

Endiinski spojevi u višekomponentnim reakcijama

Glavaš, Mladena

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:286622>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mladena Glavaš

ENDIINSKI SPOJEVI U VIŠEKOMPONENTNIM REAKCIJAMA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Mladena Glavaš

ENEDIYNE COMPOUNDS IN MULTICOMPONENT REACTIONS

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mladena Glavaš

ENDIINSKI SPOJEVI U VIŠEKOMPONENTNIM REAKCIJAMA

DOKTORSKI RAD

Mentorica: dr. sc. Ivanka Jerić

Zagreb, 2020.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Mladena Glavaš

ENEDIYNE COMPOUNDS IN MULTICOMPONENT REACTIONS

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Dr. Ivanka Jerić

Zagreb, 2020.

Veliko hvala...

...mojoj mentorici, dr. sc. Ivanki Jerić na ukazanom povjerenju, odabranoj temi, brojnim pozitivnim raspravama i savjetima, prenesenom znanju, podršci i motivaciji za napredovanjem te lijepo provedenim i zabavnim trenutcima u formalnim i ne formalnim situacijama.

...nesposrednom voditelju, dr. sc. Matiji Gredičaku na stručnom vođenju, prenesenom znanju i pomoći oko brojnih reakcija, vrlo ugodnom i zabavnom radu u laboratoriju, svim vožnjama i lijepo provedenim i zabavnim danima na konferencijama, bez tebe konferencije ne bi bile tako dobre.

...kolegici, dr. sc. Katarini Vazdar na pomoći oko snalaženja u laboratoriju, savjetima i pomoći oko brojnih reakcija te lijepo provedenom vremenu i ugodnom radu u laboratoriju.

...mojoj radnoj cimerici, dr. sc. Josipi Suć Sajko na pomoći i savjetima oko reakcija, ugodno provedenom vremenu i radu u laboratoriju, ugodno provedenim danima na konferencijama i hvala na cimerstvu na svim konferencijama. S tobom je bilo puno lakše i zabavnije dolaziti raditi od ranog jutra.

...kolegici, dr. sc. Lidiji Brkljačić na savjetima i pomoći oko analiza na HPLC uređaju te prenesenom znanju veznom uz HPLC analize.

...svim ostalim zaposlenicima Laboratorija za biomimetičku kemiju.

...kolegici dr. sc. Nataši Šijaković Vujičić na savjetima, podršci i zabavnim pričama koje su mi uljepšale dan te kolegici Ivoni Banović na lijepom i ugodnom druženju i radu u laboratoriju.

...zaposlenicima Centra za NMR na snimljenim spektrima i dr. sc. Zoranu Štefaniću na analizama rendgenske strukture kristala.

...mojoj obitelji, mami Miri Glavaš koja mi je uvijek bila velika podrška i motivacija kroz cijelo moje obrazovanje, dedi Stojanu Mijiću na podršci i mojem dečku Luki Furjanu na podršci i na svim fino skuhanim ručkovima i večerama, kako bih bila sita za rad u laboratoriju ili pisanje doktorata do kasnih noćnih sati.

na ramenima mi dva anđela sjede...

Sadržaj

SAŽETAK	XV
ABSTRACT	XVII
1. UVOD	1
1.1. CILJ RADA	7
2. LITERATURNI PREGLED	9
2.1. VIŠEKOMPONENTNE REAKCIJE	10
2.1.1. Višekomponentne reakcije s izocijanidnom komponentom	15
2.1.1.1 <i>Passerinijeva reakcija</i>	16
2.1.1.2 <i>Ugijeva reakcija</i>	24
2.2. SPOJEVI S ENDIINSKIM MOTIVOM	34
2.2.1. <i>Sintetski spojevi s endiinskim motivom</i>	38
3. EKSPERIMENTALNI DIO	45
3.1. Metode i materijali	46
3.2. Sinteza acikličkih početnih spojeva za Passerinijevu i Ugijevu reakciju	48
3.2.1. <i>Tert-butil (3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-il)karbamata (1)</i>	48
3.2.2. <i>Tert-butil-(3-(2-(5-hidroksipent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)karbamata (2)</i>	48
3.2.3. <i>Tert-butil-3-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il-karbamata (3)</i>	49
3.2.4. <i>Tert-butil-(3-(2-(5-oksopent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)karbamata (4)</i>	50
3.2.5. <i>Tert-butil-3-(2-(3-oksoprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il-karbamata (5)</i>	50
3.2.6. <i>5-(2-jodfenil)pent-4-in-1-ol (6)</i>	51
3.2.7. <i>3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-ol (7)</i>	52
3.2.8. <i>5-(2-jodfenil)pent-4-in-1-al (8)</i>	52
3.2.9. <i>3-(2-jodfenil)propionaldehid (9)</i>	53
3.3. Sinteza acikličkih endiinskih spojeva Passerinijevom reakcijom	54
3.3.1. <i>6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-benzoat (10)</i>	54
3.3.2. <i>6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il-benzoat (11)</i>	55
3.3.3. <i>6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-benzoat (12)</i>	56
3.3.4. <i>6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il-benzoat (13)</i>	57

3.3.5. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-nitrobenzoat (14).....	57
3.3.6. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-metoksibenzoat (15).....	58
3.3.7. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-fluorbenzoat (16).....	59
3.3.8. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-klorbenzoat (17).....	59
3.3.9. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-fluorbenzoat (18).....	60
3.3.10. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-klorbenzoat (19).....	61
3.3.11. 6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)heks-5-in-2-il-acetat (20).....	62
3.3.12. 6-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)heks-5-in-2-il-izobutirat (21).....	63
3.3.13. (2 <i>S</i>)-6-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-2-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoat (22).....	64
3.3.14. (2 <i>S</i>)-2-(6-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-1- <i>tert</i> -butil piroolidin-1,2-dikarboksilat (23).....	65
3.3.15. 6-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-2-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)-6-((2-klorobenziloksi)karbonilamino)heksanoat (24).....	66
3.3.16. 4-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)but-3-in-2-il-benzoat (25).....	67
3.3.17. 4-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(2-metoksi-2-oksoetilamino)-1-oksobut-3-in-2-il-benzoat (26).....	67
3.3.18. 4-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-1-oksobut-3-in-2-il-4-nitrobenzoat (27).....	68
3.3.19. 4-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)but-3-in-2-il-izobutirat (28).....	69
3.3.20. 4-(2-(3-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksobut-3-in-2-il-2-(<i>tert</i> -butoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoat (29).....	70
3.3.21. (2 <i>S</i>)-2-(4-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksobut-3-in-2-il)-1- <i>tert</i> -butilpirolidine-1,2-dikarboksilat (30).....	71
3.3.22. 4-(2-(3-((<i>S</i>)-2-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amin)-3-fenilpropanamid)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)amin)but-3-in-2-il-izobutirat (31).....	72
3.4. Sinteza acikličkih spojeva Ugijevom reakcijom	73
3.4.1. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (32).....	73
3.4.2. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (33).....	74
3.4.3. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-((<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (34).....	75

3.4.4. (2S)-tert-butil-2-((2S)-2-acetamido-N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (35).....	76
3.4.5. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (36).....	77
3.4.6. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-metoksibenzamido)-3-fenilpropanoat (37).....	77
3.4.7. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-klorbenzamido)-3-fenilpropanoat (38).....	78
3.4.8. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (39).....	79
3.4.9. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (40).....	79
3.4.10. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (41).....	80
3.4.11. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (42).....	81
3.4.12. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (43).....	81
3.4.13. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (44).....	82
3.4.14. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamin)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (45).....	83
3.4.15. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (46).....	83
3.4.16. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (47).....	84
3.4.17. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (48).....	85
3.4.18. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (49).....	85
3.4.19. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (50).....	86
3.4.20. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (51).....	87
3.4.21. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-metoksibenzamido)-3-fenilpropanoat (52).....	88
3.4.22. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-fluorbenzamido)-3-fenilpropanoat (53).....	88
3.4.23. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-klorbenzamido)-3-fenilpropanoat (54).....	89
3.4.24. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (55).....	90

3.4.25. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)izobutiramido)-3-fenilpropanoat (56).....	91
3.4.26. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(2-acetamido- <i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (57).....	92
3.4.27. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (58).....	93
3.4.28. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamin)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamid)-3-fenilpropanoat (59).....	94
3.4.29. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(2-acetamido- <i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (60).....	95
3.4.30. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (61).....	96
3.4.31. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amin)heks-5-in-2-il)acetamid)-3-fenilpropanoat (62).....	97
3.4.32. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(2-acetamido- <i>N</i> -(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (63).....	98
3.5. Sinteza acikličkih endiinski spojeva Sonogashirinom reakcijom.....	99
3.5.1. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (64).....	99
3.5.2. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (65).....	100
3.5.3. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamidO)-3-metilbutanoat (66).....	101
3.5.4. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (67).....	102
3.5.5. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (68).....	103
3.5.6. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (69).....	104
3.5.7. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (70).....	105
3.5.8. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (71).....	106
3.5.9. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (72).....	107
3.5.10. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (73).....	108
3.5.11. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (74).....	109
3.5.12. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (75).....	110
3.5.13. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (76).....	111

3.5.14. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-metoksibenzamido)-3-fenilpropanoat (77)	112
3.5.15. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-fluorbenzamido)-3-fenilpropanoat (78).....	113
3.5.16. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-klorbenzamido)-3-fenilpropanoat (79).....	114
3.5.17. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (80).....	115
3.5.18. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)izobutiramido)-3-fenilpropanoat (81).....	115
3.5.19. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(2-acetamido- <i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (82).....	116
3.5.20. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (83)	117
3.5.21. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil 2-(<i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (84)	118
3.5.22. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(2-acetamido- <i>N</i> -(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (85).....	119
3.5.23. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (86).....	120
3.5.24. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(<i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (87).....	121
3.5.25. (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil-2-(2-acetamido- <i>N</i> -(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (88).....	122
3.6. Sinteza makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom	123
3.6.1. Makrociklički spoj 90	123
3.6.2. Makrociklički spoj 91	124
3.6.3. Makrociklički spoj 92	125
3.6.4. Makrociklički spoj 93	126
3.6.5. Makrociklički spoj 94	127
3.6.6. Makrociklički spoj 95	128
3.6.7. Makrociklički spoj 96	129
3.6.8. Makrociklički spoj 97	130
3.6.9. Makrociklički spoj 98	131
3.6.10. Makrociklički spoj 99	131
3.6.11. Makrociklički spoj 100	132
3.6.12. Makrociklički spoj 101	133
3.6.13. Makrociklički spoj 102	133
3.6.14. Makrociklički spoj 103	134
3.6.15. Makrociklički spoj 104	135

3.6.16. Makrociklički spoj 105	136
4. REZULTATI I RASPRAVA	137
4.1. Priprava početnih acikličkih spojeva za Passerinijevu i Ugijevu reakciju	138
4.2. Priprava acikličkih endiinskih spojeva Passerinijevom reakcijom	142
4.3. Priprava acikličkih spojeva Ugijevom reakcijom.....	148
4.4. Priprava acikličkih endiinskih spojeva Sonogashirinom reakcijom	155
4.5. Sinteza makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom	159
4.5.1. Optimizacija reakcijskih uvjeta ciklizacije.....	160
4.5.2. Sinteza makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom.....	162
5. ZAKLJUČAK.....	171
6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	175
7. LITERATURNI IZVORI.....	181
8. ŽIVOTOPIS.....	XIX



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

ENDIINSKI SPOJEVI U VIŠEKOMPONENTNIM REAKCIJAMA

Mladena Glavaš

Institut Ruđer Bošković, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Laboratorij za biomimetičku kemiju
Bijenička cesta 54, Zagreb, Hrvatska

Trokomponentna Passerinijeva i četverokomponentna Ugijeva reakcija pripadaju skupini višekomponentnih reakcija koje uključuju izocijanidnu komponentu. Do sada u literaturi nije opisana primjena ovih reakcija u sintezi spojeva s endiinskim motivom. Stoga je cilj istraživanja provedenih u okviru ove doktorske disertacije bio primjena Passerinijeve i Ugijeve reakcije u sintezi endiinskih peptidomimetika.

Pripravljena su četiri aldehida s različitom duljinom alkilne razmaknice u iskorištenju 78 - 96 %. Dobiveni aldehidi korišteni su u Passerinijevoj i Ugijevoj reakciji te je sintetiziran dvadeset jedan Passerinijev produkt u iskorištenju 29 - 92 % i trideset dva Ugijeva produkta u iskorištenju 13 - 93 %. Dokazana je mogućnost postmodifikacija Passerinijevih i Ugijevih produkata. Pripremljen je jedan postmodificirani Passerinijev produkt u 50%-tnom iskorištenju te dvadeset pet Sonogashirinih produkata u iskorištenju 34 - 99 %. Ciklizacijom Sonogashirinih produkata dobiveno je šesnaest makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom i esterskom vezom u iskorištenju 9 - 68 %.

(209 stranica, 15 slika, 14 tablica, 33 sheme, 110 literaturnih navoda, jezik izvornika: Hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: endiinski motiv / makrociklički spojevi / Passerinijeva reakcija / Ugijeva reakcija / višekomponentne reakcije

Mentorica: dr. sc. Ivanka Jerić, znanstvena savjetnica

Rad prihvaćen: 4. listopada 2019.

Ocjenitelji: prof. dr. sc. Ines Primožič
doc. dr. sc. Ivica Đilović
dr. sc. Nikola Basarić, znanstveni savjetnik



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

ENEDIYNE COMPOUNDS IN MULTICOMPONENT REACTIONS

Mladena Glavaš

Ruder Bošković Institute, Division of Organic Chemistry and Biochemistry, Laboratory for biomimetic chemistry, Bijenička c. 54, Zagreb, Croatia

Isocyanide-based multicomponent reactions (IMCRs) include a three-component Passerini and a four-component Ugi reaction. To the best of our knowledge, multicomponent reactions haven't been utilized in the synthesis of compounds with enediyne motif. Therefore, the aim of studies carried out within the frame of this doctoral thesis was utilizing Passerini and Ugi reaction in the synthesis of enediyne peptidomimetics.

Four aldehydes with different alkyl chains were prepared in 78 - 96 % yield. The aldehydes were utilizing in the Passerini and Ugi reaction and twenty one Passerini products in 29 - 92 % yield were prepared along with thirty two Ugi products obtained in 13 - 93 % yield. The possibility of post-condensation modifications was proved. One post-modified Passerini product in 50 % yield and twenty five Sonogashira products in 34 - 99 % yield were prepared. Cyclisation of Sonogashira products gave sixteen macrocyclic lactones with enediyne motif in 9 - 68 % yield.

(209 pages, 15 figures, 14 tables, 33 schemes, 110 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: enediyne motif / macrocyclic compounds / Passerini reaction / Ugi reaction / multicomponent reactions

Supervisor: Dr. Ivanka Jerić, Senior Scientist

Thesis accepted: 4th October 2019.

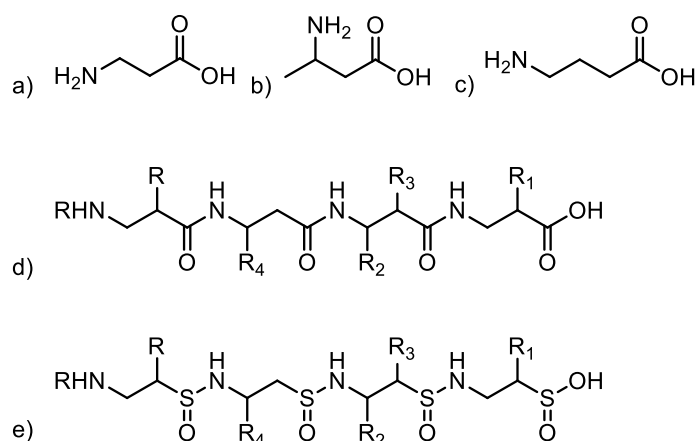
Reviewers: Dr. Ines Primožič, Full Professor
Dr. Ivica Đilović, Assistant Professor
Dr. Nikola Basarić, Senior Scientist

1. UVOD

Od početka razvoja ljudskog života na Zemlji, ljudi su se oslanjali na prirodu, kako za zadovoljavanje životnih potreba, tako i za liječenje bolesti. Prema starim zapisima, poznato je da su još u Mezopotamiji koristili oko 1000 vrsta biljnih ulja za liječenje različitih bolesti.¹ Osim toga, dobro je poznato da se egipatska i kineska tradicionalna medicina oslanjaju isključivo na liječenju pripravcima dobivenim iz prirodnih izvora. Razvojem znanosti, znanstvenici su prema saznanjima iz tradicionalne medicine, počeli proučavati i istraživati na koji način prirodni izvori (biljke, mikroorganizmi, gljive i morski organizmi) sudjeluju u liječenju bolesti, tj. koje spojeve sadrže i na koji način ti spojevi utječu na ljudski organizam.² Do danas je otkriveno i izolirano više od milijun prirodnih spojeva iz različitih organizama (biljke, životinje, morski organizmi, mikroorganizmi),³ ali istraživanja na ovom području i dalje traju. Ta istraživanja su od posebne važnosti za farmaceutsku industriju i razvoj novih lijekova. Podaci istraživanja o sintezi novih spojeva pokazuju da je više od 60 % novo sintetiziranih spojeva inspirirano prirodom.⁴

Peptidi i proteini čine jednu od najvažnijih skupina prirodnih spojeva, koji imaju ključnu ulogu u mnogim biološkim i fiziološkim funkcijama u organizmu. Peptidi djeluju kao neurotransmiteri, hormoni i antitijela, a uključeni su u razvoj niza bolesti.⁵ Među najvažnijim peptidima izoliranim iz prirodnih izvora su inzulin i adenokortikotropni hormon (ACTH). Inzulin je hormon gušterače koji je prvi puta izoliran 1920. godine iz pseće i goveđe gušterače i korišten u liječenju dijabetesa.⁶ Omogućava održavanje normalne razine glukoze u krvi, a u slučaju nedostatka ili neučinkovitosti inzulina, dolazi do prekomjernog nakupljanja glukoze u krvi. Industrijski se inzulin proizvodi unutar bakterije *Escherichia coli* pomoću tehnike rekombinantne DNK. Adenokortikotropni hormon je hormon hipofize koji je izoliran 1950. godine iz goveđe i svinjske hipofize i korišten za liječenje endokrinih poremećaja. Prekomjerna ili premala proizvodnja utječu na nastanak različitih oblika adenoma (tumora) hipofize ili poremećaja vezanih uz normalnu funkciju hipofize. Također, peptidi predstavljaju jedinstvenu skupinu farmaceutskih proizvoda, koji se svojim strukturnim osobinama smještaju između malih molekula i proteina, ali s jedinstvenim biokemijskim i terapijskim svojstvima. Korištenje prirodnih ili sintetskih peptida kao lijekova ima niz prednosti: mogu se koristiti za brojne indikacije, poznate su metode njihove sinteze, sigurni su za organizam, vrlo su učinkoviti te se mogu kombinirati s drugim lijekovima. Međutim, neka njihova svojstva čine ih manje pogodnima za lijekove, a ona uključuju vrlo kratko vrijeme života zbog hidrolize uslijed djelovanja peptidaza, hidrofилni karakter zbog kojeg teško prolaze biološke membrane, brzo se

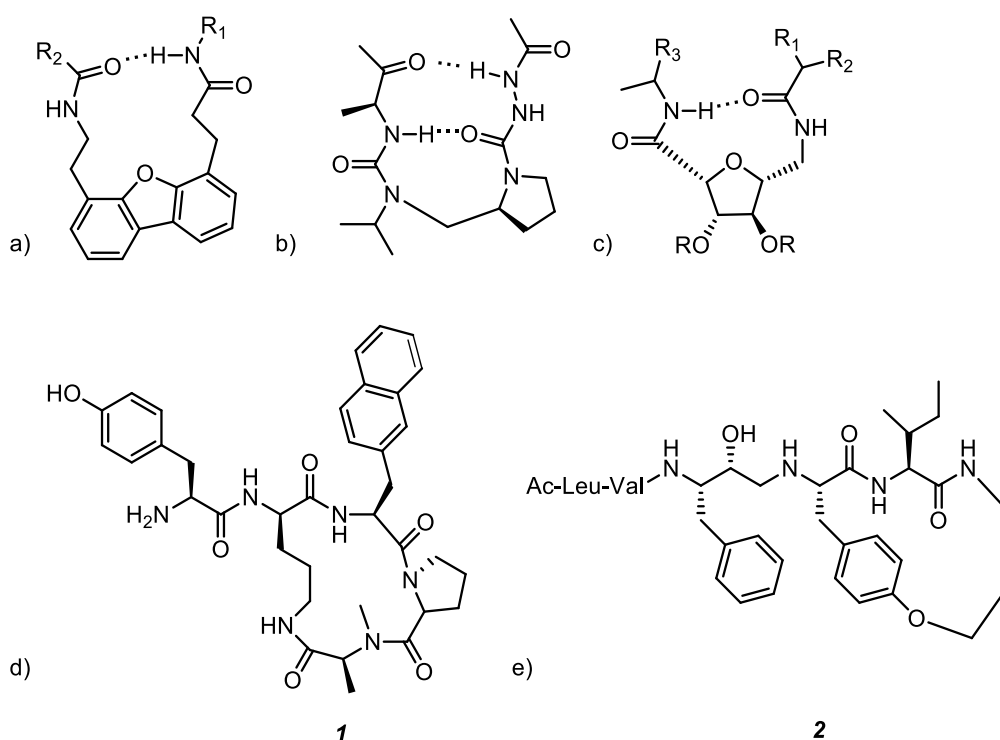
metaboliziraju i izlučuju, pojavljuju se u različitim konformacijama što smanjuje specifičnost za biološke mete i može rezultirati neželjenim nusreakcijama.⁷ Nastojanja da se prevladaju navedeni nedostaci peptida i proteina, dovela su do razvoja peptidomimetika, spojeva koji oponašaju strukturu i aktivnost prirodnih peptida/proteina, ali s poboljšanim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima.⁸ Kako funkcija peptida proizlazi iz njihove konformacije, strategija sinteze peptidomimetika temelji se na oponašanju sekundarnih struktura peptida, α -uzvojnice, β -ploče i okreta. Umetanjem **neprirodnih aminokiselina** s produženom peptidnom okosnicom (Slika 1) može se oponašati struktura okreta. Povezivanje više takvih aminokiselina u peptidni slijed dovodi do nastajanja **foldamera** – oligomera s definiranom sekundarnom strukturom uzvojnice. Takvi foldameri, građeni od npr. β - ili γ -amino kiselina, pokazuju veću stabilnost prema proteazama te inhibiraju protein – protein interakcije (Slika 1).⁹



Slika 1. Prikaz neprirodnih aminokiselina: a) β -alanin, b) 3-aminobutanska kiselina, c) γ -aminobutanska kiselina; foldamera: d) linearni β -peptid, e) oligomer β -sulfonamida.

Umetanjem konformacijskih ograničenja smanjuje se fleksibilnost molekule što rezultira većim afinitetom za receptor ili metu i poboljšava stabilnost prema proteazama, specifičnost i biodostupnost.⁹ **Umetanjem cikličkih struktura ili ciklizacija** su najčešće korištene strategije smanjenja konformacijske slobode peptida (Slika 2). Tako je dibenzofuranska jedinica korištena kao motiv okreta, a njenim umetanjem dobivena je konformacija anti-paralelne β -ploče pri čemu je stvoren hidrofobni kavez interakcijom bočnih ogranaka susjednih lanaca (Slika 2(a)). Upotrebom peptida koji sadrži oligoureu ili azapeptidni motiv, stvoren je motiv „ukosnice“ (Slika 2(b)). Pokazano je i da se šećerne jedinice mogu koristiti za stvaranje motiva

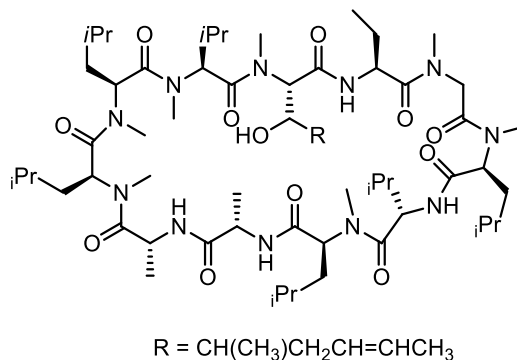
okreta upotrebom furanoidnog šećera koji sadrži vezane aminokiseline (Slika 2(c)). Navedeni motiv korišten je za zamjenu prirodnog motiva okreta u gramicidinu S. Osim umetanjem cikličkih struktura, moguće je provesti i ciklizaciju te je tako na kratkom acikličkom peptidu β -kazomorfinu provedena ciklizacija i pripremljen je spoj **1**. Navedeni spoj pokazao je veliku selektivnost za μ -opoidni receptor.⁸ Drugi primjer je priprava cikličkog peptidomimetika **2**, koji je inhibitor HIV-1 proteaze. Tripeptidni slijed Phe-Ile-Val iz peptida Ac-Leu-Val-Phe-CHOHCH₂-{PheIle-Val}-NH₂ zamijenjen je tirozinom, leucinom i alkilaminom te je stvoren ciklički motiv.



Slika 2. Prikaz cikličkih motiva (a, b i c) te ciklizacije (d i e) za oponašanje strukture okreta i smanjenja konformacijske slobode. Oznaka Ac predstavlja acetilnu zaštitnu skupinu, Leu aminokiselinu leucin, a Val aminokiselinu valin.

Treći pristup oponašanja sekundarne strukture proteina je **N-alkilacijom**, gdje je najčešće korištena N-metilacija. Najvažnija karakteristika N-alkilirane peptidne veze je niža energija *trans-cis* izomerizacije, čime se povećava udio *cis* konformera, karakterističnog za prirodne Xaa-Pro amidne veze. Time je omogućeno savijanje peptidne okosnice i poprimanje različitih konformacija okreta. Osim toga, N-alkilacijom se postiže bolja proteolitička stabilnost peptida,

veća lipofilnost i bolja propusnost kroz membranu. Većina peptida koji pokazuju biološku aktivnost su modificirani upotrebom *N*-metil aminokiselina. U prirodnim proteinima do sada su uočene jedino *N*-metilacija (ciklosporin A, Slika 3) i *N*-benzilacija. Ciklosporin je ciklički peptid izoliran iz gljivice *Trichoderma polysporum*, djeluje kao imunosupresant i sadrži sedam metiliranih aminokiselina.



Slika 3. Struktura ciklosporina A.

Probir biblioteka spojeva, kao što su peptidomimetici, najdostupniji je i najjednostavniji način traženja biološki aktivnih molekula.¹⁰ Biblioteke uglavnom predstavljaju skupinu velikog broja strukturno sličnih molekula, tj. „kemijski prostor“ koji je njima pokriven je relativno mali.¹¹ Međutim, smatra se da je strukturna raznovrsnost spojeva, a ne veličina biblioteke, ključni čimbenik za identifikaciju biološki aktivne molekule. Idealna kemijska biblioteka sadržavala bi dobro definirane, stereokemijski bogate i strukturno raznovrsne i složene molekule, kako bi se povećale šanse za pronalaženjem aktivnog i selektivnog spoja. Kako bi se postigao visok stupanj strukturne raznovrsnosti potrebno je imati gradivne elemente s različitim funkcionalnim skupinama, koje mogu kemijskom reakcijom dati raznovrsne strukturne okosnice definirane stereokemije. Skupina reakcija koja omogućava stvaranje takvih biblioteka spojeva naziva se višekomponentne reakcije (VKR; engl. *multicomponent reactions*, *MCRs*).¹² Osnovni princip VKR je stvaranje relativno složene strukture iz jednostavnih polaznih spojeva u jednom reakcijskom stupnju. VKR zaobilaze tradicionalni pristup u sintezi koji se oslanja na uzastopnom ponavljanju bimolekularnih reakcija i stoga povećavaju efikasnost kemijske sinteze. Jedna od najviše korištenih podskupina VKR su višekomponentne reakcije koje koriste kao jednu od komponenti izocijanid (IVKR; engl. *isocyanide-based multicomponent reactions*, *IMCRs*). U navedenu podskupinu pripadaju dvije reakcije – Passerinijeva i Ugijeva. Kao polazne strukture mogu se koristiti komercijalno dostupni spojevi kao i oni priređeni u

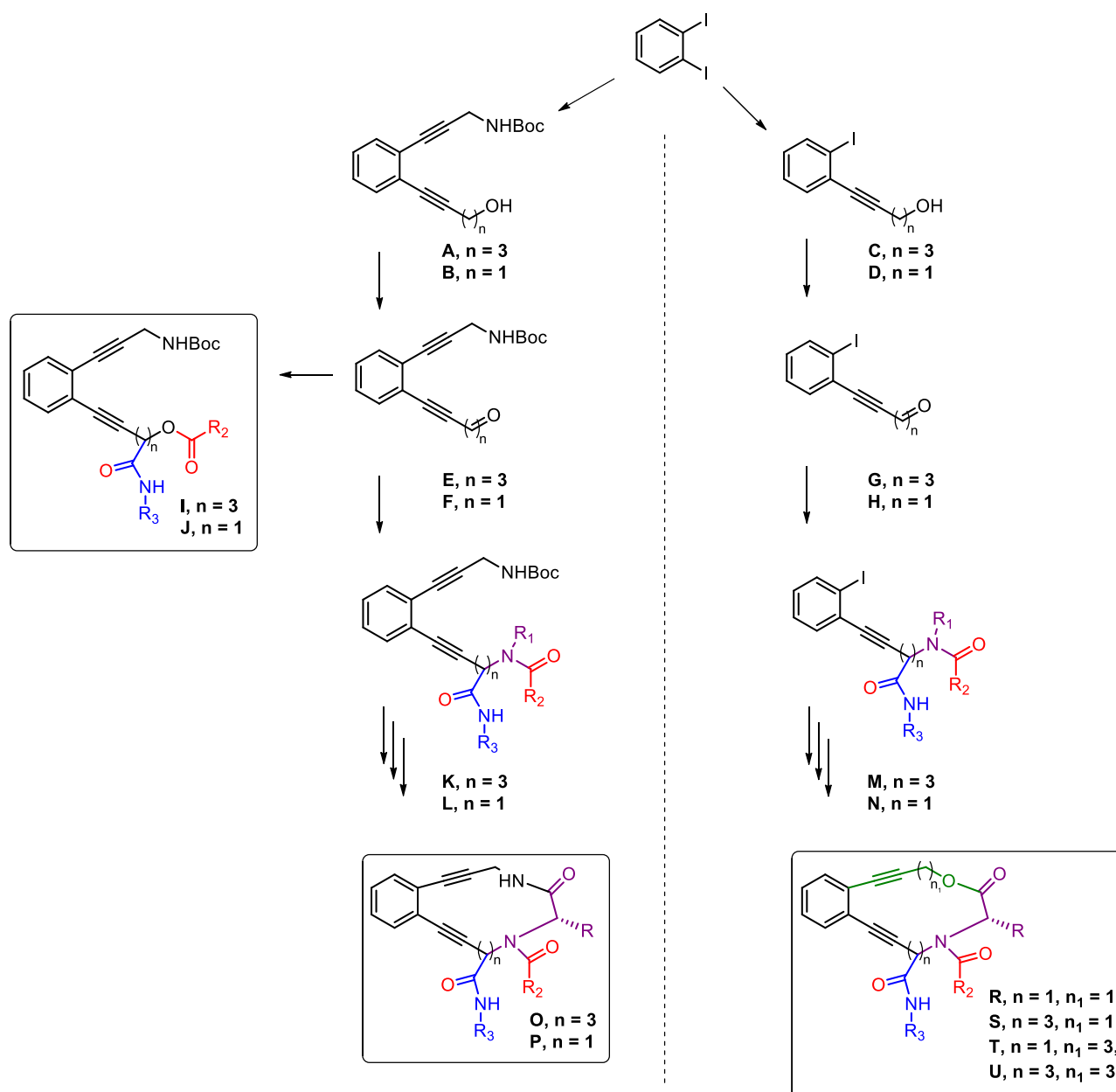
laboratoriju. Međutim, od posebnog su interesa prirodni spojevi ili spojevi sa strukturnim elementima prirodnih spojeva. Priprava biblioteke spojeva koji sadrže neki od motiva koje nalazimo u prirodnim bioaktivnim spojevima, omogućava bolji pristup istraživanju njihova djelovanja u organizmu, a ujedno se dobivaju spojevi koji posjeduju potencijalnu biološku aktivnost.⁵ Jedan od takvih zanimljivih prirodnih motiva jest endiinski motiv. Endiinski spojevi izolirani su iz mikroorganizama krajem 20. stoljeća i pokazali su izraženo antitumorsko i antibakterijsko djelovanje.¹³ Istraživanjima je pokazano da je biološka aktivnost ovih spojeva rezultat Bergmanove ciklizacije endiinskog motiva.¹⁴⁻¹⁶ Osim biološkog djelovanja, prijašnja istraživanja u našoj grupi su pokazala da se endiinski motiv može koristiti i kao strukturni element u dizajnu peptidomimetika,¹⁷ kompleksiranju iona metala¹⁸ ili dizajnu liganada za Rh(I)-kataliziranu reakciju asimetričnog hidrogeniranja α,β -nezasićenih aminokiselina.¹⁹ Stoga je važno imati metodologiju koja bi omogućila pripravu biblioteke spojeva s uključenim endiinskim motivom kao preduvjet istraživanjima u medicinskoj kemiji i kemijskoj biologiji.

1.1. CILJ RADA

Endiinski spojevi vrlo su slabo zastupljeni u sintezi peptidomimetika, a u literaturi do sada nije opisana upotreba spojeva s endiinskim motivom u višekomponentnim reakcijama. Sinteza primjenom višekomponentnih reakcija omogućila bi dobivanje strukturno različitih acikličkih i cikličkih spojeva s endiinskim motivom u vrlo kratkom vremenu i s velikim iskorištenjem. Time bi bilo moguće dobiti novu klasu peptidomimetika sa strukturnim elementom koji nalazimo u prirodnim spojevima. Stoga je cilj istraživanja predloženih u okviru ove doktorske disertacije razvoj metodologije i sinteza acikličkih i makrocikličkih spojeva s ugrađenim endiinskim motivom primjenom višekomponentne Passerinijeve i Ugijeve reakcije. Provedena istraživanja uključuju:

1. pripravu acikličkih spojeva s endiinskim motivom
2. upotreba spojeva s endiinskim motivom u višekomponentnoj Passerinijevoj i Ugijevoj reakciji
3. priprava makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom

Priprava acikličkih endiinskih aldehida **E** i **F**, kao i aldehida **G** i **H** provesti će se upotrebom Sonogashirine reakcije iz komercijalno dostupne molekule 1,2-dijodobenzena te oksidacijom dobivenih alkohola **A** i **B** te **C** i **D** (Shema 1). Sintetizirani aldehidi razlikovat će se u duljini alkilne razmaknice između trostruke veze i karbonilne skupine. Pripravljene aldehidi **E** i **F** bit će korišteni u Passerinijevoj i Ugijevoj reakciji u kombinaciji s komercijalno dostupnim karboksilnim kiselinama, izocijanidima te dodatno aminima za Ugijevu reakciju. Pri tome će biti pripravljene Passerinijevi produkti **I** i **J** te Ugijevi produkti **K** i **L**, koji se razlikuju u duljini alkilne razmaknice između trostruke veze i kisikova atoma karboksilne komponente, tj. dušikova atoma amino komponente. Pripravljene aldehidi **G** i **H** bit će korišteni u Ugijevoj reakciji u kombinaciji s komercijalno dostupnim karboksilnim kiselinama i izocijanidima te sintetiziranim aminima. Pri tome će se pripraviti Ugijevi produkti **M** i **N**, koji neće još posjedovati endiinski motiv. Iz pripremljenih Ugijevih produkata **K** i **L** provesti će se sinteza makrocikličkih spojeva s amidnom vezom koji će sadržavati četrnaest (**O**) i dvanaest (**P**) atoma u prstenu, dok će se iz Ugijevih produkata **M** i **N** pripraviti makrociklički spojevi s esterskom vezom koji će sadržavati dvanaest (**R**), četrnaest (**S** i **T**) ili šesnaest (**U**) atom u prstenu.

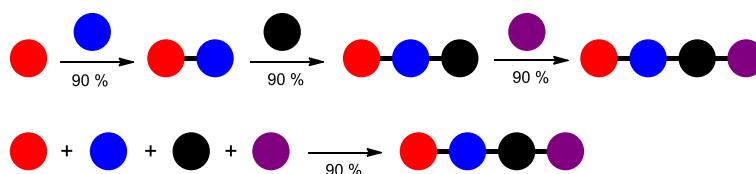


Shema 1. Sinteza acikličkih i makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. VIŠEKOMPONENTNE REAKCIJE

Jedan od izazova u organskoj kemiji je sinteza strukturno različitih i kompleksnih spojeva u što manjem broju sintetskih koraka, visokom iskorištenju i upotrebom lako dostupnih i netoksičnih reagensa.²⁰ Kako bi se približili tim ciljnim uvjetima, znanstvenici neprestano traže nova rješenja i istražuju različite reakcijske puteve, što je u konačnici dovelo do otkrića višekomponentnih reakcija (VKR; engl. *multicomponent reactions, MCRs*) (Slika 4). VKR predstavljaju reakciju između tri ili više supstrata, koji se dodaju u istu reakcijsku posudu, pri istim reakcijskim uvjetima.¹² Reakcija se odvija u jednom koraku uz korištenje manjih količina otapala te nastaje jedan produkt u visokom iskorištenju. Velika prednost VKR je i da se mogu kombinirati komercijalno dostupni reagensi s onima pripremljenim u laboratoriju čime se povećava strukturna raznovrsnost i složenost dobivenih produkata.²¹ Upravo zbog navedenih svojstava, VKR su našle veliku primjenu u organskoj sintezi, posebice sintezi peptidomimetika, heterocikličkih spojeva, prirodnih spojeva, polimera, makrocikličkih spojeva, steroida, u medicinskoj kemiji te farmaceutskoj industriji.²²

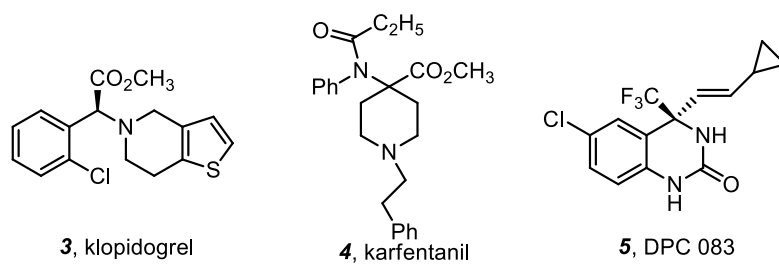
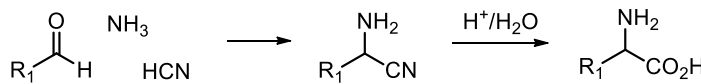


Slika 4. Priprava spoja postepenom sintezom (prvi red) i višekomponentnom reakcijom (drugi red).

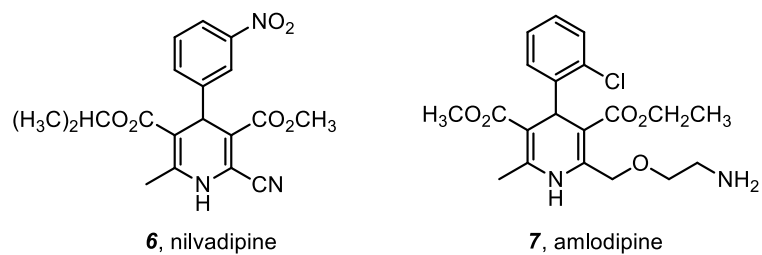
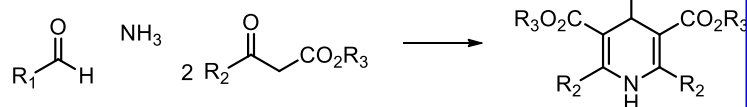
Razvojem kemije došlo je do otkrića velikog broja VKR-a koje se razlikuju u početnim reagensima, a time i u primjeni za sintezu različitih spojeva. Neke od najpoznatijih i najviše korištenih VKR-a u organskoj sintezi prikazane su na shemi 2. Godine 1838. Gerhard i Laurent proveli su reakciju između bademovog ulja i amonijaka što se smatra prvom VKR, ali nisu okarakterizirali produkte. Dvanaest godina kasnije, Strecker je ponovio i doradio navedenu reakciju, okarakterizirao je produkte te se upravo provođenje i objavljivanje ove reakcije smatra prvom pravom VKR i početkom njihova razvoja.^{21,23 - 26} **Streckerova reakcija** uključuje tri komponente – aldehid, amonijak i cijanid te nastaje α -amino nitril, koji kiselim hidrolizom prelazi u aminokiselinu. Navedena reakcija najviše se koristi za pripremu α -aminokiselina, dok

se α -amino nitrili koriste u farmaceutskoj i agrokemijskoj industriji. Neki od najznačajnijih spojeva pripravljeni Sterckerovom reakcijom su lijek protiv tromboze (**3**, Plavix), analgetik (**4**, karfentanil) i lijek protiv HIV-a (**5**, DPC 083) (Shema 2).²⁷ U **Hantzschovoj reakciji** reagira aldehid, amonijak i dva ekvivalenta β -keto estera te nastaje dihidropiridin, koji je moguće oksidirati u piridin. Reakcija se koristi za pripremu spojeva koji sadrže piridin u svojoj strukturi, a neki od farmaceutski važnih spojeva su nilvadipin (**6**, sprječava protok kalcijevih iona kroz kalcijev kanal) ili amlodipin (**7**, smanjuje visoki krvni tlak) (Shema 2).²⁸ **Biginellijeva reakcija** je trokomponentna reakcija između aldehida, uree (diamin) i β -keto estera pri čemu nastaje dihidropirimidon. Reakcija se najviše koristi u farmaceutskoj industriji za pripremu lijekova, poput monastrola (**8**, prvi anti-tumorski lijek s mogućnošću prolaska kroz staničnu membranu) ili **9** (SQ 32,926; lijek protiv visokog krvnog tlaka).²⁹ **Mannichova reakcija** najčešće se koristi za pripremu alkaloida te sintezu spojeva koji se stvaraju u biosintetskim putevima, a uključuje kombinaciju formaldehida, primarnog ili sekundarnog amina te aldehida ili ketona. Neki od spojeva pripravljeni Mannichovom reakcijom su (-)-aktinofilna kiselina (**10**) koja služi za inhibiciju aktivnog trombinskog fibrinoliznog inhibitora³⁰ te *Likopodium* alkaloidi (**11** i **12**) koji se koriste u tradicionalnoj kineskoj medicini.³¹ **Groebke – Blackburn – Byenaim** reakcija se koristi za pripremu heterocikličkih spojeva, prvenstveno spojeva koji sadrže imidazolni prsten. Reakcija se odvija kombinacijom aldehida, amina i izocijanida. Neki od spojeva pripravljeni navedenom reakcijom su inhibitor tropoizomerase II (**13**) te inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze (**14**).³² **Passerinijska i Ugijeva reakcija** su također jedne od najznačajnijih VKR reakcija, a detaljan opis i primjeri spojeva dobivenih ovim reakcijama biti će opisani u idućem poglavlju.

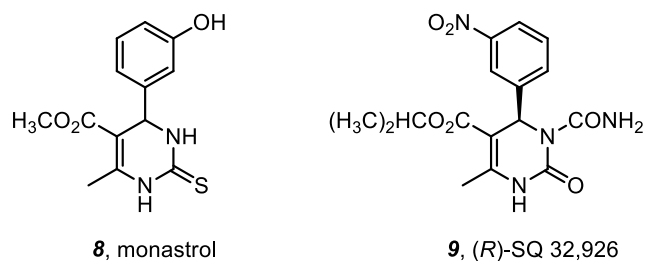
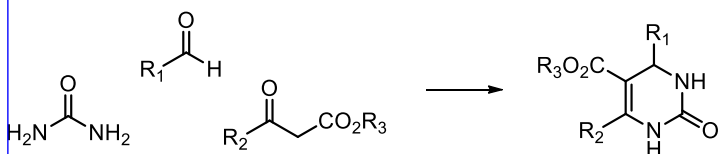
Streckerova reakcija

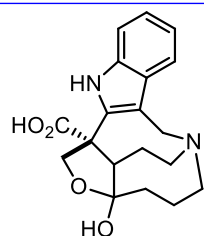
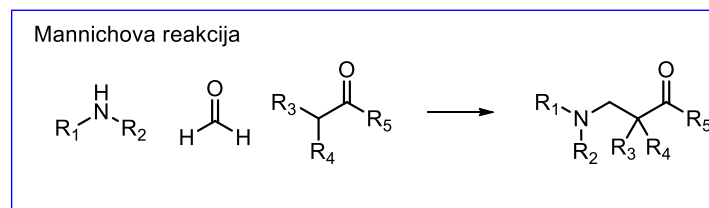


Hantzschova reakcija



Biginellijeva reakcija

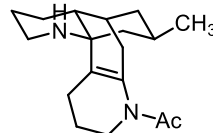




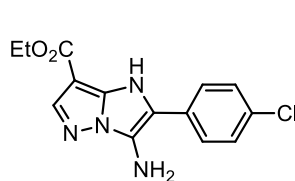
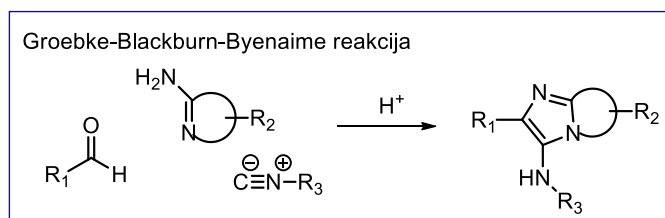
10, (-)-aktinofilna kiselina



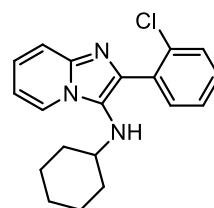
11, likopodin



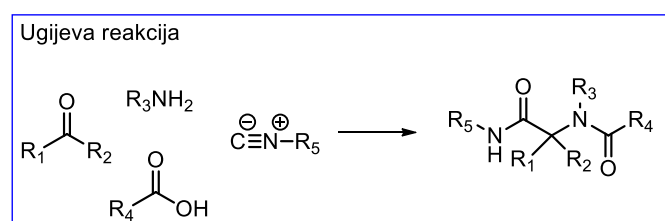
12, flabelidin



13, inhibitor topoizomeraze II

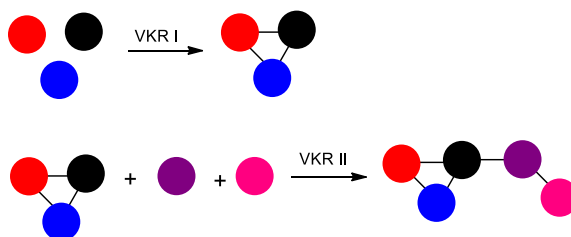


14, inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze

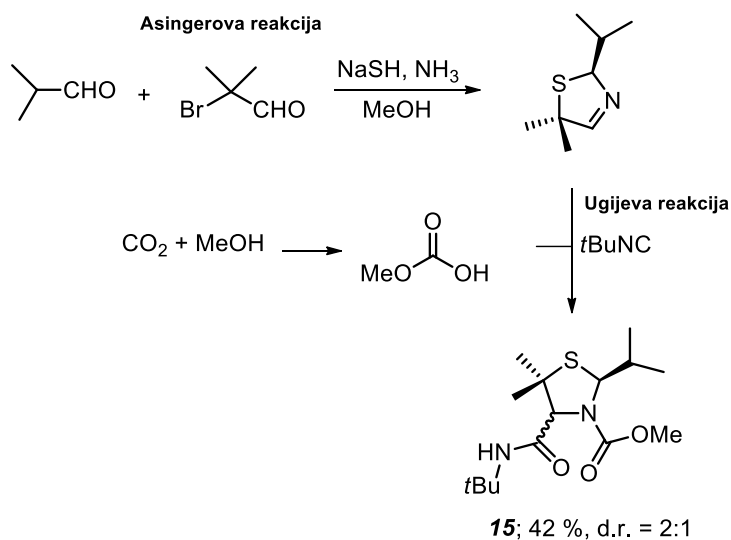


Shema 2. Najznačajnije višekomponentne reakcije i spojevi pripravljeni navedenim reakcijama.

Osim reakcija prikazanih na shemi 2, koje su trokomponentne ili četverokomponentne, neprestano se radi na razvoju novih reakcija koje uključuju više od četiri komponente, tj. reakcija u kojima se kombiniraju spojevi nastali dvjema različitim VKR (Slika 5). Razvoj ovakvih reakcija izuzetno je važan, jer omogućava sintezu složenih spojeva s velikim brojem funkcionalnih skupina u malom broju sintetskih koraka. Godine 1993. Ugi i Dömling pripravili su prvu sedmocomponentnu reakciju u sintezi spoja **15**, kombinirajući Asingerovu i Ugijevu reakciju (Shema 3).²³



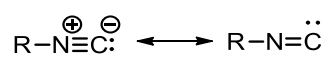
Slika 5. Sinteza spoja dvjema različitim višekomponentnim reakcijama.



Shema 3. Sinteza spoja **15** kombinacijom Assingerove i Ugijeve reakcije. Spoj **15** prikazan je u izoliranom iskorištenju i dijastereomernom omjeru.

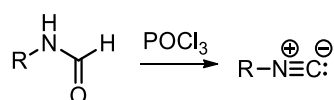
2.1.1. Višekomponentne reakcije s izocijanidnom komponentom

U skupini višekomponentnih reakcija, važno mjesto zauzimaju one koje koriste izocijanid kao jednu od komponenti (IVKR; engl, *isocyanide – based multicomponent reactions, IMCRs*). Izocijanidi su jedini stabilni organski spojevi s formalno divalentnim ugljikovim atomom, što znači da ugljik može reagirati kao nukleofil i elektrofil (Slika 6). Ovo svojstvo je vrlo zanimljivo zbog različitog djelovanja ugljikova atoma u reakcijama, a osim toga, takva svojstva posjeduju jedino karbeni i ugljikov (II) monoksid.^{21,33}



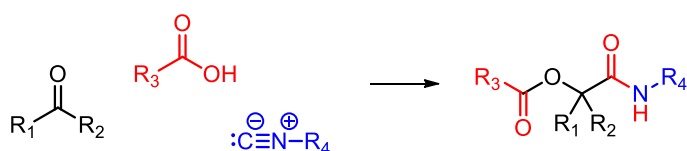
Slika 6. Rezonantna struktura izocijanida.

Prvu sintezu izocijanida te opis njihovih svojstava objavio je Lieke 1859. godine. On je smatrao da u reakcijskoj smjesi nastaje nitril (spojevi strukturno izomerni izocijanidima) i pokušao ga je hidrolizirati u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Nakon niza neuspješnih pokušaja i dobivanja formamida, ustanovio je da početni spoj ne može biti nitril već izocijanid. Nakon tog otkrića, intenzivno se radilo na sintezi izocijanida i upotrebi u pripravi različitih spojeva, ali zbog nemogućnosti odvajanja od nitrila, razvoj njihove sinteze u prvih sto godina je bio vrlo spor. Danas je poznato da se izocijanidi mogu pripremiti reakcijom *N*-formamida s trifosgenom ili fosforilnim kloridom uz odgovarajuću bazu, što čini vrlo ekonomičnu i efikasnu metodu (Shema 4). Prirodni i sintetski izocijanidi imaju vrlo neugodan miris i duljim izlaganjem i udisanjem para su blago toksični.³³

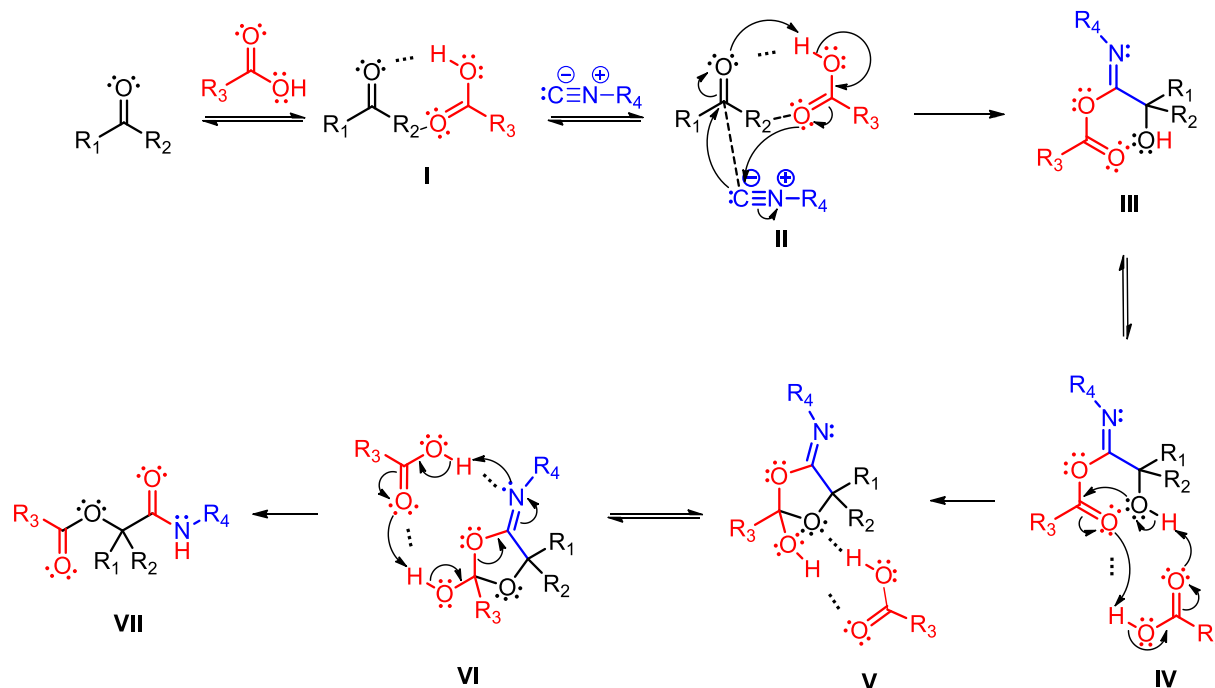
Shema 4. Sinteza izocijanida iz *N*-formamida pomoću fosforilnog klorida.

2.1.1.1 Passerinijeva reakcija

Prva opisana višekomponentna reakcija u kojoj je kao jedna od komponenti korišten izocijanid bila je Passerinijeva reakcija. Reakcija je dobila ime prema talijanskom znanstveniku Mariu Passeriniju koji ju je otkrio 1921. godine.¹² Osim izocijanidne komponente, u reakciji sudjeluju karbonilna i karboksilna komponenta (Shema 5). Kao karbonilna komponenta mogu se koristiti različiti alifatski i aromatski aldehidi i ketoni, dok su kao karboksilna komponenta dopuštene različite alifatske i aromatske karboksilne kiseline. Kombinacijom ovih triju komponenti dobiva se α -aciloksi karboksiamid, kao konačni produkt. Passerinijeva reakcija se uglavnom odvija na sobnoj temperaturi i u aprotičnim nepolarnim otapalima poput diklormetana. Reakcijske uvjete Passerinijeve reakcije (temperatura, otapalo) moguće je mijenjati ovisno o korištenim reagensima, odnosno njihovoj topljivosti i temperaturnoj stabilnosti. Passerinijeva reakcija odvija se prema mehanizmu prikazanom na shemi 6. U prvom koraku, karbonilna komponenta se aktivira karboksilnom kiselinom preko vodikove veze i nastaje adukt **I**. Nakon toga dolazi do adicije izocijanida (**II**) pri čemu nastaje imidat **III**, a navedeni korak reakcije je ireverzibilan. Nastali imidat se stabilizira dodatnom molekulom karboksilne kiseline i nastaje adukt imidata i kiseline (**IV**) koji se zatim pregrađuje u kompleks dioksolana i kiseline (**V**). Navedeni korak je ireverzibilan i taj korak određuje brzinu kemijske reakcije. Nakon toga dolazi do nove stabilizacije dodatnom molekulom karboksilne kiseline (**VI**) te u konačnici nastaje Passerinijev produkt (**VII**). Zadnji korak nastanka produkta je ireverzibilan. Prikazani mehanizam odnosi se na Passerinijevu reakciju koja se odvija u nepolarnom aprotičnom otapalu. Ako se reakcija odvija u polarnom otapalu, molekule otapala sudjeluju u mehanizmu prijenosom protona s otapala na adukt te stvaranjem vodikovih veza.^{34,35}

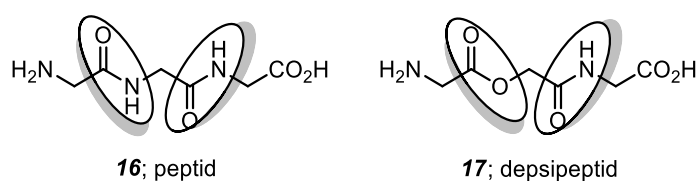


Shema 5. Nastajanje α -aciloksi karboksiamida trokomponentnom Passerinijevom reakcijom.



Shema 6. Mehanizam Passerinijeve reakcije.

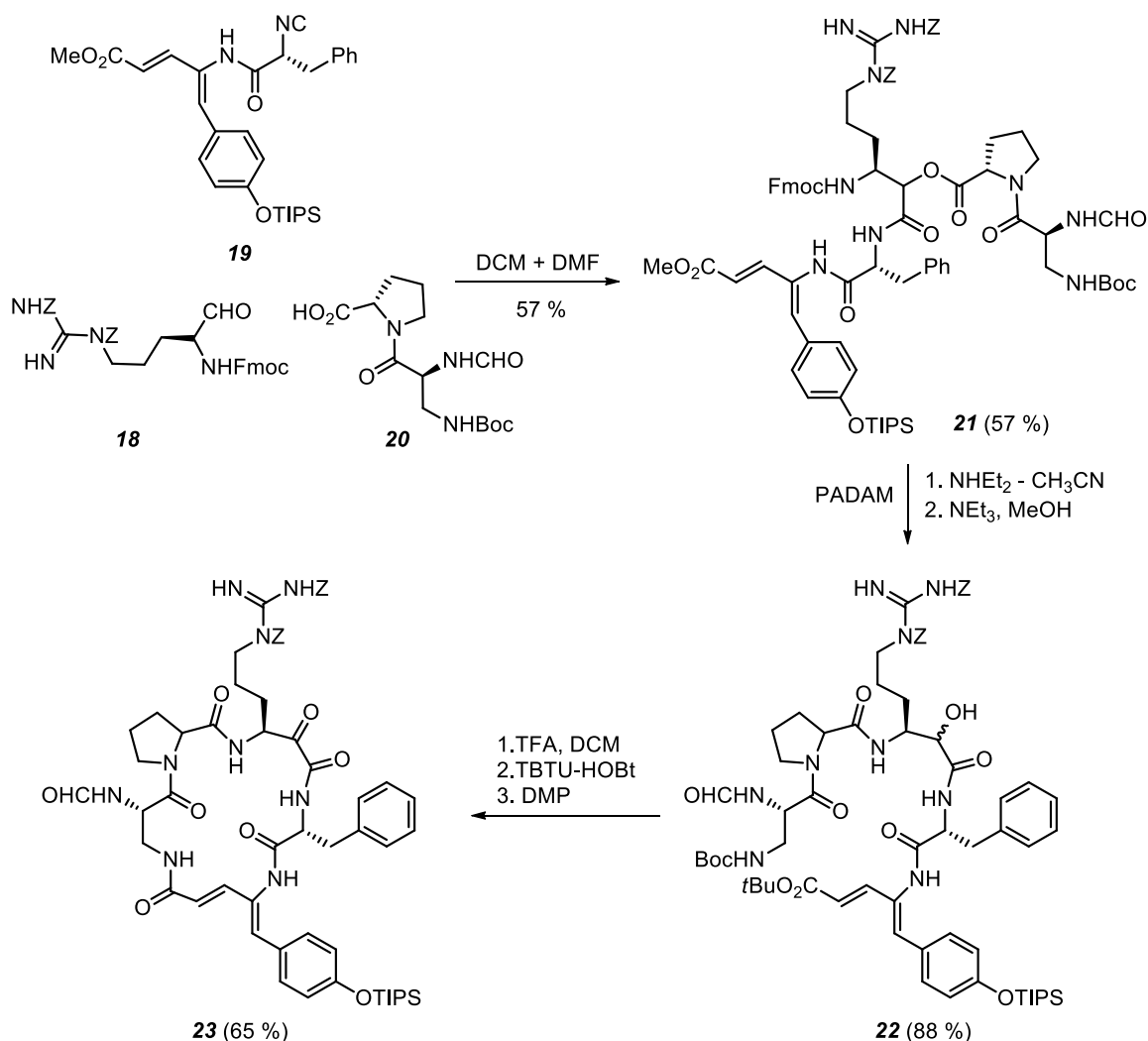
Passerinijeva reakcija najviše se koristi u sintezi peptidomimetika, tj. dobivanju depsipeptida (**17**, Slika 7). Depsipeptidi su spojevi koji se sastoje od hidroksi i aminokiselina, tj. osim amidne veze u svojoj strukturi sadrže i estersku vezu. Zamjenom amidne veze u estersku u peptidnoj sekvenci, dolazi do poboljšanja metaboličke stabilnosti,⁷ a prirodni depsipeptidi pokazali su antibakterijska, antifungalna, antiviralna i antiinflamatorna svojstva.³⁶



Slika 7. Razlika u strukturi između peptida i depsipeptida.

