

Sinteza (+)-peniciklona A

Duvnjak, Mirko

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:598928>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Mirko Duvnjak

Sinteza (+)-peniciklona A

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistra kemije

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Nikole Cindre i neposrednim voditeljstvom Gregora Talajića, mag. chem.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom *Koordinacijske reakcije makrocikličkih liganada u otopini* (IP-2019-04-9560).

Zahvale

Prvenstveno se želim zahvaliti mentoru Nikoli što mi je omogućio da budem dio ovoga projekta. Svi Vaši korisni savjeti, preneseno znanje i iskustvo usadili su u meni temelje organskog kemičara. Hvala Vam na neprocjenjivom vremenu provedenom u labosu.

Veliko hvala neposrednom voditelju Gregoru na svim ugodnim razgovorima, velikoj volji, strpljivosti i nesebičnoj pomoći tijekom izrade ovoga rada.

Asistentu Ediju Topiću hvala na susretljivosti i pomoći prilikom rješavanja kristalne strukture.

Svim djelatnicima i kolegama sa Zavoda za organsku kemiju i Zavoda za fizikalnu kemiju hvala na toploj i ugodnoj atmosferi, posebice Matiji, Mariji, Andreji, Marini, Mirjani, Đurđici i Valentini.

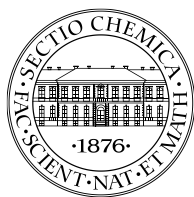
Od srca hvala svim prijateljima i kolegama koji su ovo životno poglavlje učinili ludim i nezaboravnim. Da vas nema, trebalo bi vas izmisliti.

Na samome kraju obitelji, a ponajviše roditeljima Moniki i Željku te bratu Luki najveće hvala na bezuvjetnoj podršci, povjerenju i razumijevanju. Hvala vam što me uvijek potičete da idem naprijed.

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Totalna sinteza.....	3
2.2. Poliketidi	5
2.2.1. Makrolidi.....	6
2.2.2. Polieteri i polieni	12
2.2.3. Endiini.....	15
2.3. Izolacija i totalna sinteza (-)-peniciklona A	17
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	26
3.1. Priprava 2,3- <i>O</i> -izopropiliden- <i>D</i> -riboze (P1)	27
3.2. Priprava 1-deoksi-3,4- <i>O</i> -izopropiliden- <i>D</i> -alitola (P2)	27
3.3. Priprava 5-deoksi-2,3- <i>O</i> -izopropiliden- <i>L</i> -ribofuranoze (P3).....	28
3.4. Priprava 5-deoksi-2,3- <i>O</i> -izopropiliden- <i>L</i> -ribonolaktona (P4).....	29
3.5. Priprava 4-brombutan-1-ola (G1)	29
3.6. Priprava (4-brombutoksi)(<i>tert</i> -butil)dimetilsilana (G2)	30
3.7. Priprava (4-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)butil)magnezijevog bromida (G3)	30
3.8. Priprava (<i>S</i>)-8-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-4-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((<i>S</i>)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-1-en-4-ola (P5)	31
3.9. Priprava (<i>S</i>)-5-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((<i>S</i>)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-7-en-1,5-diola (P6)	32
3.10. Priprava (<i>S</i>)-6-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-acetil-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)-6-aliltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ona (P7)	33
3.11. Priprava 1-(<i>tert</i> -butil)-1,4-dihidro-5 <i>H</i> -tetrazol-5-tiona (J1).....	34
3.12. Priprava 1-(<i>tert</i> -butil)-5-(metilsulfonyl)-1 <i>H</i> -tetrazola (J2).....	34
3.13. Priprava (<i>S</i>)-6-alil-6-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-dioksolan-4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ona (P8)	35
3.14. Priprava (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2,2,7-trimetil-3 <i>a</i> ,4',5',7 <i>a</i> -tetrahidro-5 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-4,2'-piran]-6'(3' <i>H</i>)-ona (P9).....	36
3.15. Priprava (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2,2,5',7-tetrametil-3 <i>a</i> ,4',5',7 <i>a</i> -tetrahidro-5 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-4,2'-piran]-6'(3' <i>H</i>)-ona (P10) i 5' <i>R</i> diastereomera (P10')	37
3.16. Priprava (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-3,9-dimetil-10,11-bis((trimetilsilil)oksi)-1-oksaspiro[5.5]undec-8-en-2-ona (P11).....	38

3.17. Priprava (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-9-hidroksi-3,9-dimetil-10,11-bis((trimetilsilil)oksi)-1-oksaspiro[5.5]undec-7-en-2-ona (P12).....	39
3.18. Priprava (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-3,9-dimetil-10,11-bis((trimetilsilil)oksi)-1-oksaspiro[5.5]undec-8-ene-2,7-diona (P13).....	40
3.19. Priprava (+)-peniciklona A ((+)-1).....	42
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	43
4.1. Sinteza deoksi derivata L-riboze (P4).....	43
4.2. Sinteza (+)-peniciklona A ((+)-1)	45
§ 5. ZAKLJUČAK	51
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	52
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	53
§ 8. DODATAK.....	XV
§ 9. ŽIVOTOPIS	XXXVI



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

SINTEZA (+)-PENICIKLONA A

Mirko Duvnjak

Peniciklon A je poliketid izoliran iz ekstrakta dubokomorske vrste gljive *Penicillium* sp. F23-2. Molekula peniciklona A u svojoj strukturi sadrži spiro[5.5]laktonski strukturni motiv koji ga uz velik broj kiralnih centara, visoko funkcionaliziranu cikloheksanonsku jezgru i potencijalnu antimikrobnu aktivnost čini izazovnom sintetskom metom. Cilj je ovoga rada bio sintetskim putem pripremiti (+)-peniciklon A počevši od D-riboze. U prvom je dijelu D-riboza prevedena u poznati derivat L-riboze u četiri koraka. U drugom dijelu poznatim sintetskim putem od deset koraka, kojim je pripremljen prirodni (–)-peniciklon A, dobiveni je derivat preveden u (+)-peniciklon A. Apsolutna konfiguracija konačnog spoja dodatno je potvrđena određivanjem kristalne strukture difrakcijom rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu sintetskog intermedijera.

(57 stranica, 38 slika, 1 tablica, 97 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: antibiotik, Grignardova reakcija, poliketid, totalna sinteza

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Cindro
Neposredni voditelj: Gregor Talajić, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Nikola Cindro
 2. prof. dr. sc. Mirta Rubčić
 3. izv. prof. dr. sc. Gordan Horvat
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 27. rujna 2023.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF (+)-PENICYCLONE A

Mirko Duvnjak

Penicyclone A is a polyketide isolated from the extract of the deep-sea-derived fungus *Penicillium* sp. F23-2. The molecular structure of penicyclone A contains a spiro[5,5]lactone which, along with its many stereocenters and a highly functionalized cyclohexanone core, presents a considerable synthetic challenge. The goal of this study was to synthesize (+)-penicyclone A from D-ribose as the starting material. First, D-ribose was converted to a known L-ribose derivative in four steps. In a reaction sequence of ten steps, by which the natural enantiomer (–)-penicyclone A was obtained, the known L-ribose derivative was converted to (+)-penicyclone A. The absolute configuration of the final compound was determined by single crystal X-ray diffraction on a sample of a synthetic intermediate.

(57 pages, 38 figures, 1 table, 97 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: antibiotic, Grignard reaction, polyketide, total synthesis

Mentor: Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor

Assistant mentor: Gregor Talajić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor
 2. Dr. Mirta Rubčić, Professor
 3. Dr. Gordan Horvat, Associate Professor
- Substitute: Dr. Željka Car, Assistant Professor

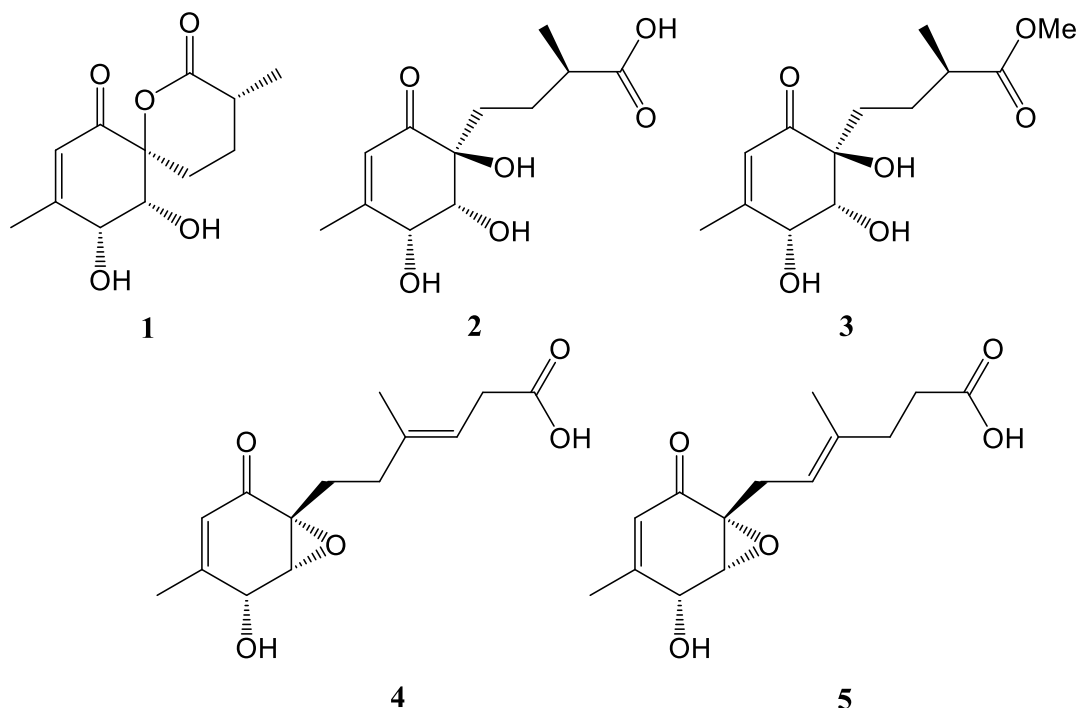
Date of exam: 27th September 2023

§ 1. UVOD

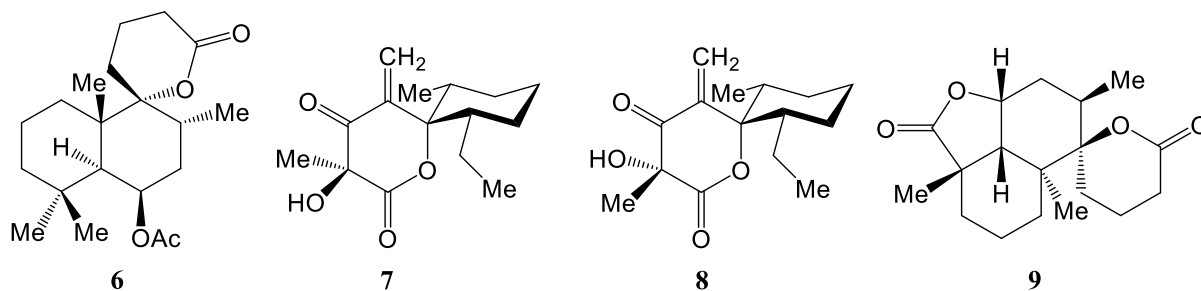
Bakterijska rezistencija na antibiotike jedan je od vodećih problema u javnom zdravstvu i predstavlja sve veći problem u svijetu. Prirodni spojevi jedni su od najvažnijih alata u borbi protiv sve brže pojave novih sojeva rezistentnih bakterija, a pokazali su se kao snažni terapeutici još od prve polovice prethodnog stoljeća kada je otkriven penicilin. Otkriće i rješavanje struktura novootkrivenih prirodnih spojeva ključna je polazišna točka u istraživanju i razvoju lijekova jer daje uvid u odnos između molekulske strukture i biološke aktivnosti (eng. *structure-activity relationship* ili SAR). Oslanjanje na prirodne spojeve kao izvore novih klasa terapeutika najbolje se može ilustrirati činjenicom da više od trećine svih novih molekula koje prolaze klinička ispitivanja, odobrenih od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), čine prirodni spojevi i njihovi (polu)sintetski derivati.¹⁻⁴

U usporedbi s kopnenim biljkama i životinjama morski se organizmi mogu smatrati najnovijim izvorom bioaktivnih prirodnih spojeva (s obzirom na ograničenja metoda za prikupljanje i analizu uzoraka),⁵⁻⁸ a među njima su i penicikloni A – E izolirani iz dubokomorskih gljiva *Penicillium* sp. F23-2 (Slika 1). Od svih pet peniciklona, peniciklon A pokazao se najboljim potencijalnim antibiotikom s minimalnom inhibicijskom koncentracijom (MIC) 0,3 µg/mL protiv *S. aureus*. Peniciklon A sadrži spiro[5.5]laktonski strukturni motiv koji je prilično rijedak u prirodi te postoji samo nekoliko prijavljenih spojeva s tim motivom (Slika 2). Ograničen broj metoda izgradnje šesteročlanog spirolaktonskog prstena kao i visoko funkcionalizirana cikloheksanonska jezgra čine peniciklon A zanimljivom sintetskom metom te je 2022. objavljena i njegova prva totalna sinteza izrađena u Zavodu za organsku kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu.⁹⁻¹⁴

Reevaluacijom antimikrobne aktivnosti sintetskog uzorka (–)-peniciklona A pokazalo se da spoj nema nikakve aktivnosti protiv bakterijskih sojeva *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis* i *Escherichia coli* (MIC > 32 µg/mL). Mogućih razloga tomu je više: primjerice da je u prirodnom uzorku bila prisutna biološki aktivna nečistoća, da je prirodni uzorak bio smjesa enantiomera i sl. Dodatna je potvrda pretpostavke da se radi o smjesi enantiomera što se specifična zakretanja prirodnog i sintetskog uzorka razlikuju i po predznaku i po iznosu.^{14,15}

Slika 1. Molekulske strukture peniciklona A – E (1 – 5).¹³

Iz opisanih razloga cilj je ovoga diplomskog rada bio pripraviti (+)-peniciklon A, a kao polazni materijal korištena je D-riboza. U prvom je dijelu D-riboza prevedena u poznati derivat L-riboze u četiri koraka,¹⁷ a zatim je dobiveni derivat preveden u (+)-peniciklon A poznatim sintetskim putem od deset koraka opisanim u totalnoj sintezi (-)-peniciklona A.¹⁴ Ključni su koraci u sintezi bili diastereoselektivna adicija dvaju Grignardovih reagensa za konstrukciju kiralnog tercijarnog alkohola, oksidacija i ciklizacija za zatvaranje laktonskog prstena, fotooksidacija te oksidativna pregradnja za uvođenje enonske funkcionalne skupine. Apsolutna konfiguracija kiralnih centara potvrđena je difrakcijom rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu kasnog sintetskog intermedijera.

Slika 2. Molekulske strukture nekih prirodnih spiro[5.5]laktona: viteksifolina E (6), aogacilina A i B (7 i 8) i marulaktona (9).^{11,12,16}

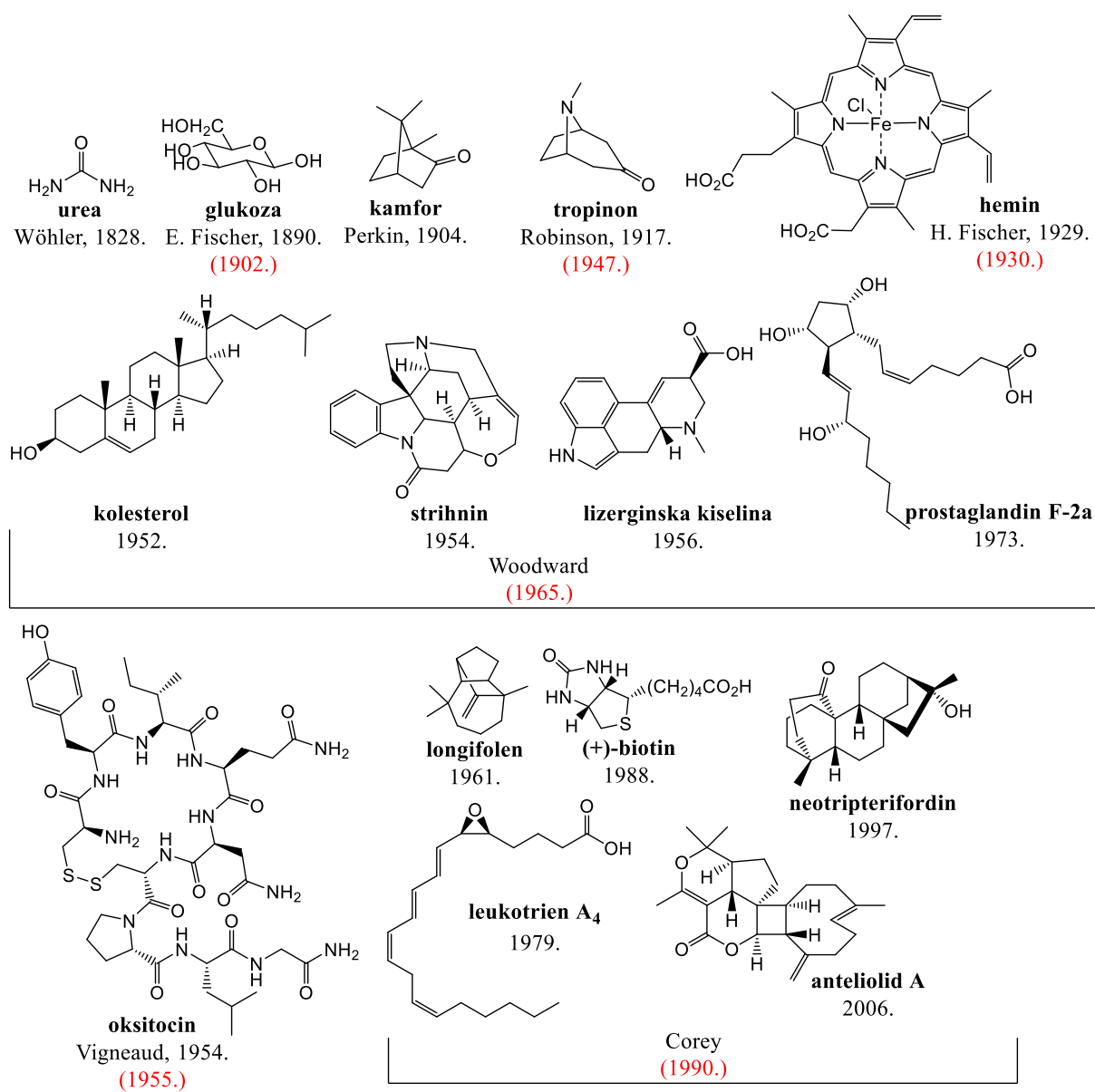
§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Totalna sinteza

Umijeće pripreve prirodnih spojeva i njihovih derivata složenih molekulskih struktura krećući iz lako dostupnih i jeftinih polaznih kemikalija jedno je od najuzbudljivijih područja sintetske organske kemije. Totalna je sinteza postala neizostavan dio organske sinteze počevši od Wöhlerove (slučajne) sinteze uree 1828., koja je dotad bila poznata samo kao metabolički nusprodukt, kroz 20. stoljeće koje su obilježili znanstvenici poput H. Fischera, R. Robinsona, R. B. Woodwarda, E. J. Coreya i drugih pa sve do danas.

Totalna sinteza daje mogućnost dobivanja veće količine prirodnih spojeva, čiji je proces izolacije i pročišćavanja iz biološkog materijala nekad izuzetno zahtjevan, što omogućava daljnja biološka ispitivanja. Uz to, kroz povijest je totalna sinteza imala veliku ulogu u potvrđivanju pretpostavljene strukture prirodnih spojeva prije razvitka naprednih spektroskopskih metoda. Važnost totalne sinteze dodatno se može poduprijeti i dodijeljenim Nobelovim nagradama iz kemije (Slika 3), a kemičari vrsni u ovom području posebice su traženi i u industriji gdje dizajn i sinteza novih molekula pronalaze primjenu u medicini, kemiji materijala, agrokemiji i sl.¹⁸⁻²⁰

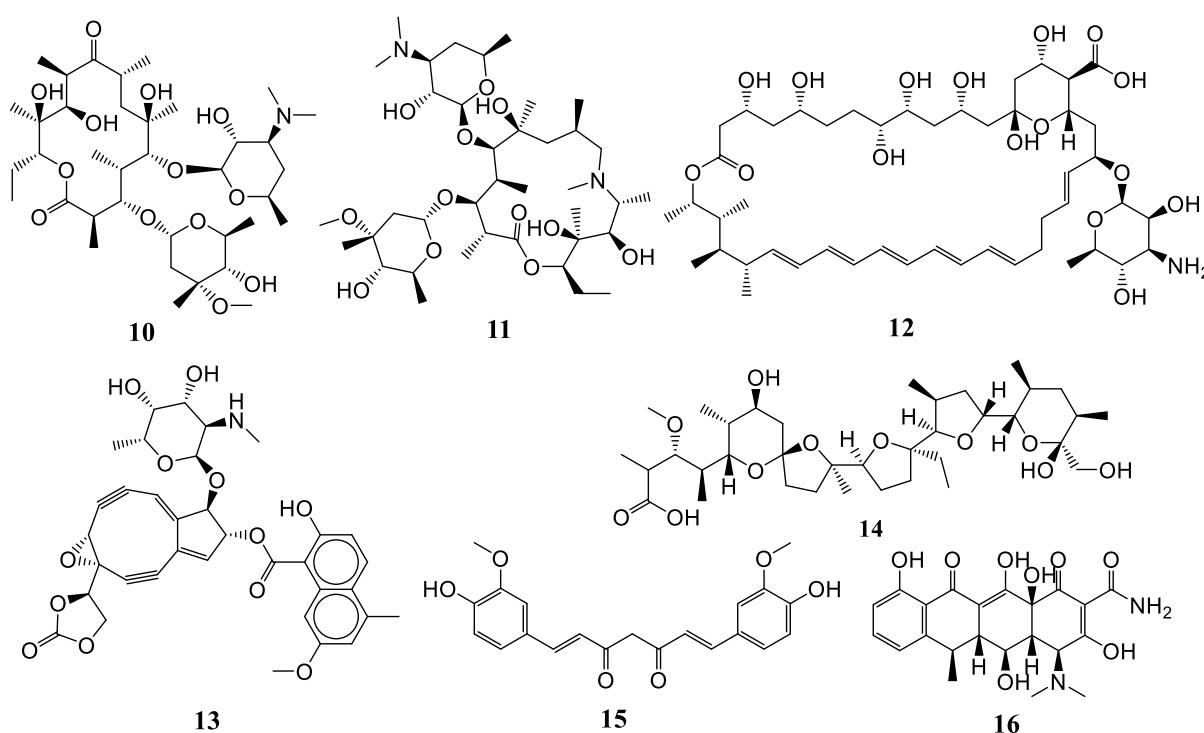
Dodatna je važnost što su brojne reakcije, kemijske transformacije i empirijska pravila koji se danas koriste u organskoj sintezi razvijeni upravo tijekom totalnih sinteza prirodnih spojeva. Jedan je primjer Robinsonova anulacija koja je postala ključna metoda za konstrukciju spojenih prstenastih sustava. Totalna sinteza vitamina B₁₂, projekt dug 12 godina na kojem je sudjelovao 91 postdoktorand i 12 doktoranada iz dviju istraživačkih grupa čiji su voditelji bili Woodward i Eschenmoser, danas se smatra jednim od najvećih pothvata u povijesti organske kemije iz kojeg su razvijene brojne nove metode formiranja kemijskih veza i Woodward-Hoffmannova pravila za predviđanje stereokemijskog ishoda pericikličkih reakcija. Napredak u totalnoj sintezi u konačnici obogaćuje arsenal sintetskog organskog kemičara i omogućuje pristup novim diskonekcijama u retrosintetskoj analizi. Međutim, i dalje ostaje većinski akademski značajno područje, pri čemu se danas sve više napora ulaže u razvoj totalnih sinteza visokog prinosa na velikoj skali koje bi bile primjenjive i u industriji.^{18, 21-25}



Slika 3. Strukture izabranih spojeva čije su totalne sinteze objavljene u literaturi. Crvenom su bojom dane godine kada su znanstvenici dobili Nobelovu nagradu iz kemije (prilagođeno prema *The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century*, str. 47 – 50).¹⁸

2.2. Poliketidi

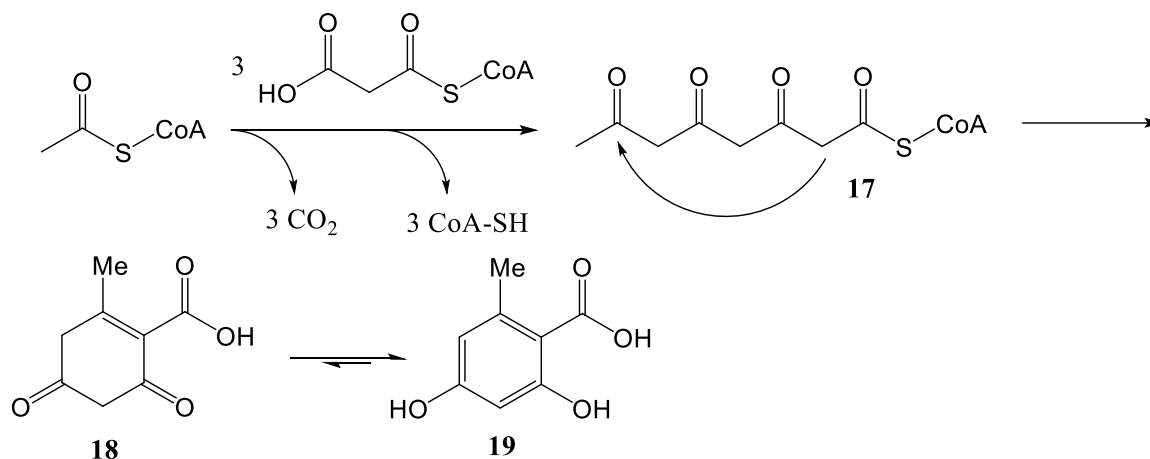
Poliketidi su vrsta prirodnih spojeva građenih od alternirajućih karbonilnih i metilenskih skupina nastalih višestrukim kondenzacijama acetilnih jedinica što njihovu biosintezu usko veže uz metabolizam masnih kiselina. Ova skupina spojeva strukturno je vrlo raznolika i među njih se ubrajaju podrazredi poput polifenola, makrolida, poliiena, endiina i polietera (Slika 4). Neki od njih svoju primjenu nalaze u medicini kao antibiotici (eritromicin A, azitromicin, doksiciklin i sl.), antiparazitici (ivermektin), imunosupresivi (takrolimus), lijekovi za snižavanje kolesterola (lovastatin) i sl.^{26,27}



Slika 4. Molekulske strukture nekih poliketida: makrolidni antibiotici eritromicin A (10) i azitromicin (11), polienski antimikotik nistatin (12), endiin kromofor neokarzinostatina (13), polieter monensin (14), polifenol kurkumin (15) i tetraciklinski antibiotik doksiciklin (16).

Kao modelni spoj za biosintezu poliketida može poslužiti orselinska kiselina (19) (Slika 5). Pojednostavljeno, kondenzacijom molekule prekursora (najčešće acetil-koenzim A) s molekulom malonil-koenzima A uz naknadnu dekarboksilaciju nastaje diketid koji se daljnjim kondenzacijama elongira. Nakon postizanja željene duljine ugljikovog skeleta (u slučaju orselinske kiseline nakon kondenzacije acetil-CoA s tri molekule malonil-CoA), linearni poliketid 17 intramolekulskom aldolnom kondenzacijom i aromatizacijom (keto-enolnom tautomerijom) daje konačni poliketid 19. Enzimi koji kataliziraju biosintezu poliketida zovu se

poliketid sintaze, a enzimi poput ciklaza, monooksigenaza, glukozil transferaza i sl. mogu sudjelovati u strukturnim modifikacijama nastalih spojeva.²⁸⁻³¹



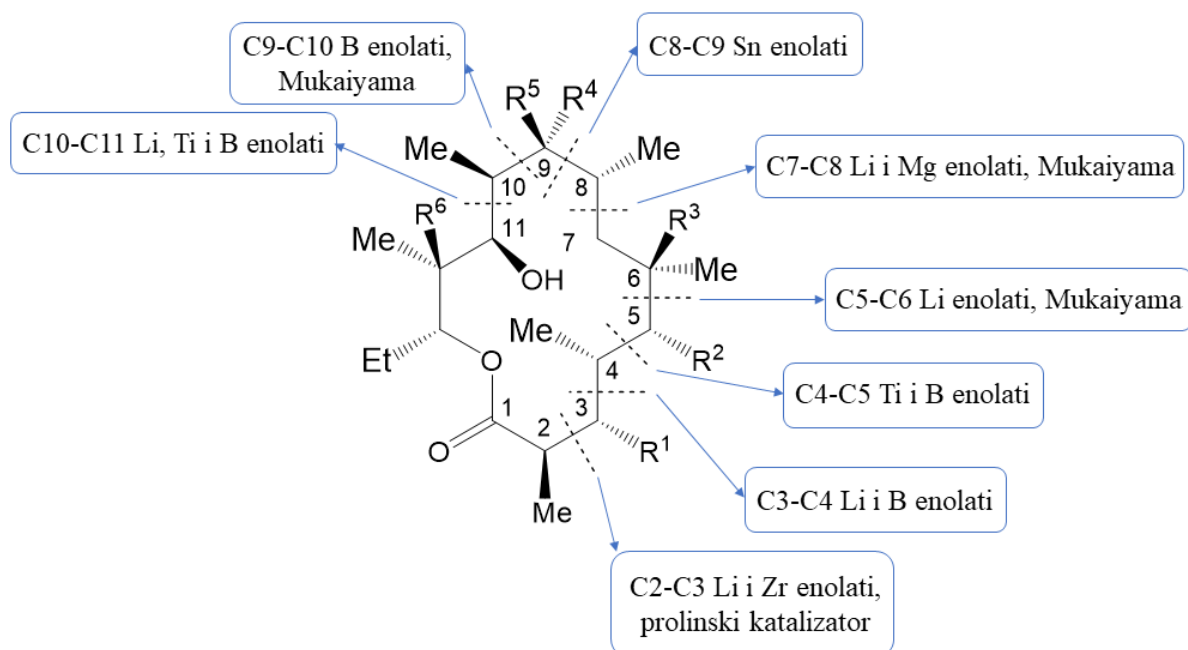
Slika 5. Pojednostavljena shema biosinteze orselinske kiseline (19).

S obzirom na velik broj izoliranih i karakteriziranih poliketida, njihovu važnost u medicini i industriji te na postojanje vrlo raznolike i egzotične molekulske strukture, ne čudi da su poliketidi atraktivne sintetske mete te da je razvitak novih metodologija omogućio retrosintetski pristup ovoj vrsti spojeva.

2.2.1. Makrolidi

Eritromicin A, jedan od prvih izoliranih makrolida (1952.), reprezentativan je poliketid i jedan je od najuspješnijih lijekova koji se koristi za liječenje raznih bakterijskih infekcija. U 50-im godinama kada je izoliran, predstavljao je zahtjevan izazov sintetskim kemičarima zbog složene strukture koja sadrži 10 kiralnih centara (od kojih je pet uzastopnih) i nedostatka metodologije za zatvaranje makrolidnog prstena. Prvu totalnu sintezu eritromicina A objavili su 1981. Woodward i suradnici, tek 30 godina nakon njegove izolacije.³²

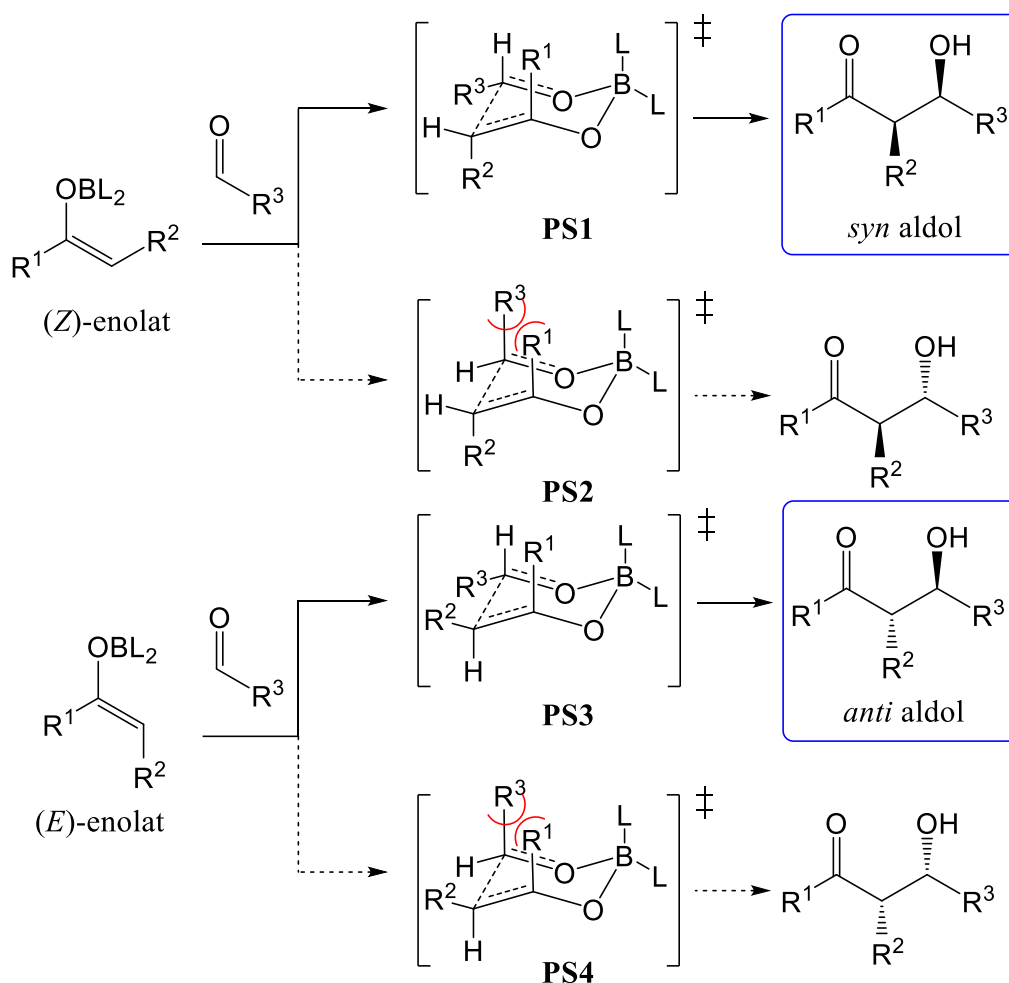
U strukturi makrolida vrlo se često uočava strukturni motiv 1,3-kisikovih funkcionalnih skupina i 1,2-diola, a uobičajene su metode dobivanja ovih fragmenata asimetrična aldolna kondenzacija, epoksidacija i otvaranje epoksidnog prstena te asimetrična dihidroksilacija. Tijekom prošlog i ovog stoljeća brojni su napretci razvijeni na području asimetrične aldolne reakcije korištenjem kiralnih karbonilnih spojeva te raznih metalnih enolata, Mukaiyama reakcije, razvitkom kiralnih prolinskih katalizatora i enzimski kataliziranih aldolnih reakcija (Slika 6).³³



Slika 6. Razvijene metodologije aldolnih reakcija za konstrukciju C–C veza eritromicina (prilagođeno prema *Modern Aldol Methods for the Total Synthesis of Polyketides*, str. 7507).³³

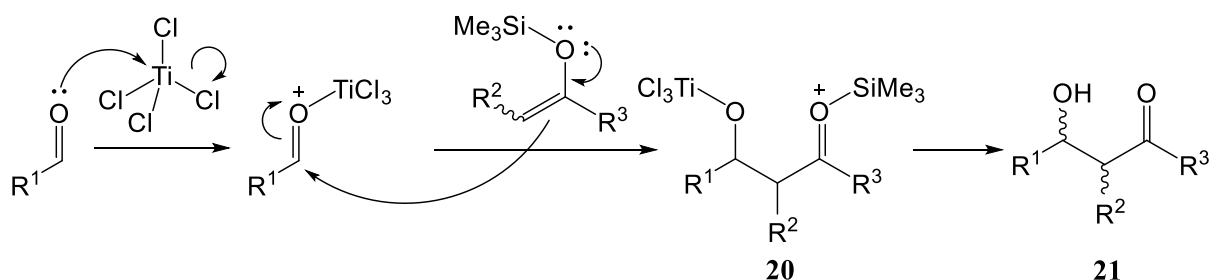
Stereoselektivna nukleofilna adicija borovih enolata na karbonilne spojeve još se naziva i Evansova aldolna reakcija, a pretpostavlja se da se reakcija odvija preko prijelaznog stanja konformacije stolca pri čemu se stereokemijski ishod reakcije može kontrolirati ovisno o geometriji samog enolata. U tom slučaju (*Z*)-borovi enolati daju produkt *syn* adicije, a (*E*)-borovi enolati produkt *anti* adicije (Slika 7). Navedeno je posljedica nepovoljnih 1,3-diaksijalnih steričkih interakcija u cikličkim prijelaznim strukturama **PS2** i **PS4**.³⁴

Alternativni je sintetski put spomenuta Mukaiyama reakcija koja je tip aldolne reakcije između aldehida i sililnih enolnih etera uz dodatak Lewisove kiseline. Njena je prednost u usporedbi s klasičnom unakrsnom aldolnom reakcijom što ne dolazi do samokondenzacije aldehida, a stereokemijski ishod ovisi o reakcijskim uvjetima, supstratu i odabiru Lewisove kiseline. Predloženi mehanizam uključuje aktivaciju aldehida Lewisovom kiselinom (npr. TiCl_4), zatim sililni enolni eter nukleofilnim napadom daje adukt **20** koji vodenom obradom daje konačni aldol **21** (Slika 8).³⁵



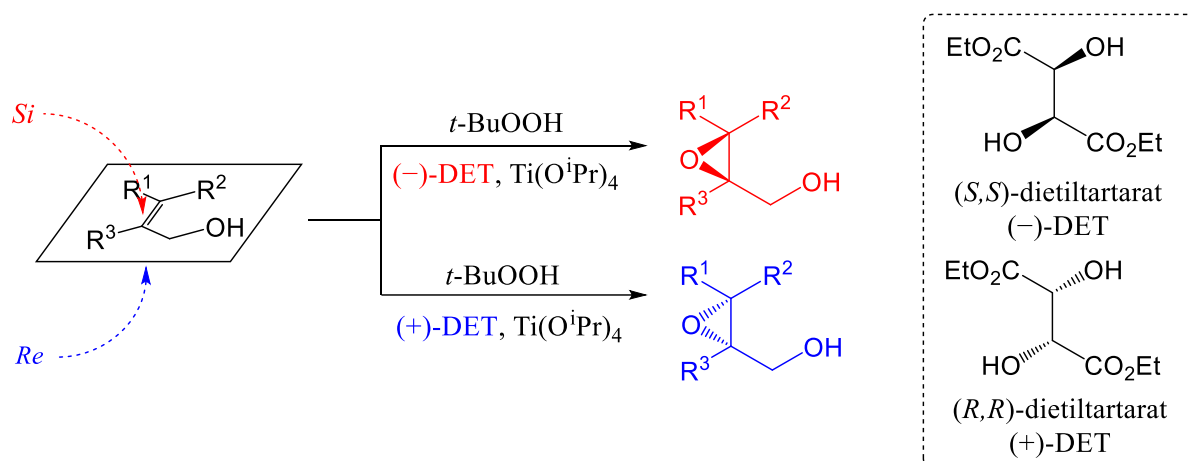
Slika 7. Shematsko objašnjenje stereoselektivnosti Evansove aldolne reakcije pomoću geometrije prijelaznog stanja (prilagođeno prema *Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates*, str. 5).³⁴

S obzirom da konačni aldol **21** (Slika 8) ima dva nova moguća kiralna centra, konačni je produkt smjesa najviše četiri stereoisomera. Iz tog se razloga danas najviše napora ulaže u razvijanje asimetričnih varijanti Mukaiyama reakcije koristeći kiralne katalizatore za kontrolu stereokemijskog ishoda.⁹⁷



Slika 8. Predloženi mehanizam Mukaiyama aldolne reakcije.

