

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Miloš D. Trajković

**ENANTIOSELEKTIVNE SINTEZE JEDINJENJA
ZNAČAJNIH ZA MEDICINU: OSELTAMIVIR-
FOSFAT (TAMIFLU), SVAINSONIN I
PLATENZIMICIN**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Miloš D. Trajković

**ENANTIOSELECTIVE SYNTHESSES OF
COMPOUNDS IMPORTANT FOR MEDICINE:
OSELTAMIVIR PHOSPHATE (TAMIFLU),
SWAINSONINE AND PLATENSIMYCIN**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

Članovi komisije:

1. dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU (mentor)
2. dr Zorana Ferjančić, vanredni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (mentor)
3. dr Filip Bihelović, docent Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. dr Radomir Matović, naučni savetnik IHTM-Centra za hemiju

Datum odbrane:

Ova doktorska disertacija je urađena na Univerzitetu u Beogradu - Hemijskom fakultetu.

Temu doktorske disertacije predložili su mentori profesori dr Radomir N. Saičić, i Zorana B. Ferjančić, koji su svojim savetima pomagali i usmeravali njenu izradu. Deo disertacije koji se odnosi na sintezu platenzimicina urađen je pod vođstvom docenta dr Filipa J. Bihelovića, koji mi je u velikoj meri pomogao svojim korisnim savetima. Svima njima dugujem zahvalnost na uloženom vremenu, trudu i prenesenom znanju u toku svih godina koliko je trajala izrada disertacije.

Veoma sam zahvalan dr Radomiru Matoviću na korisnim savetima i sugestijama tokom izrade ovog rada.

Ostalim kolegama iz istraživačke grupe: dr Bojanu Vuloviću, dr Miljanu Bigoviću, dr Mileni Trmčić, Vesni Balanac, Dušanu Kolarskom i Luki Novkoviću zahvaljujem se za pomoć i podršku u toku rada, kao i za prijatne momente koje smo provodili zajedno u toku celog perioda izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se kolegama iz Centra za instrumentalnu analizu IHTM, koji su se trudili da maksimalno izađu u susret mojim zahtevima.

Posebnu i veliku zahvalnost dugujem svojoj supruzi Jasni Marjanović Trajković, kao i svojim roditeljima za bezrezervnu podršku i razumevanje koje su mi pružili tokom izrade ove doktorske disertacije.

Naslov:

Enantioselektivne sinteze jedinjenja značajnih za medicinu: oseltamivir-fosfat (tamiflu), svainsonin i platenzimicin

Rezime:

Razvijene su dve enantioselektivne formalne sinteze oseltamivir-fosfata i totalna enantioselektivna sinteza svainsonina. U prvoj sintezi oseltamivir-fosfata kao ključne reakcije korišćene su enantioselektivna aldolna adicija hiralnog borovog enolata na hiralni aldehid, čime su formirana dva nova stereocentra i aldolna kondenzacija kojom je nagrađen cikloheksenski prsten. U drugoj sintezi oseltamivir-fosfata kao ključne reakcije korišćene su alilovanje hiralnog aldehida u vodenim uslovima i ciklizaciona metateza za formiranje cikloheksenskog skeleta. Na osnovu rezultata do kojih se došlo u sintezi oseltamivira, razvijena je enantioselektivna sinteza *Garner*-ovog aldehida, koja se zasniva na transfer-hidrogenolizi odgovarajućeg tioestra. Totalna enantioselektivna sinteza svainsonina počiva na taktičkoj kombinaciji organokatalizovane aldolne adicije i reduktivnog aminovanja, čime se formira piroolidinski skelet sa tri definisana stereocentra, dok je piperidinski prsten zatvoren primenom još jedne reakcije reduktivnog aminovanja. U okviru sintetičke studije platenzimicina ostvaren je prodor prema formalnoj sintezi oksatetracikličnog *Nicolaou*-ovog intermedijera, gde je uspešno napravljen spiro-biciklični intermedijer. Kao ključne reakcije za sintezu ovog jedinjenja iskorišćene su *Mukaiyama–Michael*-ova reakcija, praćena 6-*endo*-trig ciklizacijom, dekarboksilativno alilovanje i ciklizaciona metateza.

Ključne reči: oseltamivir-fosfat / Tamiflu / svainsonin / platenzimicin / totalna sinteza / enantioselektivna sinteza /

Naučna oblast: Prirodno-matematičke nauke

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj: 547.9

Title:**Enantioselective Syntheses of Compounds Important for Medicine: Oseltamivir phosphate (Tamiflu), Swainsonine and Platensimycin****Abstract:**

Two enantioselective formal syntheses of oseltamivir phosphate and the enantioselective total synthesis of swainsonine have been accomplished. The key reactions in the first synthesis of oseltamivir phosphate were enantioselective aldol additions of boron enolate to chiral aldehyde, that formed two new stereocenters, and aldol condensation for the construction of cyclohexene ring. In the second synthesis of oseltamivir phosphate, the pivotal steps were allylation of chiral aldehydes under aqueous conditions and ring closing metathesis for the formation of cyclohexene ring. Based on the results for the first synthesis of oseltamivir, a new enantioselective synthesis of Garner aldehyde was developed, that hinges on the transfer hydrogenation of the corresponding thioester. Total enantioselective synthesis of swainsonine was based on the tactical combination of organocatalyzed aldol addition and reductive amination for the formation of the pyrrolidine skeleton with three contiguous stereocenter, followed by the piperidine ring formation by a second reductive amination. Within a synthetic study on platensimycin, a breakthrough towards formal synthesis of oxatetracyclic Nicolaou's intermediate was achieved, by successfully synthesizing the spirobicyclic intermediate. The key steps in the synthesis of this compound were Mukaiyama-Michael's reaction followed by 6-*endo*-trig cyclisation, decarboxylative allylation and ring closing metathesis.

Keywords: oseltamivir phosphate / Tamiflu / swainsonine / platensimycin / total synthesis / enantioselective synthesis /

Scientific field: Life sciences

Scientific discipline: Organic chemistry

UDK number: 547.9

Skraćenice

Ac	acetil
ACP	acil-noseći protein
AIBN	azo- <i>bis</i> -izobutironitril
Ala	alanin
Allyl	alil (2-propenil)
Arg	arginin
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil
bs	prošireni singlet
CAN	cerijum(IV)-amonijum-nitrat
Cbz	benziloksikarbonil
cod	ciklooktadien
Cp	ciklopentil
Cy	cikloheksil
d	dublet
dba	dibenzilidenaceton
DBA•TFA	dibenzilamonijum-trifluoroacetat
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DCC	dicikloheksilkarbodiimid
DCE	1,2-dihloretan
dd	dublet dubleta
ddd	dublet dubleta dubleta
DEAD	dietil-azodikarboksilat
DIAD	diizopropil-azodikarboksilat
DIBAL-H	diizobutilaluminijum-hidrid
DIOP	2,3- <i>O</i> -izopropiliden-2,3-dihidroksi-1,4- <i>bis</i> (difenilfosfino)butan

DIPEA	diizopropiletilamin
DIPT	<i>N,N</i> -diizopropiltriptamin
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DME	1,2-dimetoksietan
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -ov perjodinan
DMSO	dimetil-sulfoksid
DNK	dezoksiribonukleinska kiselina
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etan
<i>dr</i>	odnos diastereoizomera
<i>ee</i>	enantiomerni višak
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
Et	etil
FabF	β -ketoacil-ACP sintaza II
Gal	galaktoza
HA	hemaglutinin
HATU	1-[<i>bis</i> (dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinijum-3-oksidheksafluorofosfat
HFIP	heksafluoro-2-propanol
His	histidin
HMPA	heksametilfosfortriamid
IBX	2-jodoksibenzoeva kiselina
<i>iPr</i>	izopropil
KHMDS	kalijum-heksametildisilazid
LiHMDS	litijum-heksametildisilazid
LDA	litijum-diizopropilamid
m	multiplet
<i>mCPBA</i>	<i>m</i> -hlorperoksibenzoeva kiselina (3-hlorperoksibenzoeva kiselina)
Me	metil

MEM	β -metoksietoksimetil
Mes	mezitilen (1,3,5-trimetilbenzen)
MMPP	magnezijum-monoperoksifalat
MOM	metoksimetil
MPO	4-metoksipiridin- <i>N</i> -oksid
Ms	mezil (metansulfonil)
M.S.	molekulska sita
NA	neuraminidaza
NBA	<i>N</i> -bromacetamid
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMP	<i>N</i> -metilpirolidin
NOE	nuklearni <i>Overhauser</i> efekat
<i>n</i> Bu	n-butil
Nu	nukleofil
OG	odlazeća grupa
<i>o</i> -tol	<i>o</i> -toluil
Ph	fenil
Phe	fenilalanin
pinoips	prinos izračunat na osnovu izolovanog polaznog supstrata
Piv	pivaloil (<i>terc</i> -butilkarbonil)
PMB	<i>p</i> -metoksibenzil (4-metoksibenzil)
PPTS	piridinijum- <i>p</i> -toluensulfonat
q	kvartet
quint.	kvintet
R	alkil
s	singlet
S _N 2	nukleofilna supstitucija drugog reda
s.t.	sobna temperatura

t	triplet
TBAF	tetrabutylamonijum-fluorid
TBAI	tetrabutylamonijum-jodid
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butil
TEBAC	tributyletilamonijum-hlorid
TES	trietilsilil
Tf	triflil (trifluormetansulfonil)
TFA	trifluorsirćetna kiselina
THF	tetrahidrofuran
Thr	treonin
TIPS	triizopropilsilil
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
Tol	<i>p</i> -toluil
Ts	tozil (<i>p</i> -toluensulfonil)
UDP	uridin-difosfat
ZG	zaštitna grupa

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Opšti deo	2
2.1. Antiviralni lekovi za borbu protiv virusa gripa	2
2.2. Sintetičke studije i totalne sinteze oseltamivir-fosfata	6
2.3. Iminošećeri – inhibitori glikozidaze	13
2.4. Sintetičke studije i totalne sinteze svainsonina	17
2.5. Antibiotici novijeg datuma	22
2.6. Sintetičke studije i totalne sinteze platenzimidina	26
3. Naši radovi	34
3.1. Sinteze oseltamivir-fosfata	34
3.1.1. Prva formalna sinteza oseltamivir-fosfata	34
3.1.2. Sinteza oseltamivir-fosfata iz (<i>S</i>)-glutaminske kiseline	35
3.1.3. Druga formalna sinteza oseltamivir-fosfata	46
3.1.4. Sinteza oseltamivir-fosfata iz (<i>S</i>)-piroglutaminske kiseline	47
3.2. Sinteza svainsonina	53
3.2.1. Retrosintetička analiza svainsonina	53
3.2.2. Enantioselektivna totalna sinteza (+)-svainsonina	54
3.3. Sintetička studija platenzimidina	60
3.3.1. Retrosintetička analiza platenzimidina	60
3.3.2. Sinteza cikloheksenonskog intermedijera (237)	61
3.3.3. Sinteza spiro-intermedijera (234)	65
3.3.4. Sintetička studija oksatetracikličnog intermedijera (105)	72
4. Eksperimentalni deo	77
4.1. Sinteze oseltamivir-fosfata	78
4.1.1. Prva formalna sinteza oseltamivir-fosfata	78
4.1.2. Druga formalna sinteza oseltamivir-fosfata	92

4.2. Sinteza svainsonina	103
4.3. Sintetička studija platenzimidina	114
4.3.1. Sinteza cikloheksenonskog intermedijera	114
4.3.2. Sinteza spiro-intermedijera.....	122
4.3.3. Sintetička studija oksatetracikličnog intermedijera.....	137
5. Zaključak	146
6. Summary.....	149
7. Literatura	152
8. Biografija autora.....	161

1. Uvod

Totalna sinteza prirodnih proizvoda je veoma značajna oblast organske hemije, čiji cilj je sinteza ovih, najčešće veoma kompleksnih struktura, polazeći od manjih, komercijalno dostupnih molekula. Veliki broj prirodnih proizvoda ili njihovih analoga nalazi primenu u medicini, biologiji i farmaciji, pri čemu je neophodno obezbediti dovoljne količine datih jedinjenja za studije njihove aktivnosti i eventualnu komercijalnu upotrebu. Iz tog razloga, razvija se veći broj različitih totalnih sinteza jednog istog prirodnog proizvoda, kako bi se pronašao što kraći i efikasniji postupak njegovog dobijanja. Sa druge strane, razvoj totalne sinteze praćen je napretkom sintetičke metodologije – otkrićem novih i unapređivanjem postojećih reakcija, kako za stvaranje novih hemijskih veza, tako i za transformacije funkcionalnih grupa. Primena novih metodologija omogućava bolje, efikasnije i konciznije totalne sinteze, što je veoma bitno ne samo sa naučnog, već i sa ekonomskog i ekološkog aspekta proizvodnje.

Tema ove doktorske disertacije bila je razvoj enantioselektivnih sinteza tri značajna molekula za biologiju i medicinu: (–)-oseltamivir-fosfata (Tamiflu[®]), (+)-svainsonina i (–)-platenzimidina. U sintezama oseltamivir-fosfata i platenzimidina kao polazna jedinjenja korišćeni su hiralni, komercijalno dostupni prirodni proizvodi (L-glutaminska kiselina i (S)-metil-laktat), dok je svainsonin dobijen iz ahiralnih prekursora. U opštem delu opisani su mehanizmi delovanja svakog od ovih molekula u ćelijama, a zatim su prikazane i izabrane totalne sinteze ovih molekula. U Našim radovima date su retrosintetičke analize ciljnih molekula, praćene prikazom toka njihove sinteze. Na kraju su dati eksperimentalni postupci, uključujući fizičko-hemijsku karakterizaciju sintetisanih jedinjenja.

2. Opšti deo

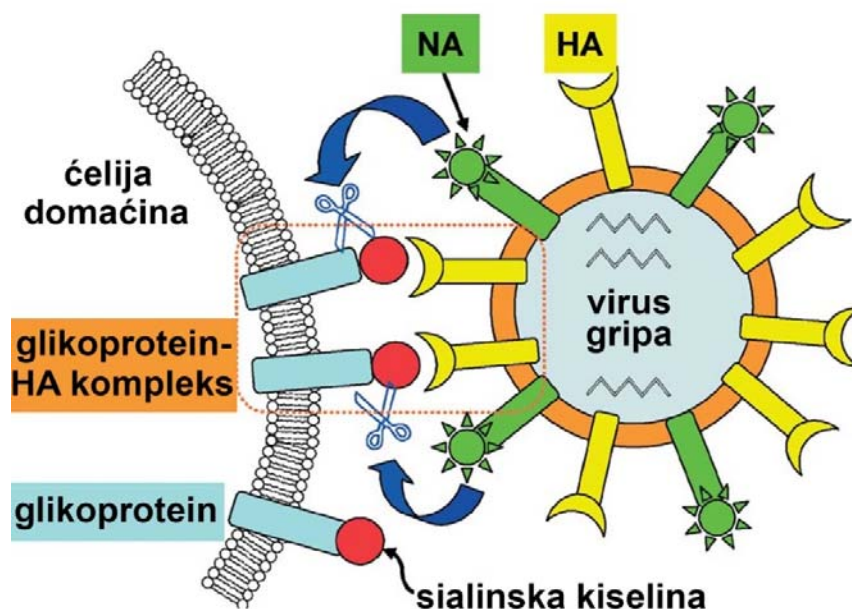
Medicinska hemija je doživela pravu revoluciju u svom razvoju poslednjih 30-ak godina. Otkriveni su mnogi procesi i razjašnjeni njihovi mehanizmi kako na ćelijskom, tako i na molekulskom nivou u živim organizmima, a takođe je utvrđeno i kako određeni molekuli utiču na žive organizme. Na veliki broj procesa u živim organizmima danas je moguće uticati bilo molekulima koji su izolovani iz prirodnih proizvoda, bilo njihovim, neretko superiornijim, sintetičkim analogima. Za veliki broj virusa i bakterija poznati su mehanizmi napada na žive organizme i delovanja unutar njih, a takođe je poznat i odbrambeni mehanizam kojim se žive ćelije bore protiv ovih mikroorganizama. Veliki broj organskih molekula primenjuje se u lečenju bolesti izazvanih određenim virusima i bakterijama, a takođe ima i onih koji se koriste za tretiranje sistemskih oboljenja. Jedan od najvećih problema medicinske primene malih molekula je razvijanje rezistentnosti na njih. U takvim situacijama potrebno je imati razvijene rezervne lekove, koji su vrlo često analozi prethodno korišćenih lekova, a nekada su to i strukturno potpuno drugačija jedinjenja. Veliki deo lekova koji se danas koriste su jedinjenja izolovana iz prirode ili njihovi sintetički analozi, mada se, zbog napretka medicinske hemije, sve više primenjuju i racionalno dizajnirani molekuli. Sve ovo ukazuje na neophodnost spona između organske sinteze i medicinske hemije, jer je, pored potrebe za većim količinama ovih jedinjenja, takođe potrebno dizajnirati i sintetisati nove lekove. Iz svega navedenog, može se videti da, pored fundamentalnog naučnog doprinosa postoji i jasan praktičan značaj sinteze prirodnih proizvoda (i njihovih analoga), što je od naročitog interesa za razvoj novih lekova i medicinu uopšte.

2.1. Antiviralni lekovi za borbu protiv virusa gripa

Virusi su acelularni (nećelijski) organizmi, koji moraju da nastane ćeliju domaćina, da bi preživeli i mogli da se razmnožavaju. Danas je poznato preko 400 virusa, koji napadaju i inficiraju ljudski organizam. Virus se prenosi na različite načine, ali za veliki broj virusa gripa karakteristično je to da se prenosi vazduhom, mada ima i onih, kao što je veoma opasan i smrtonosan ptičiji grip, koji se, srećom, još uvek ne prenosi sa čoveka na čoveka.

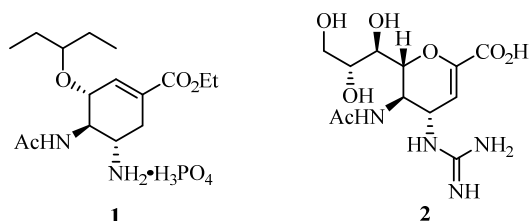
Virus gripa je jedan od najvažnijih ljudskih patogena, ne samo zbog toga što uzrokuje visoku smrtnost, naročito kod starije populacije, već i zato što predstavlja veliki ekonomski teret širom sveta. Poslednjih godina, u svetu se ponovo pojavio strah od moguće pojave pandemije gripa. U dvadesetom veku bile su tri pandemije ili epidemije gripa – španski grip (1918. godine – oko 20 miliona žrtava), azijski grip (1957. godine – oko milion žrtava) i hongkonški grip (1968. godine – oko 700 000 žrtava). U dvadeset prvom veku (2009. godine) bila je jedna pandemija, koja potiče od istog virusa (H1N1) kao i 1918. godine i ovaj tip gripa je nazvan svinjski grip, pri čemu se procenjuje da je odneo oko 300 000-500 000 života. Pandemija se javlja kao posledica mutacije virusa gripa, čime se omogućava efikasan napad na ljudski imuni sistem i prodor virusa u ćeliju. Zbog današnjeg načina života i razvijenih načina transporta s jednog kraja sveta na drugi, teško je očekivati da se epidemija gripa može ograničiti na određeni prostor, već je veoma moguće da u isto vreme dođe do pojave većeg broja zaraženih na više mesta u svetu. Uzimajući u obzir visok nivo smrtnosti (smrtnost od virusa ptičjeg gripa je oko 50%), lako se može zamisliti kakve katastrofalne posledice bi izazvala nova pandemija.

Današnje medicinske metode za prevenciju i terapiju uključuju vakcinaciju i lekove protiv gripa, ali njihovi efekti nisu zadovoljavajući. Vakcine imaju ograničenu efikasnost u prevenciji infekcije, a jedno od boljih rešenja predstavlja upotreba lekova. Virus gripa je visoko mutirajući virus, tako da je u borbi protiv njega najbolje i najefikasnije koristiti lek, koji ciljno blokira osnovne molekulske procese, esencijalne i specifične za životni ciklus virusa. Ovaj princip se bazira na hipotezi da su strukture fundamentalnih proteina zadržane čak i u mutiranim virusima. Takav protein je neuraminidaza (NA) – jedan od dva glavna virusna membranska glikoproteina, koji, zajedno sa hemaglutininom (HA) igra važnu ulogu u interakcijama sa površinskim receptorima ćelije domaćina. Virus-pupoljak, koji se odvaja od zaražene ćelije domaćina, zajedno sa delom njene ćelijske membrane, vezuje se za terminalnu sialinsku kiselinu na glikoproteinu ćelije domaćina preko HA.¹ NA hidrolitički cepa glikozidnu vezu sialinske kiseline, čime se omogućava odvajanje virusa od površine zaražene ćelije (*Slika 1*). Ovaj proces pupljenja novog virusa i njegovog odvajanja od inficirane ćelije je esencijalan za dalje širenje zaraze, jer u protivnom dolazi do agregacije virusa u zaraženoj ćeliji i njegove inaktivacije, čime se sprečava širenje zaraze.



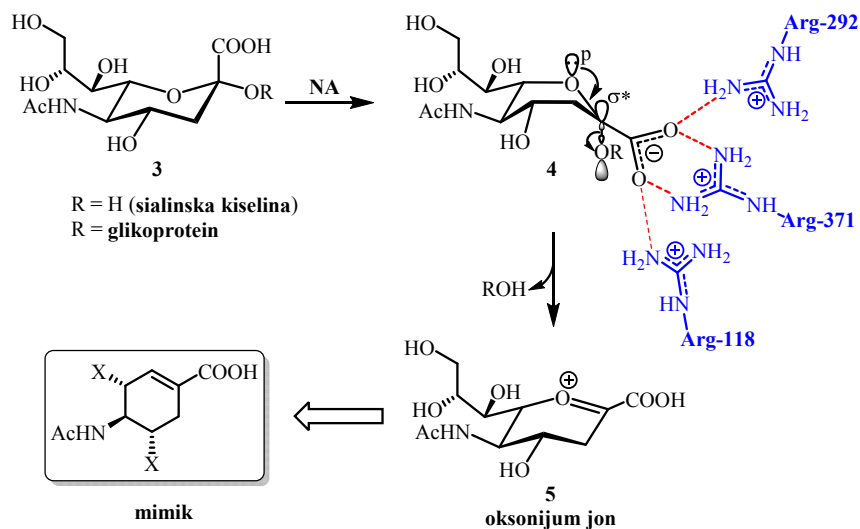
Slika 1. Proces oslobađanja novog virusa gripa od inficirane ćelije

Kao što se i očekuje, aktivno mesto NA je isto, ili vrlo slično, kod velikog broja linija virusa influence A i B. Stoga bi molekul koji je inhibitor NA potencijalno mogao da bude lek protiv velikog broja linija gripa. Takvi molekuli su oseltamivir-fosfat (Tamiflu[®]) **1** i zanimivir **2**, koji se danas dosta koriste kao antiviralni agensi, iako deluju na NA tek kad je ćelija domaćina inficirana (Slika 2). Veliki broj zemalja u svetu je, nakon prvih slučajeva H5N1 virusa kod ljudi (1997. je prvi put prešao na ljude), napravilo zalihe oseltamivir-fosfata, da bi se izbegle katastrofalne posledice eventualne pandemije. Tamiflu[®] je jedini komercijalno dostupan oralno aktivni lek protiv H5N1, mada su već izolovani oblici koji su rezistentni na njegovo delovanje.



Slika 2

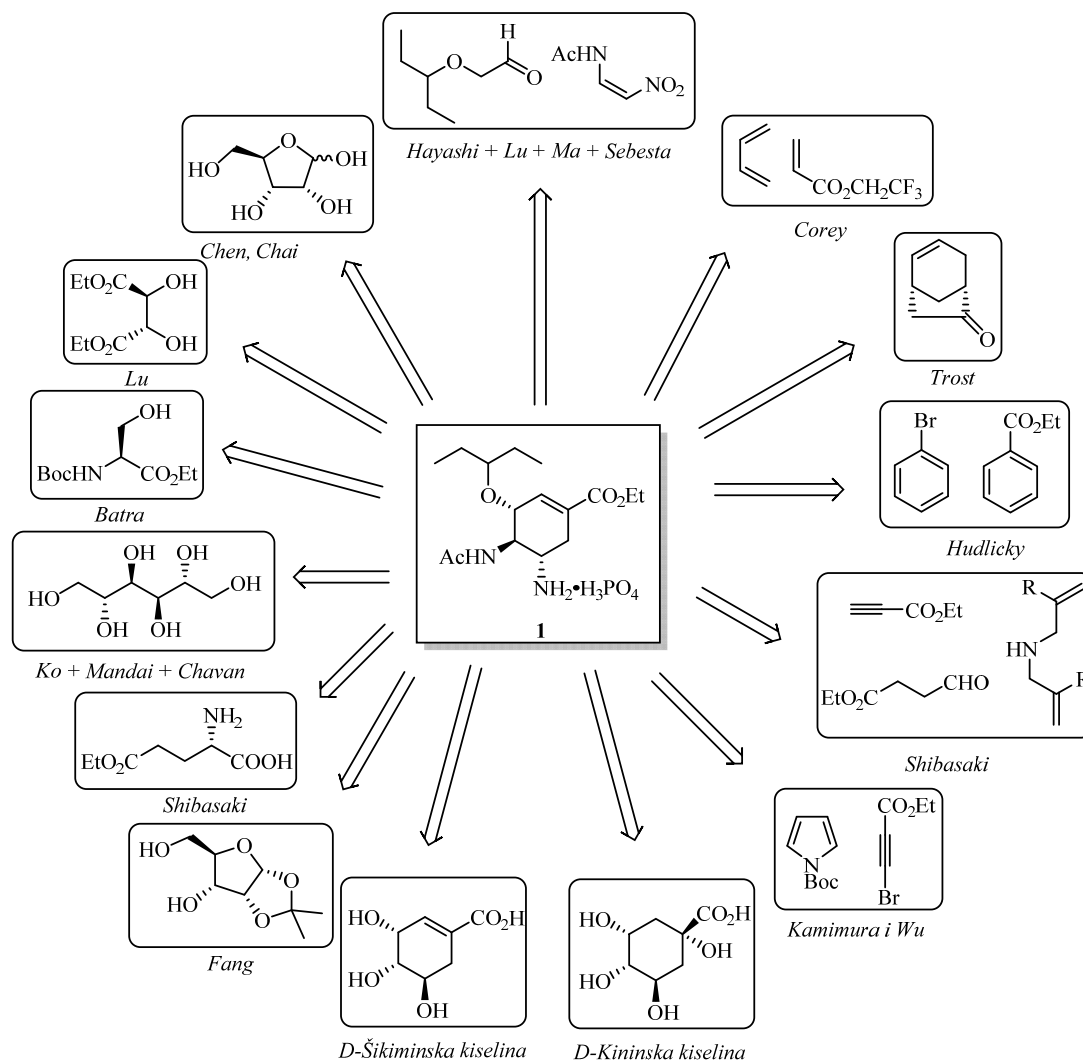
Rendgensko-strukturnom analizom kompleksa NA-sialinska kiselina² dobijene su strukturne informacije, koje su pomogle u dizajniranju efikasnih inhibitora NA. Stabilna konformacija sialinske kiseline **3** u vodenoj sredini je stoličasta konformacija, gde je karboksilna grupa na C-1 atomu u aksijalnom položaju (*Shema 1*). Kada se sialinska kiselina veže za aktivno mesto NA, prelazi u konformaciju lađe **4**, koja je stabilizovana elektrostatičkim interakcijama između C-1 karboksilne grupe i tri argininska ostatka iz aktivnog mesta NA. Ova konformaciona promena je neophodna zbog stereoelektronskih uslova potrebnih za raskidanje glikozidne veze. U konformaciji lađe aksijalni slobodni elektronski par sa kiseonikovog atoma je antiparalelan sa glikozidnom C-O vezom. Raskidanje ove veze, praćeno p- σ^* orbitalnim preklapanjem, dovodi do stvaranja intermedijernog oksonijum jona **5**. Oseltamivir-fosfat i zanamivir su stabilni analozi ovog oksonijum-jona i kao takvi se jako vezuju za aktivno mesto NA, odnosno inhibiraju njeno dejstvo mehanizmom koji se zasniva na analogiji sa prelaznim stanjem. Tamiflu[®] **1** je oralno aktivan promedikament, a hidrolizom estra u organizmu prevodi se u aktivnu formu. Zanamivir **2** se u organizam unosi inhaliranjem, zbog njegove niske biodostupnosti. Oba leka su aktivna protiv ptičjeg gripa H5N1 u nanomolarnim koncentracijama, a Svetska zdravstvena organizacija (WHO – World Health Organization) ih danas tretira kao ključ odbrane protiv pandemije.



Shema 1

2.2. Sintetičke studije i totalne sinteze oseltamivir-fosfata

Oseltamivir-fosfat je relativno jednostavan molekul, sa jednim šestočlanim prstenom i tri susedna stereocentra. Međutim, razvoj njegove efikasne i praktične industrijske sinteze, koja bi omogućila dobijanje dovoljne količine ovog preparata širom sveta, predstavlja veliki i ozbiljan izazov u organskoj sintezi. Industrijska sinteza oseltamivir-fosfata danas se još uvek zasniva na semisintezi iz prirodnih proizvoda (šikiminske i kininske kiseline), koju su razvile kompanije *Gilead* i *Roche*.^{1a,3} Do danas su objavljene 64 totalne sinteze oseltamivir-fosfata, od čega su u trideset tri korišćeni ahiralni prekursori, dok su u trideset jednoj polazna jedinjenja hiralna (*Shema 2*).^{4,5}

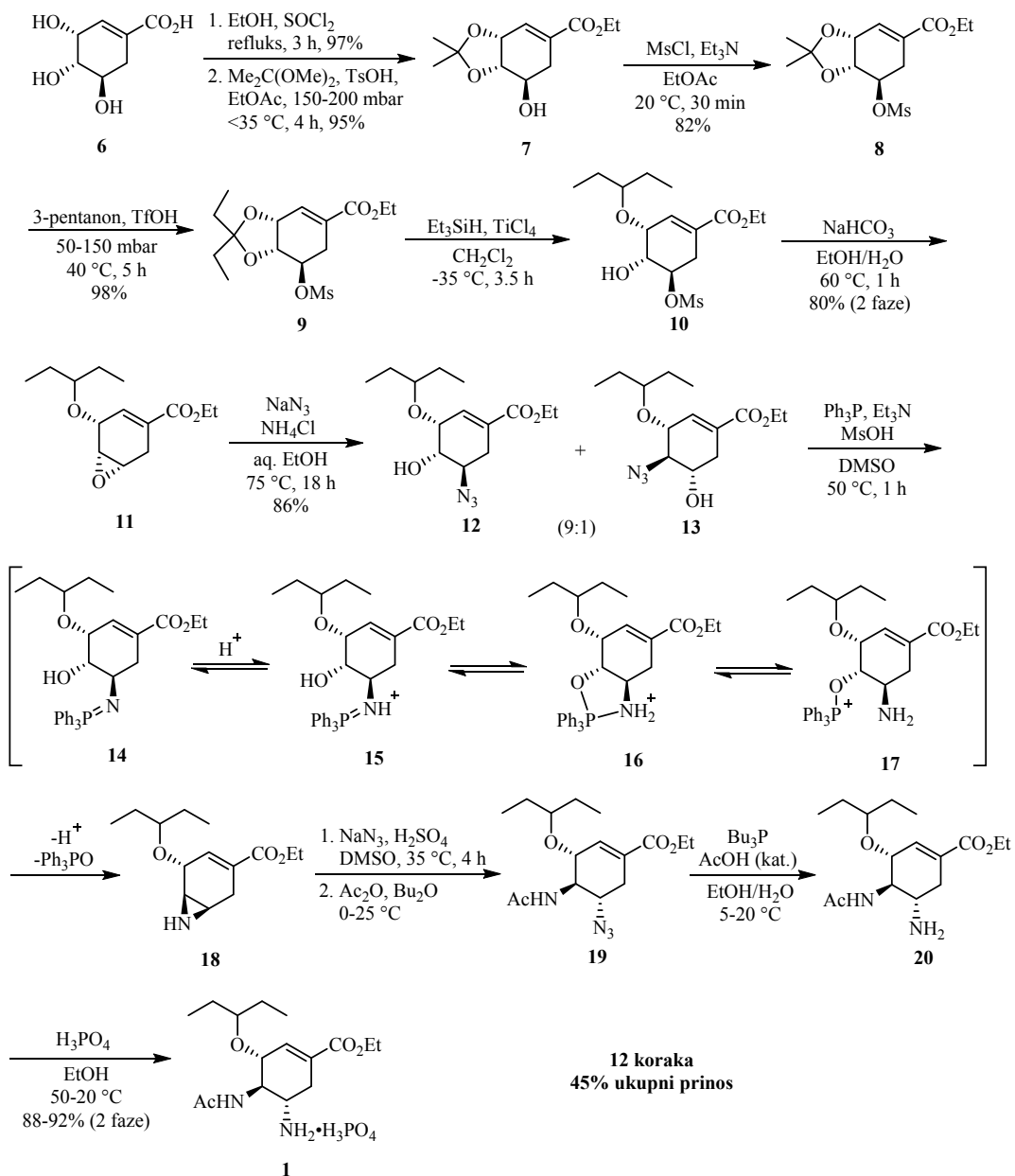


Shema 2. Prikaz polaznih jedinjenja korišćenih u izabranim sintezama Tamiflu-a

Oseltamivir je prvi put sintetisan u grupi za medicinsku hemiju *Gilead's Sciences*, u okviru potrage za novim efikasnijim inhibitorima neuraminidaze.^{3a} Oseltamivir je odličan primer napretka u medicinskoj hemiji, jer je ovaj lek u potpunosti rezultat racionalnog dizajna molekula sa unapred zadatim strukturnim karakteristikama. Oseltamivir je sintetisan iz (-)-šikiminske kiseline **6**, koja se može izolovati u dovoljnim količinama iz kineskog zvezdastog anisa (*Chinese star anise*); (1 kg iz 30 kg suve biljke), ili fermentacijom genetski modifikovane *E. Coli*.⁶ Farmaceutska firma *Hoffmann-La Roche* potpisala je ugovor o saradnji sa *Gilead's Sciences* o zajedničkom projektu, čiji je cilj bio razvoj sinteze oseltamivira na industrijskoj skali. Posle samo dve i po godine zajedničkih istraživanja, američka agencija za odobravanje lekova (NDA – National Drug Authority) dozvolila je upotrebu oseltamivira i on se od novembra 1999. godine prodaje pod nazivom Tamiflu®.

U prvobitnoj verziji *Roche*-ove sinteze takođe je korišćena šikiminska kiselina **6**.^{3b-g} Ovo jedinjenje izabrano je iz dva razloga: lako je dostupno izolovanjem iz prirodnih izvora na tonskoj skali, kao i činjenice da je oksidaciono stanje svih ugljenikovih atoma isto kao i u oseltamiviru (*Shema 3*).

Sinteza započinje esterifikacijom slobodne karboksilne grupe (-)-šikiminske kiseline, nakon čega se *cis*-hidroksilne grupe u položajima C-3 i C-4 selektivno štite u obliku cikličnog acetonida **7**. Mezilovanjem preostale slobodne hidroksilne grupe u položaju C-5 dobija se jedinjenje **8**, koje se može prečistiti kristalizacijom iz metanola. Ovo je bilo veoma važno, jer čistoća polazne šikiminske kiseline varira (85-99%), ali su još veći problem varijacije u raznovrsnosti njenih nečistoća. Karakteristično za ovu sintezu oseltamivira je to da se voluminozna 3-pentiloksi grupa relativno rano uvodi, za razliku od prvobitne *Gilead*-ove sinteze. Transacetalizacijom mezilata **8** 3-pentanonom u prisustvu katalitičke količine trifluormetansulfonske kiseline i regioselektivnim reduktivnim otvaranjem tako nastalog cikličnog acetala **9**, dobijen je etar **10**. U ovoj drugoj fazi regioselektivnog otvaranja acetonida, ispitivan je čitav niz reagenasa koji su dali različite stepene selektivnosti, ali su najbolji rezultati dobijeni dejstvom trietilsilana u prisutvu titan(IV)-hlorida na niskoj temperaturi ($dr = 32:1$). Pod blago baznim uslovima, zatvoren je epoksid **11**, koji se posle prekrizalizacije iz heksana dobija u

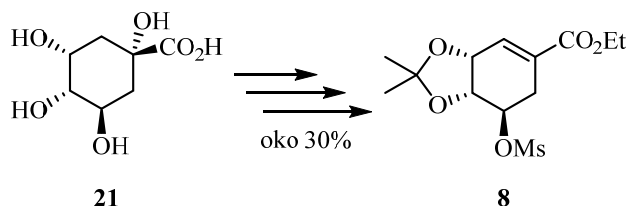


Shema 3

prinosu od 80%. Otvaranjem epoksida pomoću natrijum-azida dobijaju se izomerni azidoalkoholi **12** i **13**, koji se mogu prevesti u isti aziridin **18**. Reakcija se odvija na sledeći način: *Staudinger*-ovom reakcijom nastaje iminofosforan **14**, zatim dolazi do migracije trifenilfosfonijum grupe na kiseonik sa C-4 atoma **16** i na kraju $\text{S}_{\text{N}}2$ napadom azotovog atoma, uz eliminaciju trifenilfosfin-oksida, nastaje aziridin **18** (prisustvo

trietilamina i metansulfonske kiseline ubrzava reakciju, jer protonovanje azota olakšava nastajanje oksazafosfolidina). Nakon završene reakcije, u smesu se dodaju natrijum-azid i sumporna kiselina, nakon čega se dobija azidoamin **19**, bez izolovanja intermedijera, polazeći od azidoalkohola **12** i **13**. *N*-acetilovanjem i *Staudinger*-ovom redukcijom azida **19** nastaje amin **20**, koji u reakciji sa fosfornom kiselinom daje so oseltamivir-fosfat **1**. Ova so se može prečistiti kristalizacijom iz etanola, pri čemu se dobija Tamiflu čistoće više od 99%.

Ova sinteza omogućila je dobijanje Tamiflu-a na tonskoj skali, ali je imala neke ozbiljne nedostatke. Prvi od njih je potencijalna eksplozivnost intermedijera, organskih azida, (temperatura reakcionih smesa mora biti ispod 50 °C), a drugi je obezbeđivanje dovoljnih količina šikiminske kiseline konstantne čistoće. Kao jedno od mogućih rešenja smatralo se dobijanje intermedijernog mezil-acetonida **8** iz kininske kiseline **21** (*Shema 4*).^{3b} Međutim, kininska kiselina **21** se dobija kao sporedni proizvod pri izolovanju cinhona alkaloida i njene količine nisu zadovoljavale rastuće potrebe za ovim preparatom (15 tona, u odnosu na potrebnih 80 tona), a postojali su i drugi problemi kao što je regioselektivnost dehidratacije do etil-mezil-šikimata.⁷

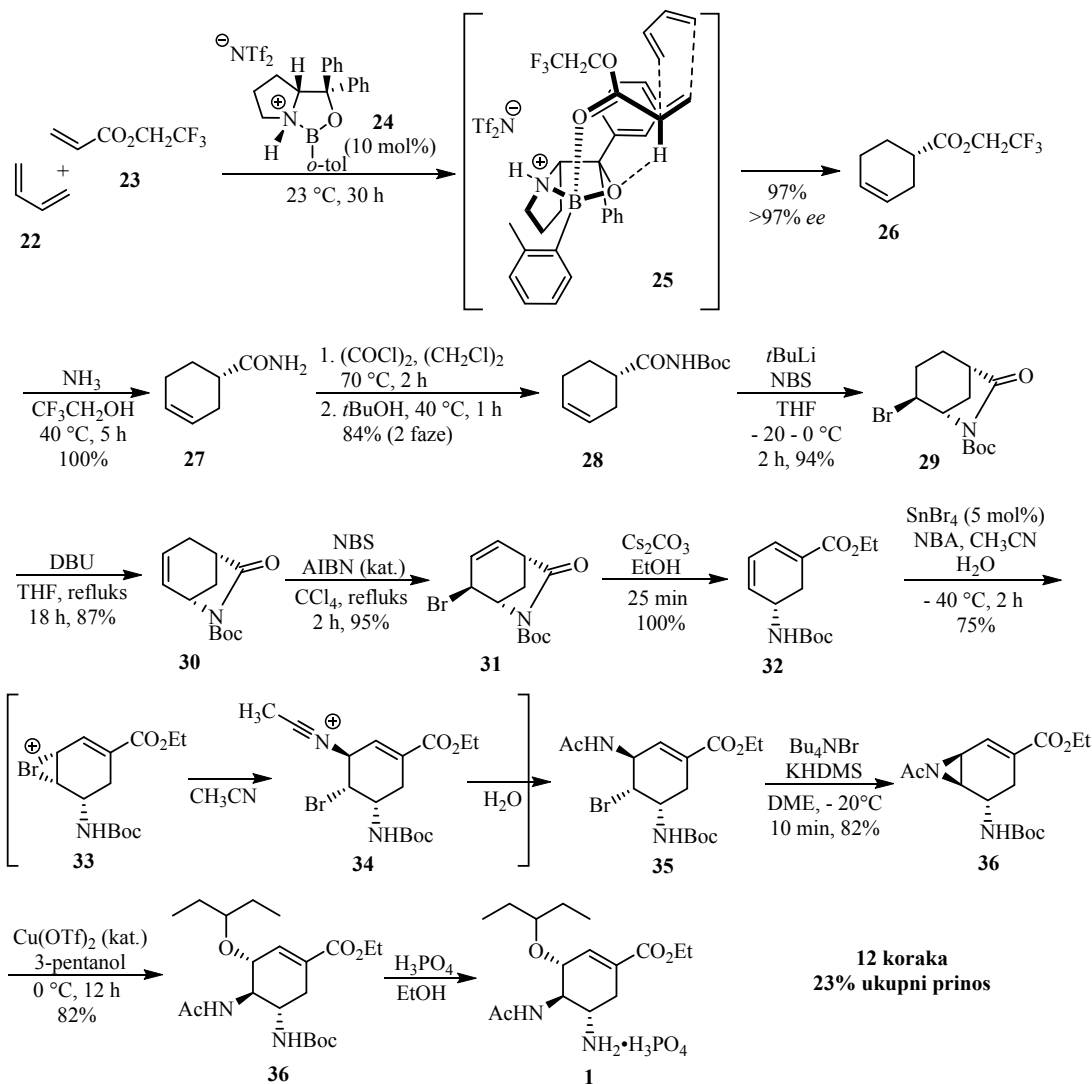


Shema 4

U poslednjih desetak godina, *Hoffmann La Roche* je razvio alternativne puteve, koji ne uključuju intermedijerne azide, ili u kojima se kao polazni supstrat ne koristi šikiminska kiselina.^{3d-f}

Prva katalitička enantioselektivna sinteza Tamiflu-a publikovana je 2006. godine od strane grupe profesora *E J. Corey*-a.^{4a} Njihov pristup za uvođenje stereocentara zasniva se na enantioselektivnoj intermolekulskoj *Diels-Alder*-ovoj reakciji, koja je razvijena u grupi profesora *Corey*-a⁸, i stereoselektivnom bromoamidovanju (*Shema 5*).

Početni korak je katalitička enantioselektivna *Diels-Alder*-ova reakcija između butadiena **22** i trifluoetil-akrilata **23**. Ova reakcija odvija se na sobnoj temperaturi, bez rastvarača, u zatopljenom sudu, uz hiralni oksaborolidinski katalizator **24**. Proizvod **26** se dobija u prinosu od 97%, uz optičku čistoću od 97% *ee*. Visoka enantioselektivnost objašnjena je prelaznim stanjem **25**, u kome dien prilazi aktiviranom dienofilu sa *Re*-strane, suprotno od fenilnih supstituenata. Hiralni ligand se može efikasno regenerisati.



Shema 5

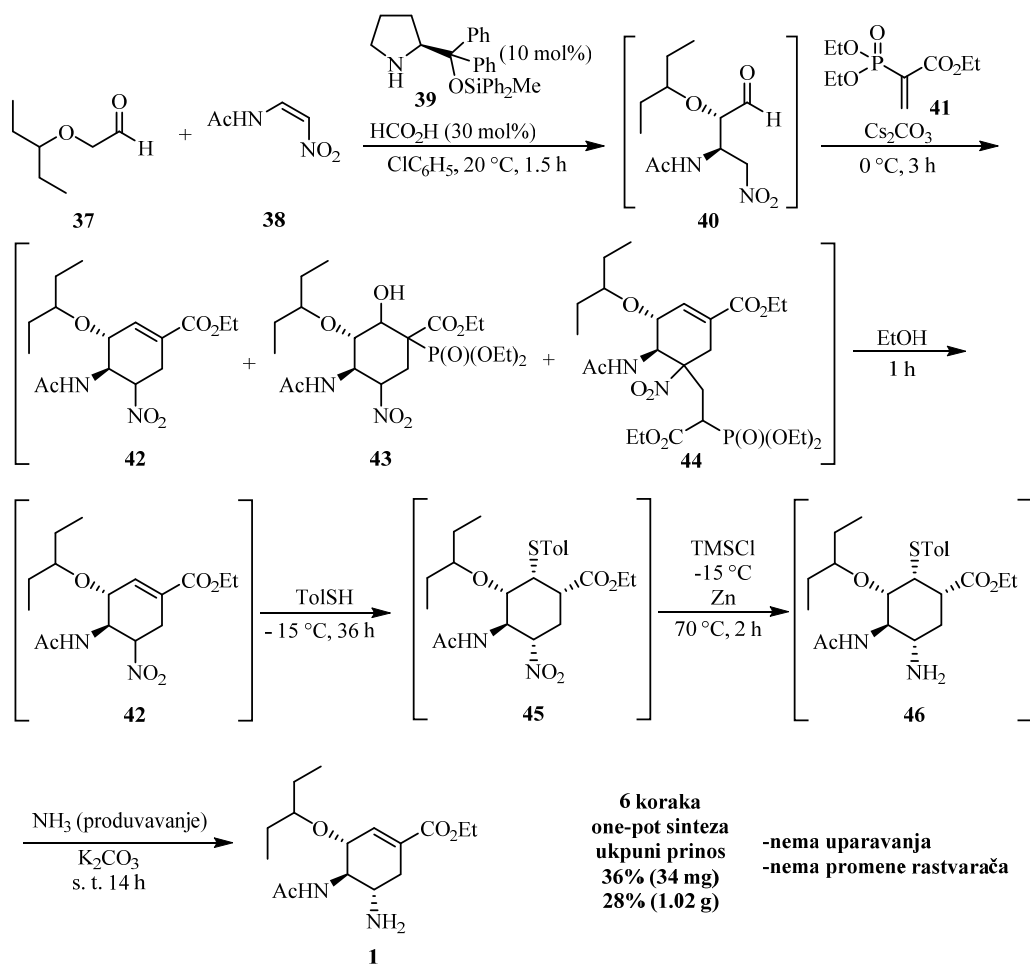
Amonolizom je dobijen amid **27** koji se prevodi u *N*-Boc zaštićeni imid **28** preko intermedijernog karbamoil-hlorida. Bromolaktonizacijom nezasićenog karbamata **28**

dobija se bromid **29**, koji u reakciji sa DBU podleže eliminaciji bromovodonika. Alilnim bromovanjem jedinjenja **30**, koje je praćeno etanolizom u baznim uslovima, dobija se dienski estar **32**. Regio- i stereoselektivno bromamidovanje dvostruke veze ostvareno je pomoću *N*-bromacetamida (NBA), u prisustvu katalitičke kolićine kalaj(IV)-bromida kao aktivatora (za izvor pozitivnog broma iz NBA), u acetonitrilu kao rastvaraću. Reakcija se odvija preko bromonijum-jona **33** i stereoselektivnost je odrećena privlaćnim interakcijama između pozitivnog broma i kiseonika iz Boc-grupe. Nukleofilnim napadom acetonitrila na alilni C-3 poloćaj bromonijum jona **33**, a zatim i adicijom vode, dobija se produkt **35**. Njegovim tretiranjem tetrabutilamonijum-heksametildisilazidom (generisanim *in situ*) nastaje aziridin **36**, koji se otvara pomoću 3-pentanolu u prisustvu *Lewis*-ove kiseline. Na kraju, Boc zaštitna grupa se uklanja fosfornom kiselinom i dobija se oseltamivir-fosfat **1**. *Corey*-eva sinteza sastoji se iz 12 faza i u vreme kada je realizovana smatrana je veoma konciznom - izbegnut je veliki broj nepoćeljnih operacija, kao što su protekcija-deprotekcija ili oksidacija-redukcija, uz ukupan prinos od 23%. Takoće, potrebno je istaći da se u sintezi ne koriste potencijalno eksplozivni azidni reagensi, niti se stvaraju azidni intermedijeri.

Hayashi-jev pristup totalnoj sintezi oseltamivira se oslanja na organokatalizovanu intermolekulsku *Michael*-ovu reakciju, praćenu domino *Michael*-ovom reakcijom i intramolekulskom *Horner-Wadsworth-Emmons*-ovom reakcijom, pri ćemu se uvode sva tri stereocentra na cikloheksenskom prstenu (*Shema 6*).^{4m,ac,ah,ap,at} *Hayashi* je do sada objavio više generacija sinteze oseltamivira, ali poslednja koja se izvodi “u jednom balonu” (*one-pot*) smatra se najefikasnijom sintezom, koja će, moćda, zameniti *Roche*-ovu industrijsku sintezu oseltamivira.

Sinteza zapoćinje intermolekulskom organokatalizovanom *Michael*-ovom adicijom α -alkoksialdehida **37** na *cis*-nitroalken **38**, uz modifikovani *Jørgensen-Hayashi*-jev katalizator **39**. Reakcija se izvodi u hlorbenzenu, kao univerzalnom rastvaraću za sve korake u sintezi, uz prisustvo katalitićke kolićine mravlje kiseline. *Syn*-proizvod *Michael*-ove adicije **40** dobija se u dobrom prinosu i sa visokom diastereo- i enantioselektivnošću. Bez izolovanja, intermedijer **40** se tretira fosfonatom **41** i cezijum-karbonatom, pri ćemu nastaju tri proizvoda: **42**, **43** i **44**. Pretpostavlja se da je konfiguracija hidroksilne- i dietilfosforil- grupe u intermedijeru **43 anti**, mada nije

određivana u ovoj generaciji totalne sinteze.^{4ac} Usled konfiguracije vrši se samo eliminacija kod izomera sa *syn* konfiguracijom, pri čemu je nastao intermedijer **42**, dok kod intermedijera **43** to nije moguće. Intermedijer **44** nastaje dodatnom *Michael*-ovom adicijom jedinjenja **42** na polazni fosfonat **41**. Intermedijeri **43** i **44** su uspešno konvertovani u cikloheksenski proizvod **42** dodatkom etanola. *Michael*-ovom adicijom toluentiola, a zatim i epimerizacijom nitro-grupe dobija se proizvod **45** sa željenom stereohemijom. Dodatkom cinka i trimetilsilil- hlorida redukuje se nitro-grupa, pri čemu se dobija amin **46**, koji zatim podleže retro-hetero-*Michael*-ovoj adiciji u prisustvu amonijaka i kalijum-karbonata, dajući oseltamivir **1**. Najviši prinos za ovu sintezu je 36% kada se radi na skali od 40 mg, dok je na gramskoj skali ukupan prinos 28%.

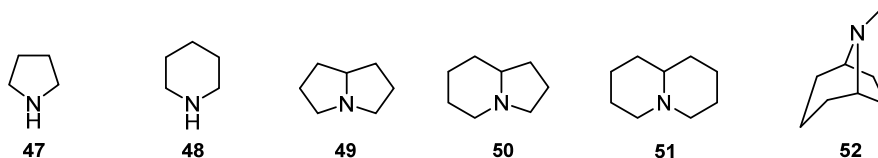


Shema 6

Prednost ove sinteze je mogućnost njenog izvođenja “u jednom balonu”, odnosno bez prečišćavanja intermedijera, ili uparavanja/zamene rastvarača, što je od naročitog značaja za potencijalnu industrijsku primenu. Voluminozna difenilmetilsilil- grupa u prolinskom katalizatoru poboljšava diastereo- i enantioselektivnost, a upotreba mravlje kiseline ubrzava i povišava stereoselektivnost *Michael*-ove reakcije. Održavanje temperature ispod 20 °C povišava diastereoselektivnost, a sporim dodavanjem α -oksaldehida **37** suzbijena je njegova samokondenzacija.