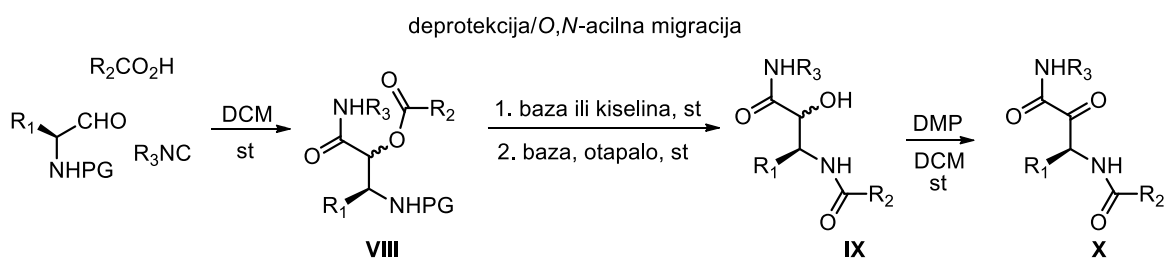
S obzirom da se Passerinijeva reakcija koristi u sintezi brojnih organskih spojeva, do sad je pripravljen i objavljen veliki broj produkata dobivenih upravo navedenom reakcijom. Jedan od primjera je sinteza α -ketohomoarginina (K-hArg), strukturnog motiva cikloteonamida (Cts) koji pripada skupini cikličkih pentapeptida izoliranih iz morske spužve *Theonella swinhoei* i *Theonella ircinia* (Shema 7). Ovakva skupina spojeva su potencijalni inhibitori

serinskih proteaza, poput trombina, a strukturni motiv je važan u kovalentnom vezanju u aktivno mjesto enzima. Iz početnog argininskog aldehida **18**, izocijanida **19** i karboksilne kiseline **20** u diklormetanu, uz mali dodatak DMF-a radi topljivosti, pripremljen je strukturni motiv α -ketohomoarginina **21** u 57 %-tnom iskorištenju. Nakon pripreve Passerinijevog produkta, provedena je PADAM (engl. *Passerini reaction – amine deprotection – acyl migration*) postmodifikacija, kako bi se pripravo spoj **22**, koji je korišten u sintezi cikloteonamida C (**23**).³⁷



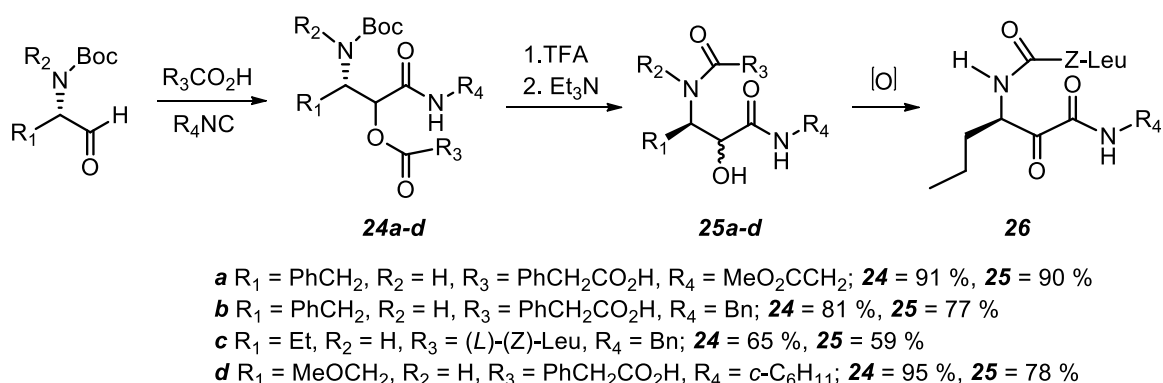
Shema 7. Priprava strukturnog motiva α -ketohomoarginina **21** upotrebom Passerinijeve reakcije te prikaz postmodifikacije i ciklizacije za pripravu cikloteonamida C (**23**).

PADAM je značajna postmodifikacija u sintezi peptidomimetika, a vrlo često se koristi i za pripremu α -hidroksi ili α -okso- β -acilaminoamida, kao reagensa za druge reakcije. Passerinijev produkt (**VIII**), koji nastaje u prvom koraku, podliježe uklanjanju zaštitne skupine (PG) na atomu dušika, u baznim ili kiselim uvjetima te zatim *O,N*-acilnoj migraciji (Shema 8). Migracija se odvija u otapalu uz dodatak baze na sobnoj temperaturi te u konačnici nastaje alkohol (**IX**), koji se može oksidirati u diketon (**X**).^{37,38}



Shema 8. Passerinijeva reakcija i PADAM postmodifikacija Passerinijevog produkta.

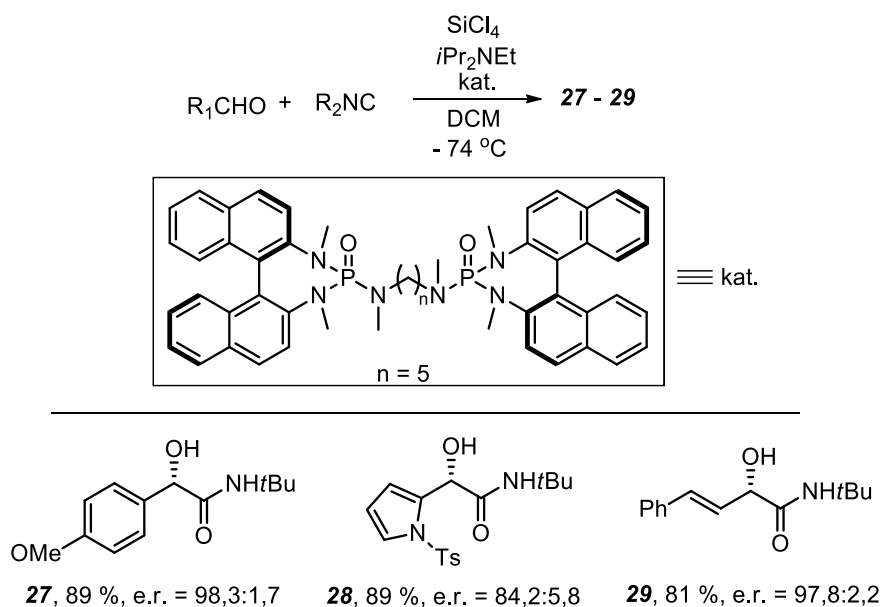
Drugi primjer sinteze Passerinijevih produkata te PADAM postmodifikacije prikazan je na shemi 9.³⁹ Autori su u prvom koraku pripravili Passerinijeve produkte **24a-d** u iskorištenjima od 65 % do 95 %. Nakon toga je provedena PADAM postmodifikacija pri čemu su pripremljeni α -hidroksi spojevi **25a-d** u iskorištenjima od 59 % - 90 %. Oksidacija je provedena na jednom primjeru i spoj **26** izoliran je u 91 %-tnom iskorištenju.



Shema 9. Priprema Passerinijevih produkata **24a-d** i PADAM postmodifikacija. Produkti **24** – **26** prikazani su u izoliranim iskorištenjima te s različitim R_1 , R_2 i R_3 supstituentima.

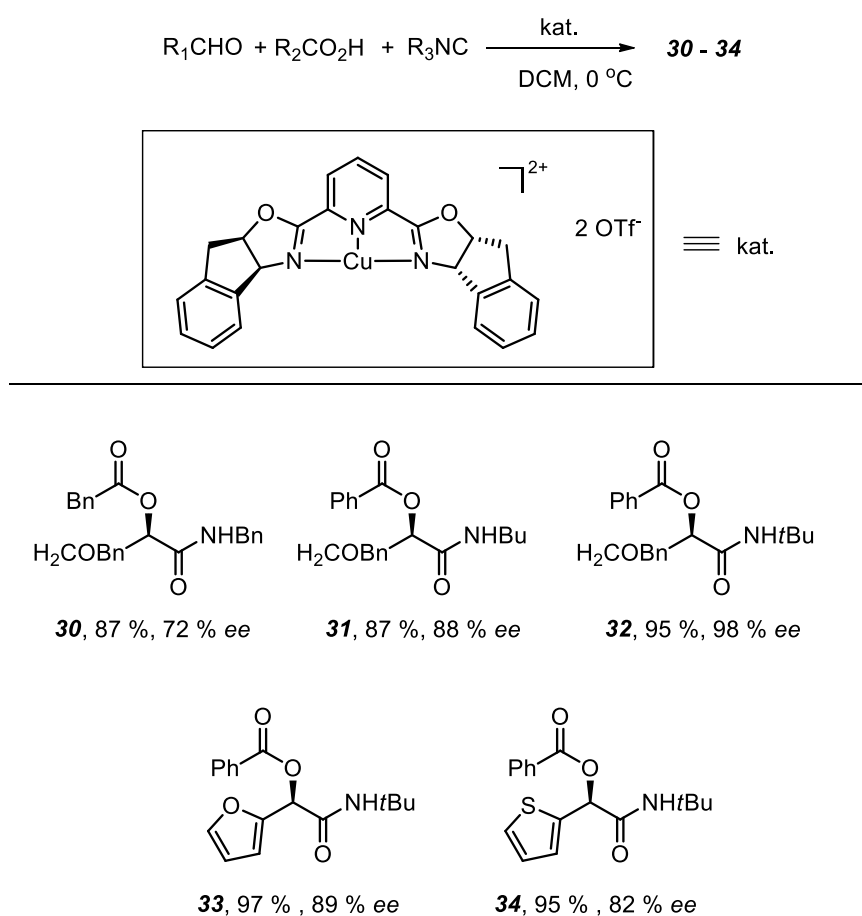
Budući da je nastajanje kiralnog centra rezultat Passerinijeve reakcije, puno napora se ulaže u razvoj stereoselektivnih verzija Passerinijeve reakcije. Dosadašnja istraživanja su pokazala da na diastereoselektivnost Passerinijeve reakcije najveći utjecaj ima karbonilna komponenta. Međutim, razvoj enantioselektivne Passerinijeve reakcije je otežan zbog složenog reakcijskog mehanizma, poteškoća u kemoselektivnoj aktivaciji karbonila te inhibicije katalizatora produktom. Kod katalize Passerinijeve reakcije metalnim kompleksom može doći do koordinacije izocijanida s metalom, što dovodi do drugačijeg reakcijskog mehanizma izocijanida. Unatoč tome, do sada je razvijeno nekoliko primjera enantioselektivne Passerinijeve reakcije. Godine 2003. Denmark je opisao prvi primjer enantioselektivne α -adicije izocijanida na aldehid upotrebom SiCl_4 i kiralnog fosforamidnog liganda, te je nakon hidrolize nastao α -hidroksikarboksiamid (**27** – **29**) (Tablica 1).⁴⁰ Spojevi su izolirani u vrlo visokom iskorištenju do 89 % te u velikim enantiomernim omjerima (e.r.; engl. *enantiomeric ratio*). Navedeni primjer smatra se prvom enantioselektivnom dvokomponentnom Passerinijevom reakcijom.

Tablica 1. Enantioselektivna dvokomponentna Passerinijeva reakcija. Kiralni katalizator označen je kraticom kat.. Za produkte **27** – **29** prikazana su iskorištenja te enantiomerni omjeri.



Schreiber i suradnici opisali su da tridentatni Cu(II) – PyBOX kompleks katalizira Passerinijevu reakciju (Tablica 2).⁴⁰ Alifatski i aromatski izocijanidi pokazali se se kao dobre komponente u reakciji, pri čemu je *tert*-butilni izocijanid dao najbolje rezultate. Spojevi **30** – **34** izolirani su u visokim iskorištenjima i visokim *ee* vrijednostima.

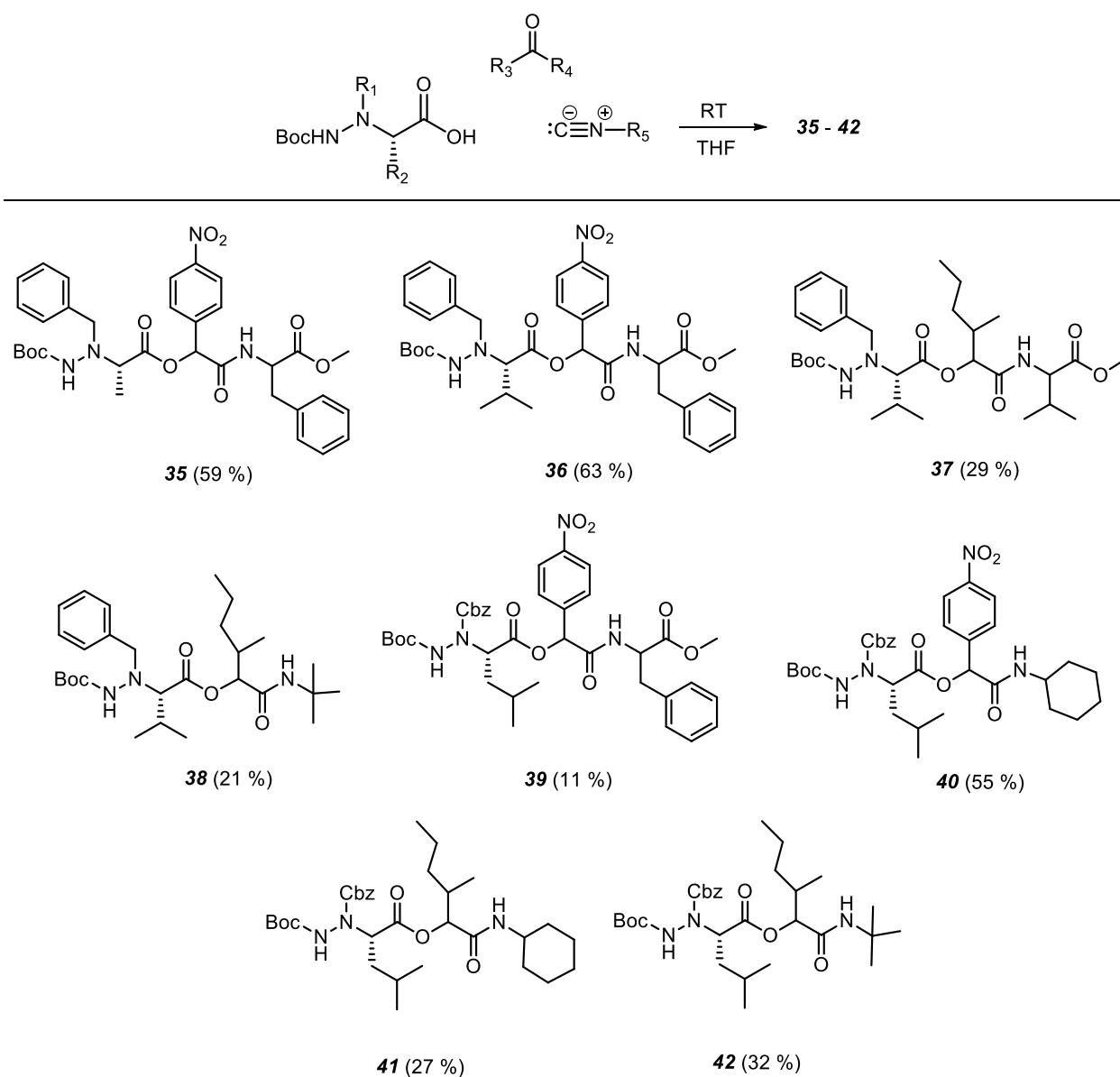
Tablica 2. Passerinijeva reakcija katalizirana kompleksom bakra, koji je označen kraticom kat.. Produkti **30** – **34** prikazani su sa izoliranim iskorištenjima te enantiomernim viškovima.



Osim pripreve Passerinijevih produkata klasičnom reakcijom između aldehida, karboksilne kiseline i izocijanida, moguće je provesti Passerinijevu reakciju zamjenom karboksilne komponente nekom funkcionaliziranom kiselinom, čime se otvara mogućnost pripreve nove klase spojeva i/ili zanimljivih postkondenzacijskih modifikacija. Zamjenom α -aminokiselne s α -hidrazino kiselinama u Passerinijevoj reakciji dobivena je nova klasa peptidomimetika, hidrazino depsipeptidi. Pripravljena je serija peptidomimetika **35** – **42** Passerinijevom reakcijom (Tablica 3),³⁵ u kojoj su korištene Boc i Cbz zaštićene hidrazino

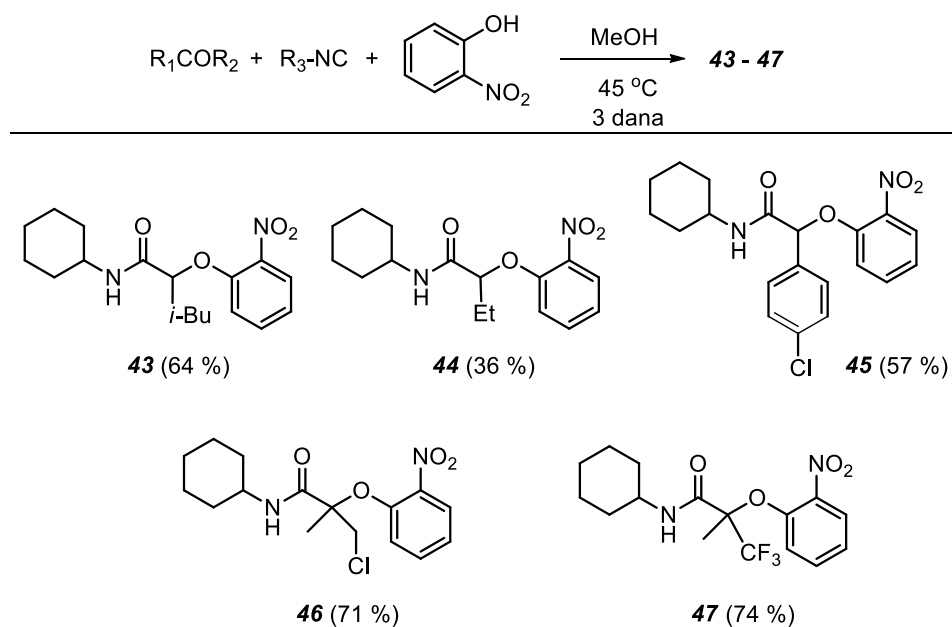
kiseline u kombinaciji s komercijalno dostupnim ili pripremljenim aldehidima i izocijanidima. Spojevi su izolirani u dobrim iskorištenjima do 63 %, a iskorištenje je ovisilo o kombinaciji korištenih komponenti.

Tablica 3. Priprava hidrazino peptidomimetika **35** – **42** Passerinijevom reakcijom. Produkti su pripremljeni iz *N*-zaštićenih hidrazino karboksilnih kiselina te aldehida/ketona i izocijanida i prikazani u izoliranim iskorištenjima. Oznake Boc i Cbz označavaju zaštitne skupine za amino kraj.



Osim upotrebe funkcionalizirane karboksilne komponente, sintetizirani su spojevi u kojima je kao karboksilna komponenta korišten funkcionalizirani alkohol. Naime, alkoholi su dovoljno kiseli i mogu aktivirati karbonilnu komponentu za nukleofilni napad izocijanida, a uz to mogu stvarati i dodatnu vodikovu vezu preko hidroksilne skupine. Skupina znanstvenika predvođena El-Käimom provela je Passerinijevu reakciju upotrebom *o*-nitrofenola (Tablica 4).^{41,42,43} Iako je poznato da ketoni reagiraju puno sporije od aldehida, upravo su ketoni dali najbolja iskorištenja od 71 % i 74 % uz cikloheksilni izocijanid (**46** i **47**).

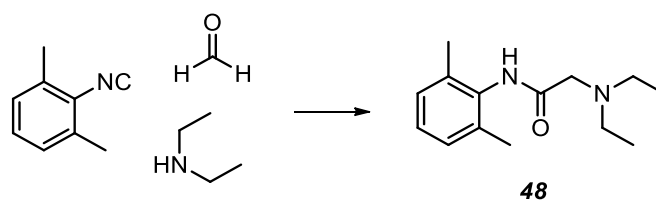
Tablica 4. Sinteza spojeva **43** – **47** neklasičnom Passerinijevom reakcijom iz *o*-nitrofenola, kao karboksilnom komponentom. Produkti su prikazani u izoliranim iskorištenjima.



Provođenjem Passerinijeve reakcije s alkoholom, pokazano je da se karboksilna komponenta može uspješno zamjeniti nekom drugom komponentom. Do danas je razvijeno nekoliko metoda zamjene karboksilne komponente, a neke od njih su upotreba *N*-hidroksisukcinimida,⁴⁴ silanola⁴⁵ ili sulfinske kiseline.⁴⁶

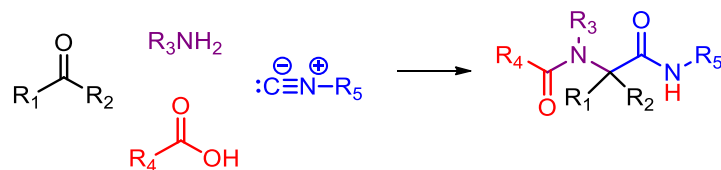
2.1.1.2. Ugijeva reakcija

Druga najviše korištena IVKR je Ugijeva reakcija, koja je otkrivena 1959. godine u laboratoriju njemačkog znanstvenika Ivara Karla Ugija, prema kojem je i dobila ime.⁵ Reakciju je još 1921. godine otkrio Mario Passerini, ali kako nije bio siguran što je dobio i da li je moguće provesti reakciju s četiri komponente, posvetio se radu na Passerinijevoj reakciji. Proučavajući njegove radove, Karl Ugi je ponovio i doradio reakciju te ju primijenio u sintezi njemu zanimljivih spojeva. Tako je reakcija upotrebljena za sinteza ksilocaina (**48**), važnog lokalnog anestetika, u jednom koraku iz 2,6-dimetilfenilizocijanida, formaldehida i dietilamina (Shema 10).³³ Nakon toga razvijen je veliki broj analoga ovog anestetika koji su pronašli komercijalnu primjenu.



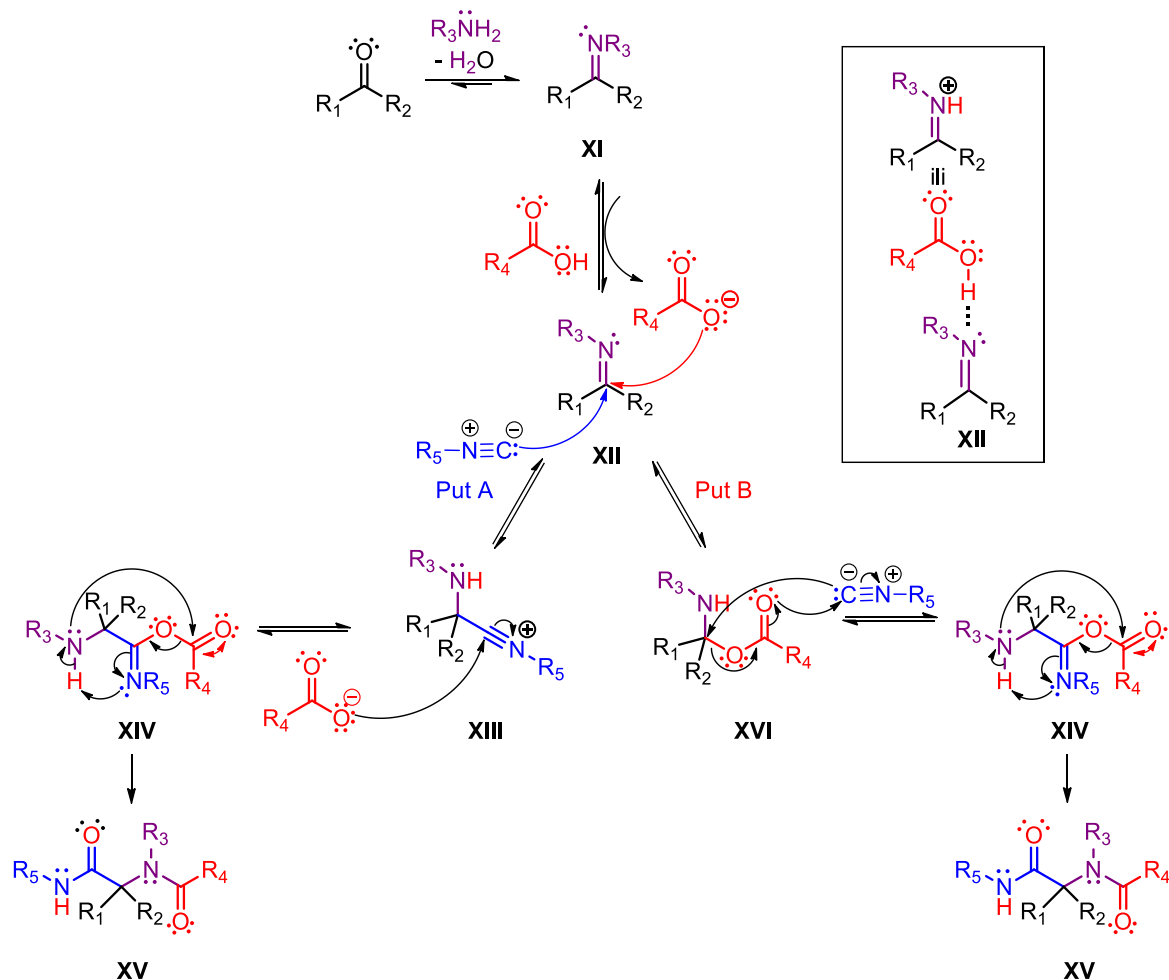
Shema 10. Sinteza ksilocaina trokomponentnom Ugijevom reakcijom.

Za razliku od Passerinijeve reakcije, Ugijeva reakcija je četvorokomponentna, tj. sudjeluju karbonilna, amino, karboksilna i izocijanidna komponenta te se reakcija često obilježava kao Ugi-4-CR (eng, *Ugi-4-component reaction*) (Shema 11).⁵ α -Acilamino amidni produkt nastaje u jednom koraku. Reakcija se odvija u polarnom protonskom otapalu, poput alkohola male molarne mase (metanol, etanol, trifluoretanol), ali mogu se koristiti i aprotična otapala poput DMF-a, kloroforma, DCM-a, THF-a, dioksana.³³ Iako je u reakciji dopušten veliki broj strukturno različitih komponenti, ipak postoje neka ograničenja. Tako se amonijak kao amino komponenta u Ugijevoj reakciji uglavnom ne koristi, jer se dobivaju vrlo mala iskorištenja, što je posljedica nastajanja nestabilnih Schiffovih baza iz amonijaka i odgovarajućih aldehida.⁴⁷ Osim toga, pokazalo se da alifatski ketoni daju nešto niže iskorištenje te se reakcija odvija sporije, dok arilni ketoni nisu dovoljno elektrofilni kako bi djelovali kao karbonilna komponenta.⁴⁸



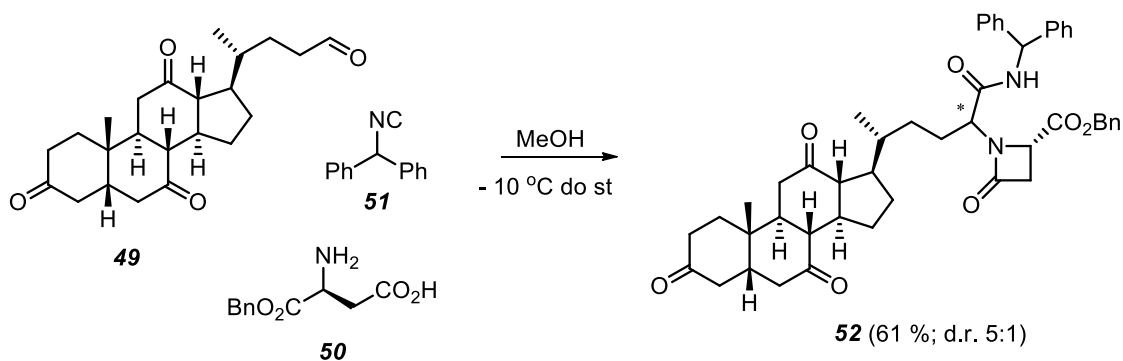
Shema 11. Nastajanje α -acilamino amida četvorokomponentnom Ugijevom reakcijom.

Mehanizam Ugijeve reakcije detaljno se proučava od samih početaka i trenutno prihvaćeni reakcijski put potvrđen eksperimentalnim i računalnim pristupom prikazan je na Shemi 12.⁴⁹⁻⁵¹ U prvom koraku, reakcijom između karbonilne i amino komponente, nastaje imin **XI**, pri čemu je ravnoteža reakcije pomaknuta na stranu nastajanja imina (Shema 12). Nakon toga slijedi aktivacija imina koja se može odvijati protoniranjem ili formiranjem vodikovih veza s karboksilnom komponentom (**XII**). Dodatno, elektrofilnost ugljikova atoma imina može se povećati i dodatkom Lewisove kiseline koja koordinira atom dušika.⁴² Aktivirani imin **XII** može slijediti dva puta – put A i put B. Ako se reakcija odvija putem A, adicijom izocijanida na aktivirani imin nastaje nitrilijev ion (**XIII**) na kojega se adira anion karboksilne komponente i nastaje imidat **XIV**. U zadnjem koraku dolazi do Mummmove pregradnje i nastaje produkt **XV** i taj korak je ireverzibilan. Ako aktivirani imin slijedi put B, tada se na imin adira anion karboksilne komponente i nastaje hemiaminal **XVI**. Nakon toga dolazi do nukleofilnog napada izocijanida na ugljikov atom hemiaminala i nastaje imidat **XIV**, koji se Mummovom pregradnjom prevodi u produkt **XV**. Predkondenzacija karbonilne i amino komponente vodi do boljeg iskorištenja produkta, jer je veća vjerojatnost da je sva količina aldehida i amina izreagirala i imin zaista nastao. Također, provođenje reakcije na sobnoj ili sniženoj temperaturi daje bolje rezultate, jer je sama Ugijeva reakcija egzotermna.³³ Reakcija se odvija uglavnom uz slabu stereokontrolu, a produkti se izoliraju u obliku racemata.¹²



Shema 12. Mehanizam Ugijeve reakcije.

Ugijeva reakcija se u organskoj sintezi primjenjuje više nego Passerinijeva reakcija, s obzirom na to da je moguće kombinirati četiri komponente i time dobiti strukturno složeniji produkt. Karl Ugi i suradnici opisali su upotrebu Ugijeve reakcije u sintezi steroida 1995. godine, pri čemu su pripravili steroidni β -laktam **52** iz dehidrokolik aldehyda **49** (Shema 13).⁵² Ideja za ovu sintezu došla je izolacijom prirodnog steroida s β -laktamskim motivom, fakistermina A, izoliranog iz biljke *Pachysandra terminalis*. Sinteza je uspješno provedena u 61%-tnom iskorištenju, a produkt je izoliran kao smjesa diastereomera u omjeru 5:1.

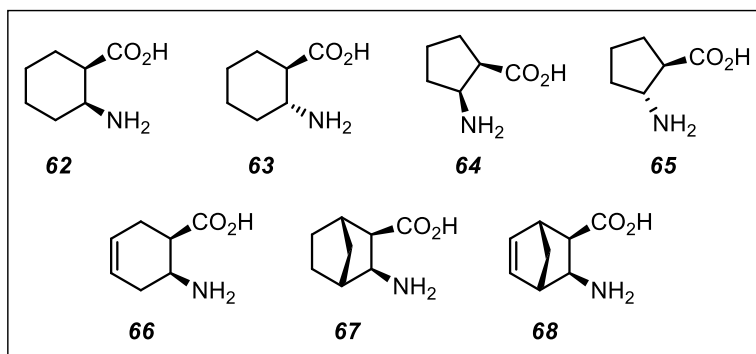
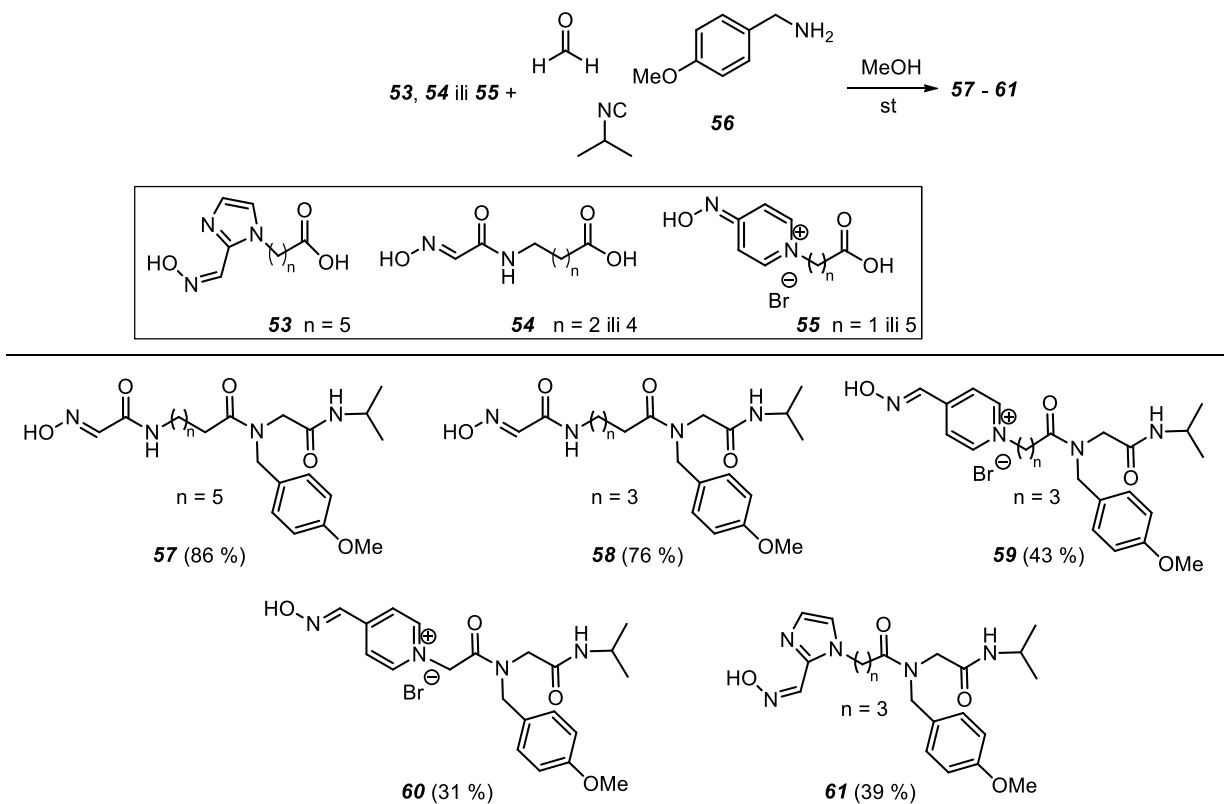


Shema 13. Sinteza steroidnog β -laktama **52** Ugijevom reakcijom. Produkt je prikazan u izoliranom iskorištenju te dijastereomernom omjeru.

Ugijeva reakcija korištena je i u sintezi reaktivatora inhibirane acetilkolinesteraze (AChE), serinske hidrolaze koja se može inhibirati fosforilacijom bočnog ogranka serina u aktivnom mjestu. De Bruijn i suradnici su pripravili spojeve **57** – **61** (Tablica 5) upotrebom Ugijeve reakcije.⁵³ Spojevi su izolirani u dobrim do odličnim iskorištenjima (31 % - 86 %), a testovi provedeni na AChE su pokazali ovisnost strukture i aktivnosti dobivenih spojeva, pri čemu su spojevi **57** i **58** pokazali odličnu reaktivacijsku aktivnost.

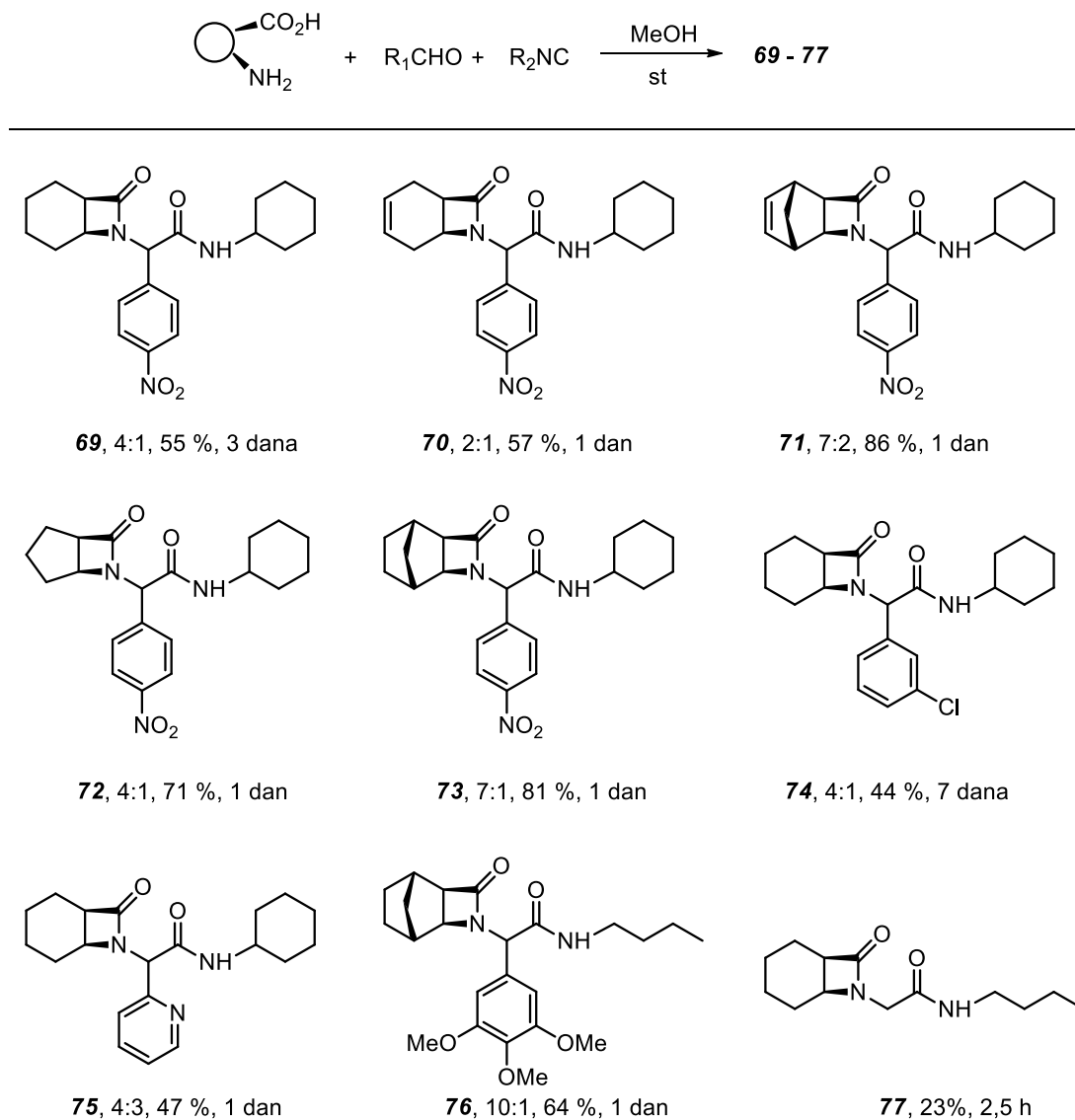
Ugijeva reakcija se, osim upotrebe četiri komponente, može odvijati i upotrebom tri komponente pri čemu je jedna komponenta bifunkcionalna (Ugi-4C-3CR, engl. *Ugi-four center-3-component reaction*).⁵⁴⁻⁵⁶ Gedey i suradnici proveli su sintezu β -laktamskih derivata Ugijevom reakcijom, koristeći racemične cikličke β -amino kiseline **62** – **68** kao bifunkcionalne reagense (Slika 8). Kada je u reakciji korištena *trans*-2-aminocikloheksan- (**63**) ili *trans*-2-aminociklopentan karboksilna kiselina (**65**) u kombinaciji s *p*-nitrobenzaldehydom i cikloheksilnim izocijanidom u metanolu, produkt Ugijeve reakcije nije detektiran. Upotrebom ostalih bifunkcionalnih komponenti (**62**, **64**, **66**, **67**, **68**) Ugijevi produkti izolirani su u dobrim do odličnim iskorištenjima (23 % – 86 %) kao smjesa dva dijastereoizomera (Tablica 6).

Tablica 5. Sinteza Ugijevih spojeva **57** – **61** za reaktivaciju inhibirane AChE. Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju te s različitom duljinom alkilne razmaknice (*n*).



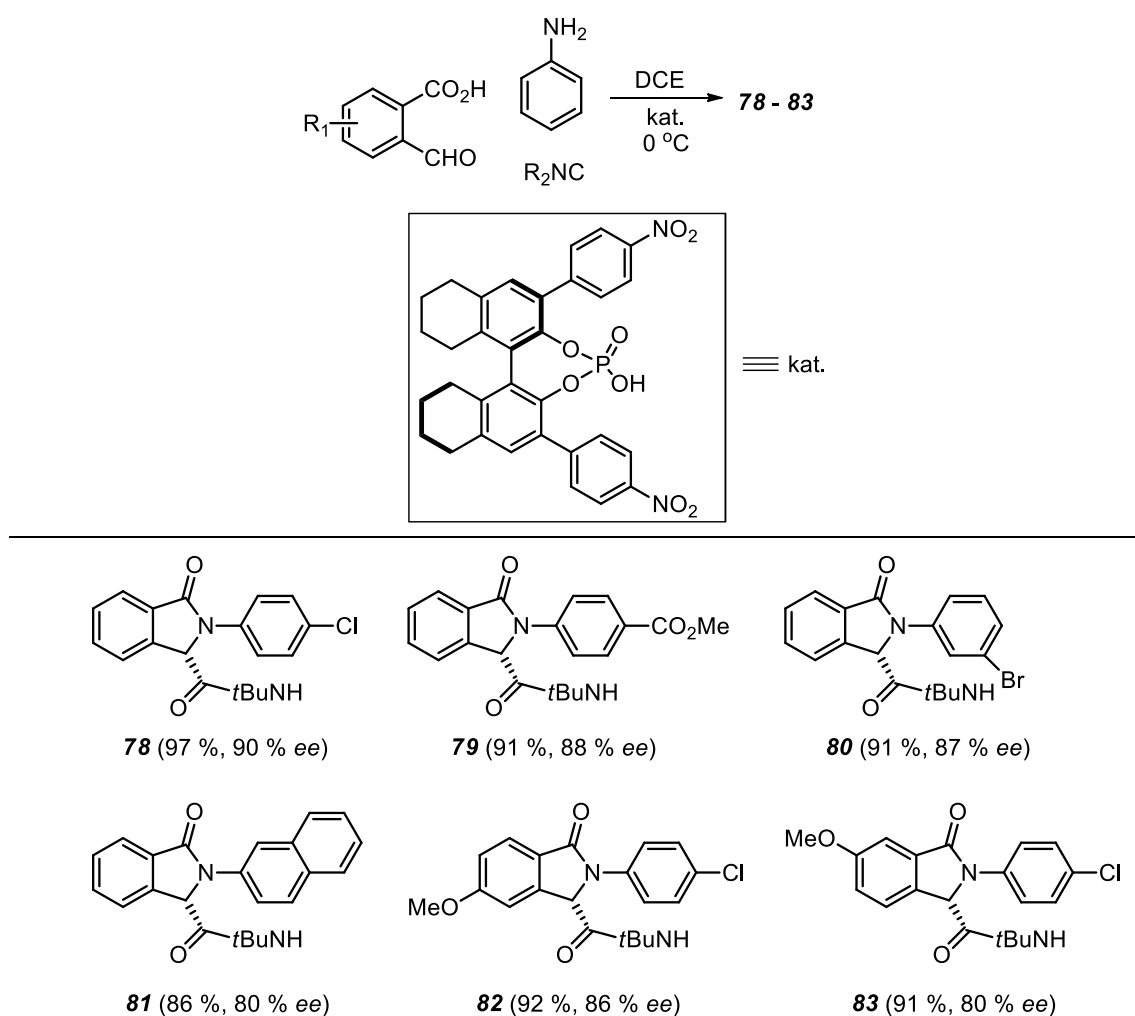
Slika 8. Bifunkcionalni spojevi za pripremu β -laktamskih derivata **69** – **77** Ugijevom reakcijom.

Tablica 6. Priprava β -laktamskih derivata Ugijevom reakcijom. Produkti **69** – **77** prikazani su u izoliranom iskorištenju, vremenu potrebnim za odvijanje reakcije te izoliranom dijastereomernom omjeru.



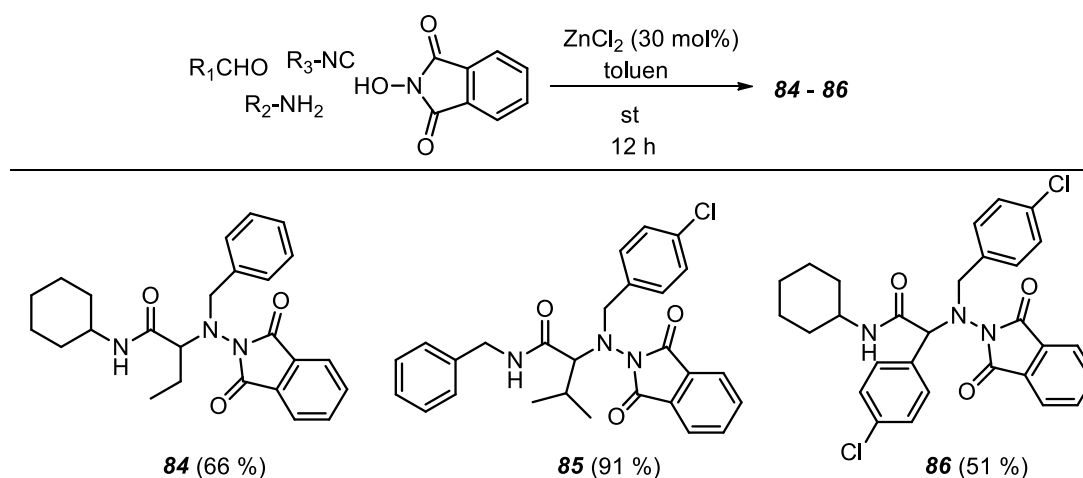
Razvoj enantioselektivnih Ugijevih reakcija bio je otežan iz istog razloga kao i za Passerinijevu reakciju (poglavlje 2.1.1.1). Proteklih godina intenzivno se radilo na razvoju asimetričnih Ugijevih reakcija, a sama tema još uvijek zaokuplja pozornost znanstvenika.⁵⁷ Wang i suradnici⁴⁰ proveli su Ugi-4C-3CR kataliziranu s kiralnim fosforom katalizatorom te su priredili šest produkata (Tablica 7). Spojevi **78** – **83** izolirani su u visokim iskorištenjima do 97 % te u visokim enantiomernim vrijednostima (80 % - 90 % *ee*).

Tablica 7. Enantioselektivna Ugijeva reakcija katalizirana kiralnom fosfornom kiselinom (označeno kraticom kat.). Produkti **78** – **83** prikazani su u izoliranom iskorištenju te enantiomernom višku.

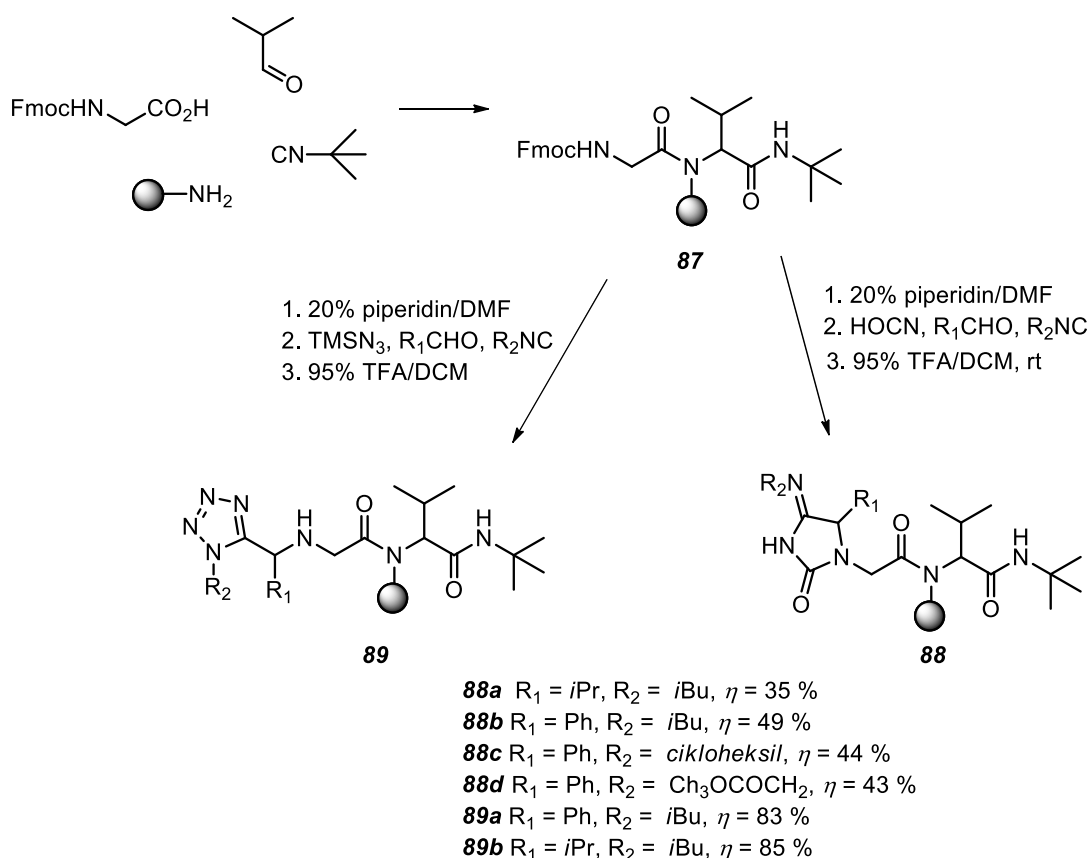


Osim klasične Ugijeve reakcije, moguće je provesti neklasičnu Ugijevu reakciju zamjenom karboksilne komponente, isto kao i u neklasičnoj Passerinijevoj reakciji. Neklasična Ugijeva reakcija uspješno je provedena zamjenom karboksilne komponente s *N*-hidroksiftaliimidom (Tablica 8). Produkti **84** – **86** uspješno su izolirani u dobrim do odličnim iskorištenjima, čime je pokazano da je moguće uspješno provesti i Ugijevu reakciju zamjenom karboksilne komponente.⁵⁸ Neklasične Ugijeve reakcije provedene su i upotrebom *o*-nitrofenola⁴³ te tiola.⁵⁹

Tablica 8. Neklasična Ugijeva reakcija s *N*-hidroksiftaliimidom, kao karboksilnom komponentom. Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju.



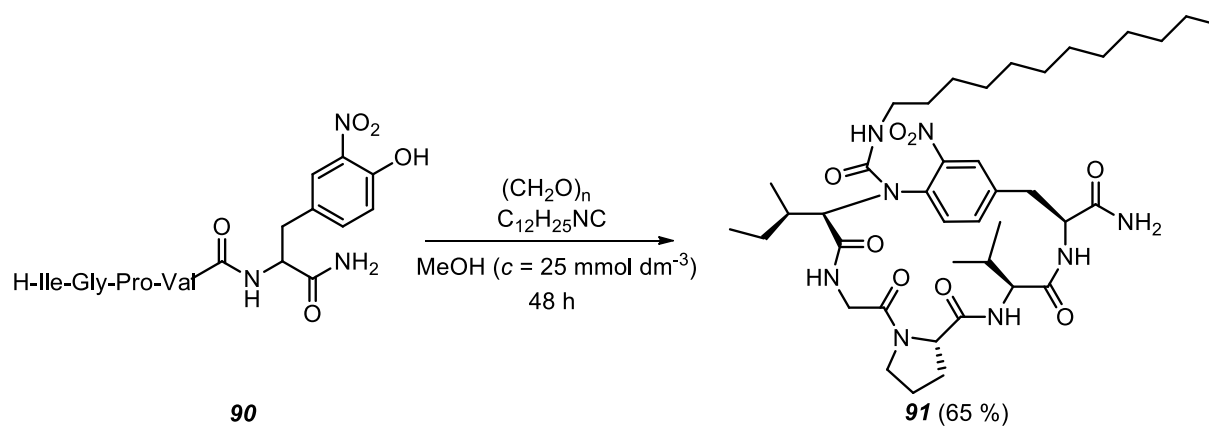
Većina VKR reakcija odvija se u otopini, međutim, Andrade i suradnici proveli su pripremu hidantoinimida (**88**) i tetrazola (**89**) Ugijevom reakcijom na krutom nosaču (Shema 14).²¹ Spojevi **88a** – **88d** dobiveni su u dobrim iskorištenjima (35 % - 49 %), koja su ovisila o supstituentima na aldehidnoj i izocijanidnoj komponenti, dok su **89a** i **89b** dobiveni u odličnim iskorištenjima od 83 % i 85 %, za svaki spoj zasebno. Ovim primjerom pokazano je kako se Ugijeva reakcija na krutom nosaču može koristiti s jednakom efikasnošću kao i u otopini.^{60,61}



Shema 14. Sinteza hidantoinimida **88** i tetrazola **89** na krutom nosaču Ugijevom reakcijom.

Oznakama R₁ i R₂ označeni su različiti supstituenti, a produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju. Oznaka Fmoc označava zaštitnu skupinu za amino kraj.

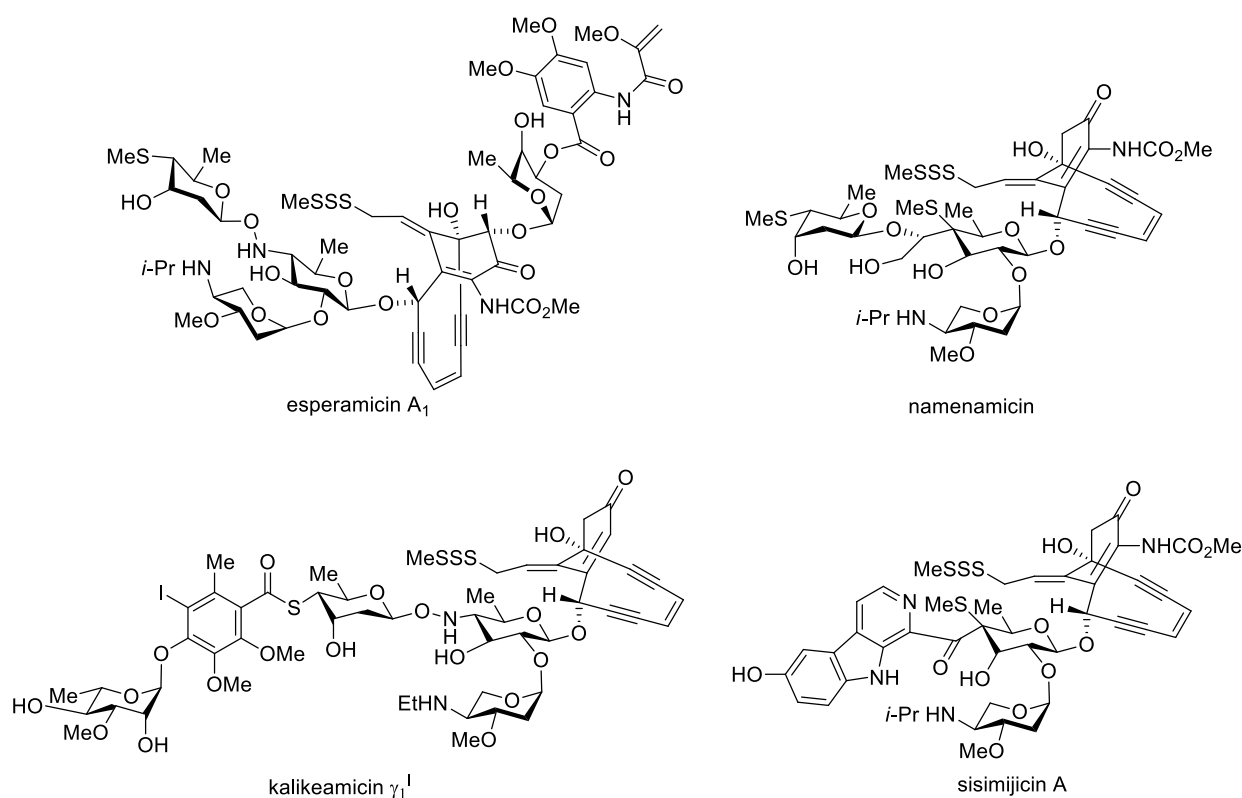
Pripravljene Ugijeve produkte moguće je koristiti kao reagense u drugim reakcijama ili provesti postkondenzacijske modifikacije kako bi se pripravili još složeniji spojevi ili kako bi se postigla uređenija struktura. Najčešća postmodifikacija je priprava cikličkih spojeva, jer se time postiže uređenija i kruća struktura, a ciklički spojevi imaju bolja farmakološka svojstva u odnosu na acikličke, tj. postiže se struktura koja omogućava bolju interakciju s aktivnim mjestom enzima ili lakši prolazak kroz membranu.^{5,62,63} Također, moguće je provesti Ugijevu reakciju s bifunkcionalnim spojem pri čemu se istovremeno odvija ciklizacija, a time smanjuje broj reakcijskih koraka. Znanstvenici koji su napravili najviše u ovom području su Rivera i Wessjohann. U jednom od radova,⁶³ autori su pripravili *N*-aril premoštene cikličke lipopeptide Ugijevom makrociklizacijom, a jedan od dobivenih produkata prikazan je na shemi 15. Produkt **91** izoliran je u 65 %-tnom iskorištenju.



