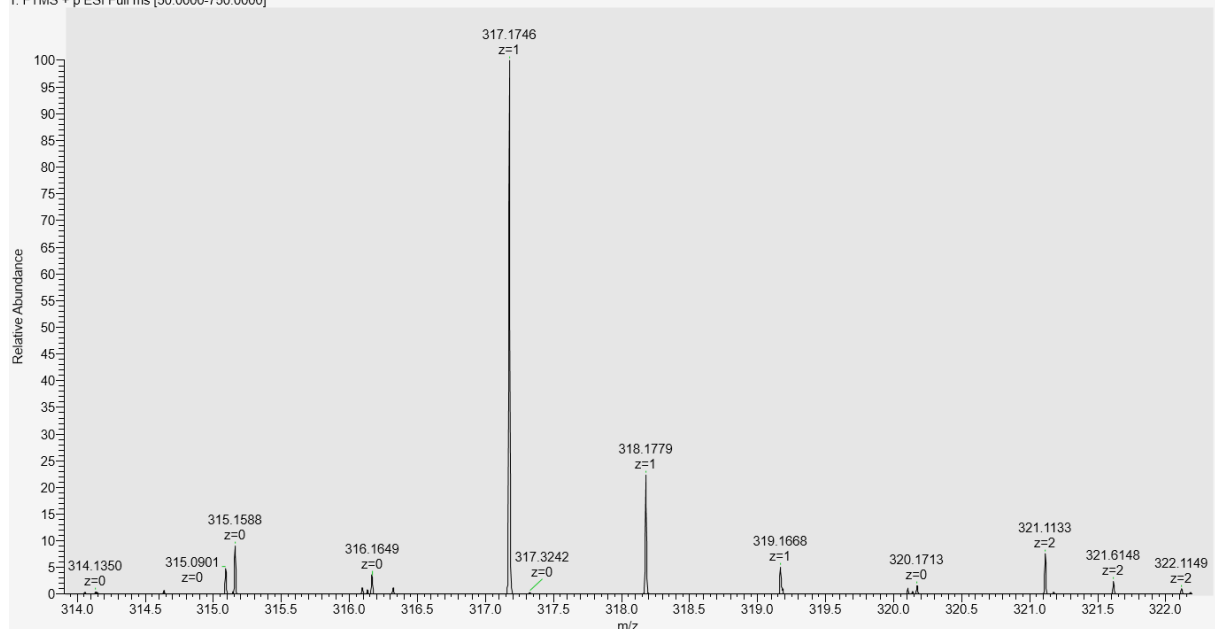
Slika D44.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **P13** u  $\text{CDCl}_3$ .



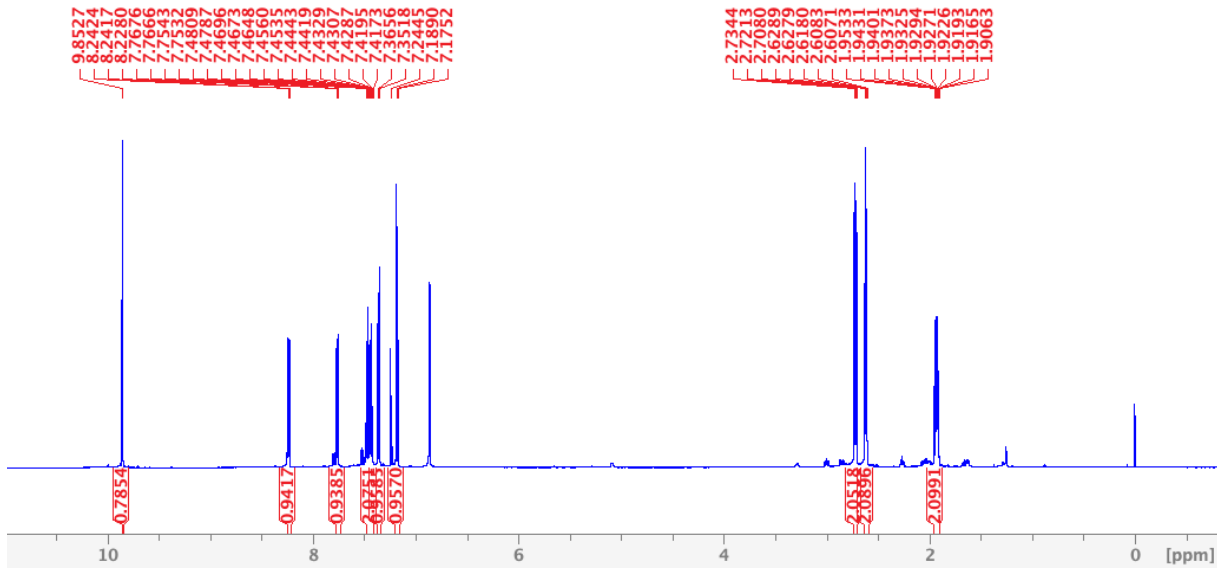


Slika D45. IR spektar spoja P13.

