



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Lucija Žonja

Student 1. godine Poslijediplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kontrola stereoselektivnosti pomoću nekovalentnih interakcija kiralnih fosforinih kiselina

Kemijski seminar I

prema radu:

I. O. Betinol, Y. Kuang, B. P. Mulley, J. P. Reid, *Chemical Reviews* 2025 125 (8), 4184-4286

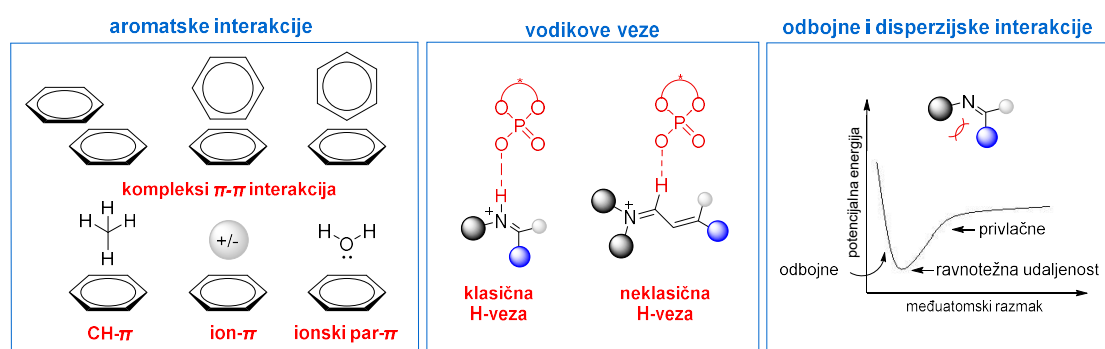
Zagreb, 2026. godina

Sadržaj

§ 1. UVOD.....	1
§ 2. UPRAVLJANJE SUPSTRATIMA – NAČINI AKTIVACIJE	2
2.1. Bifunkcionalna aktivacija.....	3
2.2. Dvostruka aktivacija.....	3
2.3. Jednostruka aktivacija (monoaktivacija).....	4
2.4. Interakcije katalizator–katalizator.....	4
§ 3. KIRALNO OKRUŽENJE	5
3.1. 4-supstituirani katalizatori.....	6
3.2. 3,5-supstituirani katalizatori.....	6
3.3. Supstituenti s proširenim π -sustavom	6
3.4. Katalizatori supstituirani u položajima 2,4,6	8
3.5. SiAr_3 katalizatori – TIPSY	8
3.6. Ostale modularne skupine	9
3.7. Uloga kiralne okosnice.....	9
§ 4. ZAKLJUČAK	10
§ 5. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	11
§ 6. LITERATURNI IZVORI	12

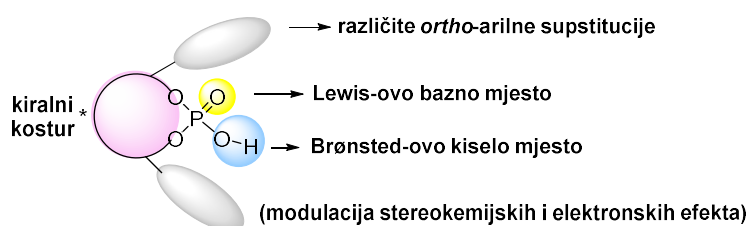
§ 1. UVOD

Nekovalentne interakcije (NCI) predstavljaju važne elemente u dizajnu asimetričnih katalizatora jer omogućuju finu kontrolu stereokemijskog ishoda stabilizacijom konkurentnih prijelaznih stanja. Njihov doprinos proizlazi iz kombinacije elektrostatskih, indukcijskih i disperzijskih komponenti, čija relativna važnost ovisi o prirodi fragmenata te njihovoj prostornoj organizaciji. Premda su pojedinačno slabe, vodikove veze, π - π interakcije i disperzijski kontakti, često su presudni za postizanje visoke enantioselektivnosti (Slika 1).¹



Slika 1. Pregled NCI koje utječu na selektivnost kiralnih organokatalizatora ¹

U tom su se kontekstu kiralne fosforne kiseline (CPA) istakle kao jedna od najsvestranijih klasa organokatalizatora za sintezu kiralnih produkata. Od pionirskih radova Akiyame i Terade iz 2004. godine ^{2,3}, CPA kataliza razvila se u učinkovitu platformu za ostvarivanje širokog spektra enantioselektivnih transformacija. Ovi katalizatori pretežno djeluju bifunkcionalnim mehanizmom, omogućujući istodobnu aktivaciju elektrofilnih i nukleofilnih komponenti te stvaranje rigidnog, stereokemijski definiranog reakcijskog okruženja.^{4,5}