Shema 15. Sinteza *N*-aril premoštenog cikličkog lipopeptida Ugijevom makrociklizacijom. *p*-nitrofenilni dio spoja **90** djeluje kao karboksilna komponentna za neklasičnu Ugijevu reakciju.

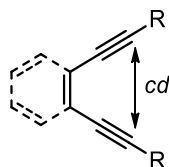
2.2. SPOJEVI S ENDIINSKIM MOTIVOM

Priroda je oduvijek bila i bit će izvor inspiracije za znanstvenike različitih područja. Upravo u svrhu razumjevanja prirode i mehanizama koji se odvijaju u prirodi i omogućavaju život kakvog poznajemo, znanstvenici su od početka razvoja znanosti započeli izolaciju spojeva iz prirodnih izvora te istraživanje njihove strukture, aktivnosti i moguće primjene u svakodnevnom životu. Godine 1968. iz mikroorganizma *Streptomices* izoliran je deveteročlani ciklički spoj trivijalnog imena auromomicin.¹³ Nakon toga slijedile su izolacije različitih spojeva iz različitih mikroorganizama (Slika 9), a svi su pokazivali biološku aktivnost – antibakterijsku i antitumorsku, ali se točan mehanizam djelovanja nije znao.



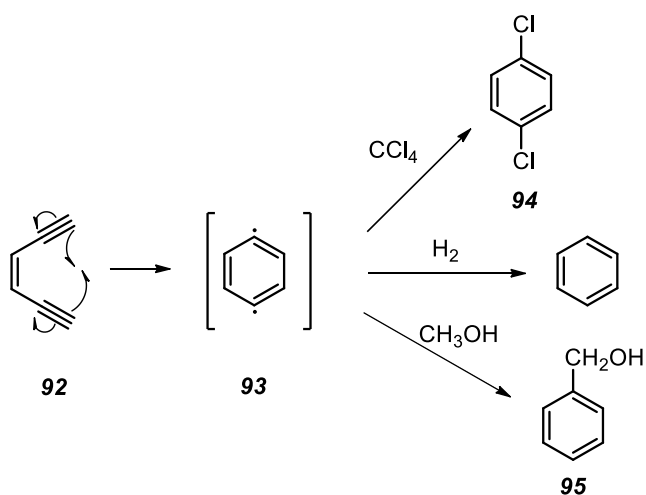
Slika 9. Struktura izoliranih prirodnih endiinskih spojeva s biološkom aktivnošću.

Proučavajući literaturu i čitajući o izolaciji gore navedenih spojeva te njihovoj biološkoj aktivnosti, godine 1972. Bergman je uočio da svi do tada izolirani spojevi sadrže jedan zajednički motiv – dvije acetilenske skupine (dvije trostruke veze) u konjugaciji s dvostrukom vezom.⁶⁴ Takav motiv nazvan je endiinski motiv (Slika 10). Dvostruka veza može potjecati iz alifatskog ili aromatskog dijela molekule.



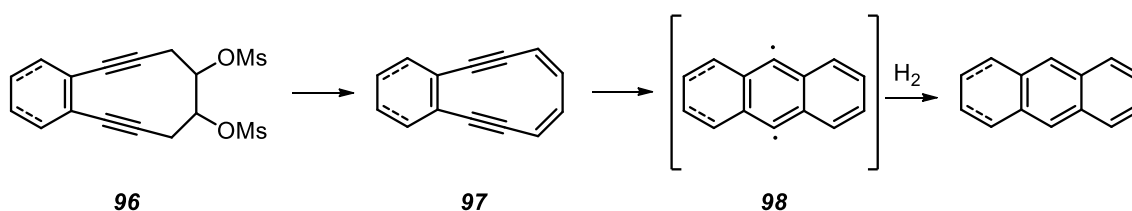
Slika 10. Struktura endiinskog motiva. *cd* označava udaljenost između dva ugljikova atoma u susjednim acetilenskim skupinama.

S obzirom da je biodostupnost izoliranih spojeva vrlo mala, a za istraživanje njihova mehanizma bila je potrebna veća količina spoja, Bergman je odlučio pripremiti navedeni motiv u laboratoriju i provesti na takvom spoju istraživanje. Pripravio je (*Z*)-heks-3-en-1,5-diin (**92**) te je proveo termokemijsku analizu uz dodatak otapala ili plina (Shema 16). Upotrebom donora vodika izolirao je benzen te je na temelju toga zaključio da je jedini mogući međuprodukt u reakciji diradikal benzena (**93**).⁶⁴ Kako bi potvrdio svoj zaključak, upotrijebio je kao otapalo tetraklorugljik i metanol. Zagrijavanjem u tetraklorugljiku, izolirao je 1,4-diklorbenzen (**94**), a upotrebom metanola, fenilmetanol (**95**). Poznato je da metanol može reagirati preko radikalskog i ionskog mehanizma, ali kako je u reakciji izoliran fenilmetanol, Bergman je zaključio da metanol reagira preko radikalskog mehanizma s diradikalom benzena i da je on jedini mogući međuprodukt u reakciji. Ovakav tip ciklizacije nazvan je Bergmanova ciklizacija.



Shema 16. Prikaz Bergmanove ciklizacije i detekcija međuprodukta **93**.

Osim Bergmana, zanimanje za spojeve s endiinskim motivom, pokazali su iste godine Masamune i suradnici.⁶⁴ Oni su koristili dimezilat **96** (Shema 17) u kojem je dvostruka veza bila dio benzenskog prstena ili cikloheksena, te su kroz tri koraka dobili tetrahidroantracen ili antracen. Izolacijom takvog produkta zaključili su da je jedini mogući međuprodukt u reakciji bio diradikal **98** i time potvrdili Bergmanovu pretpostavku.

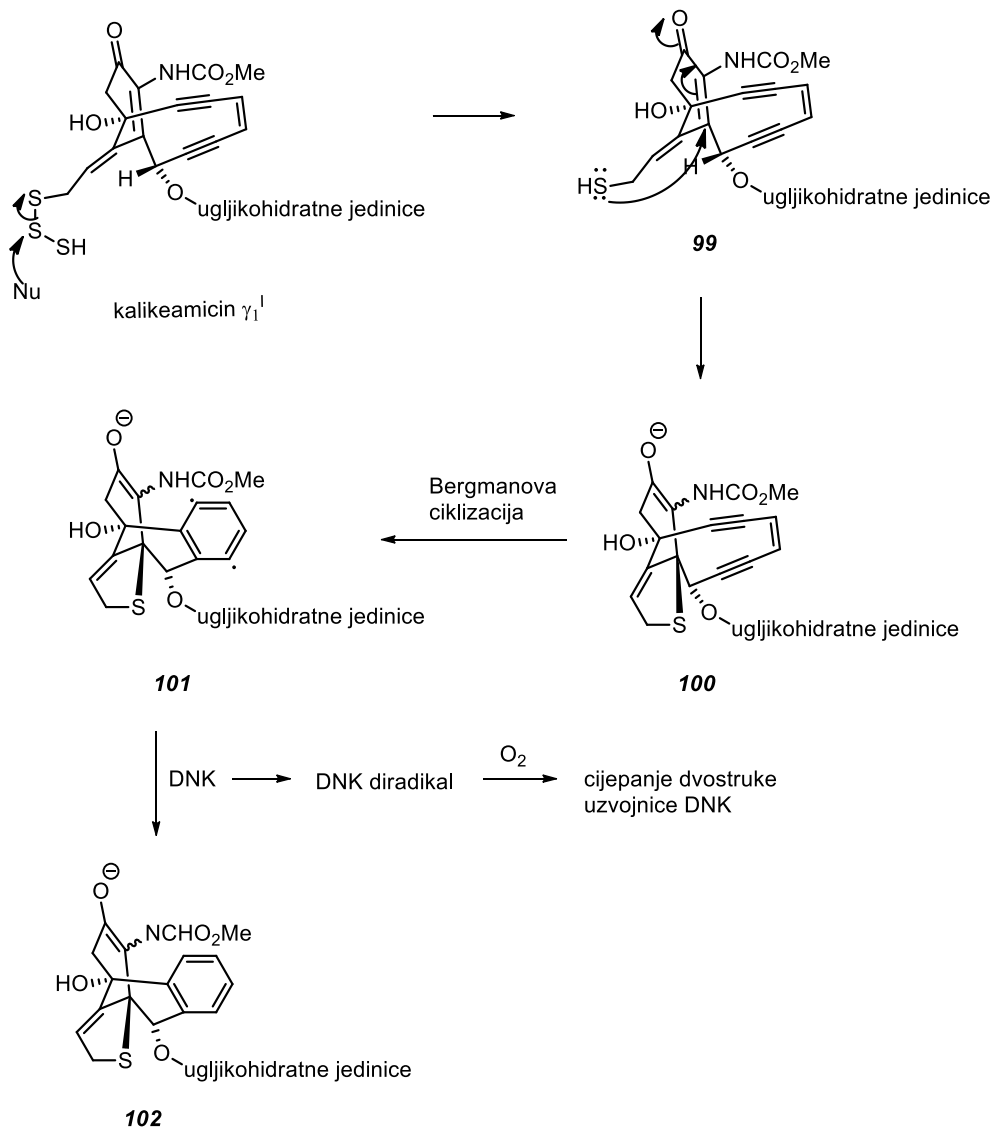


Shema 17. Bergmanova ciklizacija dimezilata **96**.

Kasnije je ustanovljeno da spojevi koji prirodno sadrže enidinski motiv cikliziraju pri fiziološkoj temperaturi, dok sintetski spojevi s endiinskim motivom cikliziraju pri povišenoj temperaturi. Osim temperature, na uspješnu ciklizaciju utječu još koncentracija donora vodikovih atoma, priroda supstituenata vezanih na endiinsku molekulu te udaljenost između dviju acetilenskih skupina. Nicolaou i suradnici¹⁴ povezali su *cd* udaljenost (Slika 10) s nastajanjem Bergmanovog produkta i ustanovili da spojevi koji imaju *cd* vrijednost manju od 3,20 Å su vrlo nestabilni (deveteročlani i neki deseteročlani prstenovi), spojevi koji imaju *cd* udaljenost 3,20 – 3,31 Å spontano cikliziraju pri sobnoj temperaturi, dok spojevi koji imaju *cd* > 3,31 Å cikliziraju pri povišenoj temperaturi. Osim temperaturno potpomognute ciklizacije, moguća je i fotokemijska ciklizacija, jer su dvostruka i trostruke veze endiinskog motiva visoko fotoreaktivne.⁶⁵⁻⁶⁷

Bergmanova i Masamunova istraživanja dovela su do razjašnjenja mehanizma djelovanja prirodno izoliranih spojeva koji su sadržavali endiinski motiv, a time je ova reakcija dobila i na važnosti. Točan mehanizam djelovanja razjašnjen je izolacijom esperamicina A1 1985. godine i kalikeamicina γ_1' 1987. godine. Ustanovljeno je da prirodni endiinski spojevi posjeduju polisaharidni nosač, koji služi za prijenos molekule do malog utora DNK. Nakon vezanja u mali utor, dolazi do aktivacije napadom nukleofila (npr. glutaciona) koji cijepa disulfidne veze i stvara se tiol **99** (Shema 18). Slijedi kaskada reakcija koja dovodi do promjene konformacije molekule i stvara se prsten velike napetosti koji sadrži endiinski motiv (**100**).

Kako bi se smanjila napetost, dolazi do Bergmanove ciklizacije endiinskog motiva i stvara se visoko reaktivni 1,4-benzenski diradikal **101**, koji oduzima vodike sa šećernog djela DNK i uzrokuje pucanje dvostruke uzvojnice DNK, a time i apoptoze.⁶⁸



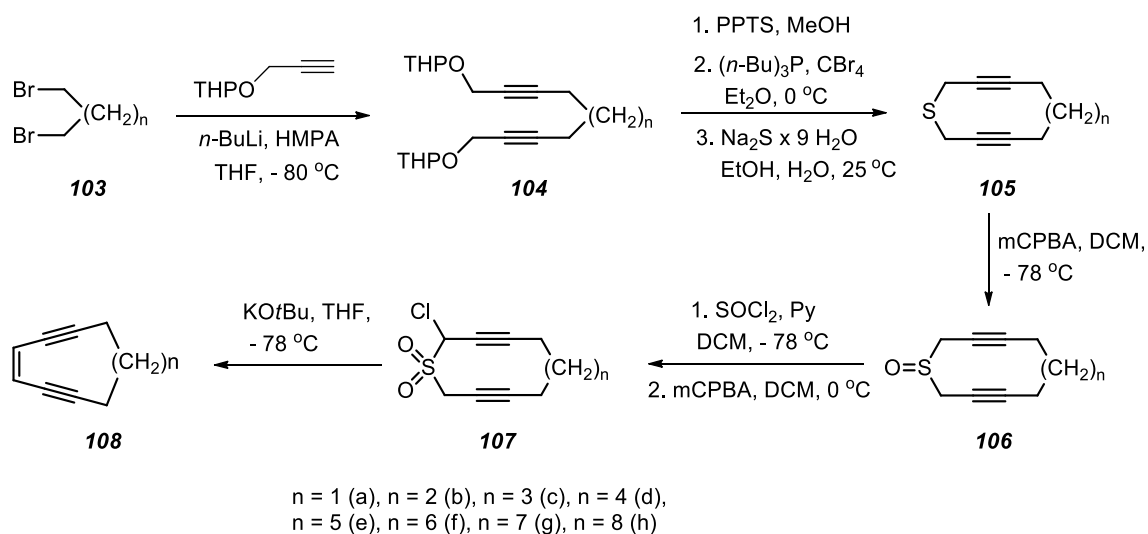
Shema 18. Mehanizam djelovanja kalikeamicina γ_1' .

Spojevi s endiinskim motivom, osim biološke primjene, koriste se i u kemiji materijala, asimetričnoj katalizi,¹⁹ kompleksiranju iona^{18,69} te kao kemosenzori.⁷⁰

2.2.1. Sintetski spojevi s endiinskim motivom

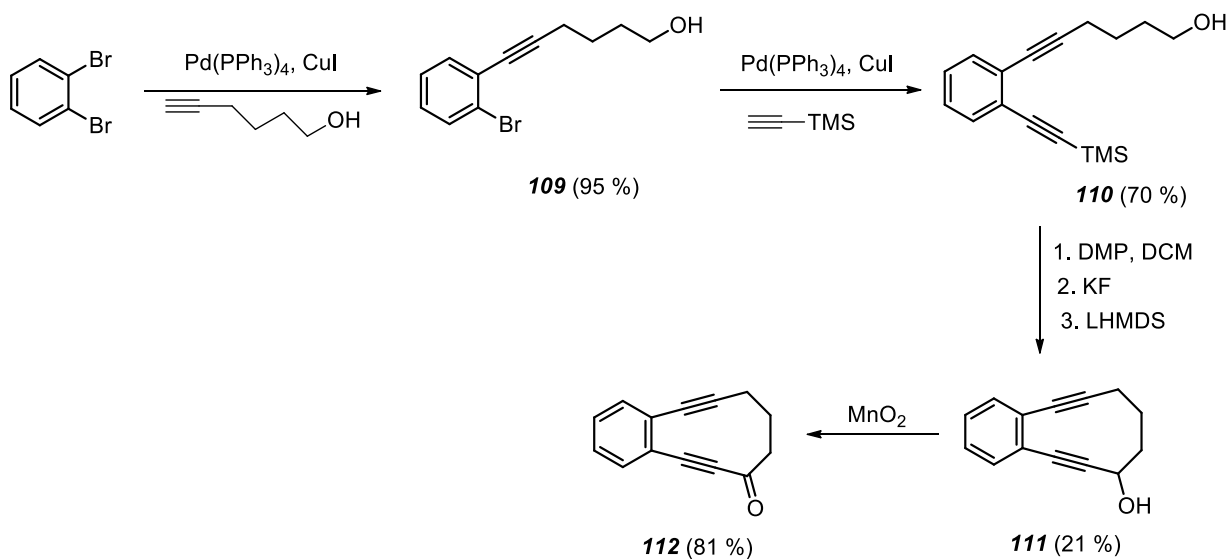
Izolacija spojeva iz bioloških uzoraka je zahtjevan posao, koji uključuje puno koraka tretiranja biološkog uzorka, a količina dobivenog spoja u konačnici je vrlo mala i nedostatna za različita istraživanja. Razlog male biodostupnosti je složeni mehanizam njihove sinteze koji je reguliran produktima koji se dobivaju regulacijom ~80 različitih gena.⁷¹ Osim toga, prirodni endiinski spojevi, iako imaju biološku aktivnost, zapravo su vrlo citotoksični i ne mogu se koristiti kao lijekovi. Zbog toga je veliki broj znanstvenika započeo s razvojem metodologije pripreme spojeva s endiinskim motivom i provođenja Bergmanove ciklizacije te pronalaženja najboljih uvjeta (temperatura, pH ili fotoaktivacija) za navedenu ciklizaciju.

Među prvima koji su započeli sintezu endiinskih spojeva, osim Bergmana i Masamuna, bili su Nicolaou i suradnici.¹⁴ Autori su kroz osam koraka proveli sintezu cikličkih endiinskih spojeva s različitom veličinom prstena ($n = 9 - 16$). Sinteza je započela upotrebom alkil dibromida **103** (Shema 19) koji je kroz dva koraka preveden u ciklički spoj **105** u iskorištenju 9 – 72 %, ovisno o duljini alkilnog lanca (n). Reakcijom supstitucije te dvjema uzastopnim reakcijama oksidacije pripremljen je klorsulfon **107** u iskorištenju 37 – 82 %. Produkt **108a** koji ima devet atoma u prstenu nije izoliran zbog nestabilnosti deveteročlanog endiinskog prstena, dok je produkt **108b** koji ima deset atoma u prstenu izoliran, ali je nestabilan pri sobnoj temperaturi i odmah podliježe Bergmanovoj ciklizaciji. Produkti **108c – 108h** koji sadrže 11 – 16 atoma u prstenu, uspješno su izolirani u iskorištenju od 32 – 52 %, ali je provođenje Bergmanove ciklizacije zahtijevalo povišenu temperaturu.



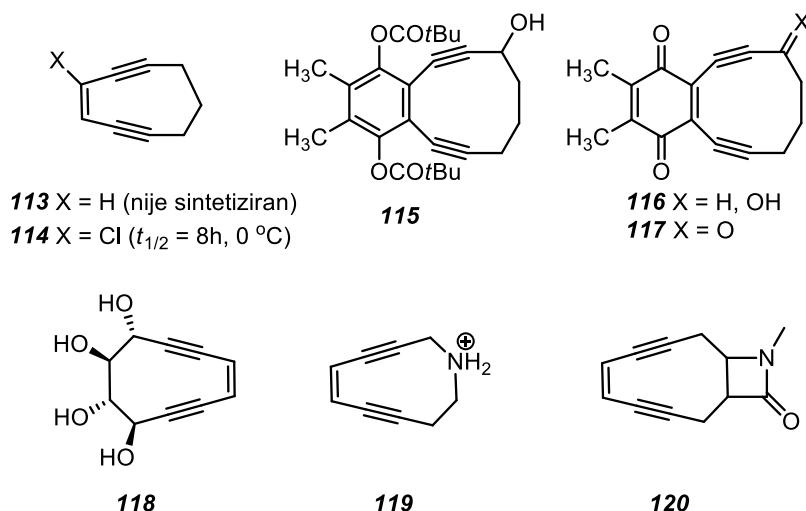
Shema 19. Sinteza cikličkih endiinskih spojeva **108** s različitom veličinom prstena (n).

Godinu dana kasnije Boger i Zhou⁷² proveli su sintezu cikličkog endiinskog alkohola **111** i aldehida **112** (Shema 20). Dvema uzastopnim Sonogashirinim reakcijam iz 1,2-dibrombenzena pripravljen je aciklički alkohol **110** u 70%-tnom iskorištenju. Nakon oksidacije uotrebom Dess-Martin perjodinana, pripravljen je ciklički alkohol **111** u iskorištenju od 21 %, a novom reakcijom oksidacije s manganovim dioksidom izoliran je ciklički aldehyd **112** u 81%-tnom iskorištenju. Ciklički spojevi s endiinskim motivom bili su stabilni pri $25\text{ }^\circ\text{C}$, dok se na temperaturama između $40\text{ }^\circ\text{C}$ – $80\text{ }^\circ\text{C}$ odvijala Bergmanova ciklizacija.



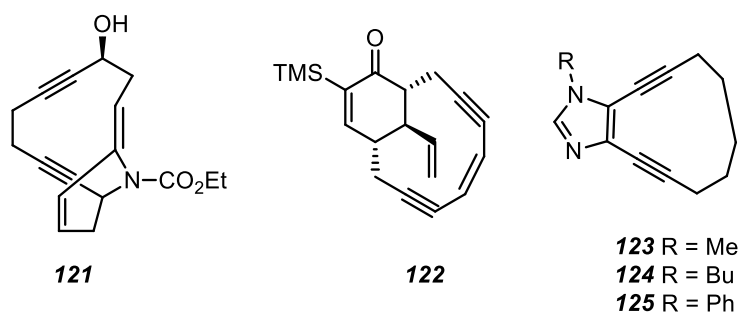
Shema 20. Priprava deseteročlanog alkohola **111** i aldehida **112** s endiinskim motivom.

Osim navedenih primjera, do danas su razvijene brojne metode priprave spojeva s endiinskim motivom,⁷³⁻⁷⁵ a struktura pripremljenih spojeva uglavnom je usmjerena na termičku reaktivnost i antitumorsku aktivnost, ali vrlo malo se zna o biološkom značaju termički stabilnih endiina. Zbog toga su razvojem sinteze pripremljeni spojevi s endiinskim motivom i različitom veličinom prstena te je ispitana njihova biološka stabilnost.⁷⁶ Dok ciklički 9-ero člani endiinski spoj **113** nije do danas opisan, spoj **114** imao je vrijeme poluživota od 8 sati na 0 °C (Slika 11). Spoj **115** bio je stabilan pri sobnoj i povišenoj temperaturi te pri pH = 7,4 i 37 °C nije uzrokovao cijepanje dvostruke uzvojnice DNK. Za razliku od spoja **115**, spojevi **116** i **117** su pri istim uvjetima, u reakciji Bergmanove ciklizacije, uzrokovali cijepanja dvostruke uzvojnice DNK. Spoj **118** pokazao je blagu toksičnost i inhibiciju rasta stanica. Ciklički 10-ero člani endiinski spoj **119** dao je Bergmanov produkt pri 100 °C i doveo je do cijepanja DNK, dok je **120** pri istim uvjetima ostao stabilan.



Slika 11. Prikaz 9-ero članih (**113** i **114**) i 10-ero članih (**115** – **120**) cikličkih spojeva s endiinskim motivom.

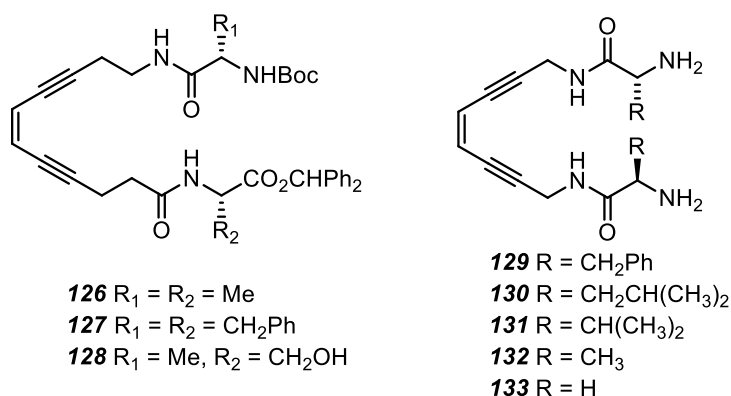
Ciklički 11-ero člani endiinski spoj **121** (Slika 12) uspješno je reagirao Bergmanovom ciklizacijom pri sobnoj temperaturi te je doveo do kidanja dvostruke uzvojnice DNK.⁷⁶ Spoj **122** uspješno je reagirao Bergmanovom ciklizacijom pri $142\text{ }^\circ\text{C}$ i imao je $t_{1/2} = 14,4\text{h}$ te je cijepao dvostruku uzvojnici DNK, dok spojevi **123** – **125** nisu reagirali Bergmanovom ciklizacijom termički, već isključivo fotokemijski i cijepali su plazmidnu DNK nakon osvjetljenja s UV svjetlom.



Slika 12. Primjeri 11-ero članih prstenova s endiinskim motivom.

Iako je endiinska struktura najviše zanimljiva zbog Bergmanove ciklizacije i biološke aktivnosti, navedeni motiv zanimljiv je i kao strukturni element. Naime, endiinska struktura je izrazito kruta i trostruke veze su točno usmjerene u prostoru te je fleksibilnost cijelog sustava vrlo mala. Stoga ovakav motiv može biti zanimljiv za sintezu spojeva koji se koriste u

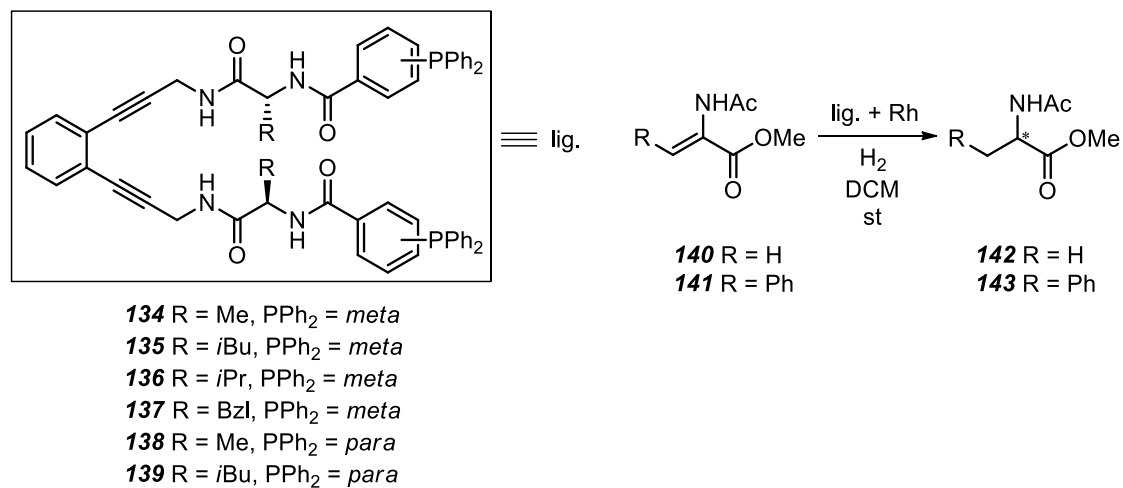
kompleksacijama iona metala ili asimetričnim reakcijama hidrogeniranja. Skupina znanstvenika predvođena Basakom¹⁶ pripremila je 2002. godine seriju endiinskih spojeva s umetnutim aminokiselinama na krajevima molekule **126** – **128** (Slika 13). Autori su ustanovili da **126** reagira Bergmanovom ciklizacijom pri 180 °C, a **127** pri 135 °C, dok za **128** nisu dobiveni rezultati. Iz dobivenih rezultata su zaključili da su acetilenske ruke u **127** puno bliže, nego u **126** s obzirom na to da se ciklizacija u **127** odvija brže nego u **126**. Uzimajući u obzir sve analize koje su proveli, zaključili su da se u molekuli stvaraju intramolekulske vodikove veze koje omogućavaju stvaranje strukture β -okreta. Sličnu skupinu spojeva pripremili su Gredičak i suradnici.¹⁸ Autori su koristili aminokiseline (Phe, Leu, Val, Ala, Gly) na obje strane endiinske ruke te su proveli spektrometrijske titracije liganada **129** – **133** s otopinom Cu²⁺ iona. Iz dobivenih titracijskih krivulja zaključili su da svi navedeni spojevi kompleksiraju kation bakra, kada je kao otapalo korišten metanol ili voda, te se stvara kompleks stehiometrije 1:1.



Slika 13. Aciklički endiinski spojevi s aminokiselinama na krajevima molekule. Oznake R₁ i R₂ označavaju bočne ogranke aminokiselina.

Kokan i suradnici,¹⁹ pripremili su bidentatne trifenilfosfinske ligande (**134** – **139**), koji su sadržavali aminokiseline u središtu liganda te endiinski rigidni motiv, koji je služio za stvaranje β -okreta te kao rigidna podjedinica u ligandu (Shema 21). Pripremljeni ligandi korišteni su u reakciji asimetričnog hidrogeniranja α,β -nezasićenih aminokiselina alanina (**140**) i fenilalanina (**141**). Produkti **142** i **143** uspješno su pripremljeni upotrebom liganada **134** – **137**, te su izolirani u iskorištenjima od 63 % - 98 % i *ee* vrijednostima od 40 % - 75 %. Spojevi **138** i **139**, koji imaju trifenilfosfinsku skupinu u *para* položaju, dali su produkte u visokom iskorištenju, ali s malim *ee* vrijednostima (< 20 %). Dobiveni ligandi uspoređeni su sa ligandima

koji nemaju endiinsku podjedinicu, već su sadržavali alkilni lanac i pokazalo se da spojevi s endiinskim motivom imaju veću selektivnost te su izolirani produkti s većim *ee* vrijednostima.



Shema 21. Prikaz bidentantnog trifenilfosfinskog aminokiselinskog liganda (lig.) s endiinskom poveznicom (**134 – 139**) i prikaz reakcije asimetričnog hidrogeniranja α,β -nezasićenih aminokiselina alanina i fenilalanina, katalizirane kompleksom liganda i rodija.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Metode i materijali

Sve upotrebene kemikalije u sintezi bile su analitičke čistoće, dok su otapala korištena u radu pročišćena prema standardnim procedurama. Polazni spojevi su komercijalno dostupne supstance. Amino komponente za Ugijevu reakciju, (*S*)-*tert*-butil 2-amino-4-metilpentanoat, (*S*)-*tert*-butil-2-amino-3-metilbutanoat, (*S*)-*tert*-butil-2-amino-3-fenilpropanoat⁷⁷ kao i karboksilna komponenta, (*S*)-2-acetamido-3-fenilpropanska kiselina⁷⁸ pripremljeni su prema literaturno poznatoj proceduri te je karakterizacija u skladu s literaturnim rezultatima.

Tijek reakcija i kontrola čistoće sintetiziranih spojeva ispitani su analitičkom tankoslojnom kromatografijom (TLC) provedenom na pločicama silikagela Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Darmstadt, Njemačka). Spojevi koji apsorbiraju u UV području, detektirani su pod UV svjetlom na 254 nm, a ostali su detektirani korištenjem ninhidrina ili kalijeva permanganata uz zagrijavanje te im je određen retencijski faktor (*R_f*). Otopina kalijeva permanganata pripremljena je otapanjem kalijeva permanganata (6 g) i kalijeva karbonata (40 g) u destiliranoj vodi (600 mL) uz dodatak 10%-tne otopine natrijeva hidroksida (5 mL). Otopina ninhidrina pripravljena je otapanjem ninhidrina (862 mg) u etanolu (100 mL). Konačni produkti pročišćeni su brzom tekućinskom kromatografijom na koloni silika gela Kieselgel 60 F₂₅₄ (0.040 – 0.063 mm; Merck).

Karakterizacija sintetiziranih spojeva provedena je pomoću spektroskopije nuklearne magnetske rezonance (NMR), spektrometrije mase (HRMS, MS-ESI) i rendgenske strukturne analize (XRD). NMR spektri snimljeni su na Bruker Avance 600 spektrometru, pri frekvencijama 600,13 MHz (¹H) i 150,92 MHz (¹³C) te na Bruker Avance 300 spektrometru pri frekvencijama 300,13 MHz (¹H) i 75,47 MHz (¹³C). NMR spektri spojeva snimljeni su u CDCl₃ pri sobnoj (298 K) ili povišenoj (328 K) temperaturi te obrađeni su programu MestReNova (verzija 6,0,2-5475, Mestrelab Research S,L; 2009.) Kemijski pomaci (δ) izraženi su prema tetrametilsilanu (TMS) u ppm vrijednostima. Konstante sprege (*J*) izražene su u Hercima (Hz). ¹H spektri prikazani su kako slijedi: ¹H NMR (frekvencija spektrometra, otapalo): δ kemijski pomak / ppm (asignacija, multiplicitet, konstante sprege, broj protona). ¹³C spektri prikazani su kako slijedi: ¹³C NMR (frekvencija spektrometra, otapalo): δ kemijski pomak / ppm (asignacija). Pikovi multipliciteta označeni su kao: s (singlet), bs (broad singlet), d (dublet), dd (dublet dubleta), t (triplet), m (multiplet). Spektri su asignirani na temelju jednodimenzionalnih ¹H, ¹³C i APT (engl, *Attached Proton Test*) i dvodimenzionalnih COSY (engl, *Correlation Spectroscopy*) i HMQC (engl, *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*) eksperimenata.

Spektri mase (MS) spojeva snimljeni su na uređaju Agilent 6420 Triple Quad tvrtke Agilent Technologies uz ionizaciju elektroraspršenjem (ESI, engl, *Electron Spray Ionisation*). Spektri su snimani u pozitivnom (ESI+) i negativnom (ESI-) načinu rada. Kao mobilna faza korištena je smjesa otapala 50 % MeOH / 0,1 % HCOOH uz protok od 0,2 mL/min. Spektri masa visoke rezolucije (HRMS) snimljeni su na instrumentu MALDI-TOF/TOF 4800 Plus analyzer (engl, *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – time-of-flight*; hrv, *matricom potpomognuta ionizacija desorpcijom laserskog zračenja – analizator masa s vremenom leta*). Korišteni su unutarnji standardi (monomeri, dimeri i trimeri CHCA) s azitromicinom i angiotensinom II otopljenim u α -cijano-4-hidroksicimetroj kiselini u masenom rasponu 190,0499 do 1046,5417 Da.

Pročišćavanje i izolacija Ugijevih produkata (**32** – **38**) provedena je na HPLC sustavu vezanim s UV detektorom korištenjem semipreparativne kolone s C-18 punjenjem (5 μ m, 250 \times 9,6 mm) uz protok 1 mL/min. UV detekcija provedena je na 254 nm i 280 nm. Korištena je sljedeća metoda za RP-HPLC kromatografiju:

Gradijent: 0 \rightarrow 35 min 70 % MeOH / 30 % mH₂O + 0,1 % CH₃COOH; 35 \rightarrow 40 min 100 % MeOH; 40 \rightarrow 40,01 100 % MeOH; 40,01 \rightarrow 45 min 70 % MeOH / 30 % mH₂O + 0,1 % CH₃COOH.

HPLC analiza makrocikličkih produkata s esterskom vezom (**90** – **105**) provedena je na HPLC sustavu vezanim s UV detektorom korištenjem analitičke kolone Zorbax RF XDB-C18 (3,5 μ m, 4,6 \times 75 mm) uz protok 0,5 mL/min. UV detekcija provedena je na 254 nm i 280 nm. Određena su retencijska vremena (t_R) priređenih produkata. Korištena je sljedeća metoda za RP-HPLC kromatografiju:

Gradijent: 0 \rightarrow 5 min 50 % MeOH / 50 % mH₂O + 0,1 % CH₃COOH; 5 \rightarrow 25 min 70 % MeOH / 30 % mH₂O + 0,1 % CH₃COOH; 25 \rightarrow 27 min 100 % MeOH; 27 \rightarrow 27,1 min 50 % MeOH / 50 % mH₂O + 0,1 % CH₃COOH; 27,1 \rightarrow 30 min 50 % MeOH / 50 % mH₂O + 0,1 % CH₃COOH.

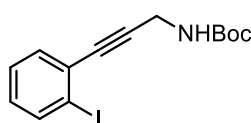
Rendgenska struktura određena je na rendgenskom difraktometru Xcalibur Nova R (Oxford Diffraction) uz snagu X-zraka oko 50 W.

Sustavni nazivi spojeva dobiveni su iz programa ChemDraw Ultra (verzija 12,0,2,1076) koji slijedi IUPAC-ove konvencije.

3.2. Sinteza acikličkih početnih spojeva za Passerinijevu i Ugijevu reakciju

3.2.1. Tert-butil (3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-il)karbamat (**1**)

1,2-dijodbenzen (1,04 mmol, 136 μ L) i Pd(PPh₃)₄ (3 mol %) otopljeni su u trietilaminu (TEA) (5 mL) u struji argona te je miješanje nastavljeno 15 min. Dodan je bakrov(I) jodid (CuI) (3 mol%) i nakon 5 min *N*-Boc-propargilamin (1,1 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata. U reakcijski smjesu dodana je zasićena vodena otopina amonijevog klorida i produkt je ekstrahiran s etil-acetatom te pročišćen tekućinskom kromatografijom.



C₁₄H₁₆INO₂ ($M_r = 357,19 \text{ g mol}^{-1}$)

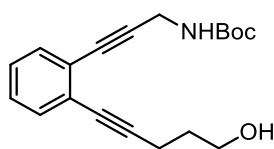
$\eta = 50 \%$ (412 mg), žuto ulje, $R_f = 0,50$ (PE:EtOAc = 2:1)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ / ppm 7,84 – 7,82 (m, 1H); 7,42 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H); 7,30 – 7,28 (m, 1H); 7,09 – 6,99 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 1,47 (bs, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ / ppm 155,3; 138,7; 132,7; 129,5; 129,1; 127,8; 100,8; 89,4; 85,2; 80,0; 31,4; 28,4.

3.2.2. Tert-butil-(3-(2-(5-hidroksipent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)karbamat (**2**)

Tert-butil 3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-ilkarbamat (**1**) (0,99 mmol, 353 mg) i PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%) otopljeni su u TEA u struji argona i miješanje je nastavljeno 15 min. Dodan je CuI (3 mol%) i nakon 5 minuta pent-4-in-1-ol (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata pri sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena vodena otopina amonijevog klorida i produkt je ekstrahiran etil-acetatom. Otapalo je upareno i dobiveni produkt je pročišćen tekućinskom kromatografijom.



C₁₉H₂₃NO₃ ($M_r = 313,39 \text{ g mol}^{-1}$)

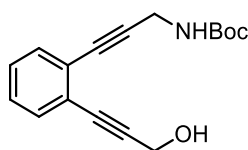
$\eta = 87 \%$ (269 mg), žuto ulje, $R_f = 0,20$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 2H); 5,30 (bs, 1H); 4,21 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H); 3,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,93 – 1,85 (m, 2H); 1,47 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 155,5; 132,0; 131,7; 128,0; 127,4; 126,3; 125,1; 93,7; 89,1; 81,9; 80,1; 61,7; 31,2; 30,9; 28,4; 16,4.

3.2.3. Tert-butyl-3-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il-karbamata (3)

Tert-butyl 3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-ilkarbamat (1) (0,56 mmol, 199 mg) i $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%) otopljeni su u TEA u struji argona i miješanje je nastavljeno 15 min. Dodan je CuI (3 mol%) i nakon 5 minuta prop-2-in-1-ol (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata pri sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena vodena otopina amonijevog klorida i produkt je ekstrahiran etil-acetatom. Otopalo je upareno i dobiveni produkt je pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($M_r = 285,34 \text{ g mol}^{-1}$)

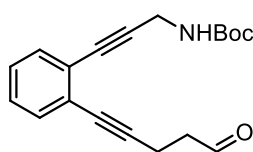
$\eta = 98 \%$, (156 mg), žuto ulje, $R_f = 0,43$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,25 – 7,22 (m, 2H); 5,05 (s, 1H); 4,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,17 – 4,15 (m, 2H); 3,13 (s, 1H); 1,47 (bs, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 131,3; 128,1; 127,9; 51,4; 31,3; 28,4.

3.2.4. Tert-butyl-(3-(2-(5-oksopent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)karbamat (4)

Tert-butyl-(3-(2-(5-hidroksipent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il) karbamat (2) (0,77 mmol, 240 mg) otopljen je u diklormetanu (DCM) i dodan je Dess-Martin perjodinan (DMP) (3 ekv.) te je miješanje nastavljeno 2h na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodan je natrijev tiosulfat pentahidrat otopljen u 10%-tnoj vodenoj otopini natrijevahidrogenkarbonata i produkt je ekstrahiran s DCM te pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$C_{19}H_{21}NO_3$ ($M_r = 311,37 \text{ g mol}^{-1}$)

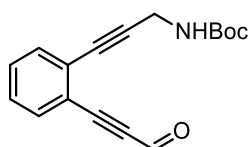
$\eta = 80 \%$ (191 mg), žuto ulje, $R_f = 0,55$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 9,89 (bs, 1H); 7,40 – 7,36 (m, 2H); 7,24 – 7,22 (m, 2H); 5,12 (s, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,80 (bs, 4H); 1,46 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 200,3; 154,9; 131,5; 131,3; 127,5; 127,1; 125,4; 124,7; 91,3; 88,7; 81,3; 79,7; 41,9; 30,8; 27,9; 12,5.

3.2.5. Tert-butyl-3-(2-(3-oksoprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il-karbamata (5)

Tert-butyl-3-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il karbamata (3) (0,15 mmol, 43 mg) otopljen je u DCM i dodan je DMP (3 ekv.) te je miješanje nastavljeno 2h na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodan je natrijev tiosulfat pentahidrat otopljen u 10%-tnoj vodenoj otopini natrijevahidrogenkarbonata i produkt je ekstrahiran s DCM te pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$C_{17}H_{17}NO_3$ ($M_r = 283,32 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 78 \%$ (33 mg), žuto ulje, $R_f = 0,57$ (PE:EtOAc = 2:1)

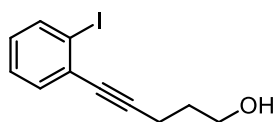
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 9,47 (bs, 2H); 7,59 – 7,57 (m, 1H); 7,49 – 7,31 (m, 3H); 4,98 (s, 1H); 4,23 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H); 1,47 (br. s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 176,2; 132,9; 131,6; 130,4; 127,7; 91,3; 80,2; 30,8; 27,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 306,1106; nađeno 306,1104.

3.2.6. 5-(2-jodfenil)pent-4-in-1-ol (**6**)

1,2-dijodbenzen (2,29 mmol, 300 μL) i $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%) otopljeni su u TEA u struji argona te je miješanje nastavljeno 15 min. Dodan je CuI (3 mol%) i nakon 5 min pent-4-in-1-ol (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata. U reakcijsku smjesu dodan je amonijev klorid te je produkt ekstrahiran s EtOAc i pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IO}$ ($M_r = 286,11 \text{ g mol}^{-1}$)

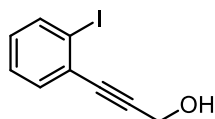
$\eta = 44 \%$ (580 mg), smeđe ulje, $R_f = 0,31$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,81 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,44 – 7,35 (m, 1H); 7,30 – 7,22 (m, 1H); 6,98 – 6,93 (m, 1H); 3,89 (t, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 2H); 2,61 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H); 1,95 – 1,87 (m, 2H); 1,66 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ / ppm 138,6; 132,5; 130,2; 128,9; 127,6; 101,0; 93,6; 83,4; 61,7; 31,1; 16,1.

3.2.7. 3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-ol (**7**)

1,2-dijodbenzen (1,53 mmol, 200 μ L) i $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%) otopljeni su u TEA u struji argona te je miješanje nastavljeno 15 min. Dodan je CuI (3 mol%) i nakon 5 min prop-2-in-1-ol (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata. U reakcijsku smjesu dodan je amonijev klorid te je produkt ekstrahiran s EtOAc i pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$\text{C}_9\text{H}_7\text{IO}$ ($M_r = 257,95 \text{ g mol}^{-1}$)

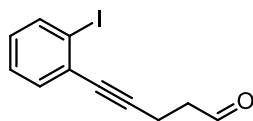
$\eta = 38 \%$ (38 mg), smeđe ulje, $R_f = 0,49$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,84 (dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 0,8 \text{ Hz}$, 1H); 7,45 (dd, $J = 7,7 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,31 – 7,28 (m, 1H); 7,02 – 7,00 (m, 1H); 4,56 (d, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 138,7; 132,8; 129,7; 129,1; 127,8; 100,8; 91,0; 87,7; 51,7.

3.2.8. 5-(2-jodfenil)pent-4-in-1-ol (**8**)

5-(2-jodfenil)pent-4-in-1-ol (**6**) (0,24 mmol, 69 mg) otopljen je u DCM i dodan je DMP (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 2 sata na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodan je natrijev tiosulfat pentahidrat otopljen u 10%-tnoj vodenoj otopini natrijevahidrogenkarbonata i produkt je ekstrahiran s DCM te pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IO}$ ($M_r = 284,09 \text{ g mol}^{-1}$)

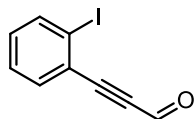
$\eta = 88 \%$ (60 mg), žuto ulje, $R_f = 0,60$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 9,90 (s, 1H); 7,82 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H); 7,39 (dd, $J = 7,7 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,28 – 7,25 (m, 1H); 6,98 – 6,95 (m, 1H); 2,84 – 2,78 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 199,9; 138,1; 131,9; 129,3; 128,6; 127,2; 100,5; 91,5; 83,3; 41,8; 12,4.

3.2.9. 3-(2-jodfenil)propioaldehyd (**9**)

3-(2-jodfenil)prop-2-in-1-ol (**7**) (0,15 mmol, 38 mg) otopljen je u DCM i dodan je DMP (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 2 sata na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodan je natrijev tiosulfat pentahidrat otopljen u 10%-tnoj vodenoj otopini natrijevahidrogenkarbonata i produkt je ekstrahiran s DCM te pročišćen tekućinskom kromatografijom.



C_9H_5IO ($M_r = 255,94 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 96 \%$ (28 mg), žuto ulje, $R_f = 0,67$ (PE:EtOAc = 2:1)

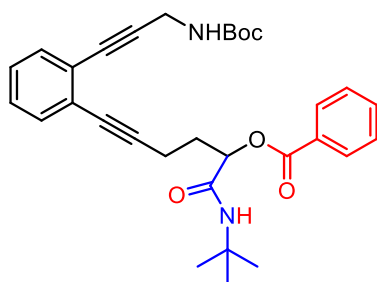
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 9,50 (bs, 1H); 7,92 (dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 1,00 \text{ Hz}$, 1H); 7,60 (dd, $J = 7,7 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H); 7,42 – 7,37 (m, 1H); 7,19 – 7,14 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 176,7; 139,4; 134,8; 132,3; 128,3; 126,5; 101,8; 95,9; 90,7.

3.3. Sinteza acikličkih endiinskih spojeva Passerinijevom reakcijom

Tert-butil-(3-(2-(5-oksopent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)karbamat (**4**) ili *tert*-butil-3-(2-(3-oksoprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-ilkarbamat (**5**) otopljen je u DCM-u u struji argona i dodana je karboksilna komponenta (3,1 ekv.) te izocijanidna komponenta (3,1 ekv.) i miješanje je nastavljeno 24 sata na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodan je 10%-tni natrijev hidrogenkarbonat te je produkt ekstrahiran s DCM-om i pročišćen tekućinskom kromatografijom.

3.3.1. 6-(2-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(*tert*-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-benzoat (**10**)



$C_{31}H_{36}N_2O_5$ ($M_r = 516,63 \text{ g mol}^{-1}$)

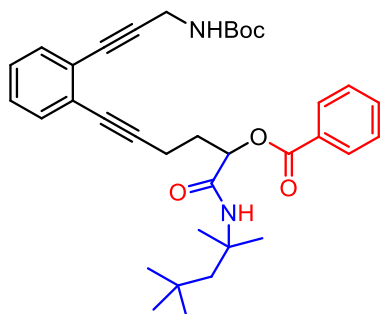
$\eta = 56 \%$ (9 mg), žuto ulje, $R_f = 0,59$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,08 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 7,57 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,43 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,32 – 7,30 (m, 1H); 7,19 – 7,18 (m, 2H); 6,06 (s, 1H); 5,50 (s, 2H); 4,21 (s, 2H); 2,65 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H); 2,37 – 2,26 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,36 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 168,5; 165,6; 133,6; 132,3; 131,8; 129,8; 129,2; 128,6; 127,9; 127,4; 125,9; 125,4; 92,2; 89,7; 81,6; 80,5; 73,8; 51,5; 31,2; 30,9; 28,7; 28,4; 15,8.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{31}H_{36}N_2O_5$ ($[M + \text{Na}^+]$) 539,2522; nađeno 539,2522.

3.3.2. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il-benzoat (**11**)



$C_{35}H_{44}N_2O_5$ ($M_r = 572,73 \text{ g mol}^{-1}$)

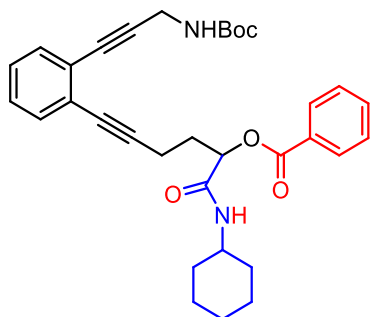
$\eta = 78 \%$ (26 mg), žuto ulje, $R_f = 0,57$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,07 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H); 7,58 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H); 7,43 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,31 – 7,30 (m, 1H); 7,19 – 7,17 (m, 2H); 6,10 (s, 1H); 5,56 (s, 2H); 4,22 (s, 2H); 2,67 – 2,64 (m, 2H); 2,40 – 2,24 (m, 2H); 1,68 – 1,67 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,42 (d, $J = 1,4 \text{ Hz}$, 6H); 0,93 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 167, 7; 164,9; 155,2; 133,1; 131,7; 131,3; 129,3; 128,6; 128,2; 127,3; 126,9; 125,5; 124,8; 91,7; 89,1; 80,9; 79,9; 73,3; 59,9; 54,9; 51,9; 31,1; 30,9; 30,7; 30,4; 28,4; 28,1; 27,9; 15,5.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{35}H_{44}N_2O_5$ ($[M + \text{Na}^+]$) 595,3165; nađeno 595,3148.

3.3.3. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-benzoat (**12**)



$C_{33}H_{38}N_2O_5$ ($M_r = 542,67 \text{ g mol}^{-1}$)

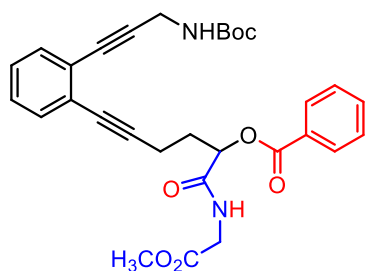
$\eta = 63 \%$ (25 mg), žuto ulje, $R_f = 0,37$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,08 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H); 7,58 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H); 7,44 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,32 – 7,30 (m, 1H); 7,20 – 7,18 (m, 2H); 6,12 (s, 1H); 5,59 (s, 1H); 5,54 (s, 1H); 4,22 – 4,21 (s, 2H); 3,84 – 3,79 (m, 1H); 2,66 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H); 2,41 – 2,28 (m, 2H); 1,90 (t, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 2H); 1,68 – 1,65 (m, 3H); 1,45 (bs, 9H); 1,35 – 1,33 (m, 2H); 1,16 – 1,10 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 167,9; 165,1; 133,1; 131,7; 131,3; 129,4; 128,6; 128,1; 127,4; 126,9; 125,4; 124,7; 91,6; 89,1; 81,0; 80,0; 73,1; 47,7; 32,4; 32,3; 30,7; 30,3; 27,9; 24,9; 24,2; 24,1; 15,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{33}H_{38}N_2O_5$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 565,2660; nađeno 565,2678.

3.3.4. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il-benzoat (**13**)



$C_{30}H_{32}N_2O_7$ ($M_r = 532,58 \text{ g mol}^{-1}$)

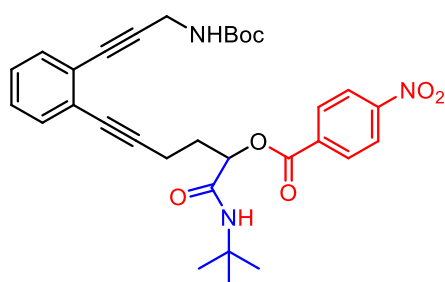
$\eta = 76 \%$ (13 mg), žuto ulje, $R_f = 0,24$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,12 – 8,08 (m, 2H); 7,61 – 7,54 (m, 1H); 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,38 – 7,36 (m, 1H); 7,31 – 7,30 (m, 1H); 7,19 – 7,17 (m, 2H); 6,91 (s, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,41 (s, 1H); 4,22 – 4,03 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 2,75 – 2,70 (m, 2H); 2,43 – 2,34 (m, 2H); 1,44 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 169,9; 133,6; 133,5; 131,8; 130,1; 129,9; 128,5; 128,4; 127,8; 127,4; 126,0; 81,5; 73,3; 52,4; 41,0; 31,2; 30,8; 28,4; 15,7.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{30}H_{32}N_2O_7$ ($[M + \text{Na}^+]$) 555,2081; nađeno 555,2107.

3.3.5. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-nitrobenzoat (**14**)



$C_{31}H_{35}N_3O_7$ ($M_r = 561,63 \text{ g mol}^{-1}$)

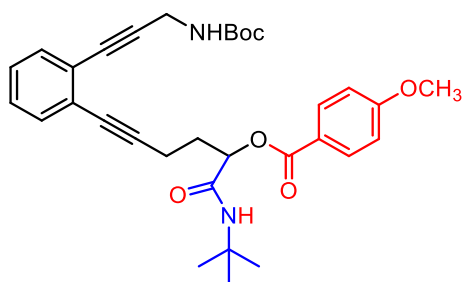
$\eta = 65 \%$ (24 mg), žuto ulje, $R_f = 0,40$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,29 – 7,28 (m, 1H); 7,20 – 7,17 (m, 2H); 6,10 (s, 1H); 5,48 (s, 1H); 5,38 (s, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,69 – 2,66 (m, 2H); 2,34 – 2,32 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,38 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 167,3; 163,6; 150,2; 134,1; 131,8; 131,2; 130,5; 127,5; 127,1; 125,2; 124,6; 123,0; 91,6; 89,2; 81,1; 80,2; 74,5; 51,3; 30,7; 29,9; 28,2; 27,9; 15,5.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 584,2395; nađeno 584,2373.

3.3.6. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-metoksibenzoat (**15**)



$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ ($M_r = 546,65 \text{ g mol}^{-1}$)

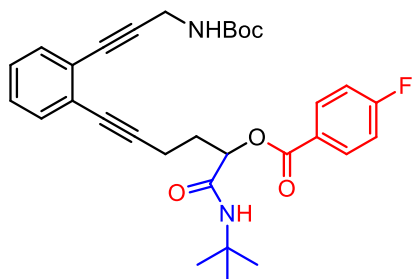
$\eta = 67 \%$ (20 mg), žuto ulje, $R_f = 0,27$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,02 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 2H); 7,38 – 7,37 (m, 1H); 7,31 – 7,30 (m, 1H); 7,20 – 7,17 (m, 2H); 6,89 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H); 6,06 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 5,49 – 5,47 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,64 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H); 2,37 – 2,24 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,35 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 168,2; 164,8; 163,4; 131,8; 131,4; 131,3; 127,3; 126,9; 125,5; 124,8; 121,0; 113,3; 91,9; 89,2; 81,0; 73,0; 54,9; 50,9; 30,7; 30,4; 28,1; 27,9; 15,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 569,2625; nađeno 569,2628.

3.3.7. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-fluorbenzoat (**16**)



$C_{31}H_{35}FN_2O_5$ ($M_r = 534,62 \text{ g mol}^{-1}$)

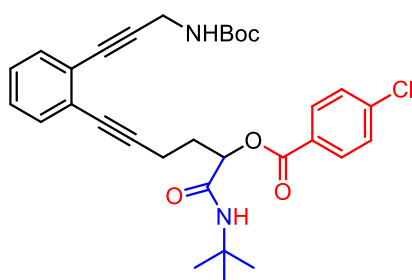
$\eta = 45 \%$, 13 mg, žuto ulje, $R_f = 0,48$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,10 – 8,06 (m, 2H); 7,37 – 7,36 (m, 1H); 7,31 – 7,28 (m, 1H); 7,20 – 7,17 (m, 2H); 7,08 – 7,04 (m, 2H); 6,00 (s, 1H); 5,46 – 5,42 (m, 1H); 5,28 (bs, 1H); 4,20 – 4,19 (m, 2H); 2,69 – 2,63 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H); 2,35 – 2,26 (m, 2H); 1,46 (bs, 9H); 1,36 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 132,0; 131,9; 131,2; 127,4; 126,9; 115,3; 115,1; 91,0; 89,2; 81,1; 80,0; 73,6; 51,1; 30,2; 29,2; 28,2; 27,9; 15,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{31}H_{35}FN_2O_5$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 557,2413; nađeno 557,2428.

3.3.8. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-klorbenzoat (**17**)



$C_{33}H_{37}ClN_2O_5$ ($M_r = 551,07 \text{ g mol}^{-1}$)

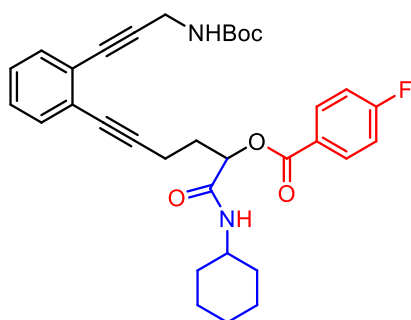
$\eta = 53 \%$ (9 mg), žuto ulje, $R_f = 0,65$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,37 – 7,36 (m, 3H); 7,30 – 7,29 (m, 1H); 7,18 – 7,21 (m, 2H); 6,04 (s, 1H); 5,46 – 5,45 (m, 2H); 4,22 (s, 2H); 2,65 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,36 – 2,25 (m, 2H); 1,46 (bs, 9H); 1,36 (bs, 9H)

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 167,7; 164,4; 139,6; 131,8; 131,2; 130,7; 128,4; 127,4; 127,2; 127,0; 125,3; 124,7; 91,7; 89,2; 81,1; 80,1; 73,7; 51,1; 30,7; 30,2; 28,2; 27,9; 15,4

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 573,2131; nađeno 573,2132.

3.3.9. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-fluorbenzoat (**18**)



$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_5$ ($M_r = 560,66 \text{ g mol}^{-1}$)

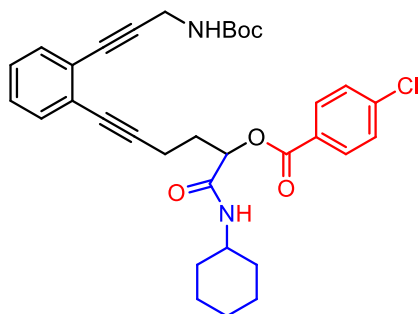
$\eta = 49 \%$ (18 mg), žuto ulje, $R_f = 0,43$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,11 – 8,08 (m, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,23 – 7,19 (m, 2H); 7,07 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,11 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 5,48 (s, 1H); 4,22 – 4,21 (m, 2H); 3,84 – 3,79 (m, 1H); 2,66 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,38 – 2,27 (m, 2H); 1,90 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H); 1,68 – 1,65 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,35 – 1,33 (m, 2H); 1,19 – 1,12 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 167,7; 166,4; 164,8; 164,4; 132,0; 131,9; 131,8; 131,3; 127,4; 127,0; 125,4; 124,9; 124,7; 115,3; 115,2; 91,7; 89,2; 81,1; 80,1; 73,3; 59,9; 47,8; 32,4; 32,3; 30,7; 30,2; 27,9; 24,9; 24,2; 15,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_5$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 583,2585; nađeno 583,2584.