2.3. Iminošećeri – inhibitori glikozidaze

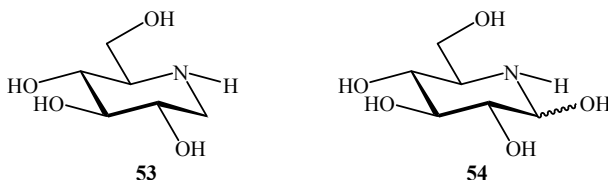
Preko stotinu polihidroksilnih alkaloida je izolovano iz biljaka i mikrobioloških filtrata,⁹ a u literaturi su klasifikovani kao derivati matičnih heterocikala, ili kao derivati šećera, pošto se neki od njih mogu smatrati analogima monosaharida, kod kojih je kiseonik u prstenu zamenjen azotom. Ovi monociklični i biciklični alkaloidi nazivaju se iminošećerima i mogu se podeliti na polihidroksilne derivate pirolidina (**47**), piperidina (**48**), pirolizidina (**49**), indolizidina (**50**), hinolizidina (**51**) i nortropana (**52**) (Slika 3).



Slika 3

Iminošećeri su takođe poznati kao azašećeri, ili iminociklitoli i zbog svoje obećavajuće biološke aktivnosti privukli su pažnju naučne zajednice. Jednostavna zamena atoma kiseonika iz prstena atomom azota omogućava iminošećerima da imitiraju ugljene hidrate i time ih čini, sa biološkog i medicinskog stanovišta, veoma atraktivnom klasom jedinjenja. Prva terapijska upotreba datira još iz drevnih vremena i tradicionalne kineske fitomedicine.^{9c} U naučnim krugovima, prvi primeri upotrebe i sinteze iminošećera datiraju iz 60-ih godina prošlog veka, kada je *Paulsen* (1966. godine) objavio prvu sintezu 1-deoksinodžirimicina **53** (Slika 4).¹⁰ Iste godine *Inouye* sa saradnicima izolovao je nodžirimicin **54** iz nekoliko vrsta bakterije *Streptomyces* i pokazao da ovo jedinjenje ima antibiotska svojstva.¹¹ Ipak, za nagli porast interesovanja za iminošećere presudno otkriće bilo je istraživanje u farmaceutskoj kompaniji *Bayer*

(1976. godine), u kome je 1-deoksinodžirimicin **53** izolovan iz biljnog materijala, a zatim dokazano da inhibira α -glikozidazu.^{9c}



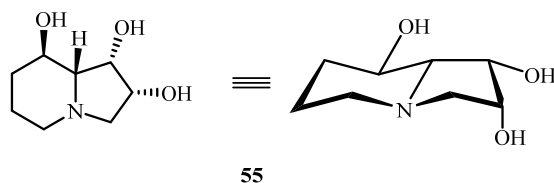
Slika 4

Većina polihidroksilnih alkaloida pokazuje snažno i često veoma selektivno inhibitorno dejstvo prema različitim glikozidazama. Glikozidaze su enzimi koji katalizuju hidrolizu glikozidne veze u derivatima ugljenih hidrata, tj. u glikozidima. Mnogobrojni procesi u koje su uključene glikozidaze čine ih suštinski značajnim za opstanak i postojanje svih živih organizama, kao što su crevno (unutrašnje) varenje, post-translaciona konjugacija polisaharidnog lanca na protein (dobijanje glikoproteina), sistem „kontrola kvaliteta“ u endoplazmatičnom retikulumu (ER), ER-povezani mehanizam degradacije i lizosomalni katabolizam glikokonjugata.¹² Inhibicija ovih glikozida može imati veliki uticaj na katabolizam ugljenih hidrata u crevima, sazrevanje, transport i sekreciju glikoproteina, a može izmeniti procese prepoznavanja između dve ćelije, ili između ćelije i virusa. Iz tog razloga, poslednjih godina sve veći broj istraživanja je okrenut ka proučavanju mogućnosti primene ovih jedinjenja kao terapijskih agenasa kod lečenja dijabetesa, tumora, virusnih infekcija i gojaznosti (Tabela 1).

Enzimi	Terapeutska primena
Glikozidaze ^{9c}	Dijabetes
Glikoziltransferaze ¹³	Virusne bolesti
Nukleozid hidrolaze ¹⁴	Rak
UDP Gal mutaze ¹⁵	Lizosomalne bolesti
Glikogen fosforilaze ¹⁶	Psorijaza
Metaloproteinaze ¹⁷	Cistična fibroza

Tabela 1

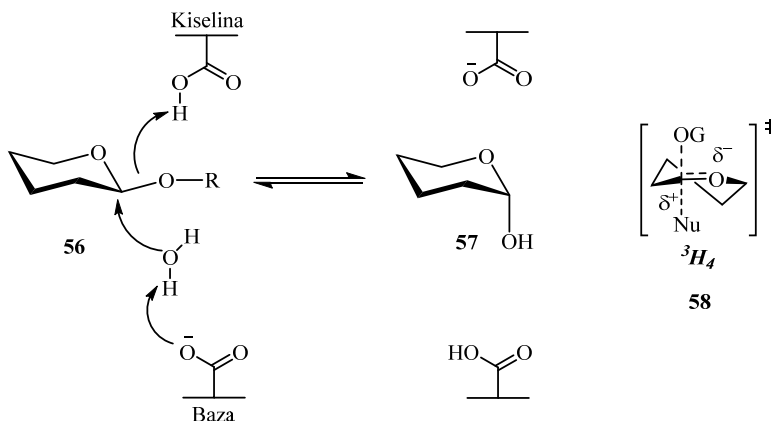
Indolizidinski alkaloidi predstavljaju značajnu potklasu bicikličnih polihidroksilnih alkaloida,¹⁸ u kojoj svainsonin **55** zauzima istaknuto mesto.¹⁹ Ovaj alkaloid prvi put je izolovan iz gljive *Rhizoctonia leguminicola* 1973. godine.²⁰ Nađeno je da je svainsonin **55** inhibitor lizosomalne α -manozidaze i Goldžijeve α -manozidaze II (Slika 5).²¹



55

Slika 5

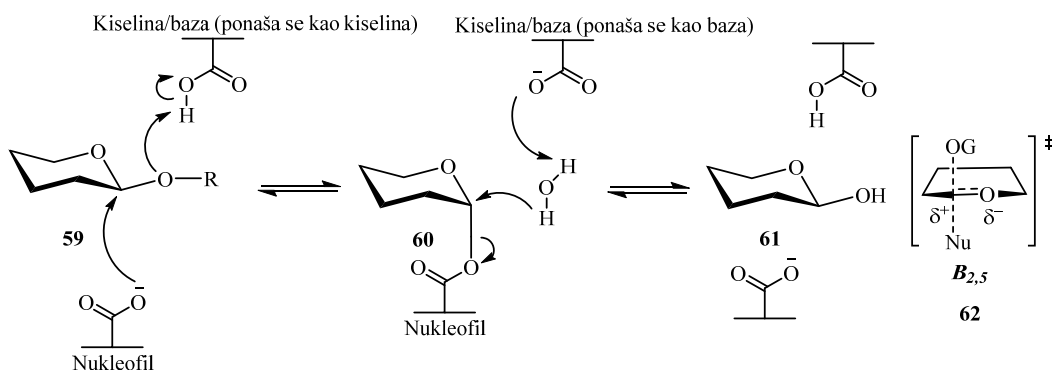
Većina klasičnih glikozidaza poseduje dva karboksilatna ostatka u aktivnom mestu, koji su odgovorni za hidrolizu. Hidroliza glikozidne veze se može izvršiti sa inverzijom, ili retencijom konfiguracije na anomernom ugljenikovom atomu.²² Hidroliza uz inverziju stereochemije odvija se po jednostepenom mehanizmu i kod α -manozidaze (Shema 7), u kome se molekul vode i supstrat **56** vezuju simultano, pri čemu se supstrat nalazi u konformaciji polustolice (3H_4) **58**. Jedan od karboksilatnih ostataka u aktivnom centru enzima deluje kao kiselina, a drugi kao baza. Protonovanje glikozidnog kiseonika kiselinom i eliminacija odlazeće grupe odvijaju se istovremeno sa nukleofilnim napadom molekula vode, koji je deprotonovan bazom (drugi karboksilatni ostatak).



Shema 7

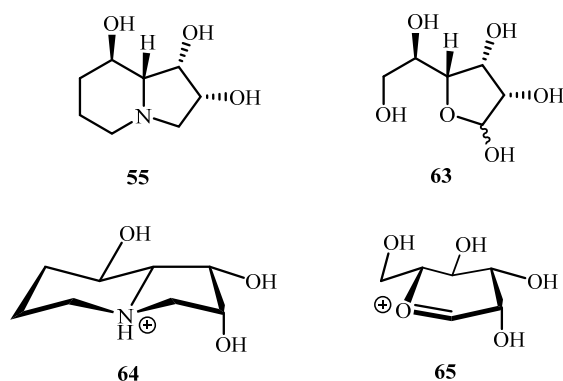
Hidroliza glikozidne veze uz retenciju konfiguracije se odvija po mehanizmu dvostruke supstitucije, uz dvostruku inverziju konfiguracije (Shema 8). Kod enzima α -manozidaze

supstrat u prelaznom stanju zauzima konformaciju lađe ($B_{2,5}$) **62**. Jedan od karboksilnih ostataka glikozidaze ponaša se kao kiselina/baza, dok se drugi ponaša kao nukleofil. Tokom prvog koraka reakcije, kiselina protonuje glikozidni kiseonik **59**, kako bi se olakšala supstitucija odlazeće grupe, koja se vrši istovremeno sa napadom nukleofila na anomerni ugljenikov atom, što dovodi do formiranja kovalentnog glikozil-enzim intermedijera **60**. U drugom koraku, baza deprotonuje molekul vode, čime se olakšava nukleofilni napad na anomerni ugljenikov atom u **60** i supstituiše se enzimski ostatak.



Shema 8

Postoje različite teorije na osnovu kojih se pretpostavlja struktura idealnog inhibitora. Jedna od teorija koja se najviše primenjuje je ona po kojoj inhibitor imitira strukturu supstrata u prelaznom stanju, u aktivnom mestu enzima (Slika 6).



Slika 6

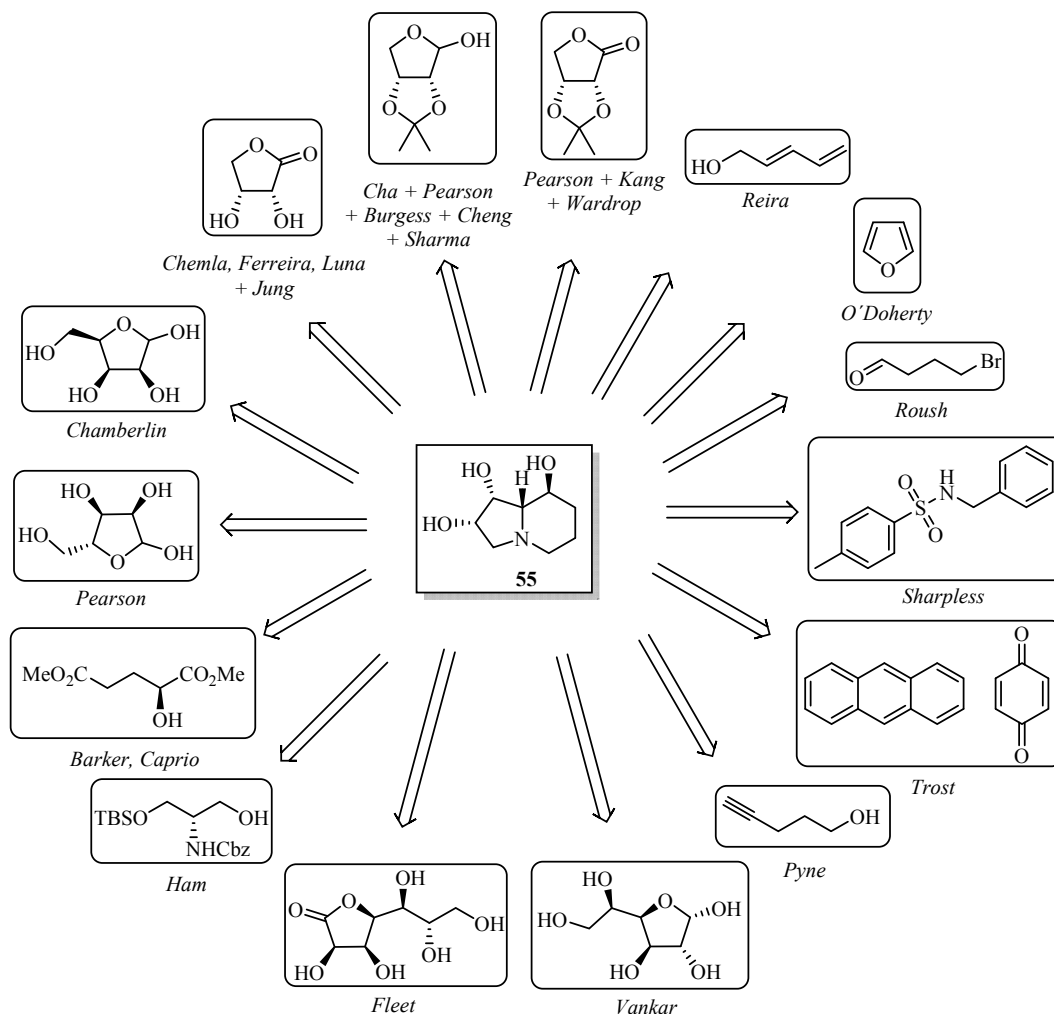
Raznim ispitivanjima pokazano je da jedinjenja koja u svom sastavu imaju petočlani ili šestočlani prsten sa azotom inhibiraju glikozidaze, tako što imitiraju piranoznu ili

furanoznu strukturu šećera u prirodnim proizvodima. Ono što je takođe bitno jeste prisustvo i stereochemija hidroksilnih grupa na prstenu. Pretpostavlja se da svainsonin **55** inhibira α -manozidazu formiranjem jonskog para između protonovanog inhibitora **64** i anjonske grupe, verovatno karboksilatnog anjona, u aktivnom mestu. Ovakva pretpostavka je logična jer se svainsonin **55** može posmatrati kao mimik D-manofuranoze **63**, a njegov protonovani oblik **64** kao mimik oksonijum-jona D-manofuranoze **65**.

Svainsonin **55** još nije našao terapijsku primenu, iako je bio u drugoj fazi kliničkog ispitivanja za lečenje tumora bubrega. Data klinička studija je ukazala na nedovoljnu antitumornu aktivnost i slabu citoksičnost, pa nije preporučen za dalja ispitivanja.²³ Ovaj indolizidinski alkaloid inhibira Goldžijevu manozidazu II i stopira hidrolizu manoze posle inicijalne hidrolize β -1,6-*N*-acetilglukozamina, čime inhibira metastazu ćelija tumora u miševima i ubrzava ćelijski imuni odgovor. Međutim, ono što svainsonin čini manje poželjnim lekom je činjenica da je veoma dobar inhibitor lizosomalne α -manozidaze. Takođe, pokazano je da je selektivan inhibitor infekcije prionima – infektivnim agensima odgovornim za neurodegenerativne poremećaje, kao što su *Creutzfeldt-Jacob*-ova bolest i kuru.²⁴

2.4. Sintetičke studije i totalne sinteze svainsonina

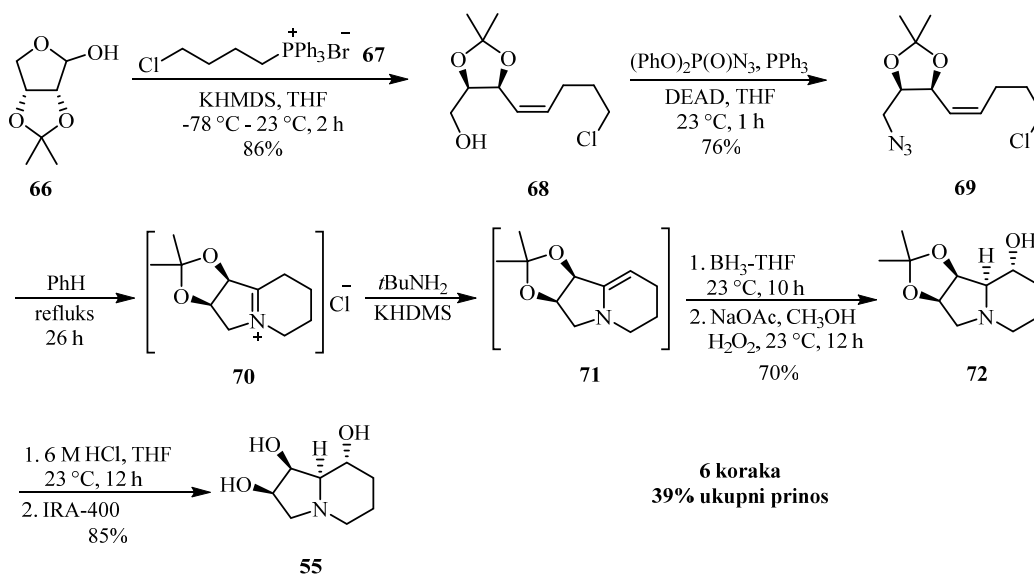
Svainsonin **55** je mali, kondenzovani biciklični molekul, indolizidinske strukture, sa četiri susedna stereocentra, što ga sa sintetičkog stanovišta čini zanimljivim ciljnim molekulom. Takođe, imajući u vidu njegovu interesantnu biološku aktivnost i potencijalnu terapijsku primenu, poželjno je razviti njegovu što efikasniju i praktičniju sintezu. Do danas je objavljeno ukupno šezdeset sedam totalnih sinteza svainsonina: 1) u dvadeset dve su korišćeni ahiralni prekursori; 2) u četrdeset dve su korišćena hiralna polazna jedinjenja i 3) tri racemske sinteze svainsonina (*Shema 9*).^{25,26,27} Pored samog svainsonina, proučavani su i njegovi različiti analozi, a jedan od najčešće sintetisanih analoga je 8-*epi*-svainsonin – objavljeno je šesnaest totalnih sinteza (četrnaest iz hiralnih polaznih jedinjenja i dve iz ahiralnih prekursora).²⁸



Shema 9

Pearson-ov pristup^{26p} totalnoj sintezi svainsonina se oslanja na domino-reakciji za formiranje indolizidinskog skeleta, koja obuhvata intramolekulsku 1,3-dipolarnu cikloadiciju, praćenu *N*-alkilovanjem (Shema 10). U ovom radu, dva stereocentra potiču od hiralnog polaznog supstrata, 2,3-*O*-izopropiliden-*D*-eritroze **66**, dok su preostala dva stereocentra uvedena hidroborovanjem-oksidacijom.

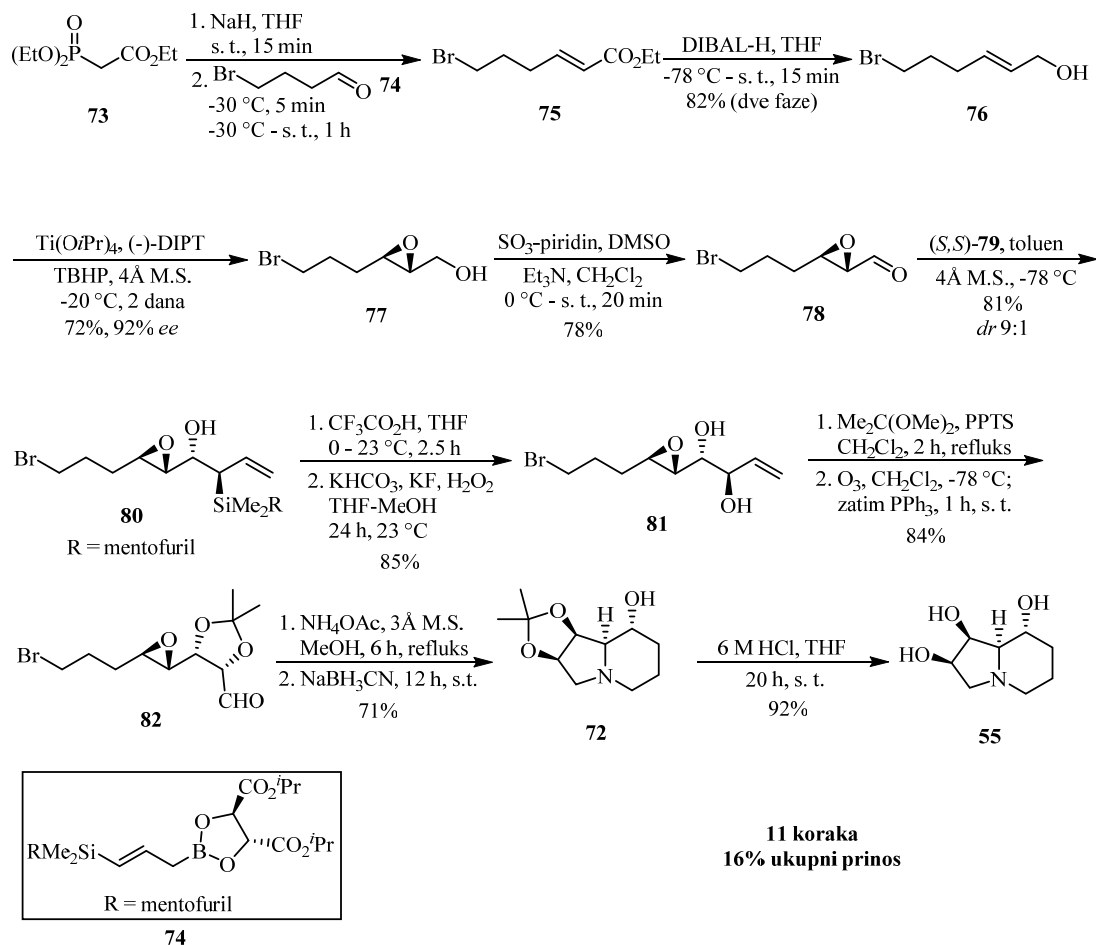
Sinteza započinje *Wittig*-ovom reakcijom komercijalno dostupne 2,3-*O*-izopropiliden-*D*-eritroze **66** sa fosforanom, dobijenim *in situ* iz fosfonijum soli **67**, pri čemu kao jedini proizvod nastaje *Z*-alkenol **68**. Ključni intermedijer u ovoj sintezi je azid **69**, dobijen



Shema 10

Mitsunobu-ovom reakcijom, koji je, na povišenoj temperaturi, intramolekulskom 1,3-dipolarnom cikloadicijom, redukcijom i kvaternizacijom preveden u iminijumski intermedijer **70**. Regioselektivno prevođenje iminijumskog intermedijera **70** u enamin **71** nije bilo moguće korišćenjem uobičajenih baza (hidroksidi, karbonati i sl.), jer je u takvim reakcionim uslovima nastajao veliki broj proizvoda. Enamin **71** je efikasno dobijen primenom kombinacije baza – *tert*-butilamina i kalijum-heksametilodisilazida. Ovaj proizvod je zatim podvrgnut stereoselektivnom hidroborovanju-oksidaciji, pri čemu je dobijen β -aminoalkohol **72**, u odličnom prinosu (70%). Na kraju, svainsonin **55** je dobijen deprotekcijom acetonida u kiselim uslovima, pri čemu je njegova amonijumova so prečišćena jonoizmenjivačkom smolom. Ovo je najkraća sinteza svainsonina, koja se sastoji od 6 koraka, uz visok ukupni prinos od 39%. Jedna od prednosti ove sinteze je i to što se tri od šest sintetičkih koraka izvode u „jednom balonu“ (prevođenje azida **69** u β -aminoalkohol **72**), bez prečišćavanja intermedijera, ali se njen nedostatak ogleda u upotrebi potencijalno eksplozivnih organskih azida.

S druge strane, Roush-ova totalna sinteza^{27d,g} predstavlja jednu od najkraćih i najefikasnijih enantioselektivnih sinteza svainsonina, u kojoj se indolizidinski skelet formira reakcijom reduktivnog aminovanja (Shema 11). Ključne reakcije u ovoj sintezi su asimetrična Sharpless-ova epoksidacija i enantioselektivno α -hidroksialilovanje.

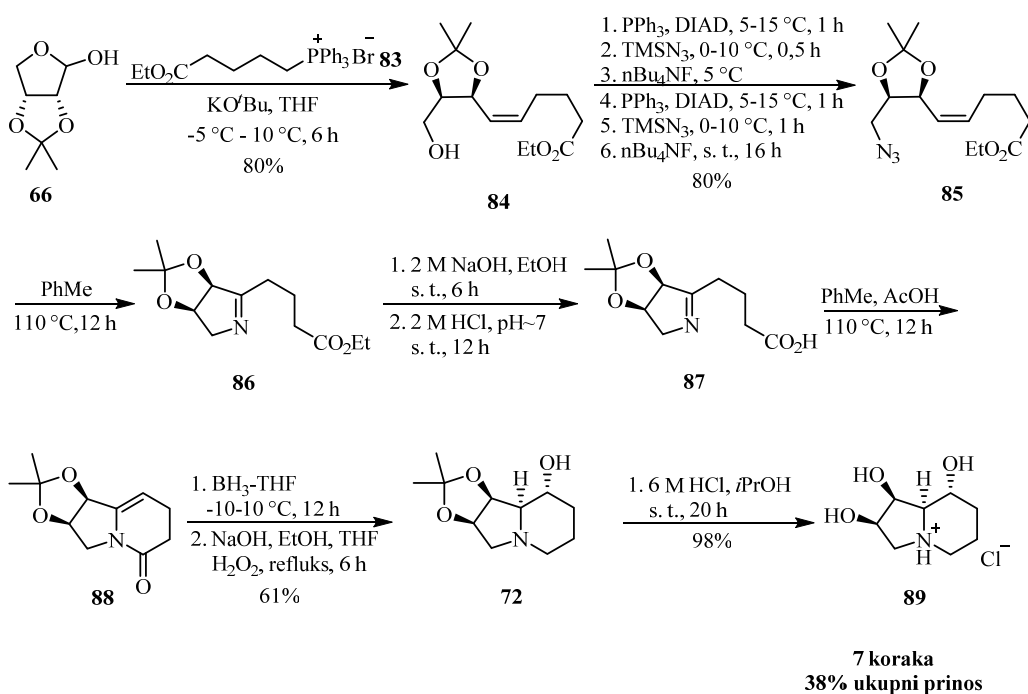


Shema 11

Sinteza započinje *Horner-Wadsworth-Emmons*-ovom reakcijom 4-brombutanala **74** sa fosforanom dobijenim *in situ* iz fosfonata **73**, nakon čega je tako dobijeni α,β -nezasićeni estar **75** preveden u alilni alkohol **76** redukcijom sa DIBAL-H. *Sharpless*-ova asimetrična epoksidacija alilnog alkohola iskorišćena je za uvođenje 2 stereocentra, pri čemu je dobijen epoksi-alkohol **77** sa visokom enantioselektivnošću (92% ee). Oksidacijom epoksi-alkohola **77** dobijen je epoksi-aldehid **78**, ključni intermedijer za stereoselektivno α -hidroksialilovanje. Najpre u reakciji (*S,S*)-boronata **79** sa aldehydom **78** nastaje silanol **80**, uz visoku diastereoselektivnost (*dr* 9:1), a konačni proizvod α -hidroksialilovanja, *anti*-epoksidiol **81**, dobijen je nakon protodesililovanja i oksidacije, izvedenim u „jednom balonu“. *Anti*-epoksidiol **81** je preveden u acetamid kiselokatalizovanom transacetalizacijom, a zatim je ozonolizom generisan aldehyd **82**. Reduktivnim aminovanjem aldehyda **82** nastaje amin, koji spontano ciklizuje,

formirajući indolizidinski prsten, pri čemu je dobijen acetonid svainsonina **72**. Na kraju, kiselo-katalizovanom hidrolizom acetonida i propuštanjem tako dobijene amonijum-soli kroz jonoizmenjivačku smolu dobijen je svainsonin **55**. Ova enantioselektivna sinteza je urađena u 11 sintetičkih koraka sa ukupnim prinosom od 16%.

Sharma-ova totalna sinteza^{26af} svainsonina predstavlja jednu od najkraćih i najefikasnijih sinteza urađenih na kilogramskoj skali (*Shema 12*). Zapravo, ova sinteza je na višoj skali optimizovana sinteza istraživačke grupe profesora *Cha-oa*.^{26k} Indolizidinski skelet je formiran intramolekulskom 1,3-dipolarnom cikloadicijom i *N*-acilovanjem, pri čemu dva stereocentra potiču iz hiralnog prekursora, a preostala dva stereocentra uvedena su stereoselektivnim hidroborovanjem-oksidacijom.



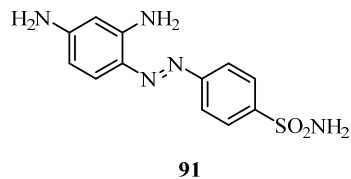
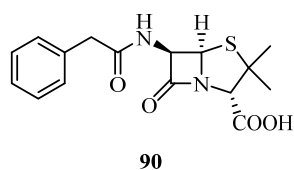
Shema 12

2,3-*O*-izopropiliden-*D*-eritroza **66** je *Wittig*-ovom reakcijom selektivno prevedena u *Z*-alkenol **84**, pri čemu je kao baza korišćen kalijum-*terc*-butoksid.^{26k} Ključni intermedijer u ovoj sintezi je azid **85**, dobijen *Mitsunobu*-reakcijom pomoću trifenilfosfina, diizopropil-azodikarboksilata i trimetilsilil-azida. Prilikom izvođenja ove transformacije, primećeno je formiranje TMS-zaštićenog alkohola, pa je neophodno bilo dodavati reagense u dve porcije, između kojih je dodat tetrabutilamonijum-fluorid, kako

bi se deprotektovao *in situ* nastali silanol. Azid **85** je potom intramolekulskom 1,3-dipolarnom cikloadicijom preveden u iminoestar **86**, čijom hidrolizom u baznim uslovima nastaje iminokiselina **87**. Nakon *N*-acilovanja dobijen je laktam **88**, koji je tretiran boranom, pri čemu se istovremeno vrši redukcija amidne grupe do amina i hidroborovanje dvostruke veze. Na kraju, kiselo-katalizovanom deprotekcijom acetala, aminoalkohol **72** je preveden u hidrohlorid svainsonina **89**. Ukupan prinos u ovoj sintezi je 38%, dok su četiri (od ukupno sedam) faze izvedene bez hromatografskog prečišćavanja.

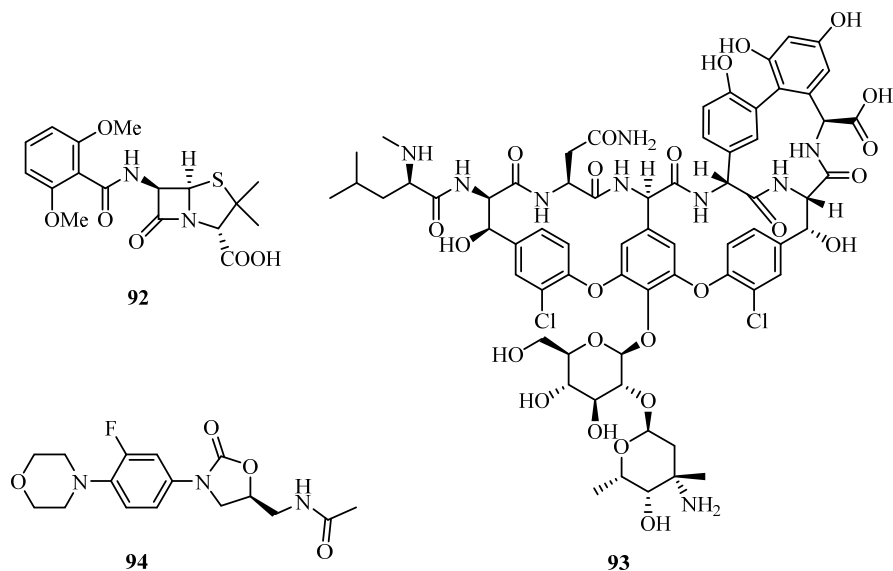
2.5. Antibiotici novijeg datuma

Ljudi i druga živa bića služe kao domaćini različitim mikroorganizmima, kao što su virusi, bakterije, gljive i protozoe. Bakterijske infekcije su specifične i razlikuju se od infekcija ostalim mikroorganizmima. One mogu da budu nepatogene i korisne ljudskom organizmu, ili pak mogu biti patogene i da ugrožavaju zdravlje domaćina. Jedna od takvih veoma opasnih bakterija za ljudski organizam je *Mycobacterium tuberculosis*, koja je samo tokom XX veka izazvala smrt skoro 100 miliona ljudi.²⁹ Postoji i veći broj drugih, za ljude smrtonosnih bakterijskih infekcija, od kojih su za čovečanstvo najpogubnije bile kuga, lepra, pneumonija, sifilis i tetanus. Mali molekuli koji ubijaju ili sprečavaju rast bakterija nazivaju se antibiotici i na njihovoj identifikaciji i razvoju radi veliki broj istraživača.^{37f} Primena prvih antibiotika beleži se krajem XIX i početkom XX veka. Penicilin G **90** je jedan od najviše primenjivanih antibiotika, koji je otkriven krajem XIX veka, ali je njegova terapijska primena počela tridesetak godina kasnije.³⁰ *Alexander Fleming* je slučajnim otkrićem 1929. godine pokazao da je ovaj antibiotik aktivan protiv bakterijskih infekcija izazvanih bakterijama *Staphylococci* i *Sterptococci*. Penicilin je izolovan u čistom obliku tek sredinom XX veka i nazvan je Pencilin G **90**, a masovno je primenjivan za lečenje vojnika tokom Drugog Svetskog rata. Prontosil **91** je prvi korišćen antibakterijski agens u modernoj medicini, koji je sintetisan u istraživačkim laboratorijama *Bayer-a* (*Slika 7*).



Slika 7

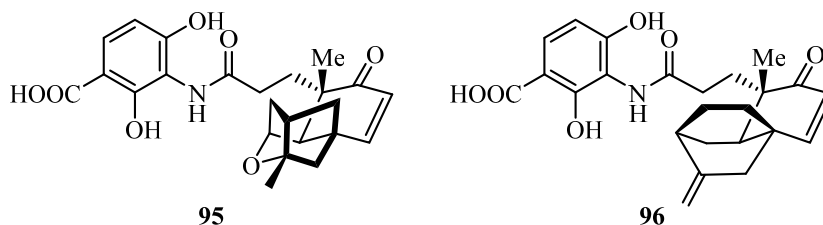
Do danas je razvijen veliki broj antibiotika, međutim nijedan od njih ne deluje na sve bakterijske sojeve. Jedna od uobičajenih podela antibiotika zasniva se na njihovom dejstvu protiv Gram-pozitivnih ili Gram-negativnih bakterija. Glavni problem nije nemogućnost razvoja univerzalnog antibiotika, već razvijanje rezistentnosti bakterija na antibiotike. Rezistentnost se javlja kao posledica mutacije DNK bakterija, pri čemu se formira odbrambeni mehanizam protiv određenog antibiotika. Glavni razlog pojave rezistentnosti bakterija na antibiotike je nepravilna ili prekomerna upotreba antibiotika. Jedna od takvih bakterija, koja je razvila rezistentnost na skoro sve poznate antibiotike je *Staphylococcus aureus*. Ova bakterija je postala rezistentna na Penicilin G posle samo 4 godine upotrebe ovog antibiotika. Zatim su se primenjivali meticilin **92** i vankomicin **93** na koje je ova bakterija takođe vremenom postala rezistentna. Trenutno se u borbi protiv ove vrste bakterija primenjuje linezolid **94** (Slika 8).³¹



Slika 8

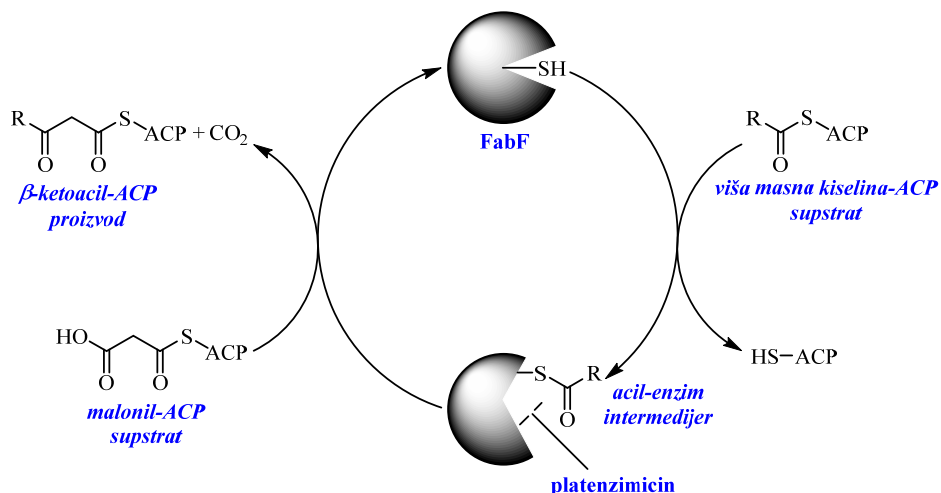
Većina antibiotika koja se koristila sredinom XX veka sada uglavnom više nije u upotrebi, jer je veliki broj bakterija razvio rezistentost na njih. Trenutno se koriste njihovi analozi, dok se istovremeno radi i na pronalasku potpuno novih antibiotika. Većina klasa antibiotika inhibiraju sintezu ćelijskog zida, sintezu proteina ili sintezu nukleinskih kiselina kod bakterija.³² Takođe, biosinteza masnih kiselina kod bakterija se znatno razlikuje od biosinteze masnih kiselina kod ljudi, pa se ova razlika može iskoristiti za dizajn novih antibiotika, koji bi bili inhibitori enzima uključenih u ovaj metabolički put.³³

Pod vođstvom *Wang*-a, farmaceutska kompanija *Merck* otkrila je novu klasu antibiotika izolovanih iz bakterije *Streptomyces platensis*. Izolovani prirodni proizvod i potencijalni antibiotik nazvan je platenzimicin **95** i pokazao se veoma efikasnim u borbi protiv soja bakterije *Staphylococcus aureus* otpornog na meticilin, i bakterijskih sojeva *Enterococcus sp* i *Escherichia coli* otpornih na vankomicin.³⁴ Na osnovu prethodno objavljenih rezultata, vrlo brzo je izolovan još jedan prirodni proizvod koji ima slične *in vivo* osobine kao platenzimicin. Ovaj molekul je izolovan iz bakterijskog soja *Streptomyces platensis* MA7339 i nazvan je platenzin **96** (Slika 9).³⁵



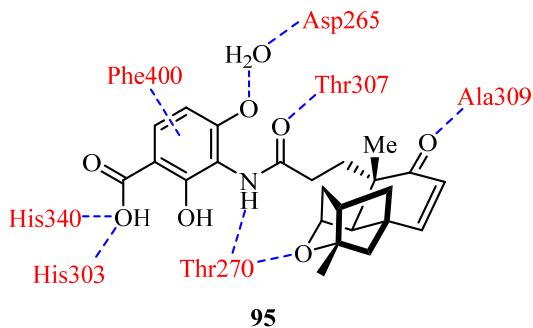
Slika 9

Platenzimicin selektivno inhibira β -ketoacil-ACP sintazu II (FabF), koja u svom aktivnom mestu ima cisteinski ostatak. FabF prilikom vezivanja acil-ostatka menja svoju konformaciju i u tom trenutku, kada nastaje veoma reaktivni acil-enzimski intermedijer, platenzimicin ulazi u aktivno mesto i inhibira enzim (Shema 13). Platenzimicin inhibira adiciju malonil-ACP supstrata na acil-enzimskom intermedijeru, nakon čega bi uz dekarboksilaciju nastao β -ketoacil-ACP proizvod.



Shema 13

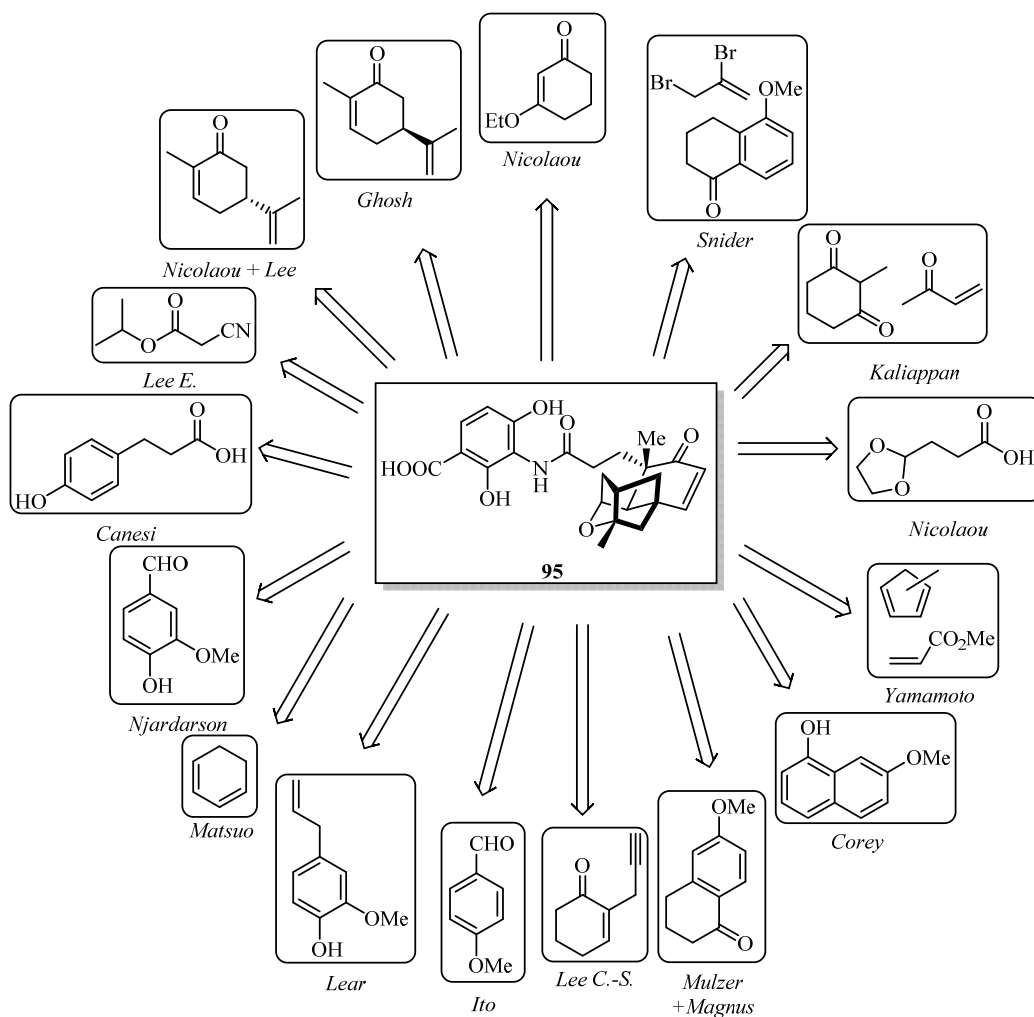
Kristalografskom analizom kompleksa mutiranog enzima *E. coli* FabF (C163Q) sa platenzimicinom pokazano je da platenzimicin ima veoma visok afinitet prema ovom tipu enzima (Slika 10).^{34a} U aktivnom mestu ovog enzima, karboksilna kiselina gradi dvostruku vodoničnu vezu sa histidinskim ostacima (His-340 i His-303), čija je pretpostavljena uloga da omogućće dekarboksilaciju i stabilizuju negativnu šaržu u katalitičkom ciklusu. Takođe, fenilalaninski ostatak (Phe-400) vezuje se preko jakih π -stacking interakcija za benzenov prsten bočnog niza. Tetraciklični deo platenzimicina predstavlja lipofilni deo molekula, koji se preko *van der Waals*-ovih međumolekulskih sila i vodoničnih veza vezuje za treoninski (Thr-270) i alanilni ostatak (Ala-309) u aktivnom mestu enzima FabF.³⁶



Slika 10

2.6. Sintetičke studije i totalne sinteze platenzimidina

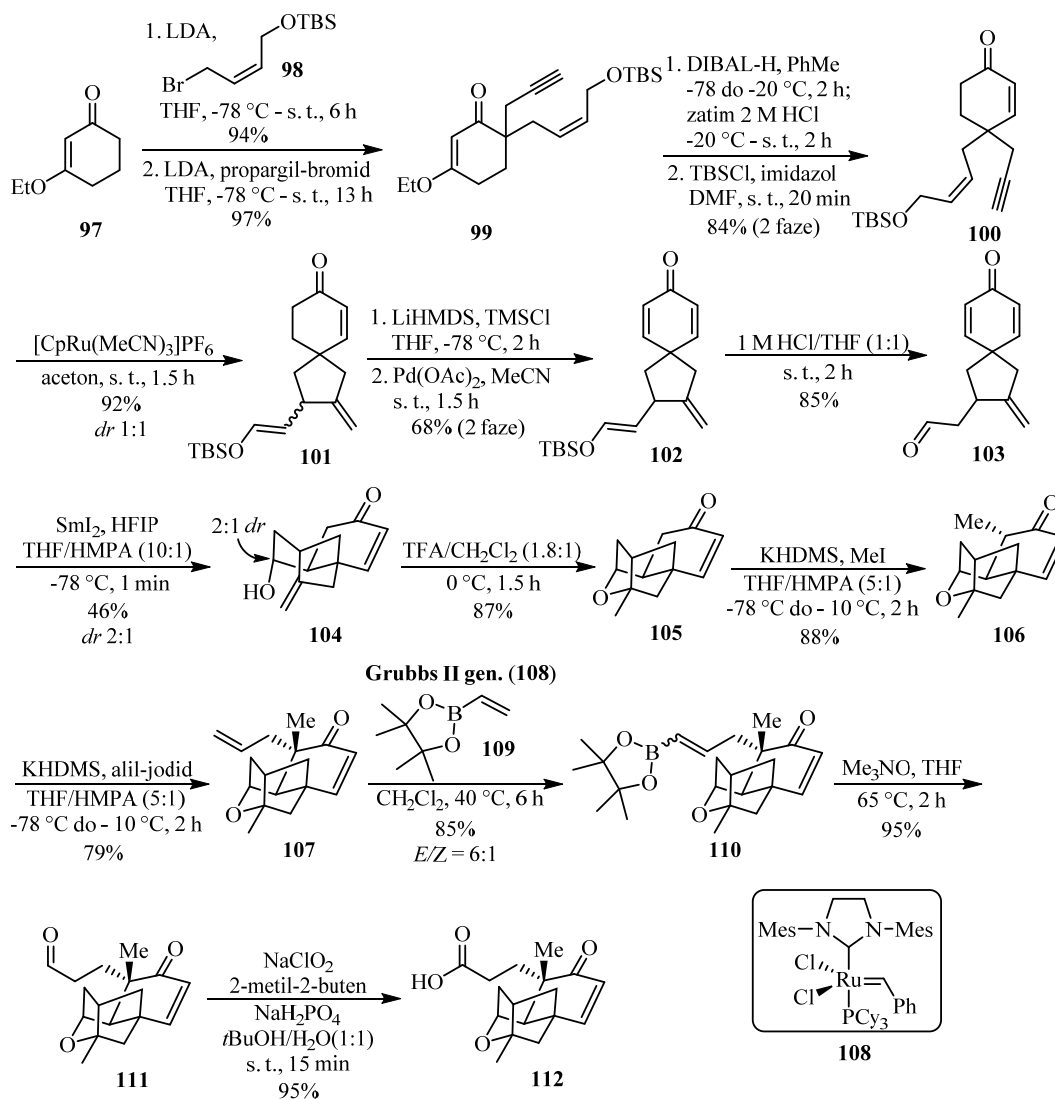
Platenzimidin **95** je mali molekul, specifične i kompleksne strukture, a sastoji se od osnovnog oksatetracikličnog fragmenta (jezgra) i bočnog niza (3-amino-2,4-dihidroksibenzoeve kiseline). Sinteza oksatetracikličnog jezgra platenzimidina (koji sadrži šest stereocentara i tri kvaternerna ugljenikova atoma) je interesantan, prilično zahtevan i izazovan zadatak, pa se i većina totalnih sinteza upravo razlikuje u načinu njegovog formiranja (*Shema 14*).^{37,38,39,40}



Shema 14

Do danas je objavljeno osamnaest enantioselektivnih sinteza platenzimidina, od čega su u četrnaest korišćeni ahiralni prekursori, a u četiri sinteze polazi se od hiralnih jedinjenja. Takođe, publikovano je i jedanaest racemskih sinteza platenzimidina.

Istraživačka grupa profesora *Nicolaou-a* publikovala je prvu totalnu sintezu platenzimidina **95** samo četiri meseca nakon objavljivanja strukture ovog potencijalnog antibiotika.^{39a} Ova racemska sinteza kao ključne korake obuhvata intramolekulsku eterifikaciju, radikalsku ciklizaciju i cikloizomerizaciju (*Shema 15*).

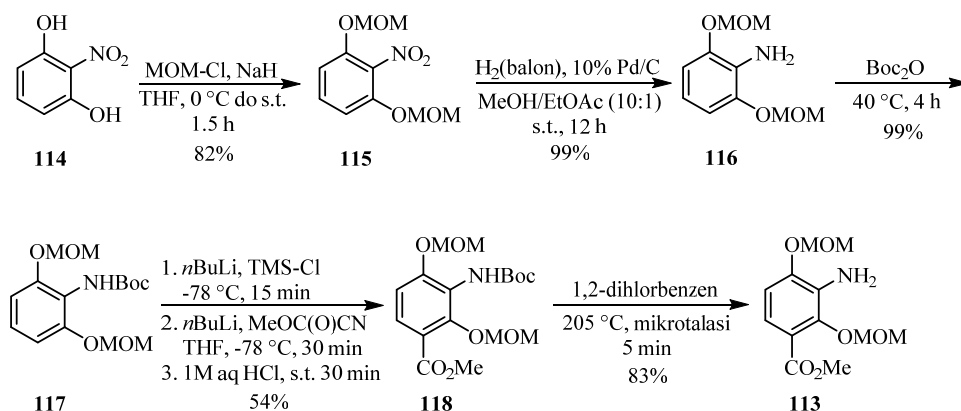


Shema 15

Sinteza započinje dvostrukim alkilovanjem enona **97**, pri čemu je dobijen dieninon **99**, koji redukcijom pomoću DIBAL-H, kiselom hidrolizom i ponovnim sililovanjem daje prvi ključni proizvod **100**. Cikloizomerizacijom dieninona **100** pomoću *Trost*-ovog rutenijumskog katalizatora dobijena je diastereoizomerna smesa spiro-jedinjenja **101** u odnosu 1:1. Oksidacijom *Seagusa* tipa, oba izomera transformirana su u *bis*-enon **102**,

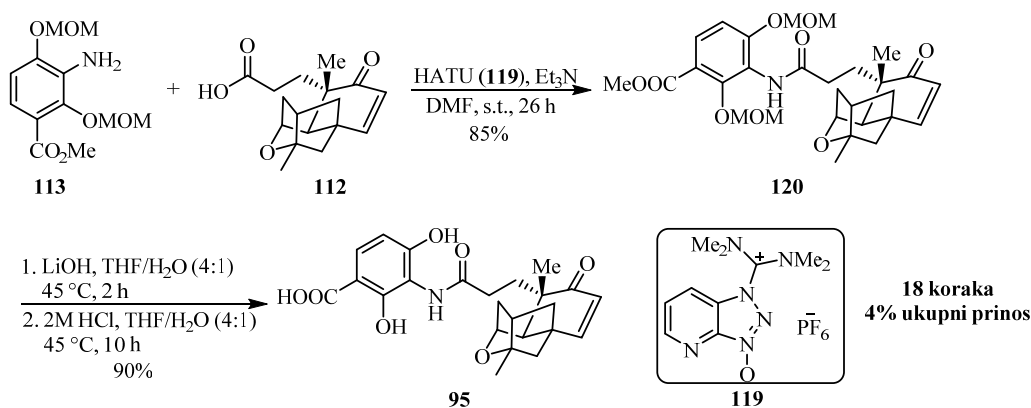
koji je zatim podvrgnut kiseljoj hidrolizi, pri čemu je dobijen aldehid **103** – drugi ključni intermedijer u ovoj sintezi. Radikalskom ciklizacijom aldehida **103** pomoću samarijum(II)-jodida, dobijen je triciklični sekundarni alkohol kao smesa diastereoizomera **104**, u odnosu 2:1. Kiselo katalizovanom intramolekulskom eterifikacijom nastaje enon **105**, intermedijer u velikom broju kasnije opisanih formalnih sinteza platenzicimina. Dvostrukim alkilovanjem enona **105**, stereoselektivno je najpre uvedena metil-grupa (**106**), a zatim i alil-grupa (**107**). Molekulskim modelovanjem pokazano je da triciklični deo molekula u enolatnom obliku sterno štiti enonski prsten sa gornje strane, što nameće dati redosled alkilovanja. Terminalni alken **107** je ukrštenom olefinskom metatezom sa vinil-pinakol-boronom **108** preveden u smesu *E* i *Z*-izomera vinil-boronata **110**, koji su primenom blagog oksidacionog sredstva (trimetilamin-*N*-oksida) transformisani u aldehid **111**. *Pinnick*-ovom oksidacijom aldehida **111** dobijena je karboksilna kiselina **112**, koja je reakcioni partner za kuplovanje sa zaštićenim bočnim nizom **113**.