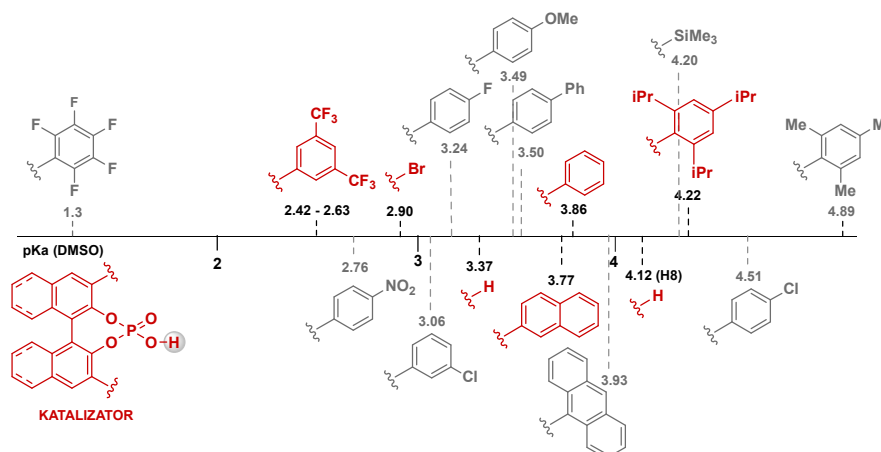


Slika 2. Općenita struktura CPA ⁴

Kiralnost CPA katalizatora proizlazi iz aksijalno kiralnih diolnih kostura, dok supstituenti u 3,3'-pozicijama omogućuju modulaciju steričkih i elektroničkih svojstava te oblikovanje kiralnog mikrookruženja (Slika 2).⁶ Dosadašnja istraživanja pokazuju da stereokemijski ishodi CPA-kataliziranih reakcija nisu određeni isključivo steričkim učincima, već u velikoj mjeri proizlaze iz suptilne ravnoteže nekvalentnih interakcija između katalizatora i reaktanata.¹

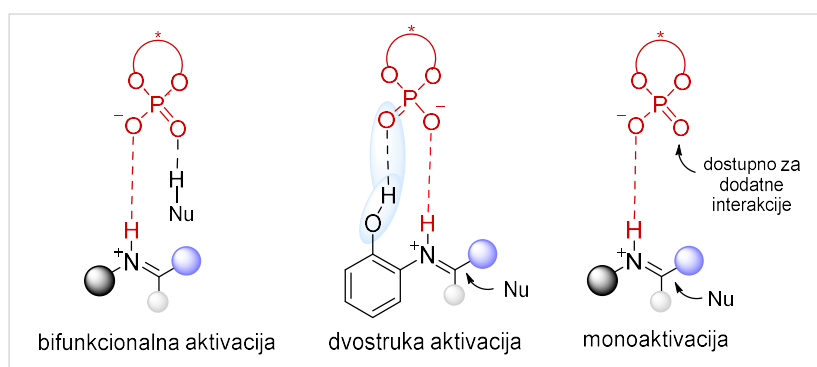
§ 2. UPRAVLJANJE SUPSTRATIMA – NAČINI AKTIVACIJE

Kiralne fosforne kiseline (CPA) učinkoviti su organokatalizatori za širok spektar reakcija koje vode do kiralnih spojeva s visokom enantioselektivnošću. Aktivacija supstrata ovisi o kiselosti katalizatora i arhitekturi kiralnog džepa, pri čemu unutarnja kiselost kompleksa CPA–supstrat često bolje korelira s reaktivnošću od pKa vrijednosti određenih u otopini (Slika 3).^{1,6}



Slika 3. Eksperimentalne (crveno) i računalski (sivo) određene pKa vrijednosti CPA katalizatora s različitim 3,3'-supstuentima u DMSO-u¹

Prema načinu aktivacije, reakcije katalizirane CPA katalizatorima dijele se na tri osnovna tipa (Slika 4). Bifunkcionalna aktivacija uključuje istodobnu aktivaciju nukleofila i elektrofila jednim katalizatorom. Kod dvostruke aktivacije jedan CPA katalizator ostvaruje dvije aktivirajuće interakcije s istim reaktantom, dok monoaktivacija podrazumijeva samo jednu takvu interakciju.⁶



Slika 4. Načini aktivacije CPA na primjeru imina¹

Određivanje stvarne uloge pojedinih NCI često je zahtjevno jer nije uvijek jasno doprinose li izravnoj aktivaciji supstrata ili služe kao predorganizacijski elementi za stabilizaciju geometrije reaktanata. Stoga se kao aktivirajuće interakcije uglavnom razmatraju klasične i neklasične vodikove veze, dok se slabije interakcije tumače kao predorganizacijski čimbenici.¹

2.1. Bifunkcionalna aktivacija

Bifunkcionalna aktivacija predstavlja jedan od temeljnih mehanizama stereokontrole u CPA-kataliziranim sustavima, pri čemu fosforna kiselina istodobno aktivira elektrofil i nukleofil.⁶ To se najčešće ostvaruje vodikovom vezom između hidroksilne skupine fosforne kiseline i elektrofila, uz istodobnu interakciju P=O skupine s nukleofilom. Takav način aktivacije omogućuje učinkovitu enantioselektivnost unutar kiralne šupljine katalizatora te je u brojnim slučajevima energetski povoljniji od monoaktivacije.^{7,8}