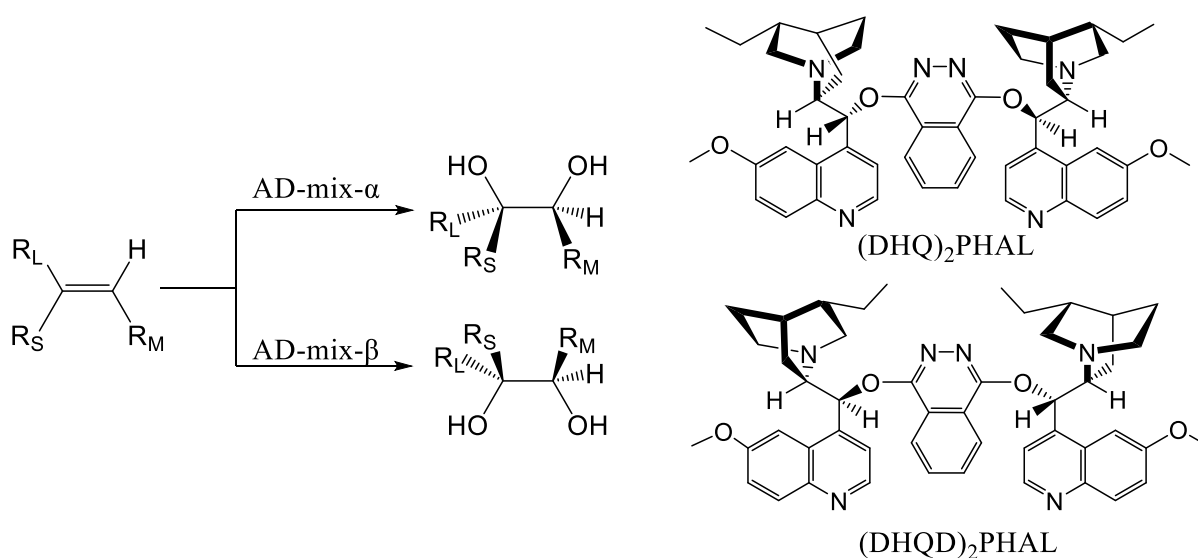
Sharplessova epoksidacija (Slika 9) jedna je od najvažnijih enantioselektivnih metoda dobivanja kiralnih epoksida koji su vrlo korisni sintetski prekursori za uvođenje raznih funkcionalnosti u molekulu. Supstrati su za Sharplessovu oksidaciju alilni alkoholi, a oksidirajuće je sredstvo *tert*-butil hidroperoksid. Katalizator je u ovoj reakciji titanijev izopropoksid, a dodatkom aditiva (+)- ili (-)-dietiltartarata, koji su zapravo izvor „kiralne informacije“, može se kontrolirati hoće li se epoksidacija događati s *Re* ili *Si* strane supstrata.^{36,37}



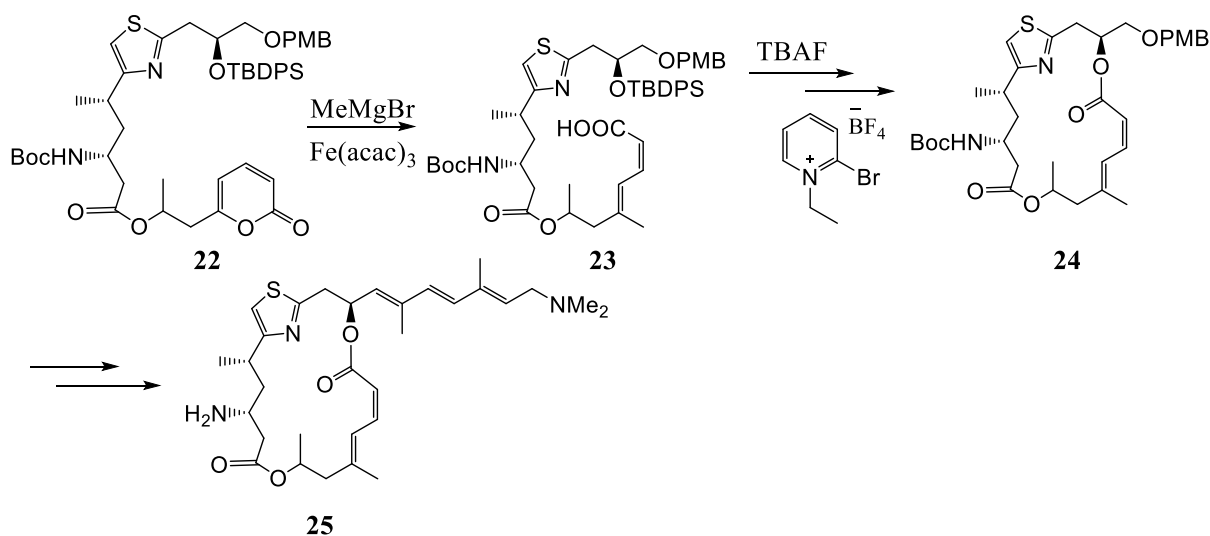
Slika 9. Sharplessova epoksidacija alilnih alkohola.

Osim epoksidacije, postoji i varijanta Sharplessove asimetrične dihidroksilacije, a temelji se na oksidaciji alkena osmijevim tetroksidom uz prisutnost kiralnog kininskog liganda. Reagensi za ovu reakciju mogu se komercijalno nabaviti pod imenima AD-mix- α i AD-mix- β koji su zapravo smjesa kalijevog osmata (izvor OsO₄), kalijevog fericijanida (reoksidans u katalitičkom ciklusu), kalijevog karbonata i kiralnog liganda (DHQ)₂PHAL (u AD-mix- α), odnosno (DHQD)₂PHAL (u AD-mix- β) (Slika 10). Za razvoj ovih metodologija Karl Barry Sharpless dobio je 2001. godine Nobelovu nagradu iz kemije.³⁸⁻⁴⁰

Od ostalih izazova u sintezi makrolida ističe se korak makrociklizacije, s obzirom da je vrlo zahtjevno zatvoriti velike prstene. Jedan od načina zatvaranja makrolidnog prstena je makrolaktonizacija, primjerice u sintezi pateamina A (**25**) (Slika 11). **22** se dodatkom Grignardovog reagensa i katalitičke količine [Fe(acac)₃] prevodi u **23**. Ova je reakcija primjer željezom katalizirane reakcije formalne 1,6-adicije i otvaranja prstena 2-pirona, a slična je reakcija poznata i u kemiji 2-piridona. **23** se dalje uklanjanjem sililne zaštite i dodatkom bromopiridinijeve soli može prevesti u **24** kojemu je konstruiran makrolidni prsten i lako se dalje prevodi do pateamina A.^{41,42}

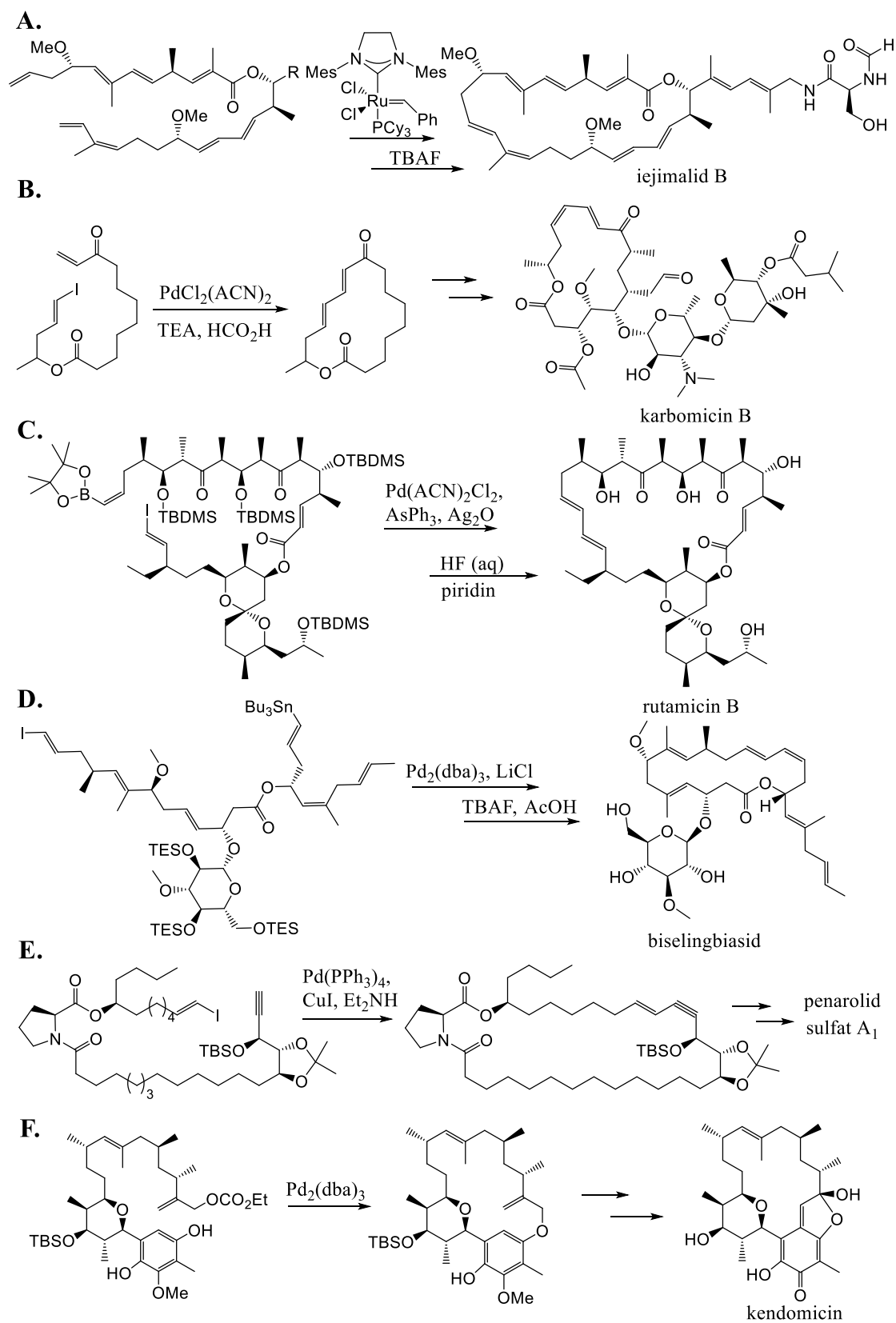


Slika 10. Sharplessova asimetrična dihidroksilacija alkena. Desno su dane strukture ftalizinskih adukata kiralnih kininskih liganada $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ i $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ sadržanih u komercijalnim smjesama reagensa za ovu reakciju AD-mix- α , odnosno AD-mix- β . Kratice S, M i L označavaju veličinu supstituenata, a dolaze od engleskih riječi *small*, *medium* i *large*.



Slika 11. Reakcije kaskade unakrsnog povezivanja i otvaranja prstena te makrolaktonizacija u totalnoj sintezi makrolida pateamina A.⁴¹

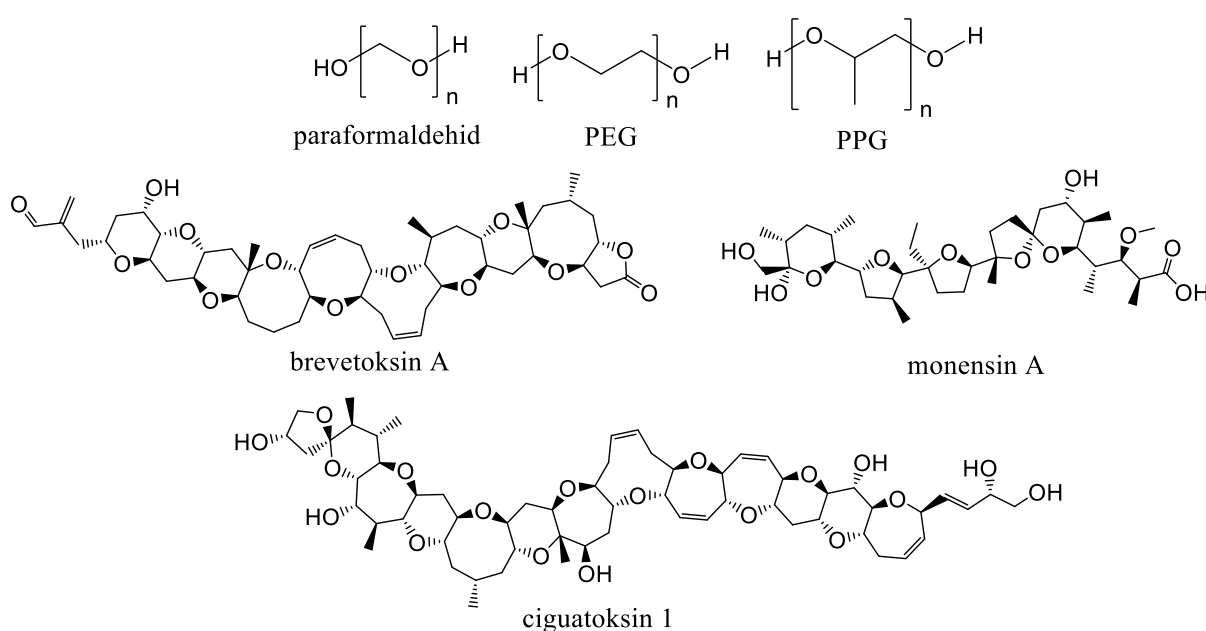
Uz makrolaktonizaciju, neke su elegantne metode zatvaranja ovako velikih prstena i reakcije zatvaranja prstena olefinskom metatezom⁴³ kao i paladijem katalizirane reakcije unakrsnog povezivanja poput Heckove,⁴⁴ Suzuki,⁴⁵ Stille,⁴⁶ Sonogashira⁴⁷ i Tsuji-Trost⁴⁸ reakcije (Slika 12).



Slika 12. Primjeri reakcija makrociklizacije u totalnoj sintezi makrolida: **A.** zatvaranje prstena olefinskom metatezom, **B.** Heckova reakcija, **C.** Suzuki reakcija, **D.** Stille reakcija, **E.** Sonogashira reakcija i **F.** Tsuji-Trost reakcija.⁴³⁻⁴⁸

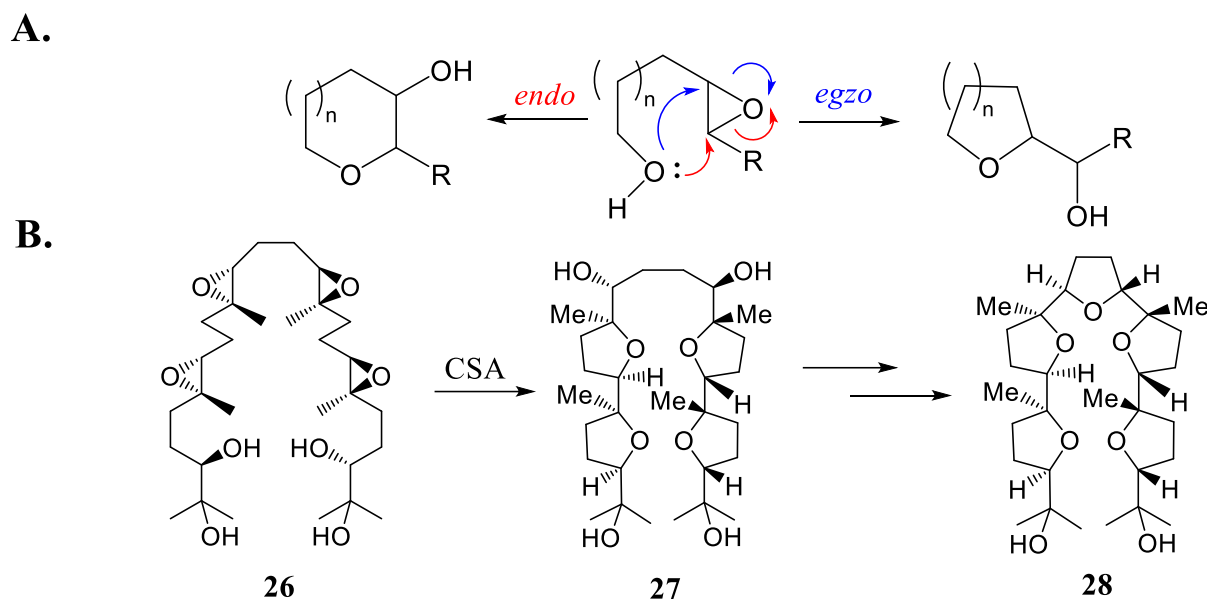
2.2.2. Polieteri i polieni

Polieteri su velika skupina polimernih spojeva čiju okosnicu čine dugi lanci koji sadrže eterske funkcijske skupine, a mogu se podijeliti u alifatske i cikličke. Od alifatskih se polietera ističu paraformaldehid, polietilenglikol (PEG) i polipropilenglikol (PPG) koji su važne sirovine u industriji. Najjednostavniji ciklički polieteri su tzv. kruna-eteri koji se koriste kao selektivni ionofori za katione alkalijskih metala ovisno o veličini prstena. Polieteri se pronalaze i u prirodi poput otrova brevetoksina i ciguatoksina te antibiotika monensina A, prvog polieterskog antibiotika s riješenom strukturom (Slika 13).⁴⁹⁻⁵¹



Slika 13. Molekulske strukture nekih sintetskih i prirodnih polietera.

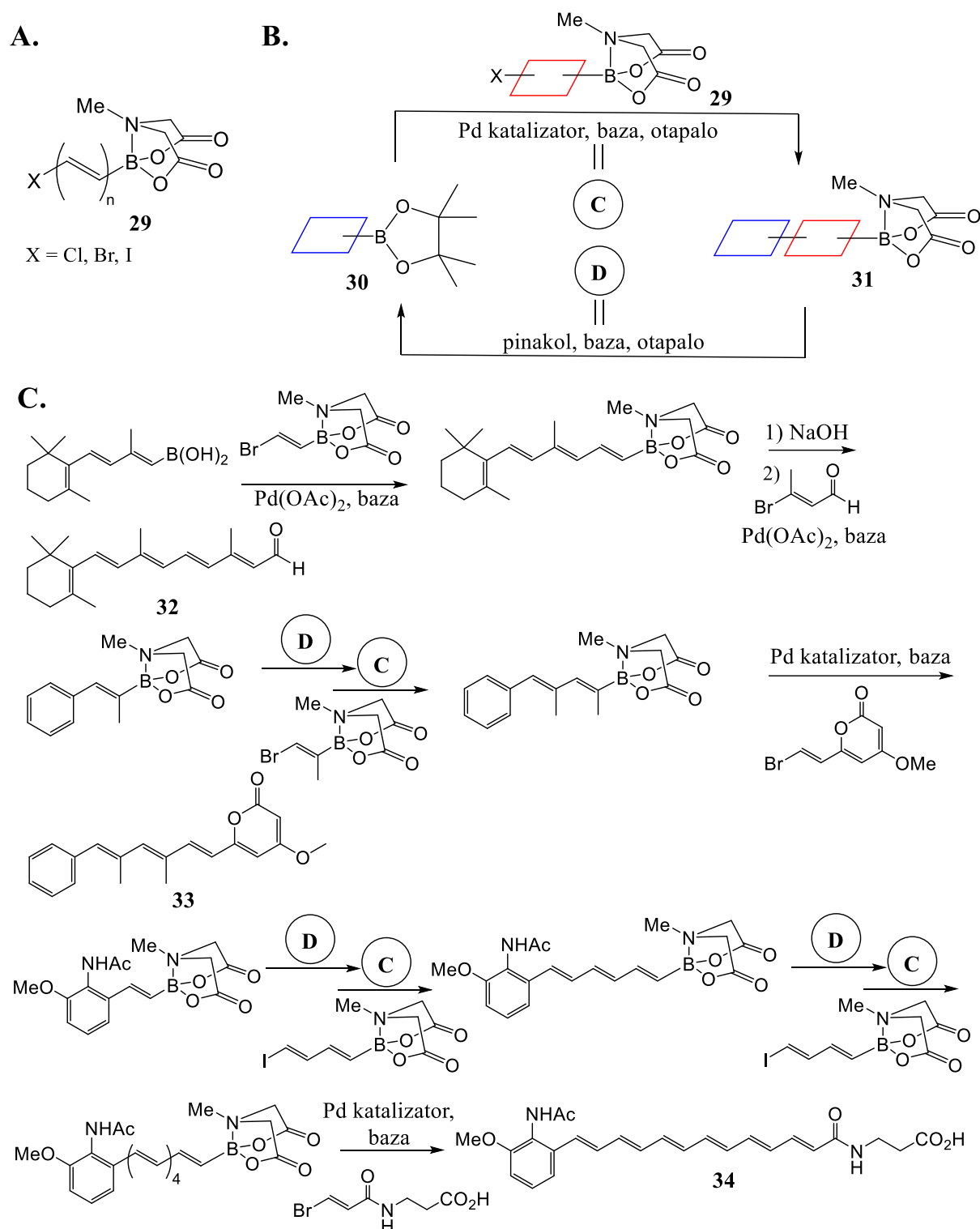
Biosinteza spojeva koji sadrže etersku funkcijsku skupinu uključuje enzimski kataliziranu reakciju nastajanja epoksida, a enzimi koji sudjeluju u tom procesu nazivaju se epoksidaze. Biomimetičke strategije u totalnoj sintezi ovakvih spojeva iz tog razloga uključuju stereoselektivne reakcije poput već opisane Sharplessove epoksidacije. Epoksidi se mogu otvoriti nukleofilnim napadom, i to *endo* ili *egzo* putem ako se radi o intramolekulskoj reakciji (Slika 14A) pri čemu se kod *endo* napada nastala hidroksilna skupina nalazi na novonastalom prstenu, a kod *egzo* napada izvan novonastalog prstena. U Coreyjevoj totalnoj sintezi glabreskola upotrijebljen je upravo ovaj niz reakcija (Slika 14B) u kojem se kiralni epoksid **26** u kiselim uvjetima pregrađuje u **27** kaskadom otvaranja prstena i *egzo* ciklizacija. Zatvaranjem središnjeg tetrahidrofuranskog prstena u dva koraka dobiva se glabreskol (**28**).⁵²⁻⁵⁴



Slika 14. **A.** intramolekulsko otvaranje epoksida nukleofilnim napadom, **B.** Coreyjeva totalna sinteza glabreskola (**28**).

Polieni su organski spojevi koji u svojoj strukturi sadrže barem tri konjugirane dvostruke veze. Sintaza poliena vrlo je izazovna zbog osjetljive prirode konjugiranih dvostrukih veza na utjecaje svjetla, kisika i mnoštvo reagensa poput Lewisovih kiselina i sl. Analogno razvijenoj metodologiji u sintezi oligopeptida, oligosaharida i oligonukleotida povezivanjem manjih fragmenata (gradivnih jedinica) u veće makromolekule, razvijen je i pristup u sintezi poliena. U tu se svrhu koriste razvijene konvencionalne metode paladijem kataliziranog unakrsnog povezivanja od kojih se ističe Suzuki-Miyauri reakcija. Međutim, ograničenje je ove reakcije što su polienilborove kiseline izuzetno nestabilne. Iz tog je razloga razvijena metoda iterativnog unakrsnog povezivanja koja koristi *B*-zaštićene haloalkenilborove kiseline (**29**) koje su u reakcijama stereoselektivne te se lako pročišćavaju i čuvaju (Slika 15A).

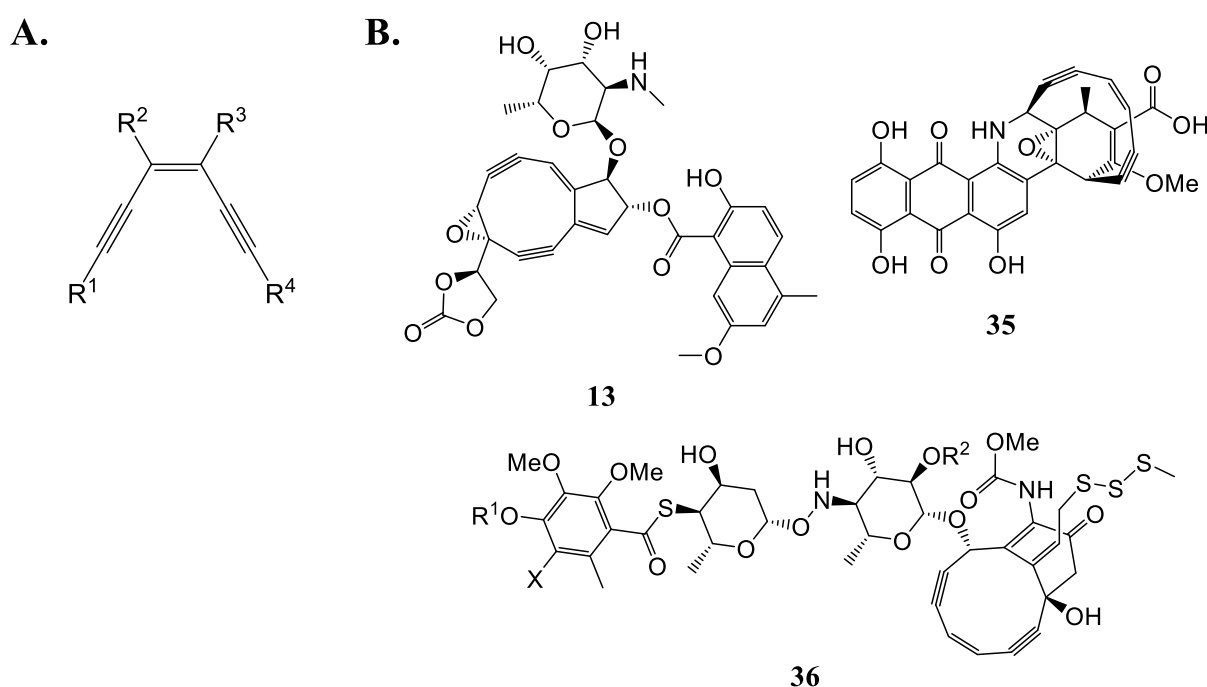
Kao zaštitna skupina koristi se *N*-metiliminodictena kiselina (MIDA), a sama se metoda sastoji od paladijem kataliziranog povezivanja pinakolnog borovog estera **30** s MIDA aduktom **29** pri čemu nastaje **31**. U idućem se koraku ukloni MIDA zaštita i uvođenjem pinakolnog fragmenta nastali ester može se koristiti u idućoj iteraciji. Na taj se način povezivanjem manjih fragmenata jednom vrstom reakcije može dobiti polienski kostur većine prirodnih poliena (Slika 15B). Korištenjem različitih organoborovih gradivnih jedinica ovom su strategijom sintetizirani i prirodni spojevi **32** – **34** (Slika 15C).^{55,56}



Slika 15. **A.** Opća struktura Burkeovog *B*-zaštićenog adukta haloalkenil borove kiseline i MIDA-e **29**, **B.** opća shema iterativnog unakrsnog povezivanja pinakolnog estera **30** s aduktom **29** praćene hidrolizom i aktivacijom novog supstrata **31**, **C.** primjena strategije iterativnog unakrsnog povezivanja u sintezama poliena retinala (**32**), asnipirona B (**33**) i fisarigina A (**34**) (prilagođeno prema *Synthesis of most polyene natural product motifs using just 12 building blocks and one coupling reaction*, str. 4).⁵⁶

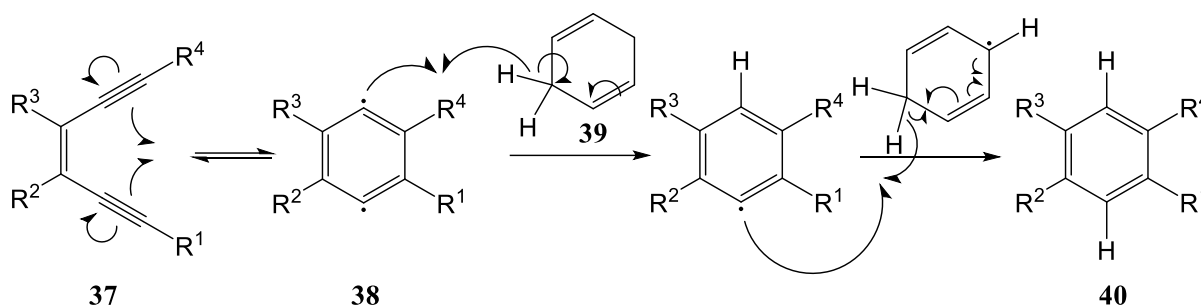
2.2.3. Endiini

Endiini su relativno rijetka vrsta prirodnih spojeva koji u svojoj strukturi sadrže dvije trostruke i jednu dvostruku vezu (Slika 16A), a interes za njih pojavio se kada je otkriveno da se zbog svoje jedinstvene molekulske strukture mogu koristiti kao antitumorski lijekovi. Tijekom 80-ih godina prošloga stoljeća opisan je prvi iz ove skupine spojeva: kromofor neokarzinostatina (**13**), a nedugo nakon otkriveni su i drugi (Slika 16B).⁵⁷



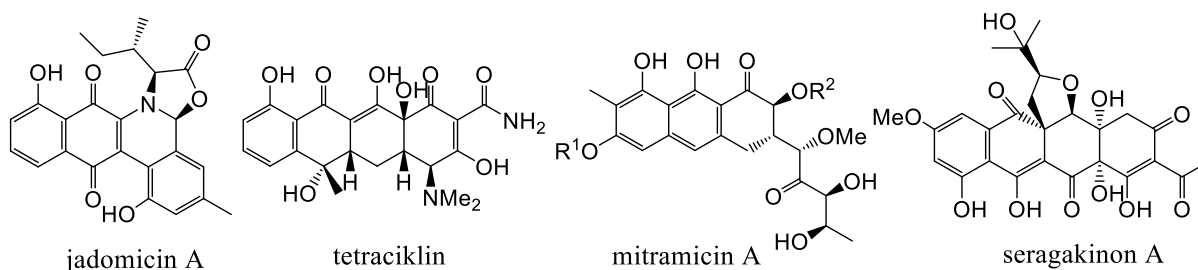
Slika 16. **A.** Opća struktura endiina, **B.** molekulske strukture prirodnih endiina kromofora neokarzinostatina (**13**), dinemicina A (**35**) i kalikeamicina (**36**).

Za endiine je karakteristična Bergmanova ciklizacija, vrsta termički ili fotokemijski inducirane pregradnje ujedno i odgovorne za njihovu citotoksičnu aktivnost jer su međuprodukti reakcije biradikali koji uzrokuju oštećenje DNA. Mehanizam reakcije prikazan je na Slici 17: endiin **37** pri povišenoj temperaturi daje biradikal *p*-benzin (**38**) koji se „gasi“ reakcijom s donorom atoma vodika poput cikloheksa-1,4-diena (**39**) dajući aromatični produkt **40**. Zbog velike aktivacijske energije potrebna je visoka temperatura da bi došlo do ciklizacije u slučaju acikličkih endiina, a kod cikličkih endiina za ciklizaciju su potrebne znatno niže temperature, vjerojatno zbog steričke napetosti takvih struktura. Sintaza novih spojeva kod kojih bi se Bergmanova ciklizacija događala pri fiziološkim temperaturama od velikog je interesa u vidu razvoja novih lijekova protiv karcinoma.^{58,59}



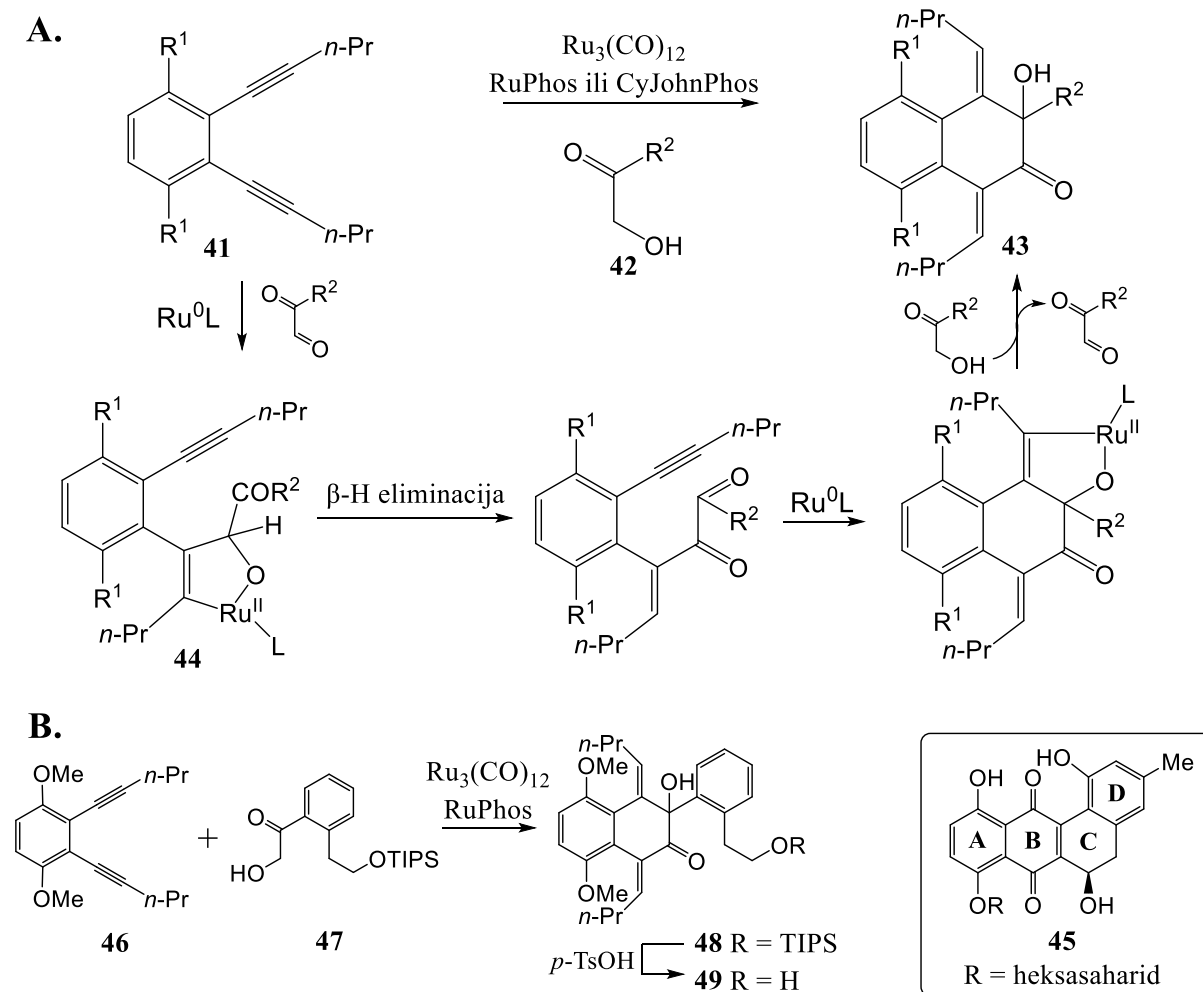
Slika 17. Mehanizam Bergmanove ciklizacije.

Nedavno je razvijena i metodologija reakcije endiin – α -ketol formalne [4+2] cikloadicije katalizirane rutenijem(0) koja daje mogućnost brze izgradnje podstrukture poliketida tipa II čija je strukturalna karakteristika velik ugljikov skelet građen od nekoliko uzastopno povezanih (najčešće šesteročanih) prstena (Slika 18). U prisustvu Ru(0) katalizatora dobivenih iz karbonilnog kompleksa rutenija $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ i liganda RuPhos ili CyJohnPhos reakcijom benzoendiina **41** i α -hidroksiketona **42** nastaje cikloadukt **43**, a pretpostavlja se da reakcijski mehanizam uključuje oksidativno povezivanje alkina i karbonila praćeno transferom hidrogenolizom nastalog rutenijevog međuprodukta **44** (Slika 19A).⁶⁰



Slika 18. Molekulske strukture nekih prirodnih poliketida tipa II.

Reakcija je primijenjena i u sintezi modelnog sustava prirodnog spoja landomicina A (**45**) pri čemu je opisanom reakcijom endiina **46** i α -ketola **47** u jednom koraku dobiven **48**, a uklanjanjem sililne zaštitne skupine dobiven je **49** koji ima oformljene prstenove A, B i D konačnog landomicina A (Slika 19B).⁶⁰



Slika 19. **A.** Ru(0) katalizirana endiin – α -ketol [4+2] cikloadicija i njen pretpostavljeni mehanizam, **B.** sinteza modelnog spoja (**49**) landomicina A (**45**).

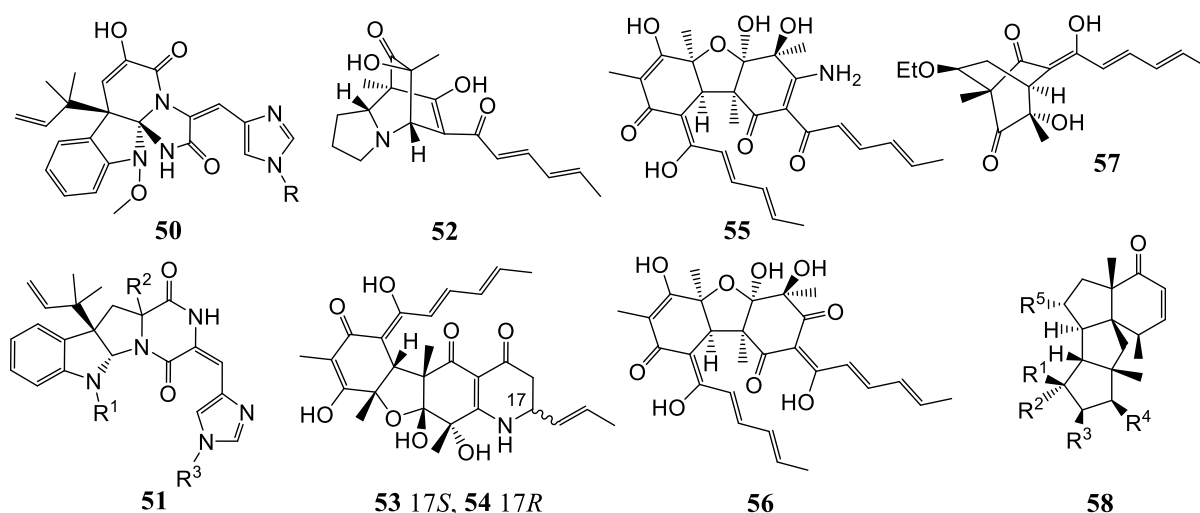
2.3. Izolacija i totalna sinteza (–)-peniciklona A

Penicikloni A – E izolirani su i karakterizirani 2015. godine, a dobiveni su iz ekstrakta *Penicillium* sp. F23-2, dubokomorske vrste gljiva koja je već otprije poznata kao izvor velikog broja biološki aktivnih prirodnih spojeva. Ovisno o uvjetima i mediju na kojem je soj kultiviran dobiveni su spojevi poput alkaloida (**50** i **51**), poliketida koji sadrže dušik (**52** - **57**) i terpenoida (**58**) (Slika 20A). Svi penicikloni detaljno su istraženi tehnikama 1D i 2D NMR, masenom spektrometrijom i cirkularnim dikroizmom, a peniciklonu A riješena je i kristalna struktura difrakcijom rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu.^{13,61-63}

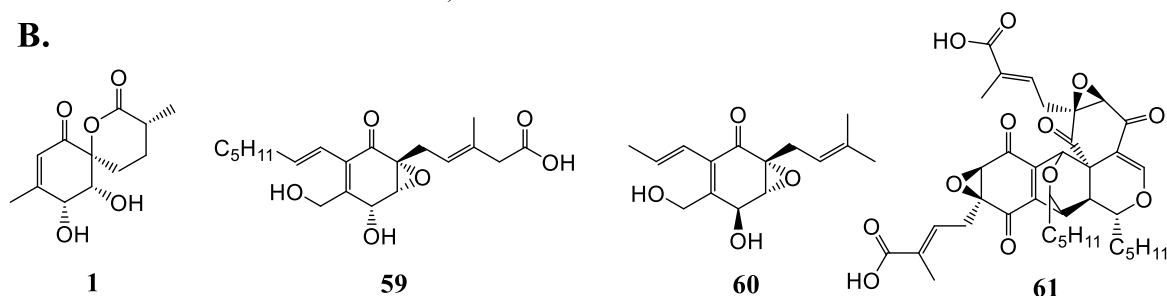
Za razliku od NRPS (eng. *nonribosomal peptide synthetases*) alkaloida i strukturno sličnih poliketida ambuične kiseline (**59**) i njenih derivata (**60** i **61**) (Slika 20B), penicikloni nemaju citotoksična svojstva, ali izmjerena su im vrlo dobra antibakterijska svojstva protiv

Staphylococcus aureus. Veličina kojom se kvantificiraju ta svojstva jest tzv. minimalna inhibicijska koncentracija (MIC) koja je definirana kao najmanja koncentracija neke tvari koja zaustavlja vidljiv rast bakterija ili gljiva nakon inkubacije *in vitro*, a iskazuje se u $\mu\text{g/mL}$. Najčešća je metoda kojom se mjeri MIC mikrodilucija bujona (eng. *broth microdilution*) pri čemu se različita razrjeđenja ispitivanog spoja pomiješaju s prikladnom hranjivom podlogom i zatim cijepe mikroorganizmom i inkubiraju pri određenoj temperaturi. Peniciklonima je izmjerena MIC u vrijednostima od 0,3 do 1,0 $\mu\text{g/mL}$. Za usporedbu, MIC penicilina G protiv bakterijskog soja *S. aureus* ATCC 29213 iznosi 0,25 $\mu\text{g/mL}$.^{13,14,64}

A.