3.3.10. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-4-klorbenzoat (**19**)



$C_{33}H_{37}ClN_2O_5$ ($M_r = 577,11 \text{ g mol}^{-1}$)

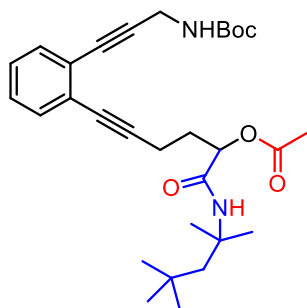
$\eta = 29 \%$ (14 mg), žuto ulje, $R_f = 0,48$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,03 – 7,98 (m, 2H); 7,38 – 7,34 (m, 3H); 7,31 – 7,28 (m, 1H); 7,22 – 7,16 (m, 2H); 6,13 (s, 1H); 5,57 – 5,53 (m, 1H); 5,46 (s, 1H); 4,21 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 2H); 3,86 – 3,76 (m, 1H); 2,65 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$; 2H); 2,42 – 2,24 (m, 2H); 1,98 – 1,83 (m, 2H); 1,72 – 1,64 (m, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,38 – 1,32 (m, 2H); 1,19 – 1,07 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 168,2; 164,9; 155,5; 140,1; 132,2; 131,7; 131,3; 128,9; 127,9; 125,5; 125,9; 125,2; 92,2; 89,7; 81,6; 80,6; 73,9; 60,4; 48,3; 32,9; 31,2; 30,7; 28,4; 25,4; 24,7; 15,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{33}H_{37}ClN_2O_5$ ($[M + \text{Na}^+]$) 599,2262; nađeno 599,2289.

3.3.11. 6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)heks-5-in-2-il-acetat (**20**)



$C_{30}H_{42}N_2O_5$ ($M_r = 510,66 \text{ g mol}^{-1}$)

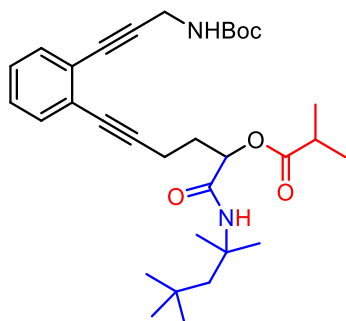
$\eta = 51 \%$ (24 mg), žuto ulje, $R_f = 0,47$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,42 – 7,35 (m, 2H); 7,26 – 7,18 (m, 2H); 6,04 (s, 1H); 5,46 (s, 1H); 5,29 – 5,25 (m, 1H); 4,21 (d, $J = 4,6 \text{ Hz}$, 2H); 2,59 – 2,54 (m, 2H); 2,29 – 2,09 (m, 5H); 1,70 (s, 2H); 1,47 (s, 9H); 1,43 (d, $J = 2,9 \text{ Hz}$, 6H); 1,00 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 169,8; 168,1; 132,2; 131,8; 127,9; 127,5; 126,1; 125,3; 92,3; 89,6; 81,5; 80,3; 73,5; 52,6; 31,5; 30,8; 28,9; 28,5; 28,4; 20,9; 15,8.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{30}H_{42}N_2O_5$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 533,3014; nađeno 533,2991.

3.3.12. 6-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)heks-5-in-2-il-izobutirat (**21**)



$C_{32}H_{46}N_2O_5$ ($M_r = 538,72 \text{ g mol}^{-1}$)

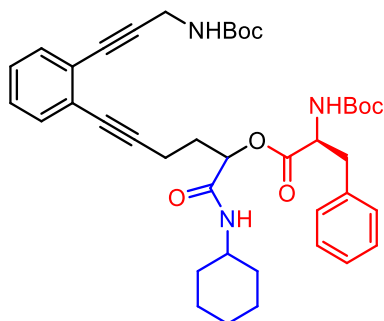
$\eta = 72 \%$ (26 mg), žuto ulje, $R_f = 0,64$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,41 – 7,39 (m, 1H); 7,36 – 7,35 (m, 1H); 7,22 – 7,19 (m, 2H); 5,95 (s, 1H); 5,51 (s, 1H); 5,29 – 5,27 (m, 1H); 4,22 (s, 2H); 2,66 – 2,50 (m, 3H); 2,27 – 2,21 (m, 1H); 2,14 – 2,08 (m, 1H); 1,72 (s, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,41 (d, $J = 2,6 \text{ Hz}$, 6H); 1,23 – 1,21 (m, 6H); 0,99 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 167,8; 131,7; 131,3; 127,3; 126,9; 125,5; 91,6; 89,1; 80,9; 79,9; 72,5; 54,8; 51,6; 33,5; 31,1; 30,9; 30,4; 28,4; 28,3; 27,9; 18,4; 18,3; 15,2.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{32}H_{46}N_2O_5$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 561,3278; nađeno 561,3304.

3.3.13. (2S)-6-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il-2-(tert-butoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoat (**22**)



$C_{40}H_{51}N_3O_7$ ($M_r = 685,85 \text{ g mol}^{-1}$)

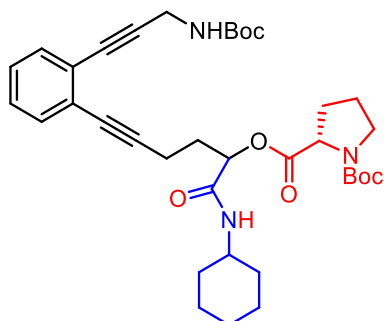
$\eta = 92 \%$ (34 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, $R_f = 0,69$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,41 – 7,28 (m, 5H); 7,25 – 7,15 (m, 4H); 6,90 – 6,89 (m, 1H); 6,79 – 6,78 (m, 1H); 5,73 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,01 (s, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,50 – 4,47 (m, 1H); 4,35 – 4,36 (m, 1H); 4,23 – 4,20 (m, 2H); 3,76 – 3,71 (m, 1H); 3,14– 3,01 (m, 2H); 2,53 – 2,07 (m, 4H); 1,45 – 1,43 (m, 18H); 1,99 – 1,87 (m, 3H); 1,72 – 1,70 (m, 2H); 1,61 – 1,59 (m, 1H); 1,36 – 1,28 (m, 3H); 1,15 – 1,09 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 131,8; 131,2; 128,6; 128,5; 128,4; 127,4; 127,0; 126,9; 73,4; 72,8; 55,2; 48,1; 36,8; 36,4; 32,2; 30,1; 27,9; 27,9; 27,8; 25,0; 24,5; 14,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{40}H_{51}N_3O_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 708,3619; nađeno 708,3625.

3.3.14. (2S)-2-(6-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-1-tert-butil pirolidin-1,2-dikarboksilat (**23**)



$C_{36}H_{49}N_3O_7$ ($M_r = 635,79 \text{ g mol}^{-1}$)

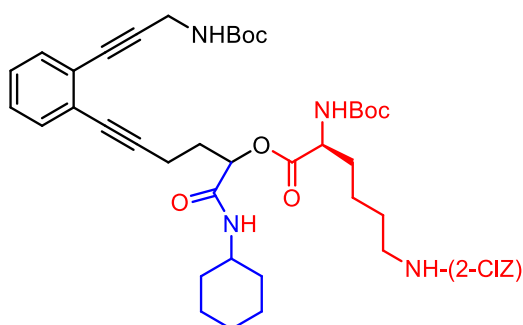
$\eta = 69 \%$ (31 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, $R_f = 0,26$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,40 (s, 1H); 7,35 – 7,33 (m, 1H); 7,21 – 7,19 (m, 2H); 7,01 – 7,00 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 1H); 5,81 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 5,48 – 5,47 (m, 1H); 5,36 – 5,33 (m, 1H); 4,37 – 4,26 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,76 – 3,71 (m, 1H); 3,52 – 3,38 (m, 2H); 2,63 – 2,49 (m, 2H); 2,45 – 2,12 (m, 2H); 2,00 – 1,82 (m, 4H); 1,73 – 1,66 (m, 6H); 1,62 – 1,59 (m, 1H); 1,50 – 1,46 (m, 18H); 1,39 – 1,29 (m, 4H); 1,19 – 1,09 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 172,4; 170,8; 168,4; 168,1; 131,7; 131,6; 131,1; 127,8; 127,2; 126,9; 126,8; 125,6; 125,4; 125,0; 91,6; 90,8; 89,6; 80,8; 80,6; 80,3; 79,9; 79,8; 73,1; 72,4; 58,8; 58,5; 48,1; 46,5; 46,3; 32,3; 32,0; 31,8; 30,6; 30,3; 29,8; 29,4; 28,0; 27,9; 25,1; 25,0; 24,7; 24,6; 24,5; 24,3; 24,0; 15,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{36}H_{49}N_3O_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 658,3463; nađeno 658,3468.

3.3.15. 6-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il 2-(tert-butoksikarbonilamino)-6-((2-klorobenziloksi)karbonilamino)heksanoat (**24**)



$C_{45}H_{59}ClN_4O_9$ ($M_r = 835,42 \text{ g mol}^{-1}$)

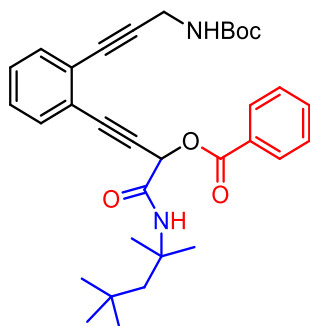
$\eta = 63 \%$ (44 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,33$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,43 – 7,29 (m, 4H); 7,25 – 7,18 (m, 4H); 6,93 (s, 1H); 6,72 – 6,71 (m, 1H); 5,67 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 5,44 – 5,43 (m, 1H); 5,44 – 5,30 (m, 2H); 5,25 – 5,20 (m, 2H); 5,09 (s, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,20 – 4,17 (m, 2H); 3,76 – 3,72 (m, 1H); 3,18 – 3,12 (m, 2H); 2,63 – 2,52 (m, 2H); 2,35 – 2,06 (m, 2H); 1,88 – 1,54 (m, 10H); 1,46 – 1,43 (m, 18H); 1,33 – 1,29 (m, 2H); 1,18 – 1,07 (m, 2H); 0,88 – 0,83 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ / ppm 131,8; 129,3; 129,0; 128,9; 127,4; 126,9; 126,4; 73,3; 72,8; 63,4; 53,7; 53,5; 48,1; 48,0; 32,2; 32,1; 30,1; 30,0; 28,9; 27,9; 27,8; 24,9; 24,4; 15,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{45}H_{59}ClN_4O_9$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 857,3844; nađeno 857,3868.

3.3.16. 4-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)but-3-in-2-il-benzoat (**25**)



$C_{33}H_{40}N_2O_5$ ($M_r = 544,68 \text{ g mol}^{-1}$)

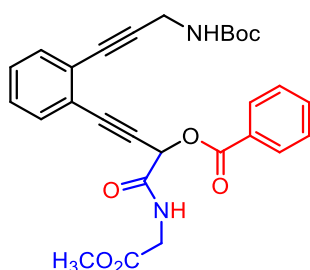
$\eta = 54 \%$ (33 g), žuto ulje, $R_f = 0,65$ (PE:EtOAc = 2:1)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 8,15 – 8,12 (m, 2H); 7,65 – 7,60 (m, 1H); 7,51 – 7,40 (m, 4H); 7,32 – 7,22 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,20 (s, 2H); 1,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H); 1,49 – 1,47 (m 15H); 1,01 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ / ppm 164,3; 162,8; 133,3; 131,2; 129,5; 128,5; 128,3; 128,1; 127,4; 125,8; 123,8; 90,0; 85,6; 85,4; 80,6; 65,0; 55,4; 51,6; 30,9; 30,8; 28,5; 28,3; 27,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{33}H_{40}N_2O_5$ ($[M + Na^+]$) 567,2831; nađeno 567,2835.

3.3.17. 4-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(2-metoksi-2-oksoetilamino)-1-oksobut-3-in-2-il-benzoat (**26**)



$C_{28}H_{28}N_2O_7$ ($M_r = 504,53 \text{ g mol}^{-1}$)

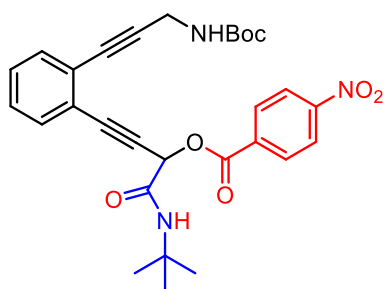
$\eta = 54 \%$ (19 mg), žuto ulje, $R_f = 0,26$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,52 – 7,40 (m, 4H); 7,32 – 7,18 (m, 3H); 6,31 (s, 1H); 5,69 (s, 1H); 4,19 (s, 4H); 3,79 (bs, 3H); 1,47 (bs, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 165,2; 164,8; 133,9; 131,9; 131,7; 130,2; 128,9; 128,7; 127,9; 90,6; 85,1; 64,7; 52,6; 41,5; 31,2; 28,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 527,1774; nađeno 527,1794.

3.3.18. 4-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksobut-3-in-2-il-4-nitrobenzoat (**27**)



$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M_r = 533,57 \text{ g mol}^{-1}$)

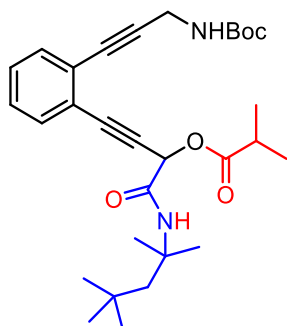
$\eta = 76 \%$ (36 mg), žuto ulje, $R_f = 0,62$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,33 (bs, 4H); 7,47 – 7,43 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 2H); 6,42 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 4,24 – 4,18 (m, 2H); 1,47 – 1,43 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 163,4; 163,1; 150,9; 134,5; 133,4; 132,0; 131,9; 131,3; 130,9; 129,2; 128,2; 128,1; 126,2; 123,9; 123,7; 90,4; 87,1; 85,2; 81,1; 65,9; 52,2; 31,3; 28,6; 28,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 556,2037; nađeno 556,2060.

3.3.19. 4-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilamino)but-3-in-2-il-izobutirat (**28**)



$C_{30}H_{42}N_2O_5$ ($M_r = 510,66 \text{ g mol}^{-1}$)

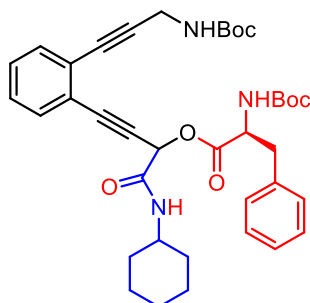
$\eta = 82 \%$ (37 mg), žuto ulje, $R_f = 0,68$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,43 – 7,40 (m, 2H); 7,32 – 7,22 (m, 2H); 6,24 (s, 1H); 5,89 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 4,22 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 2H); 2,78 – 2,64 (m, 1H); 1,76 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 2H); 1,46 (bs, 15H); 1,26 (dd, $J = 7,0 \text{ Hz}$; $J = 1,4 \text{ Hz}$, 6H); 1,02 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 175,0; 163,4; 131,8; 131,7; 128,8; 127,9; 126,2; 124,3; 90,4; 86,1; 85,6; 81,1; 64,8; 55,8; 51,9; 33,8; 31,7; 31,5; 31,3; 29,0; 28,9; 28,4; 18,9; 18,8.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{30}H_{42}N_2O_5$ ($[M + \text{Na}^+]$) 533,3002; nađeno 533,2991.

3.3.20. 4-(2-(3-(tert-butoksikarbonilamino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksobut-3-in-2-il-2-(tert-butoksikarbonilamino)-3-fenilpropanoat (**29**)



$C_{38}H_{47}N_3O_7$ ($M_r = 657,80 \text{ g mol}^{-1}$)

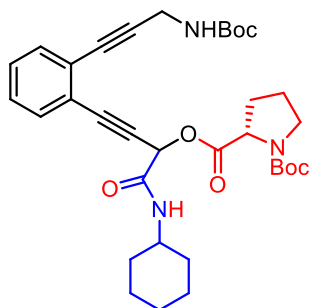
$\eta = 91 \%$ (42 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, $R_f = 0,63$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,59 – 7,20 (m, 9H); 6,81 – 6,70 (m, 1H); 6,08 – 6,01 (m, 1H); 5,19 – 5,00 (m, 1H); 4,60 – 4,48 (m, 1H); 4,23 – 4,13 (m, 2H); 3,78 (s, 1H); 3,29 – 3,07 (m, 2H); 1,94 – 1,15 (m, 28H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 130,9; 130,4; 128,8; 128,3; 127,7; 127,4; 127,3; 126,7; 64,4; 54,8; 48,5; 32,1; 30,8; 27,9; 27,8; 27,7; 24,9; 24,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{28}H_{47}N_3O_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 680,3339; nađeno 680,3312.

3.3.21. (2S)-2-(4-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksobut-3-in-2-il)-1-tert-butilpirolidine-1,2-dikarboksilat (**30**)



$C_{34}H_{45}N_3O_7$ ($M_r = 607,74 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 55 \%$ (25 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, $R_f = 0,46$ (PE:EtOAc = 2:1)

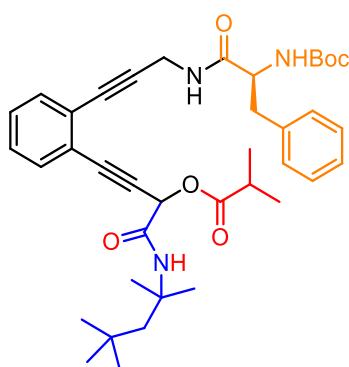
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,44 – 7,37 (m, 4H); 7,33 – 7,23 (m, 4H); 6,64 (s, 1H); 6,33 – 6,28 (m, 1H); 6,26 (s, 1H); 6,08 – 6,07 (s, 1H); 4,45 – 4,11 (m, 6H); 3,80 (s, 2H); 3,62 – 3,44 (m, 4H); 1,34 – 2,25 (m, 28H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 171,4; 170,3; 163,8; 163,6; 131,3; 130,9; 130,7; 128,4; 128,3; 128,1; 128,0; 127,4; 127,2; 125,7; 124,3; 124,1; 90,3; 85,7; 85,3; 85,0; 84,6; 80,8; 80,5; 79,9; 64,9; 64,1; 58,6; 58,5; 48,7; 48,6; 48,3; 46,4; 45,9; 32,2; 32,1; 32,0; 31,8; 30,8; 30,3; 29,6; 29,4; 28,0; 27,9; 27,8; 25,0; 24,9; 24,6; 24,5; 24,3; 24,2; 23,9; 23,1.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{34}H_{45}N_3O_7$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 630,3172; nađeno 630,3198.

3.3.22. 4-(2-(3-((S)-2-((tert-butoksikarbonil)amin)-3-fenilpropanamid)prop-1-in-1il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amin)but-3-in-2-il-izobutirat (**31**)

(S)-2-((tert-butoksikarbonil)amino)-3-fenilpropanska kiselina (0,025 mmol, 7 mg), BOP (1,2 ekv.) i HOBt (1,2 ekv.) otopljeni su u DCM (1,5 mL) te je dodan deprotektirani spoj **28** (1 ekv.) i N-metil morfolin (NMM) (1,7 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata te je otapalo upareno i produkt je ekstrahiran s DCM te pročišćen tekućinskom kromatografijom.



$C_{39}H_{51}N_3O_6$ ($M_r = 657,84 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 50 \%$ (7 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,65$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 7,39 – 7,36 (m, 4H); 7,32 – 7,28 (m, 6H); 7,17 – 7,15 (m, 6H); 6,73 – 6,70 (m, 2H); 5,76 (d, $J = 10,8 \text{ Hz}$, 2H); 5,63 – 5,51 (m, 2H); 4,28 – 4,19 (m, 4H); 4,14 – 4,10 (m, 2H); 4,06 – 4,02 (m, 2H); 2,62 – 2,59 (m, 2H); 1,31 (s, 9H); 1,24 (s, 9H); 1,23 – 1,22 (m, 16H); 1,10 – 1,07 (m, 12H); 0,89 (s, 13H); 0,86 – 0,85 (m, 5H).

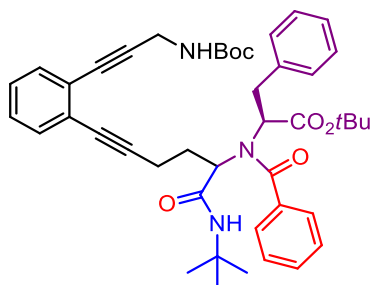
^{13}C NMR (151 MHz, CD_3CN): δ / ppm 172,5; 156,2; 138,5; 132,7; 132,6; 132,5; 130,3; 130,2; 130,1; 130,0; 129,4; 129,2; 127,4; 118,4; 91,1; 87,6; 85,3; 81,2; 79,8; 65,4; 57,2; 56,7; 56,5; 51,1; 38,8; 38,5; 34,3; 32,0; 31,6; 30,1; 29,5; 29,4; 28,3; 19,1.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{39}H_{51}N_3O_6$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 680,3676; nađeno 680,3678.

3.4. Sinteza acikličkih spojeva Ugijevom reakcijom

Tert-butil-(3-(2-(5-oksopent-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)karbamat (**4**) (0,482 mmol, 150 mg), *tert*-butil-3-(2-(3-oksoprop-1-in-1-il)fenil)prop-2-in-1-ilkarbamat (**5**) (0,113 mmol, 30 mg) ili 5-(2-jodfenil)pent-4-in-1-al (**8**) (0,352 mmol, 100 mg) otopljen je u metanolu (0,1 mol dm⁻³) i dodana je amino komponenta (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 2 sata na sobnoj temperaturi. Dodani su karboksilna (2 ekv.) i izocijanidna komponenta (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata. Otapalo je upareno i produkt je pročišćen tekućinskom kromatografijom i dodatno RP-HPLC metodom.

3.4.1. (2*S*)-*tert*-butil-2-(*N*-(6-(2-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(*tert*-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**32**)

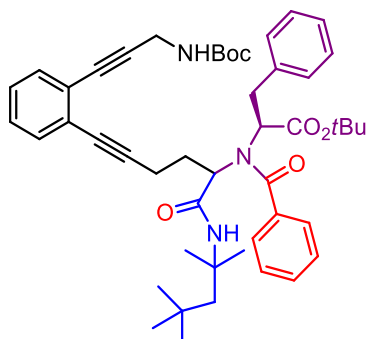


C₄₄H₅₃N₃O₆ ($M_r = 719,91 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta =$ (18 %, 17 mg) iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), žuto ulje

¹H NMR (600 MHz, CD₃Cl, 328 K): δ / ppm 8,34 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,43 – 7,28 (m, 12H); 7,24 – 7,17 (m, 12H); 6,99 (s, 4H); 5,93 (s, 1H); 5,35 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,24 – 4,21 (m, 2H); 3,96 (s, 1H); 3,72 – 3,57 (m, 2H); 3,50 – 3,44 (m, 2H); 3,10 (s, 2H); 2,68 – 2,31 (m, 8H); 1,44 – 1,36 (m, 54H).

3.4.2. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**33**)

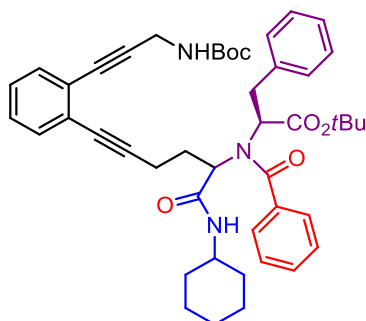


C₄₈H₆₁N₃O₆ ($M_r = 776,01 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = (29 \%, 95 \text{ mg})$, iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), žuto ulje

¹H NMR (600 MHz, CD₃CN, 328K): δ / ppm 7,42 – 7,38 (m, 9H); 7,34 (s, 3H); 7,30 – 7,26 (m, 13H); 7,21 – 7,19 (m, 3H); 5,66 (s, 2H); 4,50 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}$, $J = 4,6 \text{ Hz}$, 2H); 4,17 (s, 2H); 4,10 (d, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 4H); 4,07 – 4,03 (m, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,25 (dd, $J = 14,5 \text{ Hz}$, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 1H); 3,03 (dd, $J = 13,9 \text{ Hz}$, $J = 4,3 \text{ Hz}$, 2H); 2,58 (s, 2H); 2,54 – 2,47 (s, 3H); 1,76 (d, $J = 14,8 \text{ Hz}$, 2H); 1,68 (d, $J = 15,1 \text{ Hz}$, 2H); 1,43 (bs, 17H); 1,42 (s, 7H); 1,41 – 1,40 (m, 24H); 1,0 – 0,98 (m, 18H).

3.4.3. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(cikloheksilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**34**)

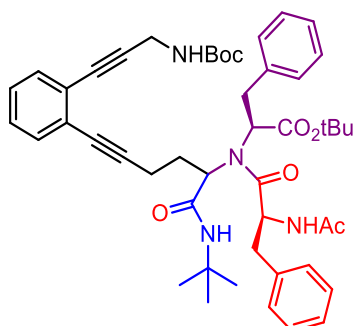


C₄₆H₅₅N₃O₆ ($M_r = 745,95 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = (27 \%, 83 \text{ mg})$, iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), žuto ulje

¹H NMR (600 MHz, CD₃CN, 328K): δ / ppm 7,41 – 7,36 (m, 9H); 7,35 – 7,33 (m, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 14H); 7,22 – 7,20 (m, 3H); 5,69 (s, 2H); 4,53 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H); 4,28 – 4,13 (m, 3H); 4,09 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 3H); 4,06 – 4,02 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,23 (dd, $J = 14,6 \text{ Hz}$, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 1H); 3,10 – 3,08 (m, 3H); 3,06 (d, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 1H); 2,55 – 2,49 (m, 5H); 1,84 – 1,81 (m, 2H); 1,79 – 1,77 (m, 2H); 1,75 – 1,72 (m, 2H); 1,69 – 1,63 (m, 4H); 1,59 – 1,56 (m, 2H); 1,44 – 1,43 (m, 36H); 1,25 – 1,20 (m, 4H).

3.4.4. (2S)-tert-butil-2-((2S)-2-acetamido-N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (35)

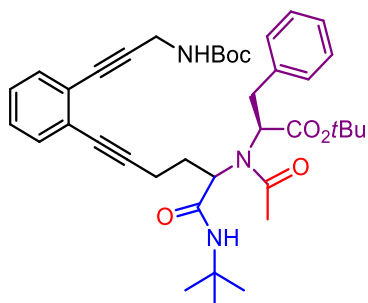


$C_{48}H_{60}N_4O_7$ ($M_r = 805,01 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = (23 \%, 24 \text{ mg})$, iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN , 328K): δ / ppm 7,56 (s, 2H); 7,43 – 7,37 (m, 7H); 7,30 – 7,22 (m, 11H); 7,17 – 7,12 (m, 6H); 6,97 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H); 5,64 (s, 2H); 5,29 – 5,25 (m, 2H); 5,16 – 5,11 (m, 2H); 4,38 (dd, $J = 10,6 \text{ Hz}$, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 2H); 4,18 – 4,13 (m, 2H); 4,11 – 4,09 (m, 3H); 4,08 – 4,05 (m, 1H); 3,66 – 3,58 (m, 4H); 3,54 – 3,52 (m, 2H); 3,46 – 3,43 (m, 1H); 3,07 – 3,03 (m, 2H); 3,01 – 2,96 (m, 2H); 2,63 – 2,54 (m, 6H); 2,33 – 2,29 (m, 1H); 2,28 – 2,22 (m, 2H); 1,44 (bs, 12H); 1,33 (bs, 12H); 1,30 (bs, 12H).

3.4.5. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (**36**)

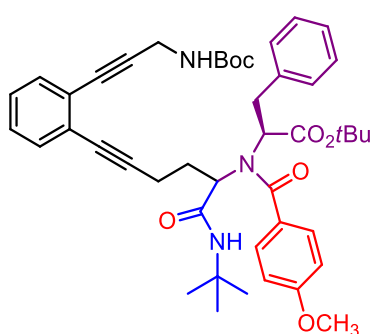


$C_{39}H_{51}N_3O_6$ ($M_r = 657,84 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = (19 \%, 61 \text{ mg})$, iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN , 328K): δ / ppm 7,43 – 7,40 (m, 4H); 7,32 – 7,26 (m, 12H); 7,19 (s, 2H); 5,62 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,10 – 4,07 (m, 6H); 3,59 – 3,38 (m, 3H); 3,15 – 3,03 (m, 1H); 2,98 – 2,93 (m, 1H); 2,58 – 2,53 (m, 2H); 2,50 – 2,37 (m, 3H); 2,28 (s, 1H); 2,21 – 2,05 (m, 7H); 1,45 – 1,44 (m, 19H); 1,39 (bs, 16H); 1,32 (s, 19H).

3.4.6. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-metoksibenzamido)-3-fenilpropanoat (**37**)

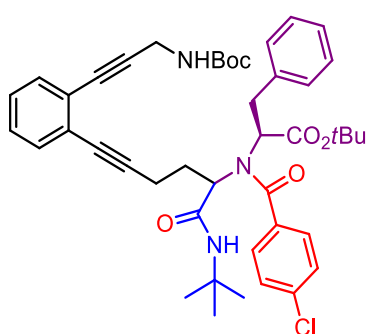


$C_{45}H_{55}N_3O_7$ ($M_r = 749,93 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = (20 \%, 108 \text{ mg})$, iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN , 328K): δ / ppm 7,42 – 7,40 (m, 2H); 7,32 – 7,31 (m, 3H); 7,29 – 7,25 (m, 14H); 7,23 – 7,19 (m, 3H); 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H); 5,72 (s, 2H); 4,53 – 4,51 (m, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,09 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H); 4,06 – 4,03 (m, 1H); 3,75 (bs, 6H); 3,71 (s, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,20 (dd, $J = 14,9$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 1H); 3,01 (dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 2H); 2,61 – 2,58 (m, 2H); 2,51 – 2,47 (m, 3H); 1,43 (bs, 18H); 1,41 (bs, 16H); 1,34 (bs, 4H); 1,33 (bs, 16H).

3.4.7. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-((tert-butoksikarbonil)amino)prop-1-in-1-il)fenil)-1-(tert-butilamino)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-klorbenzamido)-3-fenilpropanoat (**38**)

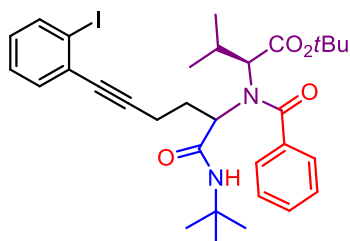


$\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{ClN}_3\text{O}_6$ ($M_r = 754,35 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = (13 \%, 46 \text{ mg})$, iskorištenje je procjenjeno na temelju izoliranog produkta dobivenog pročišćavanjem dijela reakcijske smjese RP-HPLC kromatografijom; d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN , 328K): δ / ppm 7,42 – 7,40 (m, 3H); 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H); 7,33 (s, 2H); 7,30 – 7,26 (m, 13H); 7,24 – 7,20 (m, 4H); 5,68 (s, 2H); 4,52 – 4,50 (m, 2H); 4,14 – 4,03 (m, 8H); 3,58 (s, 2H); 3,24 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 2H); 2,58 (s, 2H); 2,50 – 2,47 (m, 3H); 1,43 (bs, 19H); 1,41 (bs, 15H); 1,34 (bs, 6H); 1,33 (bs, 14H).

3.4.8. (2*S*)-tert-butil-2-(*N*-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**39**)



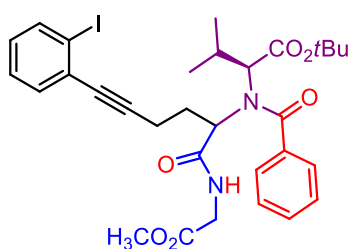
$C_{31}H_{41}IN_2O_4$ ($M_r = 644,58 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 88 \%$ (200 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,64; R_f (d_2) = 0,46 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,56 (s, 1H); 7,81 – 7,78 (m, 2H); 7,44 – 7,34 (m, 11H); 7,25 – 7,23 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,96 – 6,92 (m, 2H); 4,29 – 4,26 (m, 2H); 3,90 (s, 1H); 3,74 (s, 1H); 2,92 – 2,72 (m, 3H); 2,65 – 2,50 (m, 4H); 2,38 (s, 3H); 1,52 (s, 14H); 1,47 (s, 4H); 1,38 (s, 12H); 1,35 (s, 6H); 0,95 – 0,81 (m, 12H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 174,6; 170,3; 169,2; 138,5; 138,4; 136,5; 136,3; 132,6; 132,5; 130,3; 129,9; 129,5; 128,7; 128,6; 128,5; 127,6; 126,9; 126,3; 100,9; 93,3; 83,8; 83,6; 82,7; 70,5; 64,9; 50,8; 30,2; 29,8; 28,9; 28,7; 28,6; 28,1; 19,7; 19,2; 18,3; 17,2.

3.4.9. (2*S*)-tert-butil-2-(*N*-(6-(2-jodofenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**40**)



$C_{31}H_{37}IN_2O_6$ ($M_r = 660,54 \text{ g mol}^{-1}$)

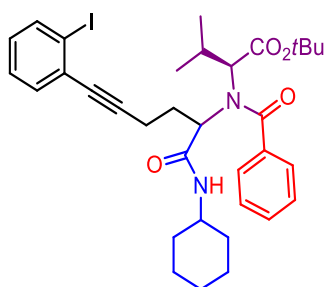
$\eta = 69 \%$ (161 mg), d.r. = 71: 29 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,33; R_f (d_2) = 0,18 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 9,06 (s, 2H); 7,80 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H); 7,47 – 7,37 (m, 12H); 7,25 – 7,21 (m, 2H); 6,98 – 6,92 (m, 2H); 4,55 – 4,46 (m, 2H); 4,21 – 4,11 (m, 2H); 4,06

– 3,99 (m, 2H); 3,98 – 3,86 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,73 (s, 2H); 2,97 – 2,31 (m, 10H); 1,52 (s, 9H); 1,47 (s, 6H); 0,99 – 0,81 (m, 12H),

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 174,8; 170,8; 170,5; 170,0; 169,3; 138,5; 136,1; 132,6; 130,1; 129,6; 128,8; 128,7; 128,6; 127,6; 126,9; 126,6; 100,9; 93,1; 83,3; 82,7; 70,4; 69,7; 63,0; 60,3; 58,2; 41,6; 41,2; 32,2; 30,1; 29,7; 28,9; 28,1; 27,9; 19,5; 19,2; 18,2; 17,2.

3.4.10. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**41**)



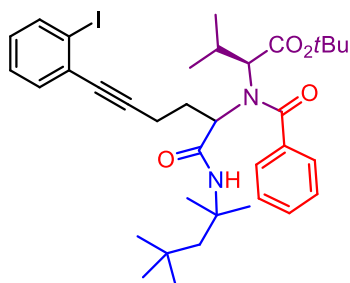
$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{IN}_2\text{O}_4$ ($M_r = 670,62 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 83 \%$ (254 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,50; R_f (d_2) = 0,35 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,60 (s, 2H); 7,80 – 7,79 (m, 2H); 7,43 – 7,35 (m, 12H); 7,25 – 7,24 (m, 2H); 6,96 – 6,93 (m, 2H); 4,40 – 4,38 (m, 2H); 3,79 – 3,72 (m, 4H); 2,86 (s, 2H); 2,63 – 2,59 (m, 2H); 2,41 (s, 4H); 1,94 – 1,87 (m, 6H); 1,75 – 1,67 (m, 6H); 1,52 (s, 18H); 1,48 – 1,45 (m, 4H); 1,40 – 1,33 (m, 6H); 0,85 – 0,79 (m, 12H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 170,4; 138,5; 132,6; 130,1; 129,5; 128,7; 128,6; 128,5; 127,6; 126,9; 70,5; 63,8; 47,8; 32,9; 32,7; 29,8; 28,9; 28,1; 25,6; 24,6; 19,6; 19,2; 17,3.

3.4.11. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**42**)



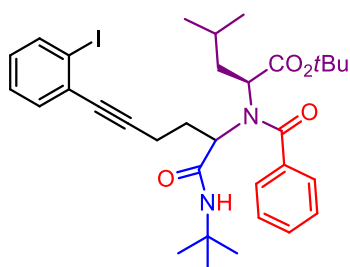
$C_{35}H_{46}IN_2O_4$ ($M_r = 685,66 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 77 \%$ (191 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,66; R_f (d_2) = 0,47 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,49 (s, 2H); 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,46 – 7,33 (m, 12H); 7,25 – 7,22 (m, 2H); 6,96 – 6,91 (m, 2H); 4,31 – 4,21 (m, 2H); 3,95 – 3,69 (m, 2H); 2,95 – 2,66 (m, 3H); 2,57 – 2,46 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,91 – 1,83 (m, 2H); 1,52 – 1,46 (m, 25H); 1,43 – 1,40 (m, 7H); 1,37 (s, 2H); 1,07 (s, 11H); 1,01 (s, 7H); 0,88 – 0,79 (m, 12H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ / ppm 169,1; 138,5; 136,3; 132,6; 129,9; 129,5; 128,7; 128,5; 127,6; 126,8; 126,4; 101,1; 82,6; 70,4; 65,0; 55,1; 53,1; 31,6; 31,5; 29,7; 28,8; 28,1; 19,9; 19,2; 17,3.

3.4.12. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**43**)



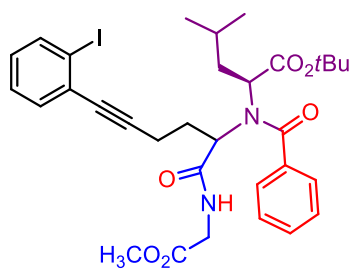
$C_{33}H_{43}IN_2O_4$ ($M_r = 685,61 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 89 \%$ (167 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,65; R_f (d_2) = 0,50 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ / ppm 8,56 (s, 2H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,44 – 7,39 (m, 10H); 7,25 – 7,20 (m, 3H); 6,98 – 6,90 (m, 3H); 4,31 – 4,17 (m, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,00 (s, 2H); 2,64 – 2,46 (m, 6H); 2,05 – 1,88 (m, 4H); 1,49 (s, 20H); 1,38 (s, 18H); 0,85 (s, 6H); 0,55 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ / ppm 170,4; 138,5; 136,3; 132,6; 132,5; 130,4; 129,7; 128,7; 127,6; 126,8; 126,2; 101,0; 93,4; 83,2; 66,4; 63,6; 50,7; 38,9; 29,9; 29,2; 28,7; 28,1; 27,9; 24,3; 22,9; 17,3; 16,3.

3.4.13. (2S)-tert-butyl-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**44**)



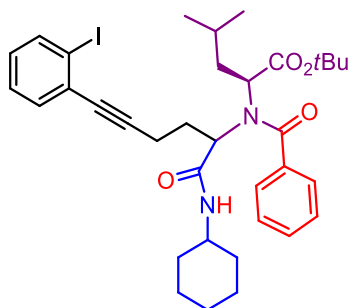
$\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{I}\text{N}_2\text{O}_6$ ($M_r = 674,57 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 72 \%$ (170 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,43; R_f (d_2) = 0,31 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 9,23 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,47 – 7,39 (m, 11H); 7,25 – 7,23 (m, 3H); 6,96 – 6,93 (m, 2H); 4,75 (s, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,77 (s, 4H); 3,75 – 3,71 (m, 5H); 3,10 – 2,51 (m, 12H); 1,51 (s, 6H); 1,48 (m, 12H); 1,44 – 1,43 (m, 5H); 0,85 – 0,76 (m, 6H); 0,58 – 0,50 (m, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,3; 169,9; 138,5; 136,1; 132,6; 132,5; 129,8; 128,8; 128,6; 127,6; 126,9; 126,4; 101,2; 84,2; 64,3; 63,5; 60,4; 41,2; 38,8; 29,6; 29,3; 28,1; 27,9; 27,4; 24,4; 22,6; 17,3.

3.4.14. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamin)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**45**)



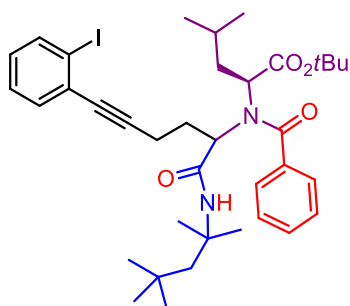
$C_{35}H_{45}IN_2O_4$ ($M_r = 684,65 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 81 \%$ (195 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz 1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,64; R_f (d_2) = 0,46 (PE:EtOAc = 2:1)

1H NMR (600 MHz; $CDCl_3$): δ / ppm 8,68 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,44 – 7,41 (m, 8H); 7,38 – 7,35 (m, 3H); 7,25 – 7,23 (m, 3H); 6,96 – 6,93 (m, 2H); 4,24 (s, 2H); 3,83 – 3,77 (m, 4H); 2,97 (m, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,61 – 2,54 (m, 3H); 1,90 – 1,86 (m, 4H); 1,74 – 1,69 (m, 6H); 1,55 – 1,53 (m, 5H); 1,49 (s, 20H); 1,42 – 1,40 (m, 9H); 0,84 (s, 6H); 0,55 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz; $CDCl_3$): δ / ppm 169,6; 137,9; 135,8; 132,1; 131,9; 129,9; 128,1; 127,1; 126,3; 125,7; 83,6; 64,8; 63,1; 47,2; 38,3; 32,2; 29,4; 28,8; 27,6; 27,4; 25,1; 24,5; 23,9; 16,9.

3.4.15. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**46**)



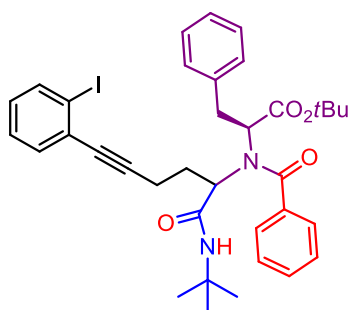
$C_{37}H_{51}IN_2O_4$ ($M_r = 714,72 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 84 \%$ (211 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz 1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,68; R_f (d_2) = 0,53 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,46 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,47 – 7,28 (m; 10H); 7,24 – 7,17 (m; 4H); 6,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,46 – 4,20 (m, 2H); 3,92 – 3,60 (m, 2H); 3,19 – 2,52 (m, 8H); 1,96 – 1,80 (m, 4H); 1,54 – 1,21 (m, 36H); 1,04 (d, $J = 15,0$ Hz, 18H); 0,95 – 0,71 (m, 8H); 0,58 (s, 2H); 0,49 ppm (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,4; 138,5; 136,3; 132,6; 132,5; 130,3; 129,8; 128,7; 127,6; 126,6; 126,3; 101,1; 31,6; 31,5; 29,0; 28,5; 28,1; 27,9; 17,4.

3.4.16. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**47**)



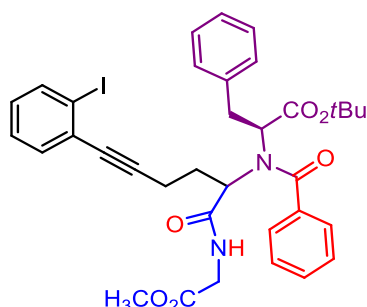
$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{IN}_2\text{O}_4$ ($M_r = 692,63 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 81 \%$ (198 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,50; R_f (d_2) = 0,43 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,33 – 7,20 (m, 21H); 7,02 – 6,94 (m, 5H); 4,47 – 4,30 (m, 3H); 3,83 (s, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,85 – 2,19 (m, 8H); 1,45 (s, 18H); 1,36 – 1,33 (m; 18H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 138,4; 132,6; 129,7; 128,9; 128,7; 128,5; 128,2; 127,7; 126,7; 126,2; 101,2; 29,1; 28,7; 28,1.

3.4.17. (2S)-tert-butl-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**48**)



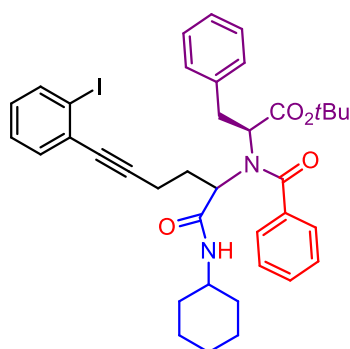
$C_{35}H_{37}IN_2O_6$ ($M_r = 708,58 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 85 \%$ (211 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,30$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,64 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 7,81 – 7,74 (m, 2H); 7,43 – 7,18 (m, 22H); 6,98 – 6,83 (m, 4H); 4,69 (s, 1H); 4,47 – 4,36 (m, 1H); 4,23 (s, 2H); 4,10 – 3,88 (m, 4H); 3,84 (s, 4H); 3,73 (d, $J = 16,3 \text{ Hz}$, 6H); 3,39 – 3,04 (m, 4H); 2,76 – 2,40 (m, 4H); 1,49 – 1,45 (m, 18H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,8; 137,9; 132,1; 129,4; 128,7; 128,4; 128,3; 128,0; 127,7; 127,1; 126,1; 125,9; 61,9; 60,7; 51,7; 40,8; 35,2; 28,9; 28,6; 27,6; 27,4.

3.4.18. (2S)-tert-butl-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**49**)



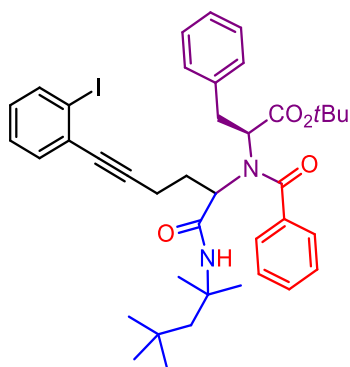
$C_{38}H_{43}IN_2O_4$ ($M_r = 718,66 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 78 \%$ (198 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,53; R_f (d_2) = 0,45 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,32 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,82 – 7,72 (m, 2H); 7,40 – 7,18 (m, 21H); 6,99 – 6,88 (m, 4H); 4,61 – 4,47 (m, 2H); 4,08 – 3,85 (m, 2H); 3,79 – 3,58 (m, 3H); 3,30 – 3,11 (m, 3H); 2,68 – 2,18 (m, 6H); 1,94 – 1,57 (m, 13H); 1,48 (s, 18H); 1,42 – 1,28 (m, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 138,4; 132,6; 132,5; 129,8; 129,2; 128,9; 128,7; 128,5; 128,2; 127,8; 126,6; 126,2; 101,2; 84,2; 83,2; 62,8; 61,2; 48,9; 48,0; 37,1; 32,9; 32,7; 29,2; 28,1; 27,9; 25,6; 24,9; 24,6; 17,1.

3.4.19. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**50**)



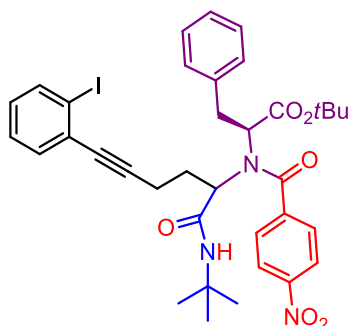
$\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{IN}_2\text{O}_4$ ($M_r = 748,73 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 75 \%$ (198 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,68; R_f (d_2) = 0,59 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,35 – 7,16 (m, 22H); 7,04 – 6,91 (m, 4H); 4,52 – 4,37 (m, 2H); 3,85 (s, 2H); 3,35 – 2,93 (m, 4H); 2,74 – 2,13 (m, 8H); 1,49 – 1,38 (m, 34H); 0,97 (s, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 138,5; 136,2; 132,6; 129,7; 128,9; 128,6; 128,5; 128,2; 127,7; 126,3; 36,4; 31,6; 31,5; 29,1; 28,7; 28,4; 28,0.

3.4.20. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (**51**)



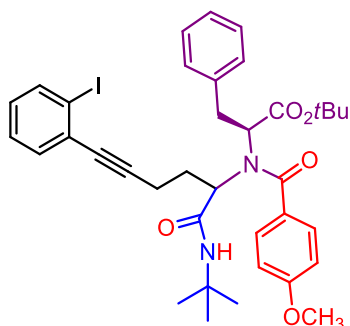
$C_{36}H_{40}IN_3O_6$ ($M_r = 737,62 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 65 \%$ (169 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,61$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,30 – 8,20 (m, 1H); 7,99 – 7,94 (m, 3H); 7,82 – 7,69 (m, 4H); 7,53 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,36 – 7,34 (m, 2H); 7,30 – 7,28 (m, 5H); 7,12 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,02 – 6,94 (m, 5H); 5,88 (s, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,37 (t, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,31 – 4,23 (m, 2H); 3,78 – 3,72 (m, 2H); 3,39 – 3,36 (m, 1H); 3,13 – 3,11 (m, 1H); 2,69 – 2,62 (m, 2H); 2,32 – 2,09 (m, 6H); 1,50 (bs, 7H); 1,47 – 1,43 (m, 14H); 1,35 (bs, 15H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 167,1; 147,5; 141,4; 138,5; 138,1; 131,9; 131,4; 130,2; 129,3; 128,9; 128,8; 128,1; 127,9; 127,7; 127,5; 127,2; 126,9; 126,4; 123,4; 100,3; 91,1; 83,9; 61,6; 60,6; 36,0; 28,5; 28,3; 28,1; 27,5; 15,7.

3.4.21. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-metoksibenzamido)-3-fenilpropanoat (**52**)



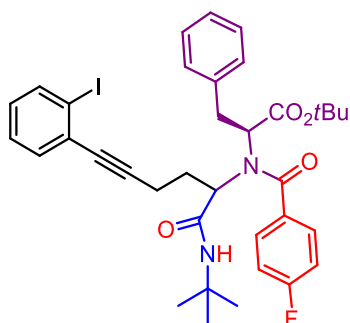
$C_{37}H_{43}IN_2O_5$ ($M_r = 722,65 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 76 \%$ (194 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,48; R_f (d_2) = 0,40 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,34 – 7,19 (m, 18H); 7,00 – 6,91 (m, 3H); 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H); 4,64 – 4,38 (m, 3H); 3,76 – 3,53 (m, 8H); 3,27 – 3,00 (m, 3H); 2,70 – 2,19 (m, 8H); 1,45 (bs, 18H); 1,36 (bs, 6H); 1,33 (bs, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,6; 160,7; 138,5; 132,6; 132,4; 129,7; 128,9; 128,8; 128,5; 128,3; 128,2; 127,8; 127,6; 126,6; 126,3; 113,9; 113,8; 101,1; 84,0; 55,2; 36,3; 28,9; 28,7; 28,1; 28,0; 16,9.

3.4.22. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-fluorbenzamido)-3-fenilpropanoat (**53**)



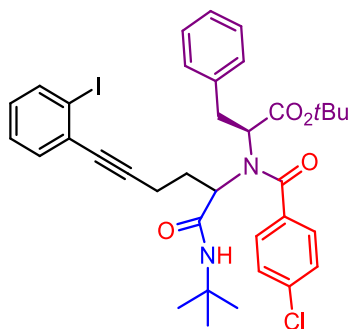
$C_{36}H_{40}FIN_2O_4$ ($M_r = 710,62 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 98 \%$ (245 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,66; R_f (d_2) = 0,59 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,81 – 7,77 (m, 2H); 7,40 – 7,34 (m, 4H); 7,29 – 7,31 (m, 13H); 6,98 – 6,94 (m, 3H); 6,86 (s, 4H); 4,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 4,15 (s, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,29 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 2H); 3,09 (s, 1H); 2,68 – 2,58 (m, 2H); 2,31 (s, 5H); 1,45 (bs, 17H); 1,35 (bs, 19H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 168,2; 164,1; 162,5; 138,5; 132,5; 132,3; 129,7; 129,0; 128,6; 128,5; 128,3; 127,7; 126,7; 115,8; 115,7; 101,1; 84,2; 36,8; 29,2; 28,7; 28,6; 28,5; 28,0; 27,9; 27,5; 16,8.

3.4.23. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-klorbenzamido)-3-fenilpropanoat (**54**)



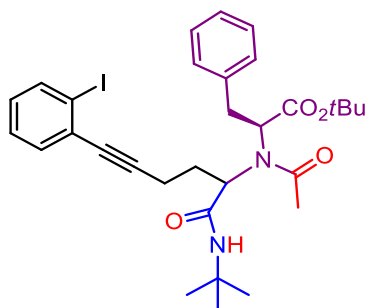
$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{ClIN}_2\text{O}_4$ ($M_r = 727,07$ g mol $^{-1}$)

$\eta = 79$ % (202 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,58$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,82 – 7,77 (m, 2H); 7,50 – 7,27 (m, 11H); 7,23 – 7,11 (m, 9H); 7,04 – 6,91 (m, 4H); 5,88 (s, 1H); 4,46 – 4,26 (m, 3H); 3,78 (s, 2H); 3,30 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,15 – 2,79 (m, 3H); 2,72 – 2,19 (m, 7H); 1,48 – 1,44 (m, 18H); 1,34 (bs, 18H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 138,6; 128,7; 128,5; 127,9; 101,1; 28,7; 28,6; 28,0.

3.4.24. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (**55**)



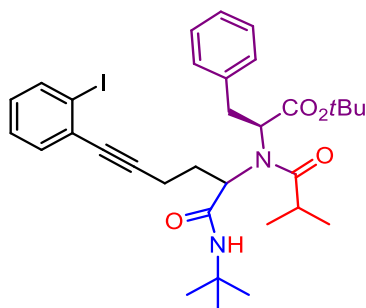
$C_{31}H_{39}IN_2O_4$ ($M_r = 630,56 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 77 \%$ (171 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,43; R_f (d_2) = 0,35 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,46 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,86 – 7,79 (m, 2H); 7,45 – 7,29 (m, 5H); 7,25 – 7,15 (m, 9H); 7,03 – 6,95 (m, 2H); 4,62 – 4,37 (m, 2H); 4,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,01 – 3,94 (m, 1H); 3,60 – 3,50 (m, 1H); 3,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,21 – 3,10 (m, 1H); 2,69 – 2,14 (m, 10H); 2,11 – 2,03 (m, 1H); 1,95 (bs, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 171,4; 171,2; 169,2; 168,9; 138,6; 132,6; 132,5; 129,5; 129,1; 129,0; 128,9; 128,7; 128,6; 127,9; 127,8; 126,7; 126,5; 100,7; 93,6; 84,2; 83,0; 65,9; 60,2; 36,5; 35,4; 29,7; 29,6; 28,5; 27,9; 22,7; 18,6; 17,6.

3.4.25. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)izobutiramido)-3-fenilpropanoat (**56**)



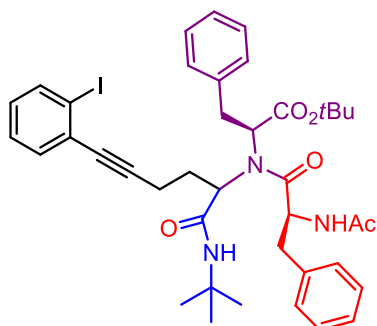
$C_{33}H_{43}IN_2O_4$ ($M_r = 658,61 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 91 \%$ (212 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,67; R_f (d_2) = 0,64 (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,61 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,83 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 3H); 7,46 – 7,29 (m, 8H); 7,24 – 7,22 (m, 4H); 7,03 – 6,97 (m, 3H); 4,06 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H); 3,97 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H); 3,42 – 3,32 (m, 4H); 2,60 – 2,52 (m, 2H); 2,48 – 2,32 (m, 6H); 2,25 – 2,14 (m, 2H); 1,40 (s, 8H); 1,35 – 1,33 (m, 28H); 1,07 – 1,03 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 178,6; 171,4; 169,8; 138,7; 132,5; 129,6; 129,1; 128,9; 128,6; 128,5; 127,9; 127,8; 126,8; 126,6; 100,8; 93,7; 84,3 82,9; 35,4; 31,8; 30,5; 28,6; 28,5; 27,9; 20,9; 19,5; 19,1; 18,9; 17,8.

3.4.26. (2S)-tert-butil-2-(2-acetamido-N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (**57**)



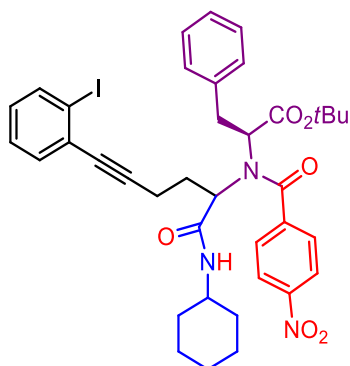
$C_{41}H_{48}IN_4O_6$ ($M_r = 819,75 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 75 \%$ (206 mg), d.r. = 60:40 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,36$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,87 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 7,38 – 7,34 (m, 3H); 7,29 – 7,27 (m, 1H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 7,20 – 7,15 (m, 5H); 7,12 – 7,09 (m, 2H); 7,06 – 7,00 (m, 2H); 6,98 – 6,94 (m, 1H); 6,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 4,17 (dd, $J = 9,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 3,65 – 3,51 (m, 2H); 3,14 – 3,09 (m, 1H); 3,02 – 2,96 (m, 1H); 2,93 (dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H); 2,65 – 2,47 (m, 4H); 2,44 – 2,38 (m, 1H); 2,34 – 2,28 (m, 1H); 1,97 (bs, 3H); 1,87 (bs, 2H); 1,39 (s, 1H); 1,35 (s, 5H); 1,34 – 1,33 (m, 13H); 1,31 (s, 1H); 1,28 (bs, 8H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,3; 169,2; 168,9; 168,8; 167,3; 139,2; 138,6; 138,5; 137,1; 136,1; 133,2; 132,9; 130,2; 130,1; 129,8; 129,6; 129,5; 129,3; 129,2; 128,9; 128,8; 128,6; 128,3; 128,1; 127,7; 127,2; 126,9; 126,8; 126,3; 126,0; 101,1; 93,1; 92,4; 84,5; 83,7; 83,4; 81,4; 60,6; 59,5; 51,4; 50,6; 49,6; 39,9; 38,9; 36,8; 36,6; 30,2; 29,7; 28,7; 28,4; 27,9; 27,8; 23,3; 23,1; 17,1; 16,6.

3.4.27. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (**58**)



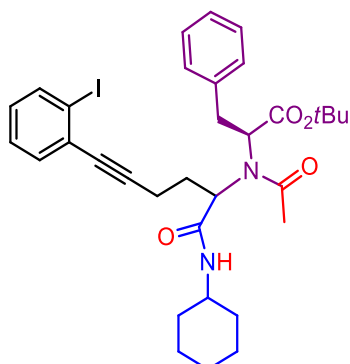
$C_{38}H_{42}IN_3O_6$ ($M_r = 763,66 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 84 \%$ (227 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,75; R_f (d_2) = 0,71 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,10 (s, 1H); 7,96 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 3H); 7,73 – 7,67 (m, 2H); 7,54 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H); 7,45 – 7,28 (m, 11H); 7,23 – 7,20 (m, 3H); 7,13 – 7,09 (m, 1H); 7,00 – 6,93 (m, 3H); 5,88 (s, 1H); 4,64 (s, 1H); 4,58 – 4,48 (m, 1H); 4,27 (s, 1H); 3,88 – 3,57 (m, 5H); 3,33 – 3,17 (m, 3H); 2,71 – 2,22 (m, 7H); 1,86 – 1,61 (m, 12H); 1,49 (bs, 18H); 1,41 – 1,33 (m, 8H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,4; 169,9; 147,9; 142,3; 141,4; 138,6; 132,5; 131,9; 130,0; 129,7; 129,5; 129,1; 128,7; 128,1; 127,9; 127,5; 127,4; 126,9; 126,4; 123,9; 100,9; 83,5; 61,6; 61,4; 49,1; 48,7; 36,8; 36,0; 33,2; 32,8; 32,6; 29,6; 28,9; 28,1; 27,9; 25,5; 24,9; 24,6; 16,7; 16,4.