Kod karbonilnih, tionijevih i iminium-elektrofila, struktura katalizatora i priroda 3,3'-supstituenata snažno utječu na ravnotežu između steričkih i atraktivnih interakcija. Posljedično, čak i strukturno slični supstrati mogu pokazivati različite selektivne ishode. Dinamičke simulacije pokazale su da vodikove veze u takvim sustavima ne služe isključivo za predorganizaciju, već aktivno sudjeluju u prijelazu prema prijelaznom stanju, pri čemu njihova jačina ovisi o reakcijskoj koordinati i otapalu.¹

Zbog ograničene intrinzične kiselosti BINOL-izvedenih CPA katalizatora, kod slabije baznih supstrata često je potrebna dodatna aktivacija. Kako bi se povećala reaktivnost i proširio spektar primjene, razvijena je nova generacija atropoisomernih organokatalizatora.^{6, 9-11} Alternativno, povećanje reaktivnosti može se postići kombiniranjem CPA katalizatora s Lewisovim kiselinama ili drugim kokatalizatorima, čime se povećava Brønstedova kiselost CPA te omogućuje uspostavljanje dodatnih nekovalentnih interakcija.¹²⁻¹⁴ Voda također može imati ključnu ulogu u CPA-katalizi, osobito kada sudjeluje u mreži vodikovih veza i djeluje kao most između katalizatora i supstrata, omogućujući neizravnu bifunkcionalnu aktivaciju.¹

2.2. Dvostruka aktivacija

Dvostruka aktivacija podrazumijeva uspostavljanje dviju nekovalentnih interakcija između katalizatora i istog supstrata, najčešće u obliku vodikovih veza. Klasičan primjer predstavlja Akiyama-ina Mannichova reakcija,² u kojoj ketenski silil-acetali ne posjeduju prikladna mjesta za vezanje, dok N-(*ortho*-hidroksiaril) imini sadrže dodatnu hidroksilnu skupinu koja omogućuje dvojni koordinaciju s fosfornom kiselinom. Eksperimentalni rezultati su pokazali da je prisutnost slobodne hidroksilne skupine ključna za visoku enantioselektivnost. Detaljna računalna istraživanja ovakvih sustava relativno su rijetka, a brojni ranije predloženi primjeri naknadno su reinterpretirani kroz alternativne mehanizme.¹

2.3. Jednostruka aktivacija (monoaktivacija)

Mehanizmi jednostruke aktivacije uključuju uspostavljanje samo jedne dominantne interakcije, najčešće vodikove veze, te se javljaju u slučajevima kada reaktanti ne posjeduju drugo prikladno mjesto za vezanje. U takvim sustavima elektrofil se veže na Brønstedovu baznu skupinu katalizatora, dok nukleofil pristupa sa sterički manje zaklonjene strane.¹ Slabe C–H···O interakcije s katalizatorom mogu dodatno usmjeravati nukleofil, iako nisu prisutne u svim sustavima. Monoaktivacija može biti dominantna i u slučajevima kad je moguća bifunkcionalna aktivacija, osobito u intramolekulskim reakcijama s ograničenim poravnanjem supstrata.¹⁵ Kada se ne mogu uspostaviti snažne interakcije, slabi sidreni kontakti, poput C–H···O vodikovih veza, često su dovoljni za pozicioniranje supstrata i mogu biti ključni za postizanje visoke enantioselektivnosti.

2.4. Interakcije katalizator–katalizator

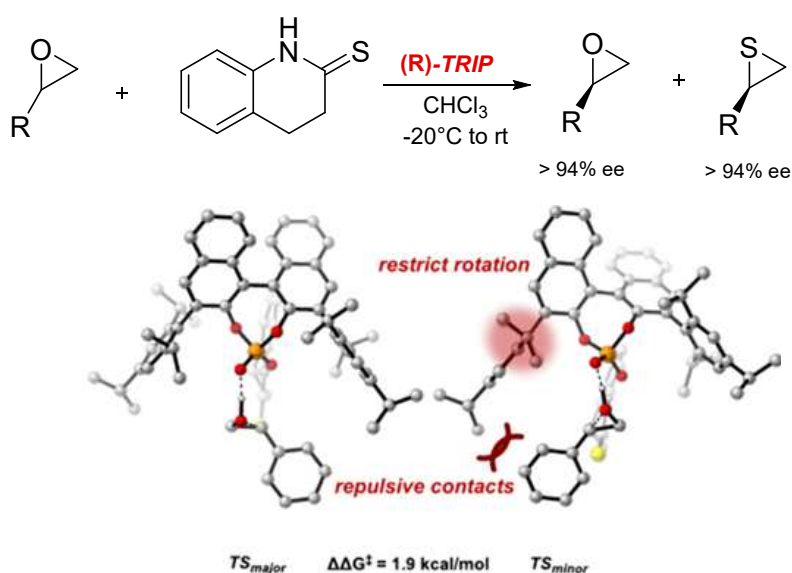
Fosforne kiseline u otopini često tvore dimere ili više agregate, što može imati značajan utjecaj na kinetiku i enantioselektivnost reakcija. Dimerni katalitički sustavi u određenim slučajevima mogu istodobno aktivirati različite reaktante, ali mogu pokazivati i smanjenu enantioselektivnost. Nasuprot tome, nedavne studije pokazale su da izravne vodikove veze između molekula fosforne kiseline mogu povećati selektivnost reakcije.¹