Sinteza bočnog niza^{39a} **113** (*Shema 16*) počinje iz 2-nitrorezorcinola **114**, zaštitom obe hidroksilne grupe, pri čemu nastaje *bis*-MOM etar **115**. Katalitičkom hidrogenizacijom ovo jedinjenje je prevedeno u anilin **116**, a zatim je slobodna amino-grupa zaštićena u obliku *tert*-butil-karbamata (**117**). Jedinjenje **117** je karboksimetilovano (**118**) tako što je prvo *in situ* sililovan karbamat (*n*BuLi, TMSCl), a zatim je aromatično jezgro deprotonovano i reakciona sekvenca je završena dodatkom metil-cijanoformijata. Na kraju je zaštićeni bočni niz **113** dobijen termičkim uklanjanjem Boc-grupe pomoću mikrotalasa.



Shema 16

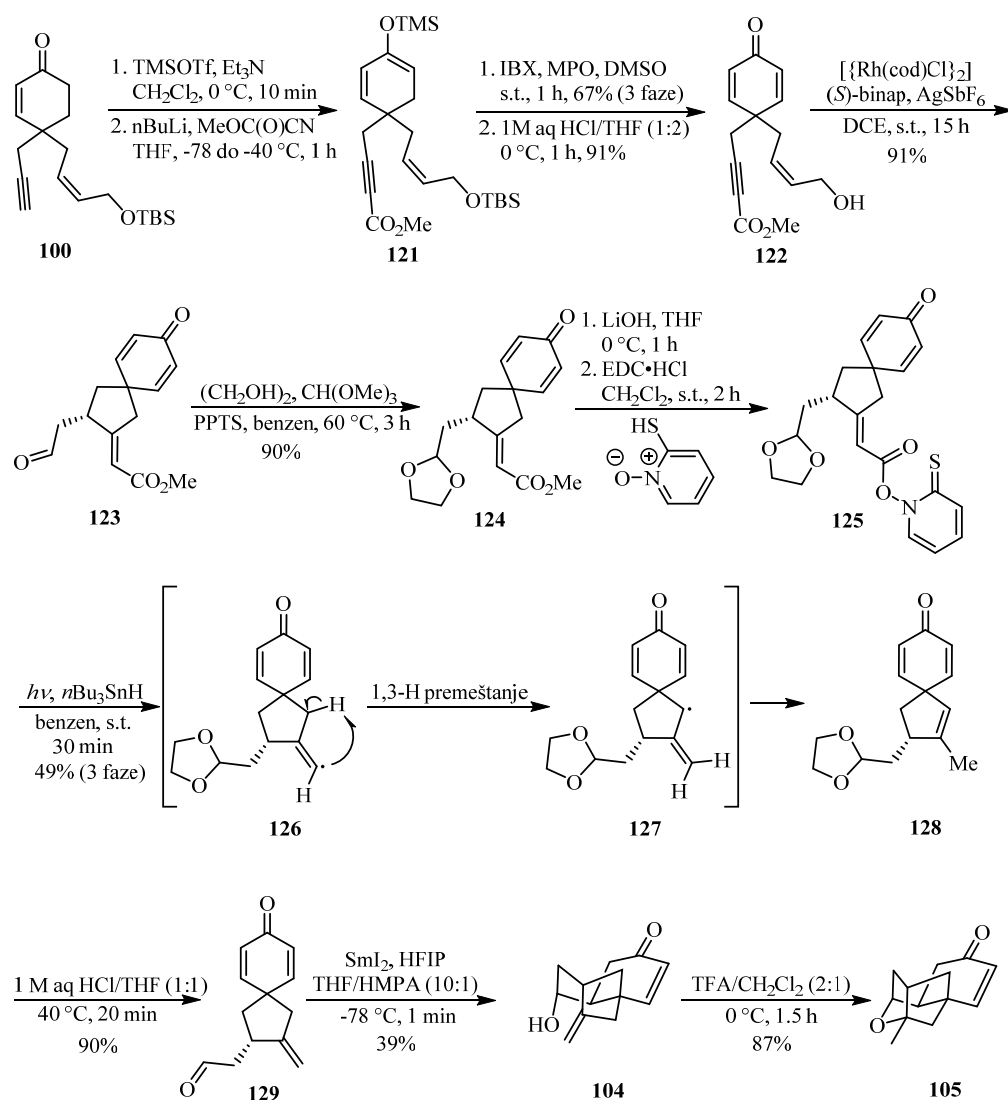
Totalna sinteza (\pm)-platenzimidina **95** je kompletirana kuplovanjem karboksilne kiseline **112** sa bočnim nizom **113** u prisustvu HATU, koje je praćeno baznom deprotekcijom MOM-etara i kiselom hidrolizom metil-estra. Totalna racemska sinteza platenzimidina izvedena je u 18 sintetičkih koraka, u ukupnom prinosu od 4%. Ova sinteza je veoma bitna, jer osim toga što je prva totalna sinteza platenzimidina, predstavlja temelj i oslonac skoro svih budućih sinteza u kojima je ciljni molekul tetraciklično jedinjenje **105** (*Shema 17*).



Shema 17

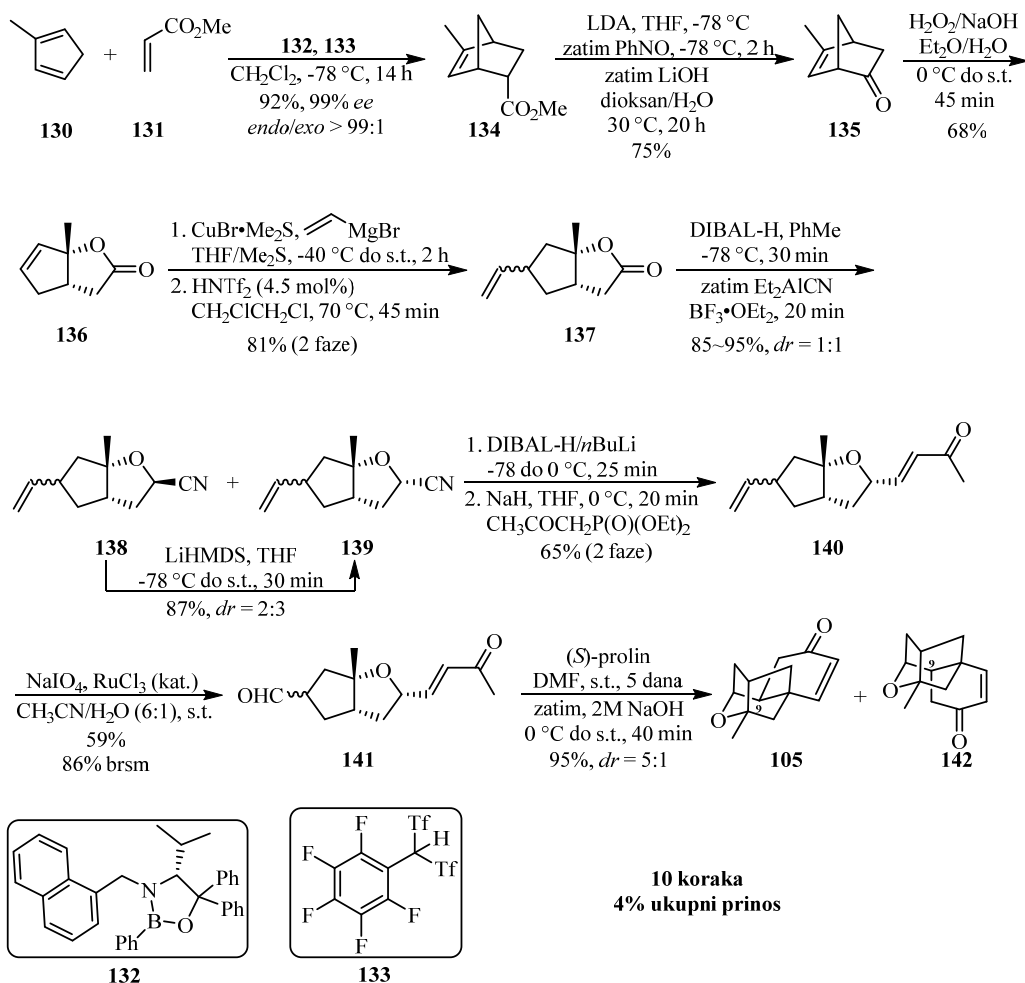
U drugoj generaciji ove sinteze, platenzimidin je dobijen enantioselektivno (*Shema 18*).^{39d} Kako nije bilo moguće izvesti asimetričnu spirociklizaciju na terminalnom alkinu, dieninon **100**, intermedijer iz prve racemske sinteze, je karbetoksimetilovan *Mander*-ovim reagensom, uz prethodnu zaštitu keto-grupe. Tako dobijeni silil-enol-etar **121** je oksidovan pomoću IBX do *bis*-enona, koji je nakon uklanjanja TBS grupe preveden u alilni alkohol **122** – ključni intermedijer za asimetričnu spirociklizaciju. Ciklizacija supstrata **122** je urađena u prisustvu rodijumovog katalizatora, (*S*)-BINAP-a i srebro(I)-heksafluoroantimonata, pri čemu je nastao spirociklični aldehid **123**. Aldehidna grupa je zaštićena u obliku acetala, a zatim je transesterifikacijom nagrađen *Barton*-ov estar **125** – drugi ključni intermedijer u ovoj sintezi. Ozračivanjem vidljivom svetlošću, u prisustvu tributilkalaj-hidrida, došlo je do dekarboksilacije *Barton*-ovog estra, praćene 1,3-radikaliskim premeštanjem vodonika, pri čemu je nastao višesupstituisani alken **128**. Kiselom deprotekcijom acetala **128** dobijen je aldehid **129**, a zatim je radikalskom ciklizacijom pomoću samarijum(II)-jodida formiran triciklični sekundarni alkohol **104**. Formalna sinteza je završena dobijanjem tetracikličnog enona

105, što je urađeno na isti način kao i u racemskoj sintezi, tj. kiselo-katalizovanom intramolekulskom eterifikacijom.



Shema 18

Prvu enantioselektivnu sintezu objavio je *Yamamoto*,^{39f} a ključne reakcije u ovoj formalnoj sintezi platenzimidina su asimetrična *Diels-Alder*-ova reakcija i intramolekulska organokatalizovana *Robinson*-ova anelacija (Shema 19).

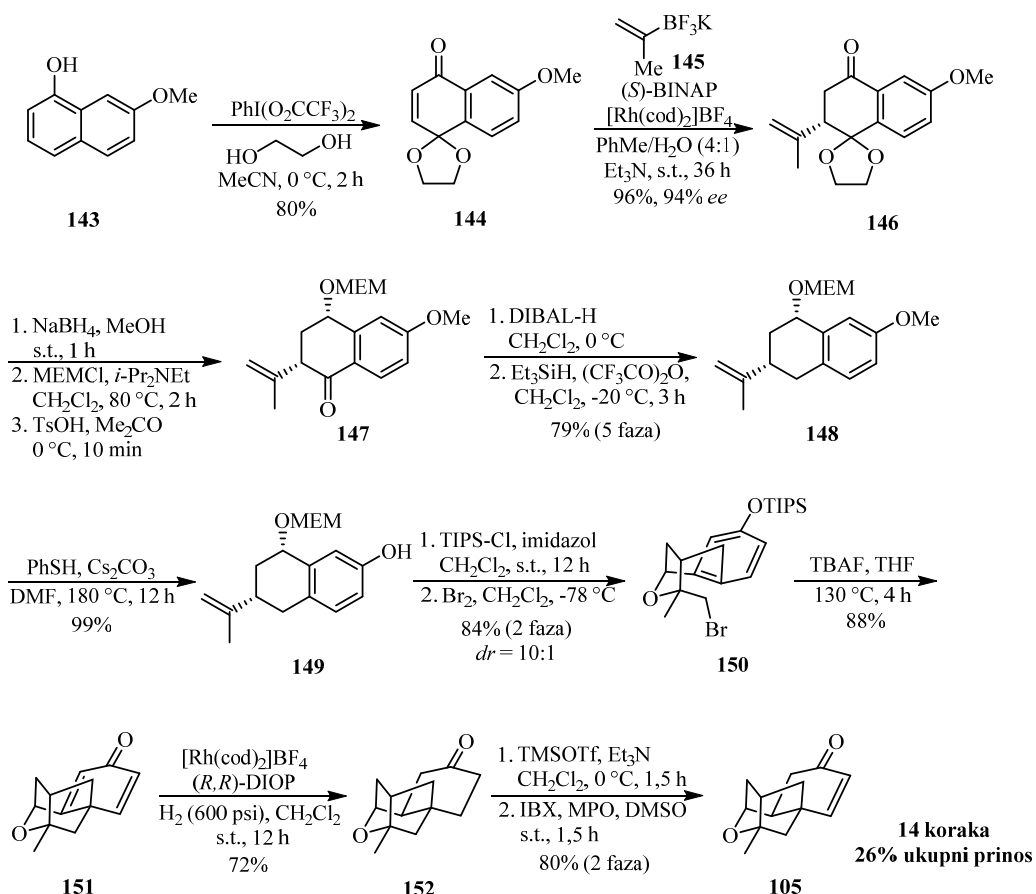


Shema 19

Asimetrična *Diels–Alder*-ova reakcija između metil-ciklopentadiena **130** i metil-akrilata **131**, katalizovana hiralnom *Lewis*-ovom kiselinom **132** i potpomognuta *Brønsted*-ovom kiselinom **133**, daje cikloadukt **134**, sa visokom regio-, diastereo- i enantioselektivnošću. Jedinjenje **134** je transformisano u norbornenski keton **135** pomoću *N*-nitrozoaldolne reakcije, praćene oksidativnom dekarboksilacijom u reakcionim uslovima izvedenim u „jednom balonu“. *Bayer-Villiger*-ovom oksidacijom dobijeni lakton **136** je tretiran vinil-kupratom, pri čemu inicijalno nastaje karboksilna kiselina, koja u kiselim uslovima laktonizuje u vinil-lakton **137**. Redukcijom laktona i zatim cijanovanjem katalizovanom *Lewis*-ovom kiselinom nastaje smesa nitril **138** i **139** u odnosu 1:1, pri čemu je neželjeni izomer **138** delimično izomerizovan u baznim uslovima u željeni nitril **139**. Nitril **139** je redukovan pomoću DIBAL-H/*n*BuLi do

aldehida, koji je odmah *Horner–Wadsworth–Emmons*-ovom reakcijom preveden u enon **140**. Terminalna dvostruka veza je hemoselektivno fragmentovana pomoću rutenijum-tetroksida, pri čemu je dobijen aldehid **141**. Poslednji korak u formalnoj sintezi platenzimidina je *Robinson*-ova anelacija, urađena u uslovima organokatalizovane *Michael*-ove adicije katalizovane (*S*)-prolinom, praćene aldolnom kondenzacijom, pri čemu je dobijena smesa izomera na C₉-atomu tetracikličnih jedinjenja **105** i **142**, u odnosu 5:1. Ova formalna sinteza je urađena u 10 sintetičkih koraka, sa ukupnim prinosom od 4%.

Corey-jeva^{39g} sinteza platenzimidina je jedna od efikasnijih enantioselektivnih sinteza ovog molekula, a kao ključne reakcije korišćene su enantioselektivna 1,4-adicija i diastereoselektivna redukcija dienona (*Shema 20*).



Shema 20

Polazno jedinjenje u ovoj sintezi je 7-metoksi-1-naftol **143**, koje je oksidativnom ketalizacijom prevedeno u enon **144**. Enantioselektivnom konjugovanom adicijom kalijum-2-propenil-trifluoroborata **145** na enon **144**, u prisustvu hiralnog rodijum-BINAP katalizatora, dobijen je keton **146**, sa enantioselektivnošću od čak 94% *ee*. Redukcijom keto-grupe u jedinjenju **146** dobijen je odgovarajući alkohol, koji je zaštićen u formi MEM-etra. Nakon kisele hidrolize ketala, keton **147** je redukovano u *cis*-tetralin. Baznim demetilovanjem metoksi-grupe dobijen je fenol **149**, koji je zatim sililovan i diastereoselektivno ciklizovan u brometar **150** (*dr* > 10:1). Pod dejstvom TBAF dolazi do deprotekcije silil-etra **150**, praćene ciklizacijom, uz formiranje tetracikličnog skeleta (**151**). Dienon **151** je diastereoselektivno hidrogenizovan do ketona **152**, pomoću hiralnog rodijumovog katalizatora. Iz ketona **152** dobijen je tetraciklični enon **105**, oksidacijom intermedijernog silil-enol-etra pomoću IBX-a. Ova formalna sinteza platenzimidina, tj. ključnog *Nicolaou*-ovog intermedijera **105**, urađena je u 14 sintetičkih koraka, sa ukupnim prinosom od 26%, što je čini najefikasnijom formalnom enantioselektivnom sintezom.

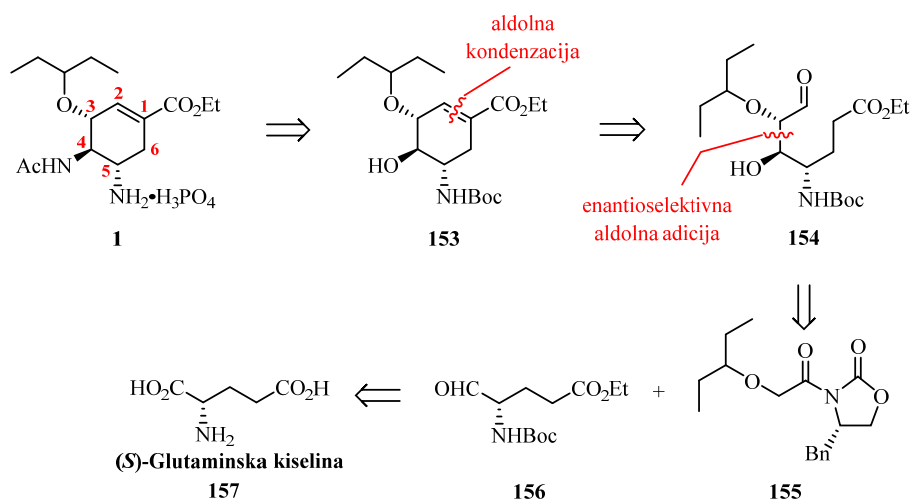
3. Naši radovi

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj novih, enantioselektivnih sinteza tri molekula od značaja za biologiju i medicinu: oseltamivir-fosfata (Tamiflu[®]), svainsonina i platenzimidina. Retrosintetičkom analizom ciljnih molekula planirano je da se u sintezama oseltamivir-fosfata i platenzimidina, kao polazna jedinjenja, koriste jeftini, komercijalno dostupni hiralni prirodni proizvodi: (*S*)-glutaminska kiselina, odnosno (*S*)-piroglutaminska kiselina i (*S*)-metil-laktat. S druge strane, planirano je da se sinteza svainsonina ostvari iz ahiralnih prekursora.

3.1. Sinteze oseltamivir-fosfata

Jedan od ciljnih molekula u okviru ove doktorske disertacije bio je oseltamivir-fosfat, za koji su osmišljene dve enantioselektivne sinteze, čija je zajednička crta to što se kao polazna jedinjenja koriste hiralne aminokiseline, dostupne u velikim količinama iz prirode: (*S*)-glutaminska kiselina i (*S*)-piroglutaminska kiselina.

3.1.1. Prva formalna sinteza oseltamivir-fosfata



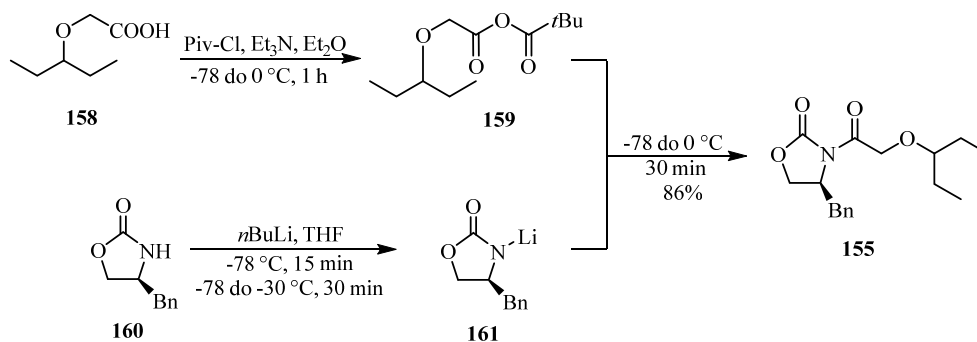
Shema 21

Prvi planirani pristup sintezi oseltamivir-fosfata zasnovan je na primeni aldolne reakcije, kao ključne transformacije za stereoselektivno formiranje dva od tri

stereocentra, što je pristup koji prethodno nije korišćen u sintezi ovog molekula. Ciljni molekul u našoj formalnoj sintezi je jedinjenje **153** (*Shema 21*), intermedijer u dve ranije sinteze oseltamivira,^{4i,y} koji sadrži tetrasupstituisani cikloheksenski prsten sa odgovarajućom apsolutnom konfiguracijom sva tri stereocentra. Potpuno funkcionalizovani cikloheksenski prsten bi bio dobijen aldolnom kondenzacijom estar-aldehida **154**. Ovaj prekursor bi bio sintetisan enantioselektivnom aldolnom adicijom borovog enolata oksazolidinona **155** na optički čist aldehyd **156**. U aldolnom proizvodu **154** očekuje se *syn*-relativna stereochemija supstituenata na atomima C-3 i C-4, kao rezultat reagensom kontrolisane aldolne reakcije. Sa druge strane, stereochemija ugljenika C-5 vodi poreklo iz aldehyda **156**, koji se može dobiti u nekoliko faza iz prirodne (*S*)-glutaminske kiseline.

3.1.2. Sinteza oseltamivir-fosfata iz (*S*)-glutaminske kiseline

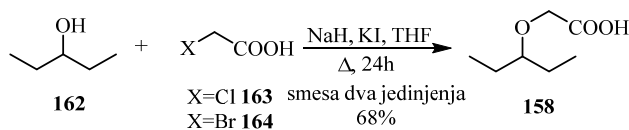
Shodno prethodno opisanoj retrosintetičkoj analizi, prva faza u sintezi oseltamivir-fosfata je stereoselektivna aldolna adicija borovog enolata i dobijanje *syn*-aldola *Evans*-ovom oksazolidinonskom metodologijom (*Shema 22*).⁴¹ Kao jedan od reaktanata korišćen je oksazolidinon **155**, dobijen acilovanjem oksazolidinona **160** mešovitim anhidridom **159**, *in situ* nagrađenim iz 3-pentiloksi-sirćetne kiseline **158**.



Shema 22

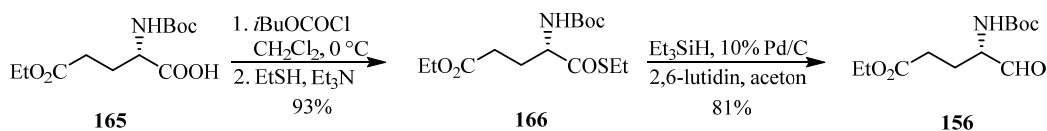
Prvobitno, sinteza 3-pentiloksi-sirćetne kiseline **158** je pokušana reakcijom nukleofilne supstitucije na hlorsirćetnoj kiselini **163**, pomoću alkoksida 3-pentanola **162**, u prisustvu katalitičke količine kalijum-jodida (*Shema 23*).⁴² Kiseline **158** je dobijena u niskom prinosu i u smesi sa još jednom kiselinom nepoznate strukture. Znatno bolji

rezultati dobijeni su korišćenjem bromsircetne kiseline **164**: pri istim eksperimentalnim uslovima dobijena je kiselina **158** u dobrom prinosu i bez primesa drugih jedinjenja.



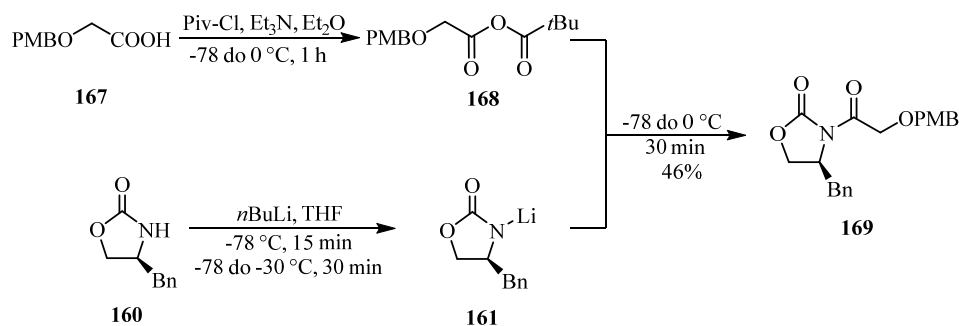
Shema 23

Drugi reakcioni partner za stereoselektivnu aldolnu adiciju, aldehid **156**, dobijen je u dva koraka, polazeći od poznatog derivata (*S*)-glutaminske kiseline **165** (Shema 24).⁴³ Kiselina je najpre prevedena u tioestar **166**, preko *in situ* nagrađenog mešovitog anhidrida, a zatim je tioestar **166** hidrogenolizom transformisan u hiralni aldehid **156**, bez gubitka stereochemijske informacije na veoma epimerizabilnom hiralnom centru.



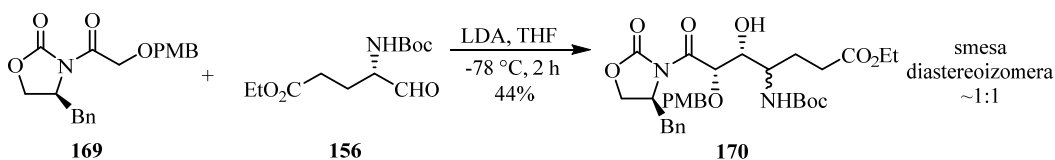
Shema 24

S obzirom na prilično voluminoznu 3-pentiloksi-grupu u oksazolidinonu **155**, kao model jedinjenje paralelno je analognim reakcijama sintetisan i oksazolidinon **169**, koji ima sterno manje zahtevnu 4-metoksibenziloksi-grupu (Shema 25).⁴⁴



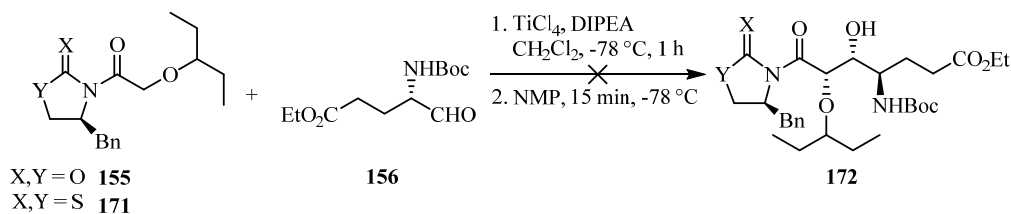
Shema 25

Prvi pokušaj izvođenja stereoselektivne aldolne reakcije oksazolidinona **169** i aldehida **156** urađen je pomoću preformiranog litijumovog α -oksi-enolata, koji je dobijen *in situ* na niskoj temperaturi, uz LDA kao bazu (*Shema 26*). Međutim, ova reakcija je pokazala nizak stepen asimetrične indukcije na našem izabranom sistemu. U ovoj reakciji dobija se smesa diastereoizomera **170** u odnosu $\sim 1:1$, što je najverovatnije posledica epimerizacije na α -ugljenikovom atomu u hiralnom aldehidu **156** pri datim eksperimentalnim uslovima. Iz tog razloga, ovaj pristup sintezi je napušten.



Shema 26

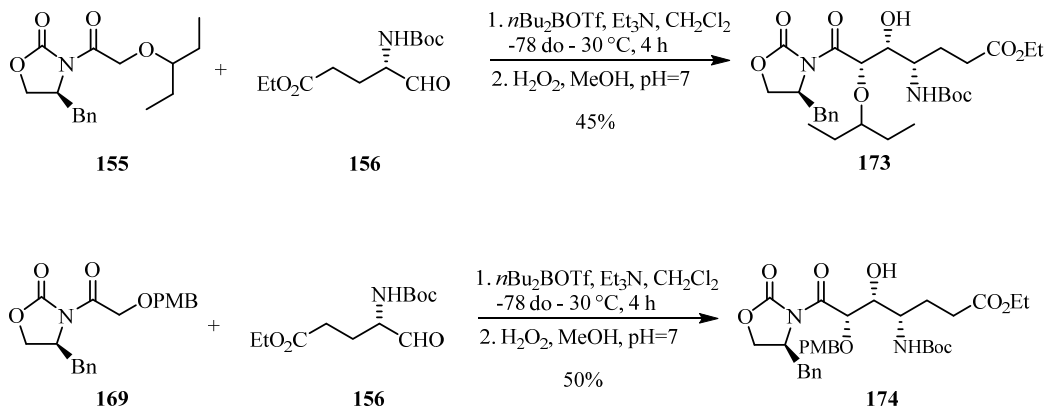
Takođe, ispitana je stereoselektivna aldolna reakcija pomoću manje baznih titanijumovih enolnih anjona, na prekursorima kao što su oksazolidinon **155** i tiazolidintion **171**, ali je u ovim uslovima došlo do dekompozicije aldehida **156** (*Shema 27*).



Shema 27

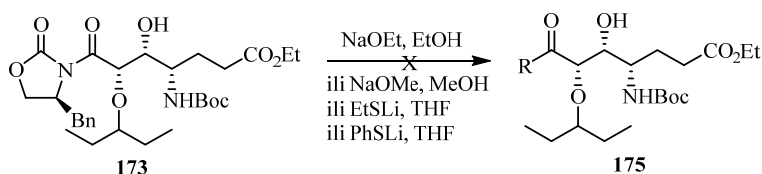
Stereoselektivnom aldolnom reakcijom (*Z*)-borovog enolata oksazolidinona **155**, odnosno **169**, nastalog tretiranjem jedinjenja **155** i **169** di-*n*-butilbor-triflatom, sa hiralnim aldehidom **156**, dobijeni su očekivani *syn*-aldoli **173** i **174**, u solidnom prinosu (*Shema 28*). Reakcija se odvija uz visok stepen asimetrične indukcije sa oba prekursora – u svakom slučaju dobijen je samo jedan izomer. Reakcija je relativno spora i odvijala se na nešto višoj temperaturi (lagano zagrevanje do $-30\text{ }^\circ\text{C}$) i u toku dužeg vremenskog perioda (4 h), nego što su standardni uslovi. Pri optimizovanim uslovima reakcije, aldoli **173** i **174** dobijeni su u prinosima od 45%, odnosno 50%, respektivno. Iz ovoga se može

videti da razlika u veličini α -oksi grupe u oksazolidinonu nije značajno uticala na prinos proizvoda, pa je u daljem toku istraživanja korišćen samo aldol **173**, kod koga nema potrebe za naknadnim uvođenjem 3-pentiloksi-grupe.



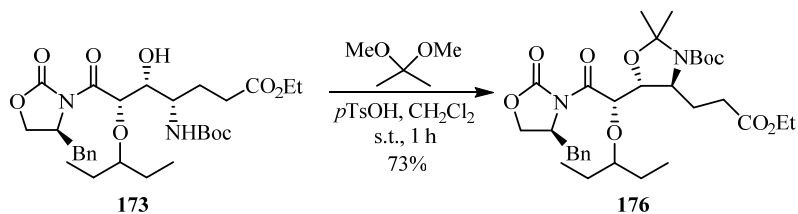
Shema 28

U sledećem koraku bilo je neophodno ukloniti oksazolidinonski dodatak iz aldola **173**. Inicijalni pokušaji uklanjanja *Evans*-ovog oksazolidinona vršeni su standardnim metodama bazne hidrolize, pomoću metoksidnog-, etoksidnog-, etantiolatnog- ili tioenoksidnog- anjona. Pri ovim eksperimentalnim uslovima, dolazilo je do otvaranja oksazolidinonskog prstena, ili do dekompozicije supstrata (Shema 29).



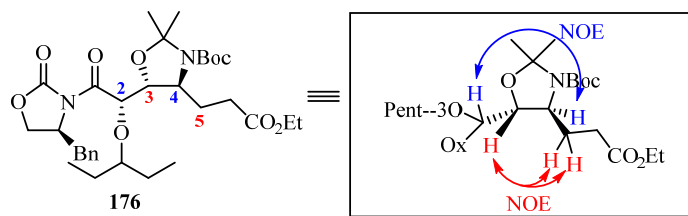
Shema 29

Reduktivno uklanjanje *Evans*-ovog oksazolidinona takođe bi dovelo do nastanka pogodnog proizvoda, te su dalji eksperimentalni pokušaji vođeni u tom smeru. U tom cilju, slobodna sekundarna OH-grupa najpre je morala biti zaštićena, što je izvedeno građenjem aminoacetala **176** (Shema 30).

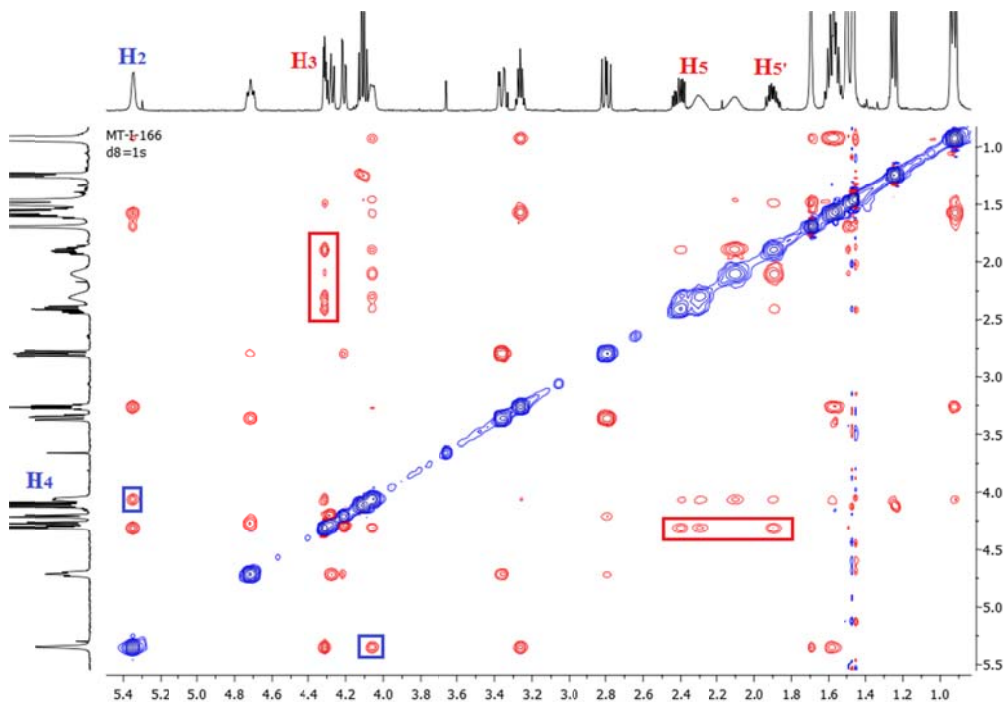


Shema 30

Građenje cikličnog aminoacetala **176** iskorišćeno je za spektroskopsku potvrdu relativnog stereohemijskog odnosa supstituenata u položajima C-3 i C-4. Kao što je ranije navedeno u retrosintetičkoj analizi, stereoselektivno građenje veze C3-C4 jedan je od ključnih koraka u ovoj sintezi. Iz NOESY spektra aminoacetala **176** vidi se korelacija vodonikovog atoma na C-4 atomu (koji potiče iz (*S*)-glutaminske kiseline) i vodonikovog atoma na C-2 (*plava NOE korelacija*). Takođe, vodonikov atom na C-3 atomu pokazuje korelaciju sa dva vodonikova atoma na C-5 atomu (*crvena NOE korelacija*). Postojanje ovih korelacija, kao i nepostojanje korelacija između vodonikovih atoma na C-2 i C-5, direktno ukazuje na to da su dve velike grupe na oksazolidinskom prstenu međusobno u *trans*-položaju (Shema 31 i Slika 11).



Shema 31

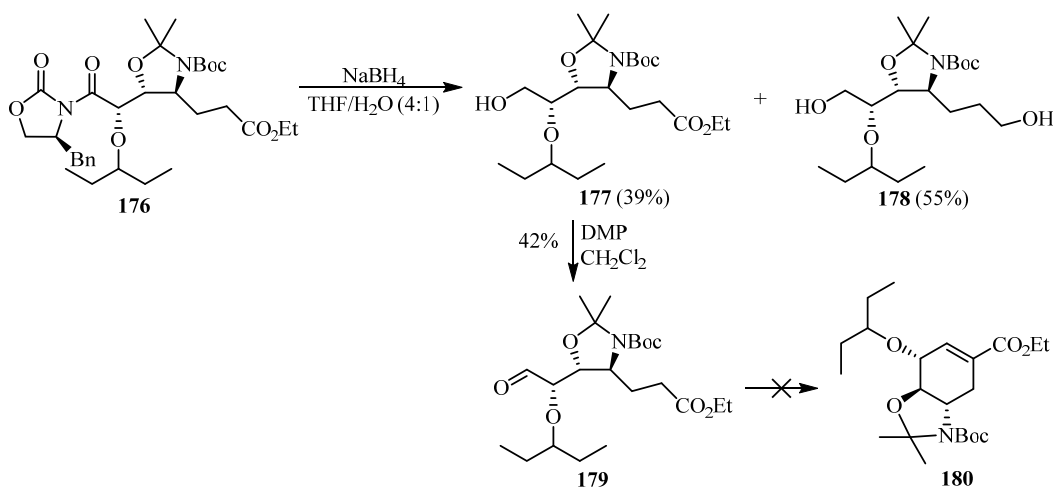


Slika 11

Na ovaj način, određena je apsolutna konfiguracija na C-3 atomu, dok je konfiguracija na C-2 atomu pretpostavljena na osnovu poznate činjenice da svi aldoli, koji nastaju preko preformiranih oksazolidinonskih borovih enolata, nastaju sa *syn* stereohemijom. Takođe, NOESY spektri su snimani i za sve ostale intermedijere do kraja ove formalne sinteze, kako bi se potvrdilo da nije došlo do epimerizacije na nekom od stereocentara u toku pojedinih reakcije.

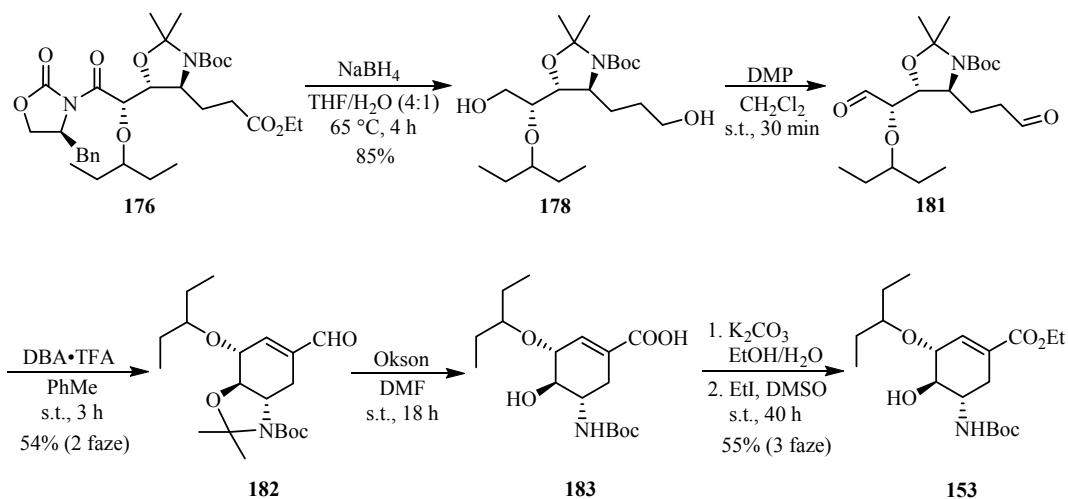
Reduktivno uklanjanje *Evans*-ovog hiralnog oksazolidinonskog dodatka u aminoacetalu **176** najpre je isprobano pomoću natrijum-borhidrida, u smesi tetrahidrofurana i vode. U ovoj reakciji očekivano je da se jedinjenje **176** selektivno prevede u alkohol **177**. Međutim, primećeno je da se pri ovim eksperimentalnim uslovima neaktivirana estarska grupa takođe redukuje, dajući diol **178**, što predstavlja jedan od retkih primera za ovakvu vrstu transformacije. Alkohol **177** je izolovan u zadovoljavajućem prinosu pri navedenim uslovima, ali ovaj korak nije dodatno optimizovan. Nažalost, ciklizacija aldehida **179**, dobijenog oksidacijom alkohola **177**, do željenog cikloheksenskog derivata **180** nije bila moguća (*Shema 32*). Treba napomenuti da u literaturi nije poznata intramolekulska aldolna kondenzacija estera na α -oksi-aldehyde, verovatno zbog toga što

su ovi aldehidi veoma reaktivni, lako enolizuju i epimerizuju, dok enolizacija estara zahteva energičnije eksperimentalne uslove.



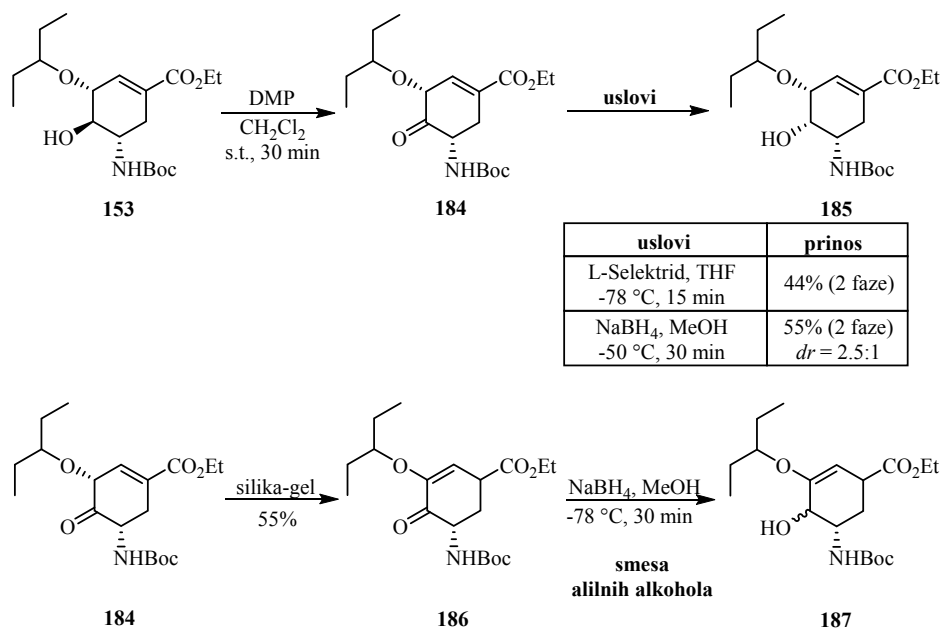
Shema 32

Činjenicom da je u reakciji redukcije jedinjenja **176** dobijen diol **178**, ukazala se mogućnost za ispitivanjem aldolne kondenzacije dialdehida **181**. Ovu transformaciju je najpre razvio *Woodward*,⁴⁵ usavršio je *Corey*,⁴⁶ a *Mandai*^{40,p} ju je prvi primenio u totalnoj sintezi oseltamivir-fosfata, korišćenjem dibenzilamonijum-trifluoroacetata ($\text{DBA}\cdot\text{TFA}$), kao katalizatora. Ključni prekursor za intramolekulsku aldolnu kondenzaciju, dialdehid **181**, dobijen je oksidacijom diola **178** pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana, a u tu svrhu je diol **178** dobijen potpunom redukcijom aminoacetala **176** (Shema 33). Tretiranjem dialdehida **181** katalitičkom količinom $\text{DBA}\cdot\text{TFA}$, regioselektivno je dobijen enal **182**, u dobrom prinosu. Aldehidna grupa je zatim oksidovana oksonom do karboksilne kiseline,⁴⁷ pri čemu je, usled kiselosti reagensa, došlo i do istovremene hidrolize aminoacetala. Esterifikacijom ovako dobijene kiseline **183** dobijen je optički čist estar **153**^{40,p} – ciljani molekul u našoj formalnoj sintezi oseltamivir-fosfata.



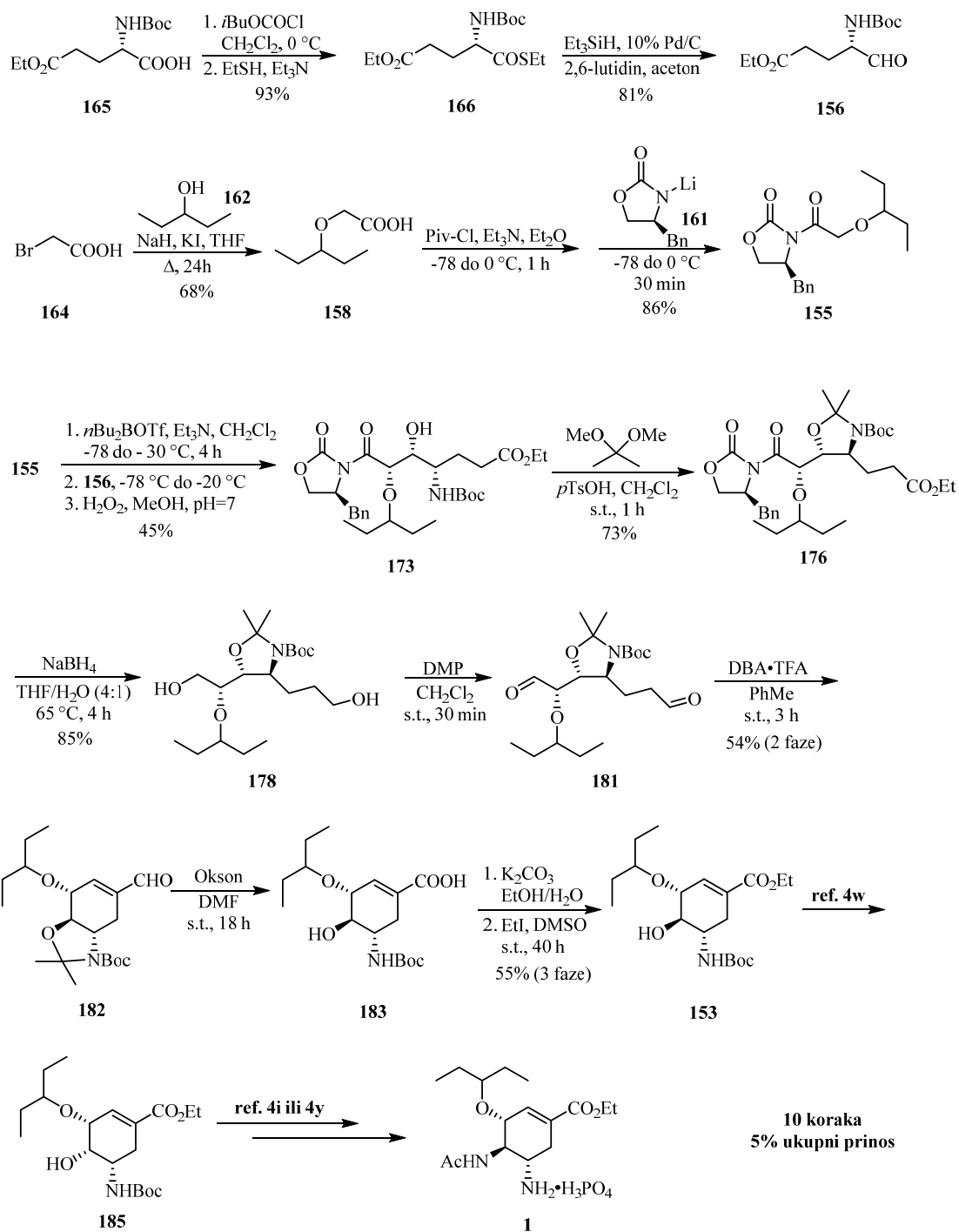
Shema 33

Estar **153** je intermedijer u jednoj od sinteza oseltamivir-fosfata, ali je opisan samo u racemskom obliku, dok je njegov *4-epi*-analog okarakterisan kao optički čisto jedinjenje. Da bismo dokazali da je naša sinteza asimetrična sa visokim stepenom enantioselektivnosti, bilo je neophodno izmeniti konfiguraciju na C-4 atomu, da bismo uporedili optičku čistoću epimernog alkohola **185** sa literaturnim podatkom za ovo jedinjenje. Izomerizacija je urađena po proceduri opisanoj u racemskoj sintezi *Kamimure*^{4w}, gde je najpre sekundarni alkohol oksidovan pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana u keton **184** (*Shema 34*). Primećeno je da je keton **184** veoma nestabilan i da prilikom prečišćavanja na silika-gelu dvostruka veza izomerizuje, pri čemu nastaje termodinamički stabilniji enon **186**. Kako bi se ovaj problem izbegao, sirovi keton **184** korišćen je u sledećem koraku bez prečišćavanja, jer se u sirovoj smesi ne uočava prisustvo izomerizovanog proizvoda. Redukcijom ketona pomoću natrijum-borhidrida, nastaje smesa epimerizovanog alkohola **185** i polaznog alkohola **153**, u odnosu 2,5:1. Međutim, redukcija pomoću L-Selektrida je u potpunosti stereoselektivna i daje željeni alkohol **185** kao jedini izomer. Takođe, pokušano je da se redukcijom enona **186**, praćenom izomerizacijom dvostruke veze, dobije alkohol **185** ili smesa alkohola **185** i **153**; međutim i u ovoj reakciji dobijena je smesa alilnih alkohola.



Shema 34

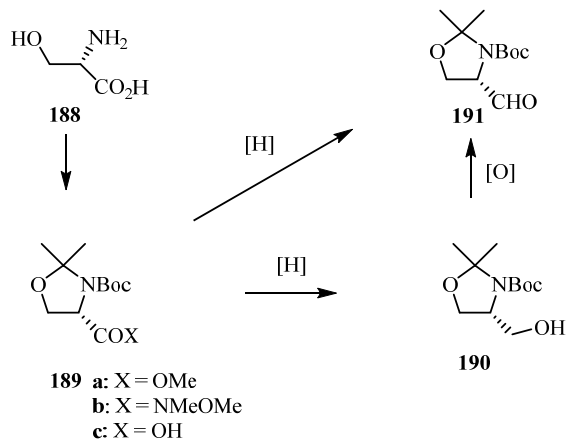
Uzevši u obzir sve prikazano, sintetički put koji vodi nastajanju poznatog alkohola **153** sastoji se od 10 faza (ukupan prinos iznosi 5%), što je prikazano *Shemom 35*.