3.4.28. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamin)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamid)-3-fenilpropanoat (**59**)



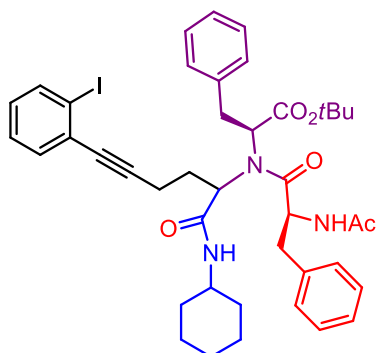
$C_{33}H_{41}IN_2O_4$ ($M_r = 656,59 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 86 \%$ (198 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,36; R_f (d_2) = 0,26 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,51 (s, 1H); 8,38 – 8,22 (m, 1H); 7,85 – 7,75 (m, 2H); 7,44 – 7,40 (m, 1H); 7,38 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,31 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H); 7,29 – 7,27 (m, 2H); 7,25 – 7,18 (m, 7H); 7,15 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H); 7,01 – 6,93 (m, 2H); 4,47 (s, 1H); 4,10 – 4,02 (m, 2H); 3,75 – 3,55 (m, 3H); 3,51 – 3,26 (m, 3H); 3,20 – 2,99 (m, 1H); 2,72 – 2,60 (m, 1H); 2,57 – 2,50 (m, 1H); 2,46 – 2,34 (m, 3H); 2,27 – 2,21 (m, 1H); 2,17 – 2,12 (m, 2H); 2,03 – 1,99 (m, 1H); 1,93 (bs, 3H); 1,89 – 1,77 (m, 5H); 1,74 – 1,65 (m, 4H); 1,62 – 1,54 (m, 4H); 1,51 (bs, 9H); 1,43 – 1,38 (m 9H); 1,35 – 1,30 (m, 4H); 1,22 – 1,13 (m, 5H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,1; 138,8; 138,6; 132,6; 132,5; 130,3; 129,5; 129,1; 128,9; 128,8; 128,6; 128,5; 127,9; 127,8; 126,7; 126,6; 100,7; 93,5; 83,2; 83,0; 48,8; 48,5; 36,7; 35,5; 32,6; 32,5; 29,7; 27,9; 25,5; 24,8; 24,7; 24,6; 22,7; 22,6; 18,4; 17,7.

3.4.29. (2S)-tert-butyl-2-(2-acetamido-N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-jodofenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (**60**)



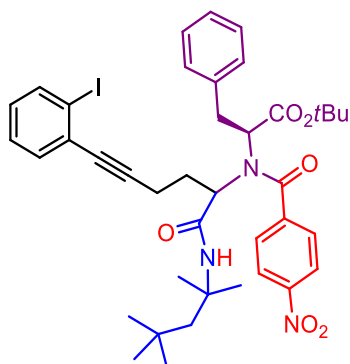
C₄₃H₅₀IN₄O₆ ($M_r = 845,78 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 35 \%$ (113 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,22$ (PE:EtOAc = 2:1)

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ / ppm 7,88 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H); 7,82 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H); 7,70 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 2H); 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,37 – 7,36 (m, 1H); 7,35 – 7,33 (m, 1H); 7,31 – 7,29 (m, 2H); 7,24 – 7,18 (m, 12H); 7,14 – 7,09 (m, 4H); 7,06 – 7,00 (m, 2H); 6,17 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H); 5,29 – 5,21 (m, 2H); 4,44 (dd, $J = 9,6 \text{ Hz}$, $J = 3,6 \text{ Hz}$, 2H); 4,19 – 4,07 (m, 2H); 3,78 – 3,49 (m, 6H); 3,08 – 2,93 (m, 4H); 2,63 – 2,53 (m, 4H); 2,46 – 2,25 (m, 4H); 1,99 (bs, 6H); 1,88 – 1,80 (m, 6H); 1,67 (bs, 6H); 1,38 – 1,36 (s, 18H); 1,19 – 1,06 (m, 8H).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃): δ / ppm 174,3; 168,8; 138,6; 137,6; 132,7; 129,7; 129,6; 129,4; 128,8; 128,5; 128,1; 126,7; 93,1; 81,2; 71,4; 69,7; 56,3; 53,4; 48,9; 48,0; 36,7; 33,2; 29,8; 28,0; 25,5; 24,9; 24,8; 23,3; 18,5; 15,9.

3.4.30. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (**61**)



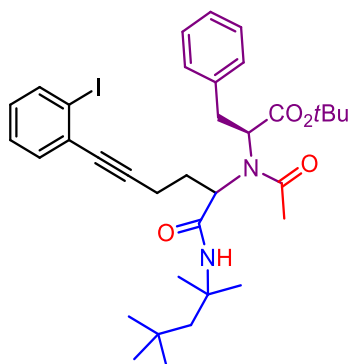
$C_{40}H_{48}IN_3O_6$ ($M_r = 793,73 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 50 \%$ (139 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,64$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,13 – 7,94 (m, 4H); 7,81 – 7,68 (m, 2H); 7,56 – 7,43 (m, 5H); 7,33 – 7,21 (m, 10H); 7,11 – 6,92 (m, 5H); 5,88 (s, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,45 – 4,18 (m, 3H); 3,83 – 3,75 (m, 1H); 3,38 – 3,03 (m, 3H); 2,79 – 2,56 (m, 2H); 2,44 – 2,09 (m, 5H); 1,86 – 1,79 (m, 1H); 1,72 – 1,68 (m, 2H); 1,49 – 1,36 (m, 32H); 0,99 (bs, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,4; 167,3; 148,1; 142,0; 141,6; 139,0; 138,6; 132,3; 131,9; 129,9; 129,5; 129,1; 128,6; 128,2; 127,9; 127,6; 126,9; 126,3; 123,9; 100,9; 92,2; 91,6; 84,5; 83,1; 62,4; 62,3; 61,2; 56,2; 52,5; 51,6; 36,5; 31,7; 31,6; 31,5; 29,4; 29,0; 28,9; 28,8; 28,5; 28,0; 16,5.

3.4.31. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amin)heks-5-in-2-il)acetamid)-3-fenilpropanoat (**62**)



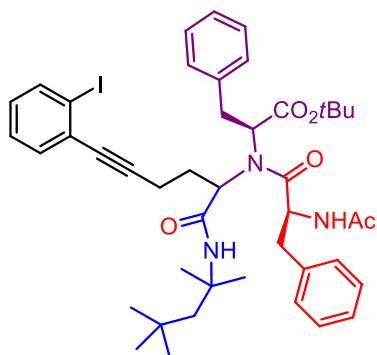
$C_{35}H_{47}IN_2O_6$ ($M_r = 686,66 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 93 \%$ (226 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,51; R_f (d_2) = 0,41 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,86 – 7,79 (m, 2H); 7,42 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,34 – 7,27 (m, 3H); 7,24 – 7,17 (m, 7H); 7,14 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 2H); 7,02 – 6,93 (m, 2H); 4,36 (s, 1H); 4,10 – 4,06 (m, 1H); 3,87 (s, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,48 – 3,30 (m, 3H); 3,20 – 2,96 (m, 1H); 2,69 – 2,59 (m, 1H); 2,56 – 2,51 (m, 1H); 2,44 – 2,35 (m, 3H); 2,25 – 2,21 (m, 1H); 2,19 – 2,06 (m, 5H); 1,95 (bs, 3H); 1,50 (bs, 10 H); 1,42 (d, $J = 4,1 \text{ Hz}$, 7H); 1,41 – 1,38 (m, 13H); 1,38 – 1,35 (m, 4H); 0,99 (bs, 9H); 0,97 (bs, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 171,3; 171,2; 168,9; 168,6; 138,8; 138,6; 132,7; 132,5; 130,4; 129,9; 129,5; 129,1; 128,9; 128,8; 128,6; 128,5; 127,9; 127,6; 126,7; 126,6; 100,9; 100,7; 93,6; 84,3; 84,1; 83,1; 82,9; 51,1; 50,9; 36,6; 35,4; 31,7; 31,6; 31,4; 29,7; 29,2; 28,9; 28,6; 27,9; 22,9; 22,7; 18,5; 17,5.

3.4.32. (2S)-tert-butil-2-(2-acetamido-N-(6-(2-jodofenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (**63**)



$C_{45}H_{56}IN_4O_6$ ($M_r = 875,85 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 65 \%$ (191 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,35$ (PE:EtOAc = 2:1)

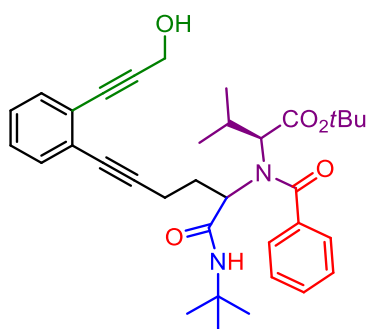
^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,83 (t, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 2H); 7,57 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$; 1H); 7,43 – 7,30 (m, 6H); 7,24 – 7,11 (m, 16H); 7,04 – 6,93 (m, 3H); 6,12 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H); 5,90 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 1H); 4,63 – 4,53 (m, 2H); 4,28 – 4,20 (m, 1H); 3,66 – 3,57 (m, 2H); 3,22 – 3,14 (m, 1H); 3,03 – 2,86 (m, 3H); 2,84 – 2,66 (m, 3H); 2,56 – 2,29 (m, 6H); 1,93 (bs, 4H); 1,86 (bs, 4H); 1,82 – 1,74 (m, 2H); 1,56 – 1,50 (m, 2H); 1,41 – 1,33 (m, 32H); 1,00 (bs, 9H); 0,94 (bs, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 168,5; 167,2; 138,5; 133,0; 132,6; 129,7; 129,6; 129,1; 128,9; 128,5; 128,3; 128,1; 127,9; 127,7; 127,2; 126,8; 100,9; 56,2; 55,3; 52,5; 39,4; 36,7; 31,6; 31,5; 28,9; 28,6; 28,5; 28,3; 27,9; 27,8; 17,1.

3.5. Sinteza acikličkih endiinski spojeva Sonogashirinom reakcijom

Produkt Ugijeve reakcije (**39** – **63**) otopljen je u trietilaminu (~ 2 mL) u struji argona i dodan je PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%) te je reakcijska smjesa miješana 15 minuta. Dodan je CuI (3 mol%) i nakon 5 minuta prop-2-in-1-ol (2 ekv.) te je miješanje nastavljeno 24 sata pri sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je zasićena vodena otopina amonijevog klorida i produkt je ekstrahiran etil-acetatom. Otopalo je upareno i dobiveni produkt je pročišćen tekućinskom kromatografijom.

3.5.1. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**64**)



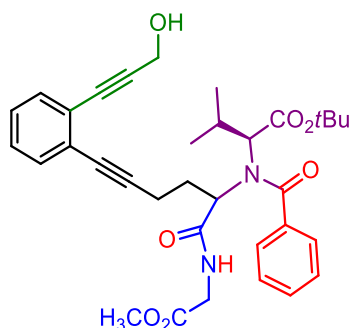
C₃₅H₄₄N₂O₅ ($M_r = 572,73 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 95 \%$ (170 mg), d.r. = 63:37 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d₁) = 0,37; R_f (d₂) = 0,21 (PE:EtOAc = 2:1)

¹H NMR (600 MHz; CDCl₃): δ / ppm 8,62 (m, 1H); 7,42 – 7,41 (m, 2H); 7,36 – 7,28 (m, 7H); 7,34 – 7,31 (m, 2H); 7,22 – 7,19 (m, 6H); 4,50 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 1H); 4,47 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 1H); 4,45 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,42 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,39 – 4,35 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 3,96 (s, 1H); 3,76 (d, $J = 10,5 \text{ Hz}$, 1H); 2,84 (s, 2H); 2,68 – 2,63 (m, 2H); 2,58 – 2,52 (m, 2H); 2,45 – 2,41 (m, 2H); 1,45 (s, 18H); 1,37 (s, 14H); 1,35 (s, 4H); 0,86 (d $J = 6,3 \text{ Hz}$, 6H); 0,82 – 0,81 (m, 6H).

¹³C NMR (151 MHz; CDCl₃): δ / ppm 175,1; 170,6; 169,9; 168,9; 136,1; 131,7; 131,6; 131,5; 131,2; 130,2; 129,6; 128,5; 127,7; 127,4; 127,2; 126,9; 126,5; 126,3; 125,8; 93,3; 91,9; 83,5; 83,1; 82,6; 80,1; 77,6; 70,7; 69,7; 64,8; 60,4; 51,4; 51,2; 50,9; 29,8; 28,9; 28,7; 28,6; 28,0; 27,9; 19,8; 19,3; 17,0.

3.5.2. (2*S*)-tert-butil-2-(*N*-(6-(2-(3-hidroksyprop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**65**)



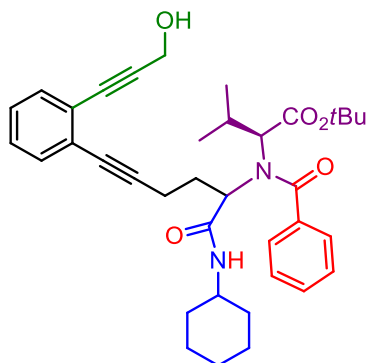
C₃₄H₄₀N₂O₇ ($M_r = 588,69 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 96 \%$ (49 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d₁) = 0,11; R_f (d₂) = 0,05 (PE:EtOAc = 2:1)

¹H NMR (600 MHz; CDCl₃): δ / ppm 9,10 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,45 – 7,35 (m, 13H); 7,24 – 7,17 (m, 5H); 4,60 – 4,51 (m, 3H); 4,46 (s, 3H); 4,33 (bs, 4H); 4,10 (d, $J = 5,9 \text{ Hz}$, 1H); 4,06 – 4,03 (m, 1H); 3,80 – 3,73 (m, 8H); 2,94 (s, 1H); 2,71 – 2,59 (m, 3H); 2,51 – 2,30 (m, 4H); 1,43 – 1,50 (m, 18H); 0,88 – 0,69 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃): δ / ppm 175,2; 172,2; 171,5; 170,1; 169,2; 135,9; 131,7; 131,6; 130,3; 129,7; 128,5; 127,8; 127,5; 127,3; 127,1; 126,5; 125,6; 121,1; 93,2; 91,8; 83,2; 82,7; 80,1; 70,5; 69,7; 63,1; 51,4; 51,3; 41,5; 41,2; 29,6; 29,0; 27,9; 19,5; 19,3; 17,0.

3.5.3. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamidO)-3-metilbutanoat (**66**)



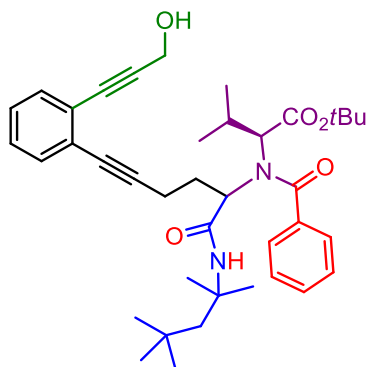
$C_{37}H_{46}N_2O_5$ ($M_r = 598,77 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 88 \%$ (191 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d_1) = 0,31; R_f (d_2) = 0,13 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,65 (s, 2H); 7,44 – 7,33 (m, 14H); 7,23 – 7,18 (m, 4H); 4,58 – 4,42 (m, 6H); 4,33 (bs, 4H); 3,84 – 3,71 (m, 4H); 2,92 – 2,78 (m, 2H); 2,72 – 2,57 (m, 4H); 2,50 – 2,35 (m, 4H); 2,18 (s, 3H); 1,94 – 1,81 (m, 5H); 1,75 – 1,63 (m, 6H); 1,47 (s, 18H); 1,39 – 1,31 (m, 4H); 0,86 – 0,64 (m, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 175,1; 170,7; 169,1; 136,0; 131,7; 131,6; 130,2; 129,6; 128,5; 127,7; 127,4; 127,3; 126,9; 126,5; 125,7; 93,3; 91,9; 83,5; 83,2; 82,6; 80,0; 70,7; 69,7; 63,9; 51,3; 51,2; 47,9; 32,6; 29,5; 28,9; 27,9; 25,6; 24,5; 19,7; 19,3; 17,1.

3.5.4. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-metilbutanoat (**67**)



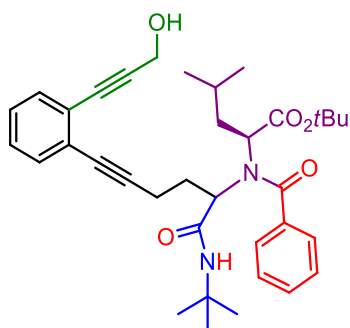
$C_{39}H_{52}N_2O_5$ ($M_r = 628,84 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 83 \%$ (135 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d_1) = 0,44; R_f (d_2) = 0,30 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,55 (s, 2H); 7,44 – 7,30 (m, 13H); 7,23 – 7,17 (m, 5H); 4,47 – 4,44 (m, 3H); 4,41 – 4,29 (m, 3H); 4,06 – 3,95 (s, 2H); 3,75 (d, $J = 10,2 \text{ Hz}$, 2H); 2,83 (s, 2H); 2,70 – 2,56 (m, 4H); 2,41 (m, 4H); 1,88 – 1,83 (m, 2H); 1,48 – 1,40 (m, 34H); 1,05 – 1,00 (m, 20H); (0,89 – 0,83 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,1; 136,1; 131,8; 131,6; 130,1; 128,5; 127,7; 127,2; 126,9; 126,3; 125,8; 93,2; 91,9; 82,5; 80,1; 70,6; 65,0; 55,3; 53,1; 51,2; 31,6; 29,5; 28,9; 28,7; 28,1; 27,9; 20,1; 19,3; 17,1.

3.5.5. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**68**)



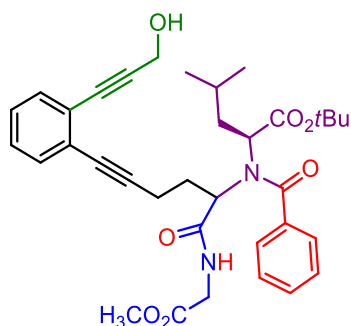
$C_{36}H_{46}N_2O_5$ ($M_r = 586,76 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 81 \%$ (100 mg), d.r. = 69:31 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d₁) = 0,43; R_f (d₂) = 0,25 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,76 (s, 1H); 7,44 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 6H); 7,37 – 7,33 (m, 8H); 7,19 – 7,18 (m, 4H); 4,58 (s, 2H); 4,50 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 4H); 4,23 (s, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,01 (s, 2H); 2,76 – 2,71 (m, 2H); 2,57 – 2,52 (m, 2H); 2,45 (s, 2H); 2,03 – 1,97 (m, 2H); 1,53 (s, 2H); 1,37 (s, 22H); 1,34 (s, 14H); 0,99 (s, 2H); 0,86 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 6H); 0,54 (s, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 171,0; 170,2; 136,2; 131,6; 130,5; 128,6; 127,6; 127,2; 126,7; 126,2; 125,9; 92,9; 92,3; 83,4; 83,2; 82,8; 65,7; 63,9; 60,4; 50,9; 38,7; 29,9; 28,7; 28,6; 27,9; 27,8; 24,3; 22,9; 22,1; 16,8.

3.5.6. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**69**)



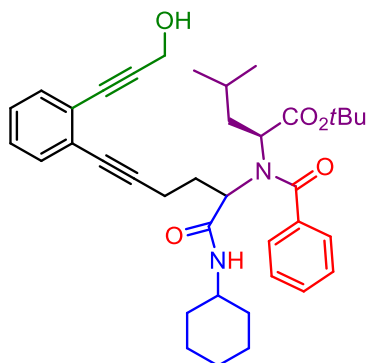
C₃₅H₄₂N₂O₇ ($M_r = 602,72 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 93 \%$ (133 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), žuto ulje, $R_f(d_1) = 0,18$; $R_f(d_2) = 0,10$ (PE:EtOAc = 2:1)

¹H NMR (600 MHz; CDCl₃): δ / ppm 9,72 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 7,49 – 7,36 (m, 14H); 7,21 – 7,18 (m, 4H); 4,51 – 4,47 (m, 3H); 4,33 (s, 3H); 4,25 (s, 1H); 4,08 – 4,04 (m, 5H); 3,75 (bs, 6H); 3,10 (s, 1H); 2,77 – 2,40 (m, 7H); 1,97 – 1,76 (m, 4H); 1,51 (s, 4H); 1,39 (s, 14H); 1,00 (s, 2H); 0,78 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 6H); 0,55 (s, 6H).

¹³C NMR (151 MHz; CDCl₃): δ / ppm 174,3; 172,1; 169,5; 135,4; 131,1; 130,1; 129,3; 128,1; 127,9; 127,2; 126,8; 126,4; 126,0; 125,9; 125,3; 92,5; 91,5; 82,9; 82,3; 79,6; 77,1; 69,2; 63,7; 63,3; 62,6; 58,3; 50,9; 50,7; 50,5; 40,7; 40,3; 38,2; 29,1; 27,3; 23,9; 22,1; 21,5; 20,7; 16,4.

3.5.7. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**70**)



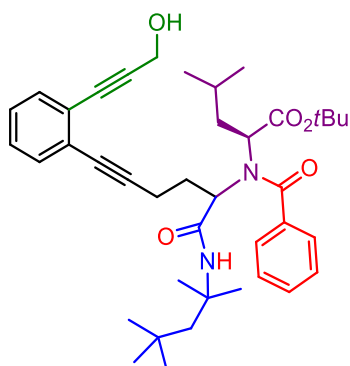
$C_{38}H_{48}N_2O_5$ ($M_r = 612,80 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 44 \%$ (77 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d_1) = 0,41; R_f (d_2) = 0,22 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 9,28 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 7,45 – 7,35 (m, 16H); 7,19 – 7,17 (m, 2H); 4,52 – 4,48 (m, 6H); 4,28 – 4,23 (m, 2H); 3,99 – 3,92 (m, 2H); 3,82 – 3,78 (m, 2H); 3,00 (s, 2H); 2,71 – 2,52 (m, 6H); 1,86 (s, 4H); 1,54 (bs, 10H); 1,37 (bs, 18H); 0,98 (s, 2H); 0,84 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 6H); 0,54 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 174,7; 171,1; 169,8; 136,1; 131,6; 130,6; 129,7; 128,7; 128,3; 127,7; 127,2; 126,8; 126,1; 92,9; 83,3; 82,8; 64,9; 63,9; 63,2; 58,9; 51,2; 49,3; 47,8; 40,9; 38,6; 32,5; 32,3; 29,7; 28,8; 27,8; 27,3; 25,6; 25,0; 24,3; 23,5; 22,8; 22,1; 20,9; 16,9.

3.5.8. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-4-metilpentanoat (**71**)



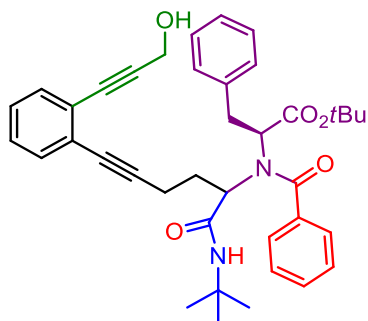
$C_{40}H_{54}N_2O_5$ ($M_r = 642,87 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 61 \%$ (145 mg), d.r. = 78:22 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,62; R_f (d_2) = 0,41 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,90 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 7,40 – 7,36 (m, 13H); 7,21 – 7,16 (m, 5H); 4,69 – 4,65 (m, 1H); 4,50 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 2H); 4,39 – 4,32 (m, 1H); 4,26 – 4,15 (m, 2H); 3,94 – 3,84 (m, 2H); 3,10 – 2,92 (m, 2H); 2,76 – 2,38 (m, 8H); 2,01 – 1,93 (m, 2H); 1,81 (s, 1H); 1,76 (s, 1H); 1,54 (s, 4H); 1,47 – 1,44 (m, 15H); 1,31 (bs, 9H); 1,06 (bs, 9H); 1,00 (bs, 7H); 0,85 (d, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 6H); 0,56 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 174,4; 172,9; 171,9; 170,5; 170,2; 169,9; 136,2; 131,6; 130,4; 129,7; 128,7; 128,3; 127,6; 127,3; 127,2; 126,6; 126,3; 125,9; 92,8; 92,3; 83,4; 83,2; 82,7; 80,2; 65,8; 63,8; 55,3; 53,4; 53,2; 38,7; 31,6; 31,4; 30,2; 29,7; 28,9; 28,4; 28,2; 27,9; 27,8; 24,4; 23,4; 22,8; 20,9; 16,8.

3.5.9. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**72**)



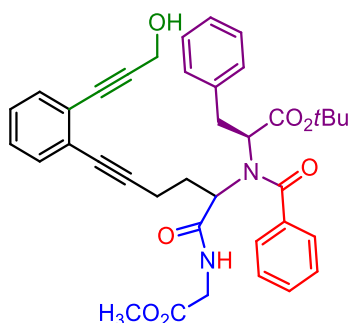
$C_{39}H_{44}N_2O_5$ ($M_r = 620,78 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 78 \%$ (138 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d_1) = 0,31; R_f (d_2) = 0,23 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,63 – 8,40 (m, 2H); 7,40 – 7,29 (m, 10H); 7,22 – 6,98 (m, 18H); 4,57 – 4,33 (m, 8H); 4,05 – 3,91 (m, 2H); 3,29 – 3,01 (m, 4H); 2,75 – 2,34 (m, 8H); 1,39 – 1,34 (m, 36H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,7; 131,7; 131,6; 131,5; 129,9; 129,2; 128,9; 128,5; 127,4; 126,7; 126,4; 126,3; 92,7; 83,7; 51,2; 28,6; 27,8; 16,8.

3.5.10. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-((2-metoksi-2-oksoetil)amino)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**73**)



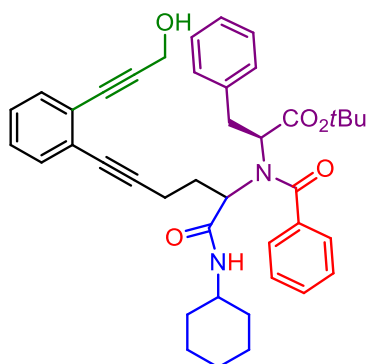
$C_{38}H_{40}N_2O_7$ ($M_r = 636,73 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 79 \%$ (143 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, $R_f = 0,26$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,64 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,82 – 7,71 (m, 2H); 7,44 – 7,18 (m, 21H); 7,09 – 6,87 (m, 5H); 4,73 – 4,18 (m, 3H); 4,07 – 2,15 (m, 26H); 1,84 (s, 1H); 1,49 – 1,45 (m, 18H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 171,9; 169,8; 169,2; 137,9; 132,1; 129,4; 128,7; 128,4; 128,3; 128,0; 127,7; 127,1; 126,1; 125,9; 83,7; 61,9; 60,6; 51,7; 40,8; 35,2; 28,9; 28,6; 27,6; 27,4; 16,2.

3.5.11. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (**74**)



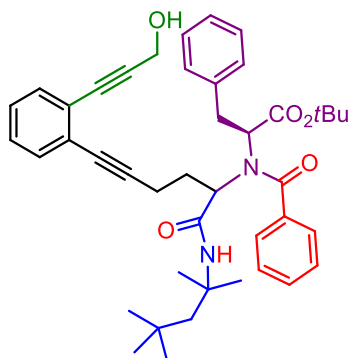
$C_{41}H_{46}N_2O_5$ ($M_r = 646,81 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 85 \%$ (142 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,34; R_f (d_2) = 0,26 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,99 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,38 (s, 7H); 7,29 (s, 6H); 7,22 – 7,16 (m, 11H); 7,07 (s, 2H); 6,92 (s, 2H); 4,60 (s, 3H); 4,54 (s, 3H); 4,43 – 4,30 (m, 2H); 4,08 – 4,01 (m, 2H); 3,70 – 3,63 (m, 2H); 3,30 – 2,97 (m, 5H); 2,71 – 2,42 (m, 5H); 1,91 – 1,71 (m, 5H); 1,55 (s, 3H); 1,47 (s, 5H); 1,39 (s, 18H); 1,23 – 1,16 (m, 5H); 1,12 – 1,05 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 174,6; 171,1; 170,6; 169,5; 169,0; 136,7; 136,0; 131,7; 131,5; 130,1; 129,8; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 127,7; 127,3; 126,6; 126,3; 92,7; 92,3; 83,9; 83,4; 81,4; 80,3; 66,6; 65,1; 63,1; 61,5; 60,4; 51,2; 51,0; 49,3; 48,1; 37,6; 35,5; 32,8; 32,6; 31,9; 29,6; 29,1; 27,9; 25,6; 25,0; 24,5; 24,3; 17,1; 16,8.

3.5.12. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)benzamido)-3-fenilpropanoat (75)



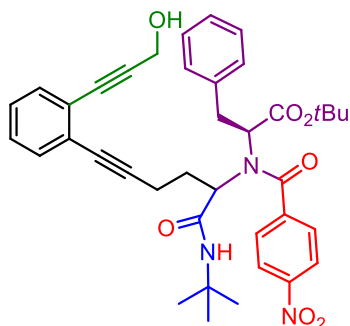
$C_{43}H_{52}N_2O_5$ ($M_r = 676,88 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 79 \%$ (133 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d_1) = 0,40; R_f (d_2) = 0,29 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,55 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,39 – 7,19 (m, 22H); 7,12 – 6,95 (m, 6H); 4,60 – 4,40 (m, 6H); 4,09 – 3,96 (m, 2H); 3,40 – 2,90 (m, 6H); 2,76 – 2,30 (m, 8H); 1,47 – 1,38 (m, 21H); 1,31 (bs, 13H); 0,97 (bs, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 136,1; 131,7; 131,5; 129,9; 129,1; 128,5; 127,7; 127,4; 126,6; 126,4; 92,6; 51,2; 31,5; 31,4; 29,6; 28,4; 27,8; 16,8.

3.5.13. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (**76**)



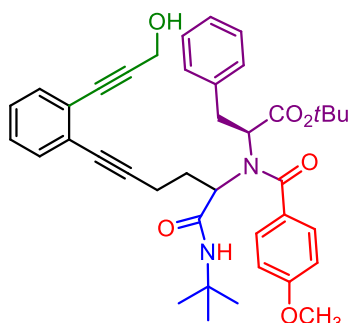
$C_{39}H_{43}N_3O_7$ ($M_r = 665,77 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 48 \%$ (67 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,33; R_f (d_2) = 0,23 (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,65 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,13 – 7,96 (m, 3H); 7,92 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,54 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 2H), 7,46 – 7,31 (m, 6H); 7,25 – 7,17 (m, 9H); 7,13 – 6,96 (m, 5H); 4,68 (s, 1H); 4,56 – 4,46 (m, 3H); 4,40 – 4,29 (m, 2H); 4,23 (s, 1H); 4,09 – 3,97 (m, 2H); 3,32 – 3,16 (m, 3H); 3,09 – 2,95 (m, 2H); 2,77 – 2,33 (m, 8H); 1,48 (br, s; 5H); 1,42 – 1,36 (m, 31H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 148,3; 131,8; 131,0; 129,4; 128,8; 128,7; 127,9; 127,5; 126,9; 123,6; 92,2; 84,3; 63,1; 61,5; 50,9; 37,3; 29,7; 28,6; 27,9; 27,8; 16,9; 16,7.

3.5.14. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-metoksibenzamido)-3-fenilpropanoat (**77**)



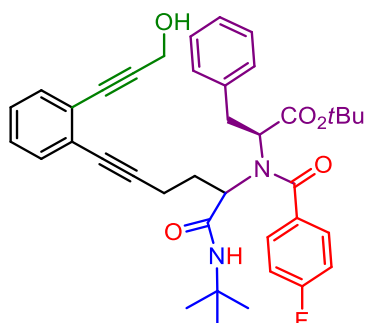
$C_{40}H_{46}N_2O_6$ ($M_r = 650,80 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 96 \%$ (154 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, R_f (d_1) = 0,25; R_f (d_2) = 0,15 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,59 (s, 2H); 7,45 – 7,30 (m, 8H); 7,24 – 7,16 (m, 13H); 6,78 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 4H); 6,64 (s, 1H); 4,50 (s, 4H); 4,33 (bs, 5H); 4,06 (s, 2H); 3,78 (s, 5H); 3,47 (s, 2H); 3,16 – 3,05 (m, 2H); 2,76 – 2,29 (m, 8H); 1,45 (s, 4H); 1,39 (bs, 4H); 1,36 (bs, 14H); 1,32 (bs, 14H).

^{13}C NMR (75 MHz; CD_3OD): δ / ppm 162,6; 133,0; 130,6; 129,7; 129,3; 129,1; 129,0; 128,7; 127,9; 127,4; 126,7; 115,2; 115,1; 93,7; 92,7; 84,3; 81,3; 78,8; 69,4; 55,8; 51,3; 50,9; 37,3; 37,2; 31,2; 28,9; 28,3; 17,5.

3.5.15. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-fluorbenzamido)-3-fenilpropanoat (**78**)



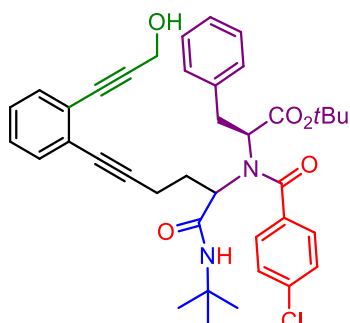
$C_{39}H_{43}FN_2O_5$ ($M_r = 638,77 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 76 \%$ (157 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,43; R_f (d_2) = 0,34 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,70 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 7,44 – 7,31 (m, 7H); 7,24 – 7,18 (m, 10H); 7,06 – 6,89 (m, 8H); 6,77 (s, 1H); 4,60 – 4,33 (m, 8H); 3,37 – 2,87 (m, 6H); 2,78 – 2,24 (m, 8H); 1,39 – 1,35 (m, 36H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,8; 165,1; 161,8; 132,1; 131,8; 131,7; 131,3; 129,3; 128,8; 128,6; 128,4; 127,8; 127,6; 127,5; 126,7; 126,6; 126,3; 125,8; 115,7; 115,5; 92,6; 92,2; 83,9; 83,4; 80,5; 67,0; 65,8; 51,2; 50,9; 35,8; 29,7; 28,6; 27,8; 16,7.

3.5.16. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-klorbenzamido)-3-fenilpropanoat (79)



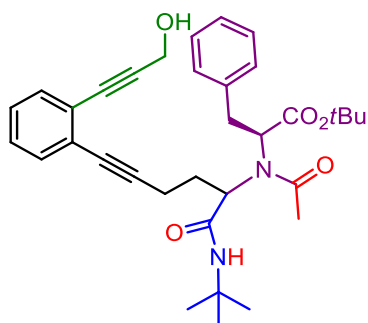
$C_{39}H_{43}ClN_2O_5$ ($M_r = 654,29 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 87 \%$ (150 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,46; R_f (d_2) = 0,37 (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,66 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,45 – 7,19 (m, 21H); 7,10 – 6,88 (m, 5H); 4,75 – 4,32 (m, 8H); 4,06 – 3,89 (m, 2H); 3,31 – 2,35 (m, 8H); 1,46 – 1,35 (m, 36H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 136,1; 134,4; 131,9; 131,8; 131,7; 131,2; 129,3; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,8; 127,6; 126,8; 92,5; 84,0; 83,4; 60,4; 51,2; 35,7; 29,7; 28,6; 27,8; 16,7.

3.5.17. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (**80**)



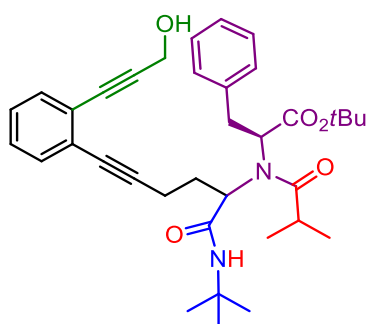
$C_{34}H_{42}N_2O_5$ ($M_r = 558,71 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 98 \%$ (140 mg), d.r. = 67:33 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,15$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,47 – 7,34 (m, 5H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,24 – 7,14 (m, 8H); 4,49 (bs, 3H); 4,03 – 3,93 (m, 2H); 3,51 – 3,21 (m, 4H); 3,05 – 2,95 (m, 1H); 2,67 – 2,36 (m, 6H); 2,04 (bs, 2H); 1,98 (bs, 3H); 1,45 (bs, 8H); 1,42 (bs, 3H); 1,36 – 1,32 (m, 19H).

^{13}C NMR (75 MHz; CD_3OD): δ / ppm 140,3; 133,2; 133,0; 130,5; 129,6; 129,3; 128,8; 127,7; 127,4; 94,1; 81,4; 78,9; 69,5; 61,5; 51,3; 50,9; 37,1; 31,3; 28,8; 28,7; 28,3; 22,6; 18,1.

3.5.18. (2S)-tert-butil-2-(N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)izobutiramido)-3-fenilpropanoat (**81**)



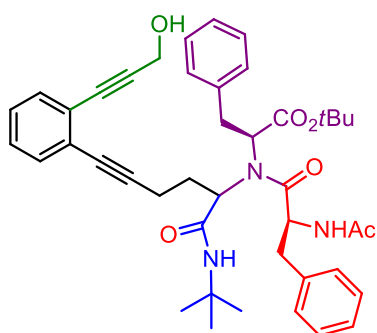
$C_{36}H_{46}N_2O_5$ ($M_r = 586,76 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 87 \%$ (151 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,45; R_f (d_2) = 0,38 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,80 (s, 1H); 7,46 – 7,44 (m, 1H); 7,42 – 7,40 (m, 1H); 7,39 – 7,33 (m, 5H); 7,25 – 7,16 (m, 11H); 4,47 – 4,33 (m, 8H); 4,02 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,51 (dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,40 – 2,91 (m, 3H); 2,75 – 2,32 (m, 10H); 1,44 (bs, 8H); 1,41 (s, 5H); 1,37 (bs, 10H); 1,34 (bs, 4H); 1,32 (d, $J = 2,7$ Hz, 9H); 1,08 – 1,06 (m, 12H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 178,3; 171,4; 169,9; 138,1; 131,5; 131,3; 131,0; 130,9; 129,0; 128,9; 128,6; 128,4; 127,9; 127,8; 127,5; 127,4; 127,3; 127,1; 127,0; 126,8; 126,1; 125,9; 125,7; 125,1; 92,8; 91,5; 83,3; 82,8; 80,8; 65,7; 51,2; 50,7; 50,6; 35,6; 31,5; 30,4; 28,1; 27,9; 27,3; 20,1; 18,9; 18,8; 17,9; 16,2.

3.5.19. (2S)-tert-butil-2-(2-acetamido-N-(1-(tert-butilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (**82**)



$\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$ ($M_r = 747,90 \text{ g mol}^{-1}$)

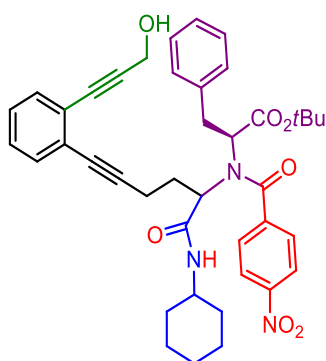
$\eta = 87 \%$ (151 mg), d.r. = 60:40 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bezbojno ulje, $R_f = 0,13$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,46 – 7,38 (m, 3H); 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,25 – 7,12 (m, 15H); 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,23 – 6,06 (m, 1H); 5,19 – 5,08 (m, 1H); 4,77 – 4,64 (m, 1H); 4,62 – 4,52 (m, 3H); 4,51 – 4,48 (m, 1H); 4,33 (bs, 3H); 4,08 – 4,06 (m, 1H); 3,63 – 3,53 (m, 1H); 3,18 – 3,08 (m, 1H); 3,02 – 2,89 (m, 2H); 2,68 (s, 1H); 2,59 – 2,42 (m, 3H); 2,40 – 2,26 (m, 3H); 2,20 – 2,12 (m, 1H); 1,96 – 1,94 (m, 3H); 1,88 (bs, 2H); 1,39 – 1,37 (m, 2H); 1,33 (s, 8H); 1,31 – 1,30 (m, 9H); 1,27 – 1,26 (m, 7H); 1,22 – 1,20 (m, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,3; 170,1; 168,9; 167,7; 139,2; 136,5; 136,2; 131,9; 131,8; 131,7; 131,6; 129,7; 129,6; 129,5; 129,4; 129,3; 128,6; 128,4; 128,3; 127,9; 127,6;

127,4; 127,2; 126,8; 126,7; 126,3; 126,2; 125,9; 125,7; 93,1; 92,7; 92,3; 91,6; 83,6; 83,3; 81,9; 80,4; 80,3; 69,7; 51,9; 51,3; 51,2; 51,1; 39,4; 38,6; 30,1; 28,5; 28,3; 28,0; 27,9; 27,7; 23,0; 22,9; 16,9; 16,3.

3.5.20. (2*S*)-tert-butil-2-(*N*-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (**83**)



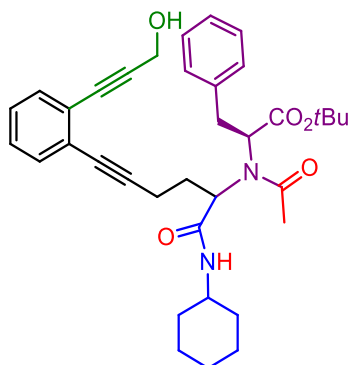
$C_{41}H_{45}N_3O_7$ ($M_r = 691,81 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 51 \%$ (84 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), narančasto ulje, $R_f = 0,33$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,29 (s, 1H); 8,11 (s, 2H); 7,97 (s, 1H); 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,41 – 7,31 (m, 5H); 7,25 – 7,16 (m, 10H); 7,06 (s, 2H); 6,93 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,46 – 4,40 (m, 2H); 4,33 – 4,25 (m, 2H); 4,13 – 4,04 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,65 (s, 1H); 3,30 – 3,17 (m, 3H); 3,05 – 2,90 (m, 2H); 2,78 – 2,51 (m, 5H); 2,44 – 2,19 (m, 3H); 1,93 – 1,79 (m, 4H); 1,72 – 1,65 (m, 2H); 1,58 (bs, 6H); 1,48 (bs, 6H); 1,44 – 1,33 (m, 20H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 131,9; 131,7; 131,0; 129,2; 128,7; 128,6; 127,9; 127,5; 126,9; 123,6; 67,2; 65,2; 62,8; 61,7; 51,3; 50,9; 48,3; 37,4; 35,2; 32,9; 32,6; 29,5; 27,9; 25,5; 25,0; 24,5; 24,3; 16,9; 16,8.

3.5.21. (2S)-tert-butil 2-(N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (**84**)



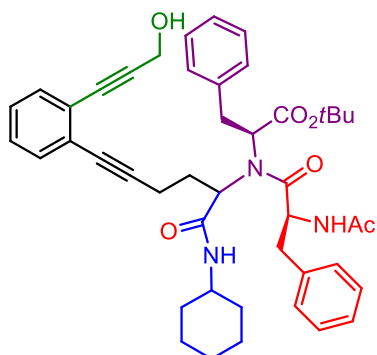
$C_{36}H_{44}N_2O_5$ ($M_r = 584,74 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 99 \%$ (163 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,18$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,85 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 7,46 – 7,35 (m, 5H); 7,31 – 7,28 (m, 3H); 7,24 – 7,14 (m, 10H); 4,73 – 4,66 (m, 1H); 4,63 – 4,46 (m, 5H); 4,34 (s, 3H); 3,98 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 3,80 – 3,63 (m, 3H); 3,51 – 3,20 (m, 4H); 3,05 – 2,89 (m, 1H); 2,65 – 2,38 (m, 6H); 2,03 (s, 3H); 1,98 (bs, 3H); 1,89 – 1,71 (m, 7H); 1,63 – 1,53 (m, 4H); 1,45 (bs, 8H); 1,42 (bs, 4H); 1,37 (bs, 7H); 1,21 – 1,07 (m, 8H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,1; 171,6; 171,4; 169,8; 169,5; 169,2; 138,7; 137,5; 132,1; 131,9; 131,6; 129,4; 128,7; 128,6; 128,5; 128,1; 128,0; 127,8; 127,6; 127,4; 126,7; 126,6; 126,5; 126,1; 125,5; 93,2; 92,9; 92,2; 91,8; 83,8; 83,6; 83,3; 83,1; 81,2; 69,7; 65,3; 60,8; 51,4; 51,2; 49,1; 48,9; 37,1; 36,1; 32,6; 32,5; 32,3; 30,3; 29,2; 28,8; 27,9; 25,5; 24,9; 24,8; 24,7; 23,4; 22,9; 18,1; 16,6.

3.5.22. (2S)-tert-butil-2-(2-acetamido-N-(1-(cikloheksilamino)-6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-oksoheks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (**85**)



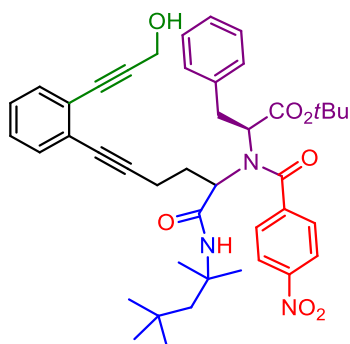
C₄₆H₅₃N₄O₇ ($M_r = 773,94 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 34 \%$ (31 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ¹H NMR spektra), narančasto ulje, $R_f = 0,08$ (PE:EtOAc = 2:1)

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ / ppm 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,42 – 7,36 (m, 4H); 7,30 – 7,28 (m, 2H); 7,25 – 7,23 (m, 4H); 7,22 (s, 4H); 7,21 – 7,19 (m, 4H); 7,18 (s, 2H); 7,14 (s, 2H); 7,12 (s, 2H); 7,02 – 6,96 (m, 2H); 6,60 (d, $J = 9,1 \text{ Hz}$, 2H); 5,26 – 5,17 (m, 2H); 4,82 – 4,72 (m, 2H); 4,62 – 4,50 (m, 5H); 4,45 – 4,40 (m, 2H); 4,33 (s, 1H); 4,08 – 4,02 (m, 2H); 3,62 – 3,52 (m, 4H); 3,13 – 3,04 (m, 2H); 2,99 – 2,92 (m, 2H); 2,60 – 2,52 (m, 4H); 2,41 – 2,28 (m, 4H); 1,98 (bs, 6H); 1,87 – 1,81 (m, 6H); 1,74 (s, 6H); 1,34 (bs, 18H); 1,22 – 1,17 (m, 4H); 1,14 – 1,08 (m, 4H).

¹³C NMR (151 MHz; CDCl₃): δ / ppm 174,3; 170,9; 170,1; 169,7; 168,9; 168,8; 139,0; 137,1; 136,6; 136,3; 131,9; 131,8; 131,6; 129,9; 129,5; 129,4; 128,7; 128,6; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7; 127,4; 126,8; 126,6; 126,2; 126,0; 125,7; 93,1; 92,4; 91,5; 84,0; 83,4; 81,8; 80,5; 80,2; 60,1; 51,4; 51,1; 50,8; 48,8; 48,3; 39,9; 38,6; 36,7; 32,9; 32,6; 32,4; 29,7; 27,9; 27,8; 25,5; 24,9; 24,7; 23,1; 22,9; 17,1; 16,2.

3.5.23. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoat (**86**)



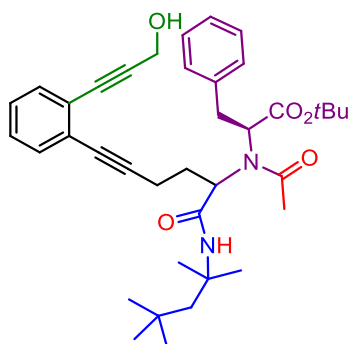
$C_{43}H_{51}N_3O_7$ ($M_r = 721,88 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 59 \%$ (70 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, $R_f = 0,44$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,67 (bs, 1H); 8,16 – 8,10 (m, 3H); 7,97 (s, 1H); 7,90 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,42 – 7,37 (m, 3H); 7,35 – 7,32 (m, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 8H); 7,11 – 7,05 (m, 3H); 7,00 (s, 2H); 4,76 – 4,67 (m, 1H); 4,56 – 4,50 (m, 3H); 4,41 – 4,30 (m, 2H); 4,24 (s, 1H); 4,03 – 4,00 (m, 1H); 3,30 – 3,16 (m, 3H); 3,03 – 2,93 (m, 2H); 2,76 – 2,72 (m, 1H); 2,62 – 2,50 (m, 3H); 2,41 – 2,25 (m, 3H); 1,69 – 1,66 (m, 2H); 1,50 – 1,40 (m, 25H); 1,32 (s, 9H); 1,01 – 0,99 (m, 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,9; 170,7; 169,2; 148,3; 141,9; 140,6; 138,9; 131,8; 130,9; 129,3; 128,7; 128,5; 127,9; 127,8; 127,7; 127,4; 126,9; 126,8; 125,3; 123,7; 123,6; 92,1; 90,7; 84,3; 83,8; 66,8; 65,8; 63,3; 61,6; 56,4; 55,7; 53,6; 50,9; 50,3; 37,1; 35,6; 31,7; 31,6; 31,5; 31,4; 29,9; 29,6; 28,8; 28,7; 28,5; 27,9; 27,8; 16,9; 16,8.

3.5.24. (2S)-tert-butil-2-(N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)acetamido)-3-fenilpropanoat (**87**)



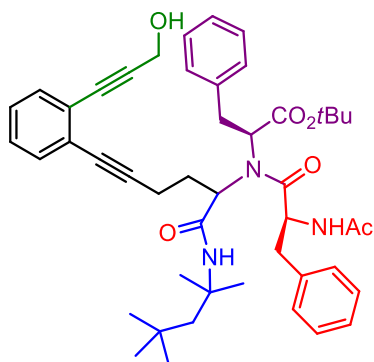
$C_{38}H_{50}N_2O_5$ ($M_r = 614,81 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 59 \%$ (114 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, $R_f = 0,22$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,52 – 8,41 (m, 1H); 7,43 – 7,39 (m, 2H); 7,37 – 7,33 (m, 4H); 7,29 – 7,27 (m, 1H); 7,25 – 7,23 (m, 4H); 7,22 – 7,17 (m, 7H); 4,69 (s, 1H); 4,64 – 4,55 (m, 2H); 4,52 – 4,46 (m, 4H); 3,90 – 3,83 (m, 2H); 3,50 – 3,46 (m, 1H); 3,40 – 3,34 (m, 1H); 3,32 – 3,25 (m, 2H); 3,03 – 2,95 (m, 1H); 2,67 – 2,58 (m, 1H); 2,52 – 2,40 (m, 4H); 2,38 (t, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 3H); 2,09 (bs, 3H); 1,99 (bs, 3H); 1,46 (bs, 8H); 1,42 – 1,38 (m, 18H); 1,36 (s, 2H); 1,33 (bs, 6H); 0,97 (bs, 9H); 0,95 (bs, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,0; 171,3; 169,3; 138,8; 137,6; 131,9; 131,8; 131,5; 129,4; 129,3; 128,7; 128,6; 128,4; 127,9; 127,7; 127,6; 127,5; 127,3; 126,7; 126,6; 126,1; 125,6; 93,7; 92,9; 91,9; 83,9; 83,4; 83,3; 82,9; 80,9; 66,5; 55,7; 55,5; 52,0; 51,3; 51,1; 50,6; 36,9; 35,9; 31,5; 31,4; 31,3; 31,2; 30,3; 29,1; 28,9; 28,7; 28,4; 28,2; 27,9; 27,8; 23,3; 23,0; 18,4; 16,7.

3.5.25. (2S)-tert-butil-2-(2-acetamido-N-(6-(2-(3-hidroksiprop-1-in-1-il)fenil)-1-okso-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)heks-5-in-2-il)-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanoat (88)



$C_{48}H_{59}N_4O_7$ ($M_r = 804,00 \text{ g mol}^{-1}$)

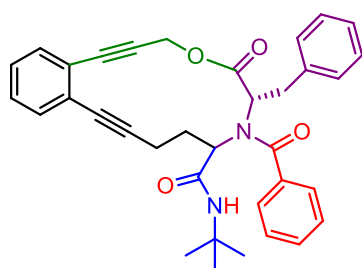
$\eta = 86 \%$ (124 mg), d.r. = 75:25 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bijelo ulje, $R_f = 0,18$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,42 – 7,34 (m, 6H); 7,24 – 7,14 (m, 18H); 7,04 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,09 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 4,73 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 4,62 – 4,40 (m, 7H); 4,33 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 3H); 3,63 – 3,52 (m, 2H); 3,22 – 3,16 (m, 1H); 3,01 – 2,97 (m, 1H); 2,92 – 2,88 (m, 1H); 2,74 – 2,64 (m, 2H); 2,59 – 2,51 (m, 2H); 2,50 – 2,31 (m, 3H); 1,95 – 1,94 (m, 3H); 1,86 (bs, 2H); 1,41 – 1,39 (m, 6H); 1,37 – 1,32 (m, 17H); 1,28 (bs, 6H); 0,99 (bs, 9H); 0,95 (bs, 7H).
 ^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 170,4; 168,9; 167,5; 139,3; 137,2; 136,5; 136,3; 131,8; 131,7; 131,6; 129,6; 129,5; 129,4; 128,5; 128,4; 128,3; 128,0; 127,9; 127,5; 127,4; 127,0; 126,7; 126,3; 125,9; 125,7; 92,9; 92,2; 91,6; 83,9; 83,6; 83,2; 82,2; 80,3; 60,4; 59,9; 59,6; 56,2; 55,5; 51,9; 51,4; 51,3; 51,1; 39,1; 36,9; 36,7; 31,5; 30,3; 28,8; 28,6; 28,4; 28,1; 27,9; 27,7; 22,9; 16,9; 16,4.

3.6. Sinteza makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom

Produkt Sonogashirine reakcije (**72** – **88**) otopljen je u smjesi DCM/TFA = 9/1 i nastavljeno je miješanje 24 sata na sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno i ostatak je otopljen u metanolu te je dodan NaOH (~ 2mL, $c = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) te je nastavljeno miješanje 24 sata na sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno i u ostatak je dodana 10%-tna limunska kiselina te je produkt ekstrahiran s EtOAc. Otapalo je upareno i uljni ostatak je otopljen u DCM-u ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$), dodan je PyBOP (3 ekv.) i DIPEA (6 ekv.) te je miješanje nastavljeno 48 sati na sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno i dodan je amonijev klorid te je produkt ekstrahiran s EtOAc i pročišćen tekućinskom kromatografijom.

3.6.1. Makrociklički spoj **90**



$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M_r = 546,66 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 68 \%$ (58 mg), d.r. = 76:24 (omjer određen iz mase izoliranih diastereomera), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,28; R_f (d_2) = 0,25 (PE:EtOAc = 2:1)

$d_1 \rightarrow {}^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,49 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H); 7,38 – 7,34 (m, 2H); 7,28 – 7,23 (m, 3H); 7,23 – 7,16 (m, 4H); 7,07 – 6,86 (m, 4H); 5,13 (d, $J = 15,1 \text{ Hz}$, 1H); 4,94 (d, $J = 15,1 \text{ Hz}$, 1H); 4,73 (dd, $J = 9,8 \text{ Hz}$, 3,7 Hz, 1H); 3,86 – 3,79 (m, 1H); 3,47 (s, 1H); 3,23 (dd, $J = 14,9 \text{ Hz}$, 9,9 Hz, 1H); 3,10 – 2,95 (m, 1H); 2,88 – 2,75 (m, 1H); 2,54 – 2,43 (m, 2H); 1,40 (bs, 9H).

${}^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 168,8; 135,4; 131,5; 130,4; 129,4; 128,9; 127,9; 127,8; 126,7; 126,5; 126,2; 125,7; 92,5; 85,8; 79,4; 53,8; 50,5; 34,9; 28,2; 15,8.

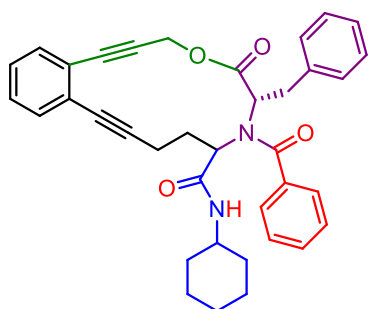
HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 547,2597; nađeno 547,2615.

d2 \rightarrow ^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,42 – 7,37 (m, 3H); 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,28 – 7,22 (m, 2H); 7,19 – 7,16 (m, 4H); 6,97 – 6,90 (m, 3H); 5,17 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 5,01 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 4,98 – 4,94 (m, 1H); 4,59 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H); 3,51 (dd, $J = 14,5$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 3,15 (dd, $J = 14,5$ Hz, 6,8 Hz, 1H); 2,91 – 2,85 (m, 1H); 2,76 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,04 – 1,99 (m, 1H); 1,34 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 172,6; 170,2; 167,8; 136,8; 135,3; 131,2; 130,8; 129,4; 128,9; 128,7; 128,2; 128,0; 127,9; 126,8; 126,2; 125,9; 125,6; 123,9; 93,3; 86,1; 84,8; 80,6; 63,7; 58,6; 53,3; 50,6; 36,5; 28,2; 27,3; 17,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 547,2597; nađeno 547,2575.

3.6.2. Makrociklički spoj 91



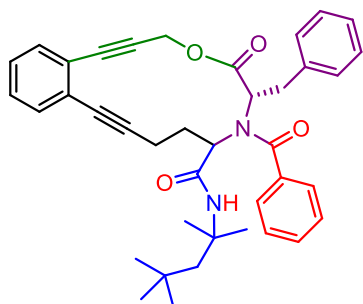
$\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M_r = 572,69$ g mol $^{-1}$)

$\eta = 43$ % (50 mg), bijelo ulje, R_f (d₁) = 0,38; R_f (d₂) = 0,24 (PE:EtOAc = 2:1)

d₁ \rightarrow ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,53 (s, 1H); 7,44 – 7,35 (m, 3H); 7,34 – 7,08 (m, 7H); 7,07 – 6,80 (m, 4H); 5,13 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 5,01 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 4,84 – 4,79 (m, 1H); 3,94 – 3,89 (m, 1H); 3,77 (s, 1H); 3,48 – 3,42 (m, 1H); 3,32 – 3,23 (m, 1H); 3,11 – 2,74 (m, 2H); 2,55 – 2,36 (m, 2H); 1,99 – 1,86 (m, 1H); 1,70 – 1,54 (m, 4H); 1,44 – 1,13 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 174,5; 169,6; 169,5; 136,5; 135,9; 131,9; 130,9; 130,0; 129,3; 128,5; 128,3; 127,2; 127,1; 126,7; 126,5; 123,9; 92,9; 86,4; 85,7; 79,9; 66,9; 66,1; 54,5; 47,9; 35,1; 32,9; 32,1; 28,4; 25,6; 24,6; 24,3; 16,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 573,2753; nađeno 573,2750.