Katenirani CPA katalizatori pritom pokazuju iznimno visoku enantioselekciju, često nadmašujući klasične sustave. Mehanističke analize sugeriraju da takva učinkovitost proizlazi iz dimernog katalitičkog puta stabiliziranog dvostrukim P=O···(HO)P interakcijama, dok katalizatori koji ne ostvaruju takve kontakte reagiraju monomernim putem. Dodatno, opaženo je da kod određenih CPA katalizatora stereoselektivnost ovisi o omjeru supstrata i katalizatora, što ukazuje na kompeticiju između monomerne i dimerne putanje. Na ravnotežu između tih puteva utječu koncentracija, temperatura te sterička i elektronska svojstva 3,3'-supstituenata. Niske temperature i visoke koncentracije pogoduju dimerizaciji, dok glomazni supstituenti mogu spriječiti nastanak agregata.¹⁶

§ 3. KIRALNO OKRUŽENJE

Optimizacija CPA katalizatora u velikoj se mjeri temelji na modulaciji 3,3'-supstituenata, čime se oblikuje kiralno okruženje odgovorno za stereoindukciju. Dosadašnja istraživanja su pokazala da 3,3'-supstituenti ne djeluju isključivo putem steričkih učinaka, već i putem privlačnih nekovalentnih interakcija, uključujući π - π , C-H \cdots π i C-H \cdots F kontakte. U mnogim sustavima visoka enantioselektivnost proizlazi iz kombinacije stabilizacije dominantnog prijelaznog stanja i destabilizacije konkurentnog, pri čemu veličina i elektronika supstituenata imaju ključnu ulogu.¹

Računalne studije upućuju na to da selektivnost često ovisi o sinergiji bliske i udaljene steričke zapreke. Bliska sterika fiksira orijentaciju supstrata u kiralnom džepu, dok udaljeni supstituenti destabiliziraju manjinski prijelazni put induciranjem nepovoljne deformacije supstrata ili katalizatora.¹ Takvi učinci jasno su demonstrirani u CPA-kataliziranim transformacijama epoksida (Slika 5), gdje je kombinacija oba sterička doprinosa nužna za postizanje visoke selektivnosti. Naime, računalni proračuni pokazali su da enantiodeterminirajući korak otvaranja epoksidnog prstena uključuje znatno veću deformaciju katalizatora i supstrata u putanji koja vodi do manjinskog produkta. Ta deformacija proizlazi iz potrebe izbjegavanja nepovoljnih steričkih interakcija s izopropilnim skupinama na *para*-položaju 3,3'-supstituenata. Uklanjanjem *ortho*-izopropilnih skupina smanjuje se steričko ograničenje te se razlika u energiji prijelaznih stanja značajno smanjuje.¹⁷



Slika 5. Enantiodlučujuće prijelazno stanje za CPA kataliziranu reakciju konverzije epoksida¹

3.1. 4-supstituirani katalizatori

Supstitucija na položaju 4 CPA katalizatora prvenstveno služi za oblikovanje prostorno ograničenog kiralnog džepa i regulaciju stereoishoda putem steričkog odbijanja. Time se smanjuje broj dostupnih reakcijskih puteva, što u pravilu dovodi do povećanja enantioselektivnosti.¹ Glomazni supstituenti, poput adamantilnih skupina, posebno su učinkoviti u atroposelektivnim transformacijama jer snažno destabiliziraju manjinska prijelazna stanja.¹⁸ Međutim, i relativno mali 4-supstituenti mogu značajno doprinosti stereokontroli u sustavima s krutim ili voluminoznim supstratima, gdje selektivnost proizlazi iz finog uravnoteženja prostorne prilagodbe i destabilizacije nepovoljnih konformacija.¹ Ovi primjeri naglašavaju da optimalna učinkovitost 4-supstituiranih katalizatora proizlazi iz ravnoteže između steričkog ograničenja i atraktivnih nekovalentnih interakcija.