Shema 35

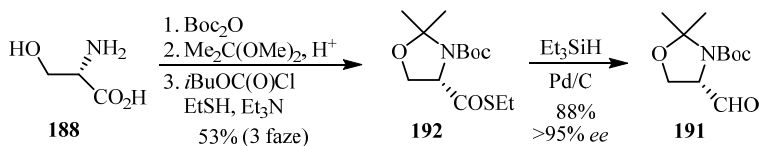
Nakon sinteze glutaraldehyda **156**, u toku prve sinteze oseltamivir-fosfata, uočena je mogućnost za sintezu jednog od najpoznatijih i najčešće korišćenih hiralnih sintona u organskoj sintezi – *Garner*-ovog aldehyda **191**. Ovaj molekul je prvi put sintetisan 1984. godine,⁴⁸ i do sada je korišćen preko 400 puta u sintezama i metodološkim studijama

kao hiralni sinton.⁴⁹ Do danas je razvijeno nekoliko načina za sintezu *Garner*-ovog aldehida **191**,⁵⁰ ali se kao najčešći pristup za sintezu ovog aldehida **191** primenjuje oksidacija serinola **190** (*Shema 36*).



Shema 36

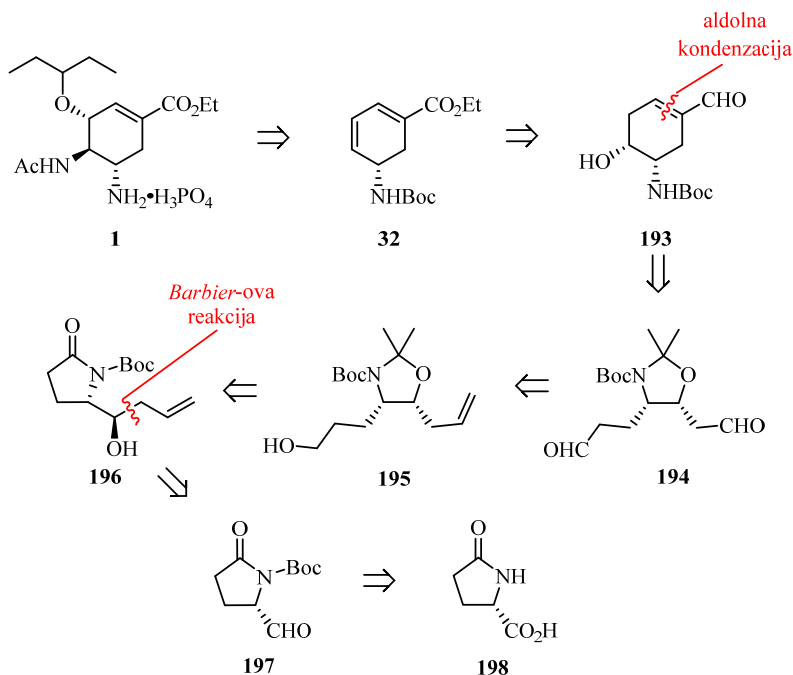
U okviru ove doktorske disertacije razvijen je novi metod za sintezu *Garner*-ovog aldehida **191**, koji se zasniva na transfer hidrogenolizi tioestra **192**, dobijenog iz (*S*)-serina (*Shema 37*). Optički čist *Garner*-ov aldehyd je dobijen u 4 sintetička koraka iz (*S*)-serina **188**, u toku 24 h, bez prečišćavanja intermedijera, u ukupnom prinosu od 47%. Ključna reakcija u ovoj sintezi je redukcija tioestra **192** do *Garner*-ovog aldehida **191**, u prisustvu paladijuma na uglju i trietilsilana. Tioestar **192** je dobijen u tri koraka iz (*S*)-serina **188**. Metodu dobijanja aldehida redukcijom iz tioestara razvila je istraživačka grupa profesora *Fukuyama-e*, ali nije ispitana mogućnost njene primene u sintezi *Garner*-ovog aldehida **191**.⁵¹ Iako nije najkraća po broju sintetičkih koraka u odnosu na ranije opisane metode, prednost naše sinteze *Garner*-ovog aldehida **191** je jednostavna i kratka eksperimentalna procedura, koja se može uraditi i na višegramskoj skali.



Shema 37

3.1.3. Druga formalna sinteza oseltamivir-fosfata

Shemom 38 prikazana je druga retrosintetička analiza oseltamivir-fosfata.

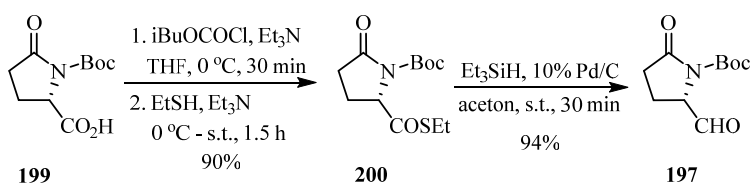


Shema 38

Ciljni molekul ove enantioselektivne sinteze je optički aktivni amin **32** – zajednički intermedijer u Corey-evoj^{4a} i Kann-ovoj^{4f} sintezi oseltamivir-fosfata **1**. Planirano je da amin **32** bude sintetisan dehidracijom nezasićenog aldehida **193**, čiji bi cikloheksenski prsten mogao biti formiran intramolekulskom aldolnom kondenzacijom dialdehida **194**. Ključni intermedijer u ovoj sintezi, dialdehid **194**, bio bi dobijen standardnim funkcionalnim transformacijama nezasićenog alkohola **195**. Ovaj alkohol **195** bi se mogao dobiti diastereoselektivnim alilovanjem piroglutaminskog aldehida **197**, pod Barbier-ovim uslovima i naknadnim reduktivnim otvaranjem intermedijernog laktama **196**. Aldehid **197** se može sintetisati u 5 koraka iz optički čiste i komercijalno dostupne (*S*)-piroglutaminske kiseline **198**.

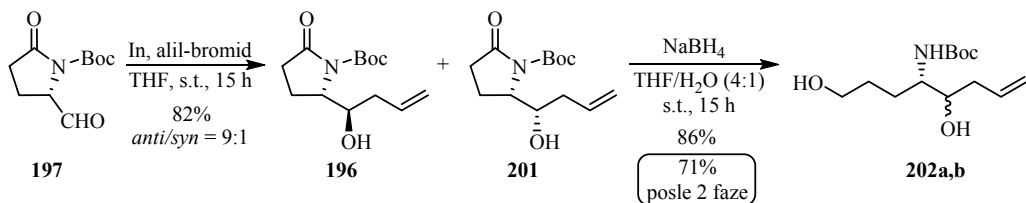
3.1.4. Sinteza oseltamivir-fosfata iz (*S*)-piroglutaminske kiseline

Shodno prethodno opisanoj retrosintetičkoj analizi, sinteza započinje iz poznate *N*-Boc zaštićene (*S*)-piroglutaminske kiseline **199**, koja je dobijena po ranije opisanoj proceduri.⁵² *N*-Boc zaštićeni piroglutaminski aldehid **197** dobijen je u dva koraka iz kiseline **199** (*Shema 39*). Inicijalno je kiselina **199** prevedena u tioestar **200**, a zatim je hidrogenolizom, u prisustvu paladijuma na uglju i trietilsilana, dobijen optički aktivan aldehid **197**, u visokom prinosu i sa visokom optičkom čistoćom (85% posle 2 faze i 95,5% *ee*).



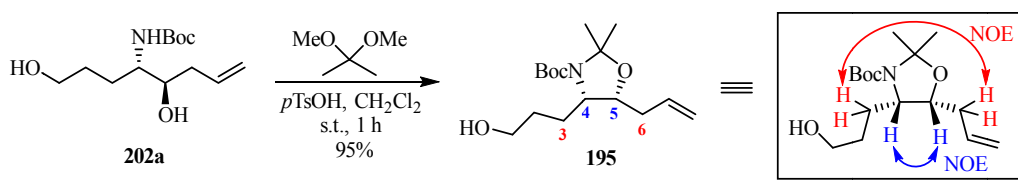
Shema 39

Alilovanjem aldehida **197** pomoću alil-bromida i indijuma, pod *Barbier*-ovim uslovima (u vodenoj sredini), dobijen je homoalilni alkohol **196** kao glavni proizvod (*Shema 40*). Stereohemijski tok ove reakcije kontrolisan je supstratom i odvija se uz vrlo dobru diastereoselektivnost – nastaje smesa homoalilnih alkohola **196** i **201**, u odnosu 9:1. Reduktivnim otvaranjem laktama pomoću natrijum-borhidrida u vodenim uslovima dobijeni su nezasićeni dioli **202a,b**. Homoalilni alkoholi **196** i **201** se mogu redukovati bez prethodnog hromatografskog prečišćavanja, dok se diastereomerni dioli mogu hromatografski razdvojiti. Pošto u smesi diola **202a,b** prevladuje *anti* izomer **202a**, opisivanje daljeg toka sinteze će se odnositi na njega i jedinjenja koja iz njega nastaju.

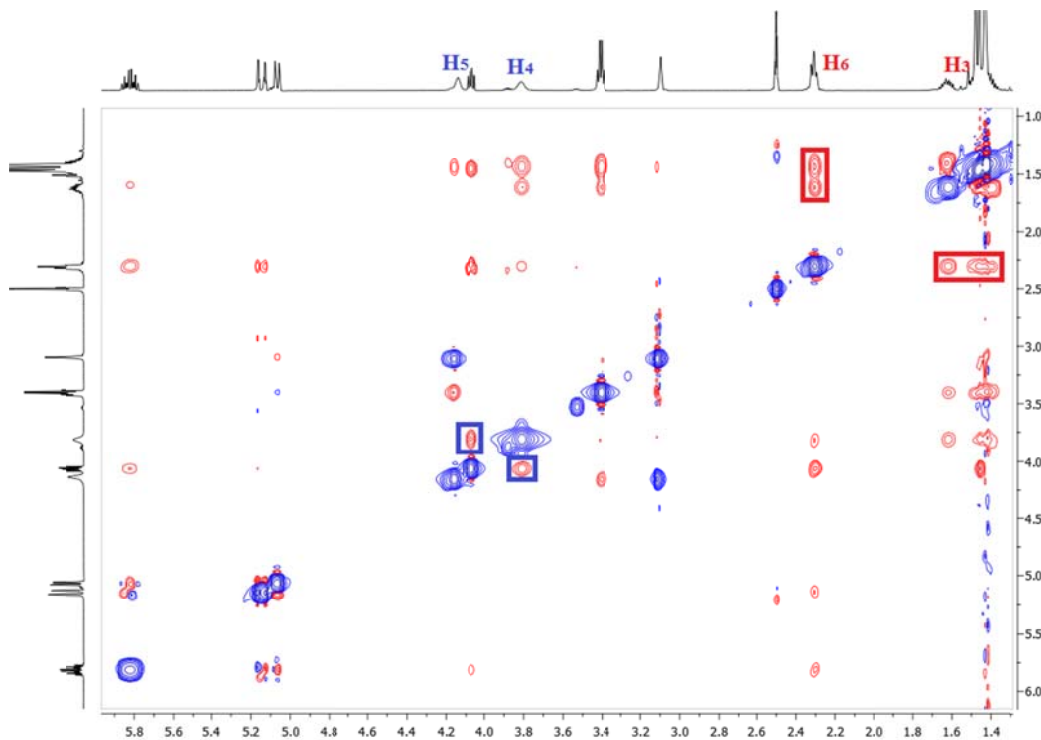


Shema 40

U narednom koraku sinteze, bilo je potrebno zaštititi sekundarnu hidroksilnu grupu homoalilnog alkohola **202a**, što je postignuto reakcijom sa 2,2-dimetoksipropanom i građenjem amina **195**. Dobijeni proizvod bio je ujedno i prvi konformaciono krut intermedijer, koji je poslužio za određivanje relativne stereochemije stereocentra formiranog u *Barbier*-ovoj reakciji. Analizom NOESY spektra utvrđeno je da ciklični aminal **195** ima *cis*-konfiguraciju, što znači da je glavni proizvod u *Barbier*-ovoj reakciji *anti*-amidoalkohol **196**. Na NOESY spektru, plavom bojom prikazana je korelacija susednih *cis* vodonikovih atoma, dok je crvenom bojom prikazana korelacija alilne CH₂ grupe sa CH₂ grupom iz 3-hidroksipropil niza (*Shema 41* i *Slika 12*).

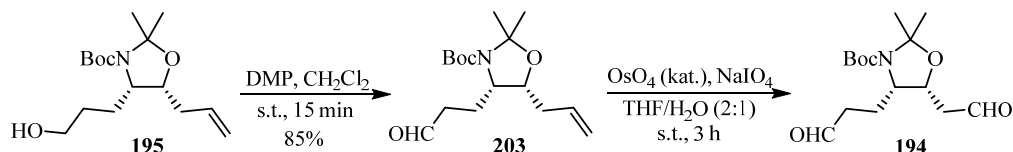


Shema 41



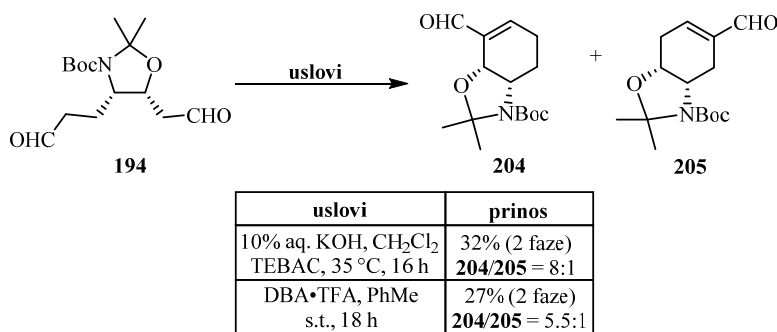
Slika 12

U narednim koracima, aminorol **195** je oksidovan do dialdehida **194** (Shema 42). Najpre je primarna hidroksilna grupa u aminorolu **195** oksidovana pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodina do aldehida **203**, nakon čega je, u uslovima oksidativne fragmentacije dvostruke veze pomoću osmijum-tetroksida i natrijum-perjodata, dobijen dialdehid **194**. Ovo jedinjenje je veoma nestabilno, pa je korišćeno direktno u sledećoj reakciji, bez prethodnog hromatografskog prečišćavanja.



Shema 42

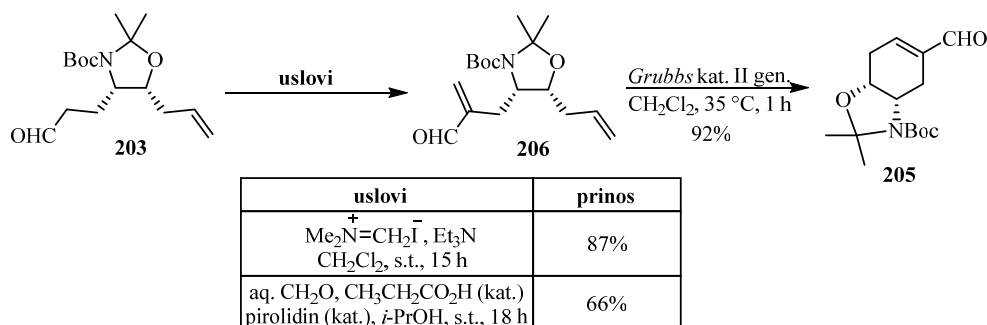
Prvi pokušaj ključne intramolekulske aldolne-kondenzacije dialdehida **194** pod baznim uslovima, međutim, nije dao ohrabrujući rezultat – željeni proizvod **205** nastao je kao minorna komponenta, dok je glavni proizvod bio regioizomerni enal **204**, u ukupnom prinosu od svega 32% (Shema 43). Organokatalizovana aldolna kondenzacija (kataliza pomoću DBA•TFA) dala je sličan rezultat.



Shema 43

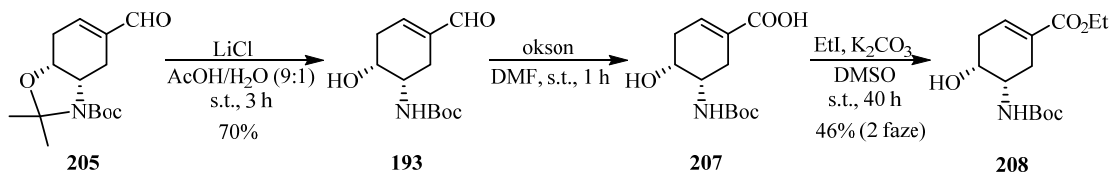
Usled nemogućnosti prevazilaženja ovog problema jednostavnom promenom eksperimentalnih uslova, ukazala se potreba za revizijom primarnog sintetičkog plana, pa je kao alternativna metoda za formiranje cikloheksenskog prstena izabrana ukrštena metateza. Glavni prekursor za testiranje ove strategije, enal **206**, dobijen je u jednom koraku iz aldehida **203**, metilenovanjem pomoću *Eschenmoser*-ove soli (Shema 44). Iako je prinos u ovoj transformaciji visok (87%), isprobana je i optimizovana jeftinija

organokatalitička metoda, koja se izvodi u prisustvu vodenog rastvora formaldehida, propionske kiseline i pirolidina.⁵³ U prisustvu *Grubbs*-ovog katalizatora II generacije, dien **206** je podlegao bržoj i čistoj ciklizacionoj metatezi, pri čemu je enal **205** izolovan u odličnom prinosu (92%).



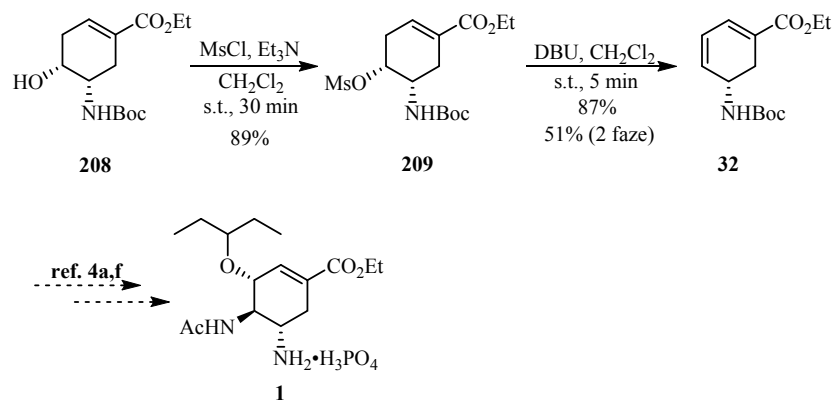
Shema 44

Za razliku od naše prethodne formalne sinteze oseltamivir-fosfata, kada je okson korišćen za istovremenu oksidaciju alhidne grupe i deprotekciju aminoacetala, na aldehidu **205** nije bila moguća ovakva transformacija. Umesto toga, prvo je hidrolizovan aminoacetal pomoću sirćetne kiseline (u prisustvu litijum-hlorida), a tako dobijeni enal **193** je zatim oksidovan pomoću oksona i esterifikovan, pri čemu je dobijen etil-estar **208** (Shema 45). Kako je prinos u ovoj reakciji bio nizak (46% posle 2 faze), testirana su druga oksidaciona sredstva, kao što su bakar(II)-bromid, srebro(I)-oksid i natrijum-hlorit. Međutim, pri ovim eksperimentalnim uslovima dobijeni su čak i lošiji rezultati u odnosu na reakciju sa oksonom.



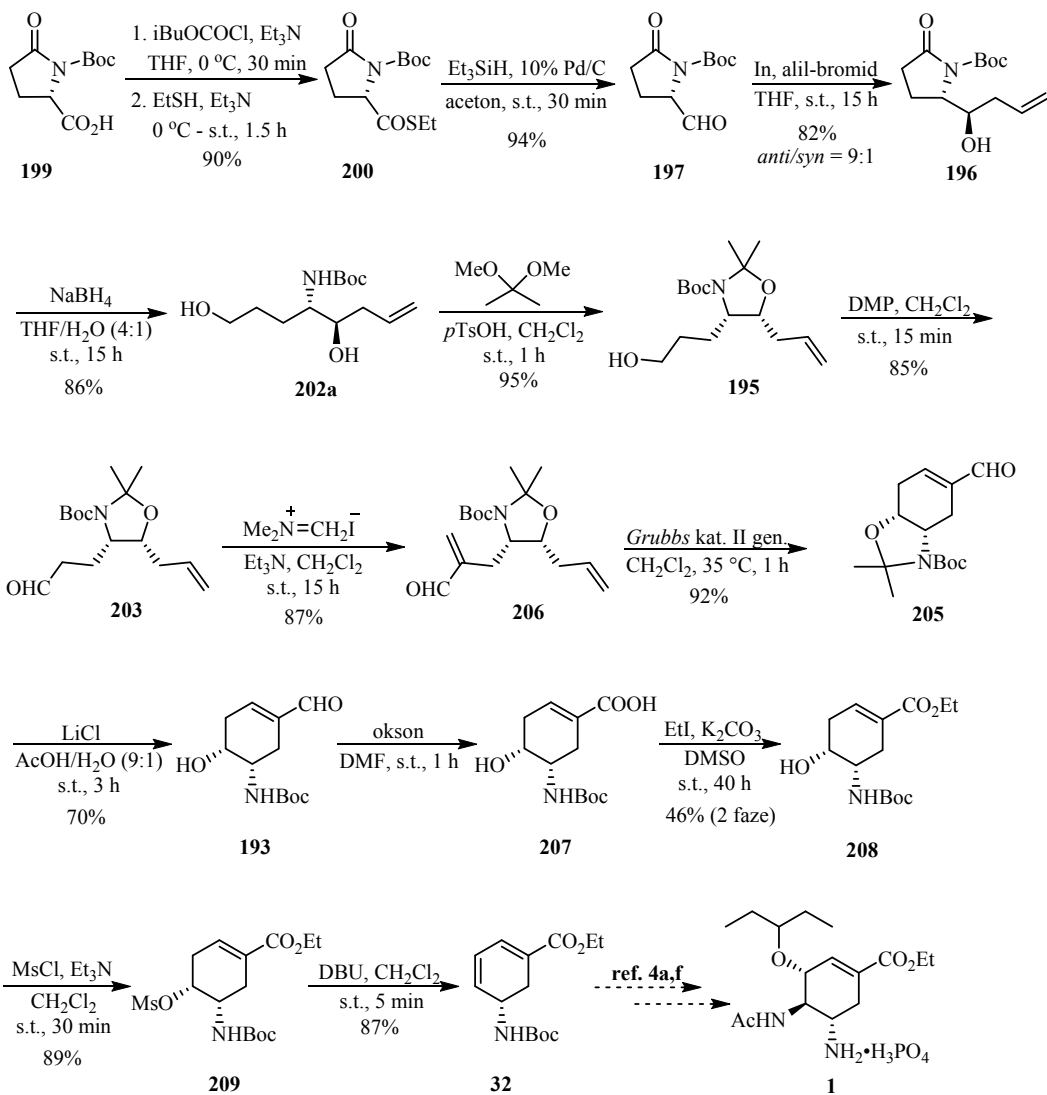
Shema 45

Na kraju, ester **208** je preveden u *Corey*-jev intermedijer **32** primenom procedure u „jednom balonu“, tako što je prvo C-3 hidroksilna grupa mezilovana, a zatim je eliminisana pomoću DBU (51%, 2 faze) (Shema 46). Interesantno je da se *Corey*-jev intermedijer **32** dobija u boljem prinosu kada se inicijalno nastali mezilat **209** hromatografski prečisti (89%) i zatim podvrgne uslovima za eliminaciju pomoću DBU.



Shema 46

Kompletna druga sinteza oseltamivir-fosfata prikazana je *Shemom 47*. Formalna sinteza ima ukupno 13 koraka, pri čemu je *Corey*-jev intermedijer **32** dobijen u prinosu od 10%.



13 koraka
10% ukupni prinos

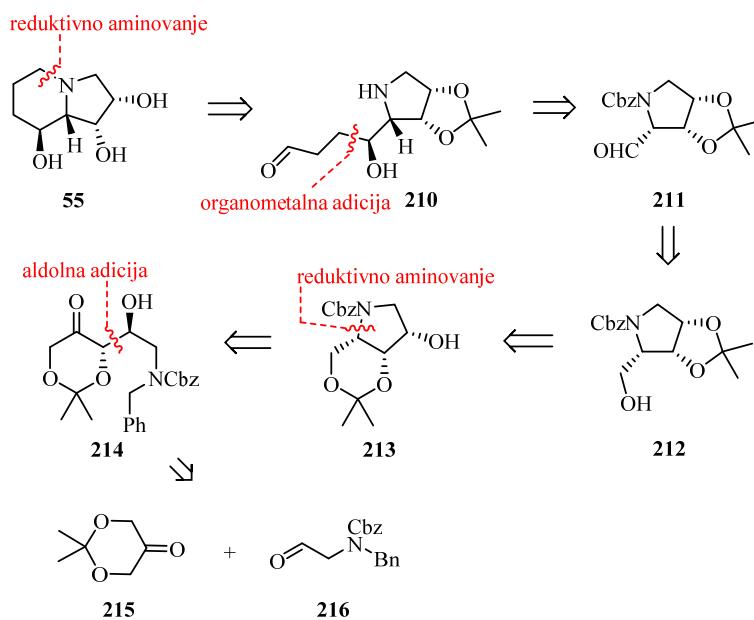
Shema 47

3.2. Sinteza svainsonina

U okviru ove doktorske disertacije jedan od ciljnih molekula bio je i svainsonin, indolizidinski alkaloid sa četiri stereocentra. Naš pristup sintezi ovog bicikličnog molekula zasniva se na taktičkoj kombinaciji asimetrične organokatalizovane aldolne reakcije i reduktivnog aminovanja, čime se uvode tri od četiri stereocentra i zatvara se piperidinski prsten. Kao polazni supstrati koriste se ahiralna, komercijalno dostupna jedinjenja.

3.2.1. Retrosintetička analiza svainsonina

Na *Shemi 48* prikazana je retrosintetička analiza svainsonina **55**.



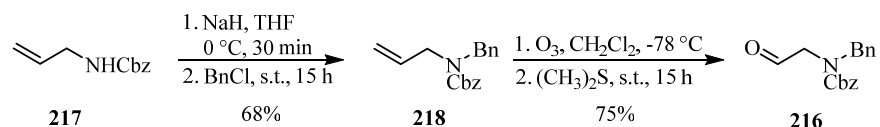
Shema 48

Piperidinski prsten bi se mogao dobiti intramolekulskim reduktivnim aminovanjem amino-aldehida **210**, koji bi mogao nastati adicijom odgovarajućeg organometalnog reagensa na aldehid **211**. Ovaj aldehid bi bio dobijen oksidacijom primarnog alkohola **212**, nastalog izomerizacijom 1,3-dioksana **213**, jer bi tako dobijeni 1,3-dioksolan **212** bio termodinamički stabilniji. Jedinjenje **213** bi se moglo dobiti reduktivnim aminovanjem aldola **214** – proizvoda organokatalizovane aldolne adicije dioksanona

215 na amino-aldehid **216**. Ovakva retrosintetička analiza omogućava enantioselektivnu sintezu oba enantiomera svainsonina **55**, korišćenjem enantiomernih organokatalizatora.

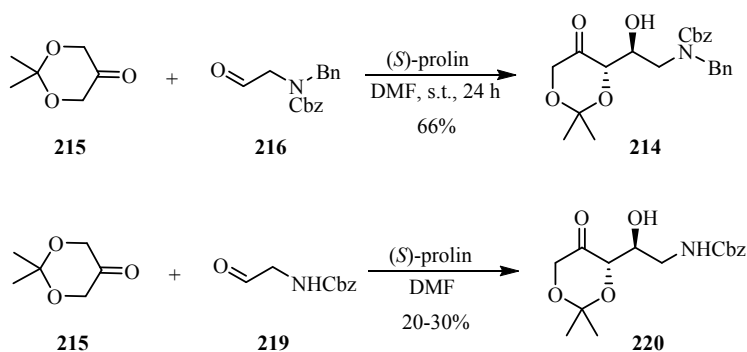
3.2.2. Enantioselektivna totalna sinteza (+)-svainsonina

Totalna sinteza svainsonina **55** započinje iz ahiralnog aldehida **216**, koji je komercijalno dostupan, a može se i jednostavno dobiti iz Cbz-zaštićenog alilamina **217**, u dva koraka (*Shema 49*). Cbz-alilamin **217** je *N*-alkilovan pomoću benzil-hlorida u baznim uslovima do jedinjenja **218**, koje je zatim podvrgnuto ozonolizi i dobijen je aldehid **216**, u dobrom prinosu.



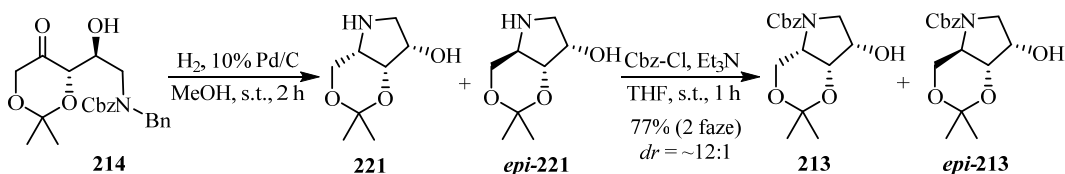
Shema 49

Dirigovanom aldolnom adicijom dioksanona **215** i aminoacetaldehida **216**, koja je katalizovana (*S*)-prolinom, dobijen je aldol **214**, u dobrom prinosu od 66% i uz izvrsnu stereoselektivnost – proizvod je izolovan u enantiomerno čistom obliku, što je na kraju sinteze potvrđeno optičkom čistoćom svainsonina **55** (*Shema 50*). Zbog atom-ekonomičnosti, pokušali smo da ovu reakciju uradimo i sa jednostruko zaštićenim aldehidom **219**. Međutim, u ovoj reakciji dobijeni su značajno lošiji rezultati (prinos 20-30%, duže reakciono vreme i niža diastereoselektivnost). Pored toga, u ovoj reakciji nije bilo moguće konvertovati sav aldehid, a dobijeni aldol **220** je nestabilan i raspada se prilikom prečišćavanja na silika-gelu.



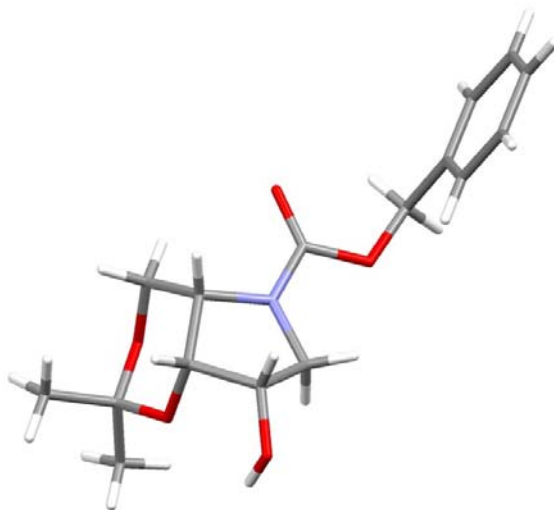
Shema 50

Izlaganjem aldola **214** vodoniku, u prisustvu paladijuma na uglju, najpre dolazi do dvostruke hidrogenolize zaštitnih grupa. Pod ovim reakcionim uslovima odvija se i reduktivno aminovanje imina, nastalog ciklizacijom amino-ketonskog intermedijera, pri čemu nastaje pirolidinski derivat **221** (Shema 51). Iako se ovo jedinjenje može izolovati, zbog narednih transformacija, pirolidin **221** je *in situ* protektovan kao Cbz-derivat **213**. Reakcija reduktivnog aminovanja se odvija sa dobrom diastereoselektivnošću – oba diastereoizomera se mogu lako izolovati i razdvojiti (odnos jedinjenja **213** i epimera *epi-213* je ~12:1).



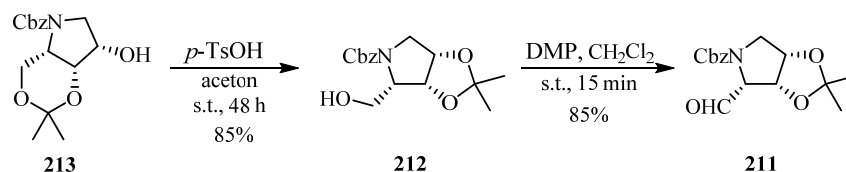
Shema 51

Pirolidinski derivat **213** je čvrsta, kristalna supstanca, što je omogućilo da se rendgenskom strukturnom analizom monokristala potvrdi relativna stereochemija na tri uzastopna stereocentra (ugljenikovi atomi C-2, C-3 i C-4, Slika 13). Rezultati ove analize su potvrdili naša predviđanja da će svi supstituenti na pirolidinskom jezgru imati *cis*-orijentaciju.



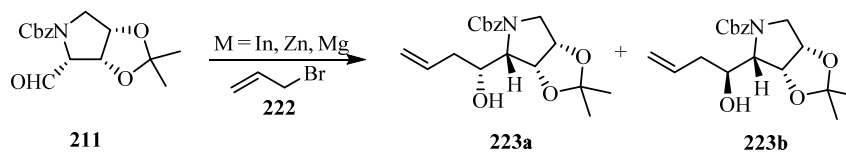
Slika 13. Rendgenska strukturna analiza jedinjenja **213**

Izomerizacijom 1,3-dioksana **213** pod termodinamičkim uslovima, u prisustvu katalitičke količine *p*-toluensulfonske kiseline, dobijen je 1,3-dioksolanski derivat **212**, koji je zatim oksidovan pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana do aldehida **211**, jednog od ključnih intermedijera u ovoj sintezi (*Shema 52*).



Shema 52

U narednim koracima sinteze, bilo je neophodno pronaći i optimizovati reakcione uslove za diastereoselektivnu adiciju organometala na aldehyd **211**. Inicijalno su isprobani uslovi za *Barbier*-ovu adiciju alil-bromida **222** na aldehyd **211**, u prisustvu indijuma ili cinka, a nakon toga i uslovi za adiciju *Grignard*-ovog reagensa na aldehyd **211** (*Shema 53* i *Tabela 2*). Iako se *Barbier*-ovom reakcijom postiže nešto viša selektivnost, u smislu nastajanja željenog izomera **223a**, glavni proizvod bio je alkohol **223b** sa neželjenom konfiguracijom novonastalog stereocentra. *Grignard*-ova reakcija je davala najviši odnos diastereoizomera, uz predominantno nastajanje izomera **223a**, koji se naknadnom izomerizacijom može konvertovati u željeni C-5 epimer **223b**. Takođe, u ovoj reakciji je moguće varirati strukturu organometalnih reagensa, koji bi vodili ka kraćoj sintezi svainsonina **55**, dok je *Barbier*-ova reakcija ograničena samo na alilne-halogenide.

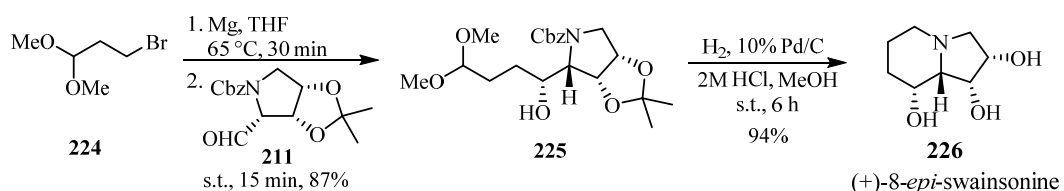


Shema 53

metal	rastvarač	temperatura	Prinos (%)	209a/209b
Zn	aq. NH ₄ Cl/THF	sobna temperatura	84	3/1
In	H ₂ O/THF	sobna temperatura	75	2,6/1
Mg	Et ₂ O	-78 °C	51	4,5/1
Mg	THF	-78 °C	53	2.5/1
Mg	THF	sobna temperatura	63	5/1

Tabela 2. Odnos izomera u adiciji alil-metalnog reagensa na aldehid **211** pri različitim uslovima.

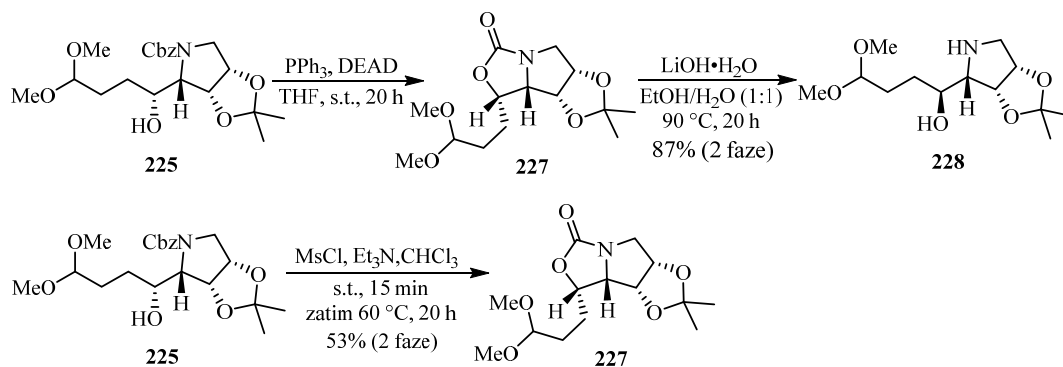
Nakon ovih preliminarnih istraživanja, kao prekursor organometalnog reagensa u adiciji na aldehid **211** korišćen je komercijalno dostupan bromoacetal **224** (Shema 54). U ovoj reakciji, kao proizvod nastaje samo alkohol **225** – ovakva diastereoselektivnost objašnjava se koordinacijom metala za karbamatni kiseonik, koja je praćena nukleofilnim napadom na karbonilnu grupu sa stereo manje zaštićene strane.⁵⁴ Kada je alkohol **225** podvrgnut uslovima za reduktivno aminovanje u kiseljoj sredini, najpre je dolazilo do hidrolize acetalne grupe i hidrogenolize Cbz-zaštitne grupe, a zatim se *in situ* u ovim uslovima gradi piperidinski prsten, pri čemu nastaje (+)-8-*epi*-svainsonin **226**, jedan od najčešće sintetisanih epimera svainsonina.



Shema 54

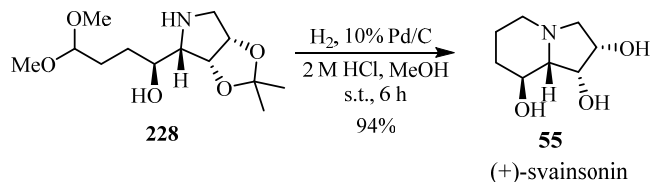
U cilju sinteze svainsonina **55**, konfiguracija hidroksilne grupe, nastale adicijom organometala na aldehid, mora biti invertovana. Kao najpogodniji način za ovakvu vrstu transformacije iskorišćena je *Mitsunobu*-ova reakcija, uz jednu atom-ekonomičnu modifikaciju: Cbz-grupa iz samog molekula iskorišćena je kao interni nukleofil. U ovoj reakciji je nastao oksazolidinon **227**, koji je, bez prethodnog prečišćavanja, hidrolizovan u baznim uslovima, pri čemu je dobijen aminoacetal **228** – prekursor za formiranje piperidinskog prstena i poslednji intermedijer u našoj sintezi (Shema 55). Za potrebe

spektralne karakterizacije, karbamat **227** je takođe napravljen i preko *in situ* nagrađenog mezilata, jer je pri ovim eksperimentalnim uslovima hromatografsko prečišćavanje znatno olakšano, ali je prinos reakcije bio dosta niži.



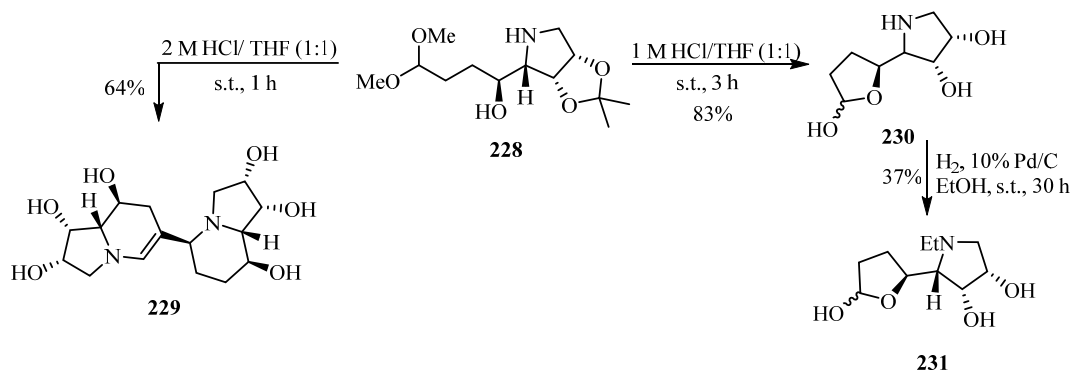
Shema 55

Poslednji korak u sintezi svainsonina **55** je urađen na isti način kao i kod sinteze 8-*epi*-svainsonina **226** – reduktivno aminovanje aminoacetala **228** u kiselim uslovima (Shema 56). Nakon dvostruke deprotekcije i zatvaranja piperidinskog prstena, dobijen je kao krajnji proizvod (+)-svainsonin – enantiomer prirodnog alkaloida (–)-svainsonina.



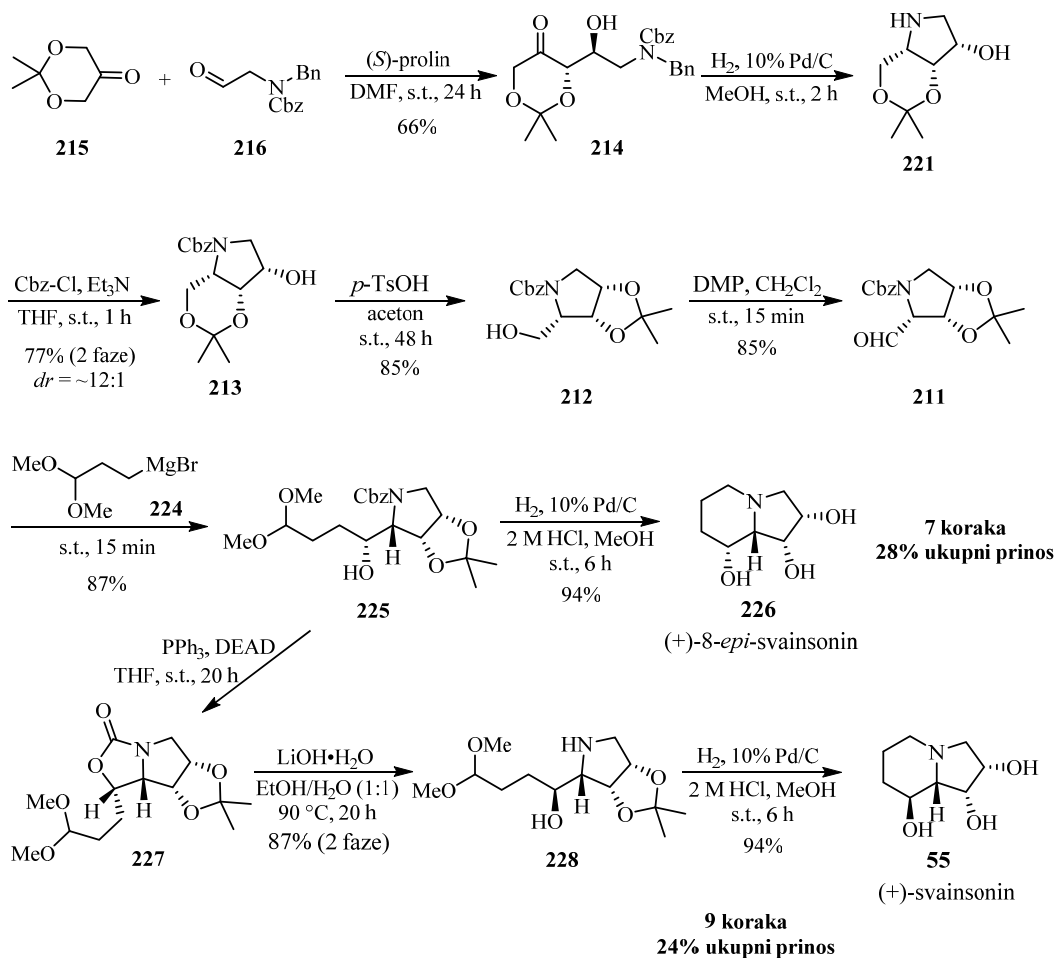
Shema 56

Interesantno je primetiti da je transformacija acetala **228** u svainsonin **55** prilično zahtevna i da je neophodno istovremeno fino podesiti redukcionu sposobnost i kiselost sredine (Shema 57). U nešto kiselijim uslovima (2 M HCl), prilikom hidrolize acetala **228** došlo je do dimerizacije supstrata, pri čemu je dobijeno jedinjenje **229**.⁵⁵ S druge strane, hidroliza aminoacetala **228** je uspešno ostvarena pri manje kiselim uslovima (1 M HCl), pri čemu je dobijen hemiacetal **230**, ali on u neutralnim ili slabo kiselim uslovima (*p*-toluensulfonska kiselina – 1,2 ekv.) za reduktivno aminovanje, umesto željene transformacije, podleže *N*-etilovanju, pri čemu je dobijen tercijarni amin **231**.⁵⁶



Shema 57

Sintetički put za dobijanje svainsonina **55** i 8-*epi*-svainsonina **226** prikazan je Shemom 58. Polazeći od komercijalno dostupnog ahiralnog aldehida **216**, totalna sinteza svainsonina **55** ostvarena je u 9 koraka i sa ukupnim prinosom od 24%, dok totalna sinteza 8-*epi*-svainsonina **226** ima 7 koraka i prinos od 28%.



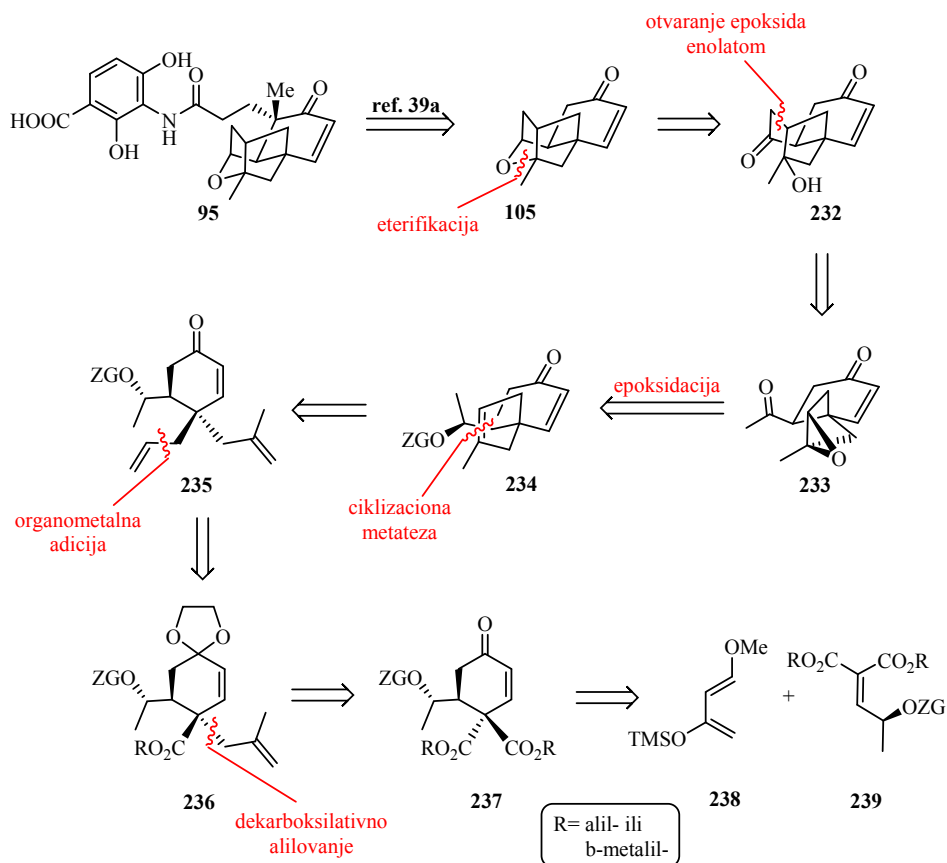
Shema 58

3.3. Sintetička studija platenzimidina

Platenzimicin, prirodni proizvod izolovan iz bakterije *Streptomyces platensis* i potencijalni antibiotik, takođe je bio jedan od ciljnih molekula u okviru ove doktorske disertacije. U našoj enantioselektivnoj formalnoj sintezi ovog jedinjenja, kao polazni supstrat koristi se hiralni prirodni proizvod – (*S*)-mlečna kiselina, tj. njen metil-estar, a sinteza se zasniva na nekoliko ključnih reakcija. Prva od njih je *Diels–Alder*-ova reakcija i planirano je da se pomoću nje nagradi cikloheksenonski prsten **237**. Stereoselektivnim dekarboksilativnim alilovanjem i ciklizacionom metatezom planirano je formiranje ciklopentenskog prstena **234**, dok bi se triciklični proizvod **232** dobio otvaranjem epoksida enolatom ketona **233**.

3.3.1. Retrosintetička analiza platenzimidina

Na *Shemi 59* prikazana je retrosintetička analiza platenzimidina.



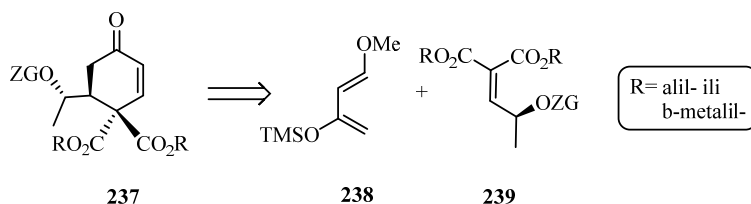
Shema 59

Ciljni molekul u našoj sintezi platenzamicina **95** je tzv. *Nicolaou-ov* intermedijer **105**, čijom sintezom se većina do sada objavljenih formalnih sinteza završava. Oksatetraciklični *Nicolaou-ov* intermedijer **105** mogao bi se dobiti eterifikacijom diola, generisanog iz diona **232**. Triciklični dion **232** je jedan od ključnih intermedijera, za koji je planirano da bude dobijen intramolekulskim otvaranjem epoksidnog prstena enolatom ketona **233**, ili njegovog sintetičkog ekvivalenta. Epoksid **233** bi se mogao dobiti diastereoselektivnom epoksidacijom spiro-bicikličnog jedinjenja **234**. Ciklopentenski prsten u spiro-jedinjenu **234** bio bi formiran ciklizacionom metatezom cikloheksenonskog intermedijera **235**, koji bi mogao biti dobijen iz estra **236** u nekoliko koraka, koji obuhvataju i adiciju organometala. Drugi alilni supstituent na kvaternernom ugljenikovom atomu bio bi uveden dekarboksilativnim alilovanjem alilnog diestra **237**. Cikloheksenonski prsten u jedinjenju **237** bio bi dobijen [4+2] cikloadicijom *Danishesky* diena **238** i nezasićenog estra **239** – hiralnog dienofilnog partnera za ovu reakciju.

Kako *Nicolaou-ov* intermedijer **105** ima kompleksnu oksatetracikličnu strukturu, tok ove sintetičke studije biće izložen u nekoliko odvojenih celina: sinteza cikloheksenonskog intermedijera **237**, sinteza spiro-bicikličnog-derivata **234** i radovi na sintezi oksatetracikličnog intermedijera **105**.

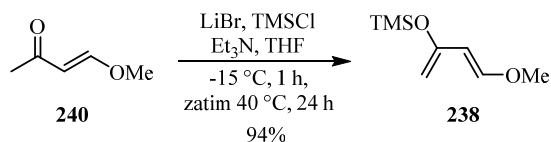
3.3.2. Sinteza cikloheksenonskog intermedijera (237)

Planirano je da se sinteza cikloheksenonskog intermedijera **237** ostvari primenom *Diels-Alder*-ove [4+2] cikloadicije *Danishesky* diena **238** sa hiralnim nezasićenim estrom **239**, koji bi trebalo da kontroliše stereochemiju novonastalog stereocentra na cikloheksenonskom prstenu (*Shema 60*).