B.



Slika 20. **A.** Molekulske strukture spojeva izoliranih iz *Penicillium* sp. F23-2: alkaloidi meleagrini (**50**) i rokfortini (**51**), poliketidi sorbicilamini A – D (**52 – 55**), bisvertinolon (**56**) i sorbivineton (**57**) te terpenoidi konidiogenoni (**58**), **B.** molekulske strukture peniciklona A (**1**), ambuicne kiseline (**59**) te njenog derivata jesterona (**60**) i dimera terijanske kiseline (**61**).

Peniciklon A kristalizira u prostornoj grupi $P2_1$ koja pripada monoklinskom kristalnom sustavu te sadrži dvije molekule u asimetričnoj jedinici. Važan parametar pri rješavanju kristalnih struktura kiralnih spojeva, koji se danas gotovo uvijek navodi za sve novootkrivene kiralne tvari, zove se Flackov parametar te se koristi za određivanje apsolutne konfiguracije kiralnih

centara. Temelji se na fenomenu anomalnog raspršenja rendgenskog zračenja zbog kojeg u necentrosimetričnim prostornim grupama dolazi do odstupanja od Friedelovog zakona. Prema Friedelovom su zakonu intenziteti refleksa (hkl) i $(-h -k -l)$ jednaki i čine tzv. Friedelove parove što i jest slučaj kod centrosimetričnih prostornih grupa ili kad nema anomalnog raspršenja. U slučaju kad je upadno rendgensko zračenje blizu apsorpcijskog praga nekog elementa, dolazi do anomalnog raspršenja pri čemu se pojavljuju odstupanja u intenzitetima refleksa Friedelovih parova te se može prilikom utočnjavanja kristalne strukture računati Flackov parametar x prema formuli:

$$I(hkl) = (1 - x)|F(hkl)|^2 + x|F(-h -k -l)|^2 \quad (1)$$

gdje je I opaženi intenzitet refleksa (hkl) , a F su izračunati strukturni faktori. U slučaju kad je Flackov parametar blizu 0, apsolutna konfiguracija kiralnih centara odgovara onoj dobivenom rješavanjem i utočnjavanjem modela, a ako je blizu 1, stvarna konfiguracija odgovara obrnutoj strukturi. Utočnjavanjem se može dobiti i vrijednost Flackovog parametra oko 0,5 što može upućivati da se radi o racemičnom ili sraštenom jediničnom kristalu. Osim toga, moguće je dobiti i vrijednost manju od 0 ili veću od 1 koja nema fizikalno značenje što je i slučaj kod određivanja strukture prirodnog uzorka peniciklona A pri čemu je naveden utočnjeni Flackov parametar u vrijednosti $-0,2(3)$.^{13,65}

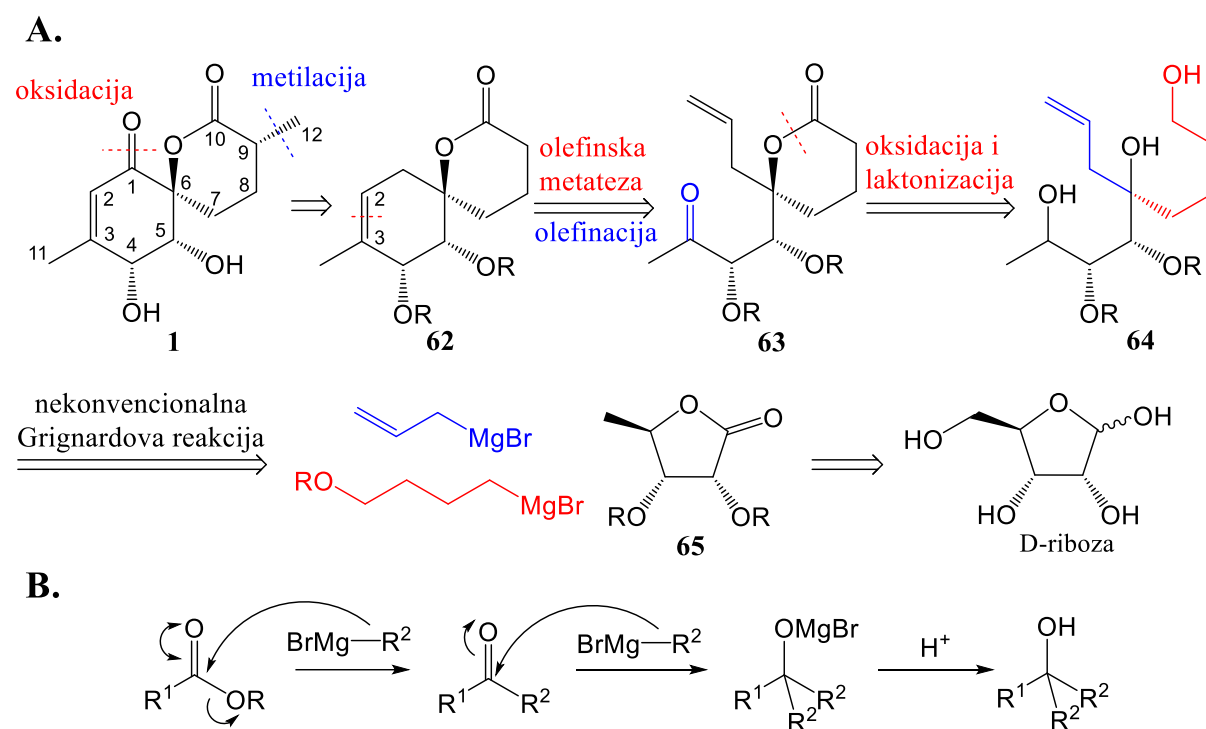
Još je jedna povijesno važna veličina za kiralne tvari specifično zakretanje, a temelji se na fenomenu zakretanja ravnine linearno polarizirane svjetlosti prilikom prolaska zračenja kroz otopinu kiralnog uzorka. Budući da kut zakretanja ovisi o duljini optičkog puta, koncentraciji, temperaturi i valnoj duljini upadnog zračenja, specifično zakretanje računa se prema formuli:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{c \times l} \quad (2)$$

gdje je t temperatura pri kojoj je mjerenje izvedeno, λ valna duljina upadnog zračenja, α opaženi kut zakretanja linearno polariziranog svjetla, c koncentracija izražena u g/mL i l duljina kivete izražena u dm. U publikacijama se uz izračunatu vrijednost specifičnog zakretanja vrlo često navodi c te se iskazuje u jedinici 10 $\mu\text{g/mL}$. Literaturno navedeno specifično zakretanje prirodnog uzorka peniciklona A iznosi $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72,8$ (c 0,10 MeOH) što se značajno razlikuje i po predznaku i po iznosu od određenog specifičnog zakretanja sintetskog uzorka ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -206,0$ (c 0,10 CHCl_3)). Flackov parametar jediničnog kristala sintetskog peniciklona A također je bolje utočnjen te iznosi 0,04(5). Uz to, reevaluacijom biološke aktivnosti na sintetskom uzorku pokazalo se da peniciklon A nema antimikrobna svojstva.

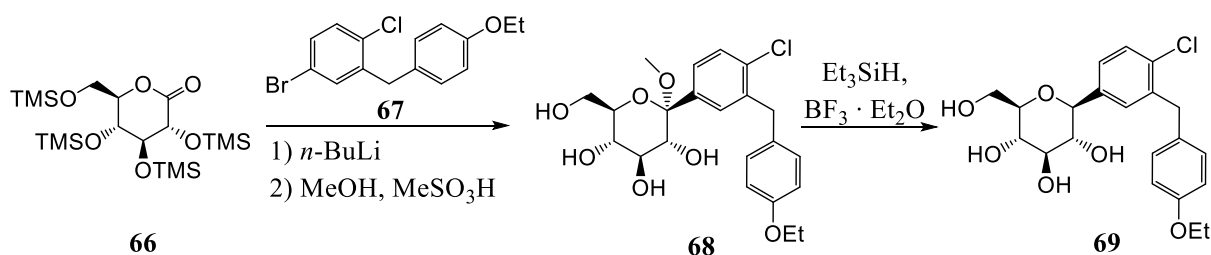
Sve navedeno upućivalo bi da je u prirodnom uzorku ili bila prisutna neka biološki aktivna nečistoća ili da je uzorak bio smjesa enantiomera (-) i (+)-peniciklona A.^{13,14}

Retrosintetska analiza peniciklona A (Slika 21A) temelji se na nekoliko glavnih koraka: karbonilna funkcijska skupina na C1 može se uvesti oksidacijom, a metilna skupina na C9 alkilacijom enolata. Cikloheksenonski prsten u **62** može se zatvoriti intramolekulskom olefinskom metatezom, a olefinska se skupina na C3 može dobiti reakcijom olefinacije iz odgovarajućeg karbonilnog spoja **63**. Spirolaktonski sustav kao i karbonilna skupina na C3 mogu se dobiti oksidacijom i laktonizacijom spoja **64**, a alilni fragment i C4-fragment mogu se uvesti sekvencionalnom adicijom dvaju različitih Grignardovih reagensa na laktonsku skupinu deoksi-derivata D-riboze (**65**). Ovo je ujedno i prvi put da je takva reakcija opisana s obzirom da su Grignardovi reagensi vrlo reaktivni i u reakciji s esterima (Slika 21B) u prvom koraku nastaje keton koji je reaktivniji od estera te odmah dalje reagira s drugim ekvivalentom istog Grignardovog reagensa dajući tercijarni alkohol s dva ista supstituenta.¹⁴



Slika 21. **A.** Retrosintetska analiza peniciklona A (**1**), **B.** Grignardova adicija na estere

Iako se u većini slučajeva događa adicija dvaju ekvivalenata Grignardovog reagensa, poznati su neki supstrati koji daju monoadukt kao i slične reakcije monoadicije s organolitijevim reagensima pri niskim temperaturama.⁶⁶⁻⁶⁹ Jedan je zanimljiv primjer dobivanje antidijabetika dapaglifoza (**69**) (Slika 22) u kojem se iz TMS-zaštićenog derivata glukoze **66** adicijom organolitijevog reagensa dobivenog *in situ* iz **67** te hidrolizom sililnih zaštitnih skupina dobiva monoadukt **68**. U idućem se koraku ukloni metoksilna skupina s anomernog ugljikovog atoma redukcijom pomoću trietilsilana uz borov trifluorid dietileterat dajući **69**.⁷⁰

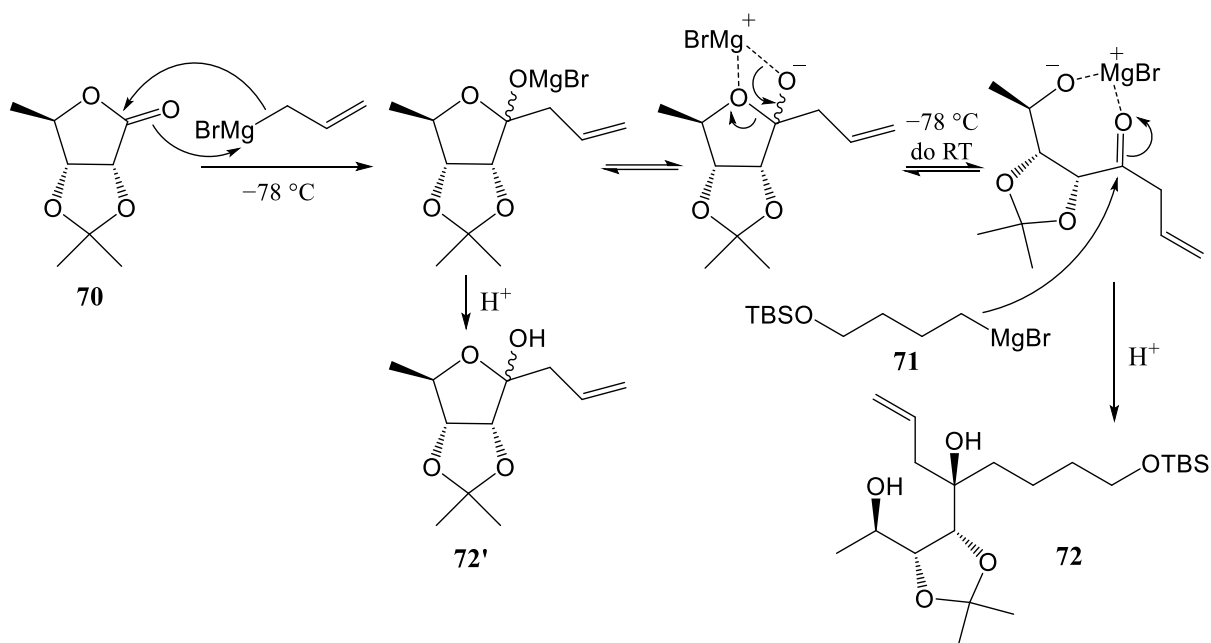


Slika 22. Sinteza dapaglifoza (**69**).

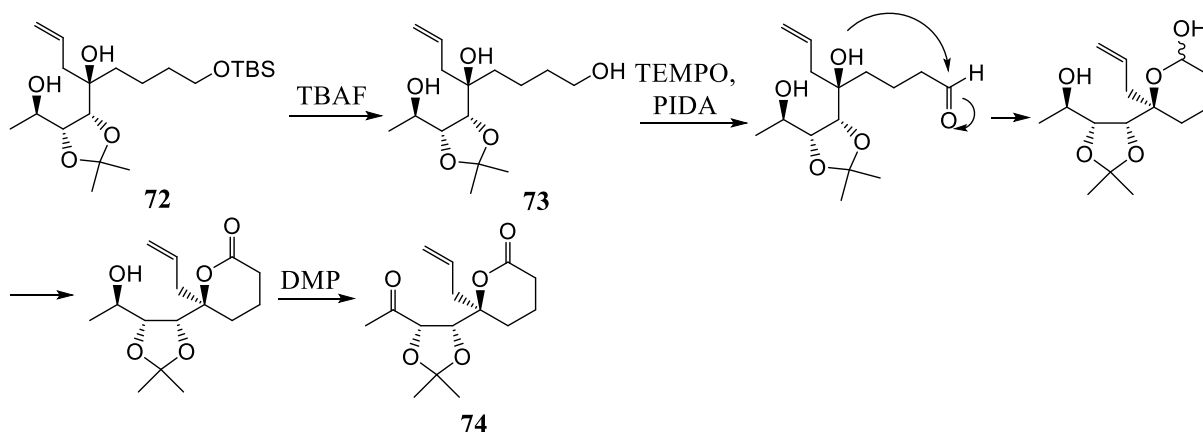
Pretpostavlja se da adicijom organomagnezijevih reagensa na estere pri niskim temperaturama (–78 °C) nastaju relativno stabilni kompleksi koji se zatim povišenjem temperature pregrađuju u ketone dajući sljedećom adicijom tercijarne alkohole nakon obrade. Ova je zamisao iskorištena u prvom koraku totalne sinteze peniciklona A (Slika 23) gdje je iz derivata D-riboze **70** adicijom alilmagnezijeva bromida pri –78 °C, zatim Grignardovog reagensa **71** (–78 °C → RT) dobiven kiralni tercijarni alkohol **72**. Osim što je bilo moguće sekvencijalno uvesti prvo alilni fragment, zatim C4 fragment u jednom reakcijskom koraku, dobiven je i optički čist produkt što je prvi put da je opisana dijastereoselektivna adicija Grignardovih reagensa na laktone. Nusprodukt je reakcije monoadukt **72'** koji se lako može odvojiti kromatografijom.¹⁴

Nakon uklanjanja sililne zaštitne skupine i dobivanja kiralnog triola **73** cilj je bio zatvoriti laktonski prsten, a često se u tu svrhu koristi oksidacija srebrovim karbonatom na celitu kao blaga metoda za oksidaciju primarnih alkohola do aldehida, odnosno sekundarnih alkohola do ketona. U slučaju kad je supstrat 1,4-, 1,5- ili 1,6-diol u kojem je jedna hidroksilna skupina primarna, a druga tercijarna, generalno se dobivaju laktoni u vrlo dobrim prinosima. Ova je metoda u slučaju oksidacije **73** bila slabo reproducibilna, stoga je korišten sustav TEMPO/PIDA koji selektivno oksidira 1,5-diole do δ -laktona, ali sporo oksidira sekundarne alkohole. Iz tog razloga nakon što se sav polazni spoj oksidirao u lakton (što se lako moglo

pratiti TLC-om) dodan je Dess-Martinov perjodinan čime je dobiven **74** u odličnom prinosu (Slika 24).^{14,71,72}



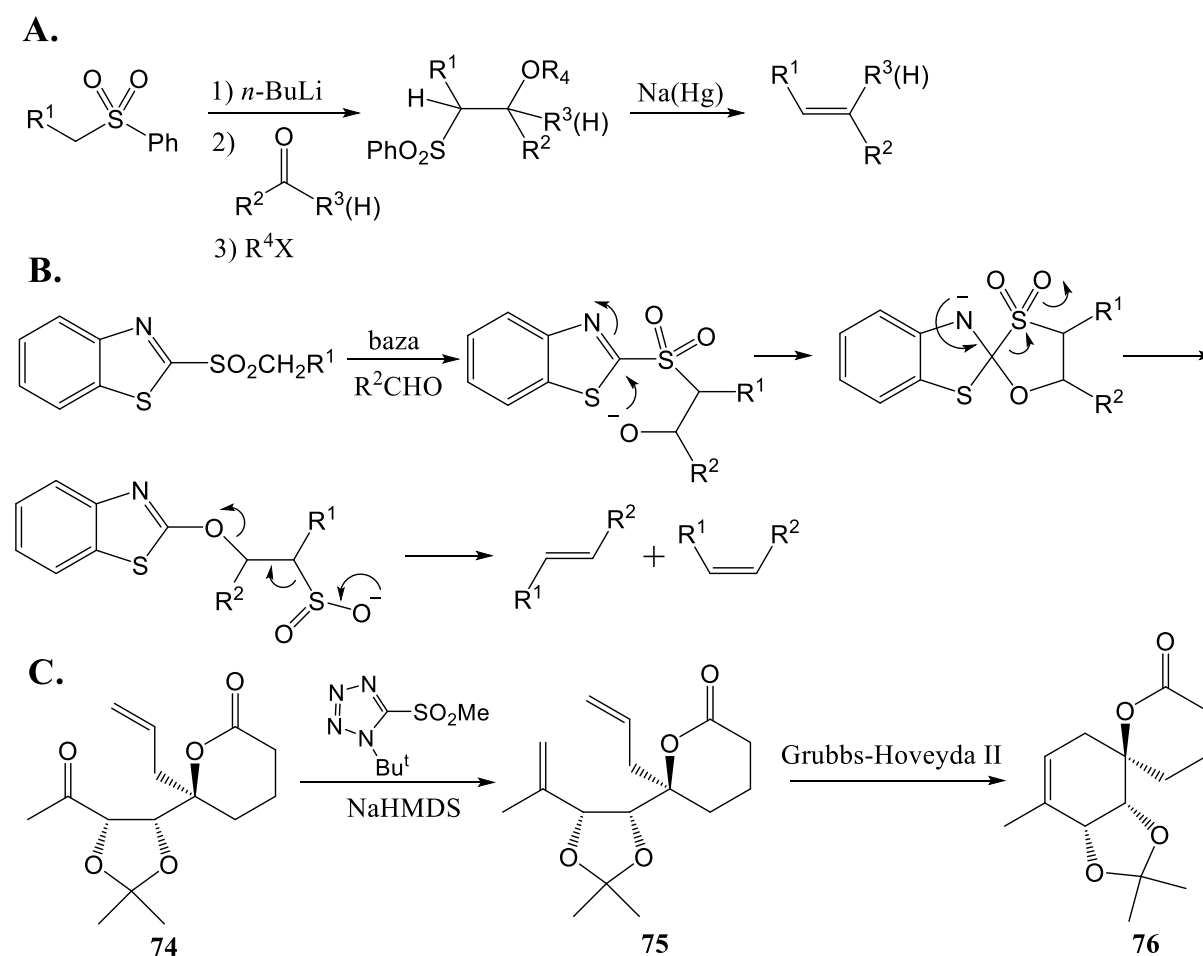
Slika 23. Predloženi mehanizam dvostruke Grignardove adicije na lakton **70** (prilagođeno prema: *Total Synthesis of Penicyclone A Using a Double Grignard Reaction*, str. 16055)¹⁴



Slika 24. Uklanjanje sililne zaštitne skupine sa **72** i oksidacija triola **73** u lakton **74**.

U idućem je dijelu sinteze bilo potrebno prevesti keto-skupinu spoja **74** u metilensku da bi se olefinskom metatezom dobio spiro-laktonski sustav. Tipičan je školski primjer ove pretvorbe Wittigova reakcija, ali (vjerojatno zbog steričkih ograničenja) ova se reakcija nije mogla provesti. Klasična Julia olefinacija (još zvana i Julia-Lythgoe olefinacija) reakcija je između fenil-sulfona i karbonilnih spojeva kojom se dobivaju selektivno *E*-alkeni (Slika 25A). Ova reakcija zahtjeva reduktivnu obradu natrijevim amalgamom, stoga su razvijene druge

metode u kojima se umjesto fenil-sulfona koriste heteroaril-sulfoni (modificirana Julia olefinacija), a razlika je što je nastali alkoksid manje stabilan i Smilesovom pregradnjom daje sulfinat koji se spontano raspada (Slika 25B). Osim ovih, postoji i varijanta u kojoj je alkilirajući reagens tetrazol (Julia-Kocienski olefinacija), a prednost je što je ta metoda selektivnija nego u slučaju hetero-aril sulfona dajući *E*-olefine kao glavne produkte. Ovom je metodom **74** preveden u terminalni alken **75** koji metatezom zatvaranja prstena daje spirolakton **76** (Slika 25C).^{14,73-75}

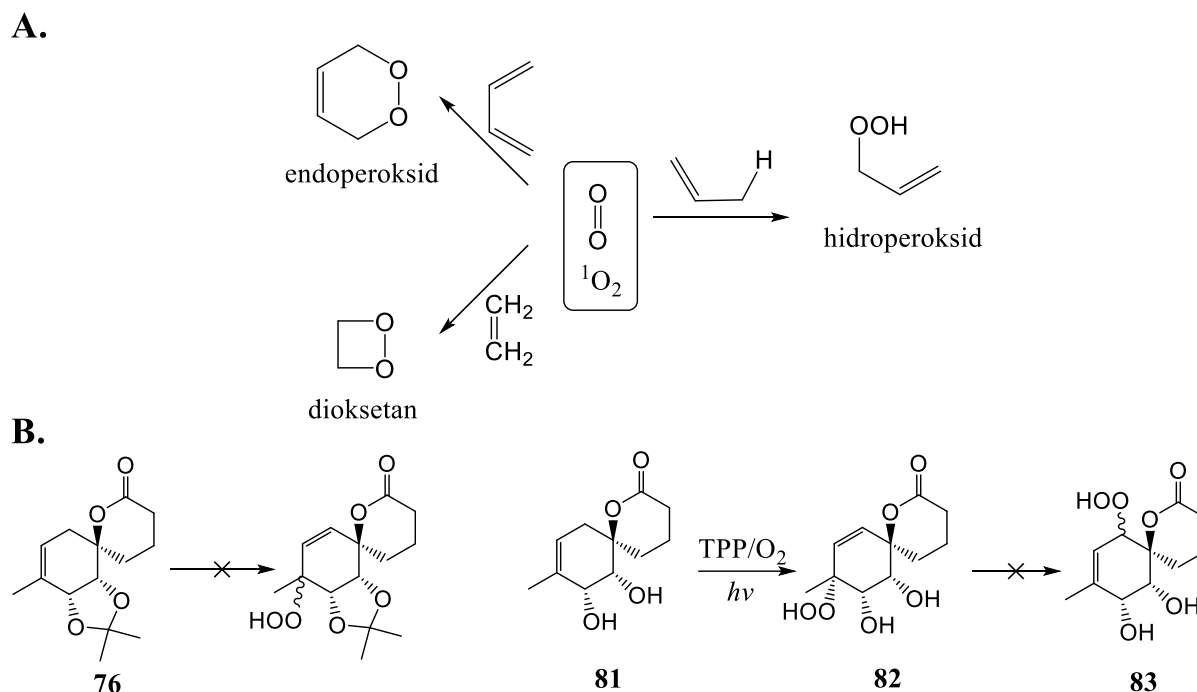


Slika 25. **A.** Julia olefinacija, **B.** mehanizam modificirane Julia olefinacije, **C.** dobivanje spiro-laktona **76** Julia-Kocienski olefinacijom spoja **74** i olefinskom metatezom nastalog alkena **75**.

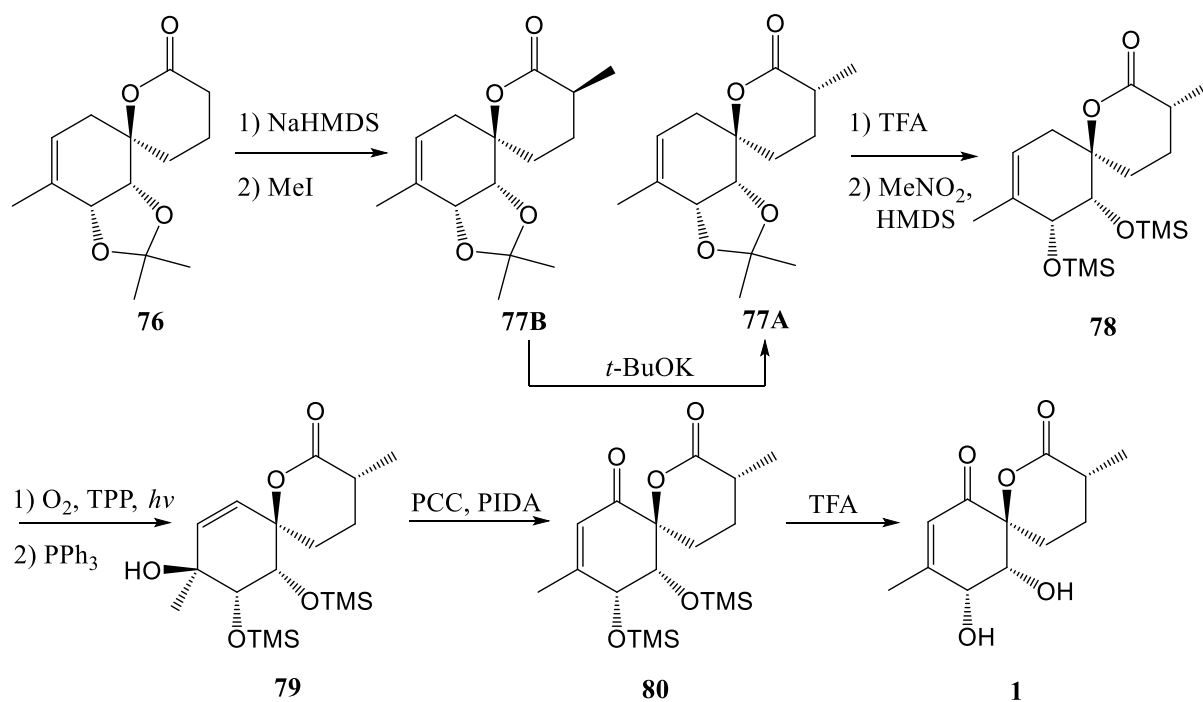
Dobiveni spiro-lakton već je vrlo sličan ciljnoj molekuli, nedostaje mu karbonilna skupina na C1 i metilna skupina na C9. Alkilacijom enolata spoja **76** dobivena je smjesa diastereomera **77A** i **77B**, a neželjeni se diastereomer može epimerizirati dajući dodatne količine **77A**

(Slika 27). Zadnji je izazov bio uvesti enonsku funkcionalnost u molekulu pri čemu se pokazalo da su ispitani sustavi oksidansa vodili ili raspadu reaktanta ili neželjenim produktima, stoga je razvijena strategija fotooksidacije i redukcije nastalog hidroperoksida te oksidativne pregradnje dobivenog tercijarnog alkohola. Singletni kisik ima fizikalna svojstva vrlo slična kisiku u svom tripletnom osnovnom stanju, ali kemija im je znatno različita. Tako za razliku od tripletnog, singletni kisik sudjeluje u Diels-Alderovoj reakciji i [2+2]-cikloadicijama kao i u pericikličkim reakcijama s alilnim vodikom (tzv. en reakcija) (Slika 26A). Pokazalo se prilikom optimizacije zadnjih koraka sinteze da se spoj s acetonidnom zaštitom ne može prevesti u odgovarajući peroksid, a u slučaju kad bi se fotooksidacija provela na spoju **81** koji ima slobodne *cis*-hidroksilne skupine, dobiveni hidroperoksid **82** nije se mogao pregraditi u **83** (Slika 26B).^{14,76-78}

Iz tog je razloga na **77A** provedena zamjena zaštitnih skupina, spoj **78** podvrgnut je fotooksidaciji i reduktivnom obradom dobiven je tercijarni alkohol **79** kao jedini diastereomer, a oksidacijom pomoću sustava PCC/PIDA dobiven je željeni β -supstituirani enon **80**. U zadnjem su koraku hidrolizirane sililne zaštitne skupine dajući ciljani (-)-peniciklon A (**1**) (Slika 27).¹⁴



Slika 26. **A.** Neke reakcije singletnog kisika, **B.** optimizacija zadnjih koraka totalne sinteze peniciklona A.

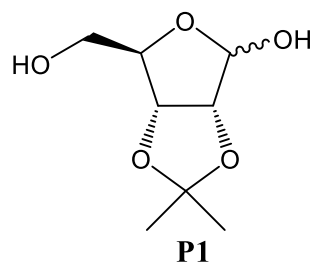
Slika 27. Završetak totalne sinteze peniciklona A (**1**).

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

Sve kemikalije za sintezu bile su *p.a.* čistoće, nabavljene su od proizvođača Merck, Sigma i Carbolution te su korištene bez dodatnog pročišćavanja. TLC analize provedene su na pločicama silikagela 60 na staklenom nosaču s fluorescentnim indikatorom (Merck) uz korištenje UV svjetla te kalijeva permanganata za vizualizaciju. DCM je bio osušen na aktiviranim 4 Å sitima, dietil-eter bio je osušen na natriju, a suhi THF dobiven je destilacijom na natriju neposredno prije korištenja. U okviru ovoga rada pripremljeni spojevi identificirani su ^1H i ^{13}C spektroskopijom NMR te masenom spektrometrijom. Odgovarajući ^1H i ^{13}C NMR spektri prikupljeni su na instrumentu Bruker Ascend 400 MHz/54 mm opremljenim 5 mm inverznom probom BBI sa Z-gradijentnom zavojnicom (model PA BBI 1H/D-BB Z). Otopine su pripravljene u deuteriranim otapalima CDCl_3 i MeOD-d_3 s TMS-om kao unutarnjim standardom. ^1H NMR spektri kalibrirani su prema signalu TMS-a (0 ppm) ili otapala (7,26 ppm CHCl_3), a ^{13}C NMR spektri prema signalu otapala (CDCl_3 : 77,23 ppm). Odgovarajući maseni spektri visoke rezolucije prikupljeni su na instrumentu Fisher Thermo Scientific Q Exactive Orbitrap s ESI tehnikom ionizacije. Specifična zakretanja izmjerena su na Schmidt Haensch Polartronic NH8 polarimetru uz korištenje kivete duljine 10 cm.

Jedinični kristali spoja **P13** pripremljeni su prekrizalizacijom iz dietil-etera. Difrakcijski su podatci prikupljeni na Rigaku XtaLAB Synergy difraktometru korištenjem Dualflex izvora (Cu $K\alpha$ zračenje) i HyPix detektora. Podatci su obrađeni u programskom paketu CrysAlis.⁹² Početni model kristalne strukture riješen je metodom dualnog prostora koristeći SHELXT.⁹³ Model je utočnjen metodom najmanjih kvadrata i minimizirajući razliku opaženih i izračunatih kvadrata strukturnih faktora uz koordinate atoma i anizotropne temperaturne faktore za sve nevodikove atome kao parametre. Vodikovi atomi postavljeni su na izračunate položaje i utočnjeni su *riding* modelom pri čemu su za sve CH i CH_2 skupine parametri atomskog pomaka utočnjeni s $U_{\text{iso}} = 1,2 U_{\text{eq}}$ te za CH_3 skupine s $U_{\text{iso}} = 1,5 U_{\text{eq}}$. Sva su utočnjavanja napravljena koristeći SHELXL-2013.⁹⁴ SHELX programi korišteni su unutar programa Olex2.⁹⁵ Grafički prikazi dobiveni su uz korištenje programa Mercury.⁹⁶

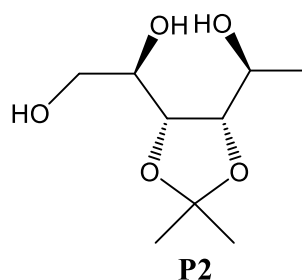
3.1. Priprava 2,3-*O*-izopropiliden-D-riboze (**P1**)



D-riboza (10,0 g, 66,6 mmol) suspendirana je u suhom acetonu (200 mL), smjesi je dodan 2,2-dimetoksiopropan (8,6 mL, 70,2 mmol) i koncentrirana sumporna kiselina (10,0 μ L, 0,187 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 20 h pri 5 °C. Smjesa je neutralizirana dodatkom jedne žličice NaHCO_3 (1 g), profiltrirana i uparena pri sniženome tlaku. Dobiveno je 13,89 g sirove smjese koja je pročišćena kolonskom kromatografijom (10 % MeOH u DCM). Dobiveno je 9,99 g (79 %) čistog **P1** u obliku bezbojnog ulja. ^1H NMR spektar odgovara literaturno navedenom.⁷⁹

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 5,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 2H), 3,33 (dd, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

3.2. Priprava 1-deoksi-3,4-*O*-izopropiliden-D-alitola (**P2**)



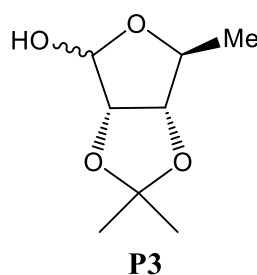
Suspenziji magnezija (12,8 g, 0,527 mol) u suhom eteru (400 mL) polako je dokapavan metil-jodid (36 mL, 0,578 mmol) pri čemu smjesa refluksira bez vanjskog zagrijavanja. Nakon dodatka metil-jodida, sadržaj je refluksiran još 15 min. Sadržaj je zatim ohlađen na 0 °C i polako je dokapana otopina spoja **P1** (9,99 g, 52,6 mmol) u suhom eteru (200 mL). Smjesa je zatim zagrijana do sobne temperature i miješana 3,5 h, ohlađena na 0 °C i oprezno je dokapana zasićena otopina NH_4Cl (75 mL). Dodan je EtOAc (500 mL), sadržaj prebačen u lijevak za

odjeljivanje i slojevi su razdvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je s EtOAc (2×300 mL + 3×50 mL), spojeni organski ekstrakti isprani su zasićenom otopinom NaCl, osušeni na Na₂SO₄, profiltrirani i otapalo je upareno pri sniženome tlaku. Dobiveno je 6,90 g sirove smjese koja je pročišćena kolonskom kromatografijom (EtOAc). Dobiveno je 4,07 g čistog **P2** (38 %) i 1,23 g reaktanta **P1**. ¹H i ¹³C NMR spektri spoja **P2** odgovaraju literaturno navedenim.⁸⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 4,11 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 5,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 1H), 3,90 – 3,85 (m, 2H), 3,74 – 3,69 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 108,9; 81,9; 77,7; 69,7; 66,2; 64,6; 28,2; 25,6; 20,9

3.3. Priprava 5-deoksi-2,3-*O*-izopropiliden-L-ribofuranoze (**P3**)

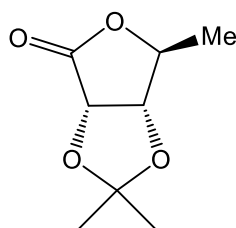


Otopina spoja **P2** (4,07 g, 19,7 mmol) u smjesi THF:H₂O (1:1) (60 mL) ohlađena je na 0 °C i uz mehaničko miješanje u malim je obrocima dodan NaIO₄ (5,90 g, 27,6 mmol). Reakcijska je smjesa miješana 10 min pri 0 °C, zagrijana do sobne temperature i miješana 5 min. Dodana je zasićena otopina Na₂S₂O₃ (100 mL), sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahiran DCM-om (100 mL + 4×25 mL). Spojeni su organski ekstrakti osušeni na Na₂SO₄, profiltrirani i otapalo je upareno pri sniženome tlaku. Dobiveno je 3,33 g (97 %) čistog **P3** u obliku bezbojnog ulja. ¹H i ¹³C NMR spektri odgovaraju literaturno navedenim.⁸⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5,43 (d, *j* = 2,5 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J*₁ = 5,9 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 4,42–4,34 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 103,6; 86,8; 85,8; 83,7; 26,7; 25,2; 22,0

3.4. Priprava 5-deoksi-2,3-*O*-izopropiliden-L-ribonolaktona (P4)



P4

Otopini spoja **P3** (5,40 g, 31,0 mmol) u EtOAc (170 mL) dodani su KBr (6,67 g, 56,0 mmol), NaHCO₃ (3,90 g, 46,4 mmol), TEMPO (121 mg, 0,744 mmol) i voda (50 mL). Smjesa je ohlađena na 0 °C i uz mehaničko miješanje kroz 15 min dokapana je vodena otopina NaOCl (*w/v* 13%) (38 mL, 80,6 mmol). Smjesa je zagrijana do sobne temperature i miješana 1 h. Dodana je zasićena otopina Na₂S₂O₃ (5 mL), sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje i slojevi su razdvojeni. Vodeni sloj ekstrahiran je s EtOAc (2×50 mL), skupljeni organski ekstrakti isprani su zasićenom otopinom NaCl, osušeni na Na₂SO₄ i otapalo je upareno pri sniženome tlaku. Dobiveno je 5,36 g sirove smjese koja je pročišćena kolonskom kromatografijom (50 % do 100 % Et₂O/*n*-heksan *v/v*). Dobiveno je 4,85 g (91 %) čistog **P4** u obliku bezbojnog ulja. ¹H i ¹³C NMR spektri odgovaraju literaturno navedenim.⁸¹

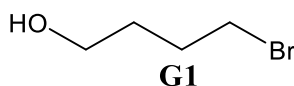
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 4,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,70 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 174,0; 114,2; 80,6; 79,2; 75,0; 27,0; 25,9; 19,9

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ izračunato (C₈H₁₃O₄⁺) 173,0769, pronađeno 173,0808

*R*_f = 0,24 (Et₂O:*n*-hex 1:1, KMnO₄), [α]_D²³ +78,0 (*c* 1,00 CHCl₃)

3.5. Priprava 4-brombutan-1-ola (G1)

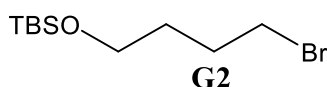


Na refluksirajući THF (50 mL, 0,62 mmol) kroz 45 min dokapana je 47 %-tna otopina HBr (36 mL, 0,66 mmol) i otopina je refluksirana 2 h. Sadržaj je ohlađen na 0 °C, dodani su voda (50 mL) i eter (75 mL), sadržaj tikvice prebačen je u lijevak za odjeljivanje te su slojevi razdvojeni. Vodeni je sloj ekstrahiran eterom (2×30 mL), skupljeni organski ekstrakti isprani

su zasićenom otopinom natrijeva klorida (15 mL), osušeni na Na₂SO₄ i otapala su uparena pri sniženome tlaku. Dobiveno je 11,34 g (12 %) čistog **G1** u obliku viskozne tekućine. ¹H NMR spektar odgovara literaturno navedenom.⁸²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 3,69 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,76 – 1,70 (m, 2H), 1,69 (s, 1H)

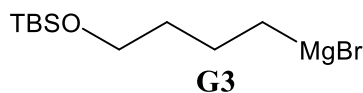
3.6. Priprava (4-brombutoksi)(*tert*-butil)dimetilsilana (**G2**)



Otopini **G1** (11,34 g, 74,1 mmol) i imidazola (7,57 g, 111 mmol) u suhom THF-u (175 mL) u malim je obrocima kroz 5 min dodan TBDMSCl (12,23 g, 81,1 mmol). Reakcijska je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi pod atmosferom argona 2 h. THF je uparen pri sniženome tlaku, sirova smjesa suspendirana je u eteru (150 mL), prebačena u lijevak za odjeljivanje i isprana zasićenom otopinom NaHCO₃ (2×25 mL). Vodeni je sloj ekstrahiran eterom (50 mL), spojeni organski ekstrakti isprani su zasićenom otopinom NaCl (2×25 mL), osušeni na Na₂SO₄ i otapalo je upareno pri sniženome tlaku. Sirovi je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (5 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 19,2 g (97 %) čistog **G2** u obliku bezbojne viskozne tekućine. ¹H NMR spektar odgovara literaturno navedenom.⁸³

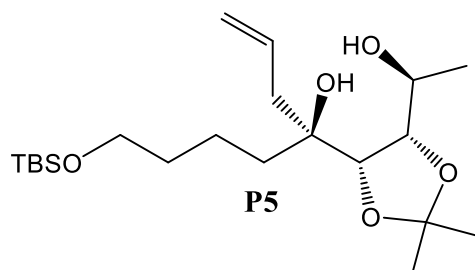
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 3,64 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,69 – 1,52 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H)

3.7. Priprava (4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)butil)magnezijevog bromida (**G3**)



Magnezij (1,38 g, 56,7 mmol) i par kristalića joda dodani su u dvogrlu tikvicu od 100 mL propuhanu argonom, uz struju argona spojeni su hladilo i lijevak za dokapavanje, dodan je suhi eter (25 mL) i dokapan je **G2** (14,3 g, 53,5 mmol) kroz 5 min. Smjesa refluxira bez vanjskog zagrijavanja. Nakon dodatka **G2** smjesa je grijana uz refluks 1 h pod atmosferom argona. Sadržaj je ohlađen na sobnu temperaturu i odmah korišten u idućem koraku.