3.2. 3,5-supstituirani katalizatori

3,5-supstituirani CPA katalizatori predstavljaju najčešće korištenu klasu disupstituiranih sustava zbog kombinacije visoke enantioselektivnosti i široke primjenjivosti. Posebno su učinkoviti katalizatori s 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ supstituentima, koji se uspješno primjenjuju u različitim asimetričnim transformacijama.¹ Eksperimentalne i računalne studije pokazuju da takvi katalizatori oblikuju dobro definiran kiralni džep koji omogućuje učinkovitu predorganizaciju supstrata u prijelaznom stanju. Stereoselektivnost proizlazi iz uravnoteženog djelovanja steričkih učinaka i privlačnih nekovalentnih interakcija, osobito C–H···π i π–π interakcija, koje su dodatno pojačane elektronski siromašnom prirodom CF₃ skupina.^{19,20} U kooperativnim i metalno-kataliziranim sustavima 3,5-supstituirani CPA katalizatori često sudjeluju u enantiodeterminantnom koraku putem selektivnog prijenosa protona. U takvim reakcijama stereokontrola proizlazi iz deformacije prijelaznih stanja, čime se dodatno naglašava dominantna uloga steričkih učinaka u kontroli enantioselektivnosti.²¹

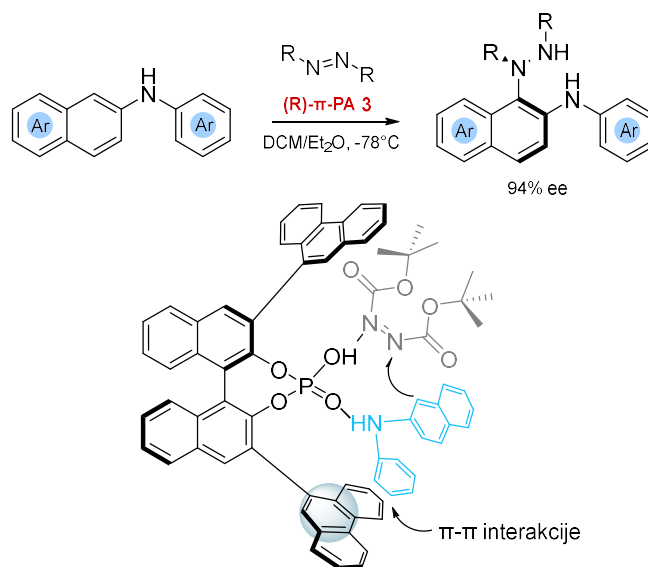
3.3. Supstituenti s proširenim π-sustavom

Supstituenti s proširenim π-sustavom zauzimaju posebno mjesto u CPA katalizi zbog svoje sposobnosti ostvarivanja snažnih atraktivnih nekovalentnih interakcija. Osim steričke modulacije kiralnog džepa, prošireni aromatski sustavi omogućuju učinkovitu stereoindukciju putem π–π, C–H···π i disperzijskih interakcija.¹

Pirenilni CPA katalizatori pokazuju visoku učinkovitost u reakcijama u kojima klasična sterička kontrola nije dominantna. Stereokontrola proizlazi iz dugodometnih π - π interakcija i fino uravnoteženih disperzijskih sila, uz značajan doprinos entropijskih i solvacijskih učinaka. Takav mehanizam posebno je izražen u reakcijama s malim ili fleksibilnim supstratima.^{22,23}

Kod 9-antrilni CPA katalizatora stereokontrola proizlazi iz kombinacije steričkih učinaka, atraktivnih π -interakcija i deformacije prijelaznih stanja. U reakcijama s indolima ključnu ulogu ima π - π slaganje, često u sinergiji s C-H \cdots O interakcijama fosfatne skupine.¹ Primjena C1-arhitekture dodatno proširuje prilagodljivost ovih katalizatora, omogućujući finu kontrolu stereoishoda.²⁴

9-fenantrilni CPA katalizatori djeluju sličnim mehanizmima, ali omogućuju povoljnije prostorno uklapanje supstrata u kiralni džep. Selektivnost proizlazi iz kombinacije π - π , C-H \cdots π i vodikovih veza, uz sinergiju deformacijskih i interakcijskih doprinosa.¹ U sintezi C-N atropoizomera naftalen-1,2-diamina²⁵ pokazano je da niska selektivnost proizlazi iz lake rotacije supstrata oko vodikove veze s fosfornom kiselinom (Slika 6). Uvođenjem dodatne π - π interakcije ta je rotacija ograničena, što dovodi do značajnog poboljšanja enantioselektivnosti.



Slika 6. Glavno prijelazno stanje u sintezi C-N atropoizomera naftalen-1,2-diamina¹

Naftilni CPA katalizatori pokazuju selektivnost u užem spektru reakcija, pri čemu stereoishod proizlazi iz ravnoteže između stabilizirajućih π -interakcija i deformacije reaktanata. Položaj i priroda supstitucije pritom snažno utječu na selektivnost: 1-naftilni supstituenti pojačavaju steričke učinke u blizini aktivnog centra, dok dodatne funkcionalizacije omogućuju fino podešavanje selektivnosti kombinacijom povoljnih C-H \cdots π interakcija i destabilizirajućih steričkih sudara u manjinskom prijelaznom stanju.¹