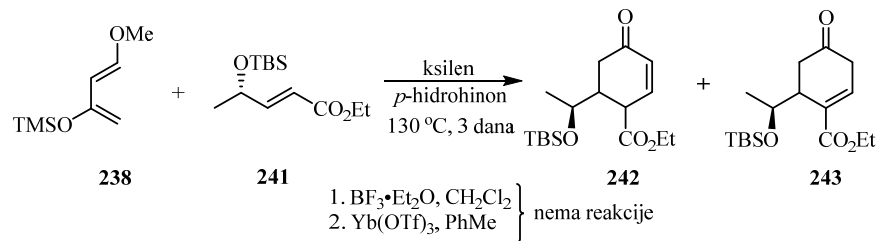
Shema 60

Danishefsky dien **238** je dobijen po već poznatoj proceduri iz (*E*)-4-metoksi-3-buten-2-ona **240**, u reakciji sa trimetilsilil-hloridom, u prisustvu litijum-bromida (*Shema 61*).⁵⁷



Shema 61

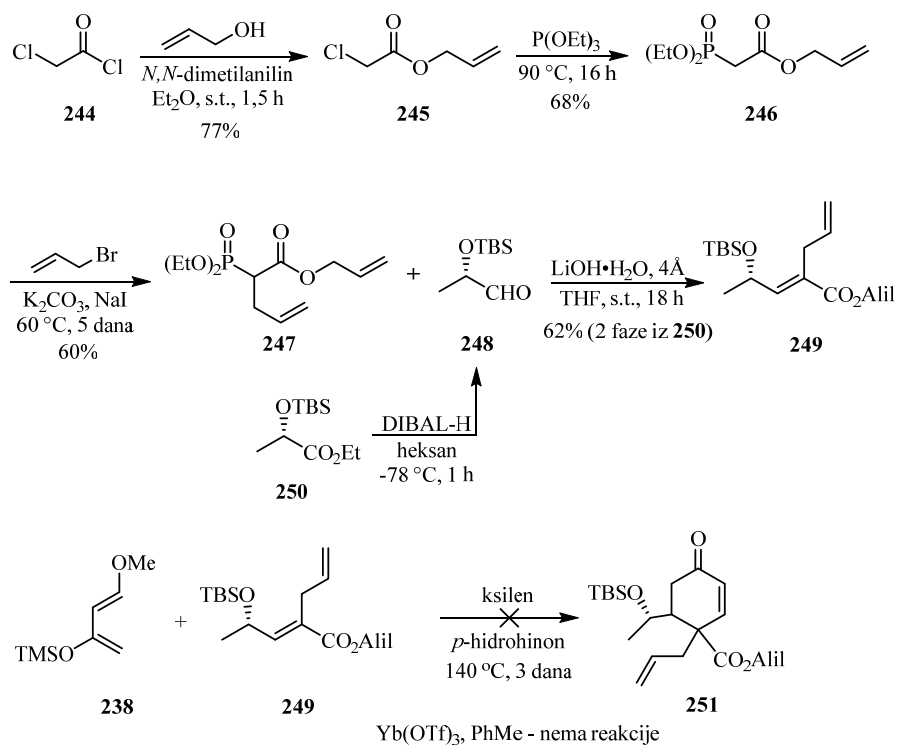
Na samom početku ovog dela sinteze, bilo je neophodno pronaći hiralnu dienofilnu komponentu, koja bi bila podesna za *Diels-Alder*-ovu reakciju (*Shema 62*). U tom cilju, inicijalno je ispitana reakcija monoaktiviranog etil-estra **241**⁵⁸ u reakciji sa *Danishefsky* dienom **238**, pod standardnim uslovima. Međutim, konverzija dienofila nije bila potpuna, reakciono vreme je bilo dosta dugo, a prinos nizak. Takođe, pokazalo se da je izbor ovakvog tipa dienofila loš, ne samo zbog slabe reaktivnosti, već i zbog strukture dobijenog proizvoda – pod datim reakcionim uslovima, dvostruka veza migrira i nastaju dva proizvoda (**242** i **243**), u odnosu 0.7 : 1. Interesantno je da u prisustvu *Lewis*-ove kiseline ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) uopšte ne dolazi do ove reakcije.



Shema 62

Kako bi se predupredila migracija dvostruke veze, u *Diels-Alder*-ovoj reakciji su kao dienofili korišćeni trisupstituisani alkeni, čime se formira kvaternarni centar i migracija dvostruke veze je nemoguća. Inicijalno je *Diels-Alder*-ova reakcija ispitana na literaturno opisanom nezasićenom estaru **249**,⁵⁹ koji se dobija iz fosfonata **247** sa hiralnim aldehidom **248**, pod uslovima *Horner-Wadsworth-Emmons*-ove reakcije (*Shema 63*). Hiralni aldehid **248** je dobijen redukcijom derivata komercijalno dostupne i optički čiste (*S*)-mlečne kiseline **250**, dok je fosfonat **247** sintetisan iz hloracetil-hlorida **244** u tri koraka. Nezasićeni estar **249** nije reagovao sa dienom **238** pri termičkim

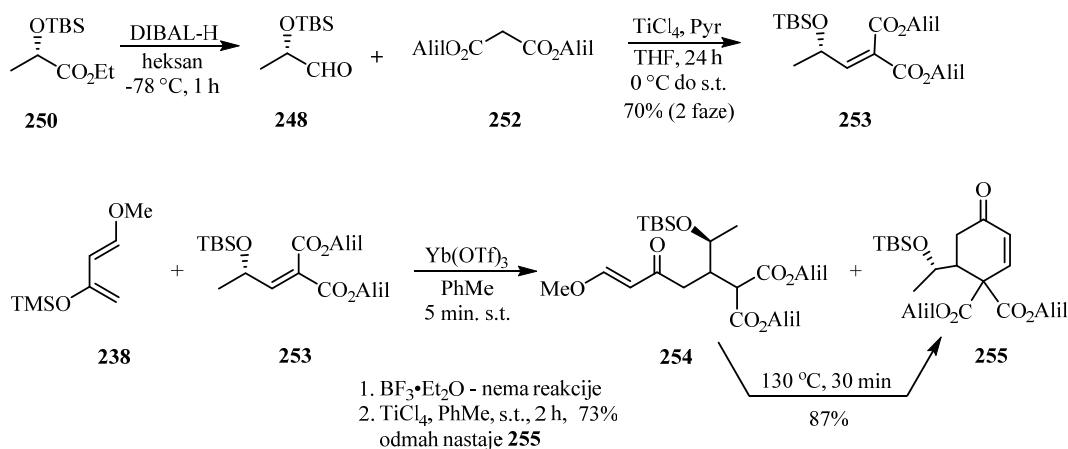
uslovima, kao ni u prisustvu *Lewis*-ove kiseline ($\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Iako je estar **249** slične strukture kao i estar **241**, ovakav ishod reakcije objašnjava se povećanom sternom smetnjom i sniženom elektron-deficitarnošću dvostruke veze, zbog prisustva alil-grupe u α -položaju.



Shema 63

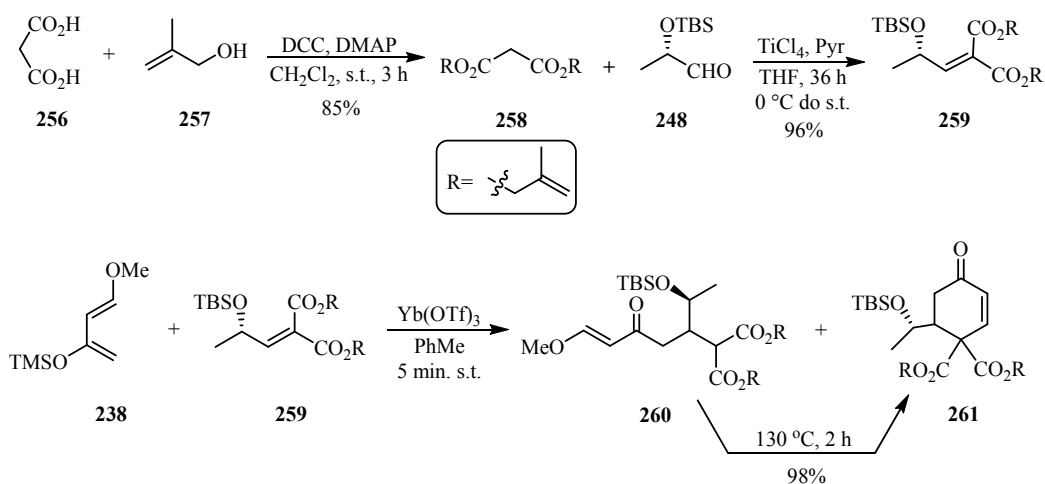
Sledeći logičan izbor za trisupstituisanog dienofilnog partnera u *Diels-Alder*-ovu reakciji bio je nezasićeni diestar **253** (dvostruko aktiviran), koji je dobijen *Knoevenagel*-ovom reakcijom dialil-malonata **252**⁶⁰ sa hiralnim alhidom **248** (*Shema 64*). Neočekivano, u reakciji nezasićenog diestra **253** sa dienom **238**, u prisustvu *Lewis*-ove kiseline ($\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), nastala su dva proizvoda (**254** i **255**). Jedinjenje **254** je nastalo *Mukaiyama-Michael*-ovom reakcijom, dok jedinjenje **255** nastaje ciklizacijom jedinjenja **254**. Ciklizacija enona se odvijala sporo na sobnoj temperaturi, pa je ova reakcija ubrzana zagrevanjem reakcione smese, ali tek nakon što je sav polazni diestar **253** izreagovao. Ova reakcija je takođe ispitana i u prisustvu drugih *Lewis*-ovih kiselina: sa BF_3 nema reakcije, dok se sa TiCl_4 dobija cikloadicioni proizvod **255** u nešto nižem

prinosu nego sa $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Interesantno je navesti da u reakciji sa TiCl_4 nije primećeno nastajanje intermedijernog enona **254**.



Shema 64

U ovaj fazi istraživanja nije bilo moguće predvideti koja će od dve estarske grupe podleći dekarboksilativnom alilovanju. Međutim, eksperimenti koji su usledili (odjeljak 3.3.3) razrešili su ovu dilemu, ali su istovremeno ukazali na to da je bolje umesto dialil-estra **255** koristiti di- β -metalil-estar **261**. Ovaj prekursor dobijen je na gotovo isti način, a u reakciji sa *Danishefsky* dienom nastao je proizvod formalne *Diels-Alder*-ove cikloadicije, u gotovo kvantitativnom prinosu, i uz potpunu diastereoselektivnost (Shema 65).

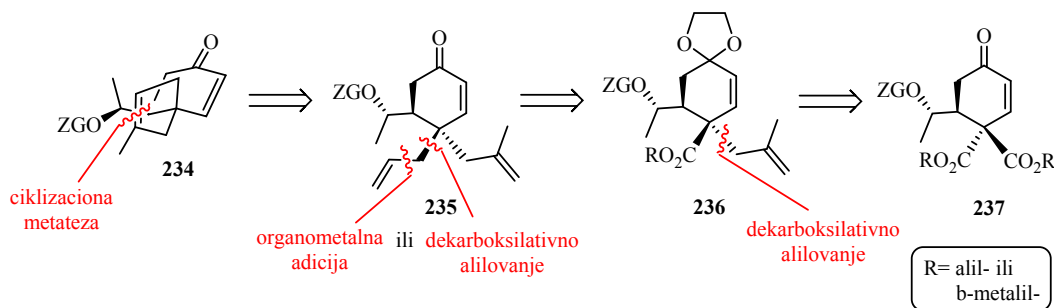


Shema 65

U okviru ovog dela istraživanja, sintetisani su optički čisti cikloheksenonski intermedijeri **255** i **261**, koji sadrže jedan kvaternarni ugljenikov atom i jedan novoformirani stereocentar, čiju apsolutnu konfiguraciju u ovoj fazi nije bilo moguće odrediti, što ne utiče na dalji tok sinteze.

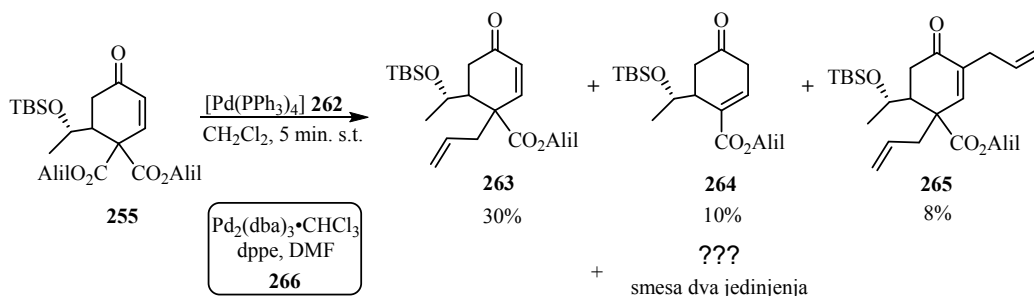
3.3.3. Sinteza spiro-intermedijera (**234**)

Planirana sinteza spiro-bicikličnog intermedijera **234**, kao ključne reakcije, obuhvata enantioselektivno dekarboksilativno alilovanje i ciklizacionu metatezu, što je prikazano retrosintetičkom shemom (*Shema 66*). Ono što se nije moglo predvideti sa sigurnošću je mogućnost izvođenja dvostrukog (vinilnog) dekarboksilativnog alilovanja, ili će drugi alilni fragment morati biti uveden organometalnom adicijom.



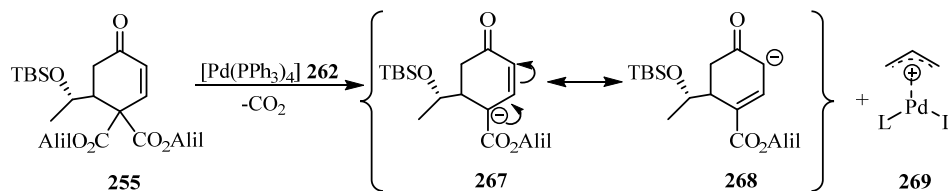
Shema 66

Reakcija dekarboksilativnog alilovanja je najpre isprobana na diestru **255**, u prisustvu *tetrakis*(trifenilfosfino)paladijuma(0) **262** kao katalizatora, pri čemu je nastala kompleksna smesa proizvoda, od kojih su glavni okarakterisani (*Shema 67*). Promene temperature (-10 °C) i rastvarača (THF) nisu značajno menjale ishod reakcije. Takođe, ni promena katalizatora (*in situ* generisan [1,2-*bis*(difenilfosfino)etan]paladijum(0) **266**) nije dovela do drugačijeg ishoda reakcije.



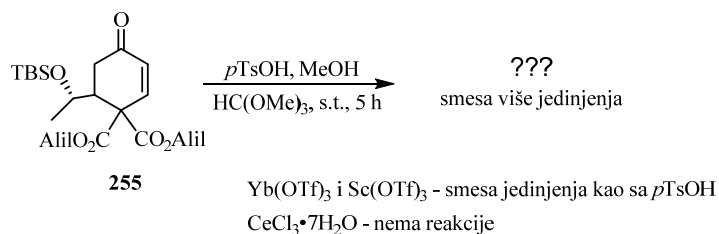
Shema 67

Veliki broj proizvoda koji nastaju u ovoj reakciji može se objasniti istovremenim prisustvom dveju različitih elektron-privlačnih grupa (estarske i konjugovane keto-grupe), koje mogu stabilizovati intermedijer sa negativno razvijenom šaržom (rezonantne strukture **267** i **268**). Posledica toga je da u reakciji sa π -alil-paladijumovim kompleksom **269** nastaju proizvodi sa alil-grupom u α - i γ -polozaju (u odnosu na keton), (Shema 68).



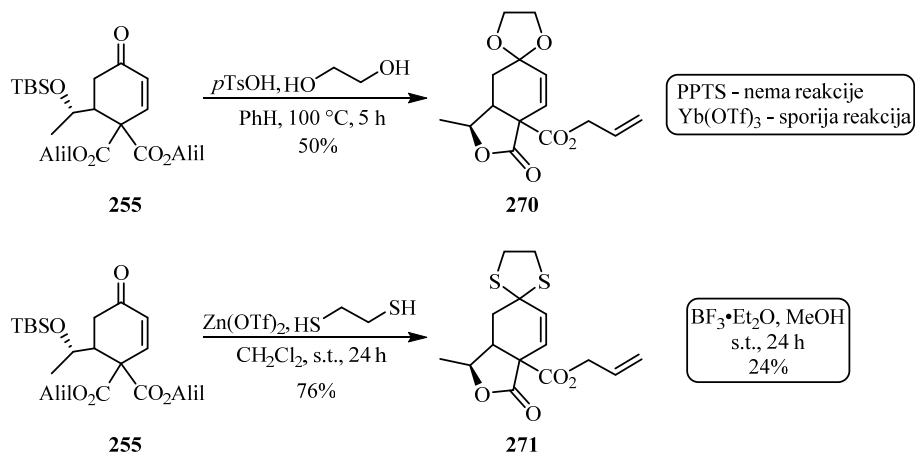
Shema 68

Da bi se prevazišao ovaj problem, neophodno je bilo kod jedinjenju **255** zaštititi karbonilnu grupu u obliku acetala, kako α -položaj više ne bi bio stabilizovan rezonancijom. Pokušaj da se karbonilna grupa u jedinjenju **255** zaštiti kao dimetil-acetal, pri različitim uslovima kisele katalize, rezultirao je dobijanjem komplikovane smese proizvoda (Shema 69).



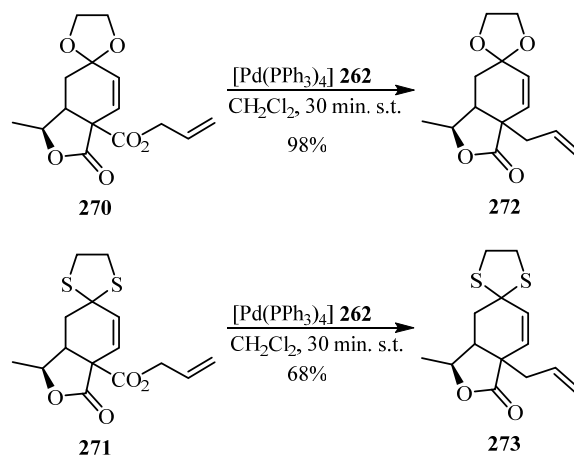
Shema 69

Karbonilna grupa je zaštićena u obliku cikličnog acetala, reakcijom jedinjenja **255** sa etilen-glikolom u prisustvu *p*-toluensulfonske kiseline, ali je u ovim uslovima silil-etar hidrolizovao, a tako dobijeni alkohol je zatim podlegao laktonizaciji, uz nastanak bicikličnog laktona **270** (*Shema 70*). Ni korišćenje drugih katalizatora nije dalo željene rezultate (niži prinosi ili potpuni izostanak reakcije). Takođe, pokušaj da se jedinjenje **255** prevede u odgovarajući tioacetal rezultovao je nastankom laktonskog prstena (jedinjenje **271**).



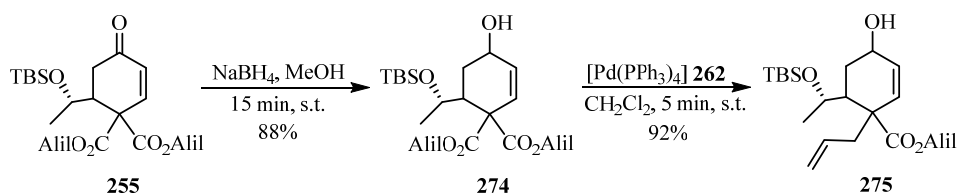
Shema 70

Iako jedinjenja **270** i **271** nisu bila željeni proizvodi, poslužila su kao model jedinjenja za ispitivanje naše ranije pretpostavke: suzbijanje elektron-privlačnog dejstva konjugovanog ketona omogućava regioselektivno dekarboksilativno alilovanje. I zaista, u prisustvu Pd(0) katalizatora, oba jedinjenja (**270** i **271**) potpuno selektivno daju samo po jedan proizvod premeštanja (**272**, odnosno **273**) (*Shema 71*).



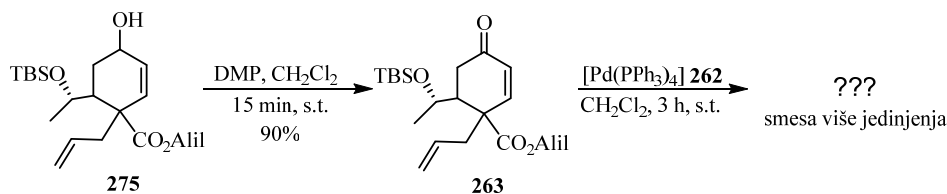
Shema 71

Ovi ohrabrujući rezultati ukazali su na to da bi se sličan ishod reakcije mogao očekivati i ukoliko bi se karbonilna grupa „zaštitila“ redukcijom do alilnog alkohola. Keton **255** je stoga stereoselektivno redukovan do alilnog alkohola **274**. Dejstvom katalitičke količine paladijumovog katalizatora na ovaj supstrat, dobijen je samo jedan proizvod dekarboksilativnog alilovanja – jedinjenje **275** (*Shema 72*). Spektroskopskim tehnikama, međutim, u ovoj fazi nismo mogli da utvrdimo konfiguraciju novonastalog stereocentra.



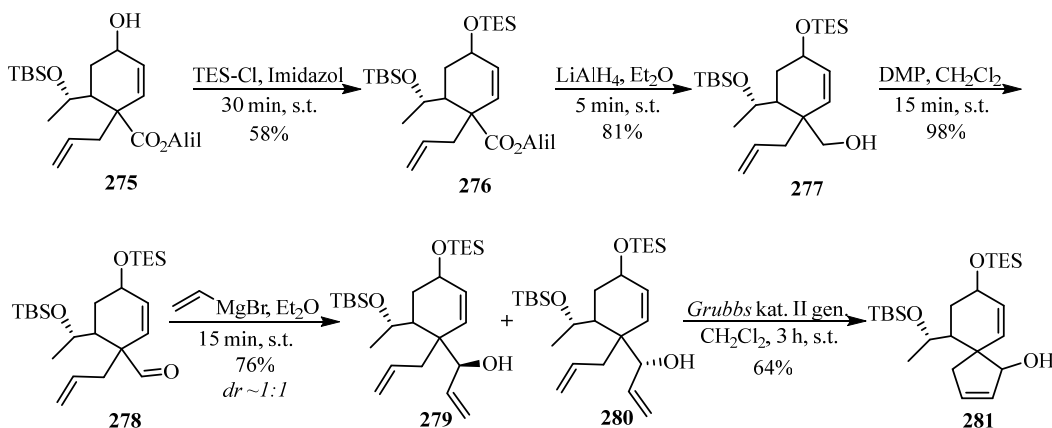
Shema 72

Prvobitan plan bio je da se drugi alilni fragment uvede takođe reakcijom dekarboksilativnog alilovanja na konjugovanom ketonu **263**, koji je dobijen oksidacijom alilnog alkohola **275** Dess–Martin-ovim perjodinanom. Međutim, konjugovani keton **263** se ponovo pokazao kao loš supstrat za ovu reakciju, jer je takođe dobijena komplikovana smesa proizvoda (*Shema 73*).



Shema 73

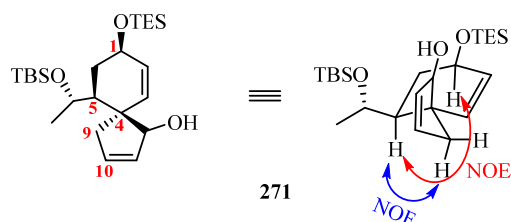
Druga strategija za uvođenje potrebne alil-grupe zasnivala se na adiciji organometalnog reagensa. U tom cilju, alilni alkohol **275** je najpre zaštićen u obliku TES-etra **276**, nakon čega je estarska funkcionalna grupa redukovana do primarne alkoholne (prekursor **277**), pomoću litijum-aluminijumhidrida (Shema 74). Aldehid **278**, dobijen oksidacijom primarnog alkohola **277** pomoću *Dess–Martin*-ovog perjodinana, poslužio je kao supstrat za adiciju vinil-magnezijum-bromida. U ovoj reakciji dobijena je ekvimolarna smesa diastereoizomernih alilnih alkohola **279** i **280**, koji se hromatografijom mogu lako odvojiti. Kako bi se testirala naredna faza (ciklizaciona metateza), upotrebljen je samo jedan od dva dobijena diastereomerna alkohola, i u prisustvu *Grubbs*-ovog katalizatora druge generacije, spiro-biciklični proizvod **281** je dobijen u dobrom prinosu.



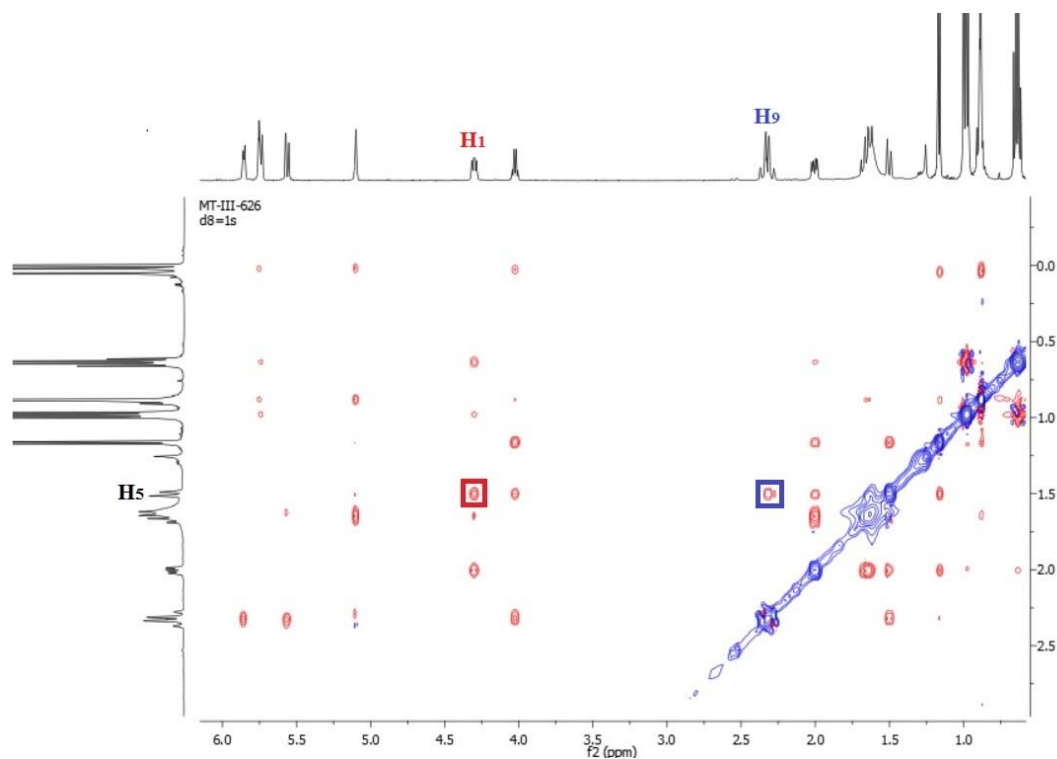
Shema 74

Spiro-biciklično jedinjenje **281** je prvi pogodan intermedijer za određivanje relativne stereohemije stereocentara formiranih u dve ključne reakcije – *Mukaiyama-Michael*-ovoj reakciji i dekarboksilativnom alilovanju. NOESY spektar ovog jedinjenja pokazuje da se alilni fragment, koji potiče iz estarske grupe, koja je podlegla dekarboksilativnom

alilovanju na C-4-atomu (C-atomi 9 i 10) i grupa koja potiče iz (*S*)-mlečne kiseline na C-5-atomu nalaze na suprotnim stranama cikloheksenskog prstena. Ovo se jasno vidi iz NOESY korelacije vodonika sa C-5 ugljenikovog atoma i jednog od alilnih vodonikovih atoma iz CH₂ grupe ciklopentenskog prstena (*plava NOE korelacija*). Iako za krajni ishod ove sinteze nije relevantno, utvrđena je i apsolutna stereochemija stereocentra nastalog redukcijom ketona, na osnovu korelacije između H-1 i H-5-atoma (*crvena NOE korelacija*) (*Shema 75 i Slika 14*).



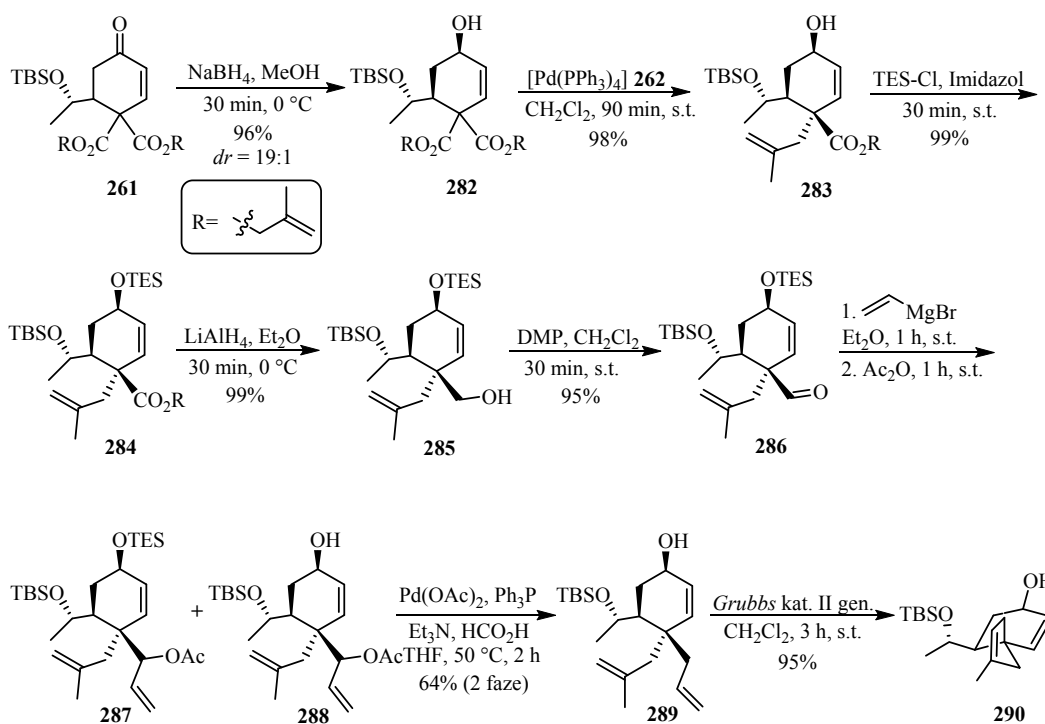
Shema 75



Slika 14 NOESY spektar spiro-derivata **271**

Rezultati analize ovog NOESY spektra bili su ključni za dalju optimizaciju sinteze, jer su doveli do njenog skraćivanja. Naime, činjenica da u reakciju dekarboksilativnog

alilovanja brže stupa estarska grupa koja je u *trans*-polozaju u odnosu na susednu grupu, ukazala je na to da bi korišćenjem *bis*- β -metalil estra **282** bilo moguće dobiti proizvod sa stereochemijski pogodno orijentisanom metalil-grupom. Ovakva izmena bila je neophodna kako bi se, nakon ciklizacione metateze, dobio proizvod sa već prisutnom metil-grupom na ciklopentenskom prstenu. Shodno tome, ceo sintetički put je ponovljen sa supstratom **261**, pri čemu su prinosi u ključnim reakcijama, uključujući i ciklizacionu metatezu, bili znatno viši (Shema 76). Dodatno, ovog puta su, nakon izvršene adicije Grignard-ovog reagensa, dobijeni alilni alkoholi direktno acetilovani, i podvrgnuti deacetoksilovanju pomoću kompleksa paladijuma, pre same ciklizacione metateze.

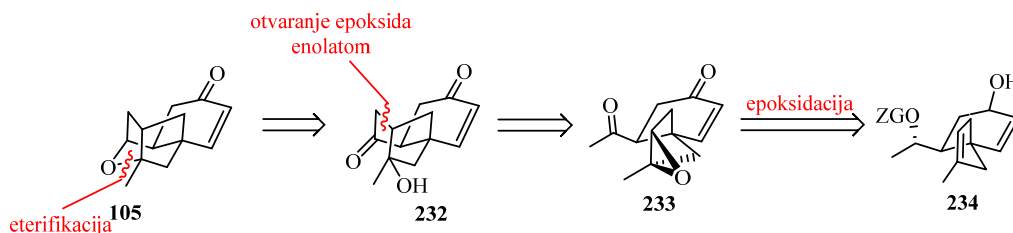


Shema 76

U ovom delu istraživanja, sintetisana su spiro-biciklična jedinjenja (**281** i **290**) iz odgovarajućih cikloheksenonskih interemedijera **255** i **261**. Spiro-biciklična jedinjenja **281** i **290** su dobijena u optički čistom obliku, sa željenom relativnom stereochemijom na C-4 i C-5 ugljenikovim atomima. Naredna istraživanja u okviru formalne sinteze platenzimidina rađena su na jedinjenju **290**, koje sadrži metil-grupu na ciklopentenskom prstenu.

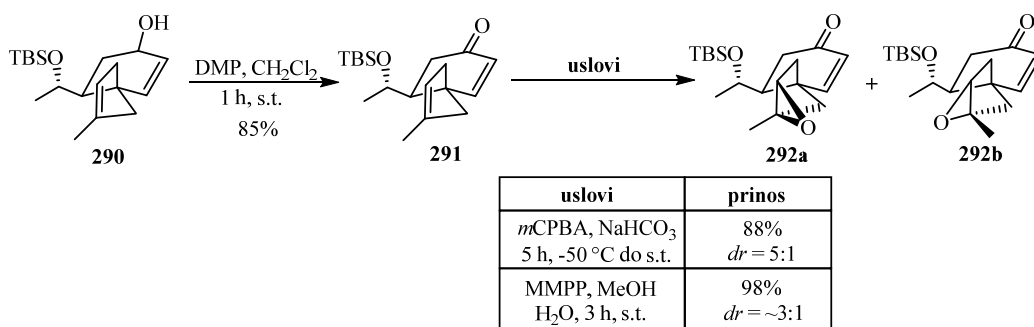
3.3.4. Sintetička studija oksatetracikličnog intermedijera (105)

U skladu sa retrosintetičkom analizom, nakon sinteze spiro-bicikličnog intermedijera **290**, pristupilo se sintezi oksatetracikličnog intermedijera **105** (Shema 77). Kao ključna faza za ovaj deo sinteze predviđena je intramolekulska reakcija otvaranja epoksidnog prstena enolatom ketona.



Shema 77

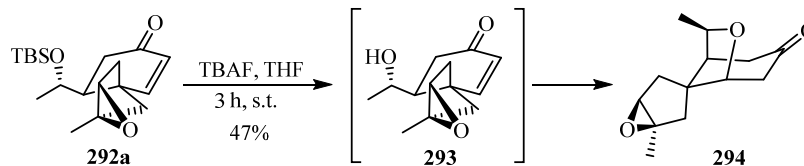
U cilju diferencijacije dvostrukih veza prema epoksidaciji, u molekulu **290** alilna alkoholna grupa je najpre oksidovana do konjugovane keto-grupe (molekul **291**), pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana (Shema 78). Ovakva transformacija omogućila je regioselektivnu epoksidaciju elektron-bogatije trisupstituisane dvostruke veze, pomoću *m*-hlorperbenzoeve kiseline, uz dobru diastereoselektivnost ($dr = 5:1$). Takođe je isprobana i epoksidacija pomoću magnezijum-monoperoksifalata, ali je u ovoj reakciji diastereoselektivnost bila niža ($dr = \sim 3:1$).



Shema 78

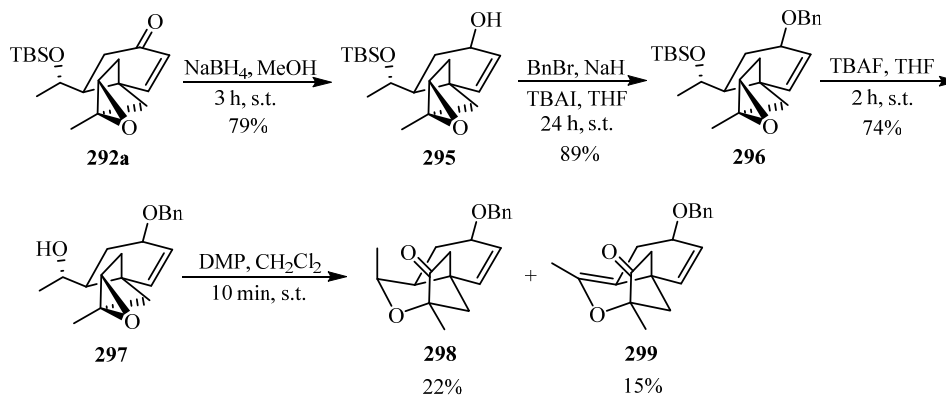
Zarad testiranja planirane strategije, trebalo je izvršiti deprotekciju TBS-etra, a potom oksidaciju dobijenog alkohola do odgovarajućeg metil-ketona. Pokušaj da se TBS-etar deprotektuje dejstvom tetrabutilamonijum-fluorida na epoksi-enon **292a** doveo je,

međutim, do bazno-katalizovane transanularne oksy-*Michael*-ove adicije alkoksida na enonsku substruktuuru i dobijen je proizvod **294** (*Shema 79* – radi jednostavnosti u shemi je prikazan samo glavni diastereoizomer).



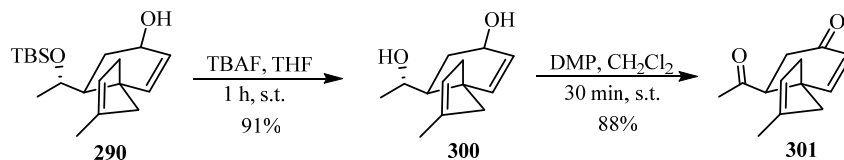
Shema 79

Problem oksy-*Michael*-ove adicije je prevaziđen redukcijom konjugovanog ketona **292a** pomoću natrijum-borhidrida do alilnog alkohola **295**, koji je zatim zaštićen u obliku benzil-etra **296** (*Shema 80*). Uklanjanjem zaštitne silil-etarske grupe pomoću TBAF-a u jedinjenju **296**, dobijen je sekundarni alkohol **297**. Ovaj alkohol je prilično nestabilan: primećeno je da tokom hromatografskog prečišćavanja dolazi do njegovog raspadanja. Prilikom pokušaja oksidacije hidroksilne grupe u jedinjenju **297** do ketona, pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana, nastala je smeša jedinjenja **298** i **299**. Jedinjenje **298** je nastalo otvaranjem epoksida sekundarnim alkoholom u blago kiselim uslovima na više supstituisanom kraju, a nakon toga je novonastali sekundarni alkohol oksidovan do ketona. Jedinjenje **299** je dobijeno inicijalnom oksidacijom sekundarnog alkohola do ketona, nakon čega je usledilo otvaranje epoksida enolatom (*O*-alkilovanje), kao i dodatna oksidacija ovako nastalog intermedijernog alkohola. Pufferisanjem sredine pomoću natrijum-hidrogenkarbonata takođe nije postignut željeni rezultat – nastaju isti proizvodi, samo je u ovom slučaju glavni proizvod jedinjenje **299**.



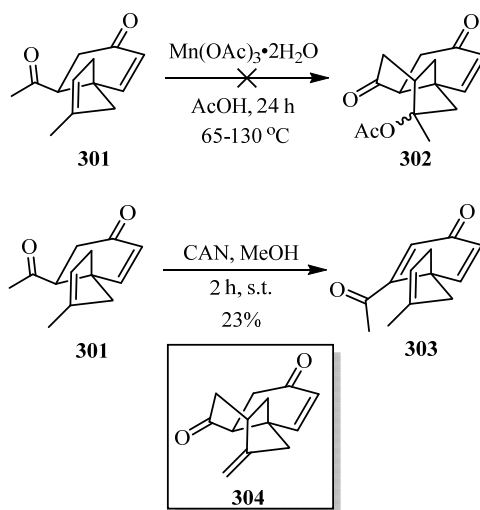
Shema 80

Ove prepreke ukazale su na potrebu pronalaženja alternativnog načina za sintezu oksatetracikličnog jedinjenja **105**, a jedna od mogućnosti obuhvatala bi radikalsku adiciju ketona na alken pomoću mangan(III)-acetata, ili cerijum(IV)-amonijum-nitrata. Prekursor za ovu reakciju dobijen je iz jedinjenja **290** u dva koraka (*Shema 81*): uklanjanjem zaštitne silil-eterske grupe pomoću TBAF-a dobijen je diol **300**, koji je preveden u diketon **301** oksidacijom pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana.



Shema 81

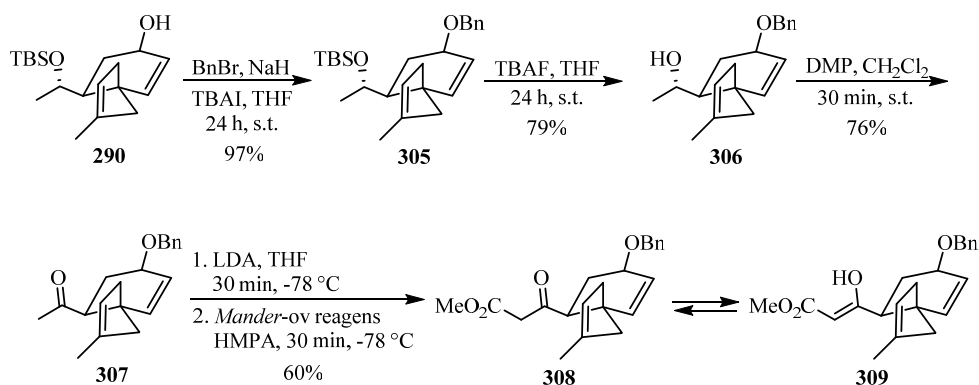
Jedinjenje **301** se pokazalo kao potpuno nereaktivno u reakciji sa mangan(III)-acetatom, a situacija se nije promenila ni dužim zagrevanjem, kao ni dodatkom bakar(II)-acetata (*Shema 82*). S druge strane, u reakciji jedinjenja **301** sa cerijum(IV)-amonijum-nitratom došlo je do oksidacije cikloheksenonskog prstena i umesto željenog proizvoda **304** dobijen je dienon **303**.



Shema 82

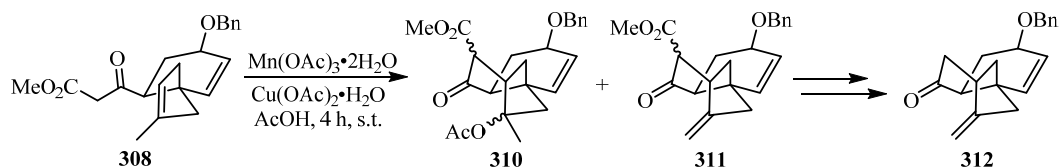
Verovatno objašnjenje odsustva željene reaktivnosti je da jedinjenje **301**, nakon jednelektronske oksidacije, ne može da nagradi radikalski intermedijer, koji bi reagovao sa dvostrukom vezom. Ovaj problem bi se mogao prevazići uvođenjem

dodatne elektron-privlačne karbometoksi-grupe za stabilizaciju intermedijernog radikala, što se može učiniti pomoću *Mander*-ovog reagensa (metil-cijanofornijata). Jedinjenje **308** je dobijeno iz jedinjenja **290** u četiri koraka (*Shema 83*). Zaštitom alinog alkohola **290** i uklanjanjem zaštitne silil-eterske grupe, dobijen je sekundarni alkohol **306**, koji je zatim oksidovan do metil-ketona **307**. Na kraju je pomoću *Mander*-ovog reagensa uvedena karbometoksi-grupa, pri čemu je dobijen β -ketoestar **308** (ovaj intermedijer se u rastvoru delimično nalazi u enolnom obliku **309**).



Shema 83

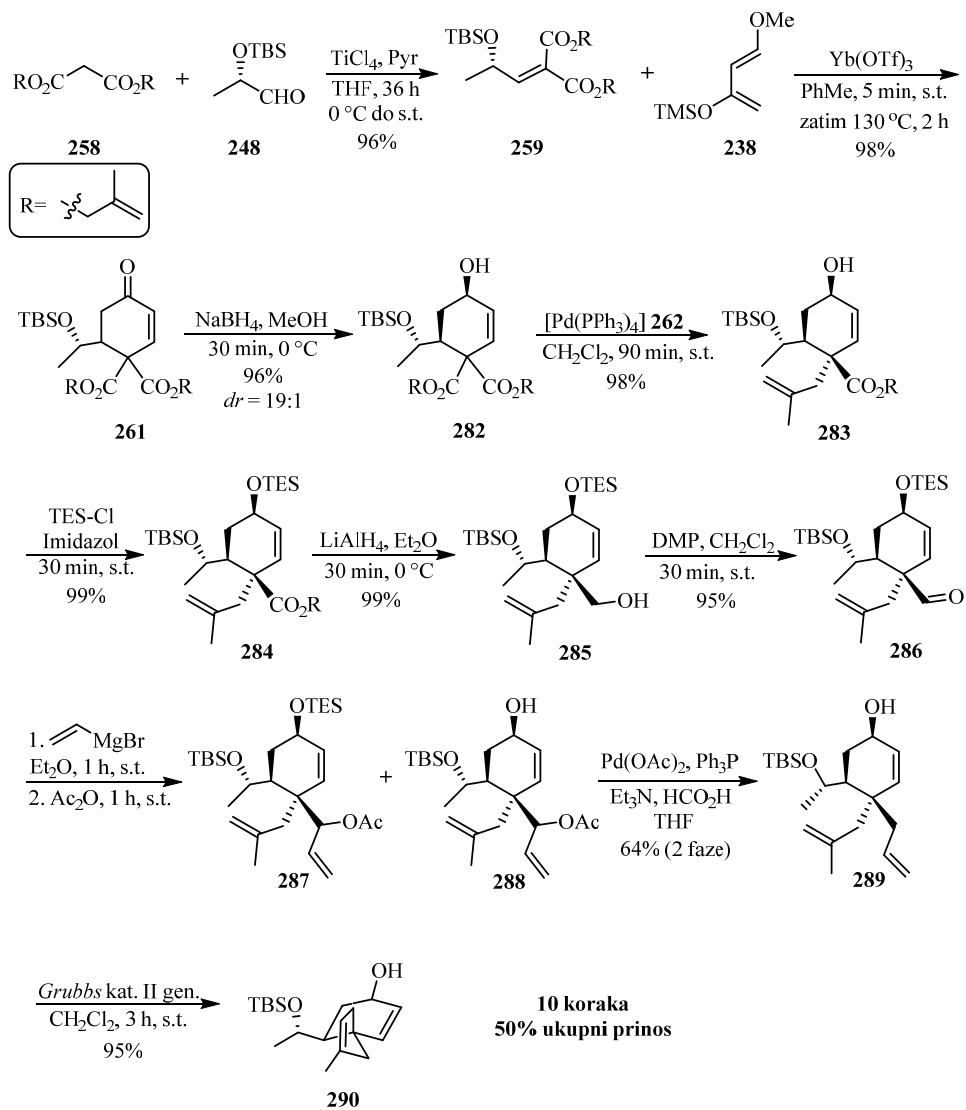
Inicijalni eksperimenti intramolekulske radikalne ciklizacije jedinjenja **308** ukazuju na potencijalnu primenu ove reakcije za dobijanje tricikličnog jedinjenja **312**, pri čemu je na *Shemi 84* prikazan željeni tok reakcije. Međutim, pošto u ovoj reakciji nastaje veći broj izomera koji tek eliminacijom acetata i dekarbometoksilovanjem treba da daju triciklični intermedijer **312**, za relevantnije rezultate neophodne su veće količine radikalnog prekursora **308**, čije dobijanje prevazilazi vremenski okvir postavljen za izradu ove doktorske disertacije.



Shema 84

Uzevši sve urađeno, sintetička studija za dobijanje *Nicolaou*-ovog intermedijera platenzimidina **105** prikazana je *Shemom 85*. Polazeći od hiralnog aldehida **248** i diestra

258 u 10 koraka je sintetisan spiro-biciklični intermedijer **290**, u ukupnom prinosu od 50%.



Shema 85

4. Eksperimentalni deo

U eksperimentalnom radu korišćeni su reagensi i rastvarači prethodno prečišćeni standardnim tehnikama.⁶¹

Tok reakcija praćen je tankoslojnom hromatografijom (TLC), na TLC pločicama 0,25 mm E. Merck (60F-254), koristeći UV-svetlo, cerijum-amonijum-molibdatni reagens (CAM), *p*-anisaldehidni reagens (PAA), kalijum-permanganatni reagens i 50% vodeni rastvor sumporne kiseline za vizualizaciju mrlja.

Hromatografska prečišćavanja su urađena primenom jedne od sledećih tehnika: gravitaciona hromatografija (silika-gel 0,062-0,2 mm, ICN), vakuum-hromatografija⁶² (silika-gel 10-18, 60Å, ICN Biomedicals) i jonoizmenjivačka hromatografija (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Korišćen je petrol-etar tačke ključanja 70-72 °C.

NMR spektri su snimljeni na aparatima Varian Gemini 200 (¹H NMR na 200 MHz, ¹³C NMR na 50MHz) i Bruker Avance III 500 (¹H NMR na 500 MHz, ¹³C na 125 MHz). Hemijska pomeranja su izražena u ppm (δ), koristeći tetrametilsilan kao interni standard, dok su konstante sprezanja (*J*) izražene u hercima (Hz). Ukoliko drugačije nije naznačeno, za jedinjenja koja su smesa diastereoizomera, dati su spektralni podaci za glavni diastereomer.

IR spektri su snimljeni na aparatu Nicolet 6700 F. Frekvencije su izražene u cm^{-1} .

Maseni spektri visokog razlaganja (HRMS) su dobijeni na aparatu Agilent technologies 6210 TOF LC/MS instrument (LC: series 1200) i LTQ Orbitrap XL hybrid FTMS (Thermo Scientific).

Tečno-hromatografske analize rađene su na modularnom aparatu Agilent Technologies 1260 series opremljenim kolonom Zorbax Eclipse XDB-C18 (150×4,6 mm, 5 μm).

Optička rotacija izmerena je na aparatu Rudolph Research Analytical *AUTOPOL IV* Automatic Polarimeter.

Tačke topljenja čvrstih supstanci određene su na aparatima Electrothermal i Kofler hot-stage i nisu korigovane.

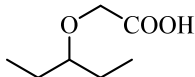
Difrakciona analiza je rađena na aparatu Oxford Diffraction KM4 four-circle goniometer, koji je opremljen Sapphire CCD detektorom.

4.1. Sinteze oseltamivir-fosfata

4.1.1. Prva formalna sinteza oseltamivir-fosfata

(S)-4-benzil-3-(2-(pentil-3-oksi)acetil)oksazolidin-2-on (155)

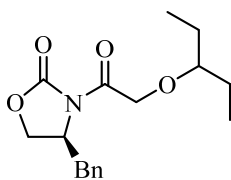
2-(Pentil-3-oksi)sirćetna kiselina (158)^{4p}



Suspenciji natrijum-hidrida (4.4 g; 183.3 mmol) i kalijum-jodida (500 mg; 3.01 mmol) u THF-u (50 mL), ohlađenoj na 0 °C u kapima je dodat 3-pentanol (**162**) (3.26 g; 4.0 mL; 37 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 15 min u atmosferi argona. Nakon toga, rastvor bromsirćetne kiseline (**164**) (7.74 g; 55.7 mmol) u THF-u (5 mL) je ukapan i reakciona smesa je zagrevana da blago ključa u toku 24 h. Nakon toga reakciona smesa je ohlađena na 0 °C i višak natrijum-hidrida je uništen pažljivim ukapavanjem vode, a zatim je dodata voda (30 mL) i vodeni sloj je ispran etil-acetatom (3 x 20 mL), zakišljen 1.5 M HCl (pH 2-3) i ekstrahovan etil-acetatom (4 x 20 mL). Kombinovani organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirova kiselina je prečišćena destilacijom pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijeno 3.66 g (68%) kiseline **158** u obliku bezbojne tečnosti, t.k. 130-140 °C/1 mmHg.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.74 (bs, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31 (quint., *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 174.5 (C), 83.5 (CH), 65.8 (CH₂), 25.5 (CH₂), 9.3 (CH₃). IR (ATR): 2968, 2937, 2880, 1734, 1240, 1124, 920. HRMS (ESI): izračunato za C₇H₁₈O₃N⁺ [M+NH₄]⁺: 164.1281; nađeno: 164.1282.