3.8. Priprava (*S*)-8-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-4-((4*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-1-en-4-ola (**P5**)



Otopini spoja **P4** (4,60 g, 26,7 mmol) u smjesi suhog etera (160 mL) i suhog THF-a (20 mL) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosferom argona kroz 50 min uz snažno miješanje dokapana je otopina alilmagnezijevog bromida u eteru ($c = 1,0\text{ mol dm}^{-3}$) (26,7 mL, 26,7 mmol). Smjesa je miješana 35 min pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, zatim je kroz 10 min dokapana svježe pripravljena otopina spoja **G3** (2 ekv., 53,5 mmol). Sadržaj je zagrijan do sobne temperature i miješan 30 min. Dodana je zasićena otopina NH_4Cl (90 mL), miješano 10 min, dodana je voda (15 mL), prebačeno u lijevak za odjeljivanje i slojevi su razdvojeni. Vodeni je sloj ekstrahiran eterom ($2 \times 50\text{ mL}$), spojeni organski ekstrakti isprani su zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osušeni na Na_2SO_4 , profiltrirani i otapala su uparena pri sniženome tlaku. Dobiveno je 14,53 g sirove smjese koja je pročišćena *flash* kolonskom kromatografijom (15% do 30 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 6,59 g smjese spoja **P5** i monoalilnog nusprodukta koja je korištena u idućem koraku bez daljnjeg pročišćavanja. Analitički čist uzorak spoja **P5** dobiven je drugom kolonskom kromatografijom (50 % EtOAc u DCM-u). ^1H i ^{13}C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

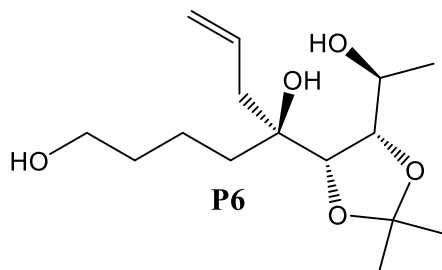
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,18 – 5,14 (m, 2H), 4,29 (brs, 1H), 3,98 (d, $J = 4,7\text{ Hz}$, 1H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,75 (dd, $J_1 = 9,7\text{ Hz}$, $J_2 = 4,7\text{ Hz}$, 1H), 3,64 – 3,58 (m, 2H), 2,68 (brs, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 2H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,66 – 1,45 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,2\text{ Hz}$, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 133,3; 119,6; 107,2; 82,0; 80,9; 74,7; 65,4; 63,1; 41,5; 35,0; 33,3; 28,3; 26,2; 26,0; 19,9; 19,2; 18,5

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ izračunato ($\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}^+$) 425,2699, pronađeno 425,2689

$R_f = 0,48$ (30 % EtOAc/hex, KMnO_4), $[\alpha]_D^{23} -24,4$ (c 1,00 CHCl_3)

3.9. Priprava (*S*)-5-((4*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-hidroksietil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)okt-7-en-1,5-diola (**P6**)



Otopini sirovog spoja **P5** (6,59 g) u suhom DCM-u (49 mL) dodana je otopina TBAF u THF-u ($c = 1,0 \text{ mol dm}^{-3}$) (49 mL, 49 mmol) i reakcijska je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi preko noći. Otapala su uparena pri sniženome tlaku i sirova je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (EtOAc). Dobiveno je 3,70 g (48 % kroz dva koraka) čistog **P6** u obliku bezbojnog ulja. ¹H i ¹³C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

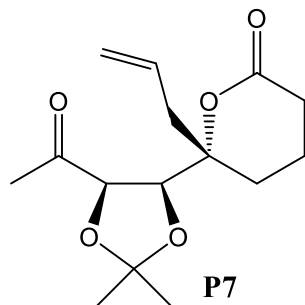
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,19 – 5,13 (m, 2H), 4,56 (brs, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,76 (dd, $J_1 = 9,7 \text{ Hz}$, $J_2 = 4,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,65 (t, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,28 (brs, 1H), 2,49 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,66 – 1,46 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 133,4; 119,4; 107,2; 81,9; 80,9; 74,5; 65,4; 62,6; 41,4; 34,9; 32,9; 28,3; 25,9; 19,9; 19,0

HRMS (ESI) m/z [M + Na]⁺ izračunato (C₁₅H₂₈O₅Na⁺) 311,1834, pronađeno 311,1826

$R_f = 0,38$ (EtOAc, KMnO₄), $[\alpha]_D^{23} -33,0$ (c 1,00 CHCl₃)

3.10. Priprava (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-5-acetil-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)-6-aliltetrahidro-2H-piran-2-ona (**P7**)



Otopini spoja **P6** (3,70 g, 12,8 mmol) u suhom DCM-u (123 mL) pod atmosferom argona dodani su PIDA (14,8 g, 45,9 mmol) i TEMPO (406 mg, 2,60 mmol). Reakcijska je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 3 h, dodan je DMP (7,6 g, 17,9 mmol), miješano 2,5 h, razrijeđeno eterom (70 mL) i otapala su uparena pod sniženim tlakom. Sirova je smjesa nanescna na kratku kolonu i eluirana sa 60 % EtOAc u *n*-heksanu. Sirovi je produkt pročišćen još jednom kolonskom kromatografijom (30 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 3,00 g (83 %) čistog **P7** u obliku bijele krutine. ^1H i ^{13}C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

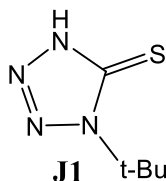
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,23 – 5,17 (m, 2H), 4,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,88 – 2,22 (m, 1H), 2,53 – 2,31 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,10 – 2,00 (m, H), 1,95 – 1,74 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 212,3; 169,8; 132,1; 120,6; 109,9; 84,1; 82,4; 80,9; 40,4; 29,6; 28,9; 26,7; 24,6; 23,8; 16,1

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ izračunato ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$) 283,1501, pronađeno 283,1538

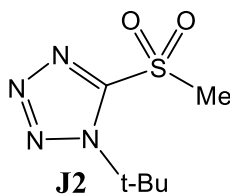
$R_f = 0,50$ (30 % EtOAc/hex, KMnO_4), $[\alpha]_D^{23} +23,4$ (c 1,00 CHCl_3)

3.11. Priprava 1-(*tert*-butil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-tiona (J1)



Na refluksirajuću otopinu NaN_3 (2,80 g, 43,1 mmol) u vodi (13 mL) kroz 30 min dokapana je otopina *t*-BuNCS (4,96 g, 43,1 mol) u *i*-PrOH (10 mL) i smjesa je grijana uz refluks preko noći. Smjesa je ohlađena na 0 °C, dodana je koncentrirana HCl (6,5 mL) i sadržaj je koncentriran uparavanjem otapala pri sniženome tlaku. Sirova je smjesa preko noći ostavljena na 4 °C, nastali talog je profiltriran, ispran ledenom vodom i osušen iznad P_2O_5 . Dobiveno je 5,02 g (74 %) spoja **J1** u obliku blijedožutog praha koji je korišten u idućem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

3.12. Priprava 1-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)-1H-tetrazola (J2)

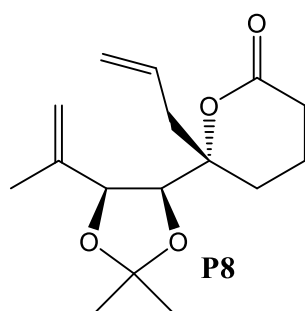


Otopina spoja **J1** (5,02 g, 31,7 mmol) u suhom THF-u (50 mL) dokapana je preko septuma na suspenziju NaH (60 %-tna suspenzija u mineralnom ulju) (1,34 g, 33,5 mmol) u suhom THF-u (21 mL) pri 0 °C. Nakon 10 min dodan je metil-jodid (2,77 mL, 44,5 mmol) i smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi preko noći. Dodana je zasićena otopina NH_4Cl (50 mL), razrijeđeno DCM-om (50 mL), prebačeno u lijevak za odjeljivanje i rasloženo. Organski je sloj ispran zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osušen na Na_2SO_4 , profiltriran i otapala su uparena pri sniženome tlaku. Dobiveno je 5,85 g sirove krutine koja je otopljena u EtOH (32 mL), otopina je ohlađena na 0 °C i dokapana je otopina $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (3,32 g, 2,69 mmol) u H_2O_2 (32 mL). Reakcijska je smjesa miješana nekoliko sati pri sobnoj temperaturi, razrijeđena DCM-om (100 mL) i vodom (50 mL), prebačena u lijevak za odjeljivanje i rasložena. Organski je sloj ispran zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osušen na Na_2SO_4 , profiltriran i otapalo je upareno pri sniženome tlaku. Dobivena je krutina suspendirana,

profiltrirana i isprana pentanom (3×15 mL) te osušena na zraku. Dobiveno je 5,84 g (90 %) čistog **J2** u obliku bijelog praha. ¹H NMR spektar odgovara literaturno navedenom.⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 3,67 (s, 3H), 1,86 (s, 9H)

3.13. Priprava (*S*)-6-alil-6-((4*S*,5*S*)-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)-1,3-dioksolan-4-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (**P8**)



Otopini spojeva **P7** (3,00 g, 10,6 mmol) i **J2** (3,04 g, 14,9 mmol) u THF-u (140 mL) pod atmosferom argona pri 0 °C dodana je otopina NaHMDS u THF-u ($c = 1,0 \text{ mol dm}^{-3}$) (13,8 mL, 13,8 mmol) i reakcijska je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi preko noći. Dodana je zasićena otopina NH₄Cl (80 mL), sadržaj je prebačen u lijevak za odjeljivanje i slojevi su razdvojeni. Vodeni je sloj ekstrahiran eterom (2×75 mL), spojeni organski ekstrakti osušeni su na Na₂SO₄, profiltrirani i otapala su uparena pri sniženome tlaku. Dobiveno je 5,51 g sirove smjese koja je pročišćena kolonskom kromatografijom (0 % do 20 % EtOAc u DCM-u). Dobiveno je 1,55 g (52 %) čistog **P8** u obliku bijele krutine. ¹H i ¹³C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

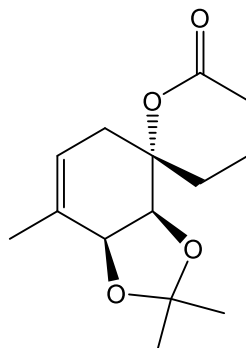
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5,84 – 5,74 (m, 1H), 5,18 – 5,13 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H), 2,60 (dq, $J_1 = 15,4 \text{ Hz}$, $J_2 = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 1,96 – 1,73 (m, 7H), 1,59 (s, 3H), 1,37 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170,6; 143,2; 132,5; 120,0; 114,8; 108,1; 85,1; 80,7; 80,4; 40,6; 30,0; 26,6; 25,5; 25,0; 21,2; 20,9; 16,6; 14,4

HRMS (ESI) m/z [M + Na]⁺ izračunato (C₁₆H₂₄O₄Na⁺) 303,1572, pronađeno 303,1563

$R_f = 0,60$ (15 % EtOAc/DCM, KMnO₄), $[\alpha]_D^{23} +31,4$ (c 1,00 CHCl₃)

3.14. Priprava (3a*S*,4*S*,7a*S*)-2,2,7-trimetil-3a,4',5',7a-tetrahidro-5H-spiro[benzo[*d*][1,3]dioksol-4,2'-piran]-6'(3'H)-ona (P9)

**P9**

Otopini spoja **P8** (1,36 g, 4,85 mmol) u toluenu (125 mL) dodan je Grubbs-Hoveyda II katalizator (65 mg, 0,104 mmol) i smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi i tlaku 200 mbar 4 h. Otapalo je upareno pri sniženome tlaku i sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom (60 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 1,20 g (98 %) **P9** u obliku svijetlosmeđeg praha zbog tragova metala koji je korišten u idućem koraku bez dodatnog pročišćavanja. Analitički čist uzorak moguće je dobiti rekromatografiranjem. ¹H i ¹³C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

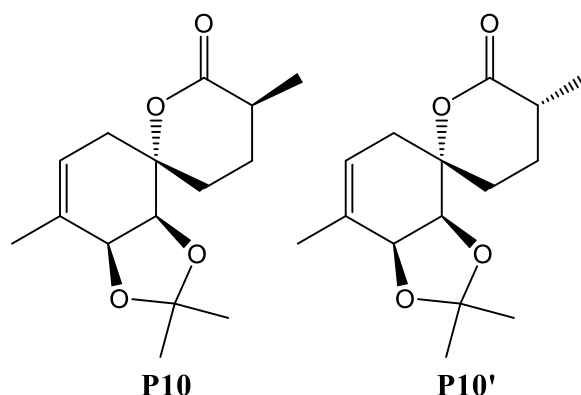
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5,33 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J*₁ = 5,5 Hz, *J*₂ = 1,0 Hz), 2,61 – 2,46 (m, 2H), 2,41 – 2,35 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 3H), 1,78 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170,6; 133,0; 118,9; 109,9; 83,3; 76,7; 76,3; 33,6; 30,1; 29,9; 27,6; 27,0; 19,6; 16,1

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ izračunato (C₁₄H₂₀O₄Na⁺) 275,1259, pronađeno 275,1248

*R*_f = 0,58 (60 % EtOAc/hex, KMnO₄), [α]_D²³ +73,0 (c 1,00 CHCl₃)

3.15. Priprava (3a*S*,4*S*,5'*S*,7a*S*)-2,2,5',7-tetrametil-3a,4',5',7a-tetrahidro-5*H*-spiro[benzo[*d*][1,3]dioksol-4,2'-piran]-6'(3'*H*)-ona (**P10**) i 5'*R* diastereomera (**P10'**)



Otopini spoja **P9** (1,00 g, 3,96 mmol) u suhom THF-u (32,5 mL) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosferom argona dokapana je kroz 5 min otopina NaHMDS-a u THF-u ($c = 1,0\text{ mol dm}^{-3}$) (4,00 mL, 4,00 mmol) i reakcijska je smjesa miješana pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 50 min. Dodan je metil-jodid (500 μL , 8,03 mmol), smjesa zagrijana do $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i miješana 2 h, zatim do sobne temperature kroz 30 min. Otapalo je upareno pri sniženome tlaku. Dobiveno je 1,83 g sirove smjese koja je pročišćena kolonskom kromatografijom (10 % do 20 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 315 mg (30 %) čistog **P10** u obliku bijele krutine i 459 mg (44 %) čistog **P10'** u obliku bijele krutine. ^1H i ^{13}C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

Spoj P10: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 5,34 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H), 4,11 (dd, $J_1 = 5,7\text{ Hz}$, $J_2 = 0,6\text{ Hz}$, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,37 – 2,23 (m, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 3H), 1,78 (m, 3H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 174,2; 133,1; 119,1; 109,8; 83,5; 78,3; 76,4; 35,7; 33,4; 29,9; 27,5; 26,9; 24,8; 19,6; 17,8

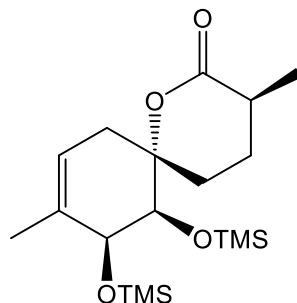
HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ izračunato ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$) 267,1591, pronađeno 267,1586

$R_f = 0,33$ (30 % EtOAc/hex, KMnO_4), $[\alpha]_D^{23} +83,1$ (c 0,77 CHCl_3)

Spoj P10': ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 5,32 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 4,9\text{ Hz}$, 1H), 4,15 (dd, $J_1 = 5,4\text{ Hz}$, $J_2 = 1,0\text{ Hz}$, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 174,1; 132,8; 119,0; 109,9; 83,4; 76,3; 75,7; 35,7; 34,5; 30,2; 27,7; 27,1; 24,7; 19,6; 17,6

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ izračunato ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$) 267,1591, pronađeno 267,1588

3.16. Priprava (3*S*,6*S*,10*S*,11*S*)-3,9-dimetil-10,11-bis((trimetilsilil)oksi)-1-oksaspiro[5.5]undec-8-en-2-ona (P11)**P11**

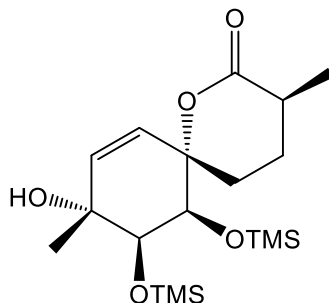
Otopini spoja **P10** (207 mg, 0,777 mmol) u DCM-u (4 mL) dodani su voda (100 μ L) i TFA (4,00 mL, 52,3 mmol) te je reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 1,5 h. Smjesa je uparena do suhog pri sniženome tlaku, sirova krutina otopljena je u MeNO₂ (4 mL), dodan je HMDS (410 μ L, 1,96 mmol) i otopina je miješana pri sobnoj temperaturi 5 min. Sadržaj je uparen do suhog i pročišćen kolonskom kromatografijom (0 % do 20 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 216 mg (75 %) čistog **P11** u obliku bijele krutine. ¹H i ¹³C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 5,24 (m, 1H), 4,05 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,15 (s, 9H), 0,15 (s, 9H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 174,9; 135,0; 119,6; 85,8; 75,6; 73,0; 37,0; 36,3; 27,2; 25,5; 20,6; 17,5; 0,9; 0,8

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ izračunato (C₁₈H₃₄O₄Si₂Na⁺) 393,1893, pronađeno 393,1884

R_f = 0,60 (30 % EtOAc/hex, KMnO₄), [α]_D²³ +124,9 (*c* 0,85 CHCl₃)

3.17. Priprava (3*S*,6*S*,9*R*,10*R*,11*S*)-9-hidroksi-3,9-dimetil-10,11-bis((trimetilsilil)oksi)-1-oksaspiro[5.5]undec-7-en-2-ona (P12)**P12**

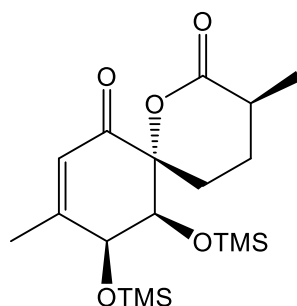
Otopini spoja **P11** (194 mg, 0,513 mmol) u CDCl₃ (20 mL) dodan je TPP (8 mg, 0,013 mmol) i reakcijska je smjesa ozračena volfram-halogenom lampom (250 W) pri sobnoj temperaturi 46 h. Dodan je Ph₃P (154 mg, 0,587 mmol), miješano 5 min, profiltrirano preko vate, upareno pri sniženome tlaku i pročišćeno *flash* kolonskom kromatografijom (20 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 80,8 mg (41 %) čistog **P12** u obliku bezbojnog ulja. ¹H NMR spektar odgovara spektru enantiomera.¹⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 5,76 (brs, 1H), 5,58 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,75 (brs, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,72 – 1,59 (m, 2H), 1,29 – 1,25 (m, 6H), 0,16 (s, 9H), 0,14 (s, 9H)

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ izračunato (C₁₈H₃₄O₅Si₂Na⁺) 409,1842, pronađeno 409,1832

R_f = 0,26 (25 % EtOAc/hex, KMnO₄), [α]_D²³ +86,5 (c 0,18 CHCl₃)

3.18. Priprava (3*S*,6*R*,10*S*,11*S*)-3,9-dimetil-10,11-bis((trimetilsilil)oksi)-1-oksaspiro[5.5]undec-8-ene-2,7-diona (P13)

**P13**

Spoj **P12** (80,8 mg, 0,209 mmol) i PIDA (200 mg, 0,621 mmol) otopljeni su u suhom DCM-u (1,62 mL) i dodan je PCC (5,4 mg, 0,025 mmol). Reakcijska je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi pod atmosferom kisika 18 h. Smjesa je direktno pročišćena *flash* kolonskom kromatografijom (10 % do 40 % EtOAc u *n*-heksanu). Dobiveno je 27,2 mg (34 %) čistog **P13** u obliku bijele krutine i 31,0 mg početnog spoja **P12**. ^1H i ^{13}C NMR spektri odgovaraju spektrima enantiomera.¹⁴ Prekristalizacijom iz etera dobiven je jedinični kristal spoja **P13** kojemu je određena kristalna struktura difrakcijom rendgenskog zračenja. Opći i kristalografski podatci za spoj **P13** prikazani su u Tablici 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 5,87 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,19 (s, 9H), 0,18 (s, 9H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 195,8; 174,3; 159,5; 124,8; 73,7; 73,0; 35,9; 25,19; 25,17; 22,1; 17,0; 0,85; 0,79

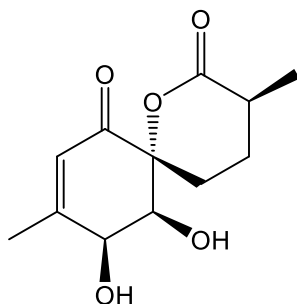
HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ izračunato ($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}_2^+$) 385,1867, pronađeno 385,1857

$R_f = 0,48$ (25 % EtOAc/hex, KMnO_4), $[\alpha]_D^{23} +193,6$ (c 0,37 CHCl_3)

Tablica 1. Opći i kristalografski podatci za spoj **P13**

Empirijska formula	$C_{18}H_{32}O_5Si_2$
M_r	384,61
T / K	293
Kristalni sustav	rompski
Prostorna grupa	$P2_12_12_1$
$a / \text{Å}$	9,5802(8)
$b / \text{Å}$	12,4686(11)
$c / \text{Å}$	19,0884(18)
$\alpha / ^\circ$	90
$\beta / ^\circ$	90
$\gamma / ^\circ$	90
$V / \text{Å}^3$	2280,1(4)
Z	4
$\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,120
μ / mm^{-1}	1,596
$F(000)$	832,0
Veličina kristala / mm^3	$0,1 \times 0,03 \times 0,02$
Zračenje	Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ Å}$)
2θ raspon / $^\circ$	9,266 do 162,696
Raspon indeksa	$-12 \leq h \leq 11$ $-11 \leq k \leq 15$ $-24 \leq l \leq 24$
Broj prikupljenih refleksa	15442
Broj neovisnih refleksa	4811 ($R_{\text{int}} = 0,0942$, $R_{\text{sigma}} = 0,0885$)
Broj podataka/ograničenja/parametara	4811/0/234
Dobrota prilagodbe nad F^2	1,025
R i wR [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0756$, $wR_2 = 0,2013$
R i wR [svi podatci]	$R_1 = 0,1090$, $wR_2 = 0,2433$
Min./maks. u diferentnoj mapi elektronske gustoće / $e \text{ Å}^{-3}$	-0,42/0,52
Flackov parametar, x	0,03(4)

3.19. Priprava (+)-peniciklona A ((+)-1)



(+)-1

Otopini spoja **P13** (13,7 mg, 0,0356 mmol) u MeOH (1 mL) dodana je TFA (10 μ L, 0,13 mmol) i otopina je miješana pri sobnoj temperaturi 20 min. Smjesa je uparena do suhog pri sniženome tlaku i pročišćena *flash* kolonskom kromatografijom (EtOAc). Dobiveno je 7,77 mg (91 %) čistog (+)-1 u obliku bijele krutine.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_3) δ /ppm: 5,92 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,53 – 2,43 (m, 1H), 2,37 (td, $J_1 = 14,5$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1H), 2,15 – 2,11 (m, 4H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ izračunato ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}^+$) 263,0895, pronađeno 263,0886

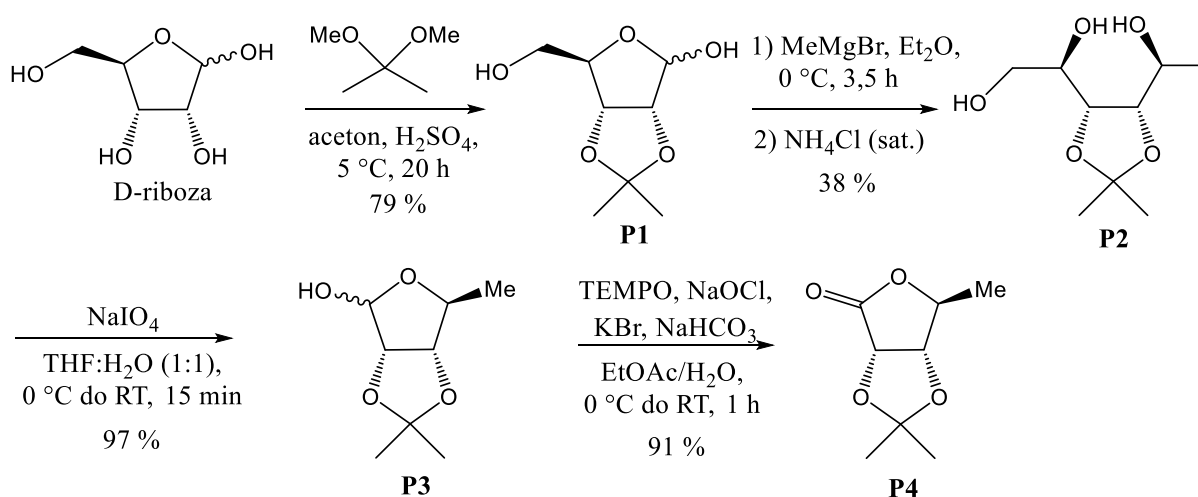
$R_f = 0,33$ (EtOAc, KMnO_4), $[\alpha]_D^{23} +201,2$ (c 0,24 CHCl_3)

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza deoksi derivata L-riboze (P4)

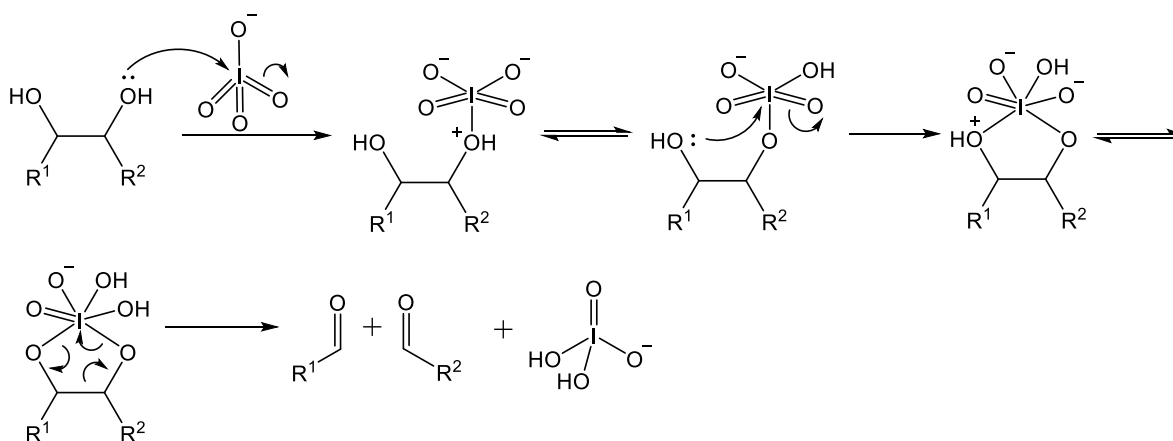
Prvi dio sinteze (+)-peniciklona A bio je priprava ribonolaktona **P4** u četiri koraka počevši od D-riboze kao jeftine početne kemikalije (Slika 28). Prvi je korak bio uvođenje acetonidne zaštitne skupine koja se vrlo često koristi za zaštitu *cis*-diola, a uvedena je koristeći ketal 2,2-dimetoksipropan. Acetonidna se zaštitna skupina može uvesti koristeći i neke druge reagense poput 2-metoksipropena ili samo reakcijom s acetonom u kiselim uvjetima. Ova je reakcija provedena u hladnoj sobi jer se pokazalo da pri višim temperaturama nastaju kompleksne smjese te da vjerojatno dolazi do raspada polaznog materijala. Ovom je reakcijom dobiven **P1** u 79 %-tnom iskorištenju koji je u idućem koraku Grignardovom reakcijom s metilmagnezijevim bromidom preveden u alditol **P2** u 38 %-tnom iskorištenju.

Zanimljivo je da je ova reakcija izvedena tako da je otopini Grignardovog reagensa (generiranog *in situ* reakcijom magnezija s metil-jodidom) dokapavana otopina šećera, a ne obrnuto kakva je inače praksa za Grignardove reakcije. Razlog je tomu što se na većoj skali pojavljuje problem topljivosti s obzirom da prva dva ekvivalenta metilmagnezijeva bromida reagiraju kao baza sa slobodnim hidroksilnim skupinama dajući netopljive alkoksidge koji talože iz reakcijske smjese.⁸⁴

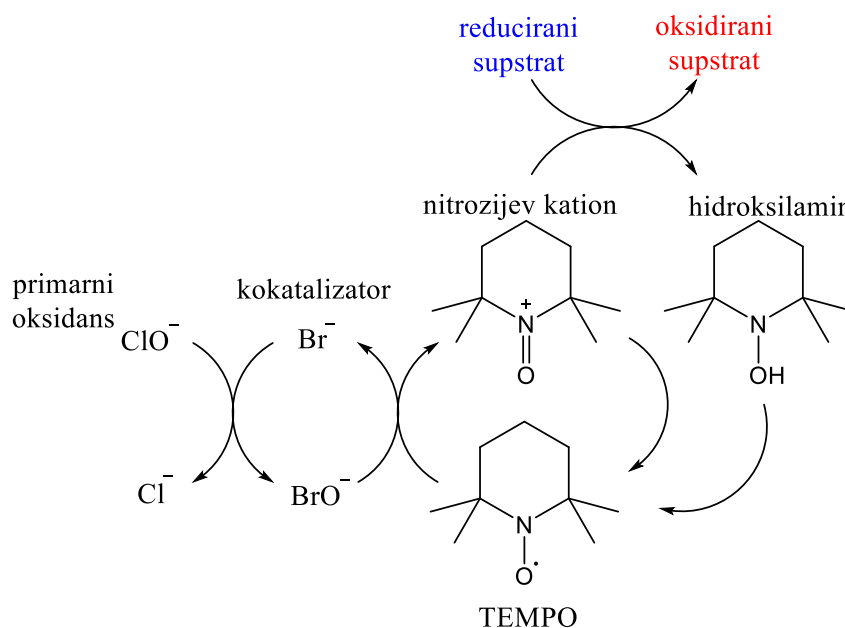


Slika 28. Sinteza derivata L-riboze **P4**.

U idućem je koraku oksidativnim cijepanjem vicinalnog diola u spoju **P2** pomoću natrijeva perjodata dobiven **P3** u odličnom iskorištenju (97 %). Nusprodukt ove reakcije je formaldehid koji se zajedno s anorganskim solima nakon reduktivne obrade lako odvaja ekstrakcijom dajući čist produkt. Mehanizam cijepanja diola prikazan je na slici 29. Spoj **P3** smjesa je anomera, ali nije ih bilo potrebno razdvajati jer se u idućem koraku poluacetalna skupina oksidira u lakton. Za ovu je oksidaciju iskorišten sustav TEMPO/NaOCl/KBr dajući **P4** u 91 %-tnom iskorištenju. TEMPO je katalitički oksidans koji može oksidirati laktole, a natrijev hipoklorit u ovom slučaju služi kao stehiometrijski oksidans uz kalijev bromid kao kokatalizator (Slika 30). Budući da izvedba reakcija uključuje dvofazni sustav otapala, bilo je potrebno osigurati dobro miješanje organske i vodene faze.⁸⁵



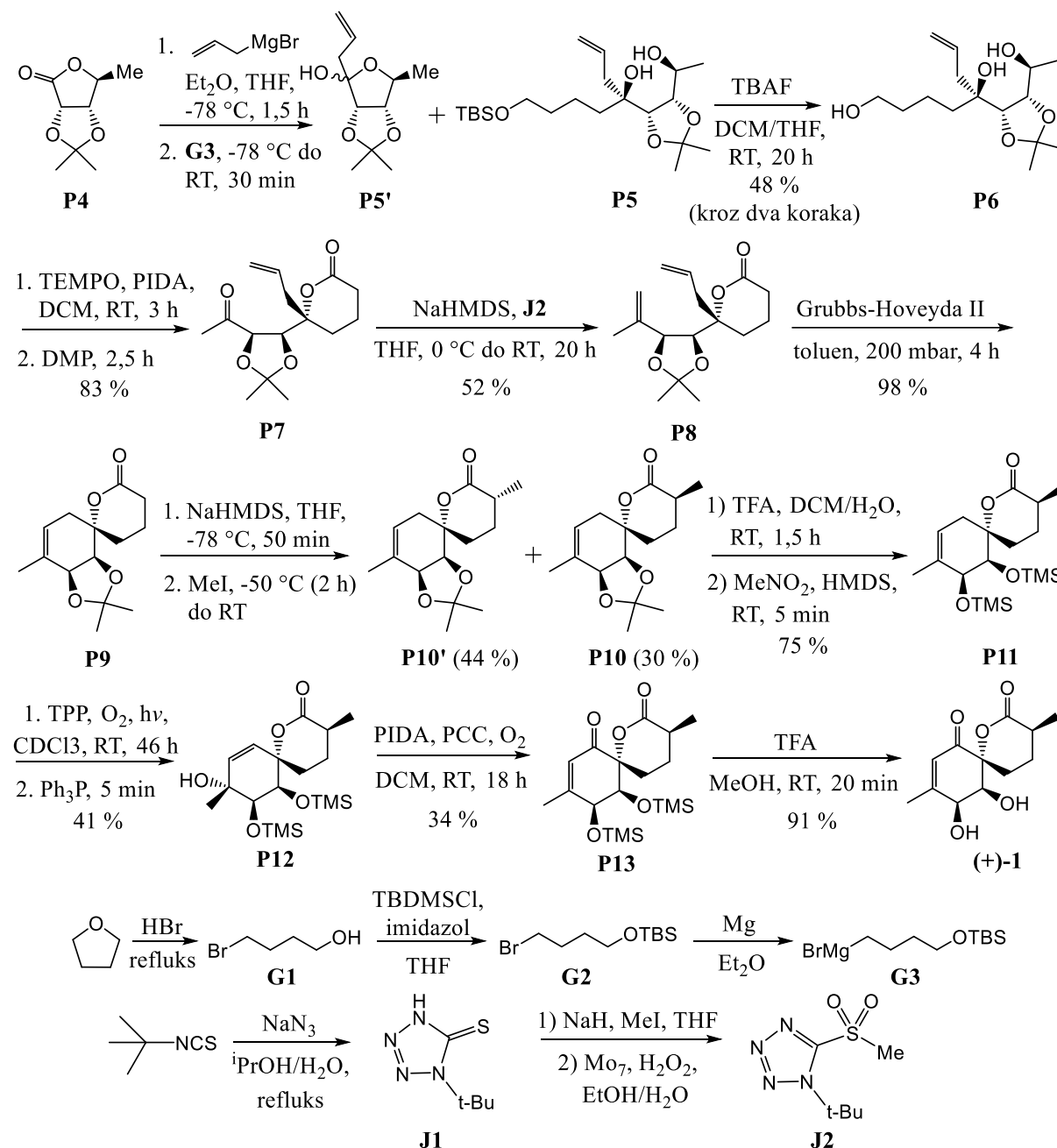
Slika 29. Mehanizam cijepanja vicinalnih diola natrijevim perjodatom.



Slika 30. Katalitički ciklus oksidacije pomoću TEMPO-a u sustavu TEMPO/NaOCl/KBr (prilagođeno prema: *TEMPO Catalyzed Oxidations*).⁸⁵

4.2. Sinteza (+)-peniciklona A ((+)-1)

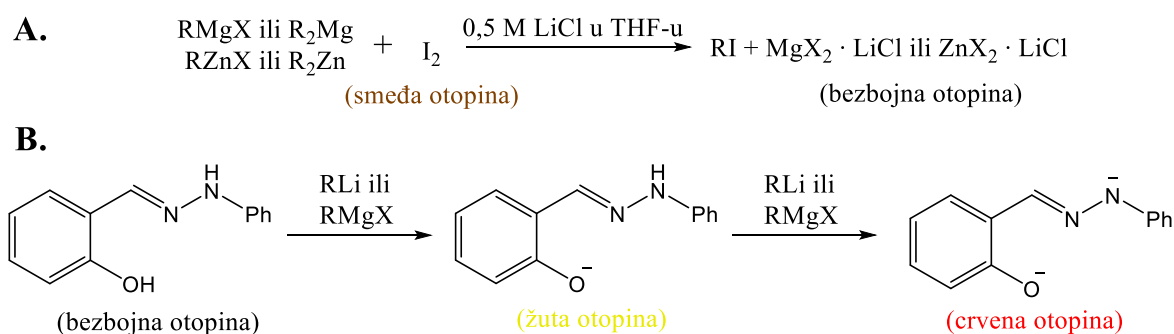
S dobivenim L-ribonolaktonom **P4** ostatak je sinteze pratio već opisani put od deset koraka kojim je pripravljen prirodni (–)-peniciklon A (Slika 31).