3.6.3. Makrociklički spoj **92**

$C_{39}H_{42}N_2O_4$ ($M_r = 602,76 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 48 \%$ (51 mg), d.r. = 55:45 (omjer određen iz mase izoliranih diastereomera), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,64; R_f (d_2) = 0,41 (PE:EtOAc = 2:1)

$d_1 \rightarrow$ $^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,38 (s, 1H); 7,42 – 7,36 (m, 3H); 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 5H); 7,07 – 6,94 (m, 4H); 5,13 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H); 4,89 (d, $J = 15,1$ Hz; 1H); 4,74 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 1H); 3,83 – 3,80 (m, 1H); 3,50 (s, 1H); 3,25 – 3,21 (m, 1H); 3,06 (s, 1H); 2,82 (s, 1H); 2,57 – 2,46 (m, 2H); 1,73 – 1,71 (m, 1H); 1,62 – 1,59 (m, 1H); 1,50 (bs, 3H); 1,47 (bs, 3H); 1,02 (bs, 9H).

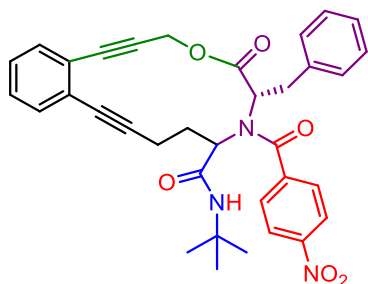
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 168,9; 135,5; 131,6; 130,4; 129,4; 128,9; 128,1; 127,9; 127,8; 126,7; 126,5; 126,2; 125,7; 85,8; 79,4; 54,9; 53,4; 35,1; 31,1; 27,9; 27,4; 15,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{39}H_{42}N_2O_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 603,3223; nađeno 603,3212.

$d_2 \rightarrow$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,41 – 7,32 (m, 7H); 7,23 – 7,21 (m, 2H); 7,18 – 7,16 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,92 – 6,88 (m, 2H); 5,25 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 5,00 – 4,90 (m, 2H); 4,56 – 4,51 (m, 1H); 3,55 – 3,48 (m, 1H); 3,17 – 3,10 (m, 1H); 2,94 – 2,75 (m, 4H); 2,06 – 1,98 (m, 2H); 1,49 – 1,44 (m, 1H); 1,39 (d, $J = 9,9$ Hz, 5H); 0,96 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 171,1; 136,1; 131,7; 131,6; 131,5; 129,9; 129,1; 128,5; 128,4; 127,7; 127,4; 126,6; 126,4; 92,6; 83,7; 81,3; 80,4; 66,4; 65,7; 63,6; 61,4; 56,1; 55,5; 51,2; 51,0; 50,3; 37,3; 35,9; 31,5; 31,4; 29,6; 29,0; 28,8; 28,4; 27,8; 17,1; 16,8 ppm.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{39}H_{42}N_2O_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 603,3223; nađeno 603,3230.

3.6.4. Makrociklički spoj **93**

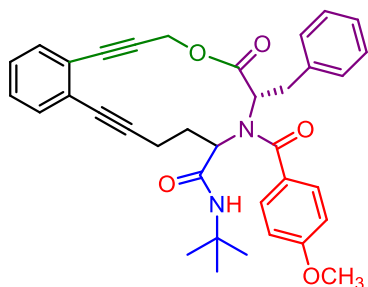
$C_{35}H_{33}N_3O_6$ ($M_r = 591,65 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 57 \%$ (29 mg), d.r. = 78:22 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,53; R_f (d_2) = 0,39 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,28 (s, 1H); 8,12 – 8,02 (m, 4H); 7,46 – 7,35 (m, 5H); 7,33 – 7,28 (m, 3H); 7,25 – 7,24 (m, 3H); 7,23 – 7,19 (m, 2H); 7,14 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H); 7,06 – 6,80 (m, 7H); 5,24 (d, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 1H); 5,19 (d, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H); 5,07 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,91 (d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,75 – 4,55 (m, 2H); 4,41 (dd, $J = 10,4 \text{ Hz}$, $J = 2,7 \text{ Hz}$, 1H); 3,85 (dd, $J = 12,0$, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,53 – 3,42 (m, 2H); 3,35 – 3,21 (m, 2H); 3,09 – 2,64 (m, 6H); 2,56 – 2,44 (m, 2H); 1,44 (bs, 9H); 1,34 (bs, 7H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 172,2; 171,2; 170,1; 168,7; 167,7; 148,2; 141,7; 136,9; 136,8; 132,2; 131,7; 131,4; 131,1; 129,6; 129,3; 128,9; 128,7; 128,6; 128,5; 127,7; 127,3; 127,2; 127,1; 126,8; 125,8; 125,1; 124,3; 123,7; 109,4; 93,2; 92,5; 86,5; 85,4; 85,2; 85,1; 80,1; 67,4; 64,4; 54,7; 54,2; 51,3; 51,2; 36,3; 34,9; 29,7; 28,7; 28,2; 17,9; 16,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{35}H_{33}N_3O_6$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 614,2267; nađeno 614,2267.

3.6.5. Makrociklički spoj **94**

$C_{36}H_{36}N_2O_5$ ($M_r = 576,68 \text{ g mol}^{-1}$)

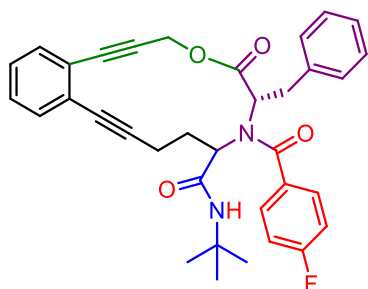
$\eta = 40 \%$ (50 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,52; R_f (d_2) = 0,37 (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,24 (d; $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H); 8,10 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H); 8,03 – 7,98 (m, 1H); 7,58 – 7,42 (m, 4H); 7,38 – 7,29 (m, 6H); 7,24 – 7,18 (m, 7H); 7,07 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H); 7,02 – 6,97 (m, 1H); 6,92 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 6,81 – 6,74 (m, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 5,16 – 5,05 (m, 2H); 5,00 – 4,68 (m, 4H); 3,95 (bs, 3H); 3,87 – 3,81 (m, 4H); 3,61 – 3,55 (m, 1H); 3,52 – 3,45 (m, 1H); 3,35 – 3,21 (m, 1H); 3,10 – 3,03 (m, 1H); 2,99 – 2,93 (m, 1H); 2,76 – 2,46 (m, 5H); 2,07 – 1,87 (m, 3H); 1,38 (bs, 3H); 1,29 (bs, 9H); 1,08 (bs, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 172,6; 171,4; 136,6; 132,6; 131,5; 131,4; 130,6; 130,4; 128,8; 128,5; 128,2; 128,1; 127,9; 127,8; 127,7; 126,9; 126,8; 126,6; 126,3; 126,1; 124,2; 123,8; 120,0; 114,1; 113,3; 113,2; 107,9; 92,6; 92,2; 85,9; 85,2; 85,0; 79,9; 79,7; 61,8; 59,5; 57,9; 55,2; 54,9; 54,8; 52,5; 52,1; 51,9; 51,7; 39,4; 38,4; 29,5; 28,2; 28,1; 27,9; 16,1.

577,2717.

3.6.6. Makrociklički spoj 95



$C_{35}H_{33}FN_2O_4$ ($M_r = 564,65 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 50 \%$ (34 mg), d.r. = 58:42 (omjer određen iz mase izoliranih diastereomera), bezbojno ulje, R_f (d_1) = 0,51; R_f (d_2) = 0,44 (PE:EtOAc = 2:1)

$d_1 \rightarrow$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,45 (s, 1H); 7,43 – 7,36 (m, 2H); 7,24 – 7,17 (m, 5H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 6,94 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 4H); 5,17 (d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,93 (d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,68 (dd, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,85 – 3,79 (m, 1H); 3,51 – 3,44 (m, 1H); 3,29 – 3,21 (m, 1H); 2,99 – 2,80 (m, 2H); 2,55 – 2,42 (m, 2H); 1,40 (bs, 9H).

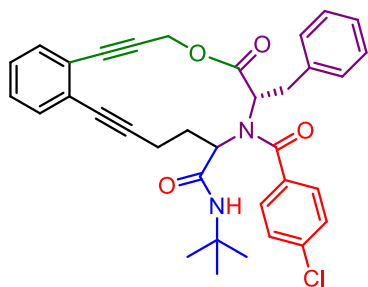
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,3; 169,2; 164,2; 162,5; 136,9; 132,1; 131,9; 130,9; 129,4; 128,5; 128,4; 127,2; 126,9; 126,8; 115,7; 115,5; 92,9; 86,4; 85,6; 79,9; 53,4; 35,3; 28,7; 28,6; 16,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{35}H_{33}FN_2O_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 565,2503; nađeno 565,2501.

$d_2 \rightarrow$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,42 – 7,28 (m, 4H); 7,25 – 7,23 (m, 1H); 7,21 – 7,12 (m, 5H); 7,02 – 6,99 (m, 1H); 6,98 – 6,94 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 5,20 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 5,03 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,94 – 4,89 (m, 1H); 4,55 (dd, $J = 10,6 \text{ Hz}$, $J = 2,8 \text{ Hz}$, 1H); 3,54 – 3,47 (m, 1H); 3,21 – 3,14 (m, 1H); 2,91 – 2,80 (m, 1H); 2,80 – 2,72 (m, 2H); 2,05 – 2,00 (m, 1H); 1,32 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 172,3; 170,7; 168,2; 137,1; 131,8; 131,3; 129,2; 128,9; 128,8; 128,6; 128,5; 127,4; 126,9; 115,9; 115,6; 93,6; 85,3; 64,4; 59,4; 51,1; 36,8; 28,7; 28,4; 27,9; 17,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{35}H_{33}FN_2O_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 565,2503; nađeno 565,2500.

3.6.7. Makrociklički spoj **96**

$C_{35}H_{33}ClN_2O_4$ ($M_r = 581,10 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 31 \%$ (39 mg), d.r. = 77:23 (omjer određen iz mase izoliranih diastereomera), bezbojno ulje, $R_f(d_1) = 0,68$; $R_f(d_2) = 0,50$ (PE:EtOAc = 2:1)

$d_1 \rightarrow$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,42 (s, 1H); 8,06 – 7,96 (m, 1H); 7,96 – 7,50 (m, 2H); 7,43 – 7,36 (m, 3H); 7,22 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 3H); 7,02 (d, $J = 5,9 \text{ Hz}$, 2H); 6,83 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H); 5,16 (d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,92 (d, $J = 15,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,63 (dd, $J = 10,2 \text{ Hz}$, $J = 3,4 \text{ Hz}$, 1H); 3,84 – 3,79 (m, 1H); 3,52 – 3,42 (m, 1H); 3,30 – 3,22 (m, 1H); 2,98 – 2,78 (m, 2H); 2,55 – 2,42 (m, 2H); 1,41 (bs, 7H); 1,35 (s, 1H); 1,26 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 169,2; 169,1; 143,7; 136,9; 136,0; 134,3; 132,1; 130,9; 129,5; 128,7; 128,5; 128,4; 127,9; 127,7; 127,2; 126,9; 126,8; 124,6; 120,3; 120,2; 108,5; 92,9; 86,4; 85,6; 79,9; 67,4; 67,1; 51,1; 35,3; 28,7; 28,6; 28,4; 16,3.

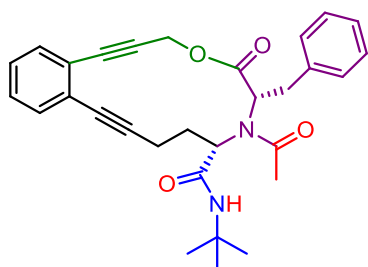
HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{35}H_{33}ClN_2O_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 581,2207; nađeno 581,2192.

$d_2 \rightarrow$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,42 – 7,36 (m, 3H); 7,31 – 7,27 (m, 3H); 7,24 – 7,19 (m, 4H); 7,05 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H); 6,99 – 6,96 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 5,20 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 5,03 (d, $J = 15,5$, 1H); 4,90 – 4,84 (m, 1H); 4,59 – 4,52 (m, 1H); 3,54 – 3,47 (m, 1H); 3,22 – 3,15 (m, 1H); 2,91 – 2,72 (m, 3H); 2,08 – 1,97 (m, 1H); 1,42 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 1,32 (s, 7H); 1,26 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 172,2; 168,1; 137,1; 136,0; 134,0; 132,0; 131,7; 131,3; 130,4; 129,5; 129,4; 129,2; 128,9; 128,8; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 127,6; 127,5; 127,3; 126,9; 126,6; 125,5; 124,7; 124,3; 93,6; 86,6; 85,3; 81,2; 64,3; 59,4; 51,1; 36,7; 30,3; 29,7; 28,7; 27,9; 17,9.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{35}H_{33}ClN_2O_4$ ($[M + H^+]$) 581,2207; nađeno 581,2205.

3.6.8. Makrociklički spoj **97**



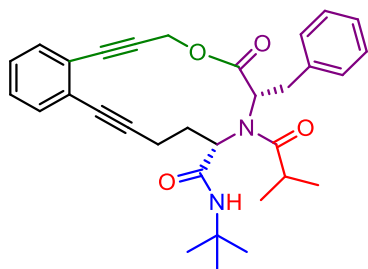
$C_{30}H_{32}N_2O_4$ ($M_r = 484,59 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 26 \%$ (32 mg), bezbojno ulje, $R_f = 0,41$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,38 – 7,32 (m, 3H); 7,31 – 7,27 (m, 2H); 7,23 – 7,20 (m, 4H); 6,34 (s, 1H); 5,10 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1H); 4,76 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1H); 3,84 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H); 3,58 (dd, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H); 3,11 – 3,04 (m, 1H); 2,97 – 2,90 (m, 1H); 2,74 – 2,46 (m, 3H); 2,10 – 1,99 (m, 2H); 1,73 – 1,54 (m, 2H); 1,29 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): 173,1; 171,9; 137,1; 131,9; 131,1; 129,0; 128,6; 128,2; 127,4; 126,9; 125,9; 124,3; 93,1; 86,4; 85,5; 80,4; 59,9; 58,4; 52,6; 38,9; 30,0; 28,6; 16,6.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{30}H_{32}N_2O_4$ ($[M + \text{Na}^+]$) 507,2260; nađeno 507,2253.

3.6.9. Makrociklički spoj **98**

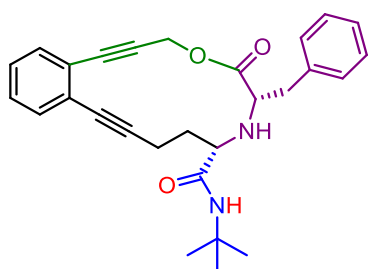
$C_{32}H_{36}N_2O_4$ ($M_r = 512,64 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 9 \%$ (11 mg), bezbojno ulje, $R_f = 0,28$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,38 – 7,20 (m, 9H); 6,34 (s, 1H); 5,10 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1H); 4,76 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1H); 3,84 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H); 3,58 (dd, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H); 3,11 – 2,90 (m, 2H); 2,67 – 2,49 (m, 2H); 2,10 – 1,74 (m, 3H); 1,70 – 1,59 (m, 1H); 1,29 (bs, 9H); 1,22 – 1,07 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,1; 171,9; 137,1; 131,9; 131,1; 129,0; 128,6; 128,2; 127,4; 126,9; 125,8; 124,3; 93,1; 86,4; 85,5; 80,4; 59,9; 58,4; 52,6; 38,9; 30,0; 28,6; 28,4; 16,6 ppm.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{32}H_{36}N_2O_4$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 535,2573; nađeno 535,2593.

3.6.10. Makrociklički spoj **99**

$C_{28}H_{30}N_2O_3$ ($M_r = 442,55 \text{ g mol}^{-1}$)

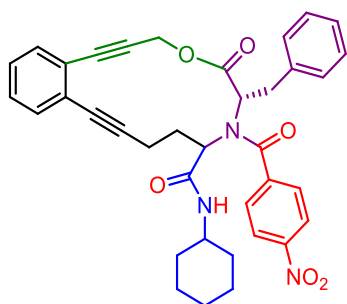
$\eta = 22 \%$ (18 mg), bijelo ulje, $R_f = 0,33$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,36 (t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 2H); 7,30 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 5H); 6,35 (s, 1H); 5,10 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,76 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,84 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H); 3,59 – 3,56 (m, 1H); 3,09 – 3,05 (m, 1H); 2,96 – 2,92 (m, 1H); 2,63 – 2,52 (m, 2H); 2,09 – 1,99 (m, 2H); 1,68 – 1,62 (m, 1H); 1,29 (bs, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,3; 172,1; 137,2; 132,0; 131,3; 129,2; 128,7; 128,3; 127,5; 126,9; 126,0; 124,4; 93,3; 86,6; 85,7; 80,6; 60,1; 58,5; 52,8; 39,1; 30,2; 28,8; 16,7.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 443,2335; nađeno 443,2336.

3.6.11. Makrociklički spoj **100**



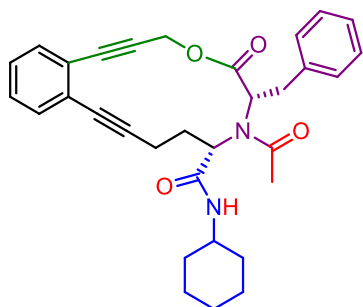
$\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M_r = 617,69 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 44 \%$ (28 mg), d.r. = 1:1 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), žuto ulje, R_f (d_1) = 0,53; R_f (d_2) = 0,39 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,33 – 8,28 (m, 1H); 8,13 – 8,09 (m, 4H); 7,42 – 7,37 (m, 5H); 7,32 – 7,28 (m, 2H); 7,25 – 7,24 (m, 2H); 7,23 – 7,22 (m, 2H); 7,21 – 7,19 (m, 1H); 7,18 – 7,13 (m, 2H); 6,99 – 6,87 (m, 7H); 5,31 – 5,15 (m, 3H); 5,09 – 4,91 (m, 3H); 4,76 – 4,67 (m, 2H); 4,49 (dd, $J = 10,8 \text{ Hz}$, $J = 3,1 \text{ Hz}$, 1H); 3,97 – 3,73 (m, 4H); 3,54 – 3,22 (m, 6H); 3,01 (s, 1H); 2,89 – 2,62 (m, 5H); 2,54 – 2,39 (m, 3H); 1,98 – 1,89 (m, 2H); 1,81 – 1,65 (m, 7H); 1,48 – 1,34 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 172,2; 171,5; 170,2; 168,9; 168,8; 167,7; 148,4; 148,3; 141,6; 141,5; 136,8; 136,5; 132,1; 131,5; 131,3; 131,1; 129,4; 129,2; 128,8; 128,6; 128,5; 127,7; 127,6; 127,5; 127,3; 127,2; 127,1; 125,8; 124,5; 123,7; 123,6; 93,5; 92,5; 86,7; 86,5; 85,4; 85,1; 81,3; 80,1; 67,4; 66,4; 64,2; 58,7; 54,8; 54,2; 48,3; 48,1; 35,7; 34,8; 32,9; 32,7; 32,3; 28,4; 28,2; 25,6; 25,5; 24,6; 24,4; 17,9; 16,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 640,2424; nađeno 640,2446.

3.6.12. Makrociklički spoj **101**

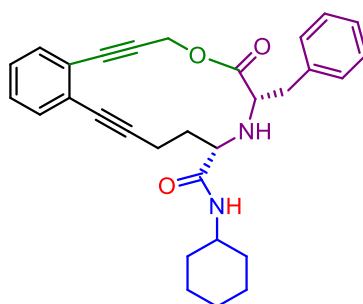
$C_{32}H_{34}N_2O_4$ ($M_r = 510,62 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 22 \%$ (29 mg), bijelo ulje, $R_f = 0,25$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,09 (s, 1H); 7,42 – 7,32 (m, 3H); 7,25 – 7,19 (m, 6H); 5,08 – 4,97 (m, 2H); 4,67 (dd, $J = 10,3 \text{ Hz}$, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,84 – 3,69 (m, 2H); 3,63 – 3,54 (m, 1H); 3,33 – 3,20 (m, 1H); 3,30 – 2,92 (m, 1H); 2,80 – 2,69 (m, 1H); 2,46 – 2,22 (m, 2H); 1,82 (bs, 3H); 1,71 – 1,63 (m, 3H); 1,40 – 1,29 (m, 3H); 1,19 – 1,13 (m, 2H); 0,87 (d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,4; 169,7; 169,2; 137,2; 131,8; 130,8; 129,1; 128,6; 128,4; 127,2; 126,9; 86,5; 85,7; 54,4; 47,9; 32,9; 32,3; 28,6; 25,6; 24,6; 24,5; 23,6; 16,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{32}H_{34}N_2O_4$ ($[\text{M} + \text{Na}^+]$) 533,2416; nađeno 533,2390.

3.6.13. Makrociklički spoj **102**

$C_{30}H_{32}N_2O_3$ ($M_r = 468,59 \text{ g mol}^{-1}$)

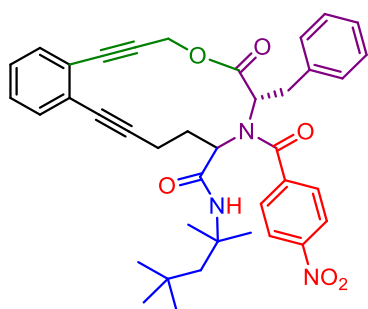
$\eta = 30 \%$ (6 mg), bijelo ulje, $R_f = 0,18$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,25 – 7,18 (m, 5H); 6,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,11 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 4,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 3,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 3,78 – 3,71 (m, 1H); 3,64 (dd, $J = 9,9$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 3,08 – 3,04 (m, 1H); 2,96 – 2,92 (m, 1H); 2,63 – 2,60 (m, 1H); 2,56 – 2,51 (m, 1H); 2,04 – 2,00 (m, 1H); 1,83 (s, 2H); 1,76 – 1,70 (m, 1H); 1,68 – 1,52 (m, 3H); 1,38 – 1,21 (m, 3H); 1,17 – 1,05 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,2; 171,6; 136,9; 131,8; 131,1; 129,1; 128,6; 128,2; 127,4; 126,9; 125,9; 124,3; 93,1; 86,5; 85,5; 80,4; 60,0; 58,0; 52,7; 47,8; 39,2; 32,7; 29,9; 25,5; 24,6; 16,7.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 469,2491; nađeno 469,2482.

3.6.14. Makrociklički spoj 103



$\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M_r = 647,76 \text{ g mol}^{-1}$)

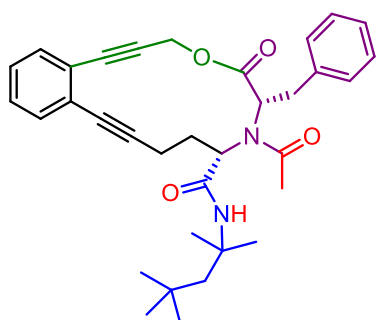
$\eta = 40 \%$ (22 mg), d.r. = 77:23 (omjer određen iz ^1H NMR spektra), bezbojno ulje, R_f (d_1) = 0,67; R_f (d_2) = 0,54 (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 8,17 (s, 1H); 8,10 (t, $J = 9,1$ Hz, 4H); 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,58 – 7,55 (m, 1H); 7,45 – 7,35 (m, 5H); 7,30 – 7,27 (m, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 6H); 7,17 – 7,16 (m, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,22 (bs, 1H); 5,20 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H); 5,00 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 4,88 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 4,69 (s, 1H); 4,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 4,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,85 (dd, $J = 11,8$ Hz, $J = 3,9$ Hz, 1H); 3,52 – 3,46 (m, 2H); 3,34 – 3,30 (m, 1H); 3,26 – 3,22 (m, 1H); 3,03 (s, 1H); 2,84 (s, 2H); 2,79 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,56 – 2,45 (m, 2H); 1,97 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H); 1,73 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H); 1,65 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H); 1,54 (d, $J = 14,2$ Hz, 5H); 1,48 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H); 1,40 (d, $J = 23,7$ Hz, 5H); 1,04 (bs, 9H); 0,96 (bs, 7H).

^{13}C NMR (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 168,9; 167,3; 148,3; 131,8; 131,4; 131,1; 129,5; 129,3; 128,9; 128,8; 128,5; 127,7; 127,6; 127,3; 127,2; 127,1; 125,1; 123,8; 123,7; 120,3; 109,4; 85,1; 59,7; 55,7; 55,3; 54,6; 54,2; 36,4; 31,6; 31,5; 29,1; 28,9; 28,5; 28,1; 27,7; 17,9; 16,4.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 648,3074; nađeno 648,3065.

3.6.15. Makrociklički spoj **104**



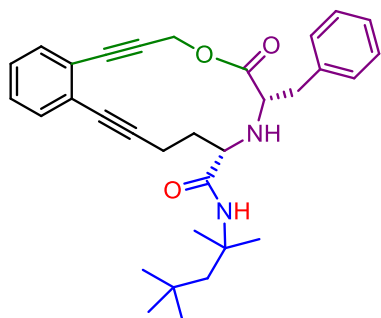
$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M_r = 540,69 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 16 \%$ (14 mg), bezbojno ulje, $R_f = 0,46$ (PE:EtOAc = 2:1)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,38 – 7,28 (m, 5H); 7,24 – 7,21 (m, 3H); 7,20 – 7,18 (m, 1H); 6,47 (s, 1H); 5,08 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,77 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,85 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H); 3,59 (dd, $J = 10,3 \text{ Hz}$, $J = 4,6 \text{ Hz}$, 1H); 3,10 – 3,03 (m, 1H); 2,96 – 2,89 (m, 1H); 2,64 – 2,57 (m, 2H); 2,06 – 1,89 (m, 2H); 1,66 – 1,58 (m, 4H); 1,36 (d, $J = 12,1 \text{ Hz}$, 7H); 0,93 (bs, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,2; 171,5; 136,9; 131,9; 130,9; 129,0; 128,6; 128,1; 127,3; 126,9; 125,9; 124,2; 93,2; 86,4; 85,5; 80,4; 59,7; 58,4; 52,6; 52,5; 39,1; 31,6; 31,5; 29,6; 28,8; 28,4; 16,7.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 563,2886; nađeno 563,2880.

3.6.16. Makrociklički spoj **105**

$C_{32}H_{38}N_2O_3$ ($M_r = 498,66 \text{ g mol}^{-1}$)

$\eta = 15 \%$ (15 mg), bezbojno ulje, $R_f = 0,50$ (PE:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ / ppm 7,37 – 7,33 (m, 2H); 7,30 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 2H); 7,21 – 7,18 (m, 3H); 6,47 (bs, 1H); 5,07 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,77 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,85 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H); 3,59 (dd, $J = 10,3 \text{ Hz}$, $J = 4,6 \text{ Hz}$, 1H); 3,08 – 3,05 (m, 1H); 2,94 – 2,91 (m, 1H); 2,63 – 2,58 (m, 2H); 2,03 – 1,97 (m, 1H); 1,68 – 1,58 (m, 4H); 1,38 (bs, 3H); 1,34 (bs, 3H); 0,93 (bs, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz; CDCl_3): δ / ppm 173,2; 171,5; 136,9; 131,9; 130,9; 129,0; 128,6; 128,1; 127,9; 127,8; 126,9; 126,0; 124,6; 124,2; 93,2; 86,4; 85,5; 80,4; 59,7; 58,4; 52,6; 52,5; 39,1; 31,5; 31,4; 29,6; 28,8; 28,4; 16,3.

HRMS (MALDI – TOF/TOF): izračunato za $C_{32}H_{38}N_2O_3$ ($[\text{M} + \text{H}^+]$) 499,2961; nađeno 499,2950.

4. REZULTATI I RASPRAVA

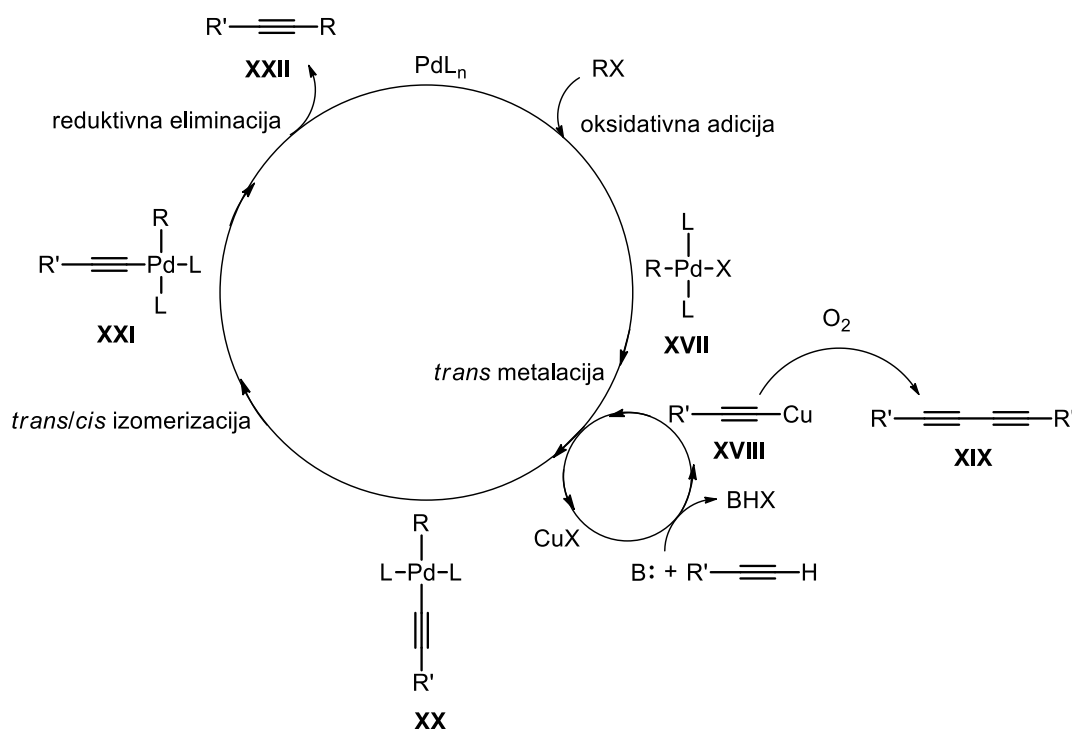
4.1. Priprava početnih acikličkih spojeva za Passerinijevu i Ugijevu reakciju

Sonogashirina reakcija je reakcija sp hibridiziranog ugljikova atoma (terminalni acetilen) i sp^2 hibridiziranog ugljikova atoma (aril jodid ili bromid ili vinil halid), pri čemu nastaje nova ugljik – ugljik veza.^{79,80} Za odvijanje Sonogashirine reakcije potreban je metalni katalizator na bazi paladija ($PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2/PPh_3$), metalni kokatalizator bakrov (I) jodid (CuI), slaba organska baza – (TEA, DIPEA, pirolidin, piridin) kao otapalo ili kootapalo, inertna atmosfera (argon ili dušik) te suho otapalo (npr. THF).

Mehanizam reakcije može se podijeliti u dva ciklusa, ciklus paladija i ciklus bakra (Shema 24), te četiri procesa:

1. oksidativna adicija
2. *trans*-metalacija
3. *trans/cis* izomerizacija
4. reduktivna eliminacija

Prvi od ciklusa je paladijev ciklus, u kojem paladijev katalizator prelazi u aktivni oblik Pd^0L_2 gubitkom dva liganda i zatim u reakciji oksidativne adicije reagira s halidom (RX), tvoreći kompleks **XVII** (Shema 22). U drugom procesu, *trans*-metalaciji, kompleks **XVII** reagira s bakrovim acetilidom **XVIII**, nastalim u bakrovom ciklusu. Pri tome nastaje kompleks **XX**, a bakrov halid se regenerira u bakrovom ciklusu za novi katalitički krug. Ako je u reakcijskoj posudi prisutan kisik, iz **XVIII** nastaje diacetilenski nusprodukt **XIX**, koji se naziva Glasserov produkt. U *trans/cis* izomerizacijskom procesu **XX** prelazi u kompleks **XXI** i navedeni korak određuje brzinu cijele reakcije. Naime, u kompleksu **XX**, oba organska liganda su *trans* orijentirana te se zbiva *trans/cis* izomerizacija, koja dovodi do stvaranja *cis* kompleksa **XXI**. Ukoliko je navedni proces spor ili se vrlo teško odvija zbog steričkih smetnji, brzina reakcije je izrazito mala te će vrijeme potrebno za odvijanje reakcije biti duže. U posljednjem procesu, reduktivnoj eliminaciji, dolazi do nastanka produkta **XXII** i regeneriranja paladijeva katalizatora.



Shema 22. Mehanizam Sonogashirine reakcije. Rimskim brojevima označene su strukture kompleksa koji nastaju tijekom reakcije između reaktanata, paladijeva katalizatora i bakrova kokatalizatora.

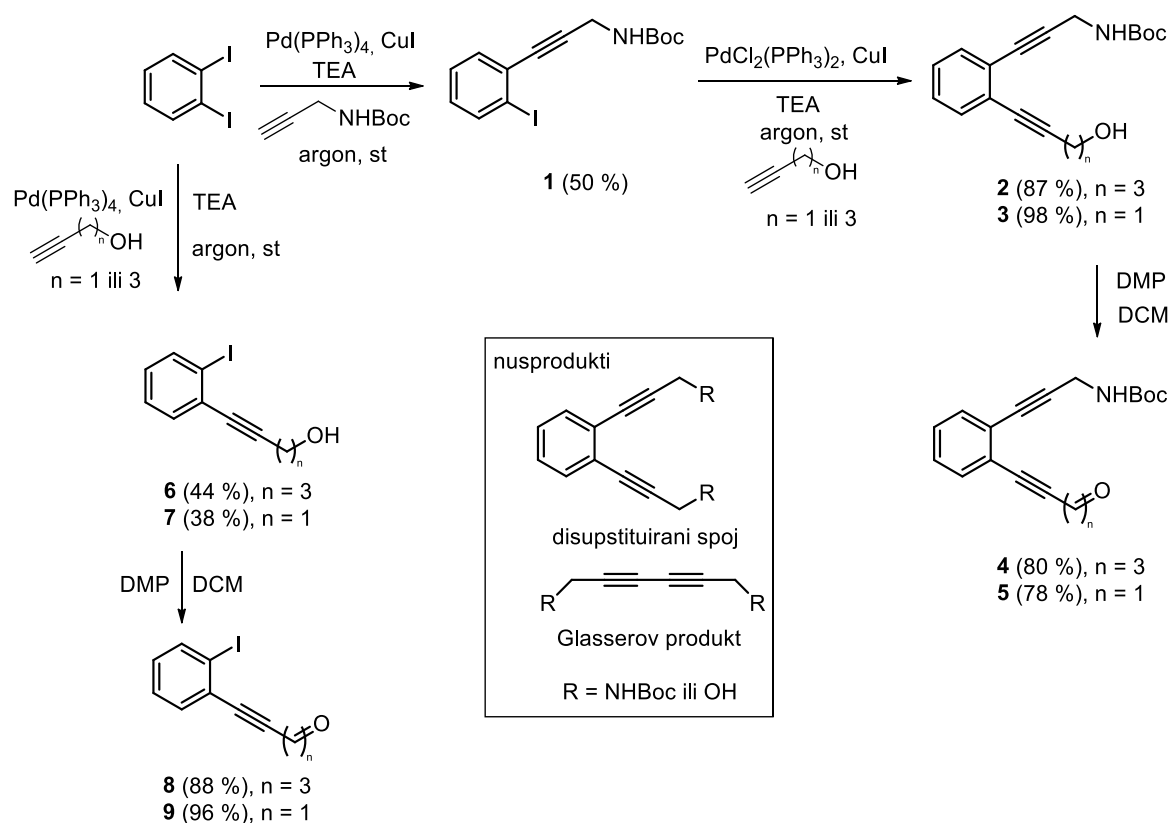
Za ispitivanje reaktivnosti spojeva s endiinskim motivom u Passerinijevoj i Ugijevoj reakciji, prvo je bilo potrebno sintetizirati početne komponente s navedenim motivom. Odabrana endiinska komponenta bio je aldehid, dok su druge korištene komponente komercijalno dostupne ili pripravljene u laboratoriju.

Za pripravu aldehida **4** i **5** (Shema 23), sinteza je započeta upotrebom komercijalno dostupnog 1,2-dijodbenzena na kojem je provedena Sonogashirina reakcija.⁷⁹⁻⁸² Reakcija je provedena upotrebom $Pd(PPh_3)_4$ (katalizator), bakrova(I) jodida (kokatalizator) i *N*-Boc propargilamina na sobnoj temperaturi u struji argona. Optimiranje reakcijskih uvjeta uključivalo je promjenu otapala i baze, međutim, najbolje iskorištenje (50 %) dobiveno je kada je reakcija provedena u TEA koji ima funkciju otapala i baze.⁸³ Osim produkta **1**, u reakciji su kao nusprodukti nastali disupstituirani benzen te Glasserov produkt (Shema 23). Nastanak Glasserovog produkta povezan je s prisustvom kisika u reakcijskoj posudi. Iako su sve reakcije provedene u struji argona te su početni spojevi držani pod argonom, nusprodukt je uvijek nastao. Kako bi se smanjila količina nastalih nusprodukata i povećalo iskorištenje spoja **1**,

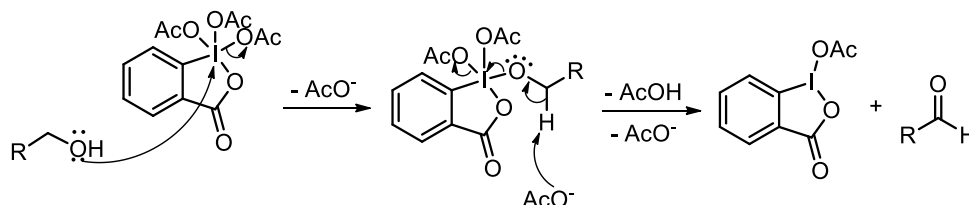
pokušano je provođenje Sonogashirine reakcije s drugim reagensima koji ne zahtijevaju upotrebu bakrova(I) jodida. Isprobane su reakcije upotrebom TBAF (1M TBAF u MeOH) uz $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ u THF-u, $\text{TBAF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ uz $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ u THF-u,⁸³ PdCl_2 uz pirolidin kao bazu te vodu kao otapalo⁸⁰ ili $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ uz ZnBr_2 i DIPEA u THF-u,⁸⁴ međutim, niti jedan od navedenih reakcijskih uvjeta nije dao bolje iskorištenje spoja **1**. Nakon izolacije spoja **1**, provedena je ponovno Sonogashirina reakcija, pri čemu je korišten $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, bakrov(I) jodid, trietilamin te dva propargilna alkohola s različitom duljinom alkilne razmaknice između trostruke veze i hidroksilne skupine. Za pripravu spoja **2**, korišten je alkohol s tri ugljikova atoma u razmaknici (pent-4-in-1-ol) te je produkt izoliran u 87%-tnom iskorištenju, dok je za pripravu spoja **3**, korišten alkohol s jednim ugljikovim atomom u razmaknici (prop-2-in-1-ol)⁸⁵ i produkt je izoliran u 98%-tnom iskorištenju. Na sintetiziranim alkoholima **2** i **3**, provedena je oksidacija upotrebom Dess-Martin perjodinana (DMP) (Shema 24) i aldehidi **4** i **5** izolirani su u iskorištenju od 80 %, tj. 78 %, za svaki zasebno. DMP je blago oksidacijsko sredstvo koje se koristi za oksidaciju alkohola, a sastoji se od kondenziranog šeteročlanog i peteročlanog prstena, pri čemu peteročlani prsten u strukturi sadrži atom joda i kisika (Shema 24). Na atom joda su vezane tri acetatne skupine.⁸⁶ Reakcija oksidacije započinje nukleofilnim napadom kisika iz hidroksilne skupine alkohola na atom joda iz DMP-a, pri čemu dolazi do eliminacije jedne acetatne skupine. Idući korak je eliminacija još jedne acetane skupine uzrokovana dehidrogeniranjem alkohola, tj. stvaranjem karbonilne skupine i njezinom eliminacijom s reagensa.

Sinteza aldehida **8** i **9** započeta je iz komercijalno dostupnog 1,2-dijodbenzena na kojem je provedena Sonogashirina reakcija (Shema 23). Reakcija je provedena upotrebom $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i bakrova(I) jodida na sobnoj temperaturi u struji argona i u trietilaminu. Kao alkoholna komponenta korištena su dva propargilna alkohola s različitom duljinom alkilne razmaknice između trostruke veze i hidroksilne skupine. Za pripravu spoja **6**, korišten je alkohol s tri ugljikova atoma u razmaknici (pent-4-in-1-ol) te je produkt izoliran u 44%-tnom iskorištenju, dok je za pripravu spoja **7**, korišten alkohol s jednim ugljikovim atomom u razmaknici (prop-2-in-1-ol)⁸⁵ i produkt je izoliran u 38%-tnom iskorištenju. Nakon toga je provedena oksidacija upotrebom DMP-a (Shema 24) i aldehyd **8** izoliran je u 88%-tnom iskorištenju, a aldehyd **9** u iskorištenju od 96 %. Iz pripremljenih struktura je vidljivo da aldehidi **8** i **9** ne sadrže endiinski motiv, već će on biti uveden kasnije u toku sinteze. Naime, postoje dva razloga za ovakav pristup. Prvi je što se druga Sonogashirina reakcija, kojom bi se uveo alkohol na spoj **8** ili **9**

umjesto joda, ne može odvijati uz prisustvo karbonilne ili karboksilne komponente,⁸⁷ a drugi razlog je što bi alkoholna komponenta mogla sudjelovati u Ugijevoj reakciji umjesto karboksilne komponente^{43,58} (u potpunosti ili djelomično) i time željeni Ugijev produkt ili ne bi nastao ili bi nastao u manjem iskorištenju.



Shema 23. Priprava acikličkih aldehida Sonogashirinom reakcijom. Slovo n označava duljinu alkilne razmaknice, koja iznosi jedan ili tri ugljikova atoma. U sredini su prikazana dva nusprodukta koja nastaju u Sonogashirinom ciklusu.



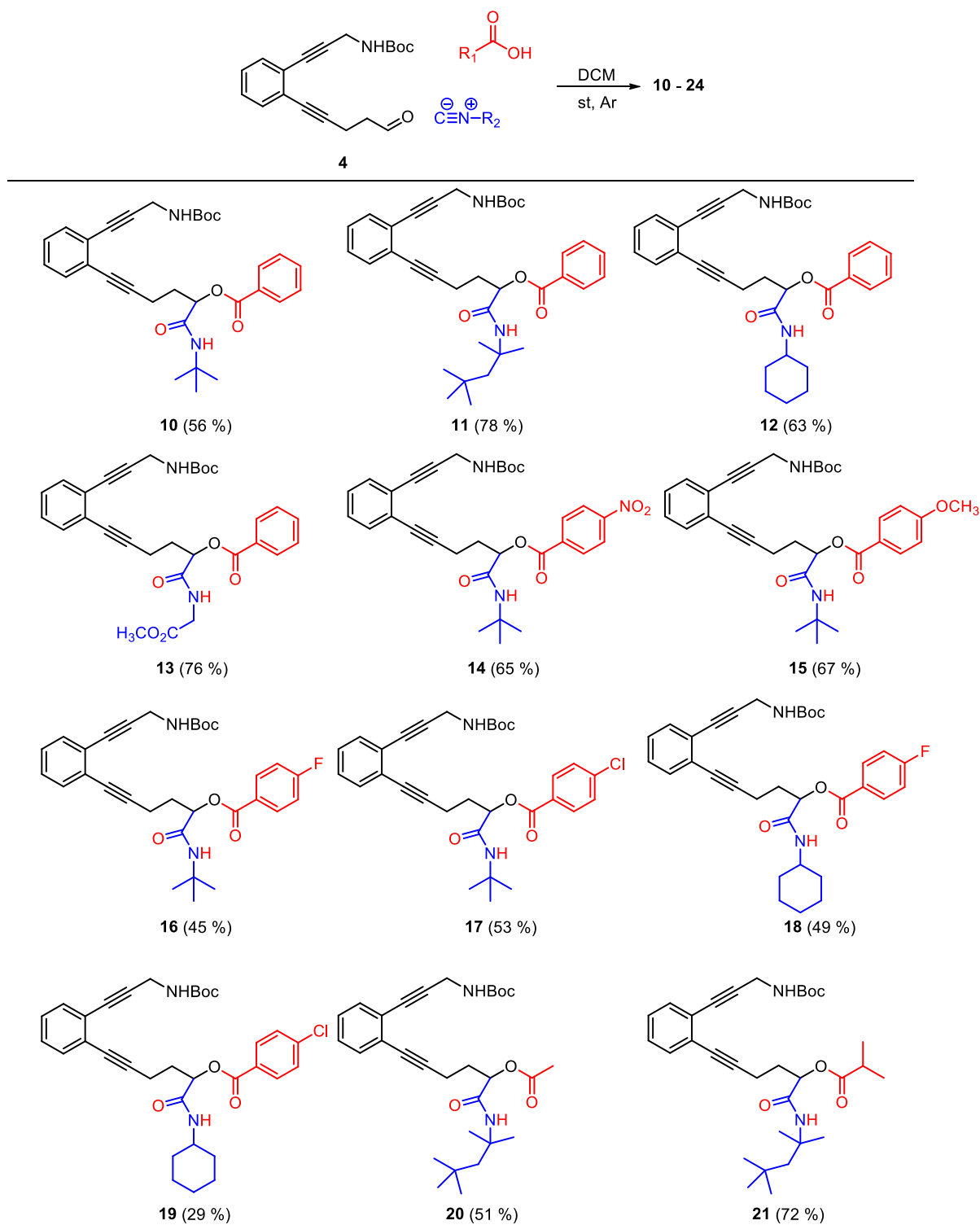
Shema 24. Općeniti mehanizam oksidacije upotrebom Dess-Martin perjodinana.

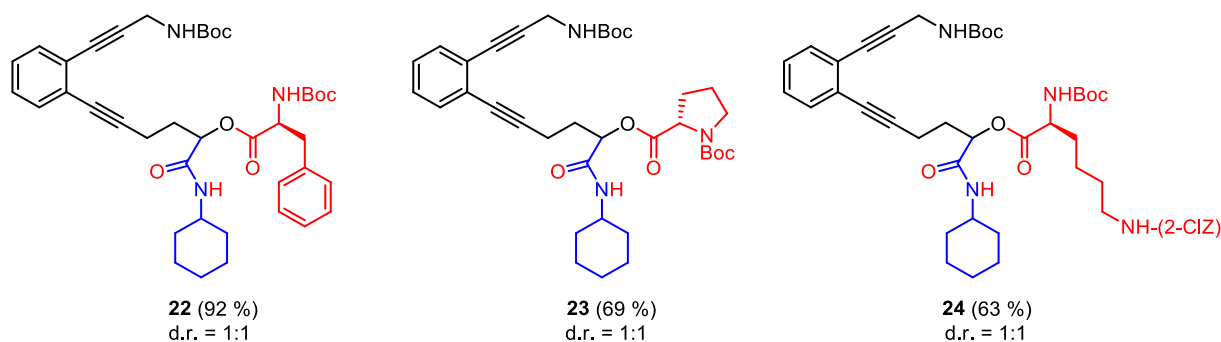
4.2. Priprava acikličkih endiinskih spojeva Passerinijevom reakcijom

Za pripravu Passerinijevih produkata s endiinskim motivom korišteni su aldehidi **4** i **5** (Shema 22). Provođenje Passerinijeve reakcije započeto je upotrebom aldehida **4** u kombinaciji s komercijalno dostupnim *tert*-butilnim izocijanidom (1,1 ekv) i benzojevom kiselinom (1,1 ekv) u diklormetanu u struji argona te na sobnoj temperaturi. Nakon tri dana provođenja reakcije, spoj **10** (Tablica 9) izoliran je u iskorištenju od 52 %. Kako bi se smanjilo vrijeme potrebno za odvijanje reakcije i povećalo iskorištenje, ponovljena je reakcija u istim reakcijskim uvjetima (DCM, st, Ar), ali uz 2,1 ekv. *tert*-butil izocijanida i benzojeve kiseline ili uz i 3,1 ekv. istih reagensa. Uz 2,1 ekv. reakcija se odvijala dva dana i spoj **10** izoliran je u 54%-tnom iskorištenju, dok je s 3,1 ekv. reakcija bila gotova unutar jednog dana i spoj **10** izoliran je u iskorištenju od 56 %. Iz dobivenih rezultata se zaključilo da je najbolja upotreba 3,1 ekv. početnih reagensa (izocijanid, karboksilna kiselina) jer je produkt izoliran u sličnom iskorištenju, ali vrijeme reakcije je smanjeno te je cijela serija Passerinijevih produkata pripravljena upotrebom 3,1 ekv. početnog izocijanida i karboksilne kiseline. Nakon uspješne sinteze spoja **10**, u Passerinijevoj reakciji ispitana su još tri izocijanida, 1,1,3,3-tetrametilbutilni, cikloheksilni i metil izocijanoacetat u kombinaciji s benzojevom kiselinom.⁸⁸ Sva tri produkta uspješno su pripravljena u iskorištenju od 63 % - 78 %, pri čemu se kombinacija s 1,1,3,3-tetrametilbutilnim izocijanidom pokazala najboljom (Tablica 9, spoj **11**). Nakon što se benzojeva kiselina pokazala dobrom karboksilnom komponentom u Passerinijevoj reakciji, ispitane su različite *para* supstituirane benzojeve kiseline, kako bi se vidjelo da li nešto jače kiseline⁸⁹ daju bolja iskorištenja i da li prisustvo elektron-odvlačećih skupina (EWG) ili elektron donirajućih-skupina (EDG) ima utjecaja na Passerinijevu reakciju. U reakciji su prvo korištene *p*-NO₂-, *p*-OMe-, *p*-F i *p*-Cl benzojeva kiselina u kombinaciji s *tert*-butilnim izocijanidom (Tablica 9, spoj **14** – **17**). Sva četiri primjera izolirana su u dobrim iskorištenjima od 45 % - 67 %, pri čemu je najbolje iskorištenje dobiveno upotrebom *p*-metoksibenzojeve kiseline (**15**). Iz dobivenih rezultata, može se zaključiti da nešto jače kiseline od benzojeve nemaju utjecaja na reakciju u kombinaciji s *tert*-butilnim izocijanidom. Ako se usporede karboksilna kiselina s jakom EWG i EDG, nikakav utjecaj nije vidljiv u Passerinijevoj reakciji, s obzirom na to da su spojevi **14** i **15** izolirani u vrlo sličnim iskorištenjima od 65 % i 67 %, za svaki zasebno. Halogeni supstituenti poput fluora i klora, dala su nešto niža iskorištenja od primjera gdje je korištena jaka EWG skupina (Tablica 9, spoj **16** i **17**). Provedene su i dvije reakcije sa slabim EWG skupinama (fluor i klor) u *para* položaju na benzojevoj kiselini i

cikloheksilnim izocijanidom pri čemu su spojevi **18** i **19** izolirani u nižim iskorištenjima (49 % i 29 %), nego s *tert*-butilnim izocijanidom. Iz toga se može zaključiti da na reaktivnost i iskorištenje reakcije veliku ulogu ima i struktura izocijanida, a ne samo karboksilne komponente. S obzirom na to da su se aromatske kiseline pokazale kao dobra komponenta u Passerinijevoj reakciji, idući korak je bio ispitati utjecaj alifatskih karboksilnih kiselina. U reakciji su upotrebene octena i izobutanska kiselina u kombinaciji s 1,1,3,3-tetrametilbutilnim izocijanidom. Spojevi **20** i **21** izolirani su u iskorištenju od 51 % i 72 %, za svaki zasebno, pri čemu je izobutanska kiselina dala nešto veće iskorištenje. Aminokiseline su vrlo često korištene komponente u višekomponentnim reakcijama, jer je moguće na njima provesti postmodifikacije, a one su i glavni građevni blokovi peptida i proteina. Stoga su u Passerinijevoj reakciji upotrebene tri aminokiseline kao karboksilna komponenta. Za reakciju su korišteni Boc-Phe-OH, Boc-Pro-OH i Boc-Lys-OH koji je dodatno zaštićen na bočnom lancu s 2-klorbenzilnom zaštitom, u kombinaciji s cikloheksilnim izocijanidom. Najbolje iskorištenje dobiveno je upotrebom fenilalanina (92 %, **22**) dok su prolin i lizin dali slična iskorištenja od 69 % i 63 %, za svaki zasebno (Tablica 9, **23** i **24**). U primjerima s aminokiselinskom karboksilnom komponentom, spojevi su izolirani u obliku dva dijastereomera u omjeru 1:1 (omjer je određen iz ¹H NMR spektra). Iz literature je poznato da stereoselektivnost Passerinijeve reakcije ovisi prvenstveno o karbonilnoj komponenti, dok karboksilna i izocijanidna komponenta imaju vrlo mali utjecaj na stereoselektivnost.⁹⁰ Kako je u reakcijama korišten akiralni aldehid, pretpostavljeno je da se reakcija neće odvijati stereoselektivno.

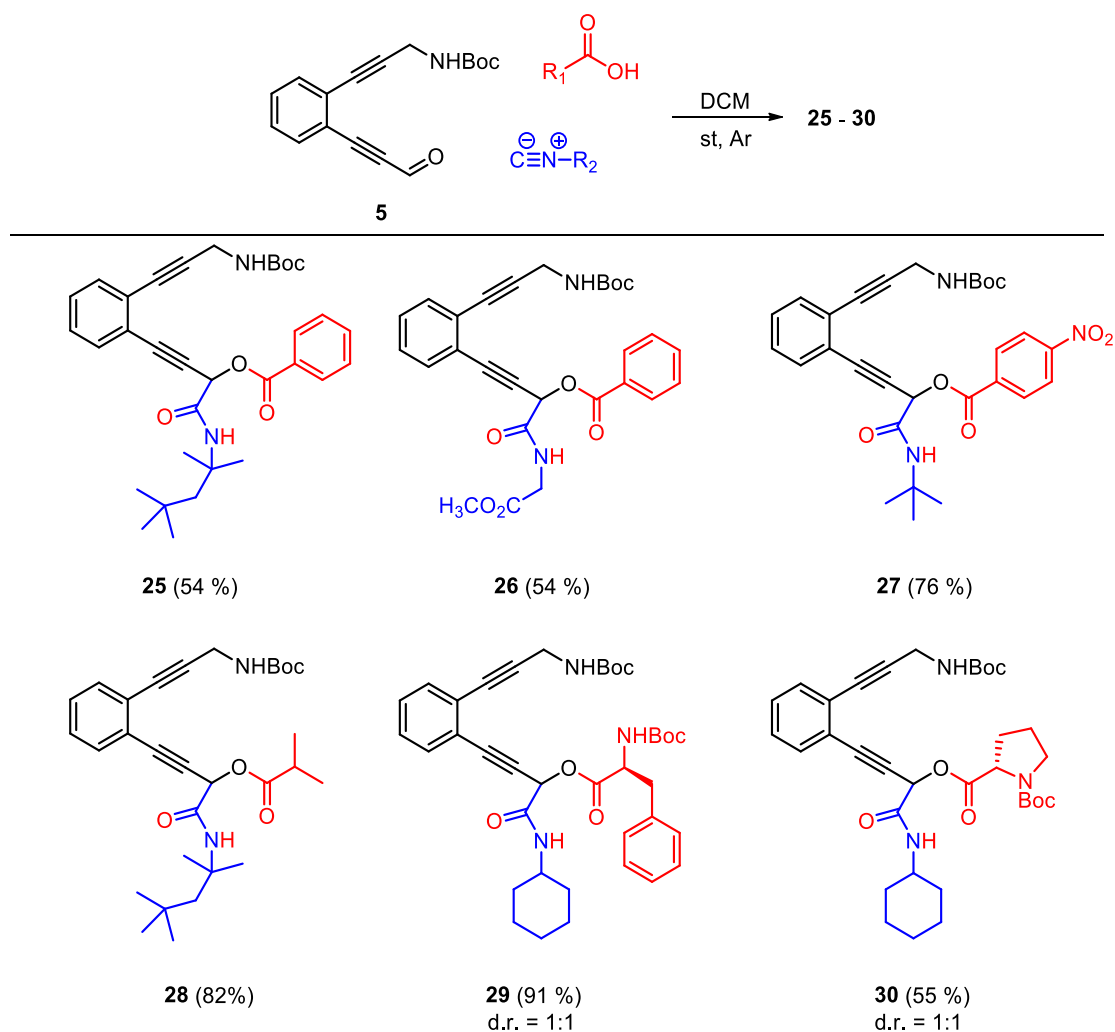
Tablica 9. Sinteza acikličkih endiinskih spojeva Passerinijevom reakcijom iz aldehida **4** te komercijalno dostupnih karboksilnih kiselina (crveno) i izocijanida (plavo). Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju te prema ^1H NMR spektru, određenom dijastereomernom omjeru za spojeve **22** – **24**.





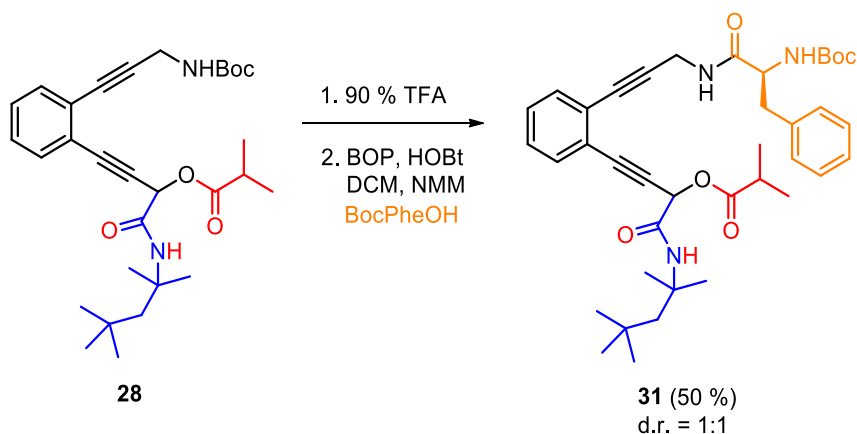
Kako se aldehyd **4** pokazao dobra karbonilna komponenta u Passerinijevoj reakciji, idući korak je bio provođenje reakcije s aldehydom **5** (Tablica 10). S navedenim aldehydom pripravljeno je šest primjera, pri čemu su uglavnom korištene kombinacije izocijanida i karboksilne kiseline koja su dala viša iskorištenja s aldehydom **4** te su također korištena 3 ekv. izocijanidne i karboksilne komponente. U primjeru s benzojevom kiselinom i 1,1,3,3-tetrametilbutilnim izocijanidom ili metilizocijanoacetatom (**25** i **26**) dobivena su nešto niža iskorištenja (54 % za oba primjera), nego u istim kombinacijama s **4**, dok su spojevi s *p*-nitrobenzojevom kiselinom i *tert*-butilnim izocijanidom te izobutanskom kiselinom i 1,1,3,3-tetrametilbutilnim izocijanidom, izolirani u višim iskorištenjima od 76 % (**27**) i 82 % (**28**). Najbolje iskorištenje je dobiveno upotrebom Boc-Phe-OH (91%, **29**), što je vrlo slično kao i s aldehydom **4**, dok je s Boc-Pro-OH dobiveno nešto niže iskorištenje od 55 % (**30**). U primjerima s aminokiselinskim karboksilnim komponentama (**29** i **30**), spojevi su izolirani u obliku dva diastereoizomera u omjeru 1:1 (omjer je određen iz ^1H NMR spektra). Struktura dobivenih produkata vrlo je zanimljiva jer je trostruka veza direktno vezana na sp^3 hibridizirani ugljikov atom. Poznato je da je vrlo teško pripremiti takvu vezu te su do sada poznati primjeri koji uključuju upotrebu metalo ili organo katalizatora ili pomoću visoko reaktivnih spojeva (karbeni).⁹¹ Ovakvim pristupom moguće je dobiti alkine ili alkinski dio u jednom koraku iz lako dostupnih i netoksičnih reagensa te upotrebom blagih reakcijskih uvjeta.