(S)-4-benzil-3-(2-(pentil-3-oksi)acetil)oksazolidin-2-on (155)



Pivaloil-hlorid (218 mg; 0.24 mL; 1.81 mmol) je ukapan u hladan rastvor (-78 °C) kiseline **158** (250 mg; 1.71 mmol) i trietilamina (182 mg; 0.25 mL; 1.79 mmol) u dietil-etru (15 mL), u atmosferi argona. Reakciona smesa je mešana 5 min na toj temperaturi, a zatim polako zagrevana do 0 °C u toku 1 h. Zatim je reakciona smesa ponovo ohlađena na -78 °C, i u nju je kanuliran prethodno pripremljen rastvor litijumove soli (S)-4-benziloksazolidinona **161** (dobijene tretiranjem (S)-4-benziloksazolidinona **160** (281 mg; 1.72 mmol) u THF-u (4.5 mL) pomoću *n*-BuLi (1.3 mL, 1.45 M rastvor u heksanu) na -78 °C, u toku 15 min). Reakciona smesa je u toku 30 min zagrejana do 0 °C, zatim je reakcija prekinuta dodatkom vode i smesa je ekstrahovana dietil-etrom (3 x 50 mL). Kombinovani organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, proceđeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 4:1) dobijeno je 448 mg (86%) oksazolidininona **155**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +57.2$ (*c* 0.67, CHCl₃). **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.39-7.28 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 4.78-4.57 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.32-4.18 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 2.81 (dd, *J* = 12.8, 9.4 Hz, 1H), 1.60 (quint., *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ : 170.6 (C), 153.4 (C), 135.0 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 83.0 (CH), 68.6 (CH₂), 67.1 (CH₂), 54.8 (CH), 37.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 9.4 (CH₃), 9.3 (CH₃). **IR** (ATR): 3063, 3028, 2966, 2934, 2877, 1781, 1718, 1392, 1352, 1260, 1216, 1131. **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₇H₂₄NO₄⁺ [M+H]⁺: 306.1700; nađeno: 306.1701.

Sinteza (S)-Etil-4-(terc-butoksikarbonilamino)-5-oksopentanoata (156)

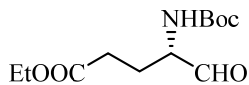
(S)-Etil-4-(terc-butoksikarbonilamino)-5-(etiltio)-5-oksopentanoat (166)

Izobutil-hlorformijat (575 mg; 0.55 mL; 4.21 mmol) i trietilamin (436 mg; 0.60 mL; 4.3 mmol) su dodati u hladan (0 °C) rastvor (S)-2-((terc-butoksikarbonil)amino)-5-etoksi-5-oksopentanske kiseline **165** (1.07 g; 3.88 mmol) u metilen-hloridu (11 mL), u atmosferi argona. Reakciona smesa je intezivno mešana u toku 15 min na 0 °C, zatim su dodati etantioi (587 mg; 0.70 mL;

9.45 mmol) i trietilamin (436 mg; 0.60 mL; 4.3 mmol). Reakciona smesa je mešana još 30 min na 0 °C i 45 min na s.t, nakon čega je razblažena metilen-hloridom (25 mL), isprana 1.5 M HCl (15 mL), 1 M NaOH (15 mL), vodom (15 mL) i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (15 mL), osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 4:1) dobijeno je 1.16 g (93%) tioestra **166** u obliku bezbojnih kristala, t.t. 63 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -18.5 (*c* 0.21, CHCl₃). **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ: 5.28 (bd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ: 201.0 (C), 172.8 (C), 155.2 (C), 80.1 (C), 60.6 (CH₂), 59.9 (CH), 30.3 (CH₂), 28.2 (3 x CH₃), 27.5 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃). **IR** (ATR): 3352, 2985, 2931, 1728, 1679, 1511, 1250, 1152, 1019. **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₄H₂₅NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 342. 1346; nađeno: 342. 1349.

(S)-Etil-4-(terc-butoksikarbonilamino)-5-oksopentanoat (156)

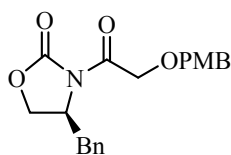


Trietilsilan (1.82 g; 2.5 mL; 15.65 mmol) je ukapavan u suspenziju tioestra **166** (2.5 g; 7.83 mmol), 2,6-lutidina (1.26 g; 1.37 mL; 11.76 mmol) i 10% paladijuma na uglju (417 mg; 0.392 mmol) u acetonu (39 mL), u toku 1 h na s.t., u atmosferi argona. Nakon završenog ukapavanja, reakciona smesa je mešana dodatnih 15 min, a zatim procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak je rastvoren u metilen-hloridu (50 mL), ispran 1.5 M HCl (25 mL), zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (25 mL) i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (25 mL), osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, koncentrovan pod sniženim pritiskom i prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3) pri čemu je dobijeno 1.64 g (81%) aldehida **156**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ +1.02 (*c* 0.49, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.59 (s, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ: 199.1 (CH), 172.8 (C), 155.5 (C), 80.1 (C), 60.6 (CH₂), 59.1 (CH), 29.7

(CH₂), 28.2 (3 x CH₃), 24.1 (CH₂), 14.1 (CH₃). **IR** (ATR): 3360, 2978, 2935, 1729, 1710, 1688, 1514, 1248, 1162, 1026. **HRMS** (ESI): izračunato za C₁₂H₂₁NO₃Na⁺ [M+Na]⁺: 282.1312; nađeno: 282.1316.

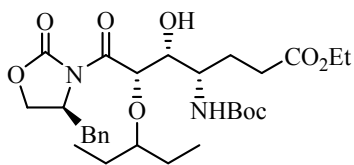
(S)-4-benzil-3-(2-((4-metoksibenzil)oksi)acetil)oksazolidin-2-on (169)⁴⁴



Pivaloil-hlorid (260 mg; 0.28 mL; 2.16 mmol) je ukapan u hladan rastvor (-78 °C) kiseline **167** (421 mg; 2.15 mmol) i trietilamina (229 mg; 0.32 mL; 2.26 mmol) u dietil-etru (18 mL), u atmosferi argona. Reakciona smesa je mešana 5 min na toj temperaturi, a zatim polako zagrevana do 0 °C u toku 1 h. Zatim je reakciona smesa ponovo ohlađena na -78 °C, i kanuliran je prethodno pripremljen rastvor litijumove soli (S)-4-benziloksazolidinona **161** (dobijene tretiranjem (S)-4-benziloksazolidinona **160** (350 mg; 2.15 mmol) u THF-u (5.4 mL) pomoću *n*-BuLi (1.6 mL, 1.49 M rastvor u heksanu) na -78 °C, u toku 15 min). Reakciona smesa je zagrejana polako do 0 °C u toku 30 min, zatim prekinuta dodatkom vode i ekstrahovana dietil-etrom (3 x 50 mL). Kombinovani organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 3:1) dobijeno je 352 mg (46%) oksazolidininona **167**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.40-7.18 (m, 7H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.76-4.54 (m, 5H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 13.4; 3.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.4; 9.4 Hz, 1H).

(4S,5R,6S)-Etil-7-((S)-4-benzil-2-oksooksazolidin-3-il)-4-((terc-butoksikarbonil)amino)-5-hidroksi-7-okso-6-(pentan-3-iloksi)heptanoat (173)

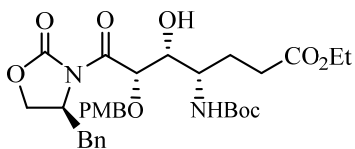


Di-*n*-butilbor-triflat (504 mg; 0.4 mL; 1.83 mmol) dodat je u kapima u hladan (-78 °C) rastvor oksazolidinona **155** (437.4 mg; 1.43 mmol) i trietilamina (218 mg; 0.3 mL; 2.18 mmol) u metilen-hloridu (7.2 mL), i reakciona smesa je mešana u toku 1 h na ovoj temperaturi, a zatim je lagano zagrejana do 0 °C u toku 1 h. Nakon toga je ponovo ohlađena na -78 °C i dodat je rastvor aldehida **156** (258.8 mg; 0.73 mmol) u metilen-hloridu (1 mL) i reakciona smesa je mešana u toku 15

min na ovoj temperaturi, zatim je lagano zagrejana do -30 °C u toku 1 h i mešana na ovoj temperaturi u toku 3 h. Reakciona smesa je ohlađena na -40 °C i prekinuta naizmeničnim dodavanjem fosfatnog pufera (pH 7; 5.7 mL) i metanola (17.1 mL), vodeći računa pri tom da temperatura smese ne pređe -15 °C. Na kraju, smesa vodonik-peroksida i metanola (11.4 mL; v/v = 1:2) je dodata i reakciona smesa je lagano zagrejana na 0 °C i mešana na ovoj temperaturi u toku 1 h. Reakciona smesa je ekstrahovana metilen-hloridom (3 x 30 mL); organski ekstrakti isprani su zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: benzen/etil-acetat = 4:1), pri čemu je dobijeno 348.1 mg smese aldola **173** i neizreagovalog aldehida **156**. Ova smesa je naknadno prečišćena hromatografijom na srednjem pritisku (SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 39/1), pri čemu je dobijeno 250.6 mg (45%) jedinjenja **173**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +8.4$ (*c* 0.65, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.23 (m, 5H), 5.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.65 (bt, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H), 3.89 (bd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.48 (quint, *J* = 6 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.1 (C), 172.3 (C), 155.9 (C), 153.2 (C), 135.4 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 82.8 (CH), 79.5 (C), 75.7 (CH), 75.1 (CH), 66.4 (CH₂), 60.4 (CH₂), 56.2 (CH), 49.7 (CH), 37.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.3 (3 x CH₃), 26.3 (CH₂), 25.6 (CH₂), 14.2 (CH₃), 9.5 (CH₃), 9.4 (CH₃). IR (ATR): 3448, 3371, 2971, 2932, 2877, 1784, 1731, 1699, 1388, 1172, 1112. HRMS (ESI) izračunato za C₂₉H₄₄N₂O₉Na⁺ [M+Na]⁺: 587.2939; nađeno: 587.2944.

(4*S*,5*R*,6*S*)-Etil-7-((*S*)-4-benzil-2-oksooksazolidin-3-il)-4-(*tert*-butoksikarbonilamino)-5-hidroksi-6-(4-metoksibenziloksi)-7-oksoheptanoat (174)

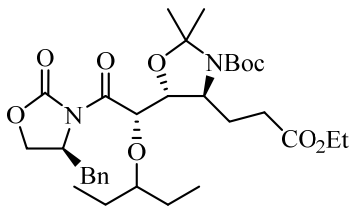


Di-*n*-butilbor-triflat (983 mg; 0.78 mL; 3.58 mmol) dodat je u kapima u hladan (-78 °C) rastvor oksazolidinona **169** (1.00 g; 2.81 mmol) i trietilamina (400 mg; 0.55 mL; 3.95 mmol) u metilen-hloridu (12

mL), i reakciona smesa je mešana u toku 1 h na ovoj temperaturi, zatim je lagano zagrejana do 0 °C u toku 1 h. Nakon toga je ponovo ohlađena na -78 °C i dodat je rastvor aldehida **156** (655 mg; 2.53 mmol) u metilen-hloridu (2 mL) i reakciona smesa je mešana u toku 15 min na ovoj temperaturi, zatim je lagano zagrejana do -30 °C u toku 1 h i mešana na ovoj temperaturi u toku 3 h. Reakciona smesa je ohlađena na -40 °C i kvenčovana naizmeničnim dodavanjem fosfatnog pufera (pH 7; 12.5 mL) i metanola (37 mL), vodeći računa pri tom da temperatura smese ne pređe -15 °C. Na kraju, smesa vodonik-peroksida i metanola (25 mL; v/v=1:2) je dodata i reakciona smesa je lagano zagrejana na 0 °C i mešana na ovoj temperaturi u toku 1 h. Reakciona smesa je ekstrahovana metilen-hloridom (3 x 30 mL); organski ekstrakti isprani su zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: benzen/etil-acetat = 7:3), pri čemu je dobijeno 776 mg (50%) aldola **174**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +23.06^\circ$. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.28 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.25 (bd, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.86 (bd, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 30.5, 11.5 Hz, 2H), 4.59 (bt, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.0, 10.5 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 173.1 (C), 171.2 (C), 159.6 (C), 156.0 (C), 153.1 (C), 135.3 (C), 130.0 (CH), 129.4 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 113.7 (CH), 79.4 (C), 77.2 (CH), 74.7 (CH), 73.0 (CH₂), 66.6 (CH₂), 60.3 (CH₂), 55.8 (CH), 55.1 (CH₃), 50.3 (CH), 37.6 (CH₂), 30.8 (CH₂), 28.2 (CH₃), 28.0 (CH₂), 14.1 (CH₃). **IR** (ATR): 3372.4, 2973.2, 2931.5, 1781.2, 1703.4, 1611.7, 1513.2, 1453.4, 1391.3, 1366.8, 1249.8, 1214.3, 1175.4, 1113.0, 1076.1, 1051.1, 1031.4, 824.1, 760.4, 703.5. **HRMS** (ESI) izračunato za C₃₃H₄₃N₂O₁₂⁻ [M+HCOO]⁻: 659.2822; nađeno: 659.2857.

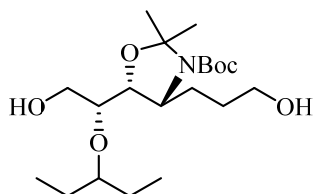
(4*S*,5*R*)-*tert*-Butil-5-((*S*)-2-((*S*)-4-benzil-2-oksooksazolidin-3-il)-2-okso-1-(pentan-3-iloksi)etil)-4-(3-etoksi-3-oksopropil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (176)



Rastvoru aldola **173** (115.7 mg; 0.205 mmol) i 2,2-dimetoksipropana (422.5 mg; 0.50 mL; 4.06 mmol) u metilen-hloridu (0.5 mL) dodata je *p*-toluensulfonska kiselina (4.6 mg; 0.02 mmol). Reakciona smesa je mešana na s.t. u toku 1 h, a zatim je koncentrovana pod sniženim pritiskom (sirovi ostatak dobija crvenu boju). Sirovi ostatak je razblažen metilen-hloridom i dobijeni rastvor je ispran vodom, osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncetrovan pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem sirovog proizvoda vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: benzen/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 89.9 mg (73%) aminoacetala **176**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -7.5 (*c* 0.64, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.35-7.30 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 5.34 (bs, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (quint., *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.9 (C), 170.4 (C), 153.5 (C), 151.3 (C), 135.1 (C), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 96.1 (C), 82.7 (CH), 80.2 (CH), 79.8 (C), 77.0 (CH), 66.8 (CH₂), 60.3 (CH₂), 57.8 (CH), 55.7 (CH), 37.7 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.3 (3 x CH₃), 28.3 (CH₃), 26.0 (CH₃), 25.8 (CH₂), 24.4 (CH₂), 14.2 (CH₃), 9.3 (CH₃), 9.1 (CH₃). **IR** (film): 2974, 2935, 2877, 1779, 1729, 1699, 1389, 1178, 1109. **HRMS** (ESI) izračunato za C₃₂H₄₈N₂O₉Na⁺ [M+Na]⁺: 627.3252; nađeno: 627.3237.

(4*R*,5*R*)-*tert*-Butil-5-((*R*)-2-hidroksi-1-(pentan-3-iloksi)etil)-4-(3-hidroksipropil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (178)

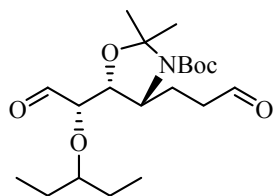


Natrijum-borhidrid (900 mg; 23.79 mmol) je dodat u rastvor aminoacetala **176** (900 mg; 1.49 mmol) u smesi THF/voda (10.65 mL; v/v = 4:1) i reakciona smesa je mešana u toku 4 h na 65 °C. Nakon toga reakciona smesa je ohlađena do s.t. i kvenčovana zasićenim rastvorom amonijum-hlorida uz mešanje dok višak natrijum-borhidrida nije uništen. Smesa je dodatno razblažena vodom i ekstrahovana metilen-hloridom (3 x 100 mL), kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5) dobijeno je 490 mg (85%) diola **178**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} -11.2$ (*c* 0.54, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO, 65 °C) δ: 4.38 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (dd, *J* = 11.7, 6.5 Hz, 2H), 3.36 (quint., *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 7.1, 5.0, 3.3 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.51-1.35 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO, 65 °C) δ: 150.6, (C) 93.4 (C), 79.9 (CH), 79.5 (CH), 78.3 (CH), 78.2 (C), 60.5 (CH₂), 60.3 (CH₂), 57.4 (CH), 29.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.8 (3 x CH₃), 27.6 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.4 (CH₂), 24.7 (CH₂), 8.8 (CH₃), 8.5 (CH₃). **IR** (film): 3438, 2966, 2934, 2877, 1780, 1689, 1506, 1391, 1367, 1251, 1169, 1052. **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₀H₃₉NO₆Na⁺ [M+ Na]⁺: 412.2670; nađeno 412.2667.

(3*aS*,7*R*,7*aR*)-*tert*-butil-5-formil-2,2-dimetil-7-(pentan-3-iloksi)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydrobenzo[*d*]oksazol-3(2*H*)-karboksilat (182)

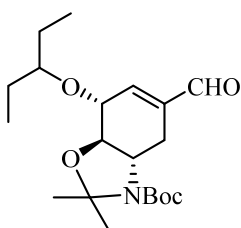
A: (4*R*,5*R*)-*tert*-Butil-2,2-dimetil-5-((*S*)-2-okso-1-(pentan-3-iloksi)etil)-4-(3-oksopropil)oksazolidin-3-karboksilat (181)



Rastvoru diola **178** (490 mg; 1.26 mmol) u metilen-hloridu (14 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (3.2 g; 7.55 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na s.t. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom i prekinuta

dotatkom 10% vodenog rastvora natrijum-tiosulfata (10 mL) i zasićenog rastvora natrijum-hidrogenkarbonata (10 mL) i dalje mešana sve dok se smesa nije izbistrila. Vodeni sloj je ekstrahovan metilen-hloridom (3 x 40 mL), kombinovani organski ekstrakti osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncetrovani pod sniženim pritiskom pri čemu je dobijen sirovi dialdehid **181** korišćen u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

B: (3a*S*,7*R*,7a*R*)-*tert*-Butil-5-formil-2,2-dimetil-7-(pentan-3-iloksi)-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*]oksazol-3(2*H*)-karboksilat (182**)**

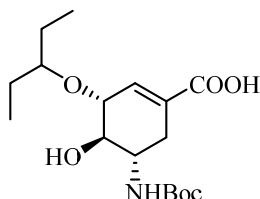


Rastvoru dialdehida **181** (~490 mg; 1.26 mmol) u toluenu (14 mL) dodat je dibenzilamonijum-trifluoroacetat (DBA•TFA) (445 mg; 1.45 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 3 h na s.t. Nakon toga smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncetrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: benzen/etil-acetat = 9:1) pri čemu je dobijeno 250 mg aldehida **182** (54%, posle 2 faze računato na polazni diol **178**), u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +130.9$ (*c* 0.68, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.55 (s, 1H), 6.54 (bs, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz, 1H), 3.58 (quint., *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.45-3.20 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 10H), 1.49 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ: 192.5 (CH), 152.7 (C), 148.4 (CH), 140.5 (C), 96.4 (C), 82.4 (CH), 81.2 (CH), 80.3 (C), 75.6 (CH), 56.3 (CH), 28.4 (CH₂), 28.4 (3 x CH₃), 26.8 (CH₃), 26.5 (CH₃), 25.8 (CH₂), 25.5 (CH₂), 9.7 (CH₃), 9.6 (CH₃). **IR** (film): 2973, 2935, 2877, 1699, 1396, 1369, 1174, 1121, 1074. **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₀H₃₃NO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 390.2251; nađeno 390.2258.

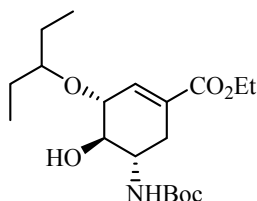
(3R,4R,5S)-Etil-5-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-4-hidroksi-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-1-enekarboksilat (153)

A: (3R,4R,5S)-5-((*tert*-Butoksikarbonil)amino)-4-hidroksi-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-1-en-1-karboksilna kiselina (183)



Rastvoru aldehida **182** (62.5 mg; 0.17 mmol) u DMF-u (3.15 mL) dodat je okson (473 mg; 1.54 mmol) i reakciona smesa je mešana na s.t. u toku 18 h. Nakon toga reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana dva puta vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, koncentrovana pod sniženim pritiskom i bez dodatnog prečišćavanja proizvod korišćen u sledećem koraku.

B: (3R,4R,5S)-Etil-5-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-4-hidroksi-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-1-enekarboksilat (153)



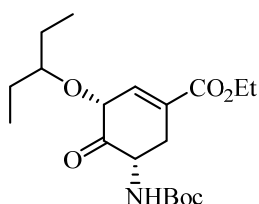
Rastvor sirove kiseline **183** iz prethodne faze (~58.4 mg; 0.17 mmol) i kalijum-karbonata (89 mg; 0.64 mmol) u smesi rastvarača etanol/voda (6 mL; v/v = 5:1) mešan je u toku 30 min na s.t. Rastvarači su uklonjeni pod sniženim pritiskom, a zatim čvrt ostatak rastvoren je u DMSO (6.8 mL), dodat je etil-jodid (621 mg; 0.32 mL; 3.98 mmol) i dobijena smesa je mešana u toku 40 h na s.t. Nakon toga reakciona smesa je razblažena etil-acetatom i vodom, a pomoću 1.5 M vodenog rastvora hlorovodonične kiseline podešena je kiselost rastvora ($pH \sim 3$), organski sloj zatim ispran vodom tri puta, osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem sirovog ostatka hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3) dobijeno je 34.5 mg (55% posle 3 faze) estra **153**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} -20.4$ (c 0.41, $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.77-6.74 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.61 (ddd, $J = 10.5, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.52-3.48 (quint., $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 18.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.1 (C), 156.3 (C), 136.7 (CH), 129.1 (C), 81.9 (CH), 79.9 (C), 77.8 (CH),

74.0 (CH), 60.9 (CH₂), 50.1 (CH), 30.6 (CH₂), 28.3 (3 x CH₃), 26.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 14.2 (CH₃), 9.6 (CH₃), 9.5 (CH₃). **IR** (film): 3397, 2970, 2931, 2877, 1716, 1695, 1517, 1389, 1248, 1170, 1077, 1050. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₉H₃₃NO₆Na⁺ [M+Na]⁺: 394.2200; nađeno: 394.2196.

(3R,4S,5S)-Etil-5-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-4-hidroksi-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-1-enekarboksilat (185)^{4i,y}

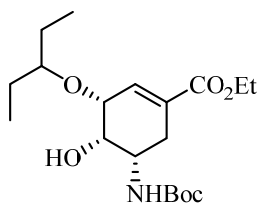
A: (3R,5S)-Etil-5-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-4-okso-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-1-ene-1-karboksilat (184)



Rastvoru alkohola **153** (11.5 mg; 0.031 mmol) u metilen-hloridu (0.65 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (126 mg; 0.297 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na s.t. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom i isprana smesom zasićenog rastvora natrijum-hidrogenkarbonata i 10% vodenog rastvorom natrijum-tiosulfata (v/v = 1:1). Organski rastvor je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi keton **184** korišćen u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.79 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.82-4.59 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.52-3.35 (m, 2H), 2.46-2.22 (m, 1H), 1.76-1.49 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

B: (3R,4S,5S)-Etil-5-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-4-hidroksi-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-1-enekarboksilat (185)



Rastvoru ketona **184** (~11.4 mg; 0.031 mmol) u THF-u (0.42 mL) ohlađenom na -78 °C u atmosferi argona ukapan je *L-selectride* (0.125 mL; 1 M rastvor u THF-u) i reakciona smesa je mešana u toku 15 min na ovoj temperaturi. Nakon toga reakcija je prekinuta dodatkom vode, razblažena metilen-hloridom i vodom, ekstrahovana još dva puta metilen-hloridom. Organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem hromatografijom na

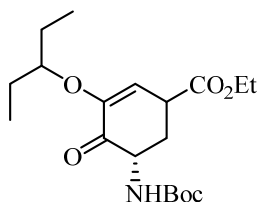
koloni (SiO₂; eluent: benzen/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 5.0 mg (44% posle 2 faze) alkohola **185**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} -51.0$ (*c* 0.16, CHCl₃); (lit.:⁴ⁱ $[\alpha]_D^{25} = -52.5^\circ$). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (bs, 1H), 5.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (bs, 1H), 4.04 (bs, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.43 (quint., *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 17.5, 5.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.1 (C), 155.4 (C), 135.6 (CH), 130.5 (C), 81.6 (CH), 79.5 (C), 73.7 (CH), 68.0 (CH), 60.8 (CH₂), 48.6 (CH), 28.4 (3 x CH₃), 27.0 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 14.2 (CH₃), 9.7 (CH₃), 9.4 (CH₃). **IR** (film): 3363, 2968, 2928, 2878, 2854, 1716, 1513, 1367, 1248, 1170, 1060, 1019. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₉H₃₃NO₆Na⁺ [M+Na]⁺: 394.2200; nađeno: 394.2185.

***Redukcija natrijum-borhidridom

Rastvoru ketona **184** (~15.0 mg; 0.039 mmol) u metanolu (0.50 mL) ohlađenom na -50 °C dodat je natrijum-borhidrid (35 mg; 0.925 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na ovoj temperaturi. Nakon toga reakcija je prekinuta dodatkom vode i smesa je ekstrahovana tri puta metilen-hloridom. Organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: benzen/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 5.2 mg alkohola **185** (36% posle 2 faze), u obliku bezbojnog ulja i 2.6 mg alkohola **153** (19%, posle 2 faze), u obliku bezbojnog ulja. (Pomoću ¹H NMR spektra sirove smese određen je odnos diastereoizomera **183** i **153** (*dr* = 2.5:1).

(5*S*)-Etil-5-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-4-okso-3-(pentan-3-iloksi)cikloheks-2-ene-1-karboksilat (**186**)

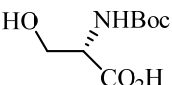


Rastvoru alkohola **153** (20.3 mg; 0.055 mmol) u metilen-hloridu (0.65 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (166 mg; 0.391 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na s.t. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom i isprana smesom zasićenog rastvora natrijum-hidrogenkarbonata i 10% vodenog rastvora natrijum-tiosulfata (v/v = 1:1), osušeno iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovano pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem hromatografijom na koloni koloni (SiO₂;

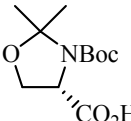
eluent: petrol-etar/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 10.0 mg (55%) ketona **186**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (bs, 1H), 5.54 (bs, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 3.87 (quint., $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 25.4, 12.5$ Hz, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.5$, 3H), 0.91 (t, $J = 7.5$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 191.4 (C), 171.8 (C), 155.5 (C), 149.2 (C), 116.2 (CH), 80.7 (CH), 80.0 (C), 61.4 (CH_2), 56.2 (CH), 39.7 (CH), 33.5 (CH_2), 28.3 (3 x CH_3), 25.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 14.1 (CH_3), 9.6 (CH_3), 9.4 (CH_3). **IR** (film): 3365, 2972, 2931, 2879, 1700, 1626, 1492, 1389, 1368, 1251, 1169, 1032, 993, 930. **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 392.2044; nađeno: 392.2027.

(S)-2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-3-hidroksipropionska kiselina (*N-t*-Boc-serin)

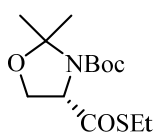
 Rastvoru *L*-serina **188** (1.50 g; 14.27 mmol) u 1 M natrijum-hidroksidu (1.2 g NaOH u 30 mL vode) ohlađenom na 0 °C dodat je rastvor di-*tert*-butil-dikarbonat (3.15 g; 14.43 mmol) u 1,4-dioksanu (5 mL). Reakciona smesa je mešana u toku 30 min na 0 °C i 16 h na sobnoj temperaturi preko noći. Na početku reakciona smesa je u obliku bele suspenzije, a vremenom je postala bistar rastvor. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi ostatak je rastvoren u vodenom rastvoru kalijum-hidrogensulfata (4 g u 30 mL vode) i podešen je pH~2-3. Rezultujuća smesa je ekstrahovana etil-acetatom (3 x 40 mL), organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, sušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Dobijeno je (2.80 g) sirovog proizvoda, u obliku bezbojnog ulja, koje je korišćeno u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil)-2,2-dimetiloksazolidin-4-karboksilna kiselina (**189c**)

 Rastvoru *N-t*-Boc-serin (iz prethodnog koraka: 2.80 g; 13.60 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline (227.2 mg; 1.19 mmol) metilen-hloridu (10 mL) dodat je 2,2-dimetoksiopropan (8.47 g; 10.0 mL; 79.4 mmol) i rezultujući rastvor je koncentrovana pod sniženim pritiskom (reakciona smesa postaje crveno obojena). Sirovi ostatak je rastvoren u istim količinama 2,2-dimetoksiopropana i metilen-

hlorida i rastvor je ponovo koncentrovan pod sniženim pritiskom. Isti postupak je ponovljen još jedanput. Sirovi ostatak je rastvoren u etil-acetatu (30 mL), rastvor je ispran vodom, sušen iznad anh. MgSO₄, i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Dobijena sirova kiselina **189c**, u obliku svetložutog ulja, korišćena je u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

(S)-*terc*-butil 4-(etiltiokarbonil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (192)

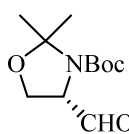


Rastvoru aminoacetala **189c** iz prethodnog koraka (~3.35 g; 14.27 mmol) u metilen-hloridu (11 mL), u atmosferi argona ohlađenom na 0 °C dodati su izobutil-hlorformijat (2.51 g; 2.40 mL; 18.36 mmol) i trietilamin (2.25 g; 3.10 mL; 22.24 mmol). Reakciona smesa je intenzivno mešana u toku 30 min na 0 °C, zatim su dodati etantiol (2.01 g; 2.40 mL; 32.41 mmol) and trietilamin (2.25 g; 3.10 mL; 22.24 mmol) i rezultujuća reakciona smesa je mešana 30 min na 0 °C i 45 min na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom (25 mL), isprana vodom (40 mL) i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL), sušena iznad anh. magnezijum-sulfata, koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi ostatak je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom (t.k. 110 °C/0.3 mmHg). Dobijeno je 2.19 g (53% posle 3 faze) tioestra **192**, u obliku belih kristala.

t.t. 43 °C. $[\alpha]_D^{20} -103.4$ (*c* 0.84, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, 65 °C, C₆D₆) δ: 4.60 – 4.20 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.54 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, C₆D₆) δ: 200.1, 152.1, 96.2, 80.8, 67.4, 67.0, 28.8, 26.2, 23.6, 23.6, 15.0. **IC** (film): 2978, 2935, 2880, 1708, 1370, 1264, 1207, 1169, 1094. HRMS (ESI) izračunato za C₁₃H₂₃NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 312.1242, nađeno: 312.1240. **Mikroanaliza** za C₁₃H₂₃NO₄S izračunato: C, 53.95; H, 8.01; N, 4.84; S, 11.08; nađeno: C, 53.99; H, 4.70; N, 7.82; S, 10.78.

Sirovi ostatak posle ekstrakcije može se prečistiti vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1).

(S)-terc-butil 4-formil-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (Garner-ov aldehid) (191)

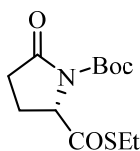


Suspenciji tioestra **192** (1.58 g; 5.45 mmol) i 10% paladijuma na uglju (191.2 mg; 0.180 mmol) u acetonu (45 mL), na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona ukapavan je trietilsilan (1.27 g; 1.75 mL; 10.96 mmol) u toku 15 min. Nakon završetka ukapavanja trietilsilana, reakciona smesa je mešana još 15 min, zatim proceđena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15), pri čemu je dobijeno 1.10 g (88%) *Garner*-ovog aldehida **191**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -92.2 (*c* 1.07, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, 65 °C, C₆D₆) δ: 9.35 (s, 1H), 3.76-3.91 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.59 (br s, 3H), 1.44 (br s, 3H), 1.35 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, 25 °C, C₆D₆) δ: 198.8, 198.5, 152.8, 151.8, 95.5, 94.5, 80.9, 80.7, 65.5, 65.4, 64.0, 63.6, 28.5, 27.2, 26.3, 25.2, 24.3. **IC** (ATR): 2979, 2936, 2882, 1739, 1698, 1391, 1372, 1256, 1169, 1095, 1061. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₁H₁₉NO₄Na⁺: [M+Na]⁺ 252.1206, nađeno: 252.1209. **Mikroanaliza** izračunata za C₁₁H₁₉NO₄: C, 57.62; H, 8.35; N, 6.11; nađeno C, 57.28; H, 8.59; N, 5.88.

4.1.2. Druga formalna sinteza oseltamivir-fosfata

(S)-terc-Butil-2-(etiltiokarbonil)-5-oksopirolidin-1-karboksilat (200)

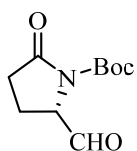


Rastvoru kiseline⁵² **199** (1.14 g; 4.95 mmol) u suvom THF-u (17 mL) dodati su izobutil-hlorformijat (0.89 g; 0.85 mL; 6.50 mmol) i trietilamin (0.76 g; 1.05 mL; 7.53 mmol) na 0 °C u atmosferi argona. Reakciona smesa je intenzivno mešana na 0 °C u toku 30 min, a zatim je dodat etan-tiol (0.70 g; 0.85 mL; 11.36 mmol) i trietilamin (0.76 g; 1.05 mL; 7.53 mmol). Smesa je mešana na 0 °C tokom 30 min, nakon čega je ostavljena da se spontano zagreje do sobne temperature i mešana je dodatnih 45 min. Reakciona smesa je razblažena vodom (40 mL), ekstrahovana metilen-hloridom (3 x 30 mL), a zatim su kombinovani organski ekstrakti isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL), osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-

hromatografijom (SiO₂, eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3) dobijeno je 1.22 g (90%) tioestra **200**, u obliku belih kristala (t.t. 54 °C).

$R_f = 0.47$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = -45.9$ (c 1.05, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.66 (ddd, $J = 17.6, 10.2, 9.8$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J = 17.6, 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 199.1 (C), 173.3 (C), 148.8 (C), 83.7 (C), 65.2 (CH), 30.7 (CH₂), 27.8 (3 x CH₃), 23.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 14.5 (CH₃). **IR** (ATR): 2974, 2931, 2874, 1797, 1707, 1678, 1369, 1309, 1257, 1160, 1025, 992, 842. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₂H₁₉NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 296.0927; nađeno: 296.0933. Mikroanaliza za C₁₂H₁₉NO₄S izračunato: C, 52.73; H, 7.01; N, 5.12; S, 11.73. Nađeno: C, 52.63; H, 6.99; N, 5.12; S, 11.57.

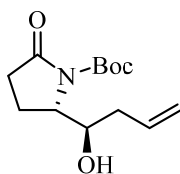
(S)-*terc*-Butil-2-formil-5-oksopirolidin-1-karboksilat (197)



U suspenziju tioestra **200** (1.15 g; 4.21 mmol) i 10% paladijuma na uglju (220 mg; 0.21 mmol) u acetonu (40 mL) ukapavan je trietilsilan (1.46 g; 2.0 mL; 12.52 mmol) tokom 30 min na s. t. ispod atmosfere argona. Nakon završenog ukapavanja, reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi još 15 min, a zatim je suspenzija procedena i filtrat koncentrovan pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-hromatografijom (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:2) dobijeno je 0.84 g (94%) aldehida **197**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.25$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -42.4$ (c 1.11, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.59 (ddd, $J = 9.5, 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.51 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 196.9 (CH), 173.0 (C), 149.3 (C), 84.2 (C), 64.2 (CH), 31.1 (CH₂), 27.8 (3 x CH₃), 18.2 (CH₂). **IR** (ATR): 3460, 2980, 2936, 1786, 1741, 1714, 1459, 1368, 1313, 1256, 1155, 1024, 847. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₀H₁₅NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 236.0893; nađeno: 236.0888. Mikroanaliza za C₁₀H₁₅NO₄ izračunato: C, 56.33; H, 7.09; N, 6.57. Nađeno: C, 56.00; H, 7.16; N, 6.51.

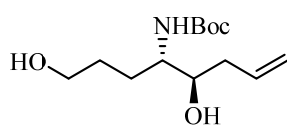
(S)-*tert*-Butil-2-((R)-1-hidroksibut-3-enil)-5-oksopirolidin-1-karboksilat (196)



Alil-bromid (1.34 g; 0.96 mL; 11.09 mmol) i indijum (460 mg; 4.00 mmol) dodati su rastvoru aldehida **197** (790 mg; 3.70 mmol) u smesi rastvarača vode i tetrahidrofurana (v/v = 3:1, 36 mL). Reakciona smesa intenzivno je mešana na sobnoj temperaturi tokom 16 h, zatim razblažena vodom (25 mL), ekstrahovana etil-acetatom (3 x 50 mL), kombinovani organski ekstrakti isprani su zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (50 mL), osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-hromatografijom (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:2) dobijeno je 775 mg (82%) alkohola **196**, u obliku belih kristala (t.t. 152 °C).

$R_f = 0.54$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:2). $[\alpha]_D^{20} = -78.5$ (c 1.03, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 2H), 4.14 (dt, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 2.75 (dt, $J = 17.7, 10.1$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 17.7, 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.09 (ddt, $J = 12.2, 9.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C), 150.2 (C), 134.0 (CH), 118.4 (CH₂), 83.0 (C), 71.4 (CH), 61.3 (CH), 38.4 (CH₂), 32.6 (CH₂), 28.1 (3 x CH₃), 17.5 (CH₂). **IR** (ATR): 3437, 3075, 2975, 2936, 1787, 1695, 1638, 1393, 1320, 1292, 1255, 1162, 1027, 910, 856. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₃H₂₁NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 278.1363; nađeno: 278.1363. Mikroanaliza za C₁₃H₂₁NO₄ izračunato: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49. Nađeno: C, 60.83; H, 8.00; N, 5.61.

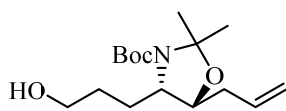
(4S,5R)-*tert*-Butil-1,5-dihidroksiokt-7-en-4-ilkarbamat (202a)



Natrijum-borhidrid (452 mg; 11.95 mmol) dodat je rastvoru alkohola **196** (750 mg; 2.94 mmol) u smesi tetrahidrofurana i vode (v/v = 4:1, 25 mL). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 18 h, a zatim je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida i ekstrahovana etil-acetatom (3 x 50 mL). Kombinovani organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-hromatografijom (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:4) dobijeno je 657 mg (86%) jedinjenja **202a**, u obliku belog praha (t.t. 96 °C).

$R_f = 0.33$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:4). $[\alpha]_D^{20} = -25.6$ (c 1.10, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.89 – 5.81 (m, 1H), 5.18 – 5.10 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 6.0$, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C), 134.8 (CH), 118.0 (CH₂), 79.5 (C), 73.5 (CH), 62.4 (CH₂), 54.5 (CH), 38.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.4 (3 x CH₃), 25.9 (CH₂). **IR** (ATR): 3352, 2981, 2935, 2875, 1686, 1531, 1446, 1368, 1342, 1303, 1252, 1174, 1044, 976, 911. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₃H₂₅NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 282.1676; nađeno: 282.1680. Mikroanaliza za C₁₃H₂₅NO₄ izračunato: C, 60.21; H, 9.72; N, 5.40. Nađeno: C, 59.89; H, 9.89; N, 5.68.

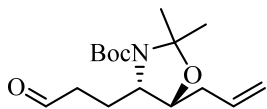
(4*S*,5*R*)-terc-Butil-5-alil-4-(3-hidroksipropil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (195)



Rastvoru diola **202a** (600 mg; 2.31 mmol) u sveže predestilovanom metilen-hloridu (23 mL) dodat je 2,2-dimetoksipropan (0.72 g; 0.85 mL; 6.91 mmol) i *p*-toluensulfonska kiselina (23.7 mg; 0.12 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 45 min, a zatim je uparena do suva, pri čemu postaje crveno obojena. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 599 mg (86%) proizvoda **195**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$R_f = 0.42$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = +5.6$ (c 1.13, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, 65 °C, DMSO) δ 5.82 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.15 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.06 (dq, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.07 (ddd, $J = 7.3, 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.41 (dd, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 2H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, 65 °C, DMSO) δ 151.1 (C), 134.3 (CH), 116.4 (CH₂), 91.4 (C), 78.5 (C), 75.5 (CH), 60.7 (CH₂), 58.0 (CH), 32.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.8 (3 x CH₃), 26.7 (CH₃), 25.8 (CH₂), 23.4 (CH₃). **IR** (ATR): 3448, 3079, 2979, 2933, 2869, 1697, 1456, 1395, 1255, 1179, 1130, 1072, 917. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₆H₂₉NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 322.1989; nađeno: 322.1993. **Mikroanaliza** za C₁₆H₂₉NO₄ izračunato: C, 64.18; H, 9.76; N, 4.68. Nađeno: C, 64.25; H, 9.68; N, 4.80.

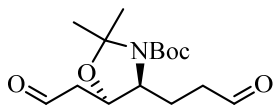
(4*S*,5*R*)-*tert*-Butil-5-alil-2,2-dimetil-4-(3-oksopropil)oksazolidin-3-karboksilat (203)



Rastvoru aminoacetala **195** (550 mg; 1.84 mmol) u metilenhloridu (18.5 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (1.17 g; 2.76 mmol) i smesa je mešana tokom 15 min na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razblažena metilenhloridom (30 mL), isprana 10% rastvorom natrijum-tiosulfata (25 mL) i zasićenim rastvorom natrijum-bikarbonata (25 mL). Organski ekstrakt je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 8:2). Dobijeno je 465 mg (85%) proizvoda **203**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$R_f = 0.46$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 8:2). $[\alpha]_D^{20} = -2.4$ (c 1.01, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, 65 °C, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 5.83 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.16 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.08 (dq, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.83 (bs, 1H), 2.53 – 2.38 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, 65 °C, DMSO) δ 201.9 (CH), 151.2 (C), 134.1 (CH), 116.7 (CH₂), 91.7 (C), 78.9 (C), 75.2 (CH), 57.3 (CH), 39.4 (HMBC-CH₂), 32.3 (CH₂), 27.7 (3 x CH₃), 26.8 (CH₃), 24.2 (CH₃), 21.4 (CH₂). **IR** (ATR): 3079, 2980, 2937, 2874, 2825, 2722, 1726, 1695, 1645, 1389, 1254, 1178, 1132, 1072, 918. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₆H₂₇NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 320.1832; nađeno 320.1838. **Mikroanaliza** za C₁₆H₂₇NO₄ izračunato: C, 64.62; H, 9.15; N, 4.71. Nađeno: C, 64.42; H, 9.35; N, 4.78.

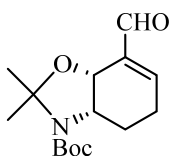
(4*S*,5*R*)-*tert*-Butil-2,2-dimetil-5-(2-oksoetil)-4-(3-oksopropil)oksazolidin-3-karboksilat (194)



Rastvoru aldehida **203** (7.0 mg; 0.024 mmol) u smesi vode i tetrahidrofurana (v/v = 1:2, 1.05 mL) dodati su natrijum-perjodat (27.0 mg; 0.126 mmol) i 2.5% rastvor osmijum-tetroksida (1.25 mg; 50 μ L; 0.05 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 3 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodat natrijum-hidrogensulfit (100 mg) i smeša je mešana dodatnih 30 min na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razblažena etil-acetatom (15 mL), organski sloj je ispran 10% rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim

rastvorom natrijum-bikarbonata i vodom. Organski ekstrakt je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod **194** je korišćen u narednoj fazi bez hromatografskog prečišćavanja.

(3a*S*, 7a*R*)-*tert*-Butil-7-formil-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d]oksazol-3(2*H*)-karboksilat (204)

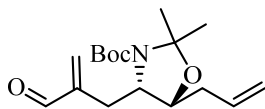


Rastvoru dialdehida **194** (~7.05 mg; 0.024 mmol) u sveže predestilovanom toluenu (0.26 mL) dodati su dibenzilamin-trifluoroacetat (DBA•TFA) (9.1 mg; 0.031 mmol) i smesa je mešana u toku 18 h na sobnoj temperaturi. Smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, benzen/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 1.8 mg (27%; posle 2 faze) smese proizvoda **204** i **205** (~ 5.5/1, molski odnos određen na osnovu ¹H NMR), u obliku bezbojnog viskozno ulja.

*** Rastvoru dialdehida **194** (~10.47 mg; 0.035 mmol) i benziltriethylamonijum-hlorida (TEBAC; 8.0 mg; 0.035 mmol) u metilen-hloridu (0.21 mL) dodat je 10% vodeni rastvor kalijum-hidroksida (0.21 mL) i reakciona smesa je intezivno mešana na 35 °C u toku 16 h. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana zasićenim rastvorom amonijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 3.2 mg (32%; posle 2 faze) smese proizvoda **204** i **205** (~ 8/1, molski odnos određen na osnovu ¹H NMR), u obliku bezbojnog viskozno ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.11 (m, 2H), 1.67 – 1.45 (m, 16H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.3 (CH), 154.9 (CH), 152.3 (C), 138.2 (C), 93.5 (C), 80.3 (C), 65.3 (CH), 55.0 (CH), 28.5 (3 x CH₃), 27.4 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.2 (CH₂), 23.6 (CH₂). IR (film): 2978, 2936, 2876, 2814, 1693, 1391, 1254, 1215, 1174, 1147, 1089, 1022, 886. HRMS (ESI) izračunato za C₁₄H₂₁NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 304.1519; nađeno: 304.1509.

(4*S*,5*R*)-*tert*-Butil-5-alil-4-(2-formilalil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (206)

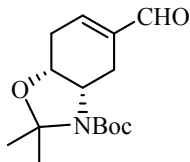


Rastvoru aldehida **203** (381.5 mg; 1.28 mmol) u izopropanolu (4.5 mL) dodati su 38% vodeni rastvor formaldehida (0.34 g; 0.31 mL; 4.28 mmol), propionska kiselina (24.8 mg; 25 μ L; 0.34 mmol) i pirolidin (21.3 mg; 25 μ L; 0.30 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 18 h na sobnoj temperaturi, a zatim razblažena etil-acetatom (50 mL) i ispana vodom (25 mL). Organski ekstrakt je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 261 mg (66%) proizvoda **206**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

*** Rastvoru aldehida **203** (62.2 mg; 0.21 mmol) u metilen-hloridu (10.5 mL) dodati su *Eschenmoser*-ova so (208 mg; 1.12 mmol) i trietilamin (145.2 mg; 0.2 mL; 1.43 mmol). Reakciona smesa je mešana tokom 18 h na sobnoj temperaturi, a zatim je bez obrade i koncentrovanja sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 56.5 mg (87%) proizvoda **206**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

R_f = 0.41 (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 85:15). $[\alpha]_D^{20}$ = -0.6 (c 1.07, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 65 $^\circ\text{C}$, DMSO) δ 9.52 (bs, 1H), 6.41 – 5.91 (m, 2H), 5.81 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.16 (ddd, J = 17.3, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 5.09 (ddd, J = 10.3, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.04 (bs, 1H), 2.54 (dd, J = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 13.3, 9.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 193.9 (CH), 151.1 (C), 146.2 (C), 135.5 (CH_2), 133.8 (CH), 116.8 (CH_2), 91.7 (C), 78.8 (CH), 75.3 (C), 56.6 (CH), 32.3 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.6 (3 x CH_3), 24.5 (CH_3), 23.3 (CH_3). **IR** (ATR): 2981, 2935, 2872, 1740, 1695, 1644, 1386, 1246, 1178, 1133, 1078, 1050, 947. **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.1832; nađeno: 332.1817. **Mikroanaliza** za $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ izračunato: C, 65.99; H, 8.80; N, 4.53. Nađeno: C, 65.84; H, 8.79; N, 4.56.

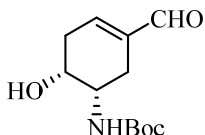
(3a*S*, 7a*R*)-*tert*-Butil-5-formil-2,2-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-karboksilat (205)



Rastvoru aldehida **206** (299.1 mg; 0.97 mmol) u metilen-hloridu (16.1 mL) dodat je *Grubbs*-ov katalizator druge generacije (26.1 mg; 0.03 mmol) u atmosferi argona. Reakciona smesa je mešana u toku 1 h na 35 °C, a zatim je uparena i sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 8:2). Dobijeno je 250 mg (92%) proizvoda **205**, u obliku bledo žutog viskoznog ulja.

$R_f = 0.26$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +85.2$ (*c* 1.01, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, 65 °C, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 4.40 (td, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 2.76 (dddd, *J* = 19.5, 3.9, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (ddt, *J* = 19.6, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 1.99 (dddd, *J* = 16.6, 6.8, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 15H). **¹³C NMR** (126 MHz, 65 °C, DMSO) δ 192.2 (CH), 150.9 (C), 147.7 (CH), 138.4 (C), 91.8 (C), 78.8 (C), 70.0 (CH), 53.3 (CH), 28.2 (CH₂), 27.8 (3 x CH₃), 26.7 (CH₃), 23.5 (CH₃), 23.2 (CH₂). **IR** (ATR): 3449, 2979, 2936, 1693, 1455, 1394, 1372, 1257, 1175, 1097, 1034, 867. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₅H₂₃NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 304.1519; nađeno: 304.1507.

(1*S*,6*R*)-*tert*-Butil-3-formil-6-hidroksicicloheks-3-enilkarbamat (193)

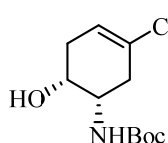


Rastvoru aldehida **205** (53.7 mg; 0.19 mmol) u smesi sirćetne kiseline i vode (v/v = 9:1; 0.65 mL) dodat je litijum-hlorid (29.0 mg; 0.50 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je razblažena etil-acetatom (10 mL) i vodom (10 mL). Organski sloj je odvojen, a vodeni sloj ekstrahovan etil-acetatom (3 x 10 mL). Kombinovani organski ekstrakti osušeni su iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:1), pri čemu je dobijen 32.1 mg (70%) jedinjenja **193**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$R_f = 0.33$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -28.1$ (*c* 0.88, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 6.71 (bt, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.09 (bs, 1H), 2.74 – 2.69 (m, 1H), 2.64 – 2.49 (m, 2H),

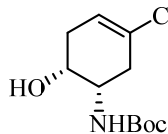
2.34 – 2.21 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.8 (CH), 156.3 (C), 146.9 (CH), 138.9 (C), 80.2 (C), 67.6 (CH), 49.3 (CH), 33.5 (CH_2), 28.3 (3 x CH_3), 24.4 (CH_2). IR (ATR): 3372, 2978, 2831, 2820, 2724, 1682, 1646, 1519, 1393, 1367, 1284, 1249, 1167, 1077, 1045, 1022, 914, 875. HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{K}^+$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 280.0946; nađeno: 280.0939.

(4*R*,5*S*)-5-(*tert*-Butoksikarbonilamino)-4-hidroksicikloheks-1-en karboksilna kiselina (207)



Rastvoru aldehida **193** (13.0 mg; 0.054 mmol) u dimetilformamidu (0.3 mL) dodat je okson (82.8 mg; 0.269 mmol) i smesa je mešana u toku 4.5 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana dva puta vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je korišćen u narednoj fazi bez hromatografskog prečišćavanja.