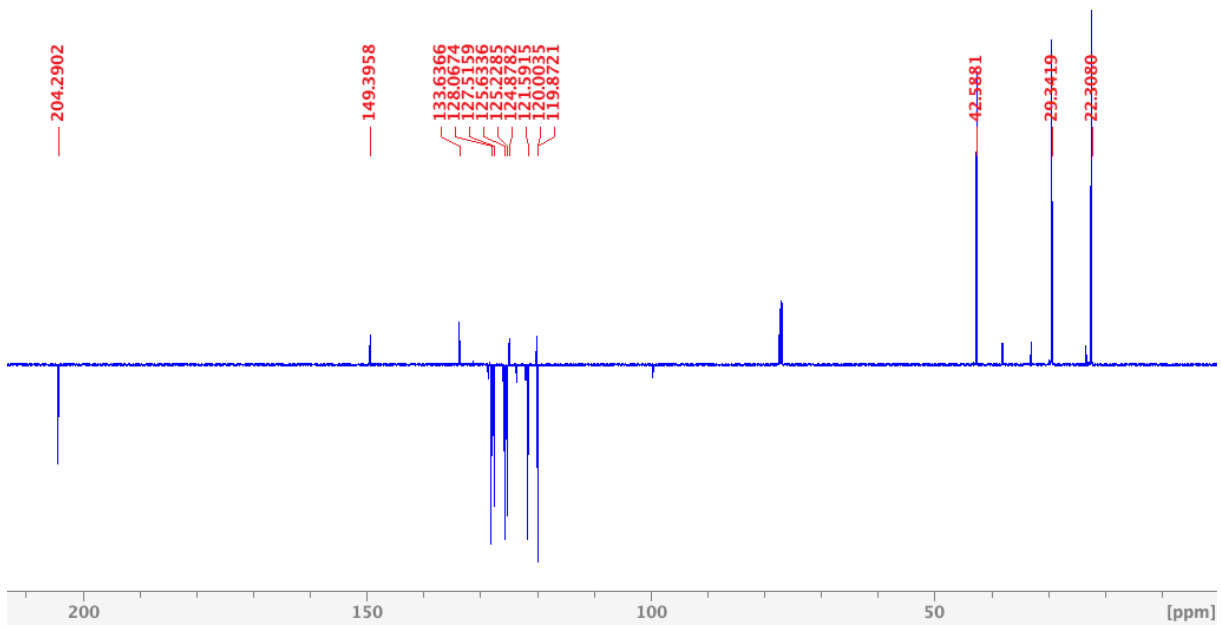
Alma MS 02052024\_Emanuel\_7 #14 RT: 0.03 AV: 1 NL: 5.03E+006  
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]



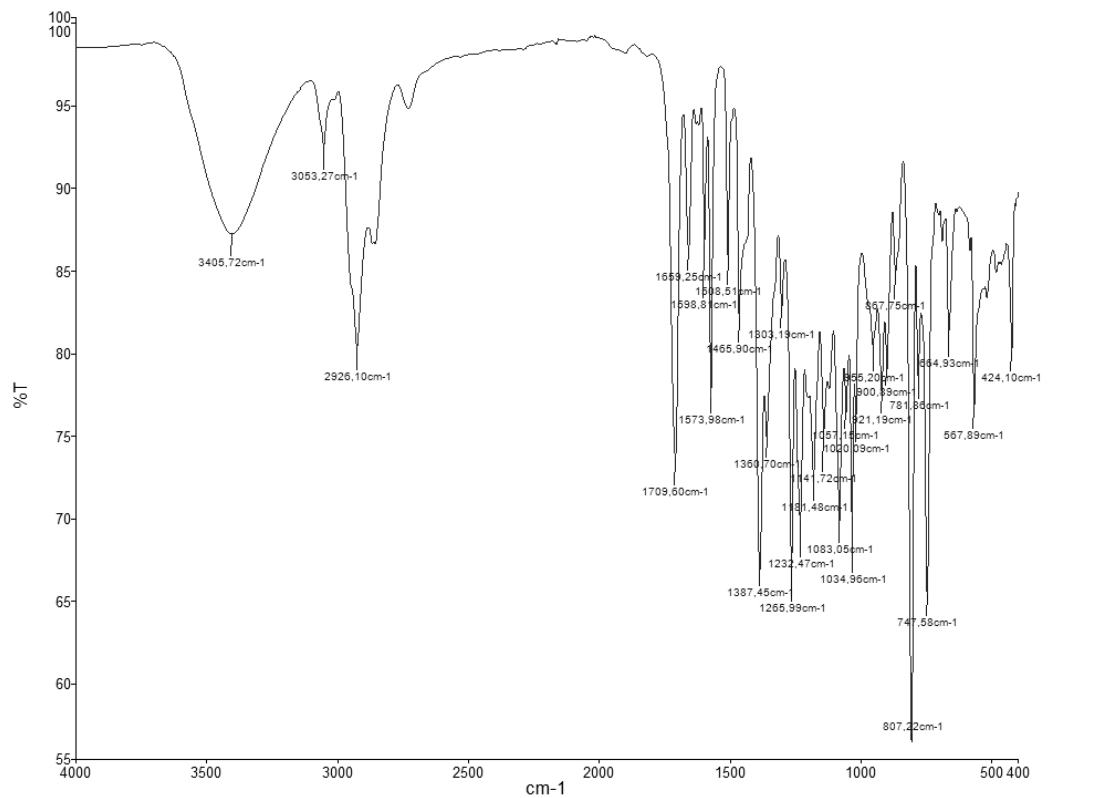
Slika D46. Spektar masa spoja P13.