Slika 31. Sinteze (+)-peniciklona A iz **P4**, Grignardovog reagensa **G3** i tetrazola **J2**.

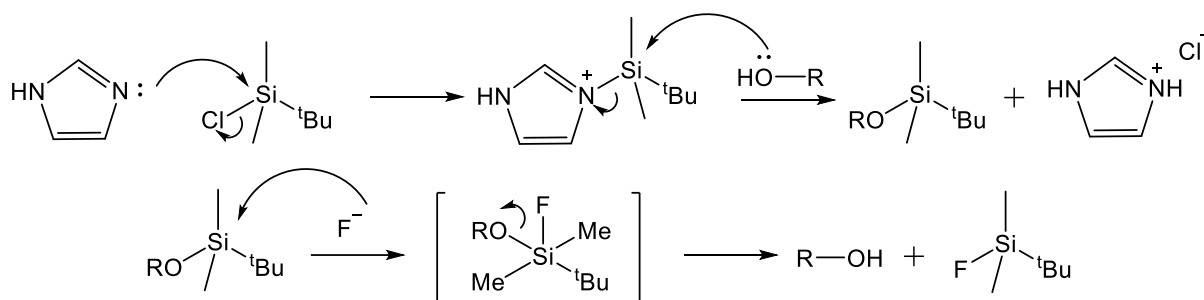
Dijastereoselektivnom Grignardovom adicijom jednog ekvivalenta alilmagnezijeva bromida pri -78°C , a zatim Grignardovog reagensa **G3** dobiven je TBS-zaštićeni spoj **P5**. Glavni je nusprodukt ove reakcije monoalilni polucetal **P5'**, ali nije ga bilo potrebno odvajati iz smjese

jer ne smeta u idućem koraku i odvaja se kromatografijom nakon sljedeće reakcije. Za ovu je reakciju važno znati točnu koncentraciju otopine Grignardovog reagensa koji se prvi dodaje u stehiometrijskoj količini. Najjednostavnija je metoda određivanja koncentracije Grignardovih reagensa da se poznati volumen otopine oprezno doda u vodu i dobivenu otopinu titrira standardnom otopinom kiseline uz kiselo-bazni indikator. Razvijene su i puno bolje metode koje se temelje na reakciji organometalnih vrsta s jodom pri čemu se završna točka titracije određuje oštrom promjenom boje iz smeđe u bezbojnu. Još je jedna metoda titracija otopine fenilhidrazona salicilaldehida otopinom Grignardovog reagensa pri čemu prvo nastaje žuti anion, a završna se točka određuje promjenom boje iz žute u narančastu koja je posljedica nastajanja crvenog dianiona fenilhidrazona. Ove se metode mogu koristiti i za titraciju organolitijevih i organocinkovih reagensa (Slika 32).^{86,87}



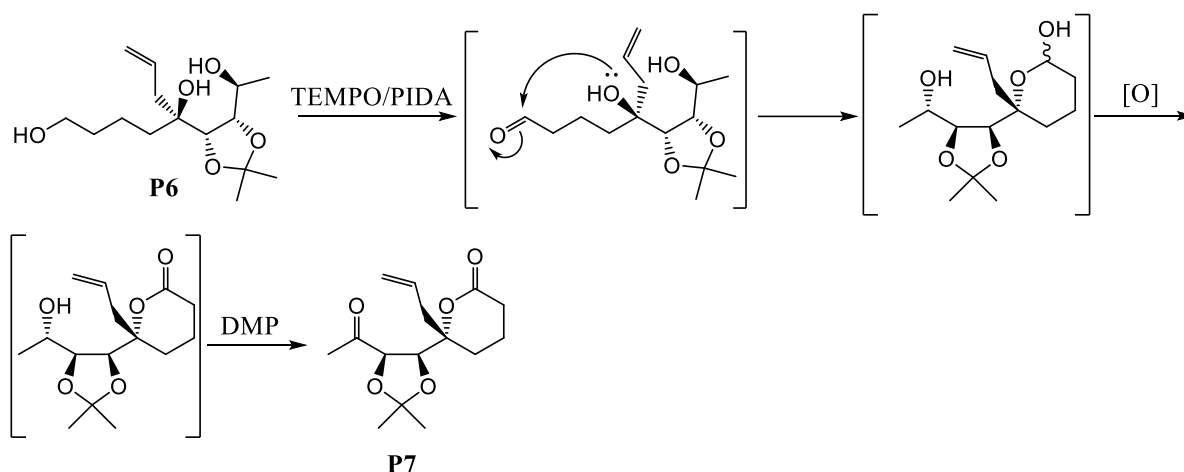
Slika 32. **A.** Titracija organomagnezijevih i organocinkovih spojeva jodom u THF-u,⁸⁶
B. titracija fenilhidrazona salicilaldehida organolitijevim i organomagnezijevim spojevima.⁸⁷

Grignardov reagens **G3** pripremljen je slijedom reakcija počevši od THF-a. U prvom koraku reakcijom s HBr dolazi do otvaranja prstena THF-a pri čemu nastaje bromoalkohol **G1**. Reakcijom s TBDMSCl uz imidazol uvede se sililna zaštita na hidroksilnu skupinu. Nastali **G2** i prethodni **G1** hlapivi su spojevi zbog čega je bilo potrebno oprezno uparavati reakcijske smjese i frakcije nakon kromatografije. U idućem se koraku sinteze spoju **P5** ukloni TBDMS zaštita dajući triol **P6** u 48 %-tnom iskorištenju kroz dva koraka. Mehanizam uvođenja TBS zaštite uključuje nastajanje reaktivnog sililirajućeg reagensa supstitucijom klorida imidazolom koji zatim reagira s hidroksilnom skupinom spoja koji se zaštićuje. Zbog svoje male veličine fluorid se koristi za uklanjanje TBS zaštite, a nastanak jake Si–F veze olakšava pucanje Si–O veze zaštitne skupine i supstrata (Slika 33). Sililne zaštitne skupine vrlo su korisne jer su ortogonalne s drugim često korištenim zaštitnim skupinama za alkohole poput acilnih i benzilnih.⁸⁸



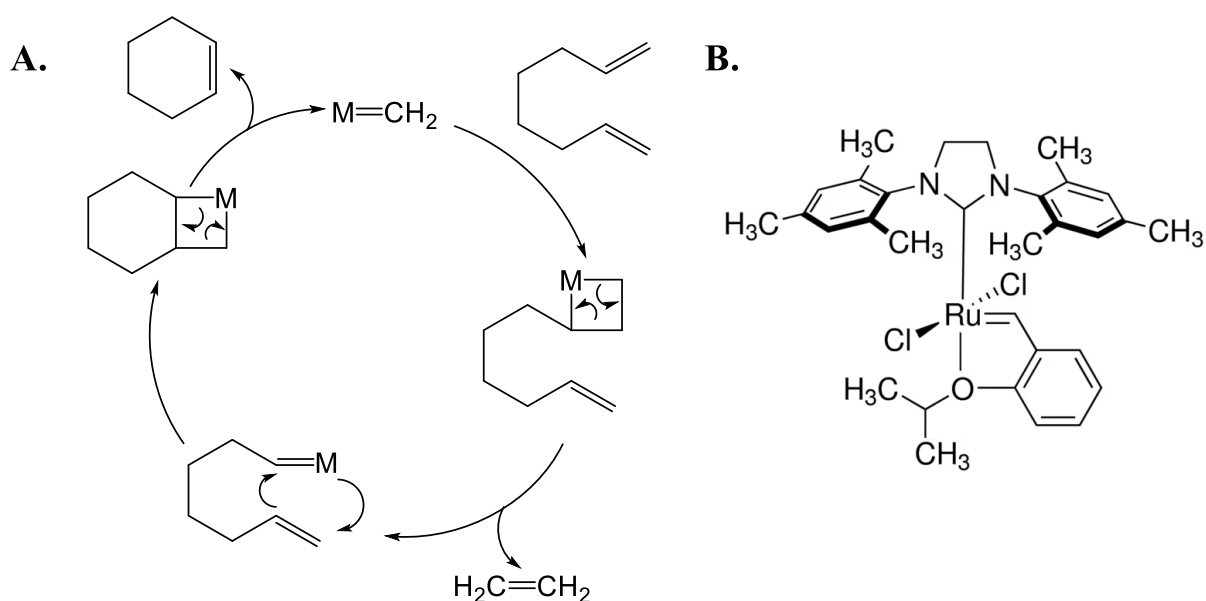
Slika 33. Predloženi mehanizmi uvođenja i uklanjanja TBS zaštite.

Spoj **P6** oksidiran je u lakton **P7** tzv. *one-pot* reakcijom; prvo se oksidira primarna hidroksilna skupina sustavom TEMPO/PIDA koji sporo oksidira sekundarne alkohole, a nastali aldehid reakcijom s tercijarnim alkoholom daje poluacetal (ili laktol) koji se oksidira u lakton. Nakon što je potvrđen nestanak sveg polaznog materijala TLC-om (upućujući na završen prvi korak), dodan je DMP koji oksidira sekundarni alkohol u keton (Slika 34). Naziv *one-pot* dolazi od činjenice da su oba reakcijska koraka provedena postupno u jednom reakcijskom sustavu bez izolacije produkata pojedinih koraka. Ovom je reakcijom dobiven **P7** u 83 %-tnom iskorištenju.⁷²

Slika 34. Slijed reakcija *one-pot* oksidacije triola **P6** u lakton **P7**.

Za idući je korak bilo potrebno pripremiti tetrazol **J2** koji služi za uvođenje metilenske skupine na mjesto ketonske. Pripravljen je počevši od *tert*-butilizotiocijanata koji reakcijom s natrijevim azidom daje **J1**. Ovo je primjer [3+2] cikloadicije ili dipolarne cikloadicije koja uključuje reakciju dipola (azid) i dipolarofila. Metilacijom i oksidacijom **J1** dobiven je **J2** koji u Julia-Kocienski reakciji s **P7** daje spoj **P8** u 52 %-tnom iskorištenju.⁷⁵

Mehanizam Julia-Kocienski reakcije s tetrazolima analogan je onome prikazanom na Slici 25B, a uključuje nastajanje stabiliziranog sulfonilnog aniona reakcijom s jakom bazom koji nukleofilnim napadom na supstrat, Smilesovom pregradnjom i eliminacijom daje odgovarajući alken. U idućem koraku metatezom zatvaranja prstena dobiven je spirolakton **P9** u 98 %-tnom iskorištenju. Ovom reakcijom kao sporedni produkt nastaje eten zbog čega se reakcija izvodi pri sniženome tlaku pri čemu dolazi do izdvajanja etena iz reakcijske smjese što pomiče ravnotežu ka produktu. Drugi je način izvedbe ovakve reakcije i refluks reakcijske smjese otopljene u DCM-u. Mehanizam metateze zatvaranja prstena odvija se u nekoliko koraka, od kojih je prvi supstitucija alkenskog liganda katalizatora dienskim supstratom. [2+2] cikloadicijom i zatim cikloeliminacijom dolazi do izlaska etena iz molekule i vezanja supstrata na katalizator. U novoj rundi intramolekulske [2+2] cikloadicije i cikloeliminacije nastali karbensi kompleks reagira s drugom dvostrukom vezom supstrata dajući konačni produkt i $M=CH_2$ vrstu koja ponovno ulazi u katalitički ciklus (Slika 35). Nakon nastajanja kompleksa katalizatora i supstrata može doći do reakcije s drugom molekulom supstrata zbog čega je polimerizacija kompeticijska reakcija.⁸⁹

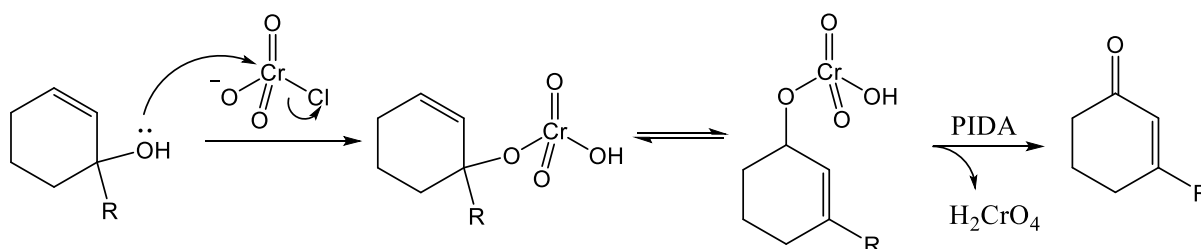


Slika 35. **A.** Pojednostavljeni mehanizam metateze zatvaranja prstena, **B.** molekulska struktura Grubbs-Hoveyda II katalizatora.

Dobivenom spirolaktonu **P9** u idućem je koraku alkilacijom enolata uvedena metilna skupina. Ova reakcija nije dijastereoselektivna s obzirom da se može deprotonirati bilo koji od dva vodikova atoma na C9 atomu, stoga je uz željeni dijastereomer **P10** (u 30 %-tnom iskorištenju)

dobiven i diastereomer **P10'** (u 44 %-tnom iskorištenju), a u maloj količini nastaje i dimetilni derivat. Dijastereomere je u nekim slučajevima vrlo zahtjevno razdvojiti, a najčešće korištene metode za razdvajanje su prekrizacija i kromatografske metode poput klasične kolonske kromatografije, HPLC-a ili plinske kromatografije pri čemu su HPLC i GC uglavnom nepreparativne metode. Spoju **P10** je zamijenjena zaštitna skupina kiselom hidrolizom acetonidne zaštite i zatim reakcijom s HMDS-om pri čemu je dobiven TMS-zaštićeni **P11** u 75 %-tnom iskorištenju. U ovom koraku nije bilo potrebno pročišćavati nezaštićeni *cis*-diol nakon hidrolize acetonida. Ozračivanjem otopine spoja **P11** volfram-halogenom žaruljom u atmosferi kisika uz TPP kao fotosenzibilizator te redukcijom nastalog hidroperoksida trifenilfosfinom dobiven je **P12** u 41 %-tnom iskorištenju. Iako je ovom reakcijom nastao samo jedan diastereomer, konfiguracija na C3 atomu nije važna jer se u idućem koraku gubi taj stereocentar. Uloga TPP-a u ovoj je reakciji apsorpcija zračenja i prijenosa energije na molekulu kisika pri čemu se kisik pobuđuje u singletno stanje. Neki česti organski spojevi koji se koriste u fotokemijskim reakcijama kao katalizatori su cijanoareni, benzofenoni, kinoni, ksanteni i sl.⁹⁰

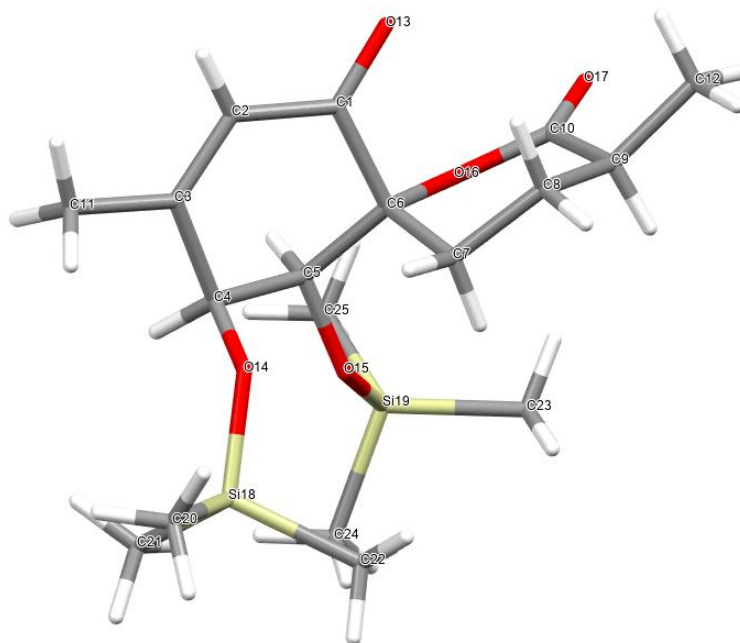
Idući je korak u sintezi bio oksidativna pregradnja spoja **P12** pomoću sustava PCC/PIDA pri čemu je α,β -nezasićeni keton **P13** dobiven u 34 %-tnom iskorištenju, a u zadnjem koraku kiselom hidrolizom sililnih zaštitnih skupina trifluorocetenom kiselinom dobiven je konačni (+)-peniciklon A u 91 %-tnom iskorištenju. Pretpostavljeni mehanizam alilne oksidativne pregradnje prikazan je na Slici 36; PCC u ovoj reakciji djeluje kao katalizator pri čemu u prvom koraku alkohol supstituira klorid, nastali ester kromne kiseline se pregrađuje i njegovim raspadom i oksidacijom dobiva se pregrađeni keton.⁹¹



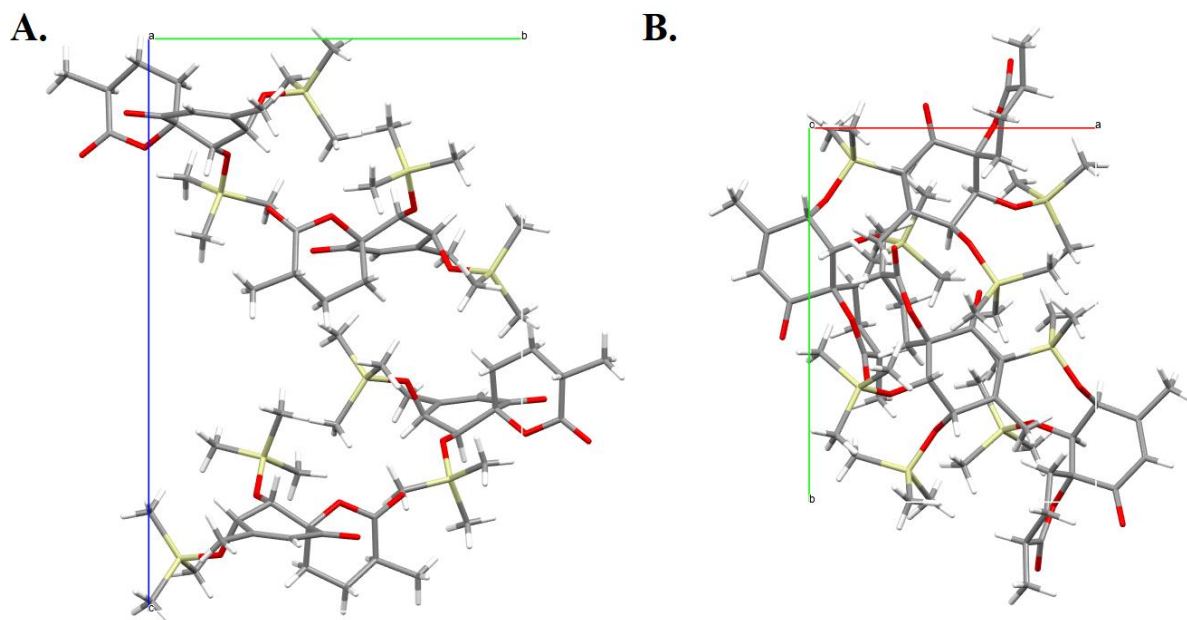
Slika 36. Pretpostavljeni mehanizam PCC-om katalizirane oksidativne alilne pregradnje tercijskih alkohola u β -supstituirane enone.⁹¹

Metodom difrakcije rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu spoja **P13** riješena je i kristalna struktura pri čemu je određeno da spoj kristalizira u necentrosimetričnoj prostornoj grupi $P2_12_12_1$ s jednom molekulom u asimetričnoj jedinici. Struktura asimetrične jedinice

prikazana je na Slici 37. Stereocentri C4, C5 i C9 imaju *S* apsolutnu konfiguraciju, a C6 ima *R* apsolutnu konfiguraciju.



Slika 37. Numeracija nevodikovih atoma u kristalnoj strukturi spoja **P13**.



Slika 38. **A.** Pakiranje duž osi *a* i **B.** pakiranje duž osi *c* u kristalnoj strukturi spoja **P13**.

§ 5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog diplomskog rada uspješno je pripremljen (+)-peniciklon A u ukupno 14 koraka počevši od D-riboze. U prvom dijelu pripremljen je poznati laktonski derivat L-riboze **P4**. Nakon toga poznatim sintetskim putem od deset koraka, kojim je pripremljen prirodni (–)-peniciklon A, derivat **P4** preveden je u (+)-peniciklon A.

Spoj **P4** pripremljen je u četiri koraka počevši od uvođenja acetonidne zaštite na *cis*-diolnu skupinu D-riboze, jeftine optički čiste polazne kemikalije. Dobiveni **P1** u idućem koraku Grignardovom reakcijom s metilmagnezijevim jodidom preveden je u alditol **P2**. Oksidativnim cijepanjem pomoću natrijevog perjodata alditol je preveden u laktol **P3** koji je zatim oksidiran sustavom TEMPO/NaOCl/KBr do ribonolaktona **P4**.

Otvaranjem prstena THF-a reakcijom s bromovodičnom kiselinom dobiven je bromoalkohol **G1**, uvođenjem *tert*-butildimetilsililne zaštitne skupine pripremljen je **G2** koji reakcijom s magnezijem u suhom eteru daje Grignardov reagens **G3**.

Kiralni tercijarni alkohol **P5** pripremljen je dijastereoselektivnom Grignardovom reakcijom u dva stupnja iz **P4**; u prvom stupnju reakcijom s alilmagnezijevim bromidom, zatim sa suviškom spoja **G3** u drugom stupnju. Uklanjanjem sililne zaštitne skupine sa spoja **P5** pomoću TBAF dobiven je triol **P6** koji je oksidiran u dva stupnja sustavom TEMPO/PIDA – DMP dajući spoj **P7**.

Reakcijom natrijeva azida i *tert*-butilizotiocijanata dobiven je spoj **J1** koji je zatim metilacijom i oksidacijom preveden u tetrazol **J2**. Modificiranom Julia-Kocienski reakcijom spojeva **P7** i **J2** dobiven je dien **P8** koji metatezom zatvaranja prstena daje spirolakton **P9**. Metilacijom α -položaja dobivenog spirolaktona, a zatim zamjenom zaštitnih skupina na nastalom **P10** pripremljen je TMS-zaštićeni spoj **P11**. Fotooksigencijom i redukcijom nastalog hidroperoksida dobiven je spoj **P12** koji je oksidativnom alilnom pregradnjom pomoću sustava PCC/PIDA preveden u enon **P13**. U zadnjem koraku hidrolizom trimetilsililnih zaštitnih skupina trifluoroctenom kiselinom dobiven je konačni (+)-peniciklon A.

Difrakcijom rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu riješena je i kristalna struktura spoja **P13** čime je potvrđena apsolutna konfiguracija kiralnih ugljikovih atoma. Dodatno su izmjerena i specifična zakretanja spojeva **P4** – **P13** i konačnog (+)-peniciklona A koja su suprotnog predznaka od izmjerenih specifičnih zakretanja njihovih enantiomera.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

CoA	koenzim A
CyJohnPhos	2-(dicikloheksilfosfino)bifenil
DCM	diklormetan
DMP	Dess-Martinov perjodinan
ESI	elektrosprej ionizacija
EtOAc	etil-acetat
GC	plinska kromatografija
HMDS	heksametildisilazan
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti
MeOH	metanol
MIC	minimalna inhibicijska koncentracija
MIDA	<i>N</i> -metiliminodioctena kiselina
NaHMDS	natrijev bis(trimetilsilil)amid
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
PCC	piridinijev klorokromat
PIDA	(diacetoksijod)benzen
RuPhos	2-dicikloheksilfosfino-2',6'-diizopropilbifenil
TBAF	tetrabutilamonijev fluorid
TBDMSCl	<i>tert</i> -butildimetilsilil-klorid
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oksil
TFA	trifluorocтена kiselina
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna kromatografija
TMS	tetrametilsilan
TPP	tetrafenilporfirin

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. A. Talebi Bezmin Abadi, A. A. Rizvanov, T. Haertlé, N. L. Blatt, *BioNanoScience* **9** (2019) 778–788.
2. S. E. Rossiter, M. H. Fletcher, W. M. Wuest, *Chem. Rev.* **117** (2017) 12415–12474.
3. M. G. Moloney, *Trends Pharmacol. Sci.* **37** (2016) 689–701.
4. E. Patridge, P. Gareiss, M. S. Kinch, D. Hoyer, *Drug Discovery Today* **21** (2016) 204–207.
5. A. L. L. de Oliveira, R. de Felicio, H. M. Debonisi, *Rev. Bras. Farmacogn.* **22** (2012) 906–920.
6. V. L. Teixeira, J. C. R. Lima, G. C. Lechuga, C. J. B. Ramos, M. C. de Souza Pereira, C. M. Calvet, S. C. Bourguignon, *Rev. Bras. Farmacogn.* **29** (2019) 735–738.
7. J.-C. Lee, M.-F. Hou, H.-W. Huang *et al.*, *Cancer Cell Int.* **13** (2013) 55.
8. C. Jiménez, *ACS Med. Chem. Lett.* **9** (2018) 959–961.
9. L. K. Smith, I. R. Baxendale, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 9907–9933.
10. A. Quintavalla, *Curr. Med. Chem.* **25** (2018) 917–962.
11. M. Ono, T. Yanaka, M. Yamamoto, Y. Ito, T. Nohara, *J. Nat. Prod.* **65** (2002) 537–541.
12. K. Takata, M. Iwatsuki, T. Yamamoto, T. Shirahata, K. Nonaka *et al.*, *Org. Lett.* **13** (2015) 4678–4681.
13. W. Guo, Z. Zhang, T. Zhu, Q. Gu, D. Li, *J. Nat. Prod.* **78** (2015) 2699–2703.
14. G. Talajić, E. Topić, J. Meštrović, N. Cindro, *J. Org. Chem.* **87** (2022) 16054–16062.
15. G. T. M. Bitchagno, VA. Nchiozem-Ngnitedem, D. Melchert, S. A. Fobofou, *Nat. Rev. Chem.* **6** (2022) 806–822.
16. N. Zaabat, AE. Hay, S. Michalet, C. Bayet, I. Skandrani, L. Chekir-Ghedira, S. Akkal, MG. Dijoux-Franca, *Food Chem. Toxicol.* **49** (2011) 3328–3335.
17. A. V. Subrahmanyam, K. Palanichamy, K. P. Kaliappan, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 8545–8556.
18. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssigner, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 44–122.
19. P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **140** (2018) 4751–4755.
20. K. C. Nicolaou, S. Rigol, *Nat. Prod. Rep.* **37** (2020) 1404–1435.
21. W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* (1935) 1285–1288.

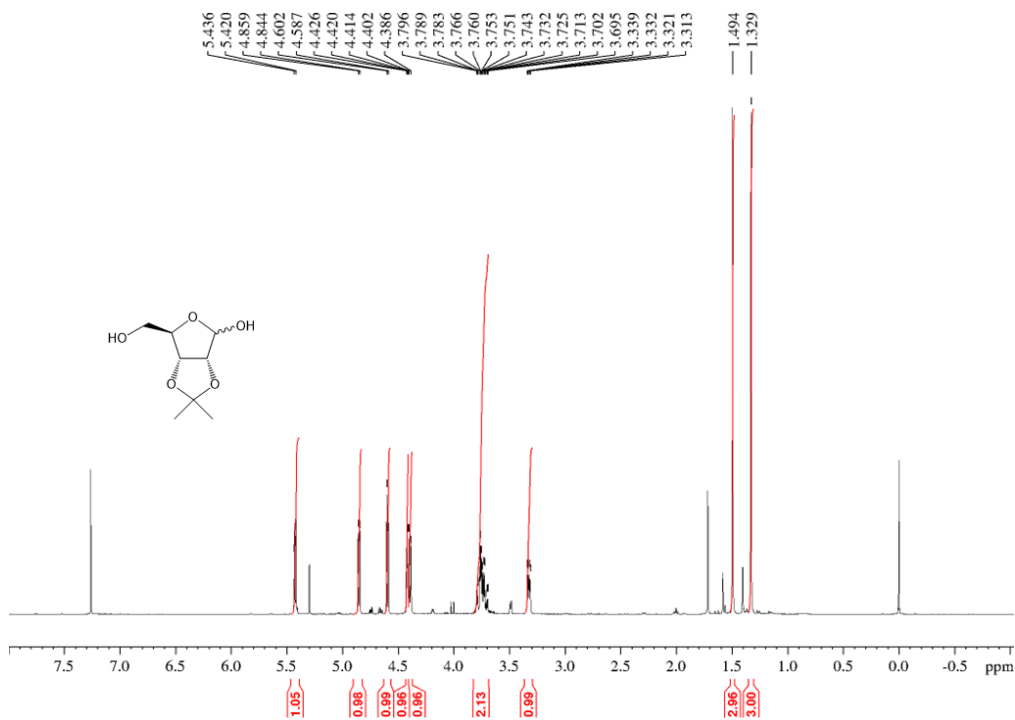
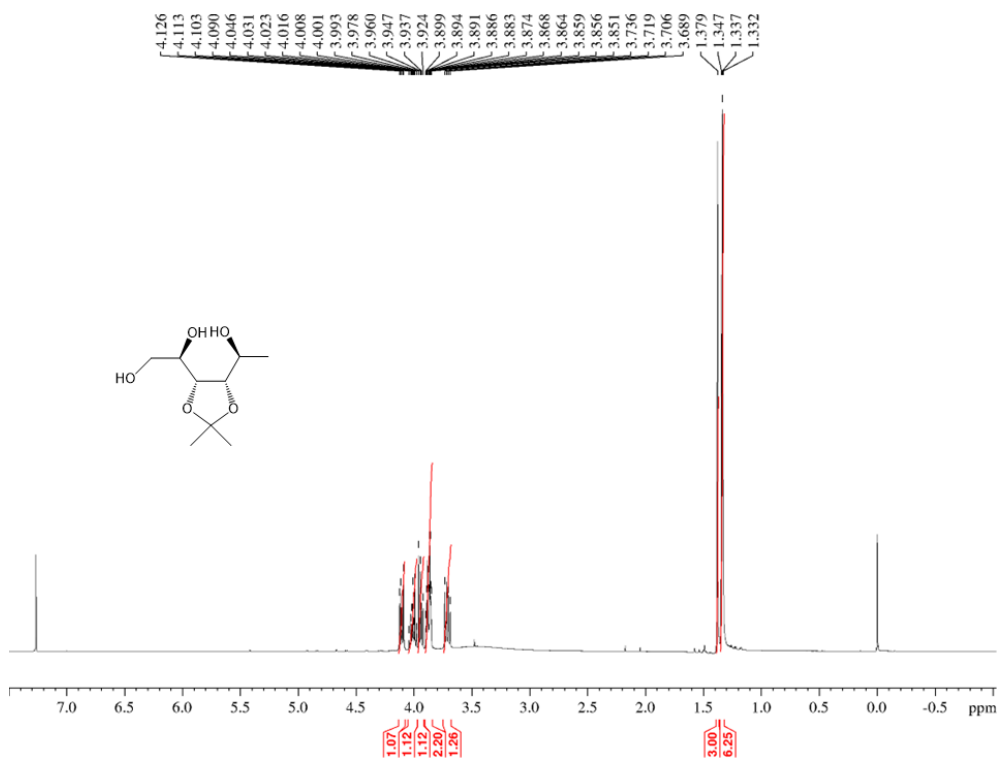
22. https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B12_total_synthesis (datum pristupa 3.lipnja 2023.)
23. K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996, str. 99–136.
24. Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **86** (2021) 1–23.
25. T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 4657–4673.
26. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04734> (datum pristupa 9. lipnja 2023.)
27. C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 4688–4716.
28. J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **18** (2001) 380–416.
29. S. R. Baerson, A. M. Rimando, *ACS Symp. Ser.* **955** (2007) 2–14.
30. C. Risdian, T. Mozef, J. Wink, *Microorganisms* **7** (2019) 124.
31. J. A. Robinson, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **332** (1991) 107–114.
32. R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3210–3213.
33. B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 7506–7525.
34. C. J. Cowden, I. Paterson u L. A. Paquette (ur.), *Organic Reactions* Vol. 51, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, str. 1.
35. T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **2** (1973) 1011–1014.
36. T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5976–5978.
37. M. M. Heravi, T. B. Lashaki, N. Poorahmad, *Tetrahedron: Asymmetry* **26** (2015) 405–495.
38. E. N. Jacobsen, I. E. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1968–1970.
39. A. Fürstner, A. F. Zahoor, M. Bilal *et al.* *Molecules* **28** (2023) 2722.
40. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/> (datum pristupa 11. lipnja 2023.)
41. A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **54** (2021) 861–874.
42. L. Huang, Y. Gu, A. Fürstner, *Chem. Asian J.* **14** (2019) 4017–4023.
43. J. Gagnepain, E. Moulin, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 6964–6972.
44. F. E. Ziegler, U. R. Chakraborty, R. B. Weisenfeld, *Tetrahedron* **37** (1981) 4035–4040.

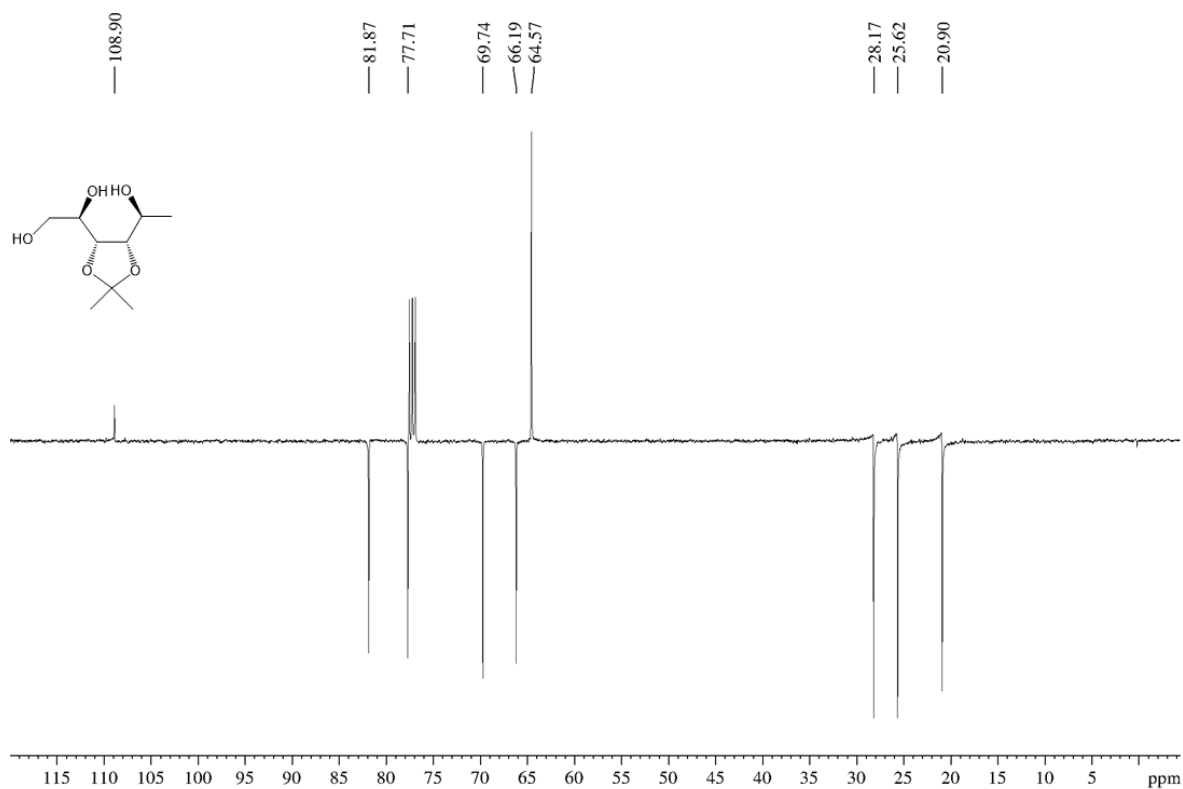
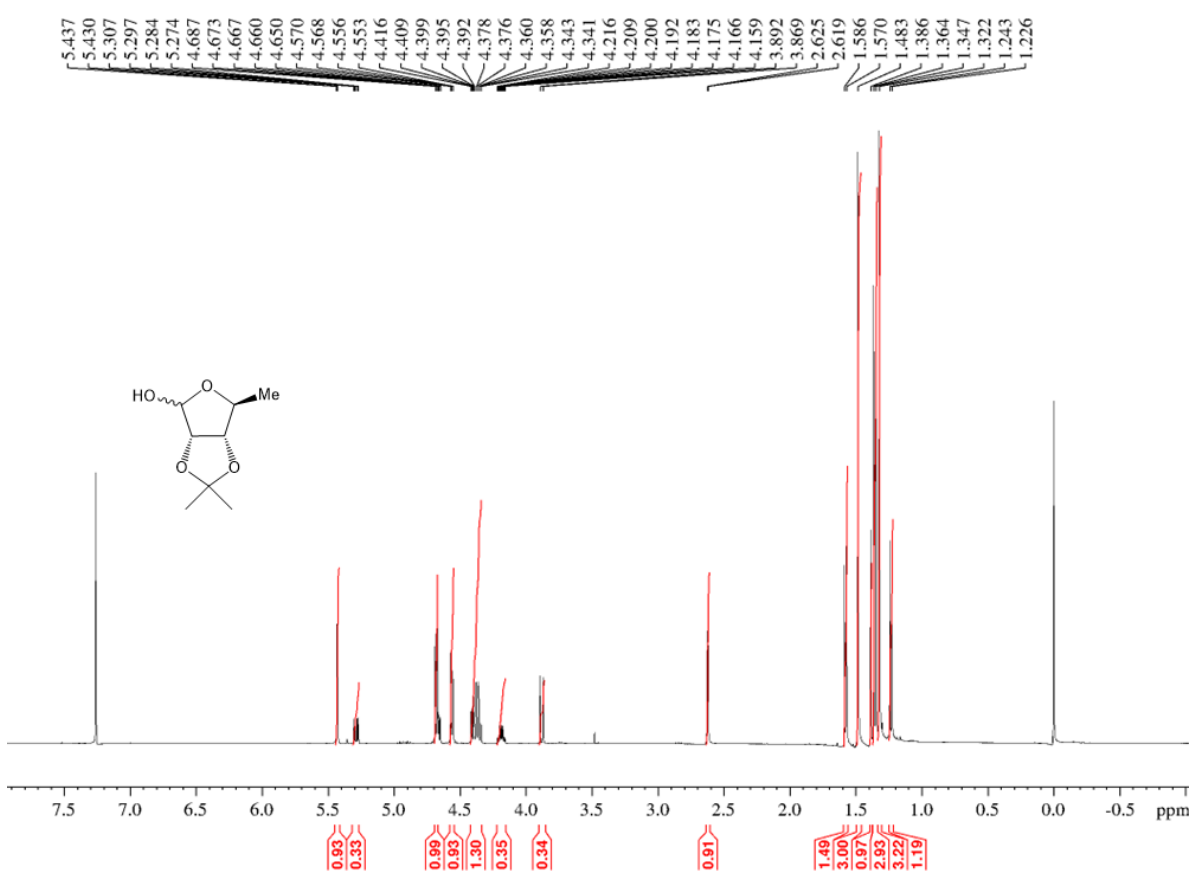
45. J. D. White, R. Hanselmann, R. W. Jackson *et al.*, *Total synthesis of rutamycin B, a macrolide antibiotic from Streptomyces aureofaciens*, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 5217–5231.
46. E. Sato, M. Sato, Y. Tanabe *et al.*, *Total Synthesis of Biselyngbyaside*, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 6770–6777.
47. D. K. Mohapatra, D. Bhattasali, M. K. Gurjar, M. I. Khan, K. S. Shashidhara, *Eur. J. Org. Chem.* **2008** (2008) 6213–6224.
48. T. Sengoku, S. Xu, K. Ogura, H. Arimoto *et al.*, *Total Synthesis of the Antibiotic Kendomycin: A Macrocyclization Using the Tsuji–Trost Etherification*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 4213–4216.
49. <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/b/brevetoxins.html> (datum pristupa 25. lipnja 2023.)
50. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pacific-ciguatoxin-1> (datum pristupa 25. lipnja 2023.)
51. A. Agtarap, J. W. Chamberlin, *Antimicrob. Agents Chemother. (1961-70)* **7** (1967) 359–362.
52. J. Xie, P. E. Floreancig u A. L. Zografos (ur.), *From Biosynthesis to Total Synthesis: Strategies and Tactics for Natural Products*, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2016, str. 162.
53. S. Grüşchow, D. H. Sherman u A. K. Yudin (ur.), *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, str. 349.
54. Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9328–9329.
55. S. J. Lee, K. C. Gray, J. S. Paek, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 466–468.
56. E. M. Woerly, J. Roy, M. D. Burke, *Nat. Chem.* **6** (2014) 484–491.
57. M. Gredičak, I. Jerić, *Acta Pharm.* **57** (2007) 133–150.
58. J. C. Santos, J. Andres, A. Aizman, P. Fuentealba, V. Polo, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 3687–3693.
59. A. Evenzahav, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 1835–1841.
60. A. Saxena, F. Perez, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 5883–5886.
61. W. Guo, J. Peng, T. Zhu, Q. Gu, R. A. Keyzers, D. Li, *J. Nat. Prod.* **76** (2013) 2106–2112.
62. L. Du, T. Feng, B. Zhao, Q. Gu *et al.*, *J. Antibiot.* **63** (2010) 165–170.