Tablica 10. Sinteza acikličkih endiinskih spojeva Passerinijevom reakcijom iz aldehida **5** te komercijalno dostupnih karboksilnih kiselina (crveno) i izocijanida (plavo). Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju te prema ^1H NMR spektru, određenom dijastereomernom omjeru za spojeve **29** i **30**.



Povećanje strukturne kompleksnosti je vrlo značajno kako bi se povećala selektivnost prema nekom ligandu, tj. omogućile dodatne interakcije. Takva struktura može se postići planiranom postkondenzacijskom metodom na pripremljenim produktima, tj. dodatkom novih strukturnih obilježja na krajeve sintetiziranih spojeva.⁹² Kako bi se ispitale strukture pripremljenih Passerinijevih produkata na postkondenzacijske metode, spoj **28** podvrgnut je prvo uklanjanju Boc zaštitne skupine na amino kraju u kiselim uvjetima te zatim reakciji s Boc-Phe-OH (Shema 25). Reakcija je provedena uz kondenzacijske reagense BOP/HOBt u diklormetanu te uz bazu *N*-metilmorfolin (NMM). Spoj **31** uspješno je izoliran u 50%-tnom

iskorištenju te u obliku dva diastereoizomera u omjeru 1:1 (omjer je određen iz ^1H NMR spektra). Provedenom reakcijom pokazano je da je moguće uspješno provesti postkondenzacijske reakcije na Passerinijevim produktima te pripraviti kompleksnije strukture te strukture koje će omogućiti bolje interakcije s ligandima (ioni, male molekule).



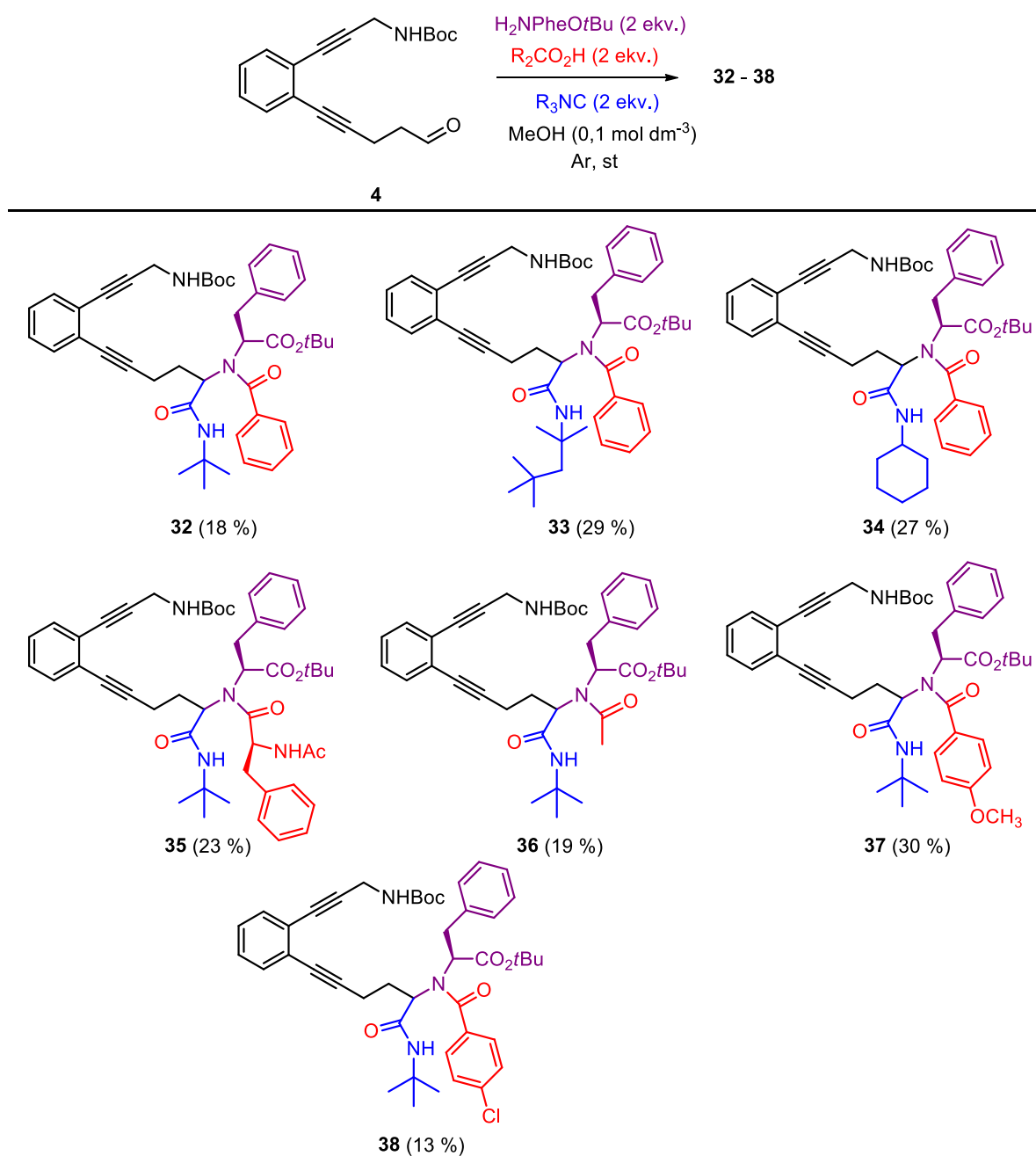
Shema 25. Postmodifikacija Passerinijevog produkta **28**. Spoj **31** sadrži dodatno aminokiselinu L-fenilalanin (narančasto) te je prikazan u izoliranom iskorištenju i prema ^1H NMR spektru, određenom diastereomernom omjeru.

4.3. Priprava acikličkih spojeva Ugijevom reakcijom

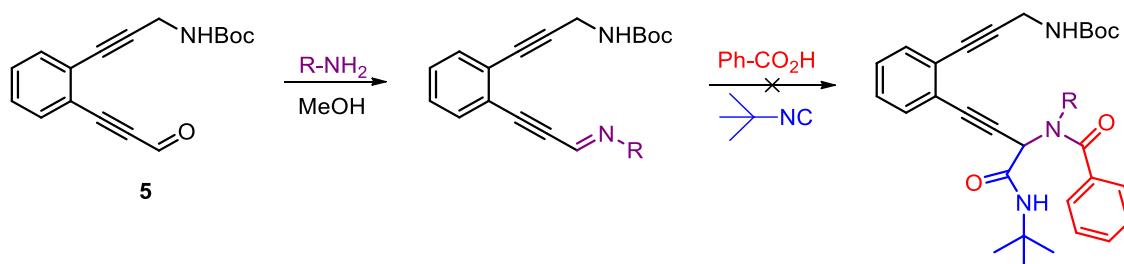
Reaktivnost aldehida **4** i **5**, kao i aldehida **8** i **9** ispitana je u Ugijevoj reakciji. Aldehid **4** korišten je u kombinaciji s *C*-terminalno zaštićenim fenilalaninom ($\text{H}_2\text{N-Phe-O}t\text{Bu}$), kao amino komponentom te tri izocijanida (*tert*-butilni, 1,1,3,3-tetrametilbutilni i cikloheksilni) i pet karboksilnih kiselina (benzojeva, *N*-acetil zaštićeni fenilalanin, octena, *p*-klorbenzojeva i *p*-metoksibenzojeva) (Tablica 11). Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi u struji argona te u metanolu.³⁵ Prvo je karbonilna komponenta otopljena u metanolu i dodana je amino komponenta te je reakcija miješana dva sata kako bi nastao odgovarajući imin, koji je zatim reagirao s karboksilnom i izocijanidnom komponentom. Amino komponenta pripravljena je u laboratoriju iz aminokiseline fenilalanina i *tert*-butil acetata uz perklornu kiselinu (HClO_4). Ugijevi produkti **32** – **38** (Tablica 11) uspješno su sintetizirani. Zbog otežane izolacije i pročišćavanja produkata tekućinskom kromatografijom na stupcu silikagela, mali dio reakcijske smjese (~ 8 mg) pročišćen je upotrebom RP-HPLC kromatografije, kako je navedeno u poglavlju 3.1, a iskorištenja spojeva **32** – **38** (13 – 30 %) su procjenjena na temelju mase izoliranih spojeva. Struktura sintetiziranih spojeva okarakterizirana je ¹H NMR spektroskopijom pri $T = 328$ K, a ostatak ne pročišćene reakcijske smjese korišten je u idućem koraku ciklizacije.

Nakon toga, ispitana je reaktivnost aldehida **5** u Ugijevoj reakciji pri jednakim reakcijskim uvjetima i s jednakim reagensima, međutim, Ugijevi produkti nisu dobiveni (Shema 26). Prvo je aldehid **5** kombiniran s fenilalaninskim aminom, benzojevom kiselinom i *tert*-butilnim izocijanidom, međutim, produkt nije izoliran. Zatim je reakcija ponovljena s etilaminom ili butilaminom te jednakom izocijanidnom i karboksilnom komponentom, ali niti u ovom slučaju produkt nije izoliran niti je detektiran spektrometrijom mase. Razlog ovakvog rezultata vjerojatno proizlazi iz stabilnosti nastalog imina (Shema 26), čije je nastajanje dokazano redukcijom u amin, upotrebom natrijevog borcijanohidrida. Naime, nastali imin je stabiliziran rezonancijom i ugljikov atom imina nije dovoljno elektrofilan za nukleofilni napad izocijanida i odvijanje Ugijeve reakcije. Ugijeva reakcija s aldehydom **5** pokušana je dodatkom aluminijeva klorida (AlCl_3) ili borovog trifluorid eterata ($\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$), jer je poznato da dodatak Lewisovih kiselina u nekim slučajevima povećava elektrofilnost ugljikova atoma.^{93,94} Dodatkom Lewisovih kiselina, Ugijeva reakcija također nije uspješno provedena.

Tablica 11. Sinteza acikličkih endiinskih spojeva Ugijevom reakcijom iz aldehida **4**, aminokiseline L-fenilalanina (ljubičasto) te komercijalno dostupnih karboksilnih kiselina (crveno) i izocijanida (plavo).^a



^aIskorištenja produkata procjenjena su na temelju mase izoliranih spojeva RP-HPLC analizom.



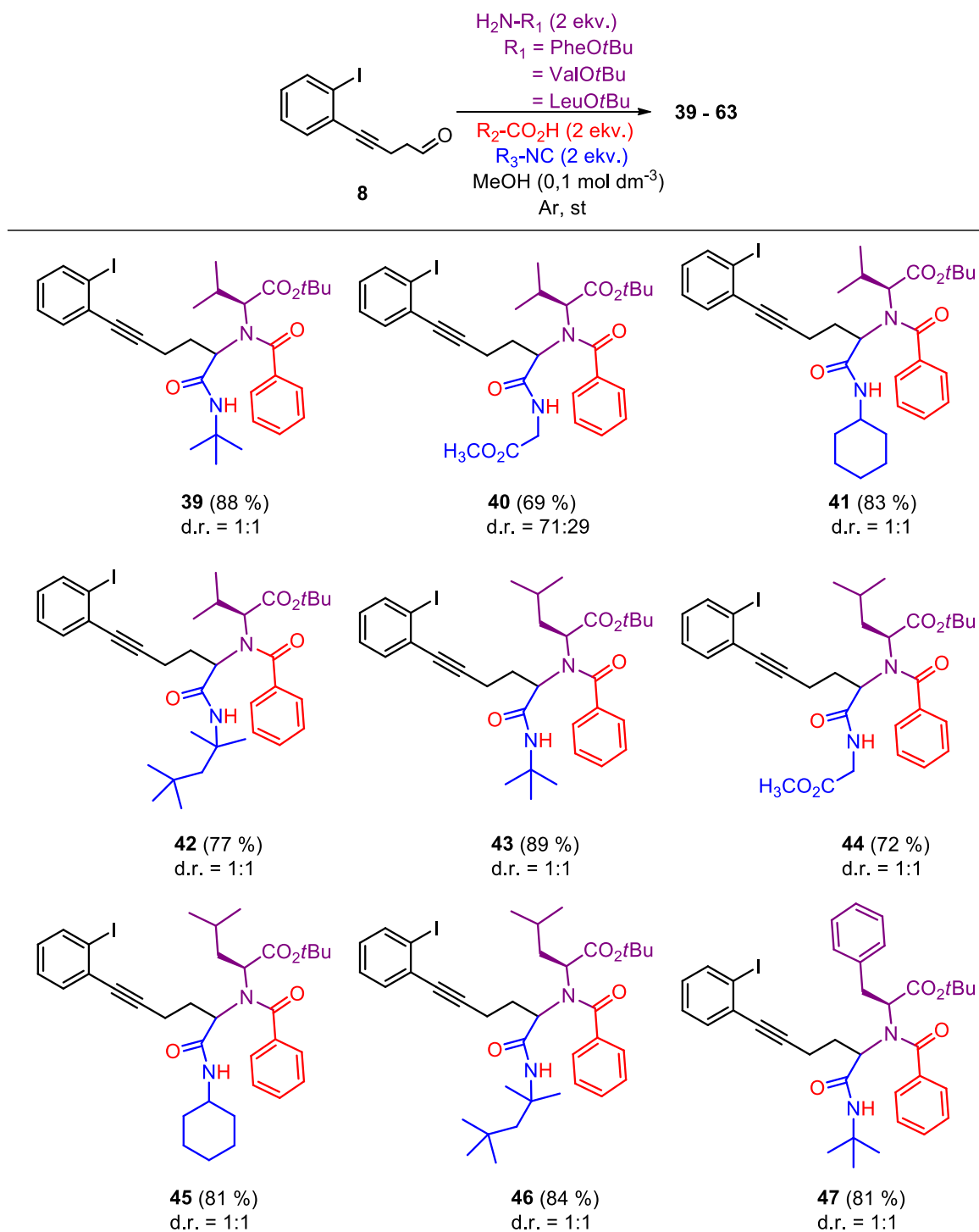
Shema 26. Pokušaj sinteze Ugijevoj produkta upotrebom aldehida **5**, benzojeve kiseline i *tert*-butilnog izocijanida.

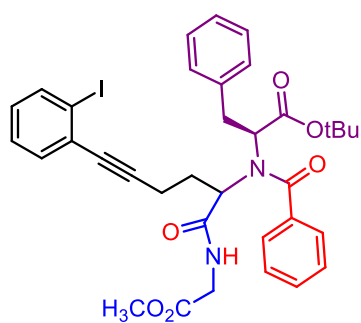
Reaktivnost aldehida **8** i **9** također je ispitana u Ugijevoj reakciji pri istim reakcijskim uvjetima kao i za aldehyd **4** i **5**. Prvo je ispitana reaktivnost aldehida **8** u kombinaciji s *tert*-butilnim izocijanidom, benzojevom kiselinom te tri *C*-zaštićena aminokiselinska amina (valinski, leucinski ili fenilalaninski) (Tablica 12). Spojevi **39**, **43** i **47** izolirani su u visokim iskorištenjima od 81 % - 89 % kao smjesa dijastereoizomera u omjeru 1:1. Zatim su ispitana tri ostala izocijanida (1,1,3,3,-tetrametilbutilni, cikloheksilni i metil izocijanoacetat) u kombinaciji s benzojevom kiselinom te jednim od tri amina. Spojevi **40** – **50** uspješno su sintetizirani u visokim iskorištenjima od 69 % - 85 % (Tablica 12). Svi spojevi izolirani su kao smjesa dijastereomera u omjeru 1:1, osim spoja **40** koji je izoliran kao smjesa dijastereoizomera u omjeru 71:29 (omjer je određen iz ^1H NMR spektra). Kako Ugijevi produkti s valinskim i leucinskim aminom nisu uspješno ciklizirani (za detaljnije objašnjenje pogledati poglavlje 4.5.1.), utjecaj drugih karboksilnih komponenti i izocijanida ispitan je u kombinaciji s fenilalaninskim aminom. Ugijevi produkti koji sadrže jaku EWG ili EDG skupinu u *para* položaju karboksilne komponente (**51** i **52**) izolirani su u iskorištenju od 65 % i 76 %, za svaki zasebno, pri čemu je spoj s jakom EWG ($-\text{NO}_2$, **51**) pokazao nešto slabiju reaktivnost u Ugijevoj reakciji od onog s jakom EDG ($-\text{OCH}_3$, **52**), u kombinaciji s *tert*-butilnim izocijanidom. Međutim, kiseline sa slabim EWG skupinama ($-\text{F}$ i $-\text{Cl}$) pokazale su se vrlo dobre i spojevi **53** i **54** su izolirani u iskorištenju od 98 % i 79 %, za svaki zasebno. Ispitan je i utjecaj alifatskih kiselina, pri čemu je octena kiselina dala produkt u iskorištenju od 77 % (**55**), dok je u najvišem iskorištenju dobiven produkt korištenjem izobutanske kiseline (91 %, **56**). Upotreba aminokiseline fenilalanina kao karboksilne komponente, također se pokazala dobrom pri čemu je spoj **57** izoliran u 75%-tnom iskorištenju. Svi spojevi izolirani su u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 1:1, dok je **57** izoliran u omjeru 60:40. Razlog drugačijoj stereoselektivnosti je vjerojatno u korištenju aminokiselinske karboksilne komponente, koja

zbog steričkog utjecaja benzenskog prstena iz fenilalanina, utječe na stereoselektivnost Ugijeve reakcije ili kao rezultat izolacije tekućinskom kromatografijom na stupcu silika gela. Zatim su pripravljena tri spoja s aldehidom **8**, fenilalaninskim aminom, cikloheksilnim izocijanidom i različitim karboksilnim kiselinama. Spojevi **58** i **59** izolirani su u visokim iskorištenjima od 84 % i 86 %, za svaki zasebno, pri čemu se može zaključiti da u kombinaciji s cikloheksilnim izocijanidom aromatska ili alifatska kiselina nemaju utjecaja. Spoj **60** izoliran je u vrlo niskom iskorištenju od 35 %, a razlog tomu je vjerojatno prisustvo cikloheksilnog prstena iz izocijanida i fenilnog iz fenilalanina karboksilne komponente, pri čemu se obje komponente ne mogu dovoljno približiti ugljikovom atomu amina i reagirati. Spojevi **58** - **60** izolirani su u obliku dva dijastereomera u omjeru 1:1. Nakon toga su pripravljena još tri primjera s istom karbonilnom, karboksilnom i amino komponentom, ali uz 1,1,3,3-tetrametilbutilni izocijanid. Spojevi **61** – **63** izolirani su u visokim iskorištenjima od 50 % - 93 %, pri čemu je u primjeru s octenom kiselinom (**62**) dobiveno najviše iskorištenje od 93 %. Svi primjeri izolirani su u dijastereomernom omjeru od 1:1.

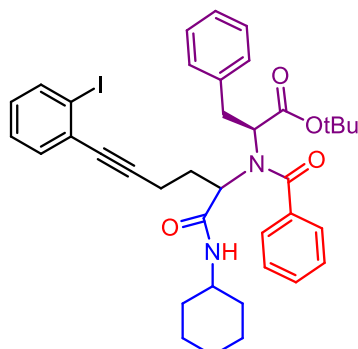
Upotreba aldehida **9** nije se pokazala uspješnom u Ugijevoj reakciji, a razlog tomu je vjerojatno isti kao i za aldehid **5**. Iako u ovom slučaju endiinski motiv nije prisutan, pretpostavljamo da je nastali imin dovoljno stabiliziran rezonancijom i Ugijeva reakcija nije moguća (Shema 27). Također, pokušana je reakcija upotrebom drugih amina ili Lewisovih kiselina, kao i za aldehid **5**, ali niti u ovom slučaju produkt nije detektiran i izoliran.

Tablica 12. Sinteza acikličkih spojeva Ugijevom reakcijom iz aldehida **8**, aminokiseline L-fenilalanina, L-valina ili L-leucina (ljubičasto) te komercijalno dostupnih karboksilnih kiselina (crveno) i izocijanida (plavo). Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju i prema ^1H NMR spektru, određenom dijastereomernom omjeru.

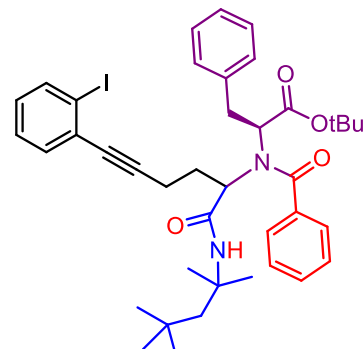




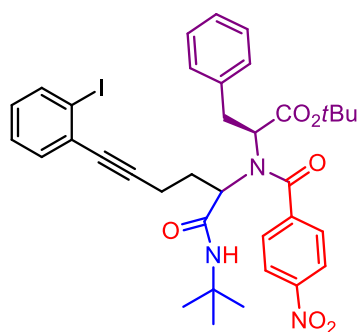
48 (85 %)
d.r. = 1:1



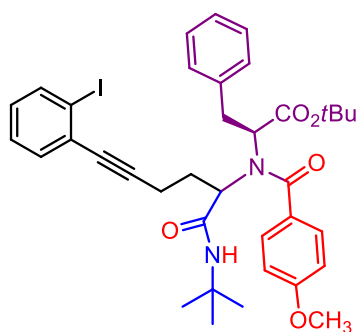
49 (78 %)
d.r. = 1:1



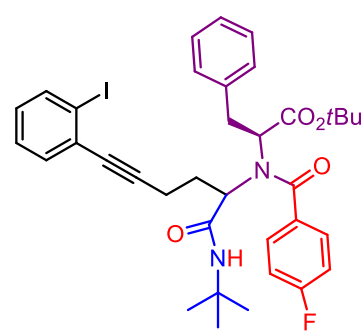
50 (75 %)
d.r. = 1:1



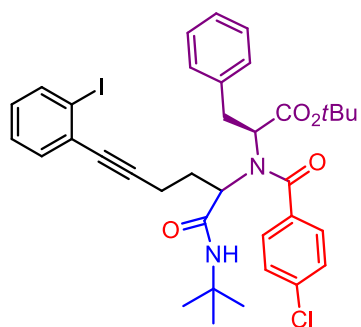
51 (65 %)
d.r. = 1:1



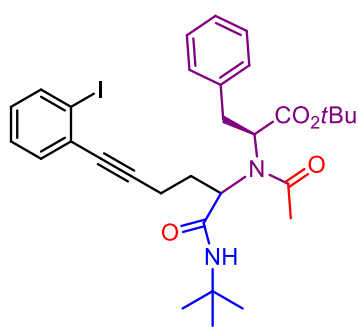
52 (76 %)
d.r. = 1:1



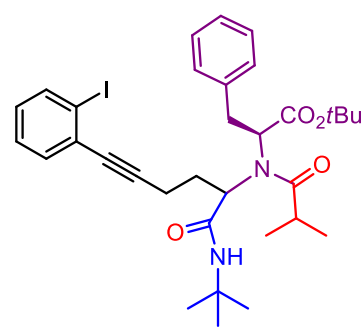
53 (98 %)
d.r. = 1:1



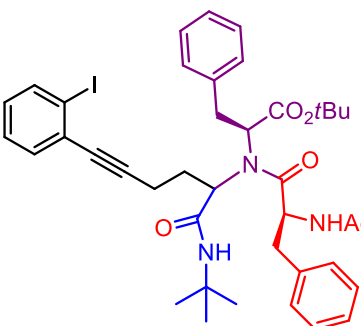
54 (79 %)
d.r. = 1:1



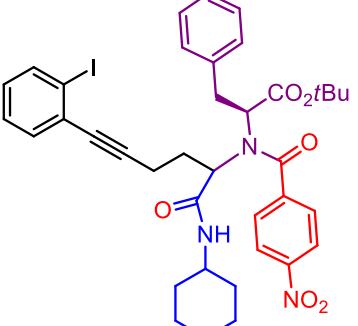
55 (77 %)
d.r. = 1:1



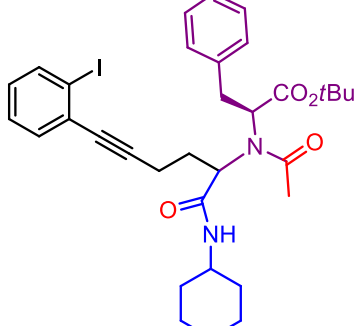
56 (91 %)
d.r. = 1:1



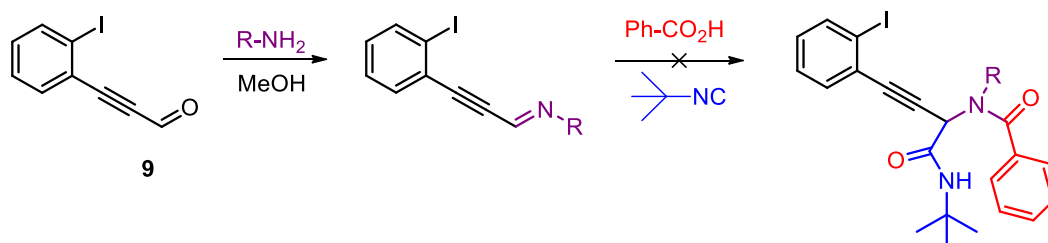
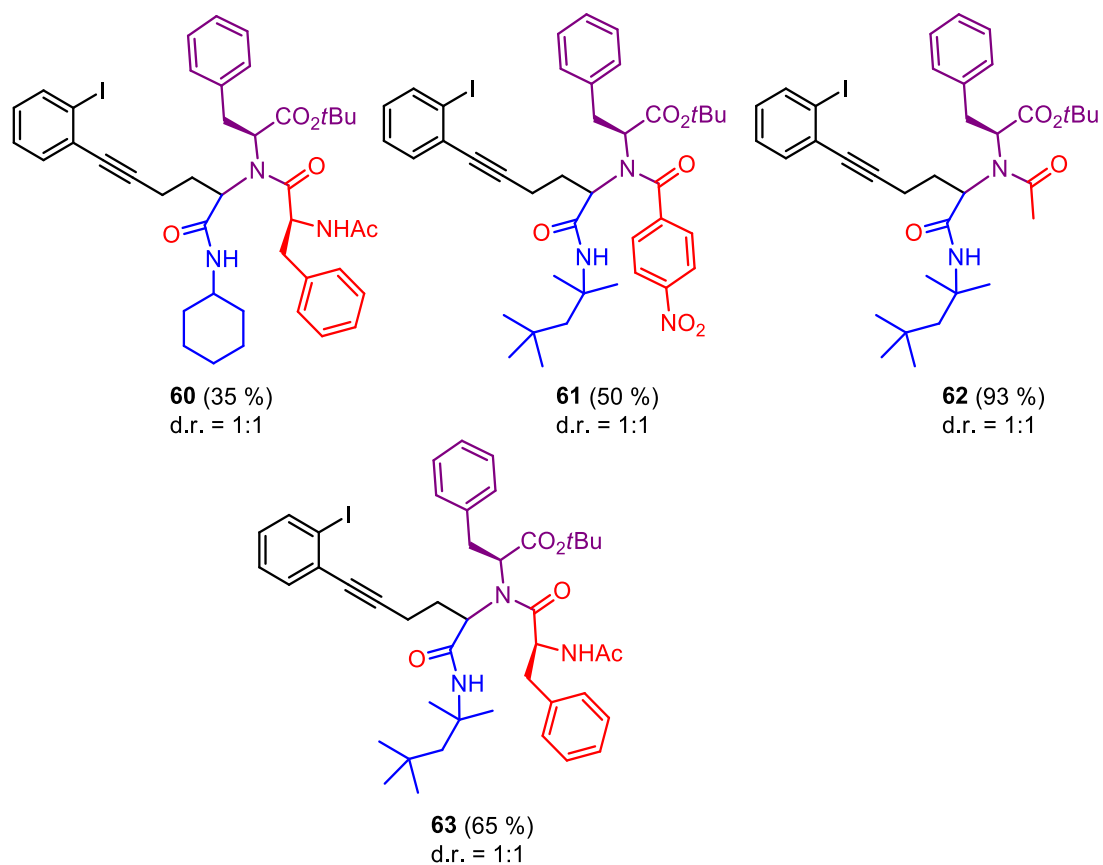
57 (75 %)
d.r. = 60:40



58 (84 %)
d.r. = 1:1



59 (86 %)
d.r. = 1:1



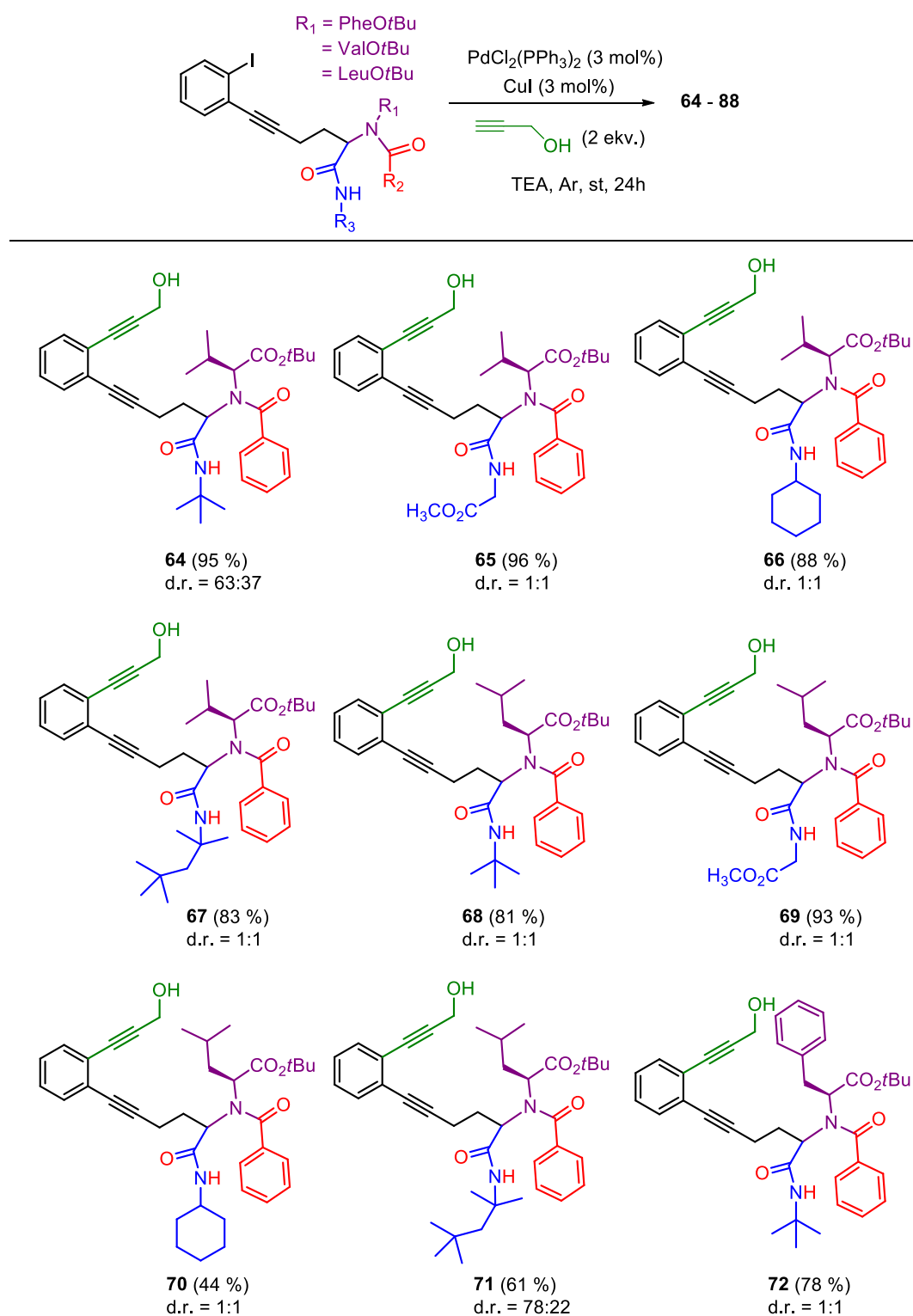
Shema 27. Pokušaj sinteze Ugijevog produkta upotrebom aldehida **9**, benzojeve kiseline i *tert*-butilnog izocijanida.

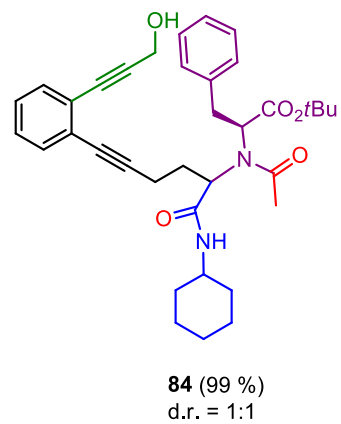
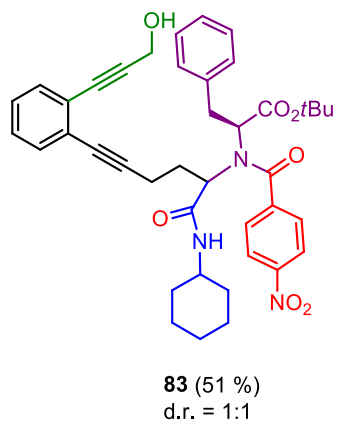
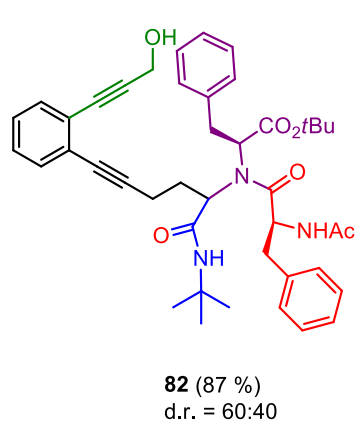
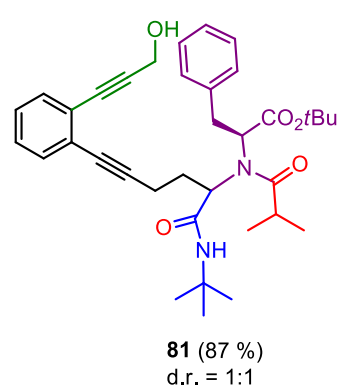
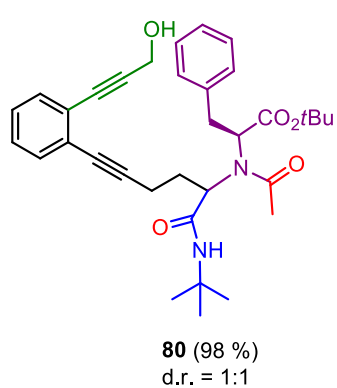
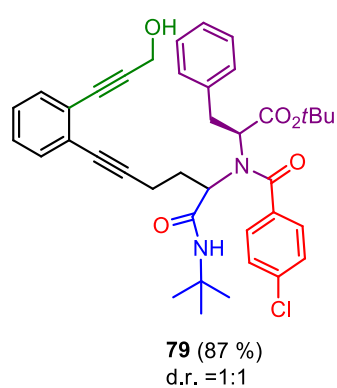
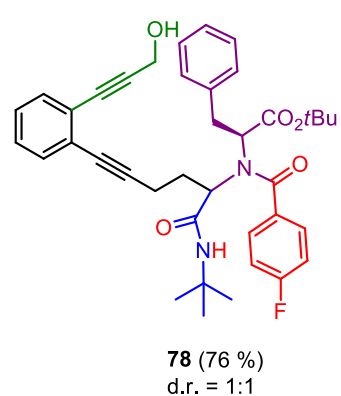
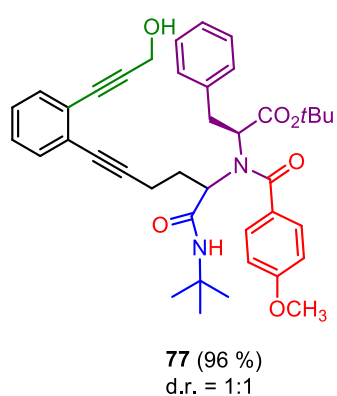
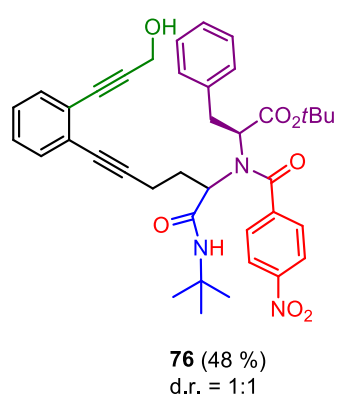
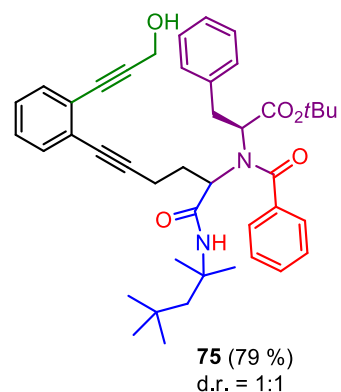
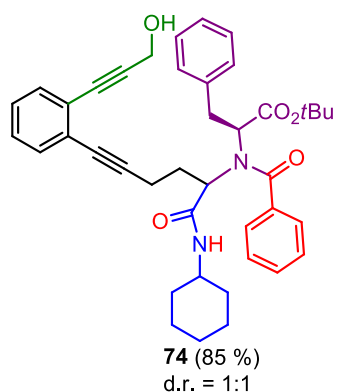
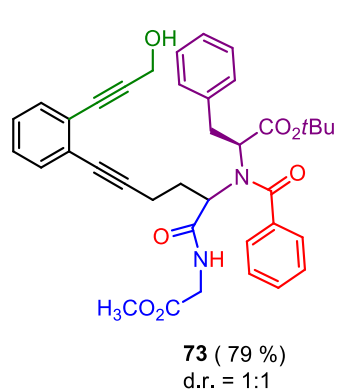
4.4. Priprava acikličkih endiinskih spojeva Sonogashirinom reakcijom

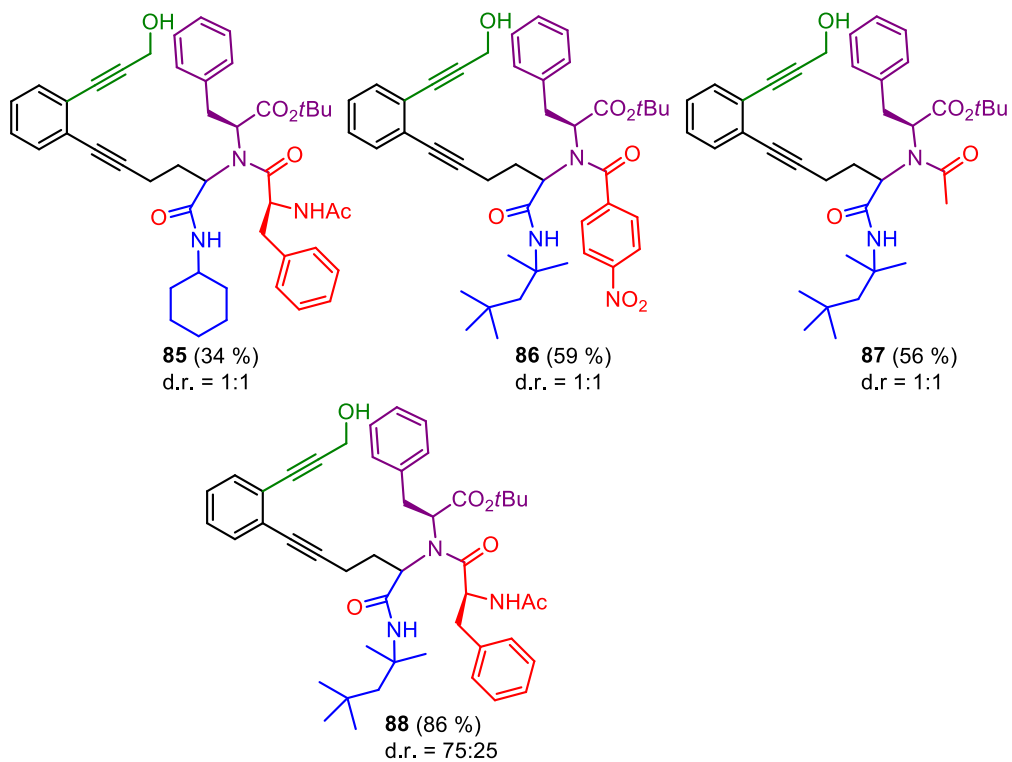
Sintetizirani Ugijevi produkti (**39** – **63**, Tablica 12) podvrgnuti su uvjetima Sonogashirine reakcije, kako bi se pripravio endiinski motiv, tj. struktura koja će omogućiti pripravu makrocikličkih spojeva. Sonogashirina reakcija⁷⁹⁻⁸² provedena je upotrebom PdCl₂(PPh₃)₂ i bakrova(I) jodida u trietilaminu, kao otapalu i bazi, na sobnoj temperaturi u struji argona. Kao acetilenski dio korišten je alkohol prop-2-in-1-ol. Reakcija je uspješno provedena na svim primjerima koji su izolirani u iskorištenju od 34 % - 98 %. Spojevi **64** – **67** (Tablica 13), koji sadrže valinski amin, benzojevu kiselinu i jedan od četiri korištena izocijanida, izolirani su u vrlo visokim iskorištenjima od 83 % - 96 %. Spoj **64** jedini je izoliran u dijastereomernom omjeru 63:37, dok su drugi izolirani u obliku smjese dijastereomera u omjeru 1:1 (omjer je određen iz ¹H NMR spektra). Određeni omjer dijastereoizomera nije rezultat stereoselektivnosti Sonogashirine reakcije, već isključivo izolacije spoja tekućinskom kromatografijom (objašnjenje vrijedi i za ostale dijastereomerne omjere Sonogashirinih produkata kao i za makrociklički spoj **89**). Naime, ako je tijekom izolacije spoja, jedan dijastereoizomer izoliran u nešto većoj količini, a drugi u nešto manjoj (gubitak tijekom izolacije), masa dva dijastereoizomera nije bila jednaka i omjer dijastereomera se također promjenio. Spojevi **68** – **71**, koji sadrže leucinski amin, također su izolirani u visokim iskorištenjima do 93 % te u obliku smjese dijastereoizomera u omjeru 1:1, osim kod spoja **71** koji je izoliran u dijastereomernom omjeru 78:22. Kod primjera s fenilalaninskim aminom (**72** – **75**), iskorištenja su iznosila od 78 % - 85 %, dok se dijastereomerni omjer nije mijenjao, usporedno s Ugijevim produktima. Spojevi **76** – **88**, koji se razlikuju po korištenoj izocijanidnoj ili karboksilnoj komponenti, izolirani su u vrlo sličnim iskorištenjima kao i Ugijevi produkti (34 % - 99 %) te u istim dijastereomernim omjerima, osim u primjeru **88** koji je izoliran u omjeru 75:25.

Osim upotrebe prop-2-in-1-ol, kao acetilenske komponente, pokušano je provođenje Sonogashirine reakcije upotrebom pent-4-in-1-ola. Uspješno je pripremljen samo jedan Sonogashirin produkt i to onaj koji je sadržavao *tert*-butilni izocijanid, benzojevu kiselinu i fenilalaninski amin. Ostali primjeri u kojima je korišten drugi izocijanid, karboksilna kiselina ili amin nisu uspješno sintetizirani, jer dolazi do nastanka niza raspadnih nusprodukata.

Tablica 13. Sinteza acikličkih endiinski spojeva Sonogashirinom reakcijom iz Ugijevih produkata **39** – **63**. Za pripremu spojeva **64** – **88** korišten je prop-2-in-1-ol. Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju i prema ^1H NMR spektru, određenom dijastereomernom omjeru.

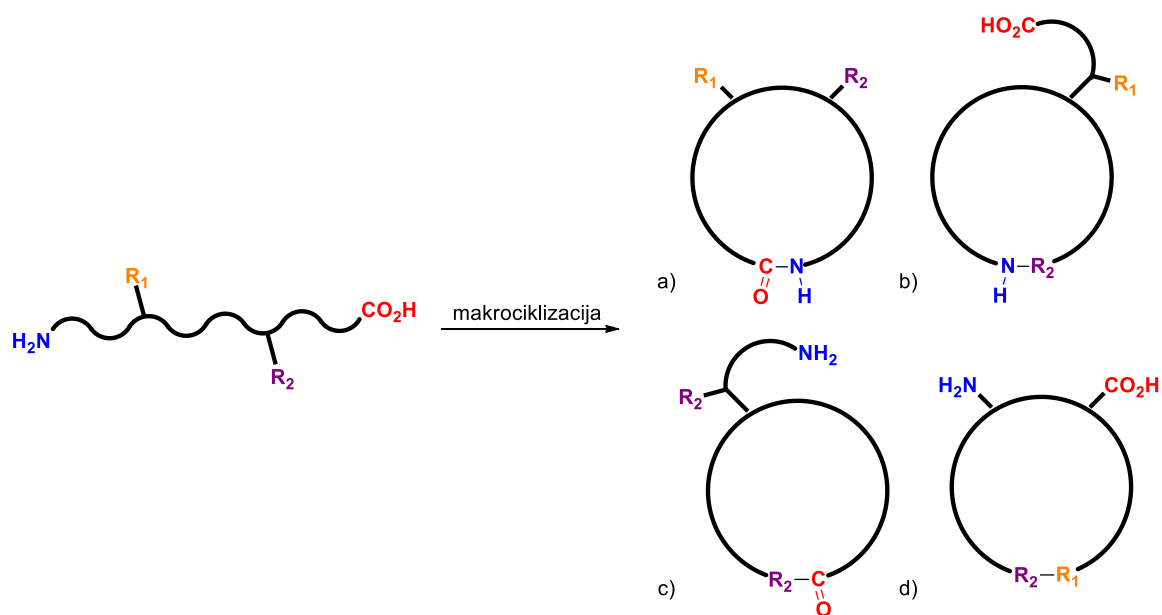






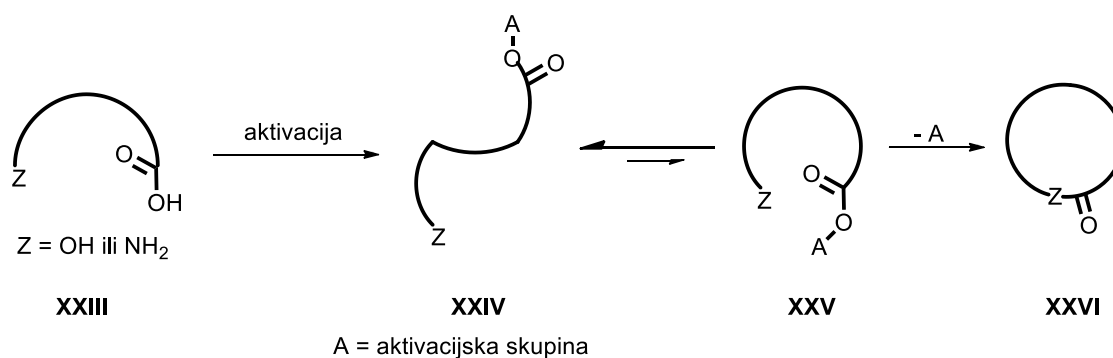
4.5. Sinteza makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom

Uspješnom pripravom Sonogashirinih produkata **64** – **88** (Tablica 13) omogućene su daljnje postmodifikacije i priprava makrocikličkih spojeva. Naime, gledano s biološkog i farmakološkog stajališta, aciklički spojevi pokazuju slabu permeabilnost kroz membranu, brzo se razgrađuju proteazama, jako su fleksibilni te je smanjena selektivnost i aktivnost prema određenoj biološkoj meti.^{12,95,96} Detaljnijim istraživanjima potvrđeno je da se navedena svojstva mogu poboljšati ciklizacijom, čime se prvenstveno smanjuje konformacijska sloboda i povećava permeabilnost kroz membranu.⁹⁷ Zanimanje za spojeve ovakve strukture je veliko jer se koriste u katalizi, kompleksiranju iona i/ili malih molekula,¹² te medicini – posjeduju antibakterijska i antitumorska svojstva, djeluju kao inhibitori enzima ili protein – protein interakcija.^{20,98} Međutim, dizajn i sinteza ovakvih struktura nije jednostavna te su do sada razvijene brojne metode priprave (makro)cikličkih spojeva koje uključuju jedan od četiri tipa ciklizacije (Slika 14).^{99,100}



Slika 14. Metode makrociklizacije: a) glava – rep; b) bočni lanac – rep; c) glava – bočni lanac; d) bočni lanac – bočni lanac.

Osim odabira prave metode i tipa ciklizacije, ustanovljeno je da je za uspješnu ciklizaciju potrebno postizanje aktivne predciklizijske konformacije (Shema 28) te veliko razrjeđenje kako bi se izbjeglo stvaranje produkata intermolekulske ciklizacije i dimerizacije.^{97,101} Prvi korak u ciklizaciji je aktivacija karboksilnog kraja (**XXIV**) nakon čega slijedi postizanje aktivne predciklizijske konformacije **XXV**. Zadnji korak u mehanizmu je ciklizacija i stvaranje cikličkog spoja **XXVI**.

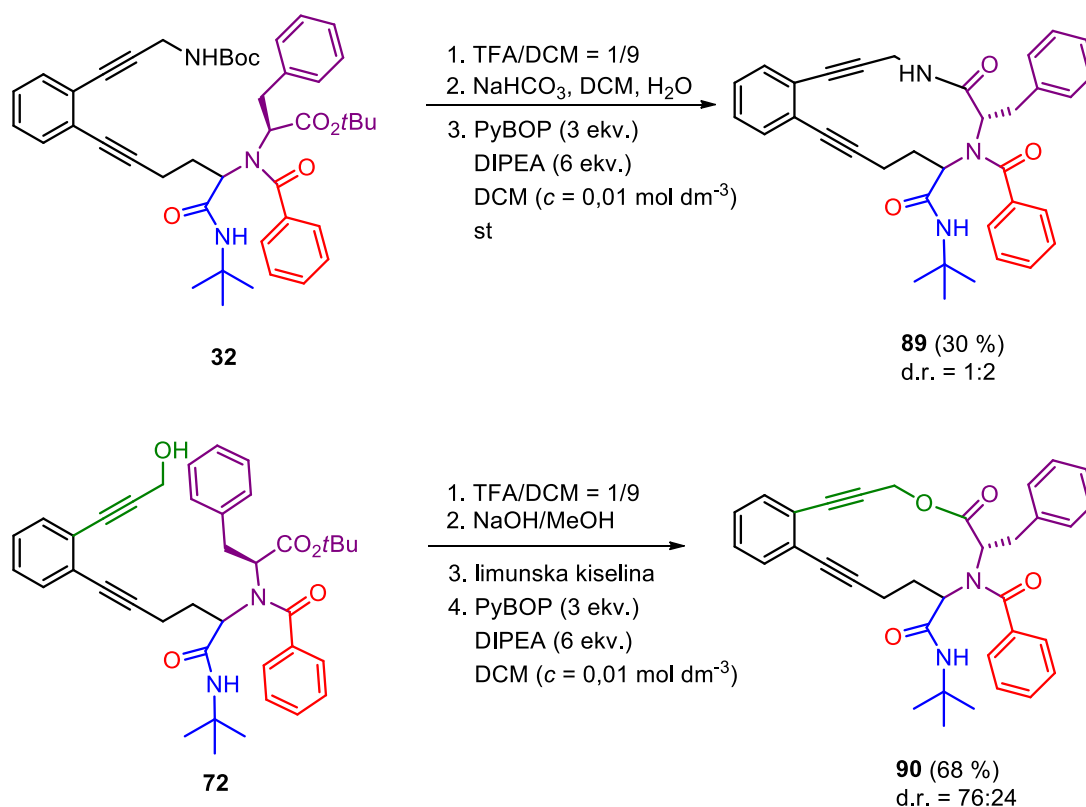


Shema 28. Priprava cikličkog spoja **XXVI** iz acikličkog analoga **XXIII**.

4.5.1. Optimizacija reakcijskih uvjeta ciklizacije

Nakon provedene Ugijeve i Sonogashirine reakcije, idući korak bio je uklanjanje zaštitnih skupina i provođenje ciklizacije, tj. priprava makrocikličkih spojeva koji sadrže četrnaest atoma u prstenu i amidnu ili estersku vezu. Na Ugijevom produktu **32** (Shema 29) uklonjena je Boc zaštitna skupina s amino kraja propargil amina te karboksilnog kraja amino komponente upotrebom TFA/DCM = 1/9 te je provedena neutralizacija slobodnih krajeva. Isti postupak proveden je i na Sonogashirinim produktima **64**, **68** i **72** (Tablica 13). Proces uklanjanja zaštitne skupine praćen je spektrometrijom mase te je ujedno utvrđena prisutnost slobodnog amino i karboksilnog kraja. Nakon uklanjanja zaštitne skupine uslijedilo je optimiranje reakcijskih uvjeta za ciklizaciju. Reakcija ciklizacije ispitana je upotrebom kombinacija različitih kondenzacijskih reagensa, baza, otapala i temperature. Korišteni su spojevi benzotriazolnog karaktera – fosfonijeve soli (PyBOP, BOP/HOBt)^{96,102,103} i uronijeve soli (HATU, HBTU),^{96,102,103} spojevi bazirani na fosforu (DPPA, T3P u EtOAc),¹⁰²⁻¹⁰⁴ zatim soli piridinske strukture (CMPI)¹⁰⁵ te kombinacija CMPI/HATU.¹⁰⁵ Kao baze korištene su TEA, NMM, DIPEA, DBU i DMAP, otapala DCM, EtOAc, DMF, ACN i temperatura (sobna, snižena ili povišena). Kao najbolji reakcijski uvjeti pokazali su se upotreba PyBOP (3 ekv.)

kondenzacijskog reagensa, baze DIPEA (6 ekv.) i DCM ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) kao otapala. Makrociklički spoj **89** uspješno je sintetiziran u 30%-tnom iskorištenju te izoliran u obliku dva dijastereomera u omjeru 1:2 (omjer je određen iz $^1\text{H NMR}$ spektra) (Shema 29). Sinteza drugih makrocikličkih spojeva, iz Ugijevih produkata **32** – **38** nije uspješno provedena, bez obzira na kombinaciju kondenzacijskog reagensa, baze, otapala i temperature.



Shema 29. Sinteza makrocikličkog spoja s amidnom (**89**) i esterskom vezom (**90**). Produkti su pripremljeni uklanjanjem zaštitnih skupina te intramolekulskom amidacijom ili esterifikacijom pomoću kondenzacijskog reagensa. Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju te određenom dijastereomernom omjeru.

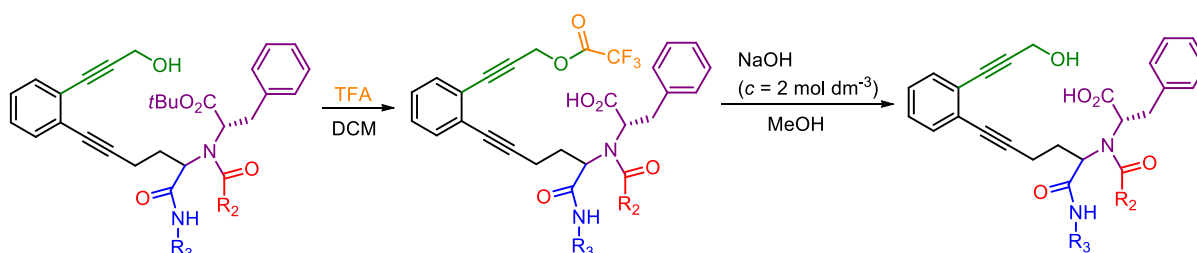
Makrociklički spoj **90** (Shema 29) također je uspješno sintetiziran i izoliran u 68%-tnom iskorištenju te u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 76:24 (dijastereoizomeri su razdvojeni tekućinskom kromatografijom na stupcu silika gela te je omjer određen iz mase izoliranih spojeva). Makrociklički spojevi, iz Sonogashirinih produkata **64** i **68** (Tablica 13) nisu uspješno sintetizirani, a njihov nastanak nije detektiran niti spektrometrijom mase. Druge kombinacije kondenzacijskog reagensa, baze i otapala također nisu dovele do uspješne sinteze. Razlog

takvom ishodu može biti sterički utjecaj bočnih lanaca valina i leucina koji ne dovode do postizanja aktivne predciklizijske konformacije te time ni ciklizacije.

Iz dobivenih rezultata optimizacije se zaključilo da su najbolji uvjeti za ciklizaciju upotreba PyBOP (3 ekv.), DIPEA (6 ekv.) u DCM ($c = 0.01 \text{ mol dm}^{-3}$). Moguće je pripremiti samo makrocikličke spojeve koji sadrže fenilalanin kao amino komponentu te makrocikličke derivate s esterskom vezom.

4.5.2. Sinteza markocikličkih spojeva s endiinskim motivom

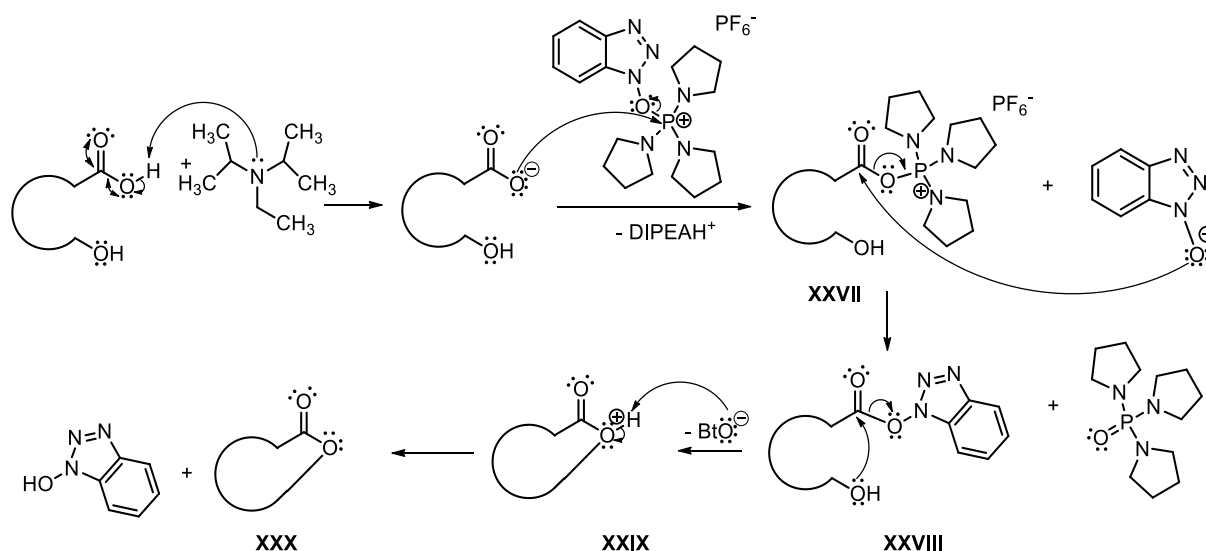
Priprava makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom koji sadrže estersku vezu provedena je iz Sonogashirinih produkata **72** – **88** (Tablica 13). U prvom koraku ciklizacije uklonjena je zaštitna skupina na karboksilnom kraju amino komponente upotrebom TFA/DCM = 1/9 na sobnoj temperaturi. Osim uklanjanja zaštitne skupine, u navedenom koraku dolazi do reakcije esterifikacije propargilnog alkohola s prisutnom TFA (Shema 30). Kako bi se dobila slobodna hidroksilna skupina, reakcijska smjesa otopljena je u metanolu i dodan je natrijev hidroksid, koji dovodi do hidrolize estera i stvaranja slobodne hidroksilne skupine.