3.4. Katalizatori supstituirani u položajima 2, 4, 6

Supstitucija aromatskih prstena u položajima 2, 4 i 6 predstavlja jednu od najučinkovitijih strategija za oblikovanje sterički definiranog kiralnog okruženja CPA katalizatora. Uvođenje voluminoznih skupina omogućuje snažnu stereokontrolu kroz kombinaciju neposrednih i udaljenih steričkih učinaka, uz doprinos disperzijskih i drugih nekovalentnih interakcija. Najpoznatiji predstavnik ove skupine je TRIP katalizator, čija je široka primjenjivost i pouzdanost dovela do njegovog statusa standarda u razvoju novih asimetričnih metodologija.^{1,26}

Mehanističke i računalne studije pokazuju da TRIP najčešće inducira enantioselektivnost destabilizacijom manjinskog prijelaznog stanja putem steričkih sudara i povećane molekulske distorzije, dok se dominantni put stabilizira povoljnim C–H $\cdots\pi$ i π – π interakcijama.²⁸ Katalizatori s 2,4,6-cikloheksilnim supstituentima, poput TCYP-a, predstavljaju alternativu TRIP-u. Iako ostvaruju sličan sterički profil, razlike u fleksibilnosti i prostornom rasporedu supstituenata mogu dovesti do drugačije ravnoteže nekovalentnih interakcija, što u određenim sustavima rezultira višom enantioselektivnošću.¹

U sustavima u kojima je izražena sterička zapreka TRIP-a dovodi do smanjene reaktivnosti, katalizatori s metilnim supstituentima mogu pokazati veću učinkovitost.²⁸ Iako manje glomazni, oni često osiguravaju dostatnu stereokontrolu zahvaljujući kombinaciji elektrostatskih interakcija, vodikovih veza i disperzijskih sila, pri čemu selektivnost proizlazi iz stabilizacije dominantnog prijelaznog stanja i povećane deformacije sporedne putanje.

3.5. SiAr₃ katalizatori – TIPSY

CPA katalizatori s triarilsililnim supstituentima u položajima 3,3' predstavljaju alternativnu strategiju. Dulja C–Si veza pomiče voluminozne skupine dalje od aktivnog centra te oblikuje katalitički džep koji se razlikuje od onoga u klasičnim arilnih sustava.¹ Glomazne SiAr₃ skupine uzrokuju nepovoljne steričke sudare sa supstratom, što dovodi do iskrivljenja vodikovih veza i povećanja energije sporednog prijelaznog stanja, dok se u glavnom prijelaznom stanju supstrat može orijentirati tako da izbjegne repulzivne kontakte.²⁹ Promjene u strukturi arilnih skupina unutar SiAr₃ motiva često dovode do izraženih promjena u enantioselektivnosti, što upućuje na visoku osjetljivost ovih katalizatora na suptilne prostorne i elektronske modifikacije.

3.6. Ostale modularne skupine

U određenim reakcijskim sustavima optimalni CPA katalizatori odstupaju od uobičajenih obrazaca supstitucije te se razvijaju ciljano za specifične transformacije u kojima standardni katalizatori pokazuju ograničenu učinkovitost. Takvi sustavi često nastaju na temelju računalnih analiza te se odlikuju visokom selektivnošću, ali užom primjenjivošću.¹

Jedna strategija uključuje selektivno uklanjanje supstituenata s TRIP-katalizatora radi smanjenja steričke zapreke što omogućuje deformacije i nepovoljnije steričke interakcije u sporednom prijelaznom stanju.³⁰ Suprotno tome, uvođenje *tert*-butilnih skupina na odabrane položaje može pojačati atraktivne nekovalentne interakcije i smanjiti repulzivne kontakte.³¹

Ugradnja elektronski privlačnih, osobito fluoriranih arilnih supstituenata, omogućuje dodatnu stabilizaciju dominantnog prijelaznog stanja putem C–H $\cdots\pi$ i C–H \cdots F interakcija. Računalne analize pokazuju da fluorirane skupine u prijelaznom stanju ostvaruju izraženije π -interakcije i unutarnju zakrivljenost, dok izostanak tih interakcija kod nefluoriranih katalizatora dovodi do šire kiralne šupljine i niže selektivnosti.³²

3.7. Uloga kiralne okosnice

Kiralna okosnica CPA katalizatora ima jednako važnu ulogu kao i supstituenti na 3,3'-pozicijama jer izravno utječe na geometriju prijelaznog stanja, vrstu i jačinu nekovalentnih interakcija te energetske razliku između konkurentnih reakcijskih puteva.¹ Iako se dizajn katalizatora često fokusira na supstituente, sve je jasnije da sama priroda kiralne okosnice može biti odlučujući čimbenik stereokemijskog ishoda.