(4*R*,5*S*)-Etil-5-(*tert*-butoksikarbonilamino)-4-hidroksicikloheks-1-enkarboksilat (208)

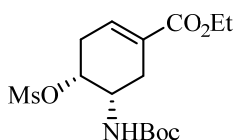


Rastvoru sirove kiseline **207** (~14 mg; 0.054 mmol) u smesi etanola i vode (v/v = 5:1; 0.3 mL) dodat je kalijum-karbonat (22.8 mg; 0.165 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi, a zatim koncentrovana pod sniženim pritiskom. Suvi ostatak je rastvoren u dimetilsulfoksidu (0.3 mL) i dodat je etil-jodid (97 mg; 0.05 mL; 0.622 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 40 h na sobnoj temperaturi, a zatim razblažena etil-acetatom, dodati su voda i 1.5 M HCl (tako da se pH sredine podesi na oko 3). Organski sloj je ispran vodom, osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 6:4). Dobijeno je 7.1 mg (46%, posle 2 faze) proizvoda **208**, u obliku bezbojnog ulja.

R_f = 0.33 (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 8:2). $[\alpha]_D^{20}$ = -9.3 (c 0.74, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 – 6.85 (m, 1H), 4.83 (bd, J = 7.4 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1, 2H), 4.06 (bs, 1H), 3.88 (bs, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz,

CDCl₃) δ 166.3 (C), 156.4 (C), 135.9 (CH), 128.0 (C), 80.0 (C), 67.4 (CH), 60.6 (CH₂), 49.6 (CH), 32.7 (CH₂), 28.3 (3 x CH₃), 27.6 (CH₂), 14.2 (CH₃). **IR** (film): 3377, 2979, 2933, 1705, 1513, 1390, 1369, 1250, 1171, 1087, 1047. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₄H₂₃NO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 308.1468; nađeno: 308.1454.

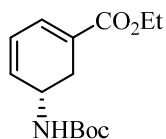
(4R,5S)-Etil-5-(*tert*-butoksikarbonilamino)-4-(metilsulfoniloksi)cikloheks-1-enkarboksilat (209)



Rastvoru alkohola **208** (3.8 mg; 0.013 mmol) u metilen-hloridu (0.16 mL) dodati su trietilamin (3.63 mg; 5.00 μL; 0.036 mmol), mezil-hlorid (2.37 mg; 1.60 μL; 0.021 mmol) i DMAP (0.33 mg; 0.003 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi, a zatim je razblažena etil-acetatom i isprana vodom. Organski sloj je odvojen, a vodeni sloj ekstrahovan etil-acetatom (3x10 mL). Kombinovani organski ekstrakti osušeni su iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 6:4), pri čemu je dobijeno 4.3 mg (89%) proizvoda **209**, u obliku belog praha.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (bs, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.86 (bd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.81 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 3H), 2.40 – 2.15 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(S)-Etil-5-(*tert*-butoksikarbonilamino)cikloheksa-1,3-dienkarboksilat (32)



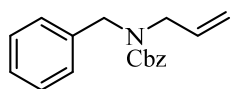
Rastvoru alkohola **208** (5.0 mg; 0.018 mmol) u metilen-hloridu (0.16 mL) dodati su trietilamin (6.32 mg; 8.70 μL; 0.062 mmol), mezil-hlorid (3.45 mg; 2.33 μL; 0.030 mmol) i DMAP (0.50 mg; 0.004 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi, a zatim je dodat DBU (15.27 mg; 15.0 μL; 0.100 mmol). Reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom nakon 15 min, isprana vodom (10 mL), a vodeni sloj je ekstrahovan metilen-hloridom (3 x 10 mL). Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 85:15), pri čemu je dobijeno 2.4 mg (51%) proizvoda **32**, u obliku bezbojnog ulja.

*** Rastvoru mezilata **209** (4.3 mg; 0.012 mmol) u metilen-hloridu (0.2 mL) dodat je DBU (4.45 mg; 4.37 μ l; 0.029 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 5 min. Reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom, a sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 2.9 mg (92%) proizvoda **32**, u obliku bezbojnog ulja.

R_f = 0.4 (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 6:4). $[\alpha]_D^{20} = -219.7$ (c 0.20, CHCl₃), (lit. -217° , c 1.10, CHCl₃).^{4f} **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.20 – 6.10 (m, 2H), 4.63 (bs, 1H), 4.44 (bs, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 17.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 18.6, 7.9$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C), 154.8 (C), 132.5 (CH), 131.7 (CH), 127.0 (C), 124.8 (CH), 79.7 (C), 60.6 (CH₂), 43.4 (CH), 28.9 (CH₂), 28.4 (3 x CH₃), 14.3 (CH₃). **IR** (film): 3351, 2978, 2929, 1708, 1514, 1367, 1255, 1169, 1097, 1048, 1024, 718. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₄H₂₁NO₄K⁺ [M+K]⁺: 306.1102; nađeno: 306.1112.

4.2. Sinteza svainsonina

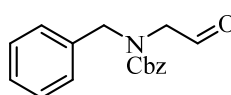
Benzil-alil(benzil)karbamat (218)



Natrijum-hidrid (1.00 g, 41.67 mmol) dodat je u porcijama hladnom rastvoru (0 °C) benzil-alil-karbamata **217** (2.00 g, 10.46 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL), u atmosferi argona. Reakciona smesa je mešana u toku 30 min na 0 °C, zatim je dodat benzil-hlorid (3.85 g, 30.42 mmol) i rezultujuća suspenzija mešana je na sobnoj temperaturi u toku 15 h. Reakciona smesa je kvenčovana vodom (10 mL), ekstrahovana etil-acetatom, kombinovani organski ekstrakti osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1), pri čemu dobijeno je 2.00 g (68%) jedinjenja **218**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 7.35-7.23 (m, 10H), 5.81-5.73 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.13-5.10 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 5.8, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 155.2 (C), 137.5 (C), 136.6 (C), 133.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 126.8 (CH), 116.4 (CH₂), 66.2 (CH₂), 49.3 (CH₂), 48.6 (CH₂). IR (ATR) ν 3064, 3031, 1702, 1456, 1416, 1237, 699 cm⁻¹. HRMS (ESI) izračunato za C₁₈H₂₀NO₂⁺ [M+H]⁺: 282.1489, nađeno: 282.1485.

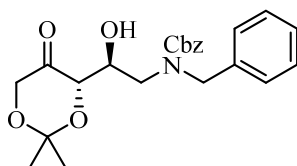
Benzil-benzil(2-oksoetil)karbamat (216)⁶³



Kroz hladan rastvor (-78 °C) karbamata **218** (3.00 g, 10.66 mmol) u metilen-hloridu (100 mL) provođen je ozonom sve dok reakciona smesa ne postane plave boje. Višak ozona je uklonjen iz reakcione smese provođenjem argona u toku 15 min, a zatim je dodat dimetil-sulfid (22 mL, 299.53 mmol) i reakciona smesa je lagano zagrejana do sobne temperature i ostavljena da se meša preko noći. Nakon toga reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak je rastvoren u etil-acetatu, ispran vodom, osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, eluent: petrol-etar/etil-acetat = 6:4), pri čemu dobijeno je 2.26 g (75%) aldehida **216**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 9.45 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 10H), 5.14 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (s, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 198.5 (CH), 155.5 (C), 137.2 (C), 136.3 (C), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 66.5 (CH₂), 56.4 (CH₂), 51.1 (CH₂). **IR** (ATR) ν 3063, 3031, 2946, 2821, 1734, 1702, 1454, 1427, 1235, 1125, 699 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₇H₁₈NO₃⁺ [M+H]⁺: 284.1281, nađeno: 284.1277.

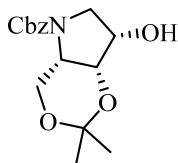
Benzil-benzil(2-(2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-2-hidroksietil)karbamat (214)



Rastvor dioksanona **215** (0.60 g, 4.61 mmol), aldehida **216** (0.66 g, 2.33 mmol) i (*S*)-prolina (100.0 mg, 0.87 mmol) u DMF-u (10.6 mL) mešan je na sobnoj temperaturi preko noći. Reakciona smesa je zatim razblažena vodom i ekstrahovana etil-acetatom. Kombinovani organski ekstrakti su isprani vodom, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen pomoću dve vakuum-hromatografije (SiO₂, prvi eluent: toluen/etil-acetat = 7:3; drugi eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3), pri čemu je dobijeno 640.0 mg (66%) aldola **214**, u obliku svetložutog ulja.

[α]_D²⁰ = -71.1 (c 0.81, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 7.33-7.30 (m, 7H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.02 (bs, 1H, OH), 4.59 (d, *J* = 15.9, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 206.8 (C), 155.6 (C), 137.8 (C), 136.6 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 99.6 (C), 77.0 (CH), 68.2 (CH), 66.4 (CH₂), 66.1 (CH₂), 50.6 (CH₂), 48.3 (CH₂), 24.4 (CH₃), 22.7 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3462, 3032, 2988, 2942, 1744, 1698, 1495, 1456, 1423, 1378, 1228, 1124, 1086, 736 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₃H₂₇NO₆K⁺ [M+K]⁺: 452.1470, nađeno: 452.1461.

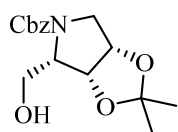
(4a*S*,7*S*,7a*R*)-Benzil-7-hidroksi-2,2-dimetiltetrahydro-[1,3]dioksino[5,4-b]pirol-5(6*H*)-karboksilat (213)



Suspencija aldola **214** (44.4 mg, 0.11 mmol) i 10% Pd/C (11.8 mg, 0.01 mmol; *Merck*-ov katalizator za hidrogenizaciju - oksidna forma; kat. br. 8.0714.0010) u metanolu (7.5 mL) je mešana 2 h u atmosferi argona (4 bar). Reakciona smesa je procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je rastvoren u tetrahydrofuranu (2.5 mL), dodat je trietilamin (36.3 mg, 0.36 mmol) i smesa je ohlađena na 0 °C. Benzil-hloroformijat (35.8 mg, 0.21 mmol) je dodat u kapima, uklonjeno je ledeno kupatilo i smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Reakciona smesa je zatim razblažena etil-acetatom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, eluent: metilen-hlorid/metanol = 98.5:1.5), pri čemu je dobijeno 23.3 mg (71%) alkohola **213**, u obliku bezbojnih kristala (t.t. 98-99 °C), i *epi*-**213** (1.9 mg, 6%), u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +94.4$ (*c* 1.03, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 7.39-7.30 (m, 5H), 5.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.6, 1H, OH), 4.21 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); Signal jednog H-atoma na C-6 atomu nije zabeležen pri ovim uslovima snimanja. **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 154.1 (C), 136.6 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 97.1 (C), 69.2 (2 x CH), 65.7 (CH₂), 58.6 (CH₂), 53.4 (CH), 49.6 (CH₂), 27.5 (CH₃), 19.9 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3440, 2991, 2942, 2888, 1702, 1420, 1358, 1234, 1139, 1083 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₆H₂₂NO₅⁺ [M+H]⁺: 308.1492, nađeno: 308.1500.

(3a*R*,4*S*,6a*S*)-Benzil-4-(hidroksimetil)-2,2-dimetildihidro-3a*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*c*]pirol-5(4*H*)-karboksilat (212)

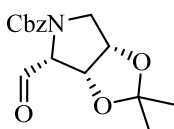


Rastvoru alkohola **213** (200.0 mg, 0.65 mmol) u acetonu (10.8 mL) dodata je *p*TsOH•H₂O (12.8 mg, 0.07 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 48 h. Reakciona smesa je zatim

tretirana sa trietilaminom (43.5 mg, 0.43 mmol) i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, eluent: metilen-hlorid/metanol = 98.5:1.5), pri čemu je dobijeno 170.0 mg (85%) alkohola **212**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +33.0$ (*c* 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 7.38-7.35 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 6.2, 1H), 4.74 (dt, *J* = 6.5, 3.6 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H, OH), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 3.66 (dt, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 154.6 (C), 136.5 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 111.2 (C), 79.2 (CH), 76.7 (CH), 65.9 (CH₂), 61.3 (CH), 58.9 (CH₂), 51.2 (CH₂), 26.2 (CH₃), 24.7 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3429, 2986, 2940, 1699, 1670, 1418, 1347, 1245, 1211, 1085 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₆H₂₂NO₅⁺ [M+H]⁺: 308.1492, nađeno: 308.1477.

(3a*R*,4*R*,6a*S*)-Benzil-4-formil-2,2-dimetildihidro-3a*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*c*]pirol-5(4*H*)-karboksilat (211)

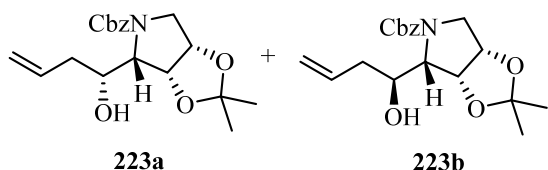


Dess-Martin-ov perjodinan (100.0 mg, 0.24 mmol) je dodat rastvoru alkohola **212** (50.0 mg, 0.16 mmol) u metilen-hloridu (3.3 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 15 min. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, eluent: petrol-etar/etil-acetat = 6:4), pri čemu je dobijeno 42.0 mg (85%) aldehida **211**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +66.5$ (*c* 1.23, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 9.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.06 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.87 (dt, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 12.2, 1.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C) δ 197.6 (CH), 154.5 (C), 136.1 (C), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 111.7 (C), 80.0 (CH), 78.1 (CH), 66.8 (CH), 66.3 (CH₂), 51.3 (CH₂), 25.6 (CH₃), 24.1 (CH₃). **IR** (ATR) ν 2988,

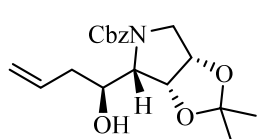
2942, 1737, 1705, 1414, 1349, 1212, 1125, 1088, 1001 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.1336, nađeno: 306.1326.

(3a*R*,4*S*,6a*S*)-Benzil-4-(1-hidroksibut-3-en-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*c*]pirol-5-karboksilat (223)

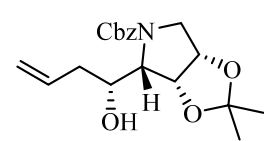


Rastvoru aldehida **211** (120.0 mg, 0.39 mmol) u smesi rastvarača tetrahidrofuran i zasićen rastvor amonijum-hlorida (13 mL; v/v = 5:1) dodati su alil-bromid **222**

(170 μL , 237.7 mg, 1.96 mmol) i cink u prahu (130.0 mg, 2.00 mmol). Reakciona smesa je intenzivno mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min, a nakon toga ekstrahovana dietil-etrom. Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3), pri čemu je dobijena smesa alkohola **223a** (83.0 mg, 61 %), u obliku bezbojnog filma i alkohola **223b** (30.7 mg, 23%), u obliku bezbojnog filma (diastereoizomerni odnos **223a/223b** = 2.7:1).



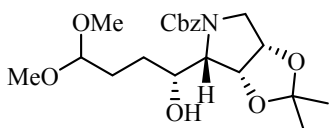
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.6$ ($c = 0.92$, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 $^\circ\text{C}$) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 5.94-5.85 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.06-5.01 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 2H), 4.46 (bs, 1H, OH), 3.91-3.84 (m, 3H), 3.30 (dd, $J = 12, 4.5$ Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). **^{13}C NMR** (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 $^\circ\text{C}$) δ 154.8 (C), 136.5 (C), 135.8 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 115.6 (CH_2), 112.0 (C), 79.0 (CH), 77.0 (CH), 68.1 (CH), 65.9 (CH_2), 62.7 (CH), 50.5 (CH_2), 38.3 (CH_2), 26.0 (CH_3), 24.5 (CH_3). **IR** (ATR) ν 3391, 2986, 2940, 1694, 1421, 1378, 1211, 1090 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.1805, nađeno: 348.1793.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.8$ ($c = 0.44$, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 $^\circ\text{C}$) δ 7.39-7.33 (m, 4H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.75 (dt, $J = 6.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H, 1H + OH), 3.89 (d, $J = 7.2, 12.0$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 11.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 65 °C) δ 154.6 (C), 136.4 (C), 135.9 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 115.4 (CH₂), 112.0 (C), 79.6 (CH), 77.0 (CH), 69.4 (CH), 66.1 (CH₂), 63.1 (CH), 50.9 (CH₂), 37.9 (CH₂), 26.1 (CH₃), 24.4 (CH₃). IR (ATR) ν 3536, 3429, 2985, 2940, 1705, 1418, 1212, 1085 cm⁻¹. HRMS (ESI) izračunato za C₁₉H₂₆NO₅⁺ [M+H]⁺: 348.1805, nađeno 348.1795.

(3a*R*,4*S*,6a*S*)-Benzil-4-((*R*)-1-hidroksi-4,4-dimetoksibutil)-2,2-dimetildihidro-3a*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*c*]pirol-5(4*H*)-karboksilat (225)

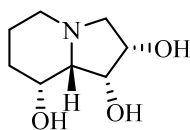


Suspenziji opiljaka magnezijuma (203.5 mg, 8.37 mmol) u tetrahidrofuranu (3.5 mL), dodat je kristal joda i kap 1,2-dibrometana, nakon čega je ukapavan rastvor 3-brom-1,1-dimetoksipropana **224** (0.95 g, 5.19 mmol) u tetrahidrofuranu (3.5 mL) tokom 1 h, uz lagano dodatno zagrevanje da reakciona smesa blago ključa (~65 °C). Nakon završenog ukapavanja bromida, reakciona smesa je mešana tokom 30 min na istoj temperaturi, a zatim ohlađena do sobne temperature i ukapan je rastvor aldehida **211** (526.5 mg, 1.72 mmol) u tetrahidrofuranu (3.5 mL) i reakciona smesa mešana dodatnih 15 min na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakciona smesa je ohlađena na 0 °C, prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida i ekstrahovana etil-acetatom. Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, eluent: petrol-etar/etil-acetat = 1:1), pri čemu je dobijeno 611.4 mg (87%) alkohola **225**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ +29.3 (*c* 1.64, MeOH). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 65 °C) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 5.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.72 (dt, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.41 (bd, *J* = 2.2 Hz, 1H, OH), 4.31 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.30 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 65 °C) δ 154.8 (C), 136.6 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 111.9 (C), 104.1 (CH), 79.1 (CH), 76.9 (CH), 68.1 (CH), 65.9 (CH₂), 63.3 (CH), 52.2 (CH₃), 52.0 (CH₃), 50.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.1 (CH₃), 24.5 (CH₃). IR (ATR) ν 3511, 3446, 3408, 3383, 2984, 2939, 2830,

1692, 1419, 1379, 1210, 1128, 1081 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 432.1993, nađeno: 432.1976.

(+)-8-*epi*-Svainsonin (**226**)

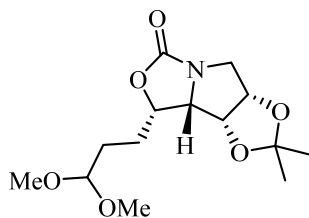


Suspencija jedinjenja **225** (38.9 mg, 0.10 mmol) i 10% Pd/C (19.5 mg, 0.018 mmol) u etanolu (8.0 mL) je mešana u atmosferi vodonika (4 bar) u toku 2 min, a zatim je dodata 2 M HCl (3.5 mL) i mešana u atmosferi vodonika (4 bar) u toku 6 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je procedena kroz celit, koncentrovana pod sniženim pritiskom i prečišćena jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100), pri čemu je dobijeno 15.5 mg (94%) jedinjenja **226**, u obliku bezbojnih kristala (t.t. 91-94 °C; Lit.^{28d} t.t. 93-95 °C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.9$ (*c* 0.50, MeOH), (Lit.^{28d} za enantiomer $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -24.8$ (*c* 0.67, MeOH)). **¹H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 4.28-4.26 (m, 2H), 4.17 (dt, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CD_3OD) δ 74.4 (CH) 70.0 (CH), 69.5 (CH), 67.5 (CH), 63.1 (CH_2), 54.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 20.8 (CH_2). **IR** (ATR) ν 3355, 2938, 2854, 2792, 1442, 1146, 1012 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.1125, nađeno: 174.1127.

***Alternativno, jedinjenje **226** se može dodatno prečistiti sublimacijom (0.2 mmHg, 40-65 °C), pri čemu je dobijeno 12.7 mg (77%) u obliku belog praha, t.t. 93-94 °C ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +24.7$ (*c* 0.87, MeOH)).

(3*aR*,3*bS*,4*S*,8*aS*)-4-(3,3-dimetoksipropil)-2,2-dimetiltetrahidro-4*H*,6*H*-[1,3]dioksolo[4',5':3,4]pirol[1,2-*c*]oksazol-6-on (**227**)



Rastvoru alkohola **225** (0.21 g, 0.51 mmol) i trifenilfosfina (0.42 g, 1.60 mmol) u tetrahidrofuranu (2.3 mL) dodat je DEAD (0.25 mL, 0.28 g, 1.59 mmol) i reakciona smesa je mešana tokom 20 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim

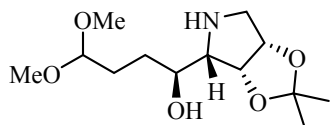
pritiskom. Sirovi proizvod **227** je korišćen u sledećem koraka bez dodatnog hromatografskog prečišćavanja.

***Preko *in situ* nagradenog mezilata

Rastvoru alkohola **225** (35.1 mg, 0.09 mmol) u hloroformu, dodati su trietilamin (18.9 mg, 0.19 mmol) i mezil-hlorid (14.8 mg, 0.13 mmol) i reakciona smesa je mešana tokom 15 min na sobnoj temperaturi, a zatim još 20 h na 60 °C. Reakciona smesa je zatim razblažena etil-acetatom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, eluent: benzen/etanol = 95:5), pri čemu je dobijeno 13.6 mg (53%) jedinjenja **227**, u obliku bezbojnih kristala (t.t. 72-73 °C).

$[\alpha]_D^{20} +26.9$ (*c* 1.02, MeOH). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 13.0, 1.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 161.2 (C), 112.9 (C), 104.1 (CH), 81.9 (CH), 79.8 (CH), 76.1 (CH), 65.3 (CH), 53.2 (CH₃), 53.0 (CH₃), 52.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.5 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.1 (CH₂). **IR** (ATR) ν 2986, 2941, 1753, 1384, 1213, 1128, 1100, 1047 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₄H₂₃NO₆Na⁺ [M+Na]⁺: 324.1418, nađeno: 324.1397.

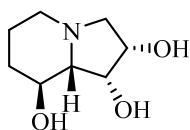
(*S*)-1-((3*aR*,4*S*,6*aS*)-2,2-Dimetiltetrahidro-3*aH*-[1,3]dioksolo[4,5-*c*]pirol-4-il)-4,4-dimetoksibutan-1-ol (**228**)



Rastvoru sirovog oksazolidinona **227** u etanolu (4 mL), dodat je rastvor litijum-hidroksida monohidrata (0.44g, 10.48 mmol) u vodi (4 mL) i reakciona smesa je mešana tokom 20 h na 90 °C. Nakon toga reakciona smesa je ohlađena do sobne temperature, razblažena hloroformom i isprana vodom. Vodeni sloj je zatim tri puta ekstrahovan hloroformom, kombinovani organski slojevi su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, eluent benzen/etanol = 8:2), pri čemu je dobijeno 122.2 mg (87%, posle 2 faze) jedinjenja **228**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +41.1$ (*c* 1.01, MeOH). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (dd, *J* = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 5.5, 4 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 3.86- 3.84 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H, NH, OH), 2.65 (dd, *J* = 13.5, 4 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.95- 1.90 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 110.9 (C), 104.5 (CH), 82.2 (CH), 82.1 (CH), 71.1 (CH), 66.7 (CH), 53.0 (CH₃), 52.8 (CH₂), 52.5 (CH₃), 30.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.6 (CH₃), 23.5 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3509, 2983, 2934, 2831, 1378, 1207, 1126, 1061 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₃H₂₆NO₅⁺ [M+H]⁺: 276.1805, nađeno: 276.1807.

(+)-Svainsonin (**55**)

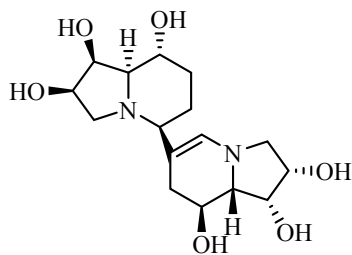


Suspenzija jedinjenja **228** (43.9 mg, 0.16 mmol) i 10% Pd/C (22.5 mg, 0.02 mmol) u etanolu (8.6 mL) je mešana u atmosferi vodonika (4 bar) u toku 2 min, a zatim je dodata 2 M HCl (3.7 mL) i mešanje je nastavljeno u atmosferi vodonika (4 bar) u toku 5 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je proceđena kroz celit, koncentrovana pod sniženim pritiskom i prečišćena jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100), pri čemu nastaje 26.0 mg (94%) jedinjenja **55**, u obliku bezbojnih kristala (t.t. 142-144 °C; Lit.^{19, 26t} t.t. 143-145 °C).

$[\alpha]_D^{20} +84.5$ (*c* 0.49, MeOH) (Lit.¹⁹ za enantiomer $[\alpha]_D^{20} -87.2$ (*c* 2.1, MeOH), (Lit.^{26t} $[\alpha]_D^{20} +83.3$ (*c* 0.5, MeOH). **¹H NMR** (500 MHz, D₂O) δ 4.38 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 11.1, 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 3.5, 11.5, 7.5 Hz, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.55 (qt, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, D₂O) δ 72.3 (CH) 69.2 (CH), 68.6 (CH), 65.9 (CH), 60.1 (CH₂), 51.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 22.7 (CH₂). **IR** (ATR) ν 3367, 2942, 2884, 2803, 2726, 1346, 1321, 1150, 1127, 1074, 1027 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₈H₁₆NO₃⁺ [M+H]⁺: 174.1125 nađeno: 174.1126.

***Alternativno, jedinjenje **55** može se dodatno prečistiti sublimacijom (0.2 mmHg, 108-120 °C), pri čemu je dobijeno 21.3 mg (77%) u obliku belog praha, t.t. 143-145 °C ($[\alpha]_D^{20} +84.4$).

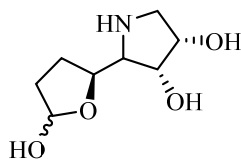
(1*S*,1'*R*,2*R*,2'*S*,5*S*,8*R*,8*aR*,8'*S*,8'*aS*)-1,1',2,2',3,3',5,6,7,7',8,8*a*,8',8'*a*-tetradekahidro-5,6'-biindolizin-1,1',2,2',8,8'-heksaol (229)⁵⁵



Rastvoru jedinjenja **228** (23.0 mg, 0.09 mmol) u tetrahidrofuranu (1.2 mL) dodata je 2 M HCl (1.2 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi tokom 1 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100), pri čemu je dobijeno 9.1 mg (64%) jedinjenja **229**, u obliku svetložutog ulja.

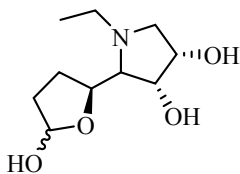
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 5.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.96 (dt, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 11.2, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 9.7, 3.7, 1H), 3.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 2.38-2.29 (m, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 15.4, 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.32 (ddd, *J* = 24.8, 13.0, 4.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 131.3 (CH), 101.2 (C), 75.6 (CH), 72.4 (CH), 72.3 (CH), 71.7 (CH), 69.8 (CH), 69.6 (CH), 67.1 (CH), 66.3 (CH), 64.3 (CH), 61.7 (CH₂), 54.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.3 (CH₂).

(3*R*,4*S*)-Benzil-3,4-dihidroksi-2-((2*S*)-5-hidroksitetrahidrofuran-2-il)pirolidin-1-karboksilat (230)



Rastvoru aminoacetala **228** (21.1 mg, 0.05 mmol) u tetrahidrofuranu (1.2 mL), dodata je 1 M HCl (1.2 mL) i reakciona smesa je mešana tokom 3 h na sobnoj temperaturi. Zatim je reakciona smesa razblažena etil-acetatom, isprana zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 1:4), pri čemu je dobijeno 13.9 mg (83%) hemiacetala **230**, u obliku bezbojnog ulja.

(3R,4S)-1-etil-2-((S)-5-hidroksitetrahidrofuran-2-il)pirolidin-3,4-diol (231)



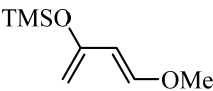
Suspencija hemiacetala **230** (13.9 mg, 0.06 mmol) i 10% Pd/C (5.5 mg, 0.005 mmol) u etanolu (2.2 mL) je mešana u atmosferi vodonika (4 bar) tokom 30 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je procedena kroz celit i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100), pri čemu je dobijeno 3.5 mg (37%) jedinjenja **231**, u obliku svetlo-žutog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +35.7$ (*c* 0.61, H₂O). **¹H NMR** (500 MHz, D₂O) δ 5.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.66 (bs, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, D₂O) δ 102.0 (CH), 78.0 (CH), 72.9 (CH), 72.1 (CH), 68.0 (CH), 59.2 (CH₂), 52.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 27.9 (CH₂), 14.5 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3429, 2966, 2802, 1465, 1347, 1294, 1221, 1170, 1135, 1055, 991, 953 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₀H₁₈NO₃⁺ [M+H-H₂O]⁺: 200.1281, nađeno: 200.1278.

4.3. Sintetička studija platenzimidina

4.3.1. Sinteza cikloheksenonskog intermedijera

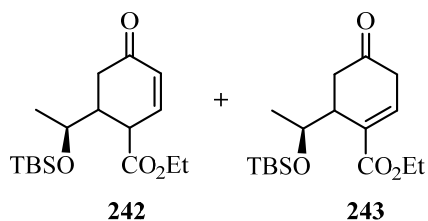
(*E*)-((4-metoksibuta-1,3-dien-2-il)oksi)trimetilsilan (**238**) – *Danishefsky* dien⁵⁷

 Suv (~400 °C) litijum-bromid (3.46 g; 39.84 mmol) u atmosferi argona je rastvoran u tetrahidrofuranu (20 mL) na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon toga, rastvor je ohlađen na –15 °C i dodati su trimetilsilil-hlorid (3.8 mL; 3.25 g; 29.94 mmol) i (*E*)-4-metoksi-3-buten-2-on **240** (2.0 mL; 1.96 g; 17.65 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 15 min na istoj temperaturi. Zatim je reakcionoj smesi dodat trietilamin (4.2 mL; 3.05 g; 30.13 mmol) na –15 °C i mešanje je nastavljeno 1 h na istoj temperaturi i još 24 h na sobnoj temperaturi, pri čemu se izdvojio beli talog i reakciona smesa postala crvena. Reakciona smesa je razblažena hladnim (0 °C) pentanom (40 mL) i preneti je u levak za odvajanje, u koji je smesa hladnog zasićenog rastvora natrijum-hlorida (30 mL), hladnog zasićenog rastvora natrijum-hidrogenkarbonata (30 mL), leda (30 g) i hladnog pentana (40 mL). Vodeni sloj je ekstrahovan još dva puta hladnim pentanom (40 mL), a zatim su kombinovani organski ekstrakti su isprani hladnim zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i vodom, sušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom na kratkom putu (Kugel-roler), pri čemu je dobijeno 2,86 g (94%) *Danishefsky* diena **238**, u obliku bezbojne tečnosti (t.k. 66-67 °C/ 10 mmHg).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.23 (s, 9H).

(*S*)-Etil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-2-en-1-karboksilat (**242**)

(*S*)-Etil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-1-en-1-karboksilat (**243**)

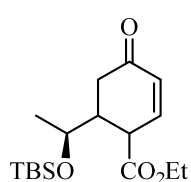


Rastvor *Danishefsky* diena **238** (15.6 mg; 0.09 mmol), estra **241** (25.2 mg; 0.10 mmol) i *p*-hidrohinona (1.0 mg; 0.01 mmol) u suvom ksilenu (0.15 mL) u atmosferi argona, zatopljen u ampuli,

zagrevan je na 140 °C u toku 3 dana. Reakcija je prekinuta dodatkom 1.5 M rastvor HCl, razblažena metilen-hloridom i isprana zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata. Organski ekstrakt je osušen iznad anh. magenzijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5), pri čemu je dobijeno 3.1 mg smese jedinjenja **242** i **243** (u odnosu 0.7 : 1) u obliku bezbojnog ulja.

(S)-Etil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-2-en-1-karboksilat

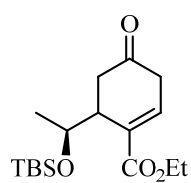
(242)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.81 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.01–3.98 (m, 1H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 2.53 – 2.46 (m, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). HRMS (ESI): izračunato za C₁₇H₃₁O₄Si⁺ [M+H]⁺: 327.1986; nađeno: 327.1979.

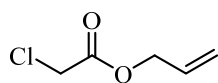
(S)-Etil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-1-en-1-karboksilat

(243)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.14 (dd, *J* = 4.5, 3.5 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 16.5, 1.5 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). HRMS (ESI): izračunato za C₁₇H₃₁O₄Si⁺ [M+H]⁺: 327.1986; nađeno: 327.1980.

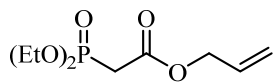
Alil-hloracetat (245)^{59a}



U rastvor alil-alkohola (5.81 g; 6.8 mL; 99.98 mmol) i *N,N*-dimetilanilina (12.14 g; 12.7 mL; 100.20 mmol) u dietil-etru (150 mL) ohlađenom na 0 °C ukapavan je hloracetil-hlorid **244** (11.34 g; 8.0 mL; 100.60 mmol) u toku 10 min, a zatim je reakciona smesa mešana u toku 1,5 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena dietil-etrom (100 mL) i reakcija je prekinuta dodatkom hladne vode (25 mL). Organski ekstrakt je ispran tri puta sa hladnim (0 °C) 10% rastvorom sumporne kiseline (3 x 25 mL), zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (25 mL), zasićenim rastvorom natrijum-hlorida (25 mL),

osušen iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijeno 10.40 g (77%) 2-propenil-hloracetata **245**, u obliku bezbojne tečnosti (t.k. 90 °C/50 mmHg).

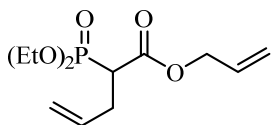
Alil-2-(dietoksifosforil)acetat (246)^{59a}



Smesa alil-hloracetata **245** (10.40 g; 77.29 mmol) i trietilfosfita (13.08 g; 13.5 mL; 69.98 mmol) je zagrevana na 90 °C u toku 16 h. Nakon toga, sirovi proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijeno 12.32 g (68%) alil-2-(dietoksifosforil)acetata **246**, u obliku bezbojne tečnosti (t.k. 120 °C/1 mmHg).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5.92 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.31 (ddq, *J* = 17.5, 10.4, 1.4 Hz, 2H), 4.64 (dt, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

Alil-2-(dietoksifosforil)pent-4-enoat (247)^{59b}




Smesi alil-2-(dietoksifosforil)acetata **246** (1.00 g; 4.23 mmol) i alil-bromida (0.62 g; 0.44 mL; 5.08 mmol) dodati su kalijum-karbonat (1.17 g; 8.46 mmol) i natrijum-jodid (0.31 g; 2.08 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 5 dana na 60 °C. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena dietil-etrom, isprana zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijeno 0.70 g (60%) alil-2-(dietoksifosforil)pent-4-enoata **247**, u obliku bezbojne tečnosti (t.k. 130 °C/0.7 mmHg).

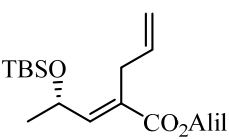
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.04 – 5.64 (m, 2H), 5.46 – 5.00 (m, 4H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.27 – 4.04 (m, 4H), 3.19 – 2.92 (m, 1H), 2.85 – 2.50 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

(S)-Alil-2-alil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)pent-2*E*-enoat (249)^{59c}

A: (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)propanal (248)⁶⁴

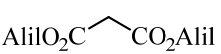
 Rastvoru estra⁶⁴ **250** (197.2 mg; 0.90 mmol) u heksanu (2 mL) ohlađenom na -78 °C u atmosferi argona dodat je hladan (-78 °C) 1 M rastvor DIBAL-H (1 mL, 1.00 mmol) u toku 30 min. Reakciona smesa je mešana na -78 °C u toku 1 h, a zatim je reakcija prekinuta dodatkom metanola (0.1 mL) i mešana je dodatnih 15 min na -78 °C. Nakon toga, dodat je zasićeni rastvor kalijum-natrijum-tartarata (2.4 mL) i smesa je intenzivno mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Reakciona smesa je zatim razblažena dietil-etrom, isprana vodom, zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod **248** je korišćen u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

B: (S)-Alil-2-alil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)pent-2*E*-enoat (249)

 Rastvoru alil-2-(diethoxyphosphoryl)pent-4-enoata **247** (350 mg; 1.27 mmol) u tetrahidrofuranu (1.5 mL) dodati su litijum-hidroksid monohidrat (51.0 mg; 0.96 mmol) i molekulska sita 4Å (0.40 g) i smesa je zagrevana u atmosferi argona na 40 °C u toku 20 min. Nakon toga, reakciona smesa je ohlađena na 0 °C i dodat je rastvor sirovog aldehida **248** (~170 mg) u tetrahidrofuranu (0.5 mL). Reakciona smesa je mešana na istoj temperaturi u toku 1 h, a zatim na sobnoj temperaturi u toku 18 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena dietil-etrom i isprana vodom, zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25), pri čemu je dobijeno 172.1 mg (61% posle 2 faze) jedinjenja **249**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.04 – 5.71 (m, 2H), 5.38 – 4.97 (m, 4H), 4.70 – 4.61 (m, 3H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

Dialil-malonat (252)⁶⁰

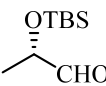
 Rastvoru malonske kiseline (2.08 g; 20.00 mmol) i alil-alkohola (8.54 g; 10 mL; 147.00 mmol) u metilen-hloridu (100 mL) ukapan

je rastvor tionil-hlorida (7.22g; 4.4 mL; 60.65 mmol) u metilen-hloridu (20 mL) na sobnoj temperaturi i reakciona smesa je mešana na toj temperaturi u toku 18 h. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora natrijum-karbonata, smesa je ekstrahovana tri puta metilen-hloridom, organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5), pri čemu je dobijeno 3.54 g (96%) dialil-malonata **252**, u obliku bezbojne tečnosti.

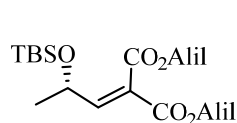
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.03 – 5.83 (m, 2H), 5.45 – 5.21 (m, 4H), 4.66 (dt, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 3H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 3.44 (s, 2H).

(S)-Alil-2-alil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)pent-2*E*-enoat (253)^{59c}

A: (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)propanal (248)

 Rastvoru estera⁶⁴ **250** (1.00 g; 4.58 mmol) u heksanu (10 mL) ohlađenom na -78 °C u atmosferi argona dodat je hladan (-78 °C) 1 M rastvor DIBAL-H (5.5 mL, 5.50 mmol) u toku 30 min. Reakciona smesa je mešana na -78 °C u toku 1 h, a zatim reakcija je prekinuta dodatkom metanola (0.5 mL) i mešana je dodatnih 15 min na -78 °C. Nakon toga, dodat je zasićeni rastvor kalijum-natrijum-tartarata (12.0 mL) i smesa je intenzivno mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Reakciona smesa je zatim razblažena dietil-etrom, isprana vodom, zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod **248** je korišćen u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

B: (S)-Alil-2-alil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)pent-2*E*-enoat (253)

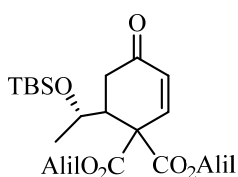


Suspenziji titan(IV)-hlorida (1.73 g; 1.0 mL; 9.12 mmol) u tetrahidrofuranu (23 mL) na 0 °C u atmosferi argona dodati su dialil-malonat **252** (1.05 g; 5.70 mmol) i rastvor aldehida **248** (~0.86 g) u tetrahidrofuranu (9 mL). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 10 min (reakciona smesa postaje cigla-crvene boje), a zatim je dodat piridin (1.47 g; 1.5 mL; 18.55 mmol), i reakciona smesa je mešana dodatnih 10 min na 0 °C, a nakon toga na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida i vodeni sloj je ekstrahovan tri puta dietil-etrom. Kombinovani

organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25). Dobijeno je 1.13 g (70%) jedinjenja **253**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.04 – 5.82 (m, 2H), 5.42 – 5.21 (m, 4H), 4.76 – 4.62 (m, 5H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 164.5 (C), 163.5 (C), 153.1 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 125.2 (C), 119.1 (CH₂), 118.4 (CH₂), 66.2 (CH), 66.0 (CH₂), 65.9 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 23.4 (CH₃), 18.1 (C), -4.8 (CH₃), -5.0 (CH₃). HRMS (ESI): izračunato za C₁₈H₃₁O₅Si⁺ [M+H]⁺: 355.1935; nađeno: 355.1929.

(S)-Dialil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-2-en-1,1-dikarboksilat (255)

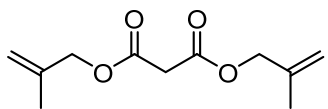


Rastvoru *Danishesky* diena **238** (216.0 mg; 0.22 mL; 1.25 mmol) i jedinjenja **253** (278.3 mg; 0.78 mmol) u toluenu (5 mL) u atmosferi argona na sobnoj temperaturi, dodat je iterbijum(III)-triflat hidrat (24.8 mg; 0.04 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 15 min, a zatim još 30 min na 110 °C. Nakon toga, reakcija je prekinuta dodatkom vode i ekstrahovana tri puta metilen-hloridom (3x150 mL). Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 0.29 g (87%) jedinjenja **255**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 10.3, 0.6 Hz, 1H), 5.95 – 5.80 (m, 2H), 5.37 (ddd, *J* = 17.2, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.22 (m, 3H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 3H), 3.91 (qd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 1H), 2.98 – 2.93 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 17.3, 6.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 17.3, 2.2 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 196.8 (C), 168.1 (C), 167.5 (C), 141.2 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.9 (CH), 119.8 (CH₂), 119.1 (CH₂), 68.9 (CH), 66.7 (CH₂), 66.5 (CH₂), 58.5 (C), 46.0 (CH), 34.5

(CH₂), 25.7 (3xCH₃), 23.5 (CH₃), 17.9 (C), -4.4 (CH₃), -4.6 (CH₃). **HRMS** (ESI): izračunato za C₂₂H₃₅O₆Si⁺ [M+H]⁺: 423.2197; nađeno: 423.2189.

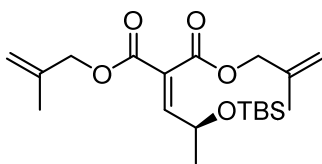
***bis*(2-Metilalil)-malonat (258)**



Rastvoru malonske kiseline **256** (6.24 g; 59.97 mmol) i β-metilalil-alkohola **257** (8.67 g; 120.23 mmol) u metilenhloridu (200 mL) dodati su DCC (26.0 g, 126.01 mmol) i DMAP (0.73 g, 5.97 mmol). Reakciona smesa je mešana tokom 3 h na sobnoj temperaturi, a zatim je procedena pod sniženim pritiskom i talog je ispran tri puta etil-acetatom. Organski rastvatači su upareni pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 10.79 g (85%) diestra **258**, u obliku bezbojnog ulja.

R_f = 0.25 (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 95:5). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.01 – 4.99 (m, 2H), 4.95 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 1.76 (bs, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 166.1 (2xC), 139.3 (2xC), 113.6 (2xCH₂), 68.7 (2xCH₂), 41.5 (CH₂), 19.4 (2xCH₃). **IR** (ATR) ν 3084, 2979, 2946, 1740, 1659, 1451, 1331, 1270, 1149, 1006, 907 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₁H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺: 213.1121, nađeno: 213.1129.

***(S)*-bis(2-Metilalil)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)propiliden)malonat (259)**

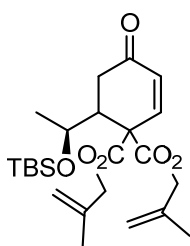


Suspenziji titan(IV)-hlorida (8.65 g; 5.0 mL; 45.60 mmol) u tetrahidrofuranu (110 mL) na 0 °C u atmosferi argona dodati su diestar **258** (4.24 g; 19.98 mmol) i rastvor aldehida **248** (4.35 g; 23.10 mmol) u tetrahidrofuranu (45 mL). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 10 min (reakciona smesa postaje ciglacrvene boje), a zatim je dodat piridin (7.34 g; 7.5 mL; 92.73 mmol), i reakciona smesa je mešana dodatnih 10 min na 0 °C, a nakon toga i na sobnoj temperaturi u toku 36 h. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida i vodeni sloj je ekstrahovan tri puta dietil-etrom (3 x 450 mL). Kombinovani organski ekstrakti su isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen

vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25). Dobijeno je 7.35 g (96%) jedinjenja **259**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.42$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 95:5). $[\alpha]_D^{20} +13.2$ (c 1.20, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 4H), 4.76 – 4.67 (m, 2H), 4.63 – 4.58 (m, 3H), 1.79 (bs, 3H), 1.76 (bs, 3H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ : 164.5 (C), 163.5 (C), 153.2 (CH), 139.4 (C), 139.2 (C), 125.3 (C), 114.1 (CH₂), 113.2 (CH₂), 68.8 (CH₂), 68.6 (CH₂), 66.2 (CH), 25.8 (3xCH₃), 23.4 (CH₃), 19.6 (CH₃), 19.4 (CH₃), 18.1 (C), -4.7 (CH₃), -5.0 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3083, 2954, 2932, 2859, 1732, 1657, 1453, 1369, 1253, 1205, 1111, 1088, 907, 835, 778 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₀H₃₅O₅Si⁺ [M+H]⁺: 383.2248, nađeno: 383.2236.

(S)-bis(2-Metilalil)-6-(-1-((*terc*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-2-en-1,1-dikarboksilat (261)



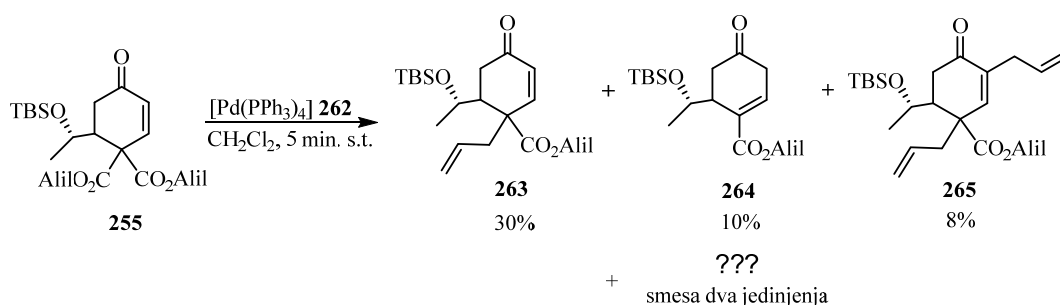
Rastvoru *Danishefsky* diena **238** (1.39 g; 8.07 mmol) i jedinjenja **259** (2.24 g; 5.86 mmol) u toluenu (35 mL) u atmosferi argona na sobnoj temperaturi, dodat je iterbijum(III)-triflat hidrat (38.4 mg; 0.06 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 10 min, a zatim još 1 h min na 120 °C. Nakon toga, reakcija je prekinuta dodatkom vode i ekstrahovana tri puta metilen-hloridom (150 mL). Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 2.58 g (98%) jedinjenja **261**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.50$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 85:15). $[\alpha]_D^{20} +130.6$ (c 1.14, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.09 – 5.99 (m, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 2H), 4.93 – 4.89 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 3H), 3.90 (qd, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 17.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.77 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.06 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ : 196.7 (C), 168.1 (C), 167.4 (C), 141.3 (CH), 138.8 (C), 138.7 (C), 131.0 (CH), 114.6 (CH₂), 113.9 (CH₂), 69.4

(CH₂), 69.2 (CH₂), 68.9 (CH), 58.6 (C), 46.0 (CH), 34.4 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 23.4 (CH₃), 19.5 (CH₃), 19.3 (CH₃), 17.9 (C), -4.5 (CH₃), -4.6 (CH₃). **IR** (ATR) ν 2931, 2892, 2857, 1740, 1694, 1457, 1382, 1255, 1226, 1185, 1144, 1075, 957, 839, 777 cm⁻¹. **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₄H₃₉O₆Si⁺ [M+H]⁺: 451.2510, nađeno: 451.2505.

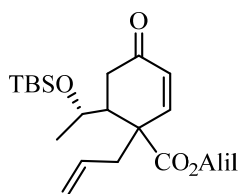
4.3.2. Sinteza spiro-intermedijera

Dekarboksilativno alilovanje jedinjenja 255



Rastvoru jedinjenja **255** (12.1 mg, 0.03 mmol) u metilen-hloridu (3 mL) u atmosferi argona, dodat je *tetrakis*-(trifenilfosfin)paladijum(0) **262** (1.5 mg, 0.0013 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon toga, u reakcionu smesu je dodat silika-gel i organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 3.3 mg (30%) jedinjenja **263**, 1.0 mg (10%) jedinjenja **264**, 0.9 mg (8%) jedinjenja **265** i 3.3 mg smese dva jedinjenja.

(*S*)-Alil-1-alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-2-en-1-karboksilat (**263**)



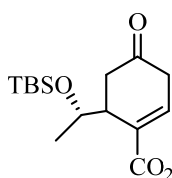
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 10.5, 0.5$ Hz, 1H), 5.96 – 5.89 (m, 1H), 5.72 – 5.64 (m, 1H), 5.36 (ddd, $J = 17.0, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.28 (ddd, $J = 10.5, 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.14 – 5.08 (m, 2H), 4.72 (dddd, $J = 13.0, 6.0,$

1.5, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (dddd, $J = 13.0, 6.0, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.99 (qd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 2.76 – 2.54 (m, 4H), 2.28 – 2.26 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

*****Alternativni način dobijanja (Shema 73)**

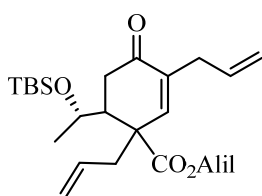
Rastvoru alkohola **275** (81.6 mg; 0.21 mmol) u metilen-hloridu (2.7 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (275.0 mg; 0.65 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 73.4 mg (90%) ketona **263**, u obliku bezbojnog ulja.

(S)-Alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-1-en-1-karboksilat (264)



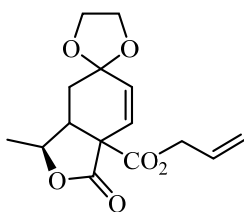
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.96 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.36 (ddd, $J = 17.2, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.27 (ddd, $J = 10.4, 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.71 – 4.69 (m, 2H), 4.06 (qd, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.08 (bd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.11 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (C), 165.7 (C), 138.2 (CH), 132.1 (CH), 132.0 (C), 118.2 (CH₂), 69.9 (CH), 65.3 (CH₂), 43.4 (CH), 39.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 21.8 (CH₃), 17.9 (C), -4.6 (CH₃), -5.0 (CH₃).

(S)-Alil-1,3-dialil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-oksocikloheks-2-en-1-karboksilat (265)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (s, 1H), 5.97 (ddt, $J = 17.2$, 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.75 – 5.53 (m, 2H), 5.41 – 5.32 (m, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 5.13 – 4.97 (m, 4H), 4.71 – 4.66 (m, 2H), 3.82 (quint., $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 6.9$, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.0$, 3.4 Hz, 1H), 2.50 – 2.31 (m, 4H), 2.26 – 2.21 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 211.1 (C), 166.3 (C), 144.6 (CH), 133.0 (CH), 132.8 (CH), 132.1 (CH), 132.1 (C), 119.2 (CH_2), 118.9 (CH_2), 118.3 (CH_2), 70.2 (CH), 65.5 (CH_2), 52.1 (C), 43.5 (CH), 42.8 (CH_2), 40.9 (CH_2), 38.9 (CH_2), 25.9 (3x CH_3), 21.8 (CH_3), 18.0 (C), -4.4 (2x CH_3).