Shema 30. Uklanjanje zaštitne skupine na karboksilnom kraju amino komponente upotrebom trifluoroctene kiseline te bazna hidroliza estera, koji nastaje reakcijom hidroksilne skupine (zeleno) i trifluoroctene kiseline (narančasto).

Nakon što su uklonjene sve zaštitne skupine, provedena je reakcija ciklizacije upotrebom PyBOP kondenzacijskog reagensa uz bazu DIPEA u DCM-u, pri čemu je koncentracija acikličkog analoga u DCM-u iznosila $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$, kako bi se izbjegle intermolekulske reakcije. PyBOP kondenzacijski reagens je fosfonijeva sol na bazi benzotriazola.¹⁰⁶ Mehanizam ciklizacije pomoću PyBOP prikazan je na shemi 31, a odvija se tako da u prvom koraku baza (DIPEA) deprotonira karboksilnu skupinu. Nastali karboksilat kao nukleofil napada fosforov atom iz PyBOP-a. U navedenom koraku stvara se kompleks

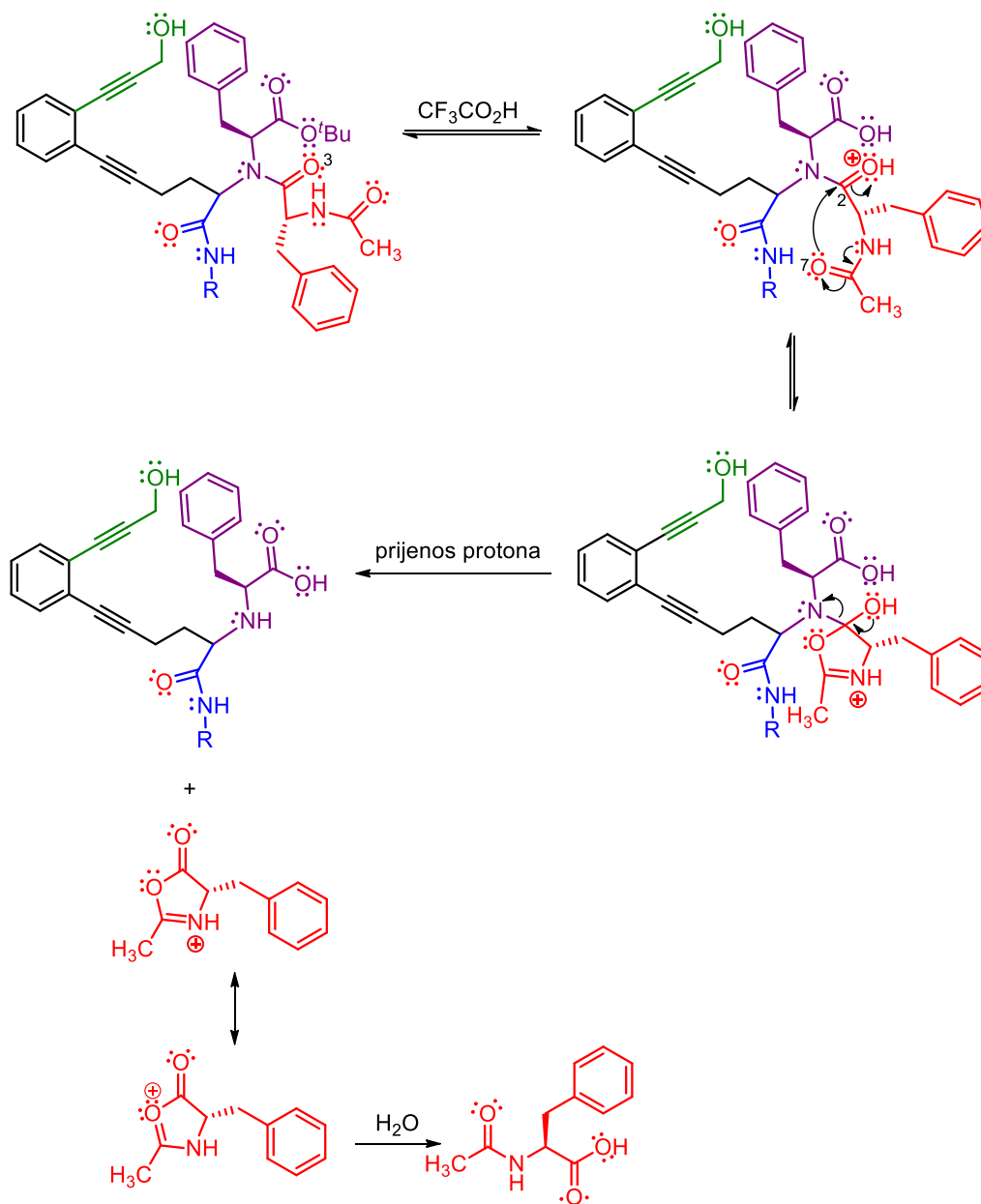
XXVII te dolazi do oslobađanja benzotriazolnog aniona (BtO^-), koji zatim nukleofilno napada karboksilni ugljikov atom i stvara se kompleks **XXVIII** te se oslobađa fosfinski oksid (tri(pirolidin-1-il) fosfin oksid). Slobodna hidroksilna skupina (ili amino) nukleofilno napada karboksilni ugljikov atom i stvara se protonirani ciklički produkt **XXIX** te slobodni benzotriazolni anion (BtO^-), koji zatim uz prijenos protona dovodi do nastajanja konačnog produkta **XXX**.



Shema 31. Općeniti prikaz mehanizma ciklizacije pomoću kondenzacijskog reagensa PyBOP.

Sonogashirini produkti **72** – **88** uspješno su ciklizirani, osim primjera **73**, a razlog tomu je vjerojatno u postojanju izocijanidne komponente koja onemogućava postizanje pravilne predciklizacijske konformacije. Spojevi **90** – **92** (Tablica 14), u kojima je jedna komponenta benzojeva kiselina te jedan od tri korištena izocijanida (*tert*-butilni, cikloheksilni i 1,1,3,3-tetrametilbutilni), pripremljeni su u iskorištenju od 43 % - 68 % te izolirani u obliku dva diastereoizomera. Dijastereoizomeri spojeva **90** i **92** uspješno su razdvojeni tekućinskom kromatografijom na stupcu silika gela, a njihov omjer određen je iz mase izoliranih i razdvojenih spojeva. Kod spoja **91**, jedan diastereoizomer izoliran je u 24 %-tnom iskorištenju, dok je drugi diastereoizomer izoliran u smjesi s prvim u 19 %-tnom iskorištenju te stoga omjer nije mogao biti točno određen. Zatim su pripremljeni ciklički spojevi koji sadrže EWG ili EDG skupinu u *para* položaju prema karboksilnoj skupini. Spoj **93** i **94** izolirani su u iskorištenju od 57 %, tj. 40 %, za svaki zasebno te u obliku dva diastereoizomera u omjeru 78:22, tj. 1:1. Omjer diastereoizomera u oba slučaja je određen iz ^1H NMR spektra, jer se diastereoizomeri nisu mogli razdvojiti tekućinskom kromatografijom na stupcu silika gela. Spojevi **95** i **96**, koji

sadrže atom fluora ili klora u *para* položaju karboksilne komponente, izolirani su u 50%-tnom, odnosno 31%-tnom iskorištenju te omjeru dijastereoizomera od 58:42, odnosno 77:23. Omjer dijastereoizomera određen je iz mase izoliranih i razdvojenih spojeva. Pripravljene su nadalje, ciklički spojevi koji sadrže alifatske karboksilne kiseline (**97** i **98**), pri čemu je spoj s octenom kiselinom izoliran u iskorištenju od 26 % (**97**) dok je spoj s izobutanskom kiselinom izoliran u iskorištenju od svega 9 % (**98**). Ako se dobiveni rezultati usporede s prije izoliranim spojevima, koji sadrže aromatske karboksilne kiseline, može se zaključiti da alifatske kiseline zbog steričkog utjecaja bočnih lanaca, utječu na orijentaciju cijele molekule, a time i na iskorištenje. Osim toga, vrlo je zanimljivo što su u oba primjera spojevi izolirani isključivo kao jedan od dva moguća dijastereoizomera. Razlog takve stereoselektivnosti je što jedan od dijastereoizomera vjerojatno ne postiže povoljnu predciklizijsku konformaciju. Postizanje povoljne konformacije povezano je sa steričkim utjecajima supstituenata i fleksibilnošću acikličkog spoja. Makrociklički spoj **99** pripremljen je iz spoja **82**, pri čemu makrociklički spoj ne sadrži karboksilnu komponentu. Naime, tijekom uklanjanja *tert*-butoksi zaštitne skupine dolazi do odcjepljenja karboksilne komponente. Amidna veza je izuzetno jaka veza i vrlo teško se cijepa, čak i pod utjecajem jakih kiselina poput TFA ili HF.¹⁰⁷ Međutim, u spoju **82**, **85** i **88** struktura fenilalanina, kao karboksilne komponente, dovodi do niza reakcija koje uzrokuju odcjepljenje karboksilne komponente i stvaranja acikličkog sekundarnog amina (Shema 32).¹⁰⁷ U prvom koraku, kisik (O3) karbonilne komponente fenilalanina se protonira vodikom iz TFA. Kisik (O7) iz karbonilne skupine (acetilna zaštita) nukleofilno napada karbonilni ugljikov atom (C2) i nastaje tetraedarski međuprodukt. Prijenosom protona stvara se aciklički amin te oksazolinijev ion (crvena struktura). Nastali ion u prisustvu vode (tragovi vode iz TFA ili dodatkom vodene otopine NaOH) prelazi u aminokiselinu, *N*-terminalno zaštićeni fenilalanin.

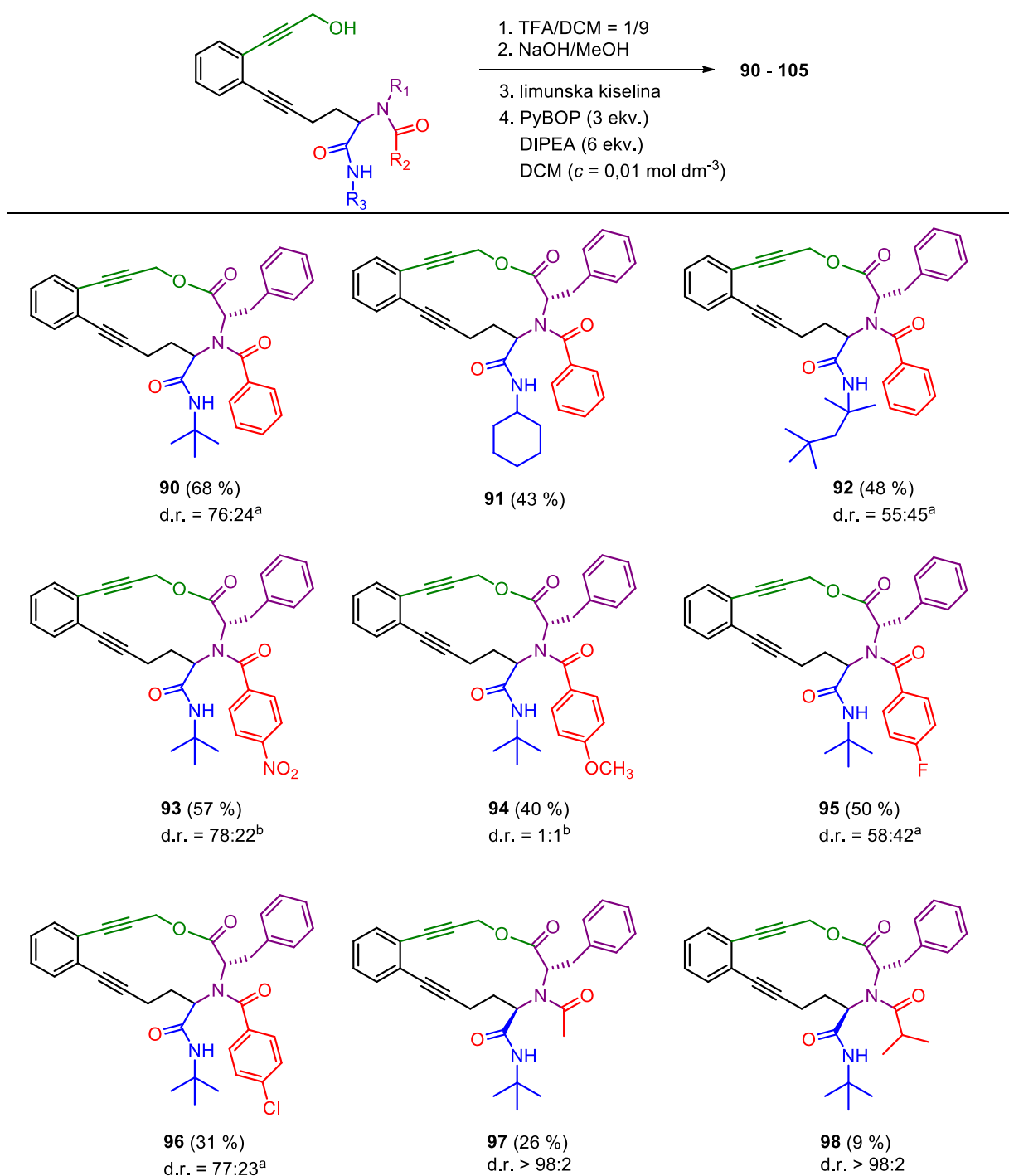


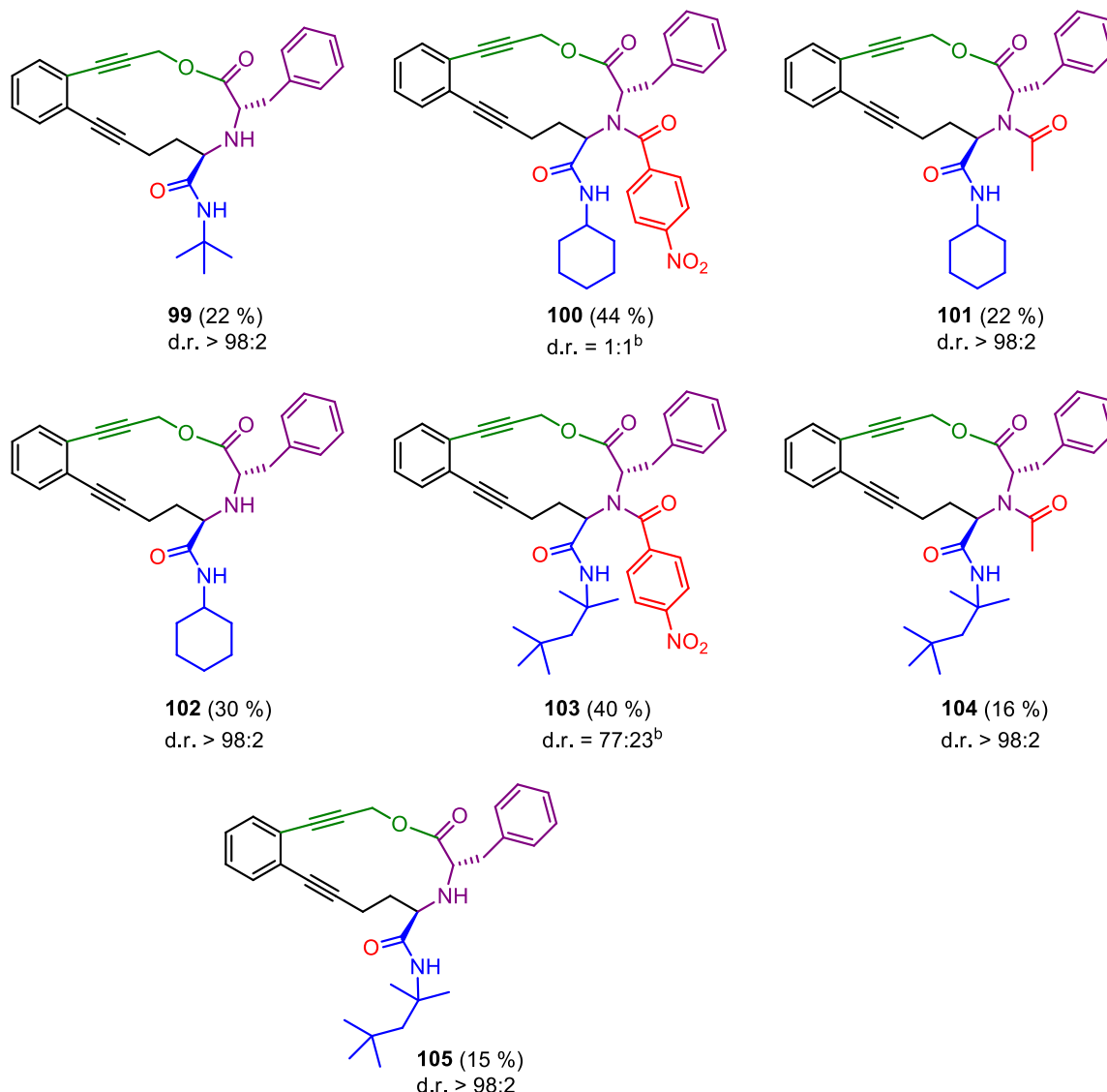
Shema 32. Predloženi mehanizam odcjepljenja karboksilne komponente.

Nakon uspješne serije makrocikličkih spojeva s *tert*-butilnim izocijanidom i fenilalaninskim aminom te različitim karboksilnim kiselinama, uspješno je pripravljeno šest makrocikličkih spojeva koji sadrže fenilalaninski amin te cikloheksilni ili 1,1,3,3-tetrametilbutilni izocijanid, dok je karboksilna komponentna mijenjana. Spoj **100**, koji sadrži cikloheksilni izocijanid i *p*-nitrobenzojevu kiselinu izoliran je u 44%-tnom iskorištenju, u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 1:1, pri čemu je omjer dijastereomera određen iz ^1H NMR spektra. Spoj **101** izoliran je u obliku jednog dijastereoizomera, kao i u slučaju primjera

97 gdje je prisutan *tert*-butilni izocijanid, dok je spoj **102** izoliran također u obliku jednog dijastereoizomera te ne posjeduje karboksilnu komponentu, jednako kao i primjer **99**. U slučaju kada je korišten 1,1,3,3-tetrametilbutilni izocijanid, spoj sa *p*-nitrobenzojevom kiselinom (**103**) izoliran je u 40%-tnom iskorištenju te u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 77:23, pri čemu je omjer određen upotrebom ^1H NMR spektra, dok su u slučajevima s octenom kiselinom (**104**) te bez prisustva karboksilne komponente (**105**) spojevi izolirani u obliku jednog dijastereoizomera, kao i u primjerima s dva druga izocijanida. Omjer izoliranih dijastereoizomera vjerojatno ovisi isključivo o postizanju povoljne predciklizijske konformacije i mogućnosti pravilne orijentacije aktivirane karboksilne komponente prema hidroksilnoj skupini. Na postizanje pravilne predciklizijske konformacije velikog utjecaja imaju i bočne skupine izocijanida, karboksilne i amino komponente.

Tablica 14. Sinteza makrocikličkih spojeva s endiinskim motivom (**90 – 105**) dobivenih iz spojeva **72**, **74 – 88**. Produkti su prikazani u izoliranom iskorištenju te određenom dijastereomernom omjeru.

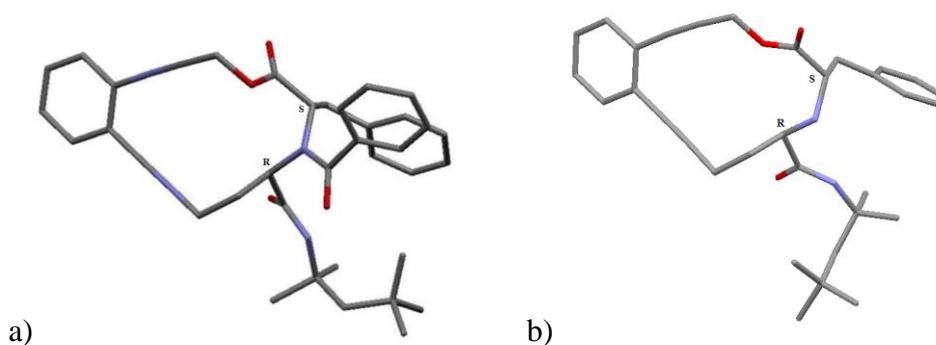




^aOmjer dijastereoizomera određen je iz mase izoliranih i razdvojenih dijastereoizomera; ^bOmjer dijastereoizomera određen je iz ¹H NMR spektra.

Struktura makrocikličkih spojeva, osim NMR spektroskopijom i MS te HRMS spektrometrijom, dokazana je i rendgenskom strukturnom analizom. Iz cikličkih spojeva **92** (jedan dijastereoizomer) i **105**, pripravljen je kristal tehnikom difuzije i isparavanja te je snimljena kristalna struktura i određena je apsolutna konfiguracija novog kiralnog centra (Slika 15). Kristalna struktura spojeva dodatno je potvrdila makrocikličku strukturu određenu NMR spektroskopijom te je određena apsolutna konfiguracija novog kiralnog centra koja je *R* za obje strukture. S obzirom na dobivene rezultate, prema analogiji se pripisalo da u primjerima gdje su izolirana dva dijastereoizomera, glavni dijastereoizomer ima apsolutnu konfiguraciju novog kiralnog centra *R*, dok sporedni ima *S*. U primjerima gdje je nastao samo jedan

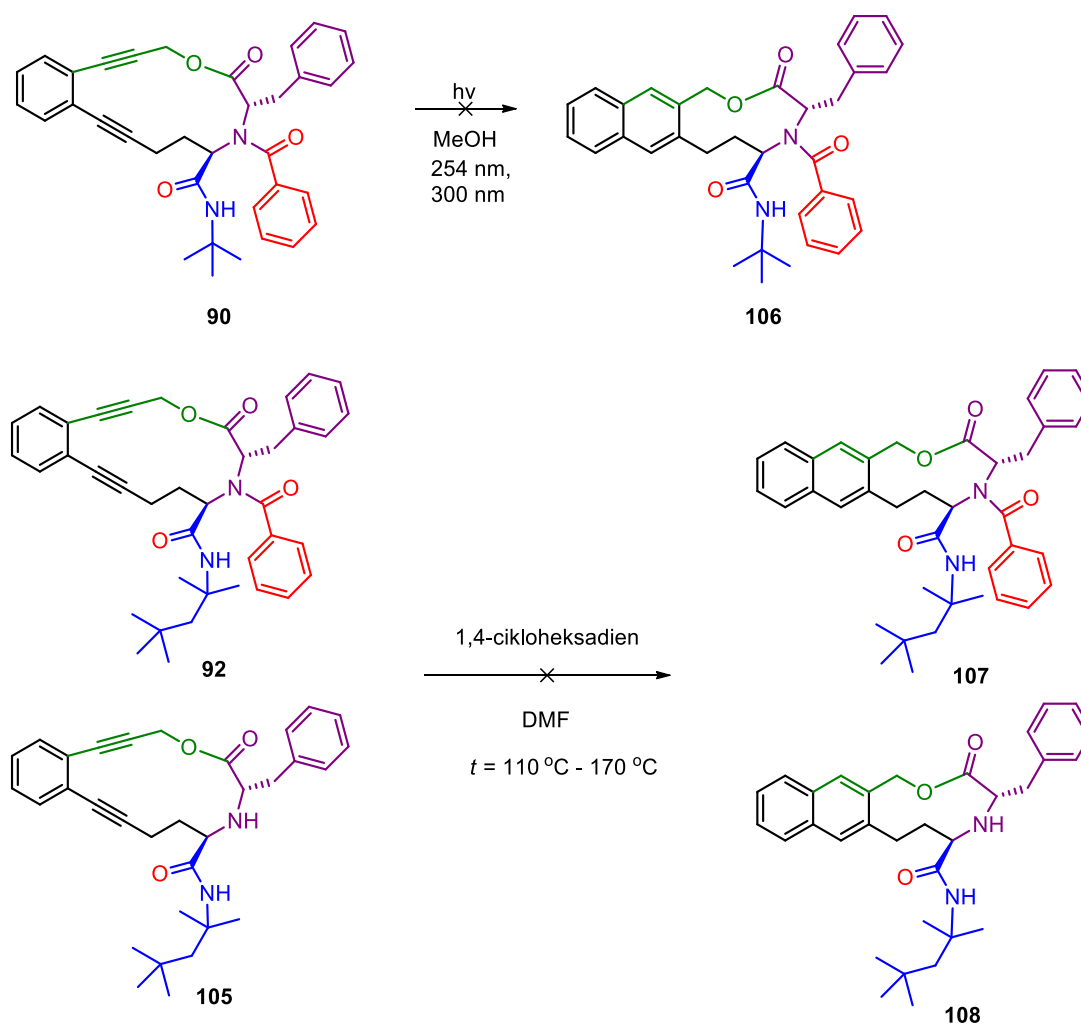
dijastereoizomer, nastali dijastereoizomer ima *R* apsolutnu konfiguraciju. Razlog takvom ishodu je što najstabilnija konformacija kod *R* dijastereoizomera ima povoljnu orijentaciju hidroksilnog i karboksilnog djela, tj. aktivirana karboksilna skupina je usmjerena prema hidroksilnoj, dok kod *S* dijastereoizomera, aktivirana karboksilna skupina se nalazi na suprotnoj strani od hidroksilne skupine. U pojedinim slučajevima, zbog mogućnosti rotacije, hidroksilna i karboksilna skupina dolaze u povoljniji položaj te nastaju oba dijastereoizomera, dok je u nekim primjerima navedena rotacija vjerojatno jako spora i ne postiže se povoljna orijentacija skupina te nastaje isključivo *R* dijastereoizomer. Sterički faktori također utječu na postizanje povoljne predciklizijske konformacije.



Slika 15. Kristalna struktura makrocikličkih spojeva: a) spoj **92**, b) spoj **105**.

Pripremljeni makrociklički spojevi (**90** – **105**) imaju *cd* udaljenost između dviju acetilenskih skupina između 3,8 Å i 4,0 Å. S obzirom na to da spojevi koji imaju *cd* udaljenost > 3,31 Å reagiraju Bergmanovom ciklizacijom pri povišenoj temperaturi, makrociklički spojevi **90**, **92** i **105** podvrgnuti su termički ili fotokemijski potaknutoj Bergmanovoj ciklizaciji (Shema 33).¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Spoj **90** otopljen je u metanolu te je podvrgnut UV svjetlosti pri 300 nm kroz 21 sat te zatim 254 nm kroz 20 sati, a reakcija je praćena RP-HPLC-om. Pri 300 nm spoj **90** je bio stabilan, dok je pri 254 nm nakon 20 sati zabilježen raspad spoja **90**. Spojevi **92** i **105** otopljeni su u DMF-u te je dodan 1,4-cikloheksadien kao donor vodikovih atoma i reakcija je zagrijavana 5 dana pri čemu je temperatura mijenjana od 110 °C do 170 °C. Termički potpomognuta Bergmanova ciklizacija praćena je masenom spektrometrijom. Spoj **92** nakon tri dana zagrijavanja i pri temperaturi od 130 °C više nije bio vidljiv u MS spektru, kao niti spoj **107**, što znači da je pri navedenoj temperaturi došlo do raspada spoja **92**, te produkt Bergmanove ciklizacije **107** nije nastao. Spoj **105** bio je vidljiv u MS spektru pri istim uvjetima, ali signal

spoja **108** nije bio prisutan. Stoga je temperatura podignuta na 155 °C, ali ishod reakcije je ostao isti. Nakon povišenja temperature na 170 °C, spoj **105** se raspao, te produkt Bergmanove ciklizacije **108** nije detektiran. Iz dobivenih rezultata se može zaključiti da makrociklički spojevi ne podliježu termički ili fotokemijski potaknutoj Bergmanovoj ciklizaciji jer je udaljenost između acetilenskih skupina prevelika. Provedeni su također eksperimenti stabilnosti u fiziološkim uvjetima. Spoj **92** otopljen je u fosfatnom puferu i ostavljen na 37 °C 3 dana. Njegova stabilnost je praćena RP-HPLC-om nakon 1,5h; 21h i 48h. Utvrđeno je da je u navedenim uvjetima spoj stabilan. Iz svega se može zaključiti da su makrociklički spojevi s endiinskim motivom stabilne strukture koje se mogu koristiti kao strukturni elementi i za izučavanje interakcija s biomolekulama.



Shema 33. Pokušaji temperaturno ili fotokemijski potpomognute Bergmanove ciklizacije makrocikličkih spojeva **90**, **92** i **105**.

5. ZAKLJUČAK

U okviru ove doktorske disertacije, priređeni su aciklički i makrociklički spojevi s endiinskim motivom primjenom višekomponentne Passerinijeve i Ugijeve reakcije.

Sinteza spojeva započela je pripravom odgovarajućih karbonilnih komponenti. Iz komercijalno dostupnog 1,2-dijodobenzena, Sonogashirinom reakcijom, pripremljeni su aciklički alkoholi s endiinskim motivom (**2** i **3**) u iskorištenjima od 87 % i 98 %, te bez endiinskog motiva (**6** i **7**) u iskorištenjima od 44 % i 38 %. Oksidacijom dobivenih alkohola pripremljeni su aldehidi **4** i **5** u iskorištenjima od 80 % i 78 %, te aldehidi **8** i **9** u iskorištenjima od 88 i 96 %.

Sintetizirane aldehydne komponente korištene su u Passerinijevoj i Ugijevoj reakciji. Aldehidi **4** i **5** korišteni su u Passerinijevoj reakciji u kombinaciji s komercijalno dostupnim izocijanidima (*tert*-butilni, cikloheksilni, 1,1,3,3-tetrametilbutilni te metilizocijanoacetat) i karboksilnim kiselinama (benzojeva, *para* supstituirani derivati benzojeve kiseline, alifatske kiseline – octena i izobutanska te aminokiseline – Boc-Phe-OH, Boc-Pro-OH i Boc-Lys-OH). S aldehydom **4** uspješno je pripravljeno petnaest Passerinijevih produkata (**10** – **24**) izoliranih u iskorištenjima od 29 – 92 %. Spojevi u kojima je kao karboksilna komponenta korištena kiralna aminokiselina (**22** – **24**), izolirani su u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 1:1, što je u skladu sa saznanjima da stereoselektivnost Passerinijeve reakcije ovisi prvenstveno o karbonilnoj komponenti, dok karboksilna i izocijanidna komponenta imaju vrlo mali utjecaj na stereoselektivnost. Upotreba aromatskih ili alifatskih karboksilnih kiselina te različitih izocijanida nema značajnijeg utjecaja na iskorištenje reakcije. Aldehyd **5** se pokazao također kao dobra karbonilna komponenta u Passerinijevoj reakciji. Pripravljeno je sveukupno šest Passerinijevih produkata (**25** – **30**), koji su izolirani u iskorištenjima od 54 % - 91 %. Spojevi u kojima je kao karboksilna komponenta korištena kiralna aminokiselina (**29** i **30**) izolirani su također u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 1:1. Passerinijev produkt **28** podvrgnut je postmodifikaciji, pri čemu je uspješno pripremljen i izoliran spoj **31** u 50%-tnom iskorištenju te u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 1:1. Ovime je pokazano da je moguće provođenje postmodifikacija pripremljenih Passerinijevih produkata i povećanje njihove strukturne složenosti.

Reaktivnost aldehyda **4**, **5**, **8** i **9** ispitana je u Ugijevoj reakciji u kombinaciji s C-terminalno zaštićenim aminokiselinskim aminima (L-valin, L-leucin, L-fenilalanin) te komercijalno dostupnim izocijanidima i karboksilnim kiselinama. Aldehyd **4** se pokazao kao dobra strukturna komponenta i uspješno je pripravljeno sedam Ugijevih produkata (**32** – **38**),

koji su sadržavali fenilalanin kao amino komponentu te različite kombinacije izocijanida (*tert*-butilni, 1,1,3,3-tetrametilbutilni ili cikloheksilni) i karboksilne kiseline (aromske, alifatske, aminokiseline). S aldehidom **5** Ugijevi produkti nisu izolirani, a razlog tomu je vjerojatno velika stabilizacija nastalog imina rezonancijom, čime ugljikov atom imina nije dovoljno elektrofilan za nukleofilni napad izocijanida. Struktura aldehida **8** pokazala se reaktivnom u Ugijevoj reakciji te su Ugijevi produkti **39** – **63** uspješno sintetizirani i izolirani u iskorištenjima od 35 % - 98 %. Produkti su izolirani u obliku smjese dva dijastereoizomera i to uglavnom u omjeru 1:1. S aldehidom **9** Ugijevi produkti nisu dobiveni, iz istog razloga kao i s aldehidom **5**. Ugijevi produkti **39** – **63** podvrgnuti su Sonogashirinoj reakciji, kako bi se uveo endiinski motiv u strukturu i time omogućila priprava makrocikličkog produkta. Sonogashirini spojevi **64** – **88** uspješno su sintetizirani i izolirani u iskorištenju od 34 % - 99 % te u obliku smjese dva dijastereoizomera i to uglavnom u omjeru 1:1.

Zadnji stupanj sinteze je uključivao pripremu makrocikličkih spojeva koji sadrže četrnaest atoma u prstenu te amidnu ili estersku vezu kao poveznicu. Optimizacijom reakcijskih uvjeta na Ugijevom produktu **32** te Sonogashirinim produktima **64**, **68**, **72**, pronađeno je da je za odvijanje ciklizacije najbolja upotreba PyBOP (3 ekv.) kondenzacijskog reagensa, DIPEA (6 ekv.) kao baze u DCM-u ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) kao otapalu te sobna temperatura. Iz Ugijevog produkta **32**, uspješno je pripremljen makrociklički spoj **89** u iskorištenju od 30 % te u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 1:2. Ostale kombinacije izocijanida i karboksilne komponente nisu dovele do uspješne sinteze makrocikličkih spojeva. Razlog takvom rezultatu može biti otežano zauzimanje konformacije pogodne za ciklizaciju, tj. konformacije u kojoj su aktivirana karboksilna i amino skupina u pravilnoj orijentaciji za kondenzaciju. Iz Sonogashirinih produkata **64** i **68** nisu dobiveni makrociklički spojevi, dok je iz **72** uspješno pripremljen spoj **90** u iskorištenju od 68 % te u obliku dva dijastereoizomera u omjeru 76:24. Ostali Sonogashirini produkti (**65** – **71**) koji sadrže valinski ili leucinski amin, također nisu doveli do sinteze makrocikličkih produkata, bez obzira na kombinaciju izocijanidne i karboksilne komponente. Razlog ovakvom rezultatu je vjerojatno kombinacija fleksibilnosti i steričkog ometanja bočnih lanaca valina i leucina koji ne omogućavaju postizanje pravilne predciklizacijske konformacije. Iz dobivenih rezultata proizlazi da amino komponenta ima veliku ulogu u orijentaciji molekule, a time i ciklizaciji i da je moguće pripremiti samo makrocikličke spojeve koji sadrže fenilalaninsku amino komponentu. Iz Sonogashirinih produkata **74** – **88** uspješno su pripremljeni i izolirani makrociklički spojevi **91** – **105** u

iskorištenjima od 9 % - 68 %. Spojevi **82 – 88, 92 i 95** izolirani su u obliku dva dijastereoizomera, pri čemu je omjer određen iz ^1H NMR spektra ili iz mase izoliranih i razdvojenih dijastereoizomera. Spojevi **89 – 91, 93, 94, 96 i 97** izolirani su kao jedan dijastereoizomer. Pretpostavka je da jedna dijastereoizomer ne uspjeva postići pravilnu predciklizijsku konformaciju i time ciklizacija oba dijastereoizomera ne može biti ostvarena. Struktura makrocikličkih spojeva potvrđena je i rendgenskom strukturnom analizom na dva spoja te je određena apsolutna konfiguracija novog kiralnog centra koja je *R*. Stabilnost makrocikličkih spojeva ispitana je u uvjetima termički ili fotokemijski potaknute Bergmanove ciklizacije te je pokazano da dobiveni spojevi ne podliježu Bergmanovoj ciklizaciji, ali u fiziološkim uvjetima ostaju stabilni te se mogu koristiti kao strukturni elementi.

6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Å	angstrom
Ac	acetil
AChE	acetilkolinesteraza
ACN	acetonitril
ACTH	adenokortikotropni hormon
Ala	alanin
APT	engl, <i>Attached Proton Test</i>
Ar	argon
Boc	<i>tert</i> -butiloksi karbonil
BOP	(benzotriazol-1-iloksi)-tris-(dimetilamino)fosfonijev heksafluorofosfat
°C	Celzijev stupanj
Cbz	benzil klorformat
CDCl ₃	deuterirani kloroform
CHCA	α -cijano-4-hidroksicimetna kiselina
CH ₃ COOH	octena kiselina
CMPI	2-klor-1-metilpiridinijev jodid
COSY	engl, <i>CORrelated Spectroscopy</i>
Cts	cikloteonamid
CuI	bakrov(I) jodid
Da	Dalton
DBU	1,8-diazabiciklo(5.4.0)undek-7-en
DCM	diklormetan
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	dimetilformamid
DMP	Dess – Martin perjodinan
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
DPPA	difenilfosforil azid
d.r.	dijastereomerni omjer (engl, <i>diastereomeric ratio</i>)
EDG	elektron donirajuća skupina (engl, <i>electron donating group</i>)
<i>ee</i>	enantiomerni višak (engl, <i>enantiomeric excess</i>)
ekv.	ekvivalent

e.r.	enantiomerni omjer (engl, <i>enantiomeric ratio</i>)
ESI	elektrosprej ionizacija (engl. <i>electrospray ionization</i>)
ESI+	elektrosprej ionizacija u pozitivnom modu
ESI-	elektrosprej ionizacija u negativnom modu
EtOAc	etil acetat
EWG	elektron odvlačeća skupina (engl, <i>electron withdrawing group</i>)
Gly	glicin
H ₂	molekula vodika
H ⁺	kiselina
HATU	1-(bis(dimetilamino)metilen)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol(4,5- <i>b</i>)piridin-3-oksidi heksafluorofosfat
HBTU	<i>N,N,N,N</i> -tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-uronijev heksafluorofosfat
HClO ₄	perklorna kiselina
HCOOH	mravlja kiselina
HF	fluorovodična kiselina
HIV	virus humane imunodeficijencije
HMQC	engl, <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
H ₂ O	voda
HOBt	hidroksibenzotriazol
HPLC	tekućinska kromatografija visokog učinska (engl, <i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	masena spektrometrija visoke rezolucije (engl, <i>high resolution mass spectrometry</i>)
Hz	herc
Ile	izoleucin
<i>J</i>	konstanta sprege
IMCRs	višekomponentne reakcije s izocijanidnom komponentom (engl, <i>isocyanide-based multicomponent reaction</i>)
K	Kelvinov stupanj
k-hArg	α -ketohomoarginin
Leu	leucin
Lys	lizin

MALDI	matriksom potpomognuta laserska desorpcija/ionizacija (engl, <i>matrix assisted laser desorption/ionization</i>)
MCR	engl, <i>multicomponent reactions</i>
MeOH	metanol
mg	miligram
mH ₂ O	miliQ voda
MHz	megaherc
min	minuta
mL	mililitar
mmol	milimol
Mr	molekulska masa
MS	spektrometrija mase (engl. <i>mass spectrometry</i>)
NaOH	natrijev hidroksid
-NO ₂	nitro skupina
nm	nanometar
NMM	<i>N</i> -metilmorfolin
NMR	nuklearna magnetska rezonanca (engl, <i>nuclear magnetic resonance</i>)
-OMe	metoksi skupina
PADAM	engl. <i>Passerini reaction-amine deprotection acyl migration</i>
PdCl ₂	paladijev(II) klorid
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	bis(trifenilfosfin)paladijev(II) diklorid
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0)
PE	petroleter
PG	zaštitna skupina (engl, <i>protective group</i>)
Phe	fenilalanin
POCl ₃	fosforil klorid
PPh ₃	trifenilfosfin
<i>ppm</i>	milijunti dio (engl, <i>parts per million</i>)
Pro	prolin
PyBOP	(benzotriazol-1-iloksi)tripirolidinfosfonijev heksafluorofosfat
R _f	retencijski faktor

RP-HPLC	tekućinska kromatografija visokog učinka obrnutih faza (engl, <i>reversed-phase high performance chromatography</i>)
st	sobna temperatura
$t_{1/2}$	vrijeme poluraspada
T3P	otopina 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioksatrifosforinan-2,4,6-trioksida
TBAF	tetrabutilamonijev fluorid
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctena kiselina
THF	tetrahidrofuran
TMSN ₃	trimetilsilil azid
TLC	tankoslojna kromatografija (engl, <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	tetrametilsilan
TOF	engl, <i>time of flight</i>
UV	ultraljubičasto (engl, <i>ultraviolet</i>)
Val	valin
VKR	višekomponentna reakcija
ZnBr ₂	cinkov bromid
Xaa	aminokiselina
XRD	rendgenska strukturna analiza (engl, <i>X-ray Diffraction</i>)

7. LITERATURNI IZVORI

1. G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. et. Biophys. Acta* **1830** (2013) 3670 – 3695.
2. H. A. Pawar, *Nat. Prod. Chem. Res.* **2** (2014) 1 – 6.
3. A. Amedei, M. M. D'Elisio, *Curr. Med. Chem.* **19** (2012) 3822 – 3840.
4. M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2013) 5302 – 5343.
5. G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Beilstein J. Org. Chem.* **10** (2014) 544 – 598.
6. J. L. Lau, M. K. Dunn, *Bioorg. Med. Chem.* **26** (2018) 2700 – 2707.
7. A. G. Neo, R. M. Carrillo, J. Delgado, *Mol. Divers.* **15** (2011) 529 – 539.
8. A. Grauer, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (2009) 5099 – 5111.
9. Z. A. Wang, X. Z. Ding, C. – L. Tian, J. – S. Zheng, *RSC Advances* **6** (2016) 61599 – 61609.
10. A. Barker, J. G. Kettle, T. Nowak, J. E. Pease, *Drug Discovery Today* **18** (2013) 298 – 304.
11. M. Dow, M. Fisher, T. James, F. Marchetti, N. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **10** (2012) 17 – 28.
12. L. Reguera, D. G. Rivera, *Chem. Rev.* **119** (2019) 9836 – 9860.
13. K. C. Nicolaou, R. Li, Z. Lu, E. N. Pitsinos, L. B. Alemany, M. Aujay, C. Lee, J. Sandoval, J. Gavriluk, *J. Am. Chem. Soc.* **140** (2018) 12120 – 12136.
14. K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, C. Riemer, V. A. Estevez, W. – M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 7360-7371.
15. K. C. Nicolaou, W. M. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 1387 – 1416.
16. A. Basak, K. Rani, Rudra, S. Sekhar Bag, A. Basak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** (2002) 1805 – 1809.
17. M. Gredičak, M. Abramić, I. Jerić, *Amino Acids* **43** (2012) 2087 – 2100.
18. M. Gredičak, N. Bregović, D. Carić, I. Jerić, *J. Inorg. Biochem.* **116** (2012) 45 – 52.
19. Z. Kokan, Z. Glasovac, M. Majerić Elenkov, M. Gredičak, I. Jerić, S. I. Kirin, *Organometallics* **33** (2014) 4005 – 4015.
20. L. A. Wessjohann, B. Voigt, D. G. Rivera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 4785 – 4790.
21. A. de F. S. Barreto, C. K. Z. Andrade, *Beilstein J. Org. Chem.* **15** (2019) 906 – 930.
22. R. Afshari, A. Shaabani, *ACS Comb. Sci.* **9** (2018) 499 – 528.
23. S. Brauch, S. S. van Berkel, B. Westermann, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 4948 – 4962.
24. R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **29** (1996) 123 – 131.
25. J. V. Alegre – Requena, E. Marqués – López, R. P. Herrera, *Multicomponent reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, John Wiley & Son, Inc. 2015.

26. C. G. Neochoritis, S. Stotani, B. Mishra, A. Dömling, *Org. Lett.* **17** (2015) 2002 – 2005.
27. V.V. Kouznetsov, C. E. Puerto Galvis, *Tetrahedron* **74** (2018) 773 – 810.
28. A. Saini, S. Kumar, J. S. Sanduhu, *J. Sci. Ind. Res.* **67** (2008) 95 – 111.
29. K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 806 – 811.
30. C. L. Martin, L. E. Overman, J. S. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 4894 – 4906.
31. A. Hager, N. Vrieling, D. Hager, J. Lefranc, D. Trauner, *Nat. Prod. Rep.* **33** (2016) 491 – 522.
32. A. Váradi, T. C. Palmer, R. N. Dardashit, S. Majumdar, *Molecules* **21** (2016) 1 – 22.
33. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3168 – 3210.
34. R. Ramozzi, K. Morokuma, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 5652 – 5657.
35. J. Suć, D. Barić, I. Jerić, *RSC Adv.* **6** (2016) 99664 – 99675.
36. A. V. Gulevich, I. V. Shpilevaya, V. G. Nenajdenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (2009) 3801 – 3808.
37. S. Faure, T. Hjelmgaard, S. P. Roche, D. J. Aitken, *Org. Lett.* **11** (2009) 1167 – 1170.
38. F. Morana, A. Basso, R. Riva, V. Rocca, L. Banfi, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 4563 – 4569.
39. L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Chem. Commun.* (2000) 985 – 986.
40. Q. Wang, D. – X. Wang, M. – X. Wang, J. Zhu, *Acc. Chem. Res.* **51** (2018) 1290 – 1300.
41. L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.* **8** (2006) 5021 – 5023.
42. L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 4169 – 4180.
43. L. El Kaim, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 7961 – 7964.
44. A. L. Chandgude, A. Dömling, *Org. Lett.* **18** (2016) 6396 – 6399.
45. T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomota, *Org. Lett.* **12** (2010) 4341 – 4343.
46. T. Soeta, S. Matsuzaki, Y. Ukaji, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 3688 – 3694.
47. T. Zhao, A. Boltjes, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **15** (2013) 639 – 641.
48. A. Zidan, M. Cordier, A. M. El – Naggari, N. E. A. A. El – Sattar, M. A. Hassan, A. K. Ali, L. El Kaïm, *Org. Lett.* **20** (2018) 2568 – 2571.
49. H. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.* **97** (2013) 54282 – 54299.
50. J. Alemán, S. Cabrera, C. Alvarado, *Multicomponent reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, John Wiley & Son, Inc. 2015.
51. N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Käim, L. Grimaud, P. Fleurat – Lessard, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 1361 – 1366.

52. L. Reguera, C. I. Attorresi, J. A. Ramírez, D. G. Rivera, *Beilstein J. Org. Chem.* **15** (2019) 1236 – 1256.
53. M. C. de Koning, M. J. A. Joosen, F. Worek, F. Nachon, M. van Grol, S. D. Klasssen, D. P. W. Alkema, T. Wille, H. M. de Bruijn, *J. Med. Chem.* **60** (2017) 9376 – 9392.
54. S. Gedey, J. van der Eycken, F. Fülöp, *Org. Lett.* **4** (2002) 1967 – 1969.
55. S. Gunawan, C. Hulme, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 6036 – 6046.
56. J. Suć Sajko, V. Ljoljić Bilić, I. Kosalec, I. Jerić, *ACS Comb. Sci.* **21** (2019) 28 – 34.
57. J. Zhang, P. Yu, S. – Y. Li, H. Sun, S. – H. Xiang, J. Wang, K. N. Houk, B. Tan, *Science* **361** (2018) 6407.
58. A. L. Chandgude, A. Dömling, *Org. Lett.* **19** (2017) 1228 – 1231.
59. A. Barthelon, L. El Käim, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008** (2008) 5974 – 5987.
60. F. E. Morales, H. E. Garay, D. E. Muñoz, Y. E. Augusto, A. J. Otero – Gonzáles, O. R. Acosta, D. G. Rivera, *Org. Lett.* **17** (2015) 2728 – 2731.
61. Z. Liu, A. Nefzi, *Tetrahedron Lett.* **53** (2012) 1013 – 1014.
62. A. F. de la Torre, D. G. Rivera, O. Concepción, R. Echemendia, A. G. Correa, M. W. Paixão, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 803 – 809.
63. M. C. Morejón, A. Laub, B. Westermann, D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *Org. Lett.* **18** (2016) 4096 – 4099.
64. R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **6** (1973) 25 – 31.
65. A. Evanzahav, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 1835 – 1841.
66. S. Chen, B. Huang, S. Sun, Y. Ding, A. Hu, *Ass. J. Org. Chem.* **6** (2017) 775 – 779.
67. Y. Du, C. J. Creighton, Z. Yan, D. A. Gauthier, J. P. Dahl, B. Zhao, S. M. Belkowski, A. B. Reitz, *Bioorg. Med. Chem.* **13** (2005) 5936 – 5948.
68. P. Bhattacharya, A. Basak, A. Campebel, I. V. Alabugin, *Mol. Pharmaceutics*, **15** (2018) 768 – 797.
69. B. König, W. Pitsch, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 4258 – 4261.
70. A. Basak, S. Sekhar, A. Basak, *Bioorg. Med. Chem.* **13** (2005) 4096 – 4102.
71. R. Ji, F. Liu, L. Meng, X. Chen, *Int. J. Adv. Innovat. Thoughts Ideas* **3** (2014).
72. D. L. Boger, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 3018 – 3024.
73. A. Basak, S. S. Bag, H. M. M. Bdour, *Chem. Commun.* **1** (2003) 2614 – 2615.
74. N. A. Danilkina, L. Y. Gurskaya, A. V. Vasilyev, I. A. Balova, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**

- (2016) 739 – 747.
75. E. Das, S. Basak, A. Anoop, A. Basak, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 7730 – 7740.
76. M. C. Joshi, D. S. Rawat, *Chem. & Biodivers.* **9** (2012) 459 – 498.
77. K. Cheng, X. Wang, H. Yin, *J. Am. Chem. Soc.* **11** (2011) 3764 – 3767.
78. A. LeTiran, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 4762 – 4773.
79. K. Sonogashira, *J. Organometallic Chem.* **653** (2002) 46 – 49.
80. B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 391 – 393.
81. M. Gredičak, I. Jerić, *Synlett* **7** (2009) 1063 – 1066.
82. S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 8551 – 8553.
83. Y. Liang, Y. – X. Xie J. – H. Lie, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 379 – 381.
84. A. D. Finke, E.C. Elleby, M. J. Boyd, H. Weissman, J. F. Moore, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 8897 – 8900.
85. S. Roy, A. Basak, *Chem. Commun.* **46** (2010) 2283 – 2285.
86. S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7549 – 7552.
87. Z. Gu, Z. Li, Z. Liu, Y. Wang, C. Liu, J. Xiang, *Catalysis Communications* **9** (2008) 2154 – 2157.
88. M. Glavaš, M. Gredičak, I. Jerić, *ACS Comb. Sci.* **20** (2018) 637 – 643.
89. C. A. Hollingsworth, P. G. Seybold, C. M. Hadad, *J. Quant. Chem.* **90** (2002) 1396 – 1403.
90. C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3969 – 4009.
91. D. P. Hari, J. Waser, *J. Am Chem. Soc.* **138** (2016) 2190 – 2193.
92. E. Faggi, A. Moure, M. Bolte, C. Vicent, S. V. Luis, I. Alfonso, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 4590 – 4601.
93. S. Caputo, A. Basso, L. Moni, R. Riva, V. Rocca, L. Banfi, *Beilstein J. Org. Chem.* **12** (2016) 139 – 143.
94. W. – M. Dai, H. Li, *Tetrahedron* **63** (2007) 12866 – 12876.
95. C. Fagundez, D. Sellanes, G. L. Serra, *ASC Comb. Sci.* **20** (2018) 212 – 219.
96. I. V. Smolyar, A. K. Yudin, V. G. Nenajdenko, *Chem. Rev.* **17** (2019) 10032 – 10240..
97. P. G. Dougherty, A. Sahni, D. Pei, *Chem. Rev.* **17** (2019) 10241 – 10287.
98. K. A. Farely, Y. Che, A. Navarro – Vázquez, C. Limberakis, D. Anderson, J. Yan, M. Shapiro, V. Shanmugasundaram, R. R. Gil, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 4803 – 4813.
99. H. Y. Chow, Y. Zhang, E. Matheson, X. Li, *Chem. Rev.* **17** (2019) 9971 - 10001.
100. C. J. White, A. K. Yudin, *Nat. Chem.* **3** (2011) 509 – 524.

101. R. Hili, V. Rai, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 2889 – 2891.
102. S. Zimmer, E. Hoffmann, G. Jung, H. Kessler, *Liebigs Ann. Chem.* (1993) 497 – 501.
103. J. S. Davies, *J. Peptide Sci.* **9** (2003) 471 – 501.
104. N. – K. Lim, X. Linghu, N. Wong, H. Zhang, C. G. Sowell, F. Gosselin, *Org. Lett.* **21** (2019) 147 – 151.
105. S. S. Burade, T. Saha, N. Bhuma, N. Kumbuhar, A. Kotmale, P. R. Rajamohanan, R. G. Gonnade, P. Talukdar, D. P. Dhavale, *Org. Lett.* **19** (2017) 5948 – 5951.
106. C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **61** (2005) 10827 – 10852.
107. C. J. Creighton, T. T. Romoff, J. H. Bu, M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6786 – 6791.
108. A. Poloukhine, V. V. Popik, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 7417 – 7421.
109. D. R. Pandithavidana, A. Poloukhine, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 351 – 356.
110. N. Choy, B. Blanco, J. Wen, A. Krishan, K. C. Russell, *Org. Lett.* **2** (2000) 3761 – 3764.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Mladena Glavaš
Datum i mjesto rođenja: 24. travnja 1990., Osijek, Hrvatska
e-mail: mglavas@irb.hr

RADNO MJESTO:

2016. – danas Suradničko radno mjesto 1. vrste asistent, Laboratorij za biomimetičku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

OBRAZOVANJE:

2016. – Doktorski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno – matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

2013. – 2015. Magistra kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno – matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

2009. – 2013. Prvostupnica kemije, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera, Osijek, Hrvatska

2005. – 2009. Srednja škola Valpovo, Opća gimnazija, Valpovo, Hrvatska

1997. – 2005. Osnovna škola Bratoljuba Klaića, Bizovac, Hrvatska

STIPENDIJE I PRIZNANJA:

2018. Stipendija Francuskog Veleposlanstva u Hrvatskoj i Instituta Ruđer Bošković za dvomjesečni boravak u Francuskoj

2015. Priznanje za postignuća tijekom diplomskog studija kemije, Zlatna medalja kemijskog odsjeka, Zagreb, Hrvatska

2012. Državna stipendija za darovite studente sportaše

ČLANSTVA U DRUŠTVIMA:

Hrvatsko kemijsko društvo

European Peptide Society (EPS)

ZNANSTVENA USAVRŠAVANJA:

2018. Stručno usavršavanje u trajanju dva mjeseca, Sveučilište u Grenoblu, Odjel za kemiju, Grenoble, Francuska, voditeljica laboratorija dr. sc. Sandrine Py

KONFERENCIJSKA SUDJELOVANJA, RADIONICE I ŠKOLE:

2019. Usmeno izlaganje – Treći minisimpozij medicinske i farmaceutske kemije za mlade istraživače, Glavaš, Mladena; Jerić, Ivanka; SYNTHESIS OF MACROCYCLIC COMPOUNDS VIA CONSECUTIVE SONOGASHIRA – UGI – SONOGASHIRA REACTIONS, 12. 11. 2019., Fidelta, Zagreb, Hrvatska
2019. Voditelj projekta iz kemije, naziv projekta Mimicking Nature in a Chemistry lab, Summer School of Science S³, 28. 7. – 6. 8. 2019., Požega, Hrvatska
2019. Postersko izlaganje – the 21st European Symposium on Organic Chemistry; Glavaš, Mladena; Gredičak, Matija; Jerić, Ivanka; MACROCYCLIC COMPOUNDS VIA CONSECUTIVE SONOGASHIRA – UGI – SONOGASHIRA REACTIONS, 14. – 18. 7. 2019., Beč, Austrija
2019. Usmeno izlaganje – Simpozij studenata doktorskih studija kemije; Glavaš, Mladena; Gredičak, Matija; Jerić, Ivanka; VIŠEKOMPONENTNE REAKCIJE; SINTEZA MAKROCIKLIČKIH SPOJEVA, 22. 2. 2019., Prirodoslovno – matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zagreb, Hrvatska

2018. Postersko izlaganje – 22. međunarodna konferencija za Organsku Sintezu; Glavaš, Mladena; Gredičak, Matija; Jerić, Ivanka; MACROCYCLIC COMPOUNDS WITH ENEDIYNE MOTIF, 16. – 21. 9. 2018., Firenza, Italija
2018. Postersko izlaganje – A. Corbella – međunarodna ljetna škola za Sintetsku Organsku Kemiju; Glavaš, Mladena; Gredičak, Matija; Jerić, Ivanka; SYNTHESIS OF MACROCYCLIC COMPOUNDS WITH ENEDIYNE MOTIF, 10. – 14. 6. 2018., Gargnano, Italija
2018. Postersko izlaganje – Simpozij studenata doktorskih studija kemije; Glavaš, Mladena; Gredičak, Matija; Jerić, Ivanka; SYNTHESIS OF MACROCYCLE COMPOUNDS WITH ENEDIYNE MOTIF, 9. 2. 2018., Prirodoslovno – matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zagreb, Hrvatska
2017. Prva HDKI – HKD znanstvena radionica: Intelektualno vlasništvo i komercijalni pristup za nova eksperimentalna i tehnološka rješenja u organskoj kemiji, 22. 9. 2017., Zagreb, Hrvatska
2017. Postersko izlaganje – 25. međunarodni susret kemičara i kemijski inženjera; Glavaš, Mladena; Gredičak, Matija; Jerić, Ivanka; SYNTHESIS OF ENEDIYNE PEPTIDOMIMETICS BY PASSERINI REACTION, 19. – 22. 4. 2017., Poreč, Hrvatska
2015. Postersko izlaganje – 24. Međunarodni susret kemičara i kemijski inženjera; Glavaš, Mladena; Alešković, Marija; Majerski, Kata; SYNTHESIS OF NEW ADAMANTANE PYRROLCARBOXYAMIDES, 21. – 24. 4. 2015., Zagreb, Hrvatska

ZNANSTVENI RADOVI:

1. **Mladena Glavaš**, Matija Gredičak, Ivanka Jerić; Synthesis of 14-membered macrocycles with embedded enediyne motif, na recenziji
2. **Mladena Glavaš**, Matija Gredičak, Ivanka Jerić; Eneidyne – Comprising Amino Aldehydes in the Passerini reaction, *ACS Comb. Sci.* **20** (2018) 151 – 155.
3. Marija Alešković, **Mladena Glavaš**, Marina Šekutor, Kata Mlinarić – Majerski, Synthesis and Anion Binding Assessment of Novel Adamantane Amidopyrroles, *Croat. Chem. Acta.* **90** (2017) 637 – 643.

PROJEKTI:

2016. – danas Doktorandica na projektu (IP – 2014 – 09 – 3012): Višekomponentne reakcije u sintezi peptidnih mimetika