Usporedba BINOL-, H8-BINOL- i SPINOL-temeljenih katalizatora pokazuje da promjene u krutosti i prostornoj organizaciji snažno utječu na selektivnost. Hidrogenirani BINOL-derivati pokazuju veću fleksibilnost, ali često slabiju steričku kontrolu, dok rigidne SPINOL-okosnice stvaraju sužen kiralni džep koji učinkovito destabilizira manjinska prijelazna stanja. Razlike u hibridizaciji i geometriji okosnice odražavaju se i na dominantne nekovalentne interakcije. Planarnija BINOL-struktura pogoduje π - π interakcijama, dok trodimenzionalna geometrija SPINOL-a vodi drugačijim obrascima interakcija.

Alternativne biarilne okosnice, poput VANOL-a i VAPOL-a³³, omogućuju kompaktnija prijelazna stanja i specifične vodikove veze, čime se postiže visoka selektivnost u sustavima koji su slabije kontrolirani klasičnim CPA-ima.

§ 4. ZAKLJUČAK

Kisela kataliza predstavlja temeljni pristup u aktivaciji raznovrsnih, strukturno različitih klasa supstrata, što potvrđuje njezina široka primjena u kemijskoj sintezi. Posebno mjesto unutar tog područja zauzima asimetrična kataliza, koja omogućuje pripremu spojeva sa specifičnim stereokemijskim svojstvima. Ova sposobnost je od ključne važnosti za razvoj selektivnih i učinkovitih sintetskih metodologija.

U ovom radu razmatrana je primjena CPA katalizatora u enantioselektivnoj Brønstedovoj kiselinskoj katalizi na odabranim reakcijskim sustavima. Dobiveni rezultati pokazuju da ovi katalizatori omogućuju učinkovito formiranje C–C, C–H i C–X veza uz visoku selektivnost. Međutim, tijekom istraživanja utvrđeno je da njihova primjena u sintezi složenih molekula još uvijek nije u potpunosti predvidiva. Složene mreže nekovalentnih interakcija, uključujući vodikove veze i π -interakcije, često imaju presudnu ulogu u određivanju reaktivnosti i selektivnosti. Pokazalo se da se mehanistički uvidi dobiveni za pojedine sustave ne mogu uvijek jednostavno prenijeti na druge reakcije. Posljedično, u praksi se još uvijek često koriste velike količine katalizatora, što bi se moglo optimizirati boljim razumijevanjem.

Od uvođenja BINOL-izvedenih Brønstedovih kiselina razvijen je velik broj katalitičkih sustava, što jasno pokazuje potencijal ovog područja. Računalne metode pritom imaju sve važniju ulogu u tumačenju eksperimentalnih rezultata, iako je njihova primjena ograničena zbog računalne zahtjevnosti. Unatoč tome, racionalni dizajn katalizatora, usmjeren na razumijevanje i kontrolu nekovalentnih interakcija, predstavlja obećavajući smjer daljnjeg razvoja.

Na temelju razmatranih primjera može se zaključiti da će daljnji napredak CPA katalize ovisiti o integraciji eksperimentalnih podataka s mehanističkim i računalnim pristupima. Takav pristup pruža temelje za pouzdaniji dizajn katalizatora te može doprinijeti proširenju njihove primjene u sintezi složenih molekula.

§ 5. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

NCI	nekovalentne interakcije (<i>engl.</i> non-covalent interaction)
CPA	kiralna fosforna kiselina (<i>engl.</i> chiral phosphoric acid)
pKa	negativni logaritam konstante disocijacije kiseline (<i>engl.</i> acid dissociation constant)
DMSO	dimetil sulfoksid (<i>engl.</i> dimethyl sulfoxide)
TRIP	3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diolfosfat (<i>engl.</i> 3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate)
TCYP	3,3'-bis(2,4,6-tris-cikloheksilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diolfosfat (<i>engl.</i> 3,3'-bis(2,4,6-triscyclohexylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate)
TIPSY	3,3'-bis(trifenilsilil)-1,1'-binaftil-2,2'-diolfosfat (<i>engl.</i> 3,3'-bis(triphenylsilyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate)
SiAr ₃	triarilsililna skupina
BINOL	1,1'-bi-2-naftol (<i>engl.</i> 1,1'-bi-2-naphthol)
H8-BINOL	5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahidro-1,1'-bi-2-naftol (<i>engl.</i> 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-bi-2-naphthol)
SPINOL	1,1'-spirobiindan-7,7'-diol (<i>engl.</i> 1,1'-spirobiindane-7,7'-diol)
VANOL	3,3'-difenil-[2,2'-bi-1-naftalen]-1,1'-diol (<i>engl.</i> 3,3'-diphenyl-[2,2'-bi-1-naphthalene]-1,1'-diol; <i>V</i> Aulted <i>Naphth</i> OL)
VAPOL	2,2'-difenil-3,3'-bifenantren-4,4'-diol (<i>engl.</i> 2,2'-diphenyl-3,3'-biphenanthrene-4,4'-diol; <i>V</i> aulted <i>Axial Phthalide</i> OL)