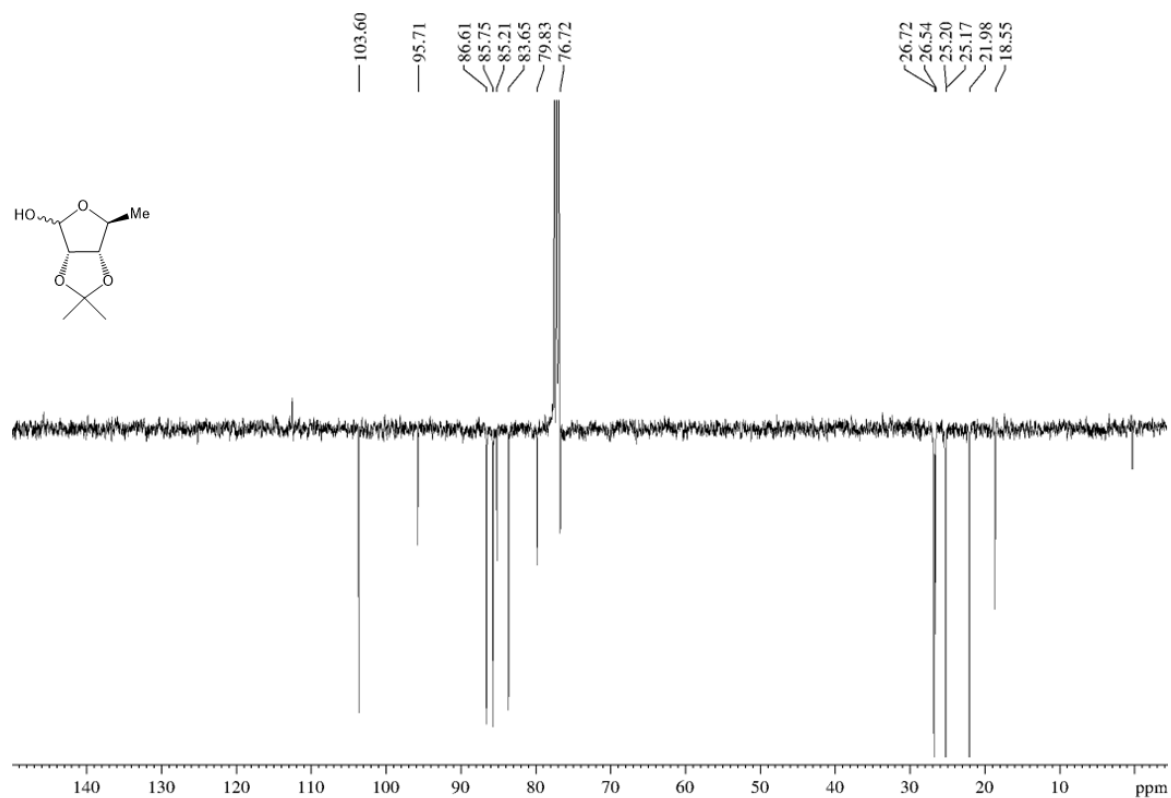
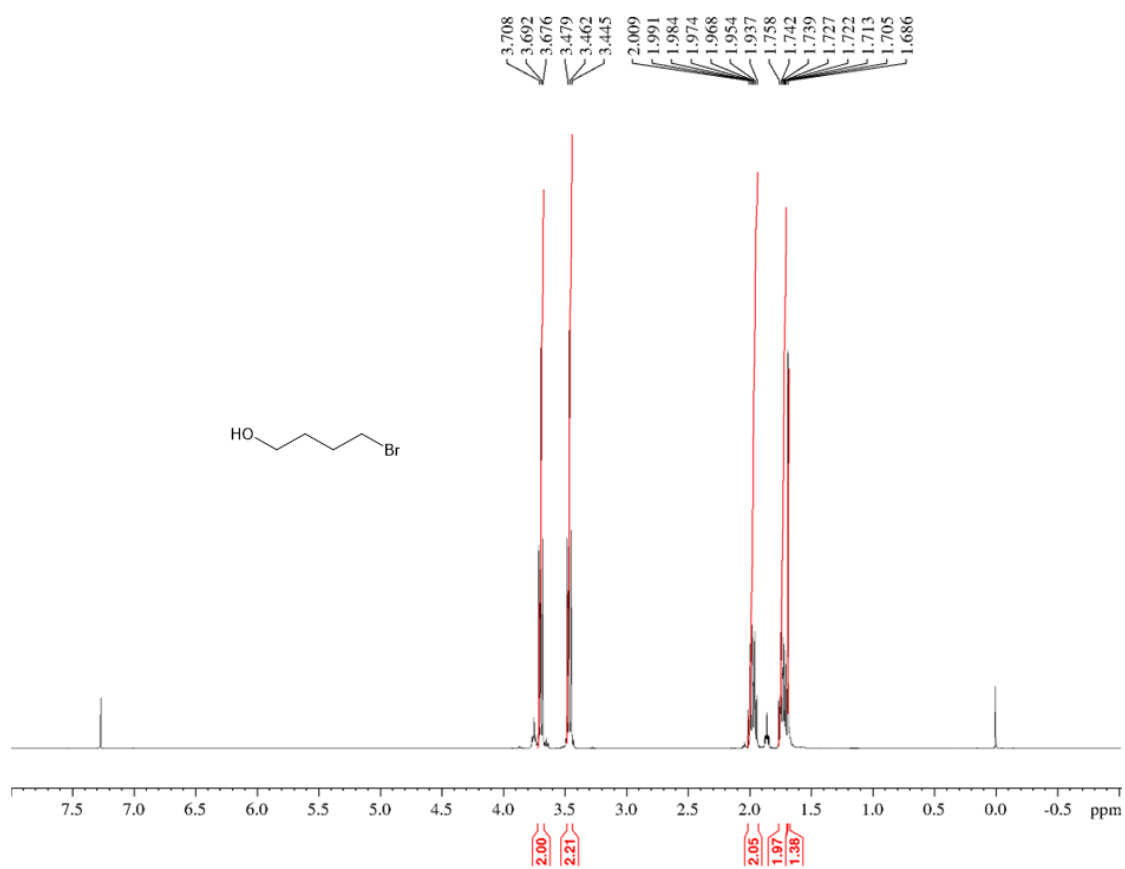
63. L. Du, D. Li, T. Zhu, S. Cai, F. Wang, X. Xiao, Q. Gu, *Tetrahedron* **65** (2009) 1033–1039.
64. <http://struna.ihjj.hr/naziv/minimalna-inhibicijska-koncentracija/40035/> (datum pristupa 30. lipnja 2023.)
65. D. J. Watkin, R. I. Cooper, *Chemistry* **2** (2020) 796–804.
66. M. J. Pedersen, S. Born, U. Neuenschwander, T. Skovby, M. J. Mealy, S. Kiil, K. Dam-Johansen, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **57** (2018) 4859–4866.
67. T. Yamazaki, T. Terajima, T. Kawasaki-Taskasuka, *Tetrahedron* **64** (2008) 2419–2424.
68. O. J.-C. Nicaise, D. M. Mans, A. D. Morrow, E. V. Hefti, E. M. Palkovacs, R. K. Singh, M. A. Zukowska, M. D. Morin, *Tetrahedron* **59** (2003) 6433–6443.
69. C. Normandin, F. Malouin, E. Marsault, *Eur. J. Org. Chem.* **2020** (2020) 2693–2698.
70. B. Ellsworth *et al.*, *C-Aryl Glucoside SGLT2 Inhibitors and Method*, U. S. Patent 6515117B2, 2003.
71. M. Fetizon, M. Golfier, P. Mourgues, J.-M. Louis u W. J. Mijs, C. R. H. I. de Jonge (ur.), *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*, Vol. 1, Springer, Boston, 1986, str. 503.
72. T. M. Hansen, G. J. Florence, P. Lugo-Mas, J. Chen, J. N. Abrams, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 57.
73. https://en.wikipedia.org/wiki/Julia_olefination (datum pristupa 7. srpnja 2023.)
74. K. Ando, M. Oguchi, T. Kobayashi, H. Asano, N. Uchida, *J. Org. Chem.* **85** (2020) 9936–9943.
75. C. Aïssa, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 360–363.
76. D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer, A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, A. Greer, C. S. Foote, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 1319–1328.
77. M. N. Alberti, M. Orfanopoulos, *Chem. - Eur. J.* **16** (2010) 9414–9421.
78. M. Orfanopoulos, *Photochem. Photobiol.* **97** (2021) 1182–1218.
79. W.-S. Yong, S.-X. Liu, C.-C. Chang, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 14923 – 14932.
80. J. Zeng, S. Vadachalam, S. Xiang, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **13** (2011) 42–45.
81. A. V. Subrahmanyam, K. Palanichamy, K. P. Kaliappan, *Chem. - Eur. J.* **16** (2010) 8545–8556.
82. S. L. Riches, C. Saha, N. F. Filgueira, E. Grange, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 7626–7630.

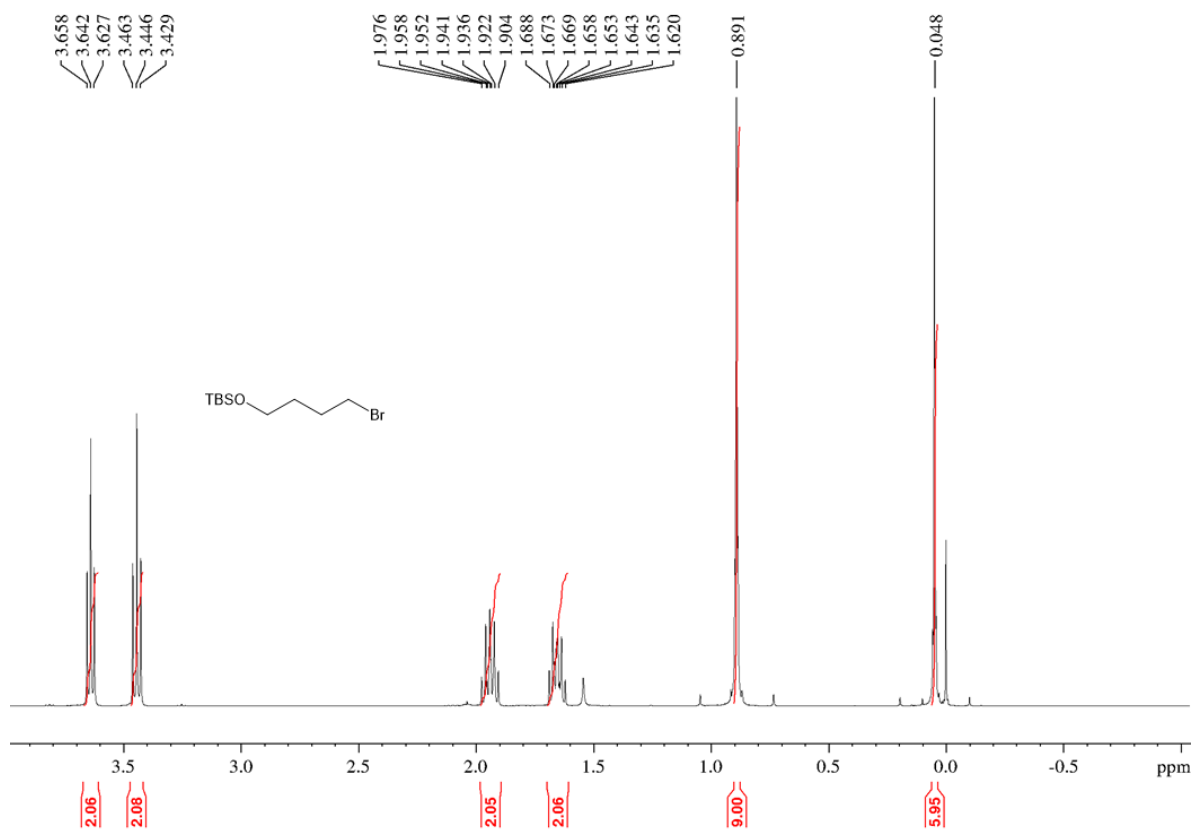
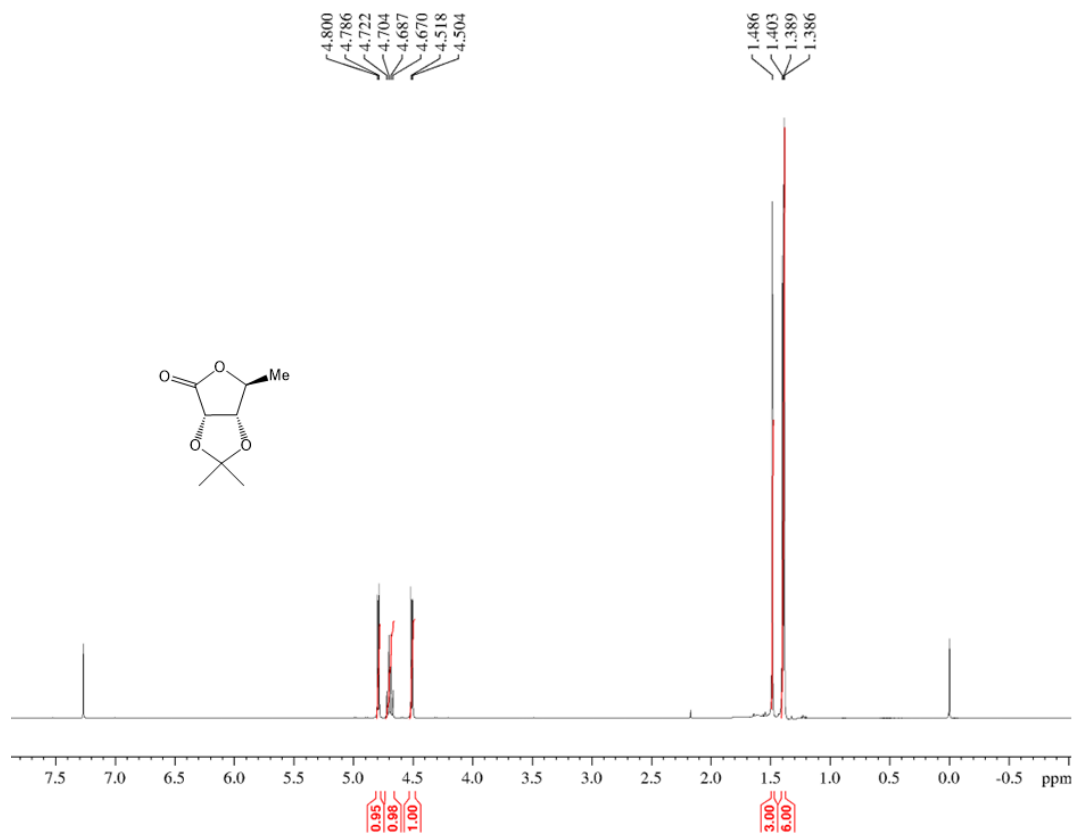
83. S. Jana, V. A. Sarpe, S. S. Kulkarni, *Org. Lett.* **20** (2018) 6938–6942.
84. N. Masaya, A. Masayuki, T. Katsuhiko, O. Naoki, K. Mitsuhiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62** (1989) 2618–2635.
85. <https://www.sigmaaldrich.com/HR/en/technical-documents/technical-article/chemistry-and-synthesis/reaction-design-and-optimization/tempo-catalyzed-oxidations> (datum pristupa 9. srpnja 2023.)
86. A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006** (2006) 890–891.
87. B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 3755–3756.
88. M. Bols, C. M. Pedersen, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 93–105.
89. Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 3740–3747.
90. N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **116** (2016) 10075–10166.
91. K. Matsunaga, H. Hirajima, A. Kishida, K. Takatori, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **56** (2015) 5941–5944.
92. Rigaku Oxford Diffraction (2018). CrysAlisPro. Version 41.64.93a. Rigaku Oxford Diffraction, The Woodlands, Texas, USA.
93. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **71** (2015) 3–8.
94. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. C* **71** (2015) 3–8.
95. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **42** (2009), 339–341.
96. C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Cryst. B* **72** (2016), 171–179.
97. M. Sai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 7091–7094.

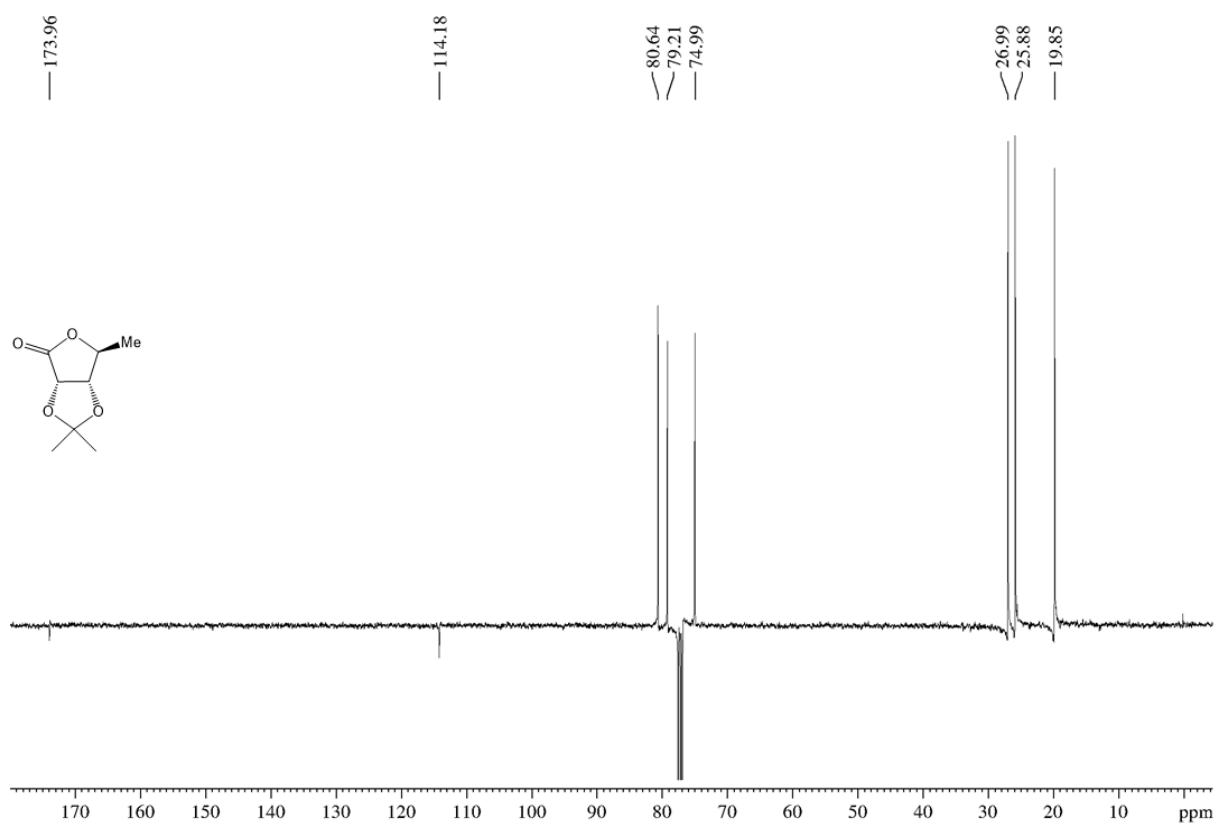
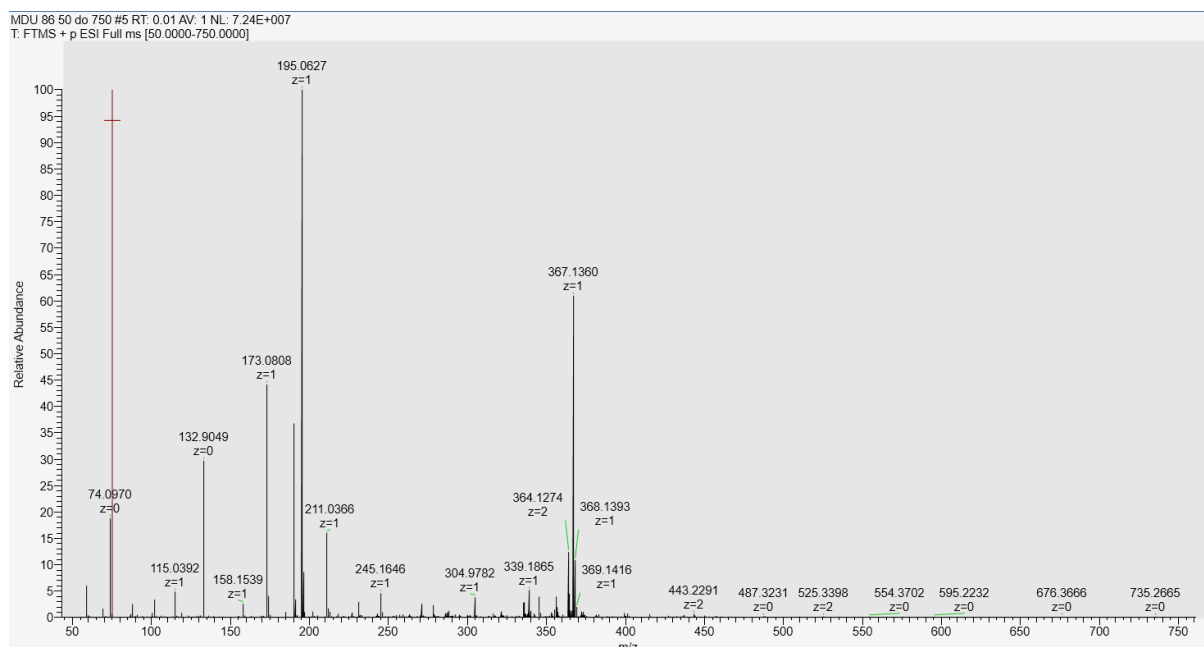
§ 8. DODATAK

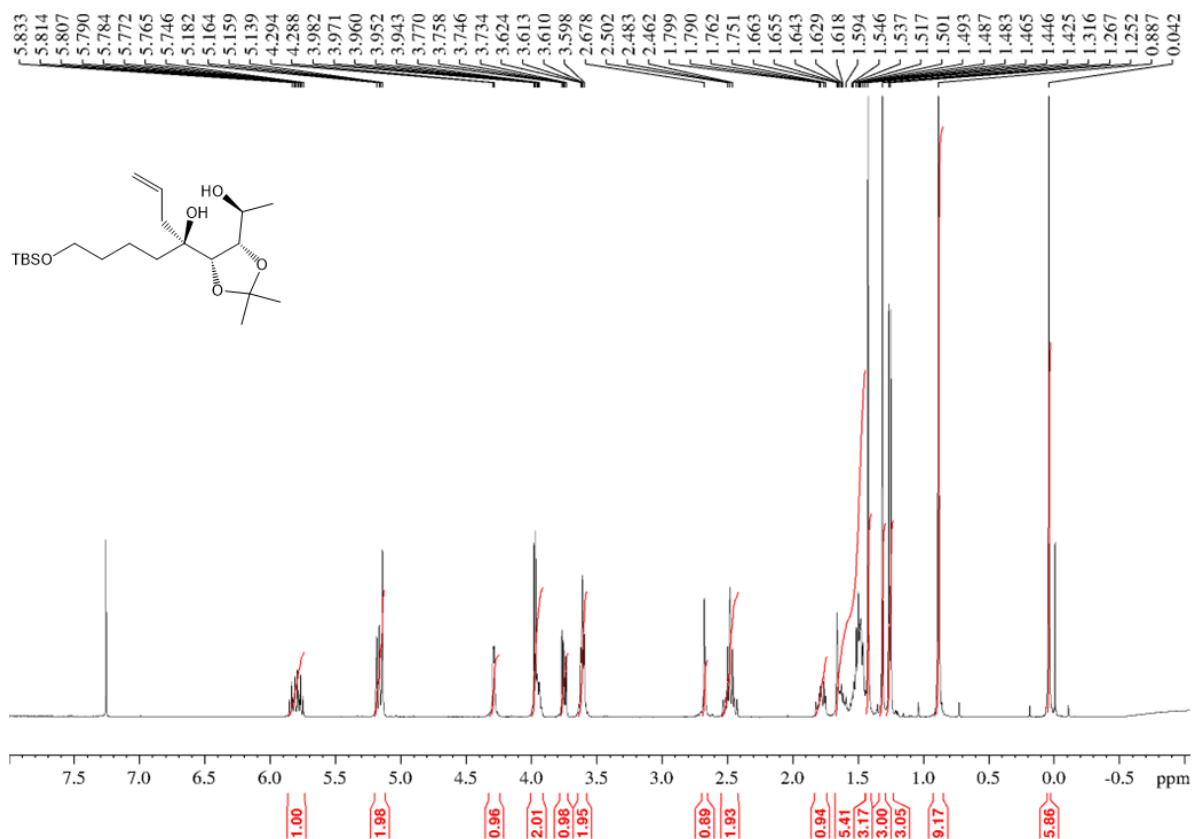
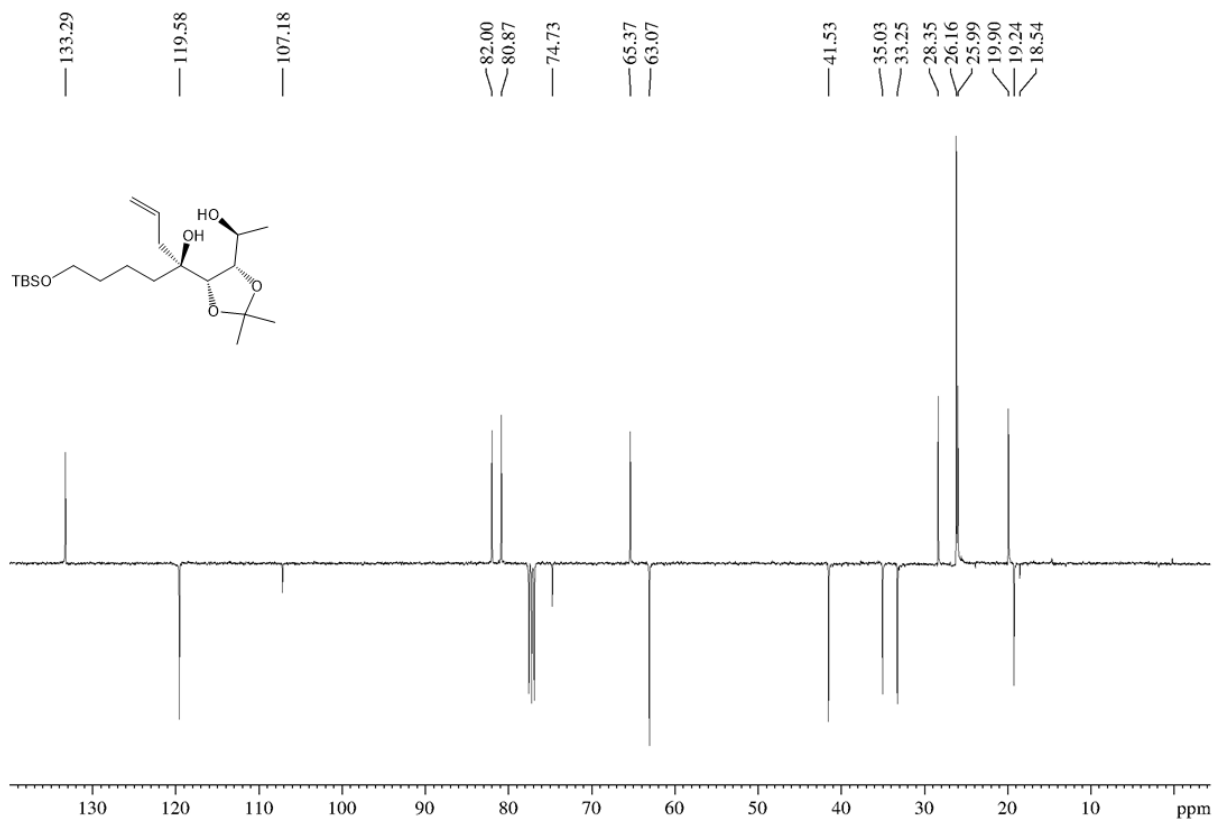
Slika D1. ¹H NMR spektar spoja P1 u CDCl₃Slika D2. ¹H NMR spektar spoja P2 u CDCl₃

Slika D3. ^{13}C NMR spektar spoja **P2** u CDCl_3 Slika D4. ^1H NMR spektar spoja **P3** u CDCl_3

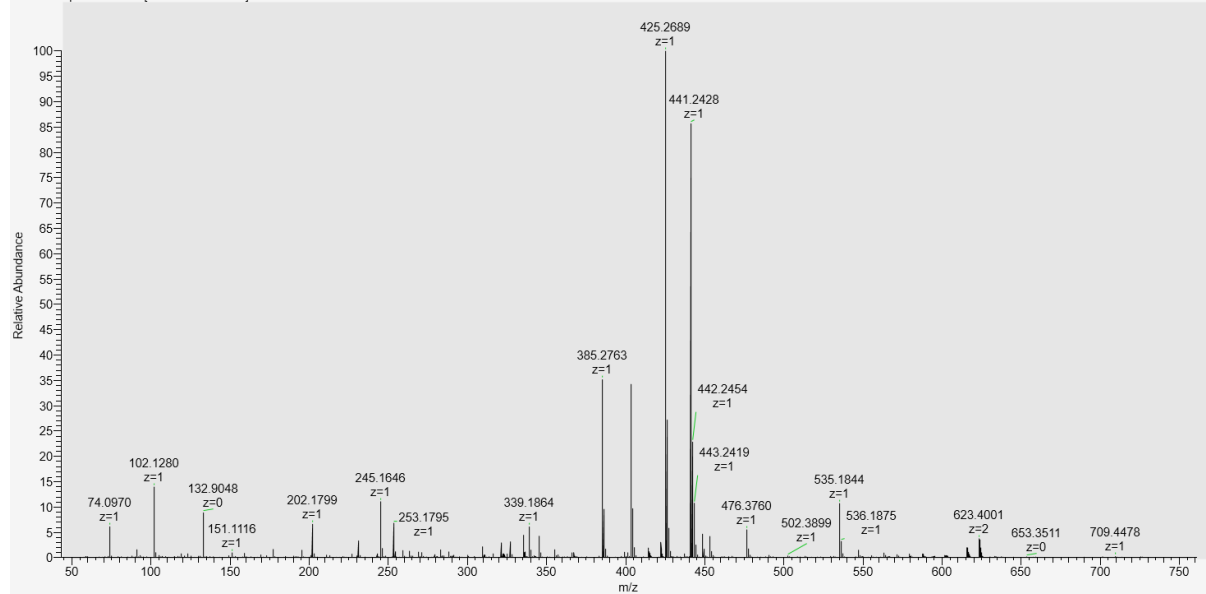
Slika D5. ^{13}C NMR spektar spoja **P3** u CDCl_3 Slika D6. ^1H NMR spektar spoja **G1** u CDCl_3

Slika D7. ^1H NMR spektar spoja **G2** u CDCl_3 Slika D8. ^1H NMR spektar spoja **P4** u CDCl_3

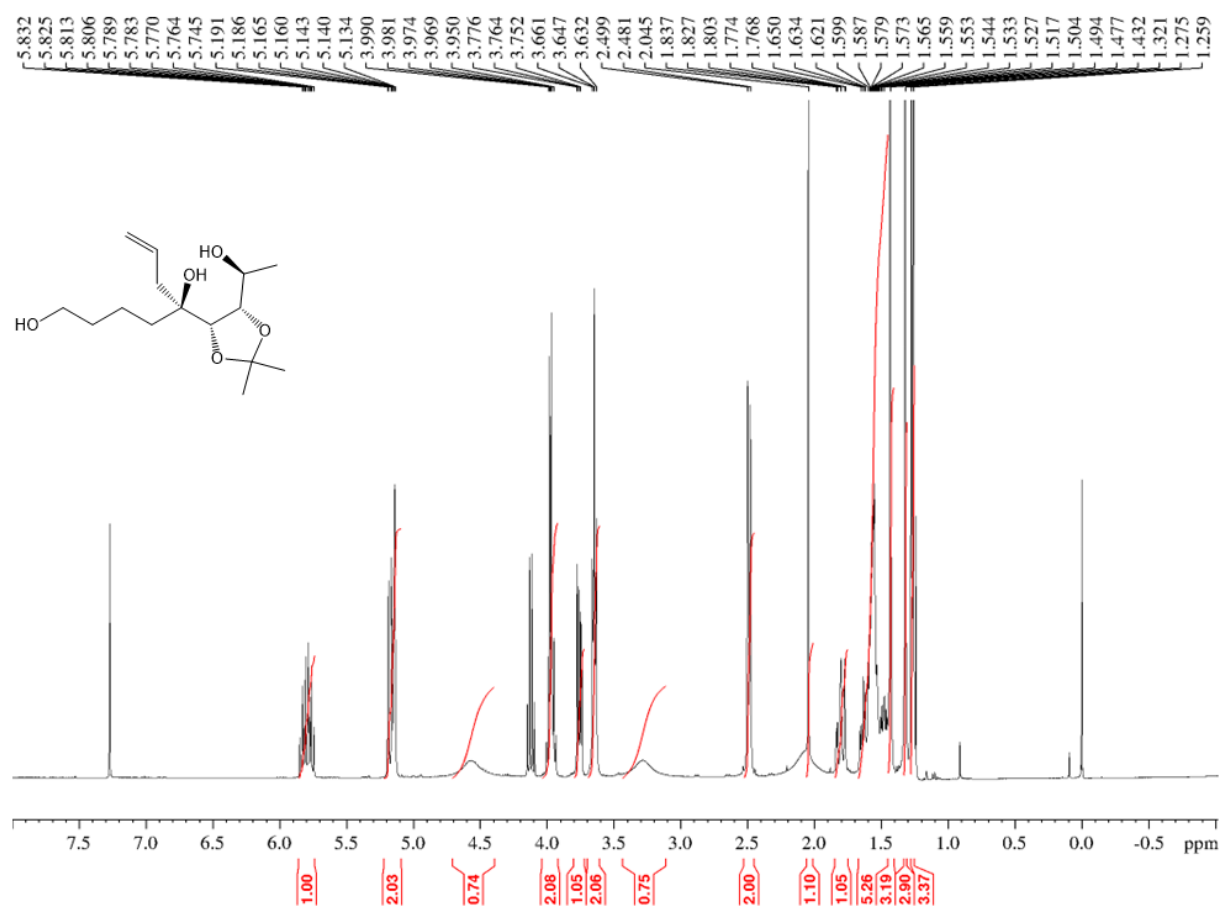
Slika D9. ^{13}C NMR spektar spoja **P4** u CDCl_3 Slika D10. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P4**

Slika D11. ¹H NMR spektar spoja **P5** u CDCl₃Slika D12. ¹³C NMR spektar spoja **P5** u CDCl₃

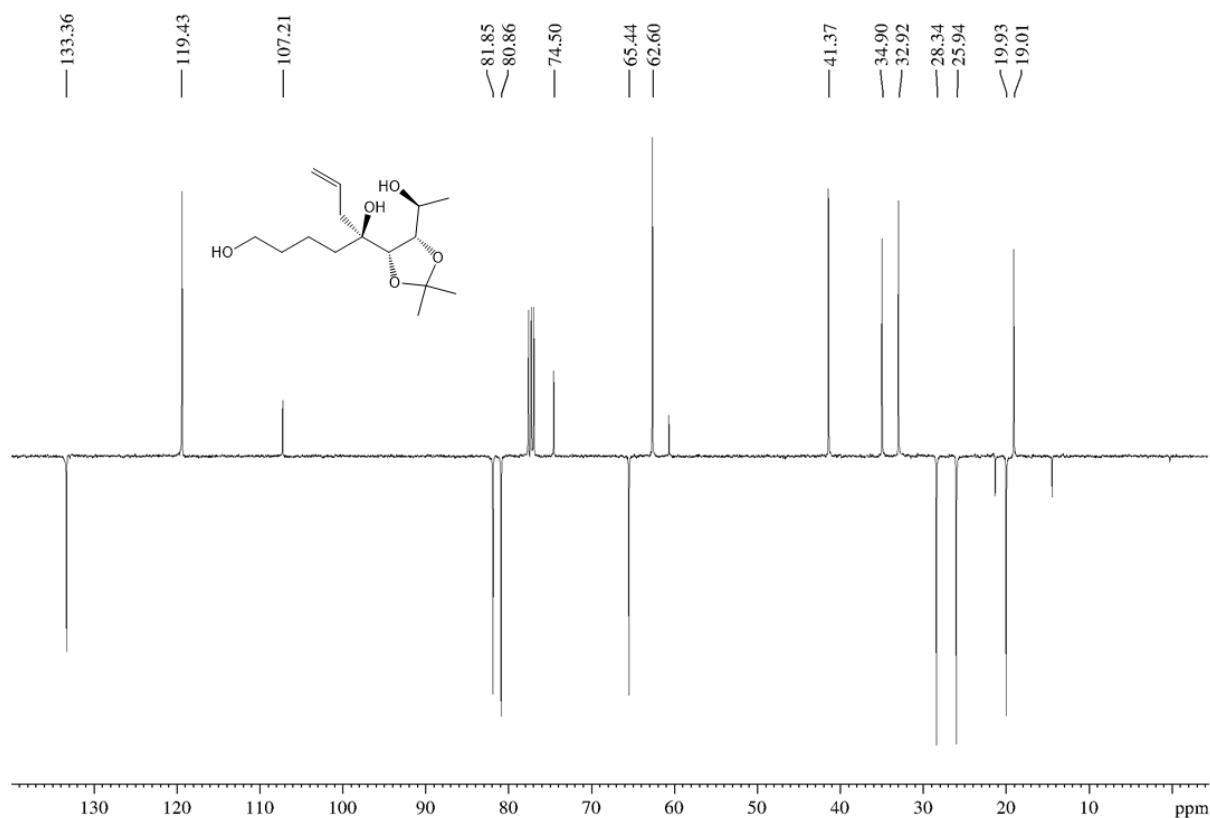
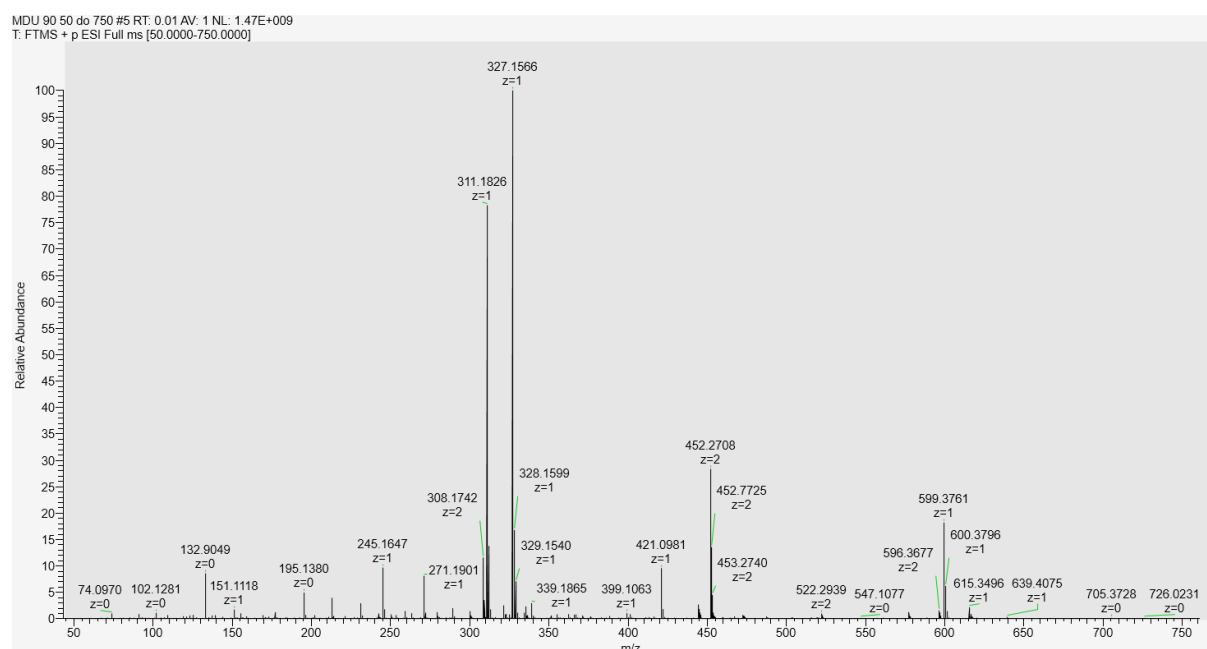
MDU 89 50 do 750 #5 RT: 0.01 AV: 1 NL: 9.27E+007
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]