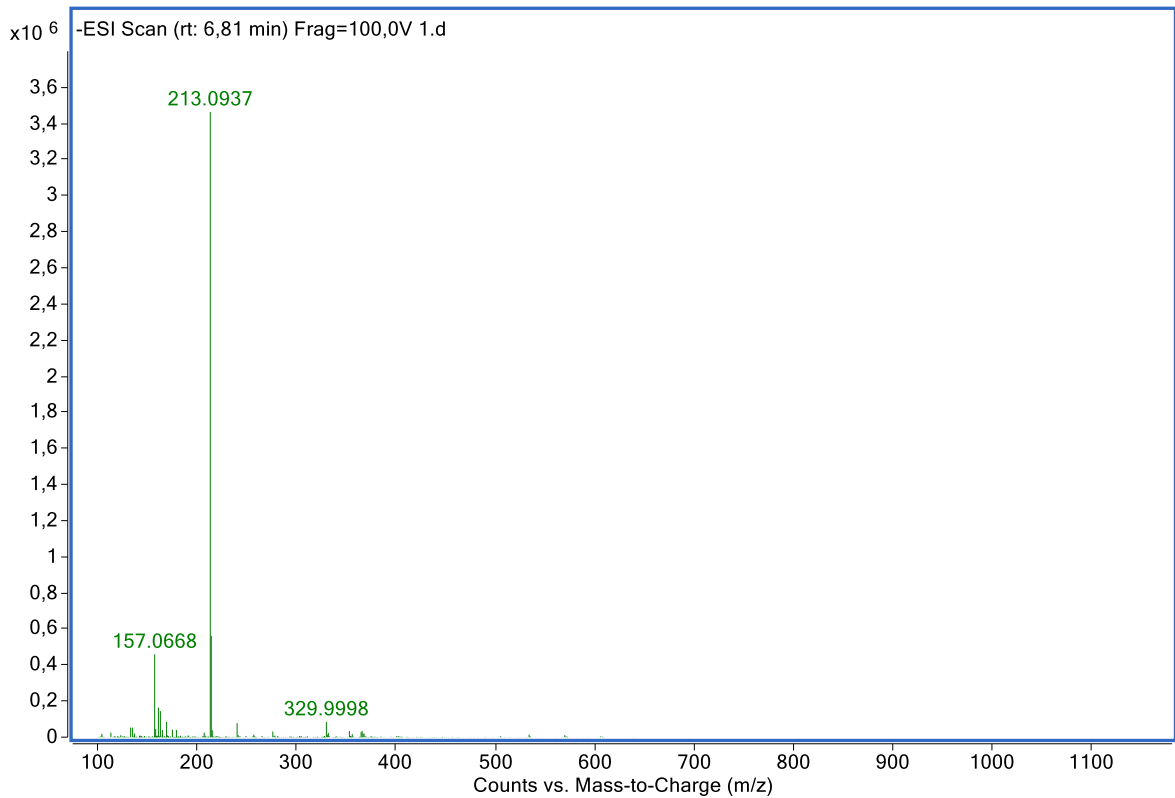
Slika D47.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **1** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D48.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **1** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika D49. IR spektar spoja 1.



Slika D50. Spektar masa spoja 1.

# 11. ŽIVOTOPIS

## Osobni podatci

Ime i prezime: Emanuel Pištan

Datum rođenja: 21. lipnja 2002.

Mjesto rođenja: Rijeka

## Obrazovanje

2009.–2017. Osnovna škola Rivarela, Novigrad

2017.–2021. Gimnazija Andrije Mohorovičića Rijeka, Rijeka

2021.–danas Sveučilišni prijediplomski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

## Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2021. **STEM ambassador** kao dio projekta *Razvoj mreže STEM ambasadora*, Udruga Bioteka, Zagreb, Hrvatska, projekt sufinanciran Europskim socijalnim fondom (ESF) – Europski strukturni i investicijski fondovi (ESIF).

## Publikacije

1. A. Filošević Vujnović, K. Jović, E. Pištan, R. Andretić Waldowski, *Biomolecules* 2021, 11 (3), 453.