§ 6. LITERATURNI IZVORI

1. Betinol O., Kuang Y., Mulley B.P., Reid J.P., *Chemical Reviews* 2025 **125** (8), 4184-4286.
2. Akiyama T., Itoh J., Yokota K., Fuchibe K., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 1566–1568.
3. Uraguchi D., Terada, M., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 17, 5356–5357.
4. Liu W., Yang X., *Beilstein J. Org. Chem.* 2025, **21**, 1864–1889.
5. Simón, L., Goodman, J.M., *J. Org. Chem.* 2011, **76** (6), 1775–1788.
6. Parmar D., Sugiono E., Raja S., Rueping M., *Chem. Rev.* 2014, **114**, 18, 9047–9153.
7. Simón, L., Goodman, J.M., *J. Am. Chem. Soc.* 2008, **130** (27), 8741–8747.
8. Marcelli T., Hammar P., Himo F., *Chem. - Eur. J.* 2008, **14** (28), 8562– 8571.
9. Schwengers S.A., Kanta De C., Grossmann O., Grimm J.A.A., Sadlowski N.R., Gerosa G.G., List B., *J. Am. Chem. Soc.* 2021, **143**, 36, 14835–14844.
10. Nakashima D., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128** (30), 9626–9627.
11. García-García P., Lay F., Rabalakos C., List B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, **48** (24), 4363–4366.
12. Hatano M., Goto Y., Izumiseki A., Akakura M., Ishihara K., *J. Am. Chem. Soc.* 2015, **137** (42), 13472–13475.
13. Akiyama T., Mori K., *Chem. Rev.* 2015, **115**, 9277–9306.
14. Zhang Q., Li Y., Wang, J., Yang C., Liu C., Li X., Cheng, J., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, **59** (11), 4550–4556.
15. Maji R., Champagne P.A., Houk K.N., Wheeler S.E., *ACS Catal.* 2017, **7** (10), 7332–7339.
16. Franta M., Gramüller J., Dullinger P., Kaltenberger S., Horinek D., Gschwind R.M., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2023, **62** (27), No. e202301183.
17. Duan M., Díaz-Oviedo C.D., Zhou Y., Chen X., Yu P., List B., Houk K.N., Lan Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2022, **61** (9), No. e202113204.
18. Wei L., Li J., Zhao Y., Zhou Q., Wei Z., Chen Y., Zhang X., Yang X., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2023, **62** (39), No. e202306864.
19. Li G.-Q., Gao H., Keene C., Devonas M., Ess D.H., Kürti L., *J. Am. Chem. Soc.* 2013, **135** (20), 7414–7417.
20. Maskeri M. A., O'Connor M.J., Jaworski A.A., Bay A.V., Scheidt K.A., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2018, **57** (52), 17225–17229.

21. Li Y., Su Y.-X., Zhao Y.-T., Liu L., Li M.-L., Zhu S.-F., *ACS Catal.* 2022, **12** (21), 13143–13148.
22. Liao S., Čorić I., Wang Q., List B., *J. Am. Chem. Soc.* 2012, **134** (26), 10765–10768.
23. Xu S., Wang Z., Li Y., Zhang X., Wang H., Ding K., *Chem. - Eur. J.* 2010, **16** (10), 3021–3035.
24. Yonesaki R., Kondo Y., Akkad W., Sawa M., Morisaki K., Morimoto H., Ohshima T., *Chem. - Eur. J.* 2018, **24** (57), 15211–15214.
25. Bai H.-Y., Tan F.-X., Liu T.-Q., Zhu G.-D., Tian J.-M., Ding T.-M., Chen Z.-M., Zhang S.-Y., *Nat. Commun.* 2019, **10** (1), 3063.
26. Antenucci A., Dughera S., Renzi P., *ChemSusChem* 2021, **14**, 2785–2853.
27. Mori K., Katoh T., Suzuki T., Noji T., Yamanaka M., Akiyama T., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, **48** (51), 9652–9654.
28. Zhang R.-L., Liu B., Qiu K.-X., Li H.-T., Zhang H.-N., Shen B.-C., Sun Z.-W., *Org. Lett.* 2023, **25** (10), 1711–1716.
29. Overvoorde L.M., Grayson M.N., Luo Y., Goodman J.M., *J. Org. Chem.* 2015, **80** (5), 2634–2640.
30. Colgan A.C., Proctor R.S.J., Gibson D.C., Chuentragool P., Lahdenperä A.S.K., Ermanis K., Phipps R.J., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2022, **61** (25), No. e202200266.
31. Yan Q., Duan M., Chen C., Deng Z., Wu M., Yu P., He M.-L., Zhu G., Houk K.N., Sun J., *Chem. Sci.* 2022, **13** (19), 5767–5773.
32. Li J., Chen H., Zhong R., Zhu L., Liu S., Ding H., Yang J., Wang L., Lan Y., Wang Z., *ACS Catal.* 2022, **12** (15), 9655–9663.
33. Rodriguez S., Uria U., Reyes E., Carrillo L., Tejero T., Merino P., Vicario J. L., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, **59** (17), 6780–6784.