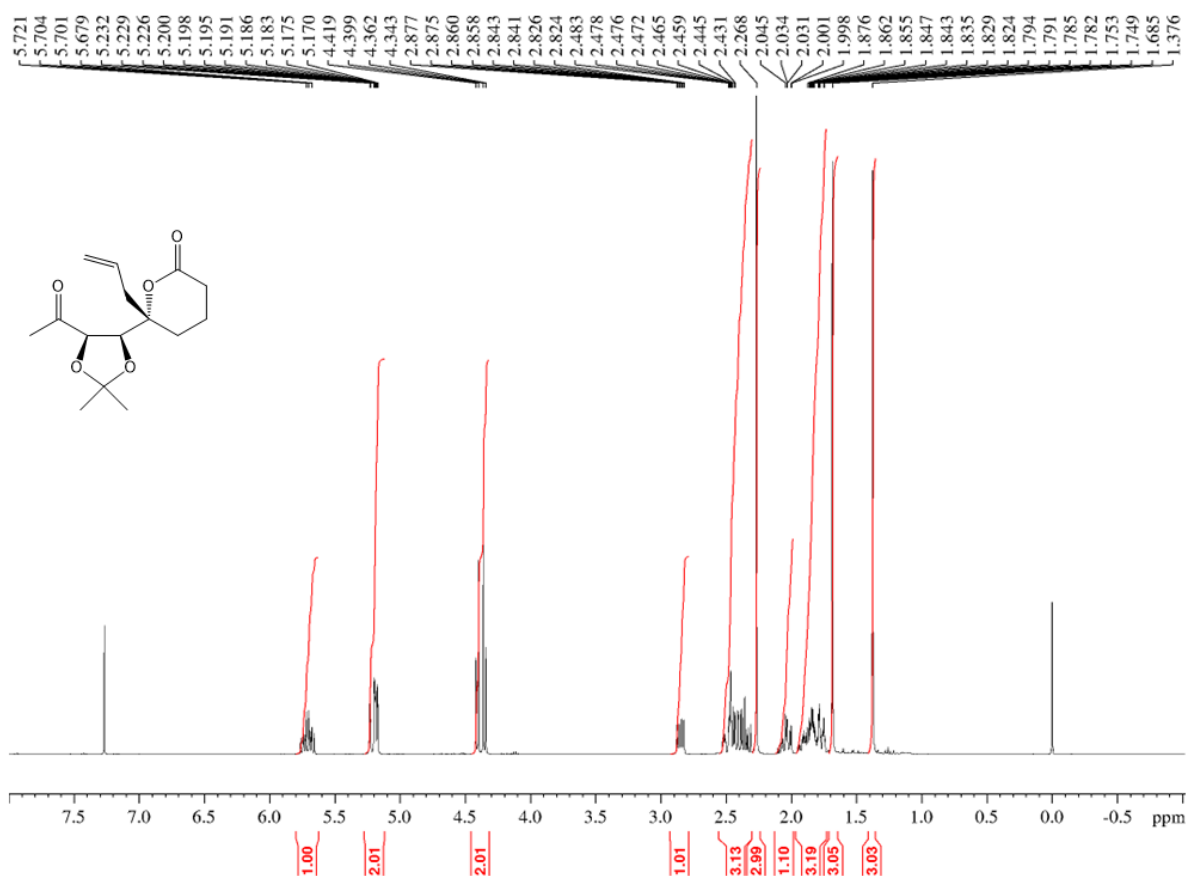
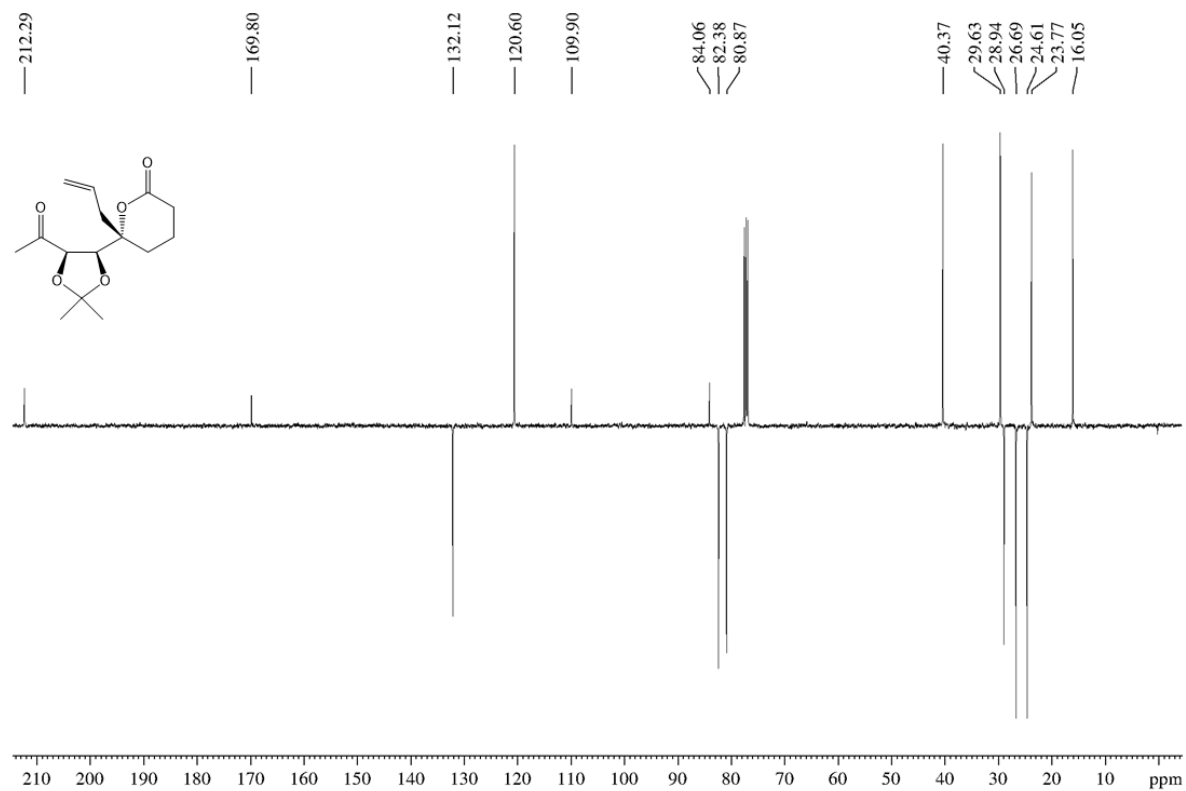


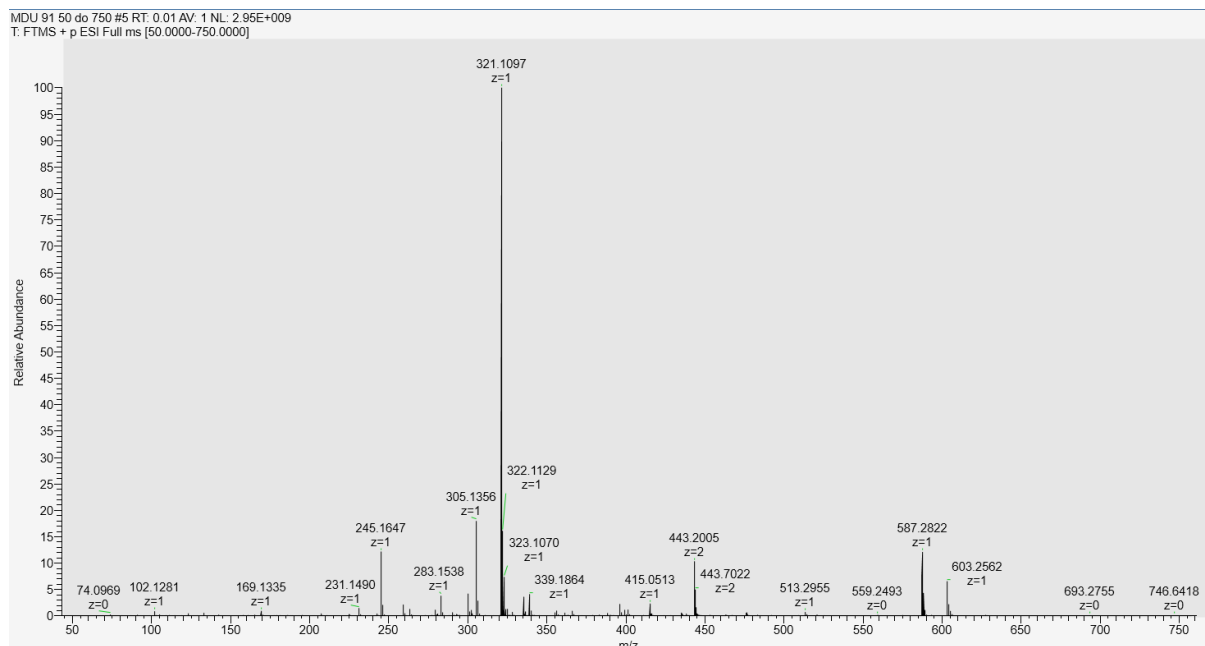
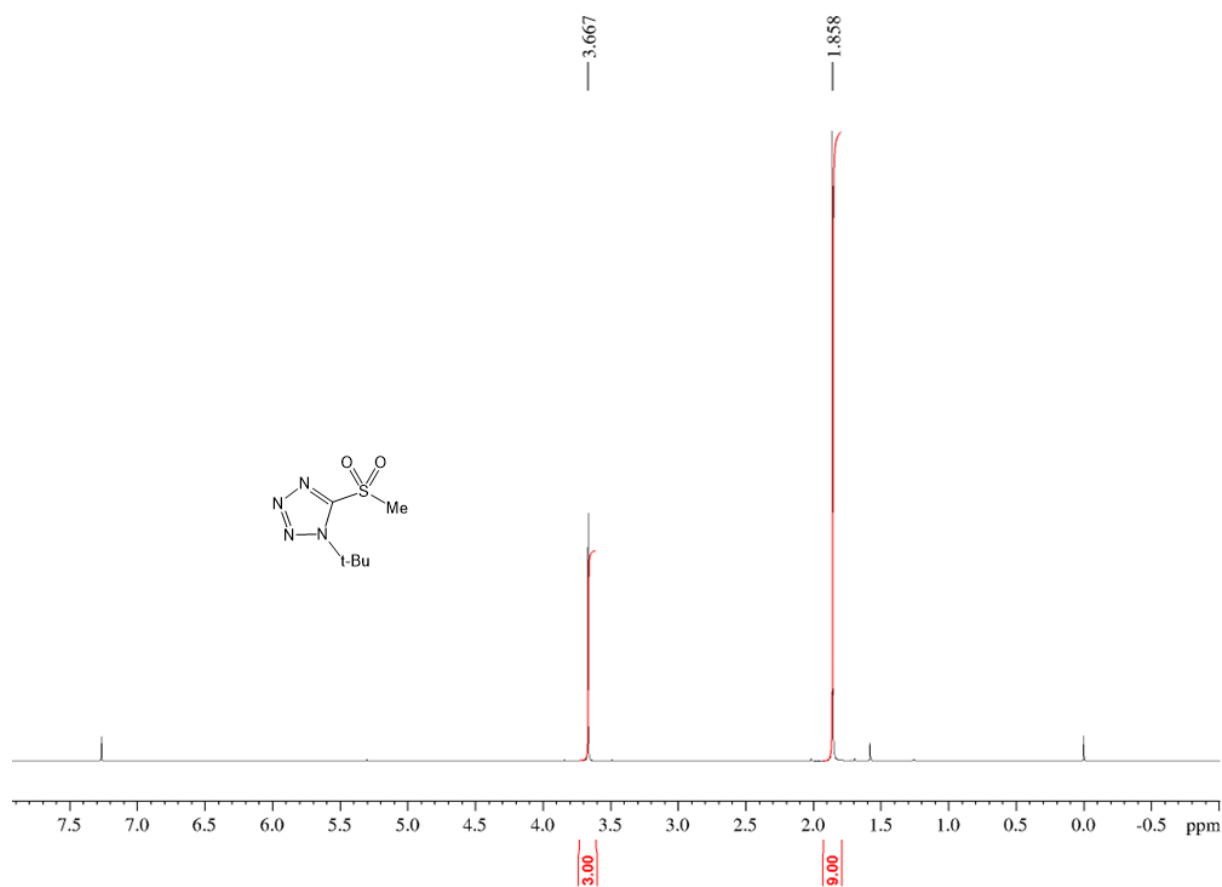
Slika D13. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P5**

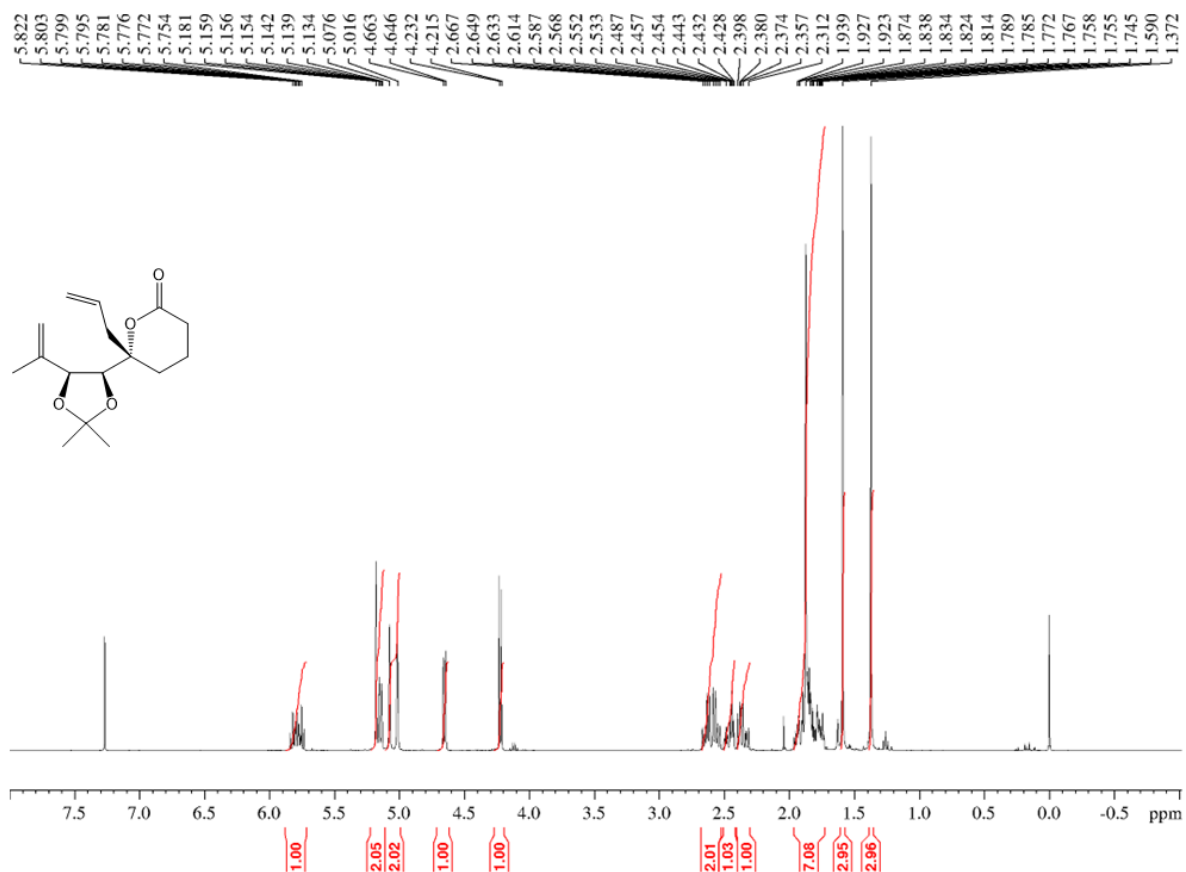
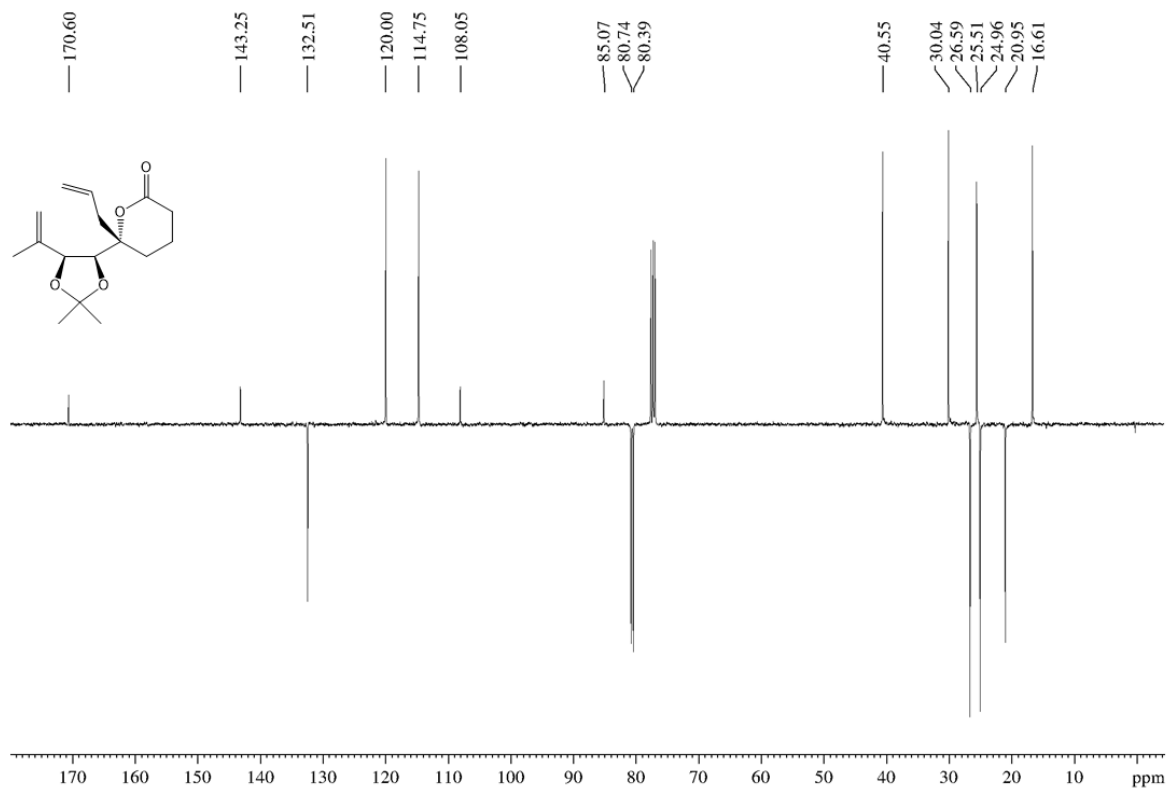


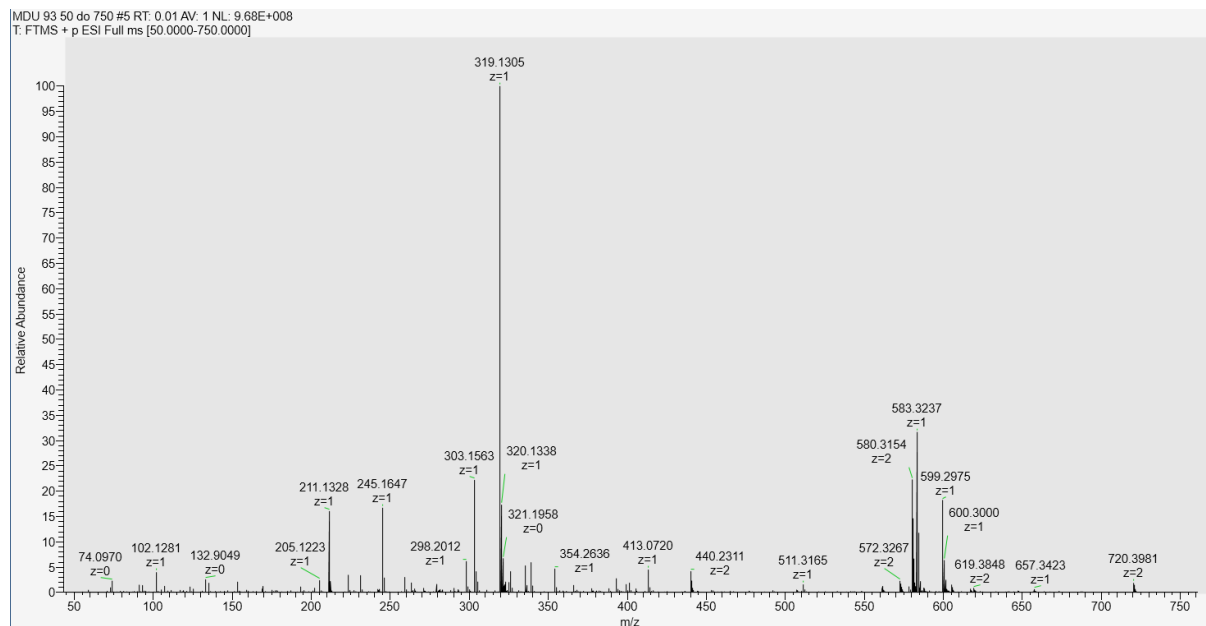
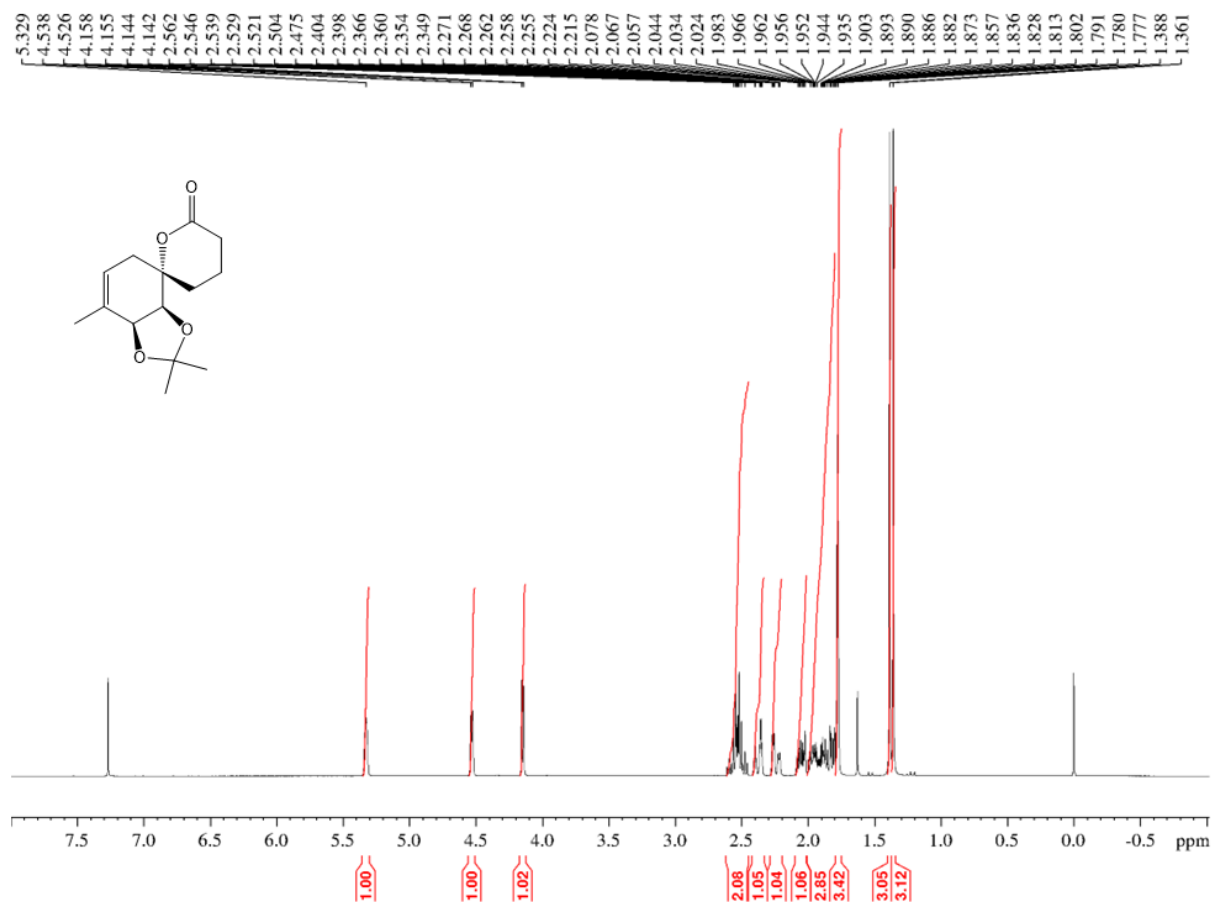
Slika D14. ^1H NMR spektar spoja **P6** u CDCl_3

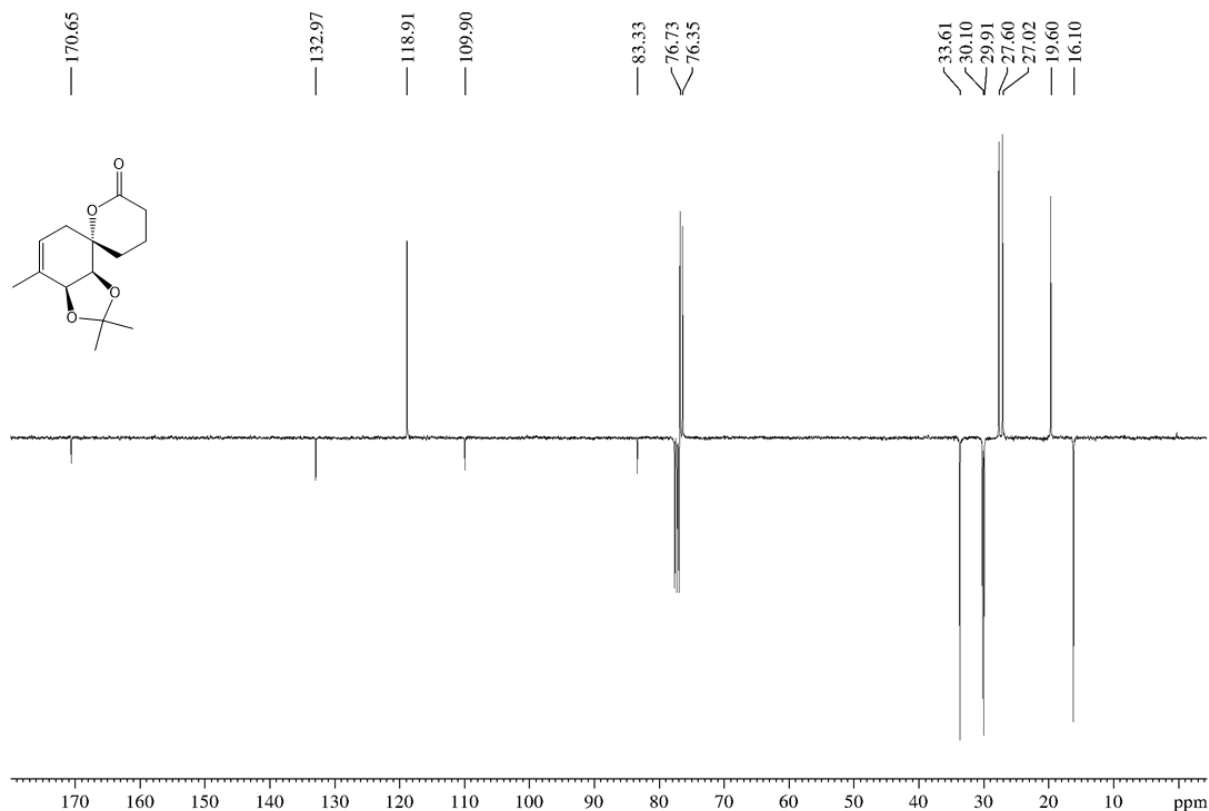
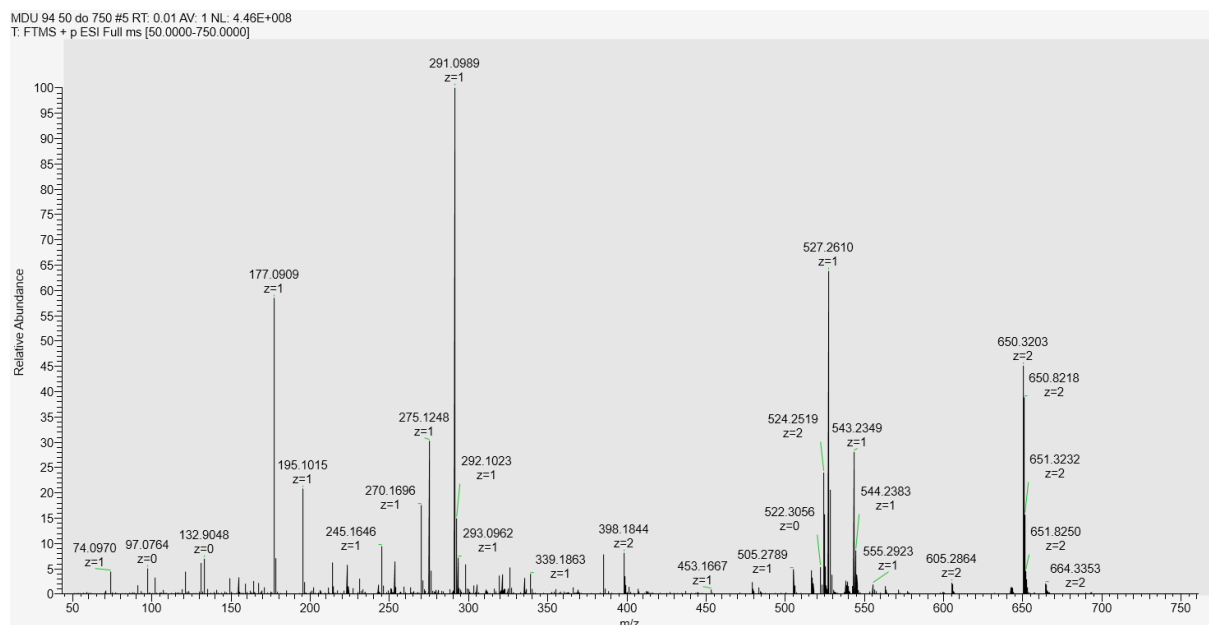
Slika D15. ^{13}C NMR spektar spoja **P6** u CDCl_3 Slika D16. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P6**

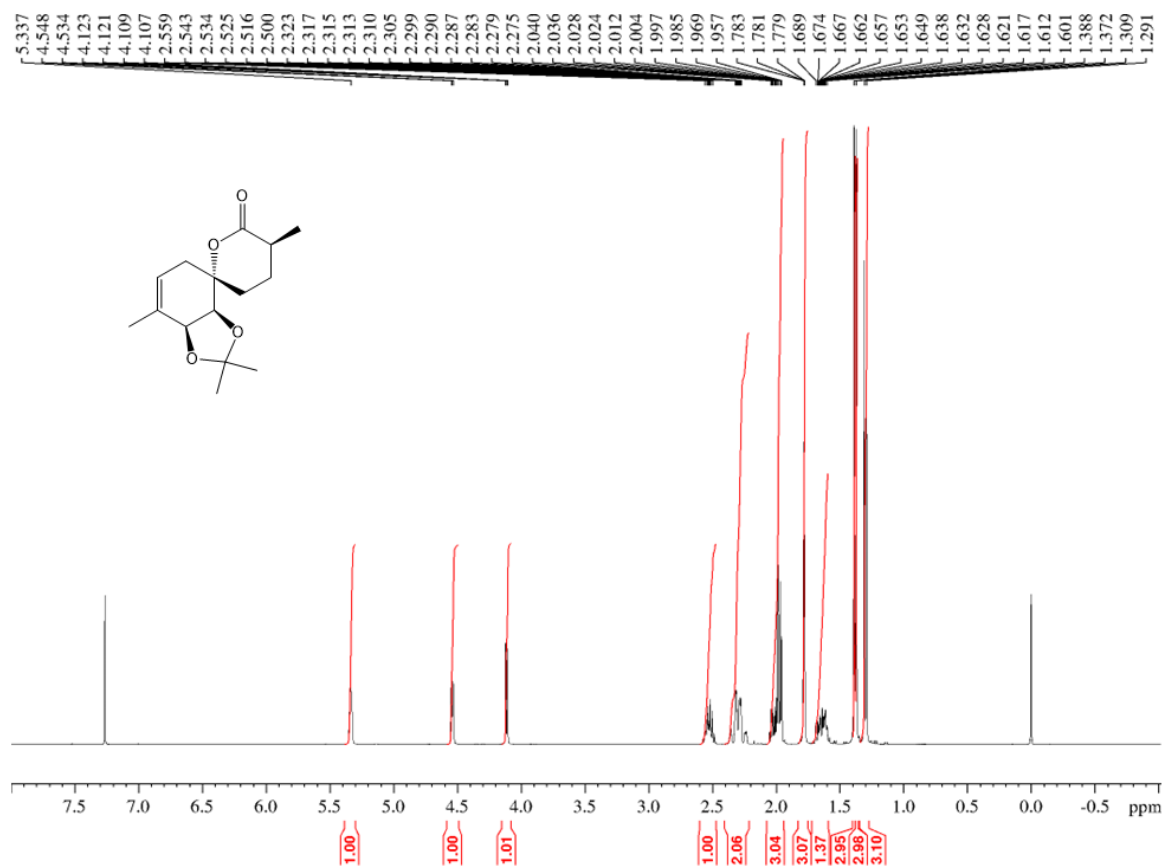
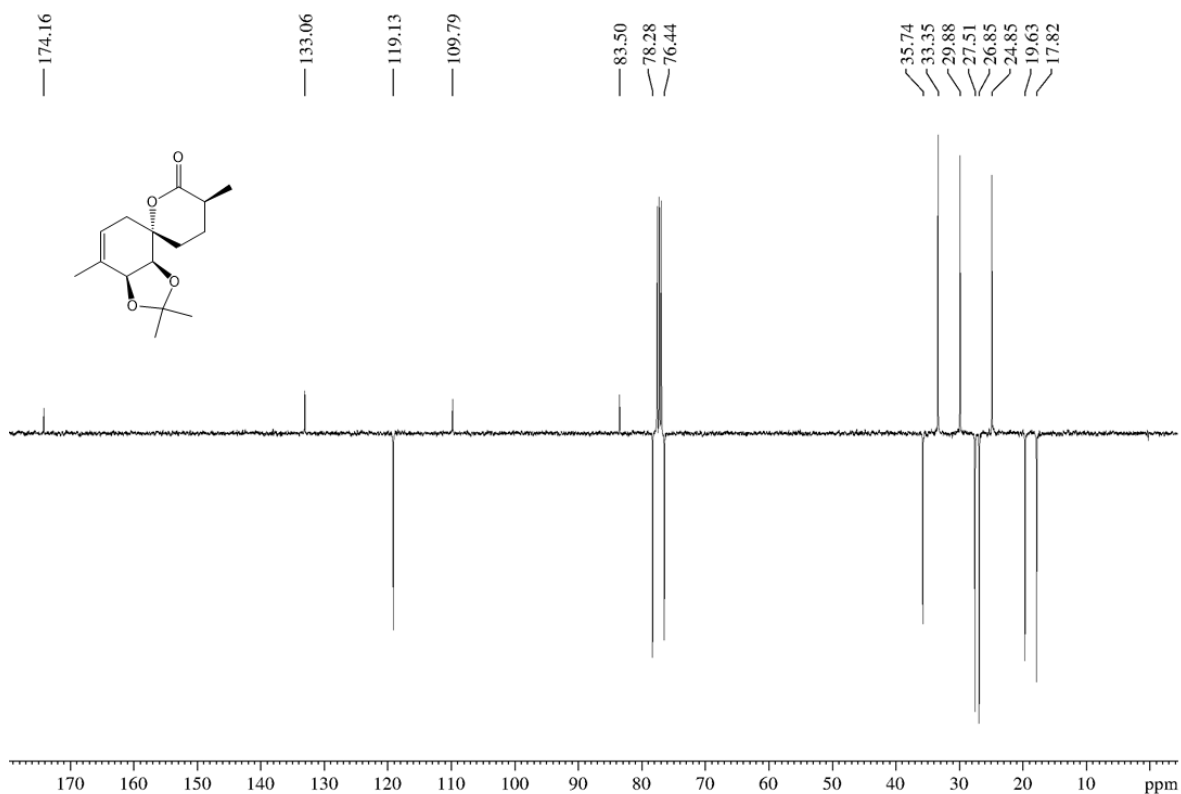
Slika D17. ¹H NMR spektar spoja **P7** u CDCl₃Slika D18. ¹³C NMR spektar spoja **P7** u CDCl₃

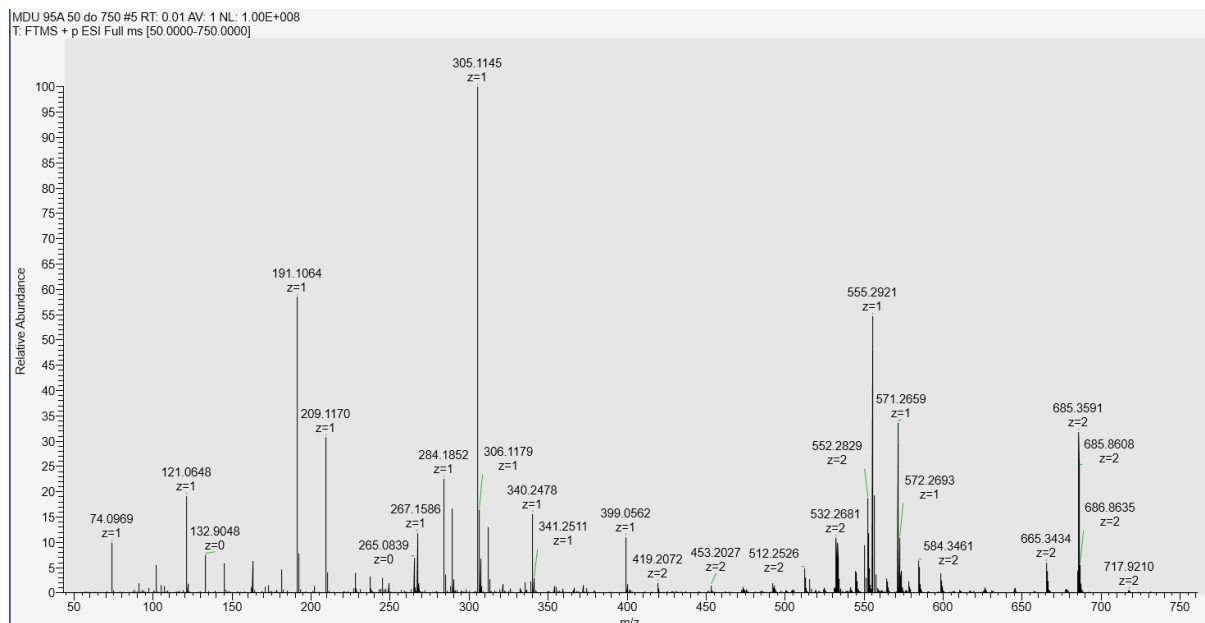
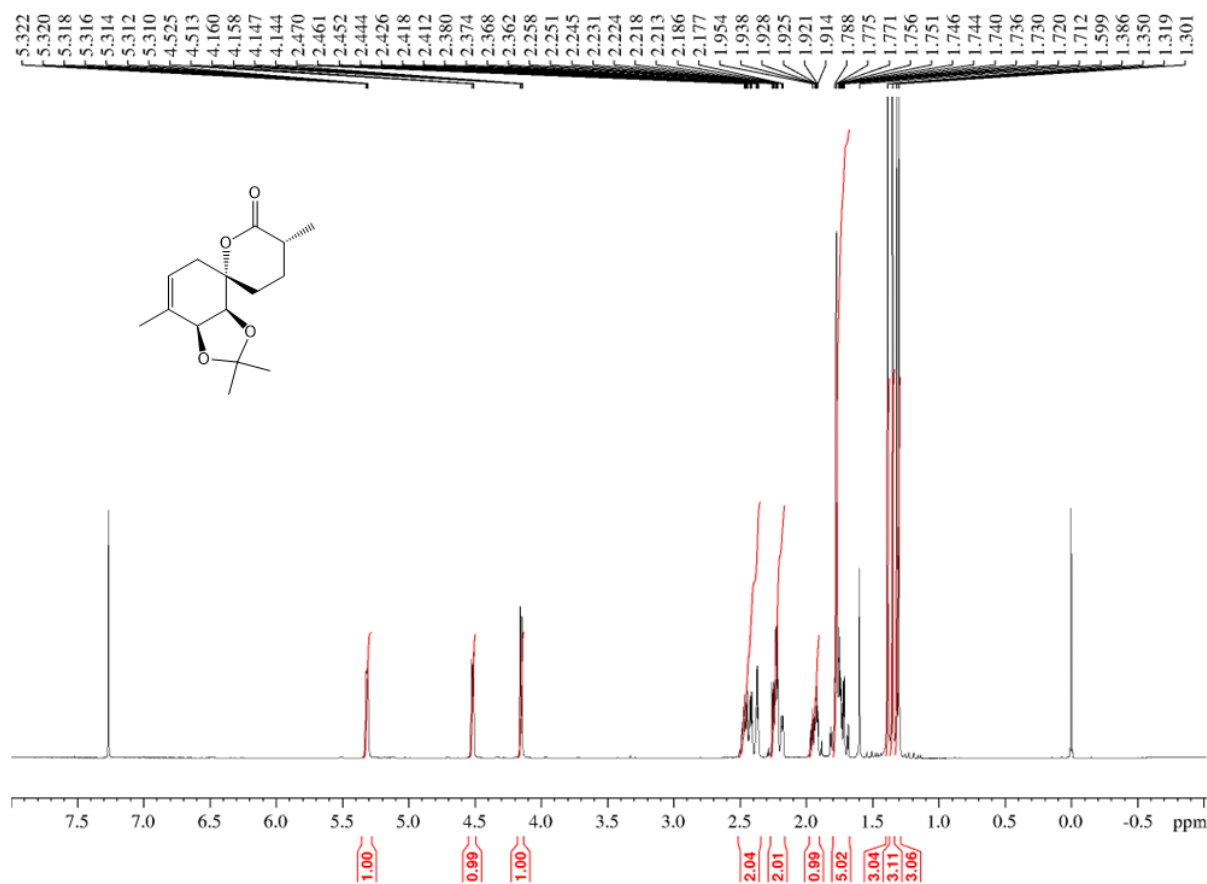
Slika D19. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P7**Slika D20. ^1H NMR spektar spoja **J2** u CDCl_3

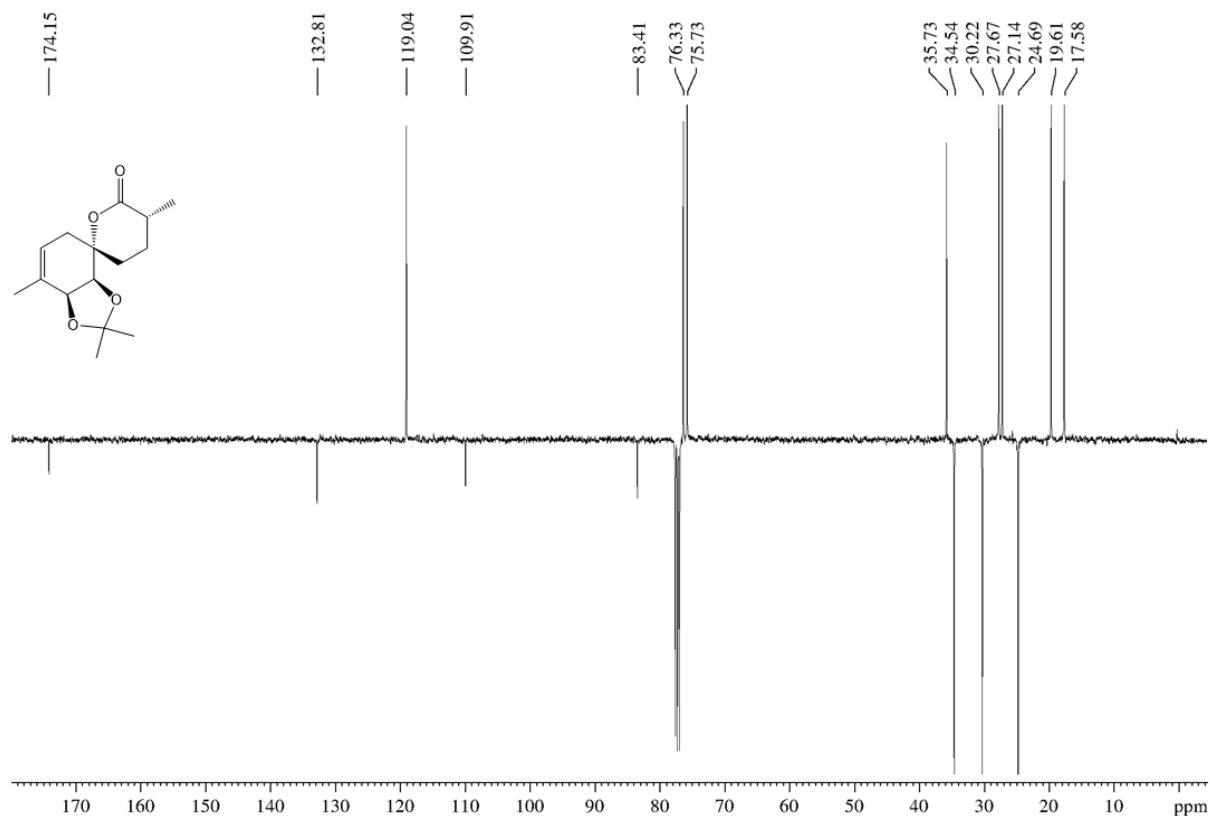
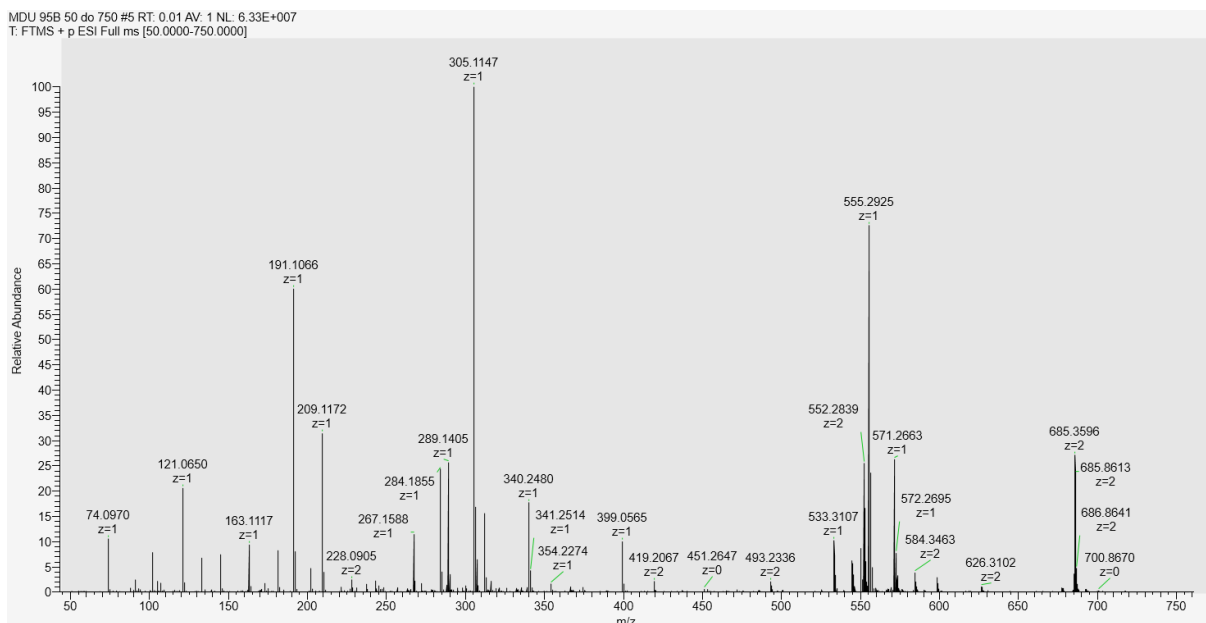
Slika D21. ^1H NMR spektar spoja **P8** u CDCl_3 Slika D22. ^{13}C NMR spektar spoja **P8** u CDCl_3

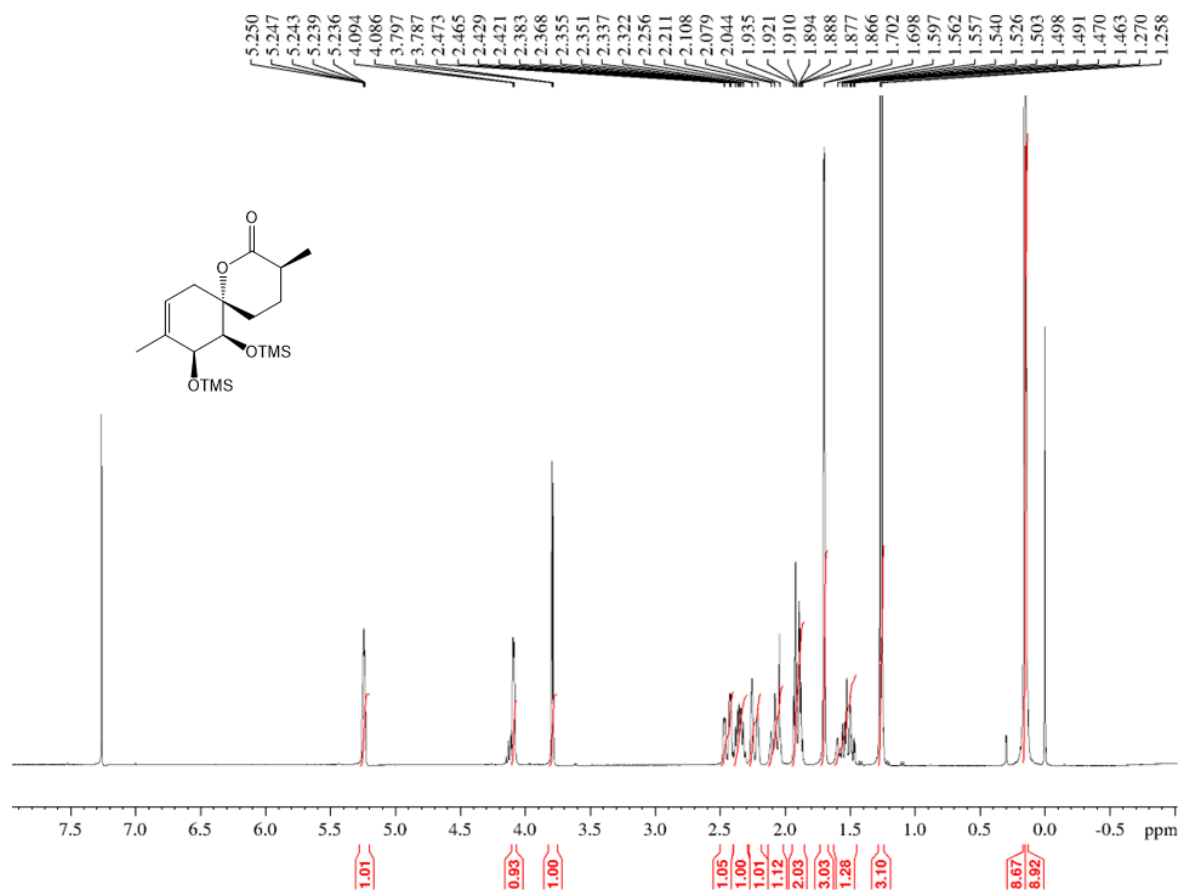
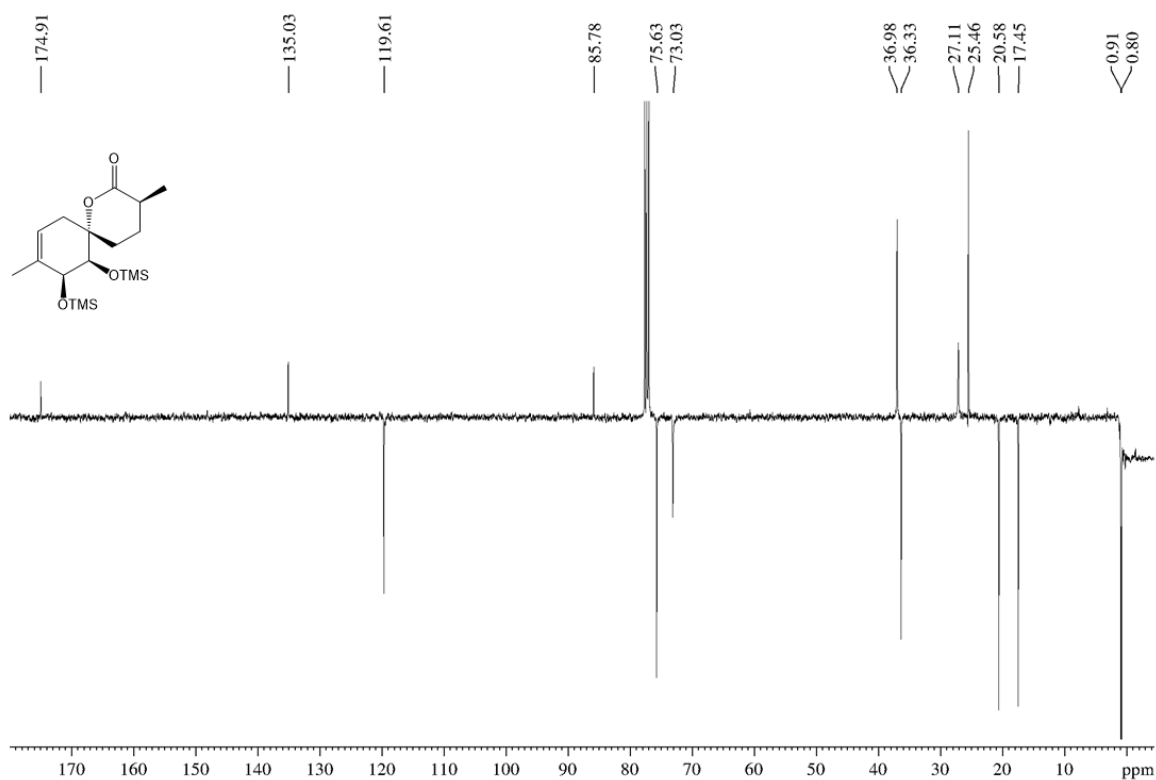
Slika D23. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P8**Slika D24. ^1H NMR spektar spoja **P9** u CDCl_3

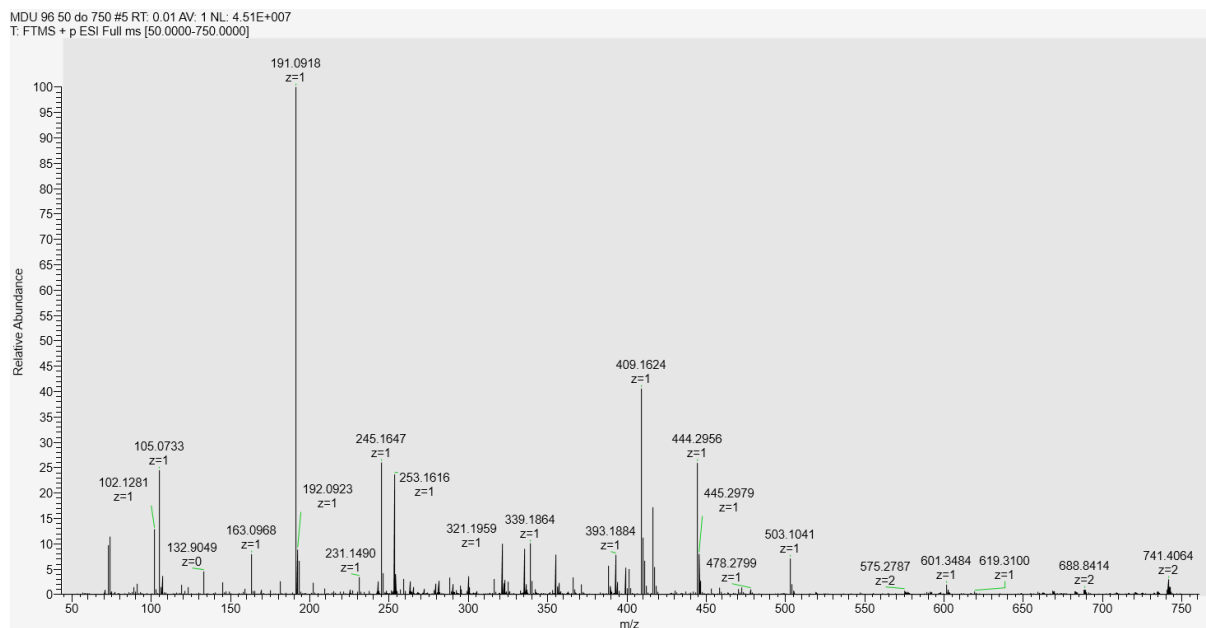
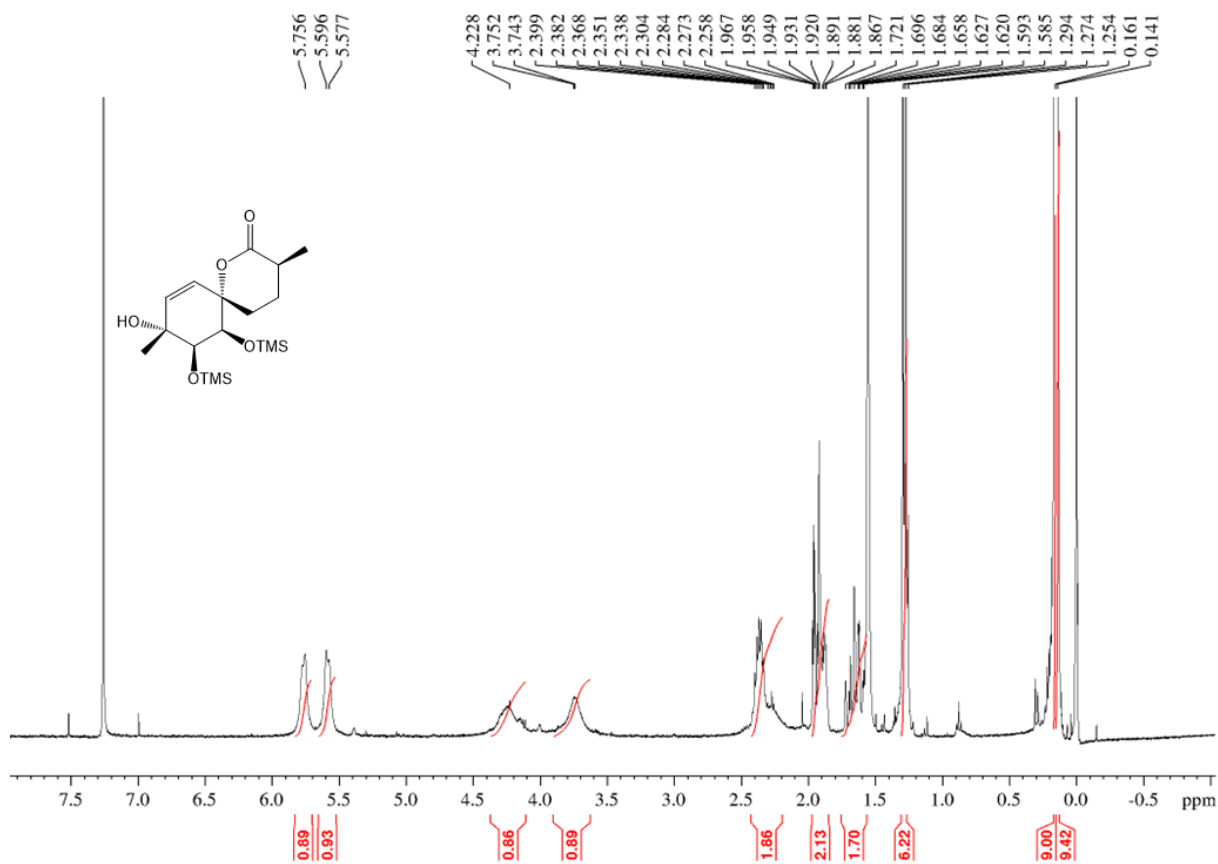
Slika D25. ^{13}C NMR spektar spoja **P9** u CDCl_3 Slika D26. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P9**

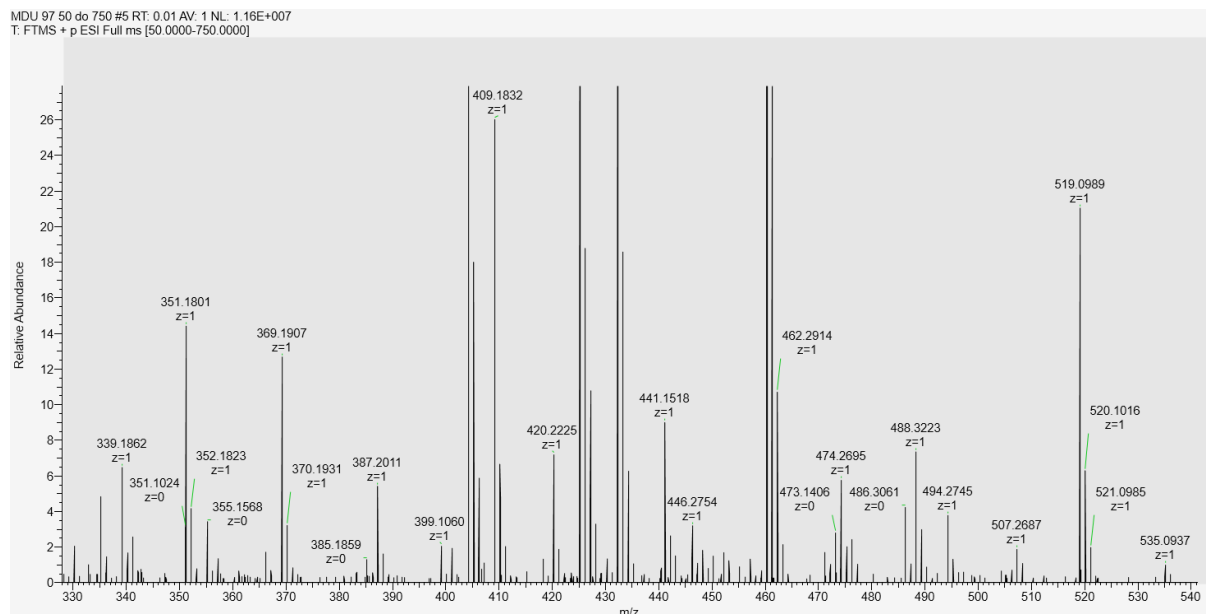
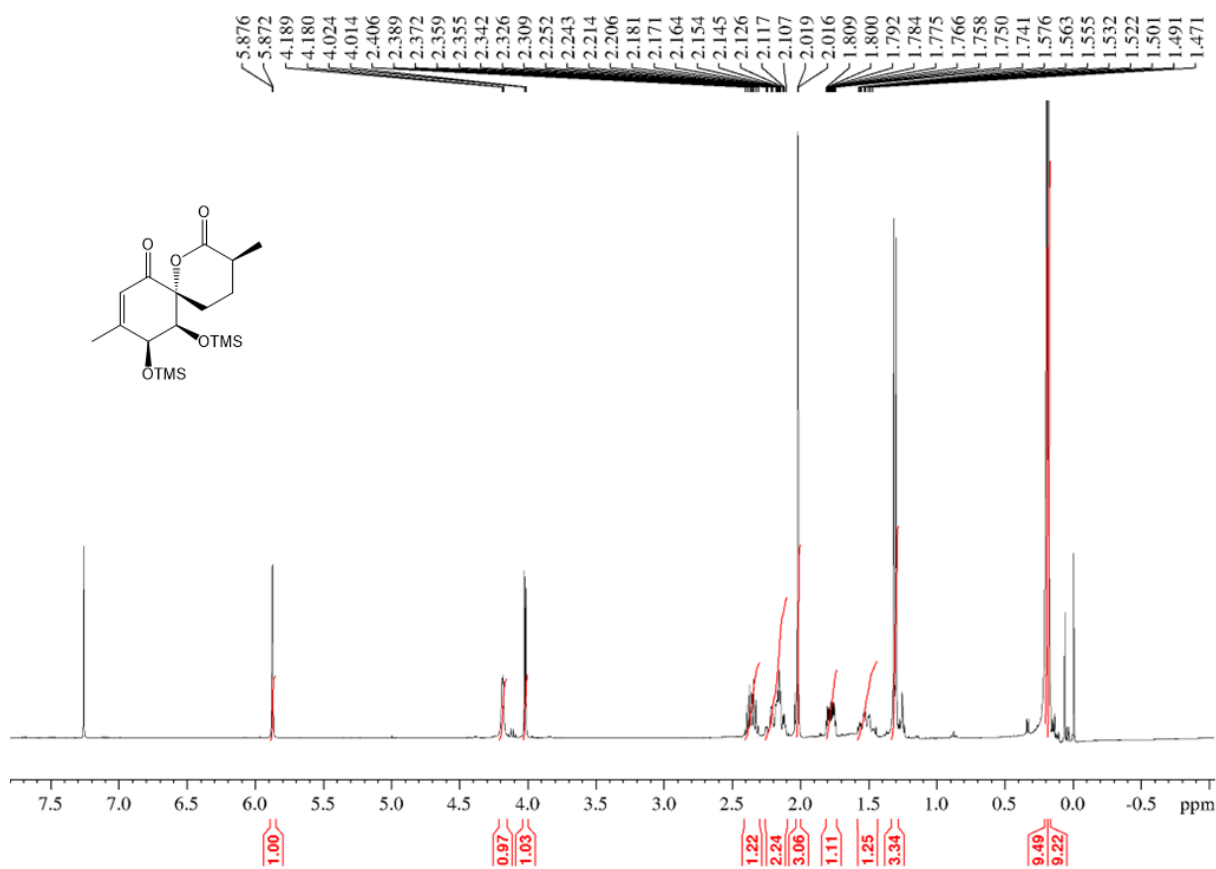
Slika D27. ¹H NMR spektar spoja **P10** u CDCl₃Slika D28. ¹³C NMR spektar spoja **P10** u CDCl₃

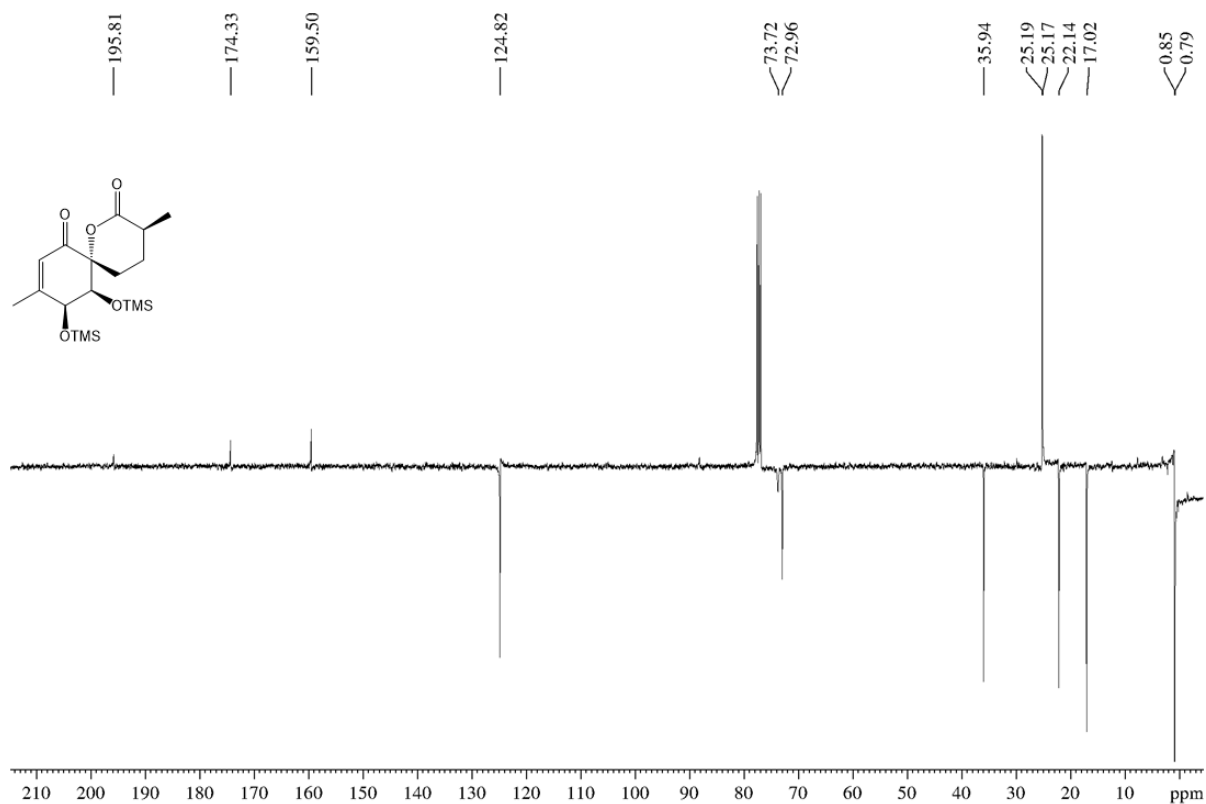
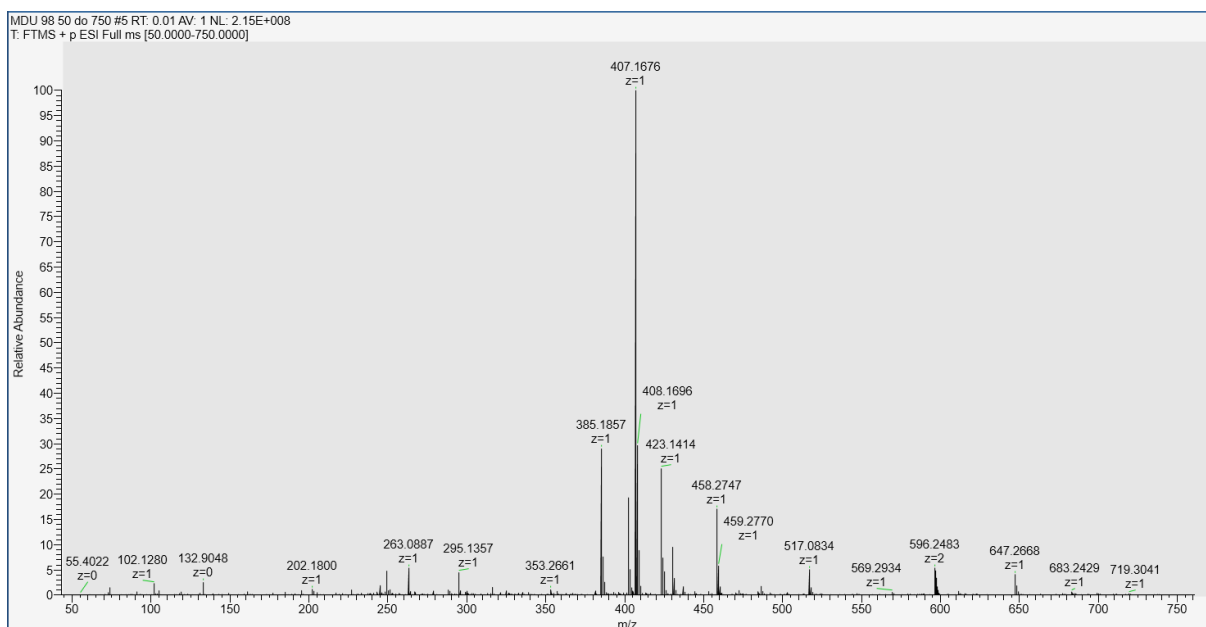
Slika D29. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P10**Slika D30. ^1H NMR spektar spoja **P10'** u CDCl_3

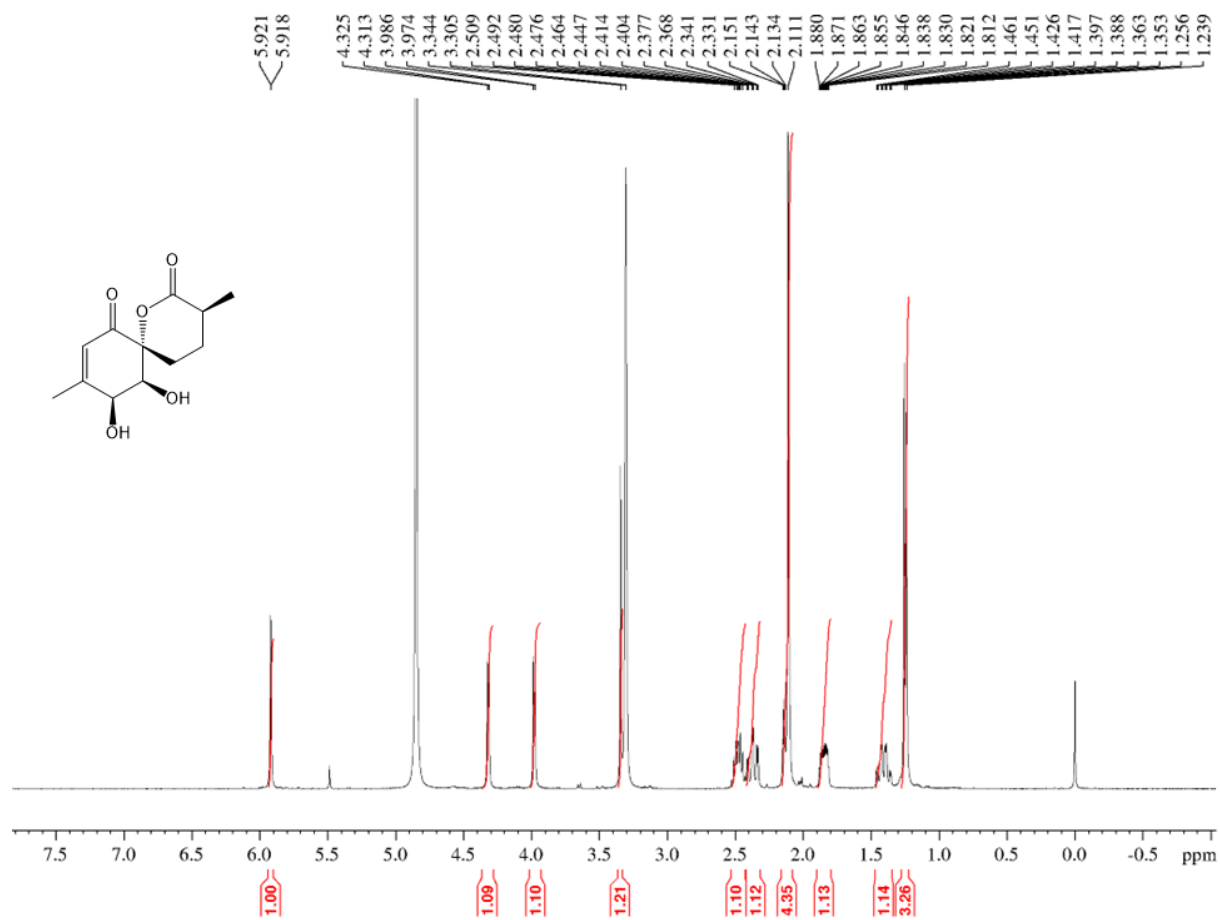
Slika D31. ^{13}C NMR spektar spoja **P10'** u CDCl_3 Slika D32. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P10'**

Slika D33. ¹H NMR spektar spoja P11 u CDCl₃Slika D34. ¹³C NMR spektar spoja P11 u CDCl₃

Slika D35. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P11**Slika D36. ^1H NMR spektar spoja **P12** u CDCl_3

Slika D37. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P12**Slika D38. ^1H NMR spektar spoja **P13** u CDCl_3

Slika D39. ^{13}C NMR spektar spoja **P13** u CDCl_3 Slika D40. Maseni spektar visoke rezolucije spoja **P13**

Slika D41. ^1H NMR spektar (+)-peniciklona A ((+)-1) u MeOD-d_3

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Mirko Duvnjak

Datum rođenja: 7. kolovoza 1999.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2006.–2014. Osnovna škola Tituša Brezovačkog, Zagreb

2014.–2018. Prirodoslovna škola Vladimira Preloga, Zagreb

2018.–2021. Preddiplomski sveučilišni studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Nagrade i priznanja

2022. Rektorova Nagrada za individualni znanstveni i umjetnički rad ak. god. 2021./2022. za rad pod naslovom „Sinteza i makrociklizacija oligopeptida“

2022. Nagrada za najbolji poster na V. simpoziju supramolekulske kemije

2023. Dekanova nagrada za izuzetan uspjeh u studiju

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2019. 12. Otvoreni dan kemije

2021. Dan i noć na PMF-u

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Duvnjak, G. Talajić, M. Modrušan, G. Horvat, N. Cindro, V. Tomišić, *Synthesis of Glycine and Phenylalanine Containing Cyclopeptides and their Anion Binding Properties in Acetonitrile*, V. simpozij supramolekulske kemije, Zagreb, 2022, Zbornik radova str. 39.
2. M. Modrušan, E. P. Hađar, L. Glazer, M. Duvnjak, N. Vidović, N. Cindro, G. Speranza, V. Tomišić, G. Horvat, *Affinity of linear and cyclic peptides towards bivalent cations*, 28th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Rovinj, 2023, Zbornik radova str. 105.