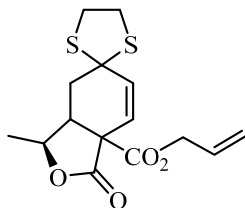
(3S)-Alil-3-metil-1-okso-3a,4-dihidro-3H-spiro[izobenzofuran-5,2'-[1,3]dioksolan]-7a(1H)-karboksilat (270)



Rastvoru jedinjenja **255** (51.3 mg; 0.12 mmol) i etilen-glikola (55.6 mg; 0.05 mL; 0.90 mmol) u benzenu (2.5 mL) dodata je *p*-toluensulfonska kiselina (1.0 mg; 0.005 mmol) i reakciona smesa je zagrevana na 100 °C u toku 1 h, pri čemu je voda koja nastaje u reakciji odvajana pomoću *Dean-Stark*-ovog nastavka. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 6:4). Dobijeno je 17.8 mg (50%) jedinjenja **270**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H) 5.93 (dd, $J = 11.0$, 1.5 Hz, 1H), 5.93 – 5.86 (m, 1H), 5.35 (ddd, $J = 17.0$, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (ddd, $J = 10.5$, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.70 – 4.68 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 3H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.23 (dt, $J = 14.0$, 5.0 Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J = 13.0$, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 1.69 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C), 167.5 (C), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 125.8 (CH), 119.3 (CH_2), 103.7 (C), 76.5 (CH), 67.0 (CH_2), 64.9 (CH_2), 64.8 (CH_2), 57.5 (C), 41.0 (CH), 30.5 (CH_2), 14.7 (CH_3).

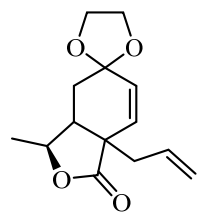
(3*S*)-Alil-3-metil-1-okso-3a,4-dihidro-3*H*-spiro[izobenzofuran-5,2'-[1,3]ditiolan]-7a(1*H*)-karboksilat (271)



Rastvoru jedinjenja **255** (8.9 mg; 0.02 mmol) i 1,2-etanditiola (2.8 mg; 2.5 μ L; 0.03 mmol) u metilen-hloridu (0.2 mL) dodat je cink-triflat (12.8 mg; 0.04 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 5.2 mg (76%) jedinjenja **271**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (dd, $J = 9.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.02 – 5.79 (m, 2H), 5.46 – 5.20 (m, 2H), 5.00 – 4.85 (m, 1H), 4.69 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 3H), 3.35 – 3.09 (m, 2H), 2.27 (ddd, $J = 13.4, 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

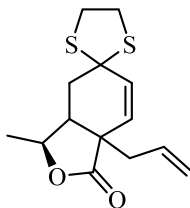
(3*S*)-7a-Alil-3-metil-3a,7a-dihidro-3*H*-spiro[izobenzofuran-5,2'-[1,3]dioksolan]-1(4*H*)-on (272)



Rastvoru jedinjenja **270** (4.8 mg, 0.02 mmol) u metilen-hloridu (1.5 mL) u atmosferi argona, dodat je *tetrakis*-(trifenilfosfin)paladijum(0) **262** (1.0 mg, 0.001 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon toga, u reakcionu smesu je dodat silika-gel i organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 6:4). Dobijeno je 4.0 mg (98%) jedinjenja **272**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.83 (s, 2H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 4.79 (quint., $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 3H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 2.67 (dt, $J = 14.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.78 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

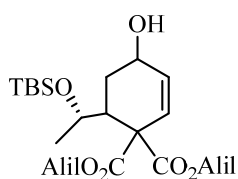
(3S)-7a-Alil-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-spiro[izobenzofuran-5,2'-[1,3]ditiolan]-1(4H)-on (273)



Rastvoru jedinjenja **271** (48.3 mg, 0.15 mmol) u metilen-hloridu (10 mL) u atmosferi argona, dodat je *tetrakis*-(trifenilfosfin)paladijum(0) **262** (8.4 mg, 0.007 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 15 min. Nakon toga, u reakcionu smesu je dodat silika-gel i organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 28.4 mg (68%) jedinjenja **273**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (dd, *J* = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 5.82 – 5.55 (m, 2H), 5.29 – 5.07 (m, 2H), 4.91 – 4.73 (m, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 3H), 3.35 – 3.16 (m, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 1.97 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

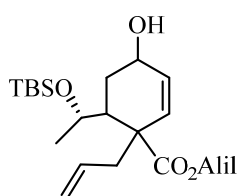
(S)-Dialil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-hidroksicikloheks-2-en-1,1-dikarboksilat (274)



Rastvoru ketona **255** (127.1 mg; 0.30 mmol) u metanolu (3 mL) dodat je natrijum-borhidrid (18.8 mg, 0.50 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 15 min. Nakon toga, reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida i vodeni sloj je ekstrahovan sa etil-acetatom (3 x 10 mL). Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, proceđeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 112.1 mg (88%) alkohola **274**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (dt, *J* = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 5.95 (ddd, *J* = 10.0, 4.0, 1.0 Hz, 1H), 5.93 – 5.79 (m, 2H), 5.35 – 5.19 (m, 4H), 4.70 – 4.62 (m, 2H), 4.62 – 4.53 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OH), 4.05 (ddd, *J* = 12.5, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.35 (dt, *J* = 15.5, 5.5 Hz, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

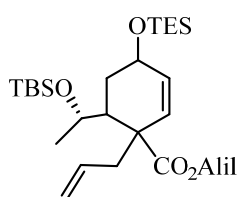
(S)-Alil-1-alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-hidroksicikloheks-2-en-1-karboksilat (275)



Rastvoru alkohola **274** (112.1 mg; 0.26 mmol) u metilen-hloridu (5.5 mL) u atmosferi argona, dodat je *tetrakis*-(trifenilfosfin)paladijum(0) (10.8 mg; 0.01 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 10 min. Nakon završetka reakcije, organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 92.2 mg (92%) alkohola **275**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.97 – 5.89 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 3.5, 1H), 5.71 – 5.63 (m, 1H), 5.37 – 5.33 (m, 1H), 5.27 – 5.25 (m, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 2H), 4.68 – 4.64 (m, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.20 (qd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, OH) 4.02 – 3.99 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (dt, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

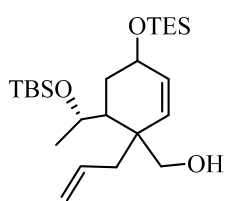
(S)-Alil-1-alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-karboksilat (276)



Rastvoru alkohola **275** (80.8 mg, 0.21 mmol) u metilen-hloridu (1.5 mL) dodati su imidazol (29.5 mg, 0.43 mmol) i trietilsilil-hlorid (49.4 mg, 0.33 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 30 min. Nakon završetka reakcije organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25). Dobijeno je 60.7 mg (58%) jedinjenja **276**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.97 – 5.75 (m, 2H), 5.71 – 5.54 (m, 1H), 5.43 – 5.02 (m, 5H), 4.68 – 4.48 (m, 2H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 2.65 – 2.41 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.57 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

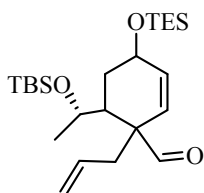
(S)-(1-alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-il)metanol (277)



Rastvoru jedinjenja **276** (60.7 mg, 0.12 mmol) u suvom dietil-etru (1.5 mL), u atmosferi argona, dodat je litijum-aluminijumhidrid (16.6 mg, 0.44 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 5 min. Reakcija je prekinuta dodatkom vode, odvojen je etarski sloj, a vodeni je ekstrahovan dietil-etrom (3 x 10 mL). Kombinovani etarski slojevi su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 43.8 mg (81%) alkohola **277**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.80 – 5.58 (m, 2H), 5.30 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 5.11 – 4.90 (m, 2H), 4.47 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H, OH), 3.38 – 3.27 (m, 2H), 2.40 – 2.14 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.43 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.62 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H), 0.14 (s, 6H).

(S)-1-Alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-karbaldehid (278)

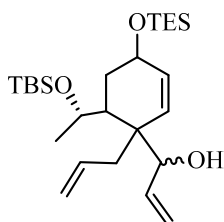


Rastvoru alkohola **277** (6.2 mg; 0.01 mmol) u metilen-hloridu (0.2 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (20.2 mg; 0.05 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 15 min na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 6.0 mg (98%) aldehida **278**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.67 – 5.52 (m, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 3H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* =

14.8, 5.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 14.8, 9.4$ Hz, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.70 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.64 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

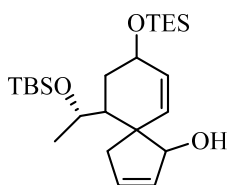
(S)-1-(1-Alil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-il)prop-2-en-1-ol (279, 280)



Rastvoru aldehida **278** (5.0 mg; 0.01 mmol) u suvom tetrahidrofuranu (0.1 mL) dodat je 0.7 M rastvor vinil-magnezijum-bromida u tetrahidrofuranu (35 μ L; 0.02 mmol) u atmosferi argona i reakciona smesa je mešana u toku 15 min na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida i ekstrahovana metilen-hloridom. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25). Dobijeno je 2.0 mg (38%) jedinjenja **279** i 2.0 mg (38%) jedinjenja **280**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (*polarnijeg diastereoizomera - 280*) (200 MHz, CDCl₃) δ 6.02 – 5.84 (m, 2H), 5.68 – 5.47 (m, 1H), 5.35 – 5.13 (m, 3H), 5.04 – 4.90 (m, 2H), 4.40 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 2.16 – 1.86 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.62 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.16 (s, 6H).

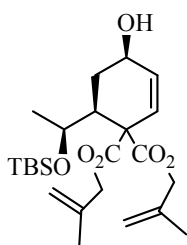
(S)-10-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-8-((trietilsilil)oksi)spiro[4.5]deka-2,6-dien-1-ol (281)



Rastvoru alkohola **280** (2.0 mg; 0.004 mmol) u metilen-hloridu (0.1 mL) u atmosferi argona, dodat je *Grubbs*-ov katalizator II generacije (0.2 mg; 0.0002 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2.5 h. Nakon završetka reakcije organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 1.2 mg (64%) alkohola **281**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.87 – 5.83 (m, 1H), 5.76 – 5.73 (m, 2H), 5.56 (dd, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 1H), 4.02 (qd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 2H, H-6+OH), 1.52 – 1.48 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.64 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 461.2877, nađeno: 461.2879.

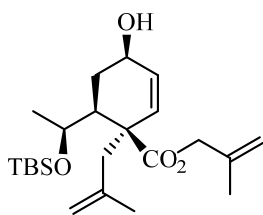
(S)-bis(2-Metilalil)-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-hidroksicikloheks-2-en-1,1-dikarboksilat (282)



Rastvoru jedinjenja **261** (8.55 g; 18.97 mmol) u metanolu (150 mL), ohlađenom na 0 °C, dodat je natrijum-borhidrid (0.81 g; 21.41 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 30 min. Nakon toga, organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 7.81 g (91%) alkohola **282**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.33$ (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 85:15). $[\alpha]_D^{20} +143.9$ (c 1.08, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (ddd, $J = 10.2, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.95 (ddd, $J = 10.2, 4.1, 0.9$ Hz, 1H), 5.03 – 4.86 (m, 4H), 4.57 (bs, 2H), 4.52 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.06 (qd, $J = 6.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.35 (dt, $J = 15.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.14 (bd, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (C), 168.9 (C), 139.2 (C), 139.0 (C), 131.9 (CH), 125.0 (CH), 113.9 (CH_2), 113.3 (CH_2), 69.2 (CH), 68.8 (CH_2), 68.7 (CH_2), 61.5 (CH), 57.6 (C), 41.3 (CH), 27.2 (CH_2), 26.0 (3x CH_3), 23.2 (CH_3), 19.4 (CH_3), 19.3 (CH_3), 18.2 (C), -4.5 (CH_3), -4.8 (CH_3). **IR** (ATR) ν 3431, 3083, 2933, 2858, 1738, 1657, 1453, 1377, 1254, 1181, 1054, 943, 835, 780 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 475.2486, nađeno: 475.2484.

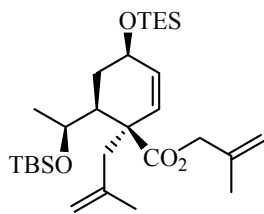
(S)-2-Metilalil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-hidroksi-1-(2-metilalil)cikloheks-2-en-1-karboksilat (283)



Rastvoru alkohola **282** (7.54 g, 16.66 mmol) u metilen-hloridu (170 mL) u atmosferi argona, dodat je *tetrakis*-(trifenilfosfin)paladijum(0) **262** (301.9 mg, 0.26 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1.5 h. Nakon završetka reakcije organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 6.68 g (98%) alkohola **283**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.40$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 85:15). $[\alpha]_D^{20} +108.2$ (c 1.14, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.16 – 6.12 (m, 1H), 5.78 (ddd, $J = 10.4, 3.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.82 – 4.79 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.61 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.19 (qd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J = 15.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.15 (bd, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (C), 141.5 (C), 139.4 (C), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 115.2 (CH₂), 113.7 (CH₂), 69.2 (CH), 68.0 (CH₂), 61.9 (CH), 50.3 (C), 50.0 (CH₂), 45.3 (CH), 26.5 (CH₂), 26.0 (3xCH₃), 24.0 (CH₃), 23.4 (CH₃), 19.8 (CH₃), 18.1 (C), -4.4 (CH₃), -4.7 (CH₃). IR (ATR) ν 3433, 3078, 2954, 2932, 2858, 1729, 1654, 1451, 1374, 1254, 1177, 1064, 962, 899, 835, 778 cm⁻¹. HRMS (ESI) izračunato za C₂₃H₄₁O₄Si⁺ [M+H]⁺: 409.2769, nađeno: 409.2762.

(S)-2-Metilalil-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-1-(2-metilalil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-karboksilat (284)

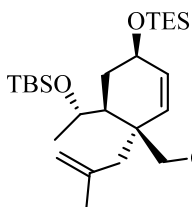


Rastvoru alkohola **283** (2.44 g, 5.97 mmol) u metilen-hloridu (25 mL) dodati su imidazol (0.81 g, 11.89 mmol) i trietilsilil-hlorid (1.35 g, 8.94 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon završetka reakcije, organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi

proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25). Dobijeno je 3.10 g (99%) jedinjenja **284**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.34$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 975:25). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (bd, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.56 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.74 (bs, 3H), 1.68 (bs, 3H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (C), 142.2 (C), 139.7 (C), 133.8 (CH), 130.7 (CH), 115.7 (CH₂), 112.5 (CH₂), 69.0 (CH), 68.0 (CH₂), 66.7 (CH), 49.2 (C), 47.7 (CH₂), 45.2 (CH), 30.5 (CH₂), 26.0 (3xCH₃), 24.4 (CH₃), 24.2 (CH₃), 19.5 (CH₃), 18.2 (C), 6.8 (3xCH₃), 5.00 (3xCH₂), -3.7 (CH₃), -4.0 (CH₃). HRMS (ESI) izračunato za C₂₃H₃₉O₃Si⁺ [M+H-C₆H₁₅SiOH]⁺: 391.2663, nađeno: 391.2653.

(S)-(6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-1-(2-metilalil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-il)metanol (285)

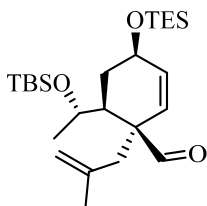


Rastvoru jedinjenja **284** (2.45 g, 4.68 mmol) u dietil-etru (50 mL), u atmosferi argona ohlađenom na 0 °C, dodat je litijum-aluminijumhidrid (361.5 mg, 9.53 mmol) i reakciona smesa je mešana na 0 °C tokom 30 minuta. Nakon toga, reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora kalijum-natrijum-tartarata i mešanje je nastavljeno još 2 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga odvojen je etarski sloj, a vodeni sloj je ekstrahovan dietil-etrom (3 x 100 mL). Kombinovani etarski slojevi su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, proceđeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 1.94 g (99%) alkohola **285**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.50$ (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 9:1). $[\alpha]_D^{20} -20.9$ (c 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.49 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H, OH), 3.29 (dd, $J = 11.9, 9.2$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.71 (s, 3H),

1.66 (td, $J = 12.8, 10.0$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 13.1, 1.6$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.15 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C), 135.1 (CH), 133.4 (CH), 114.9 (CH_2), 69.4 (CH), 67.6 (CH), 66.6 (CH_2), 44.4 (CH), 44.0 (C), 43.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 26.0 (3x CH_3), 24.6 (CH_3), 22.8 (CH_3), 18.4 (C), 6.8 (3x CH_3), 4.9 (3x CH_2), -2.3 (CH_3), -3.5 (CH_3). IR (ATR) ν 3431, 3071, 2956, 2880, 1642, 1463, 1371, 1255, 1134, 1068, 1011, 948, 837, 746 cm^{-1} . HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.3191, nađeno: 477.3198.

(S)-6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-1-(2-metilalil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-karbaldehid (286)



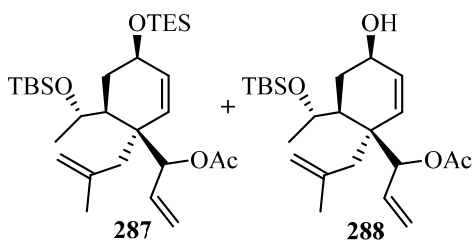
Rastvoru alkohola **285** (2.22 g; 4.88 mmol) u metilen-hloridu (80 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (2.38 g; 5.61 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 2.10 g (95%) aldehida **286**, u obliku bezbojnog ulja.

$R_f = 0.45$ (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 95:5). $[\alpha]_D^{20} -263.9$ (c 1.01, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 5.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (CH), 142.6 (C), 137.7 (CH), 128.8 (CH), 115.3 (CH_2), 68.7 (CH), 66.1 (CH), 53.9 (C), 45.8 (CH), 40.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.0 (3x CH_3), 24.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.1 (C), 6.8 (3x CH_3), 4.9 (3x CH_2), -3.2 (CH_3), -4.7 (CH_3). IR (ATR) ν 3074, 3025, 2956, 2880, 2735, 1717, 1643, 1463, 1376, 1255, 1136, 1086,

1052, 1009, 947, 891, 837, 777, 745 cm^{-1} . HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.3034, nađeno: 475.3039.

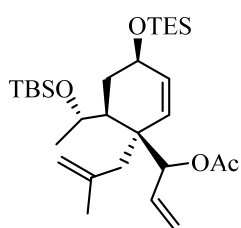
(S)-1-(6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-1-(2-metilalil)-4-((trietilsilil)oksi)cikloheks-2-en-1-il)alil-acetat (287)

(S)-1-(6-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-hidroksi-1-(2-metilalil)cikloheks-2-en-1-il)alil-acetat (288)



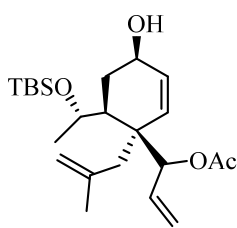
Rastvoru aldehida **286** (2.05 g, 4.53 mmol) u dietil-etru (45 mL), u atmosferi argona ohlađenom na 0 °C, dodat je 0.7 M rastvor vinil-magnezijum-bromida u tetrahidrofuranu (8 mL; 5.60 mmol) u toku 10 min i reakciona

smesa je mešana u toku 1 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je zatim ohlađena na 0 °C i lagano je ukapan anhidrid sirćetne kiseline (1.40 g; 1.3 mL; 13.75 mmol), nakon čega je reakciona smesa mešana na sobnoj temperaturi dodatnih 2 h. Rezultujuća reakciona smesa je ponovo ohlađena na 0 °C i reakcija je prekinuta dodatkom zasićenog rastvora amonijum-hlorida, a zatim tri puta ekstrahovana etil-acetatom. Kombinovani organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvodi su prečišćeni vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25, zatim petrol-etar/etil-acetat 75:25). Dobijeno je 1.42 g (60%) smese diastereoizomernih jedinjenja **287** i 0.42 g (23%) smese diastereoizomernih jedinjenja **288**, u obliku bezbojnog ulja.



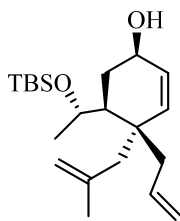
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.97 – 5.89 (m, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.28 (bd, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 14.0$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.62 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C), 143.1 (C), 134.5 (CH), 134.0 (CH), 133.0 (CH), 117.8 (CH_2), 116.0 (CH_2), 78.5 (CH), 69.1 (CH), 67.3 (CH), 45.0 (CH_2), 44.3 (CH), 44.2 (C), 31.0 (CH_2), 26.2 ($3\times\text{CH}_3$), 24.6 (CH_3), 24.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.4 (C), 6.9 ($3\times\text{CH}_3$), 5.0 ($3\times\text{CH}_2$), -3.3

(CH₃), -3.6 (CH₃). **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₃H₃₉O₃Si⁺ [M+H-C₆H₁₅SiOH]⁺: 391.2663, nađeno: 391.2660.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (ddd, *J* = 17.4, 10.9, 5.1 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 10.3, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.31 (qd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.81 – 1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.67 – 1.63 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

(*S*)-4-Alil-5-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-4-(2-metilalil)cikloheks-2-en-1-ol (289)

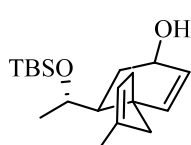


Rastvoru paladijum(II)-acetata (105.9 mg; 0.47 mmol) u tetrahidrofuranu (20 mL) u atmosferi argona dodat je trifenilfosfin (493 mg; 1.88 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 15 min. Reakciona smesa je zatim ohlađena na 0 °C i dodati su trietilamin (15.25 g; 21.0 mL; 150.67 mmol), 100% mravlja kiselina u kapima (15.25 g; 12.5 mL; 150.7 mmol) i rastvor jedinjenja **287** (1.42 g; ~2.72 mmol) i jedinjenja **288** (0.42 g; ~1.03 mmol) u tetrahidrofuranu (27 mL). Nakon toga, reakciona smesa je zagrevana na 50 °C u toku 2 h. Reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana 1.5 M rastvorom hlorovodonične kiseline, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 1.01 g (64% posle 2 faze) jedinjenja **289**, u obliku bezbojnog ulja.

R_f = 0.566 (SiO₂, benzen/etil-acetat = 9:1). *R_f* = 0.434 (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 9:1). [α]_D²⁰ -44.5 (*c* 0.94, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.89 – 5.81 (m, 1H), 5.65 – 5.60 (m, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 2H), 4.81 – 4.78 (m, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 2H), 2.43 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.87 (bs, 1H, OH), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 138.0 (CH), 135.0 (CH), 129.9 (CH),

117.4 (CH₂), 114.8 (CH₂), 68.4 (CH), 66.1 (CH), 46.2 (CH₂), 44.1 (CH), 43.2 (CH₂), 41.6 (C), 28.3 (CH₂), 26.0 (3xCH₃), 24.2 (CH₃), 23.5 (CH₃), 18.1 (C), -2.9 (CH₃), -4.6 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3303, 3072, 2953, 2930, 2890, 2857, 1639, 1462, 1371, 1254, 1136, 1055, 949, 887, 833, 772. **HRMS** (ESI) izračunato za C₂₁H₃₇OSi⁺ [M+H-H₂O]⁺: 333.2608, nađeno: 333.2601.

(S)-10-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-2-metilspiro[4.5]deka-2,6-dien-8-ol (290)

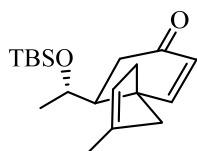


Rastvoru alkohola **289** (0.99 g, 2.82 mmol) u metilen-hloridu (30 mL) u atmosferi argona, dodat je *Grubbs*-ov katalizator II generacije (43.8 mg, 0.05 mmol). Reakciona smesa je mešana na temperaturi od 45 °C u toku 1 h. Nakon završetka reakcije organski rastvarač je uparen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 862.7 mg (95%) alkohola **290**, u obliku bezbojnog ulja.

R_f = 0.5 (SiO₂, benzen/etil-acetat = 9:1). $[\alpha]_D^{20}$ -76.4 (*c* 1.15, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (dd, *J* = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 2.99 (bs, 1H, OH), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.25 (dd, *J* = 16.2, 0.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 16.2, 1.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.74 (ddd, *J* = 14.1, 8.0, 6.4 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.49 (ddd, *J* = 8.0, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (CH), 138.1 (C), 126.2 (CH), 123.1 (CH), 68.2 (CH), 65.8 (CH), 52.4 (CH₂), 48.1 (CH), 46.2 (C), 40.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 26.0 (3xCH₃), 24.0 (CH₃), 18.1 (C), 16.5 (CH₃), -3.4 (CH₃), -4.8 (CH₃). **IR** (ATR) ν 3336, 3017, 2957, 2930, 2884, 2857, 1464, 1371, 1254, 1134, 1052, 946, 834, 773. **HRMS** (ESI) izračunato za C₁₉H₃₃OSi⁺ [M+H-H₂O]⁺: 305.2295, nađeno: 305.2296.

4.3.3. Sintetička studija oksatetracikličnog intermedijera

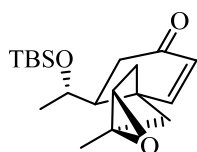
(S)-10-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-2-metilspiro[4.5]deka-2,6-dien-8-on (**291**)



Rastvoru alkohola **290** (37.4 mg; 0.12 mmol) u metilen-hloridu (2 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (113.8 mg; 0.27 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 1 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 31.7 mg (85%) ketona **291**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.66 – 2.04 (m, 5H), 1.92 (dd, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

(S)-6'-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-1-metil-6-oksaspiro[biciklo[3.1.0]heksan-3,1'-cikloheksan]-2'-en-4'-on (**292**)

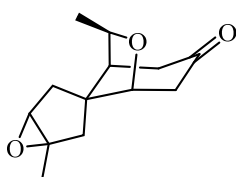


Rastvoru jedinjenja **291** (10.0 mg; 0.03 mmol) u metilen-hloridu (0.65 mL) ohlađenom na -50 °C u atmosferi argona dodati su natrijum-hidrogenkarbonat (16.5 mg; 0.20 mmol) i *m*-hlorperoksibenzoeva kiselina (11.0 mg; 0.05 mmol) i reakciona smesa je lagano zagrevana do sobne temperature u toku 2 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 9.2 mg (88%) smese diastereoizomernih epoksida **292** (u odnosu 5 : 1), u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (*glavnog diastereoizomera*) (500 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.15 (qd, *J* = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.55

(dd, $J = 17.2, 8.9$ Hz, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.05 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 8.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (C), 160.7 (CH), 125.1 (CH), 67.4 (CH), 64.9 (C), 64.1 (CH), 51.1 (CH), 45.3 (CH_2), 45.1 (C), 35.9 (CH_2), 35.6 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 23.9 (CH_3), 18.0 (C), 17.7 (CH_3), -3.5 (CH_3), -4.5 (CH_3).

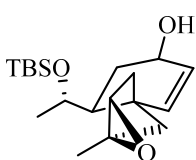
(S)-1,7'-Dimetil-6,6'-dioksaspiro[biciklo[3.1.0]heksan-3,8'-biciklo[3.2.1]oktan]-3'-on (294)



Rastvoru smese diastereoizomernih epoksida **292** (6.5 mg; 0.02 mmol) u tetrahidrofuranu (0.3 mL) dodat je TBAF-a (9.5 mg; 0.04 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 3 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 1:1). Dobijeno je 2.0 mg (47%) jedinjenja **294**, u obliku bezbojnog ulja.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.17 – 4.12 (m, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.40 (bs, 1H), 2.59 (dd, $J = 19.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 18.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.71 (dd, $J = 14.5, 1.5$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

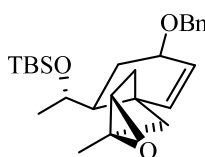
(S)-6'-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil)-1-metil-6-oksaspiro[biciklo[3.1.0]heksan-3,1'-cikloheksan]-2'-en-4'-ol (295)



Rastvoru ketona **292** (35.6 mg; 0.11 mmol) u metanolu (1.2 mL) dodat je natrijum-borhidrid (5.6 mg, 0.15 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 3 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana zasićenim rastvorom amonijum-hlorida, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15). Dobijeno je 28.4 mg (79%) alkohola **295**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (dd, $J = 10.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 10.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.14 (qd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, OH), 2.19 (dd, $J = 14.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.11 – 1.68 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

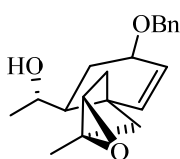
(S)-1-(4'-(benziloksi)-1-metil-6-oksaspiro[biciklo[3.1.0]heksan-3,1'-cikloheksan]-2'-en-6'-il)etoksi)(*tert*-butil)dimetilsilan (296)



Rastvoru jedinjenja **295** (16.4 mg; 0.05 mmol) u tetrahidrofuranu (0.8 mL) na sobnoj temperaturi u atmosferi argona dodat je natrijum-hidrid (3.4 mg; 0.14 mmol) i reakciona smesa je mešana 30 min na istoj temperaturi. Nakon toga, reakcionoj smesi su dodati benzilbromid (21.6 mg; 15 μL ; 0.13 mmol) i TBAI (3.1 mg; 0.01 mmol) i nastavljeno je mešanje na istoj temperaturi u toku 24 h. Reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana zasićenim rastvorom amonijum-hlorida, osušena, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 18.4 mg (89%) jedinjenja **296**, u obliku bezbojnog ulja.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.26 (m, 5H), 5.77 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.14 – 3.94 (m, 2H), 3.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 12.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.43 – 1.25 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

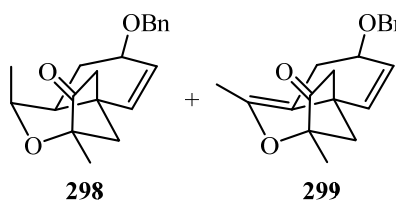
(S)-1-(4'-(benziloksi)-1-metil-6-oksaspiro[biciklo[3.1.0]heksan-3,1'-cikloheksan]-2'-en-6'-il)etan-1-ol (297)



Rastvoru jedinjenja **296** (5.7 mg; 0.01 mmol) u tetrahidrofuranu (0.3 mL) dodat je TBAF-a (15.0 mg; 0.05 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena etil-acetatom, isprana vodom, osušena iznad anh. magnezijum-sulfata, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 3.1 mg (74%) jedinjenja **297**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 5.96 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 2H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 2.28 (dd, *J* = 14.8, 1.7 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 13.8, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.8, 7.8, 6.0 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H).

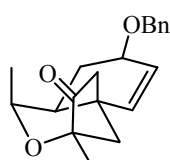
Oksidacija jedinjenja 297 Dess-Martin-ovim perjodinanom



Rastvoru alkohola **297** (2.6 mg; 0.01 mmol) u metilen-hloridu (0.2 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (10.0 mg; 0.02 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 10 min na sobnoj temperaturi.

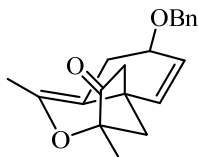
Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana smesom 10% vodenog rastvora natrijum-tiosulfata i zasićenog rastvora natrijum-hidrogenkarbonata. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 0.9 mg (22%) jedinjenja **298** i 0.6 mg (15%) jedinjenja **299**, u obliku bezbojnog ulja.

(*S*)-8-(Benziloksi)-1,3-dimetil-1,8,9,9a-tetrahidro-3*H*-3,5a-metanobenzo[*c*]oksepin-4(5*H*)-on (**298**)



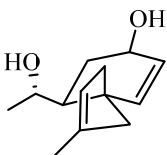
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 5.85 (dt, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.26 (quint., *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (ddt, *J* = 9.9, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 19.2, 4.1 Hz, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.06 (dd, *J* = 19.2, 1.5 Hz, 1H), 1.91 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 216.7 (C), 138.3 (C), 134.8 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 77.4 (C), 75.0 (CH), 73.0 (CH), 70.5 (CH₂), 48.4 (CH₂), 45.9 (CH₂), 41.1 (CH), 40.1 (C), 29.1 (CH₂), 19.1 (CH₃), 18.3 (CH₃).

(S)-8-(Benziloksi)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-3H-3,5a-metanobenzo[c]oksepin-4(5H)-on (299)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 2.75 (ddd, $J = 13.3, 5.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 17.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 13.2, 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 12.3, 3.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 212.5 (C), 144.2 (C), 138.5 (C), 131.8 (CH), 131.4 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (2xCH), 107.6 (C), 79.7 (C), 73.6 (CH), 70.5 (CH_2), 54.8 (CH_2), 44.6 (CH_2), 38.3 (C), 29.6 (CH_2), 18.2 (CH_3), 15.4 (CH_3).

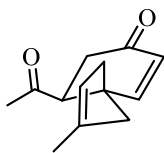
(S)-10-(1-Hidroksietil)-2-metilspiro[4.5]deka-2,6-dien-8-ol (300)



Rastvoru alkohola **290** (334.9 mg, 1.04 mmol) u tetrahidrofuranu (11.5 mL) dodat je TBAF (523.7 mg, 1.66 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Nakon završetka reakcije, reakciona smesa je razblažena etil-acetatom i isprana vodom. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 1:2). Dobijeno je 196.5 mg (91%) diola **300**, u obliku belog praha.

$R_f = 0.34$ (SiO_2 , petrol-etar/etil-acetat = 1:2). $[\alpha]_D^{20} +122.4$ (c 0.99, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (dd, $J = 10.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 1H), 3.44 (bs, 1H, OH), 2.75 (ddt, $J = 16.1, 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 16.0, 0.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.05 (ddd, $J = 13.9, 5.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.53 (ddd, $J = 7.2, 3.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 139.9 (CH), 138.9 (C), 127.2 (CH), 122.6 (CH), 67.2 (CH), 64.9 (CH), 52.3 (CH_2), 46.8 (CH), 46.4 (C), 40.9 (CH_2), 28.6 (CH_2), 22.6 (CH_3), 16.5 (CH_3). **IR** (ATR) ν 3407, 3221, 3036, 3013, 2964, 2914, 2863, 2839, 1651, 1442, 1369, 1321, 1143, 1059, 1035, 1004, 908, 887, 760 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 191.1430, nađeno: 191.1426.

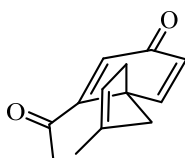
10-Acetil-2-metilspiro[4.5]deka-2,6-dien-8-on (301)



Rastvoru diola **300** (170.0 mg; 0.82 mmol) u metilen-hloridu (16.5 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (870.0 mg; 2.05 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 140.4 mg (88%) diketona **301**, u obliku bezbojnog ulja.

R_f = 0.42 (SiO₂, petrol-etar/etil-acetat = 7:3). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.62 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 17.0, 4.3 Hz, 1H), 2.32 (ddt, J = 16.5, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (d, J = 1.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 207.9 (C), 198.0 (C), 158.2 (CH), 138.2 (C), 125.8 (CH), 123.5 (CH), 55.5 (CH), 50.3 (CH₂), 46.8 (C), 39.6 (CH₂), 37.3 (CH₂), 30.8 (CH₃), 16.2 (CH₃). IR (ATR) ν 3041, 2965, 2901, 2846, 1706, 1682, 1447, 1420, 1360, 1322, 1211, 1151, 1020, 991, 943, 795 cm⁻¹. HRMS (ESI) izračunato za C₁₃H₁₇O₂⁺ [M+H]⁺: 205.1223, nađeno: 205.1222.

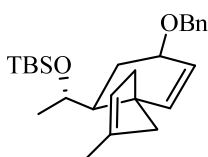
6-Acetil-2-metilspiro[4.5]deka-2,6,9-trien-8-on (303)



Rastvoru jedinjenja **301** (25.0 mg; 0.12 mmol) u metanolu (2 mL) dodat je CAN (309.2 mg; 0.56 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Reakcija je prekinuta dodatkom vode i ekstrahovana tri puta metilen-hloridom. Organski ekstrakti su osušeni iznad anh. magnezijum-sulfata, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 8:2). Dobijeno je 5.6 mg (23%) jedinjenja **303**, u obliku bezbojnog ulja.

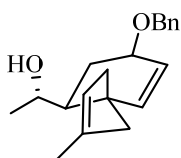
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.78 (s, 3H).

(S)-1-(8-(Benziloksi)-2-metilspiro[4.5]deka-2,9-dien-6-il)etoksi(*tert*-butil)dimetilsilan (305)



Rastvoru jedinjenja **290** (204.0 mg; 0.63 mmol) u tetrahidrofuranu (10.5 mL) na sobnoj temperaturi iznad argona dodat je natrijum-hidrid (35.9 mg; 1.50 mmol) i reakciona smesa je mešana 30 min na istoj temperaturi. Nakon toga, reakcionoj smesi su dodati benzilbromid (215.7 mg; 0.15 mL; 1.26 mmol) i TBAI (45.6 mg; 0.13 mmol) i nastavljeno je mešanje na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Reakciona smesa je razblažena etilacetatom, isprana zasićenim rastvorom amonijum-hlorida, osušena, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 975:25). Dobijeno je 252.1 mg (97%) jedinjenja **305**, u obliku bezbojnog ulja.

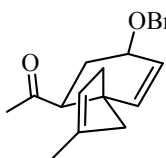
(S)-1-(8-(Benziloksi)-2-metilspiro[4.5]deka-2,9-dien-6-il)etan-1-ol (306)



Rastvoru jedinjenja **305** (252.1 mg, 0.611 mmol) u tetrahidrofuranu (6.1 mL) dodat je TBAF (516.9 mg, 1.64 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Nakon završetka reakcije, reakciona smesa je razblažena etilacetatom i isprana vodom. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 8:2). Dobijeno je 143.5 mg (79%) alkohola **306**, u obliku belog praha.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 3H), 2.14 (bs, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 13.3, 9.6, 7.5$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.48 (dt, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

1-(8-(Benziloksi)-2-metilspiro[4.5]deka-2,9-dien-6-il)etan-1-on (307)

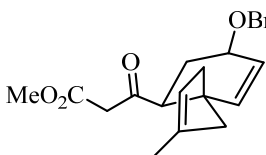


Rastvoru alkohola **306** (134.1 mg; 0.45 mmol) u metilen-hloridu (9.0 mL) dodat je *Dess-Martin*-ov perjodinan (242.8 mg; 0.57 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 30 min na sobnoj temperaturi.

Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata, zasićenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata i zasićenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. magnezijum-sulfata, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 9:1). Dobijeno je 101.0 mg (76%) ketona **307**, u obliku bezbojnog ulja.

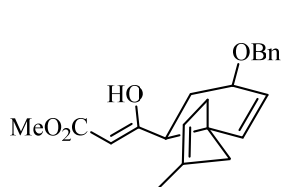
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.26 (m, 5H), 5.72 – 5.64 (m, 2H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 2.66 – 2.48 (m, 2H), 2.42 (bs, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.66 (s, 3H).

Metil-3-(8-(benziloksi)-2-metilspiro[4.5]deka-2,9-dien-6-il)-3-oksopropanoat (308)



Rastvoru diizopropilamina (75.8 mg; 105 μL; 0.75 mmol) u tetrahidrofuranu (0.50 mL) ohlađenom na -20 °C u atmosferi argona dodat 2.15 M rastvor *n*-butil-litijum (300 μL; 0.64 mmol) i reakciona smesa je mešana na ovoj temperaturi u toku 15 min. Nakon toga, reakciona smesa je ohlađena na -78 °C i u nju je dodat rastvor jedinjenja **307** (40.4 mg; 0.14 mmol) u tetrahidrofuranu (0.25 mL). Nakon toga, smesa je mešana u toku 1 h uz lagano zagrevanje do 0 °C. Reakciona smesa je ponovo ohlađena na -78 °C i dodat je metil-cijanoformijat – *Mander*-ov reagens (32.2 mg; 30 μL; 0.38 mmol) nakon čega je mešanje nastavljeno na istoj temperaturi u toku 30 min. Po isteku tog perioda, reakcija je prekinuta dodatkom 10% rastvora limunske kiseline, smesa je ekstrahovana dva puta etil-acetatom, osušena, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 95:5). Dobijeno je 28.9 mg (60%) ketona **308**, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 20.1, 10.0, 1.7 Hz, 1H), 5.69 – 5.60 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 2H), 4.05 (ddt, *J* = 9.1, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.68 (s, 3H).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.04 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 5.78 – 5.72 (m, 1H), 5.69 – 5.60 (m, 1H), 5.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.53 – 2.47 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

5. Zaključak

Tema ove doktorske disertacije bila je razvoj enantioselektivnih sinteza tri značajna molekula za biologiju i medicinu: oseltamivir-fosfata **1** (Tamiflu[®]), svainsonina **55** i platenzimidina **95**. Tamiflu je jedini komercijalno dostupan oralno aktivni lek protiv virusa gripa tipa H5N1. Svainsonin je inhibitor lizosomalne α -manozidaze i Goldžijeve α -manozidaze II, a platenzimidin je potencijalni antibiotik u borbi protiv soja bakterije *Staphylococcus aureus* otpornog na meticilin, kao i bakterijskih sojeva *Enterococcus sp* i *Escherichia coli* otpornih na vankomicin. Navedene biološke aktivnosti, zajedno sa elementima strukturne kompleksnosti, čine ove molekule atraktivnim metama sa stanovišta organske sinteze. U sintezama oseltamivir-fosfata i platenzimidina kao polazna jedinjenja korišćeni su hiralni, komercijalno dostupni prirodni proizvodi (L-glutaminska kiselina i (S)-metil-laktat), dok je svainsonin dobijen iz ahiralnih prekursora.

U prvoj formalnoj sintezi oseltamivir-fosfata, kao ključne reakcije za stereoselektivno građenje ugljeničnog skeleta, korišćene su dve aldolne reakcije. Tok naše sinteze je u najvećoj meri pratio koncept postuliran u retrosintetičkoj analizi, ali je za formiranje cikloheksenskog prstena bilo neophodno nalaženje alternativnog rešenja, umesto intramolekulske aldolne kondezacije estra na α -oksi-aldehid. Dva stereocentra formirana su u reakciji borovog enolata *Evans*-ovog oksazolidinona **147** sa hiralnim derivatom glutaraldehida **148**, dok je cikloheksenski prsten formiran intramolekulskom kondenzacijom dialdehida **173** katalizovanom preko enamina (DBA•TFA). Ova formalna sinteza oseltamivir-fosfata ima ukupno 10 koraka, pri čemu je alkohol **145** dobijen u prinosu od 5%.

Druga formalna sinteza oseltamivir-fosfata je uspešno izvedena koristeći kao glavne sintetičke transformacije diastereoselektivno alilovanje hiralnog aldehida u prisustvu indijuma i kombinaciju: metilenovanje-ciklizaciona metateza, za formiranje cikloheksenskog prstena. Sintaza je pratila tok retrosintetičke analize, a jedina taktička promena bila je u koraku zatvaranja cikloheksenskog prstena, gde je umesto aldolne reakcije (koja se vršila sa neodgovarajućom regioselektivnošću), korišćena ciklizaciona metateza. Diastereoselektivno alilovanje *Barbier*-ovom reakcijom je urađeno na

aldehidu **184**, u vodenim uslovima pomoću indijuma, pri čemu su dobijeni homoalilni alkoholi **183** i **188** u odnosu 9:1 – stereohemijski tok ove reakcije kontrolisan je supstratom. Organokatalizovanim metilenovanjem aldehida **190** dobijen je enal **193**, koji je u uslovima ciklizacije metateze preveden u cikloheksenski intermedijer **192**. Druga formalna sinteza oseltamivir-fosfata je izvedena u 13 sintetičkih koraka, pri čemu je *Corey*-jev intermedijer **32** dobijen u ukupnom prinosu od 10%.

Totalna sinteza svainsonina je izvršena u 9 koraka polazeći od komercijalno dostupnog ahiralnog aldehida u ukupnom prinosu od 24%, dok totalna sinteza *8-epi*-svainsonina ima 7 koraka, sa ukupnim prinosom od 28%. Totalna sinteza svainsonina predstavlja najkraću i najefikasniju sintezu ovog prirodnog proizvoda polazeći iz ahiralnih prekursora, dok je totalna sinteza *8-epi*-svainsonina najkraća i najefikasnija od svih do sada opisanih sinteza ovog molekula. Ključni korak u ovoj sintezi je taktička kombinacija reakcija organokatalizovane aldolizacije i reduktivnog aminovanja. Dirigovanom aldolnom adicijom dioksanona **201** i aminoacetaldehida **202**, koja je katalizovana (*S*)-prolinom, dobijen je aldol **200**, koji je u uslovima za reduktivno aminovanje ciklizovan u pirolidinski derivat **207**. Reduktivnim aminovanjem aminoacetalata **214** u kiselim uslovima zatvoren je piperidinski prsten i dobijen je krajnji proizvod – (+)-svainsonin, enantiomer prirodnog alkaloida (–)-svainsonina. Ove sinteze su enantioselektivne i moguće je dobiti oba enantiomera, kako svainsonina, tako i *8-epi*-svainsonina, korišćenjem enantiomernih organokatalizatora.

U okviru sintetičke studije platenzincina, sintetisan je spiro-biciklični intermedijer **276**, u 10 sintetičkih koraka, u ukupnom prinosu od 50%. Kao ključne reakcije za sintezu ovog intermedijera (**276**) iskorišćene su: stereoselektivna *Mukaiyama-Michael*-ova adicija za sintezu cikloheksenonskog prstena i kombinacija stereoselektivnog dekarboksilativnog alilovanja i ciklizacije metateze za sintezu ciklopentenskog prstena. Stereoselektivnom *Mukaiyama-Michael*-ovom adicijom *Danishesky* diena **224** i hiralnog diestra **245**, praćenom 6–*endo*-trig ciklizacijom, dobijen je cikloheksenonski intermedijer **247**. Stereoselektivnim dekarboksilativnim alilovanjem diestra **268** dobijen je estar **269**, koji je u 5 koraka preveden u dien **275**. Spiro-biciklični intermedijer **272** je dobijen ciklizacionom metatezom diena **275**.

U okviru ove doktorske disertacije uspešno su razvijene dve enantioselektivne formalne sinteze oseltamivir-fosfata i totalna enantioselektivna sinteza svainsonina, pri čemu je ova poslednja sinteza do danas najefikasnija sinteza ovog jedinjenja iz ahiralnih prekursora. Ostvaren je i značajan prodor prema formalnoj sintezi platenzimidina, gde je napravljen hiralni spiro-biciklični intermedijer. Takođe, razvijena je i nova sinteza *Garner*-ovog aldehida – važnog reagensa za organsku sintezu.

6. Summary

The subject of this PhD thesis was the development of enantioselective synthesis of three molecules important in biology and medicine: oseltamivir phosphate **1** (Tamiflu[®]), swainsonine **55** and platensimycin **95**. Tamiflu is the only commercially available oral drug against influenza virus type H5N1. Swainsonine is the inhibitor of lysosomal α -mannosidase and Golgi α -mannosidase II, and platensimycin is the potential antibiotic against methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant strains of *Enterococcus sp* and *Escherichia coli*. These biological activities, along with elements of structural complexity, make these molecules attractive synthetic targets. Syntheses of oseltamivir phosphate and the key intermediate of platensimycin, were accomplished from commercially available, chiral starting compounds (L-glutamic acid and (*S*)-methyl lactate), whereas swainsonine was prepared from achiral precursors.

In the first formal synthesis of oseltamivir phosphate, key reactions for the stereoselective construction of the carbon skeleton, were two aldol reactions. The synthesis followed our retrosynthetic analysis, except for the formation of cyclohexene ring, where an alternative was necessary for the intramolecular aldol condensation of the ester to α -oxy-aldehyde. In the reaction of Evans oxazolidinone boron enolate **147** with chiral glutaraldehyde derivative **148** two stereocenters were formed. The cyclohexene ring was formed by enamine-catalyzed (DBA•TFA) intramolecular condensation of dialdehyde **173**. This formal synthesis of oseltamivir phosphate has been accomplished in 10 steps, wherein alcohol **145** was prepared in 5% overall yield.

The key reactions in the second formal synthesis of oseltamivir phosphate were: diastereoselective allylation of chiral aldehyde in the presence of indium and combination of methylenation/ring closing metathesis for the formation of cyclohexene ring. The synthesis followed our retrosynthetic blueprint, and the only tactical change was the cyclohexene ring closing step, where metathesis was used instead of an aldol reaction (the latter proceeded with inadequate regioselectivity). Diastereoselective Barbier allylation reaction of the chiral aldehyde **184**, under aqueous conditions, indium-promoted afforded, homo-allylic alcohols **183** and **188** in 9:1 ratio, where stereoselectivity was under substrate control. Organocatalytic methylenation of

aldehyde **190** furnished enal **193**, which was converted to the cyclohexene intermediate **192** by ring closing metathesis. The second formal synthesis of oseltamivir phosphate was completed in 13 steps, and to afford Corey's intermediate **32** in 10% overall yield.

The total synthesis of swainsonine was achieved from commercially available achiral aldehyde in 9 synthetic steps, with 24% overall yield, while the total synthesis of 8-*epi*-swainsonine had 7 steps, with 28% overall yield. Our total synthesis of swainsonine is the shortest and the most efficient synthesis of this natural product starting from achiral precursors, while the total synthesis of 8-*epi*-swainsonine is the shortest and the most efficient synthesis of this molecule. The pivotal step in this synthesis was a tactical combination of organocatalyzed aldol reaction and reductive amination. (*S*)-Proline catalyzed aldol addition of dioxanone **201** to aminoacetaldehyde **202** furnished aldol product **200**, which was cyclized to pyrrolidine derivative **207** by reductive amination. Aminoacetal **214** underwent reductive amination to give the final product (+)-swainsonine, the enantiomer of the natural alkaloid (–)-swainsonine. Simply by using enantiomeric forms of organocatalyst, both enantiomers of swainsonine and 8-*epi*-swainsonine could be obtained.

During the synthetic studies of platensimycin, spirobicyclic intermediate **276** was made in 10 synthetic steps, in 50% overall yield. The key steps in the synthesis of this intermediate (**276**) were stereoselective Mukaiyama-Michael addition followed by 6-*endo*-trig cyclization for the synthesis of cyclohexenone ring, and a combination of a stereoselective decarboxylative allylation and ring closing metathesis for the synthesis of the cyclopentene ring. Stereoselective Mukaiyama-Michael addition of Danishefsky diene **224** to chiral diester **245** afforded cyclohexenone intermediate **247**. Stereoselective decarboxylative allylation of diester **268** afforded ester **269**, which was then converted to the diene **275** in five steps. The spirobicyclic intermediate **276** was obtained from diene **275** by ring closing metathesis.

In this PhD thesis, two enantioselective formal syntheses of oseltamivir phosphate and total enantioselective synthesis of swainsonine were accomplished, where the synthesis of swainsonine is the most efficient synthesis of this molecule from achiral precursors, so far. In addition, the successful synthesis of chiral spirobicyclic intermediate

represents a significant progress towards the formal synthesis of platensimycin. Also, a new method for the synthesis of Garner aldehyde was described.

7. Literatura

- ¹ (a) Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839.
- ² (a) Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Laver, W. G. *Nature* **1983**, *303*, 41. (b) Varghese, J. N.; McKimm-Breschkin, J. L.; Caldwell, J. B. *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1992**, *14*, 327.
- ³ Razvoj industrijske sinteze oseltamivir-fasfata: (a) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postish, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545. (b) Federspiel, M.; Fisher, R.; Henning, M.; Mair, H. J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Gockel, V.; Gotzo, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Rockel-Stabler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. *G. Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266. (c) Karpf, M.; Trussardi, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2044. (d) Abrecht, S.; Harrington, P.; Iding, H.; Karpf, M.; Trussardi, R.; Wirz, B.; Zutter, U. *Chimia* **2004**, *58*, 621. (e) Harrington, P. J.; Brown, J. D.; Foderaro, T.; Hughes, R. C. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 86. (f) Abrecht, S.; Federspiel, M. C.; Estermann, H.; Fischer, R.; Karpf, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Trussardi, R.; Zutter, U. *Chimia* **2007**, *61*, 93. (g) Nie, L.-D.; Shi, X.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 124. (h) Nie, L.-D.; Shi, X.-X.; Ko, K. H.; Lu, W.-D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3970. (i) Karpf, M.; Trussardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5760. (j) Nie, L.-D.; Shi, X.-X.; Quan, N.; Wang, F.-F.; Lu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1692. (k) Nie, L.-D.; Ding, W.; Shi, X.-X.; Quan, N.; Lu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 742. (l) Kim, H.-K.; Park, K.-J. *J. Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1561. (m) Nie, L.-D.; Wang, F.-F.; Ding, W.; Shi, X.-X.; Lu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 638. (n) Kalashnikov, A. I.; Sysolyatin, S. V.; Sakovich, G. V.; Sonina, E. G.; Shchurova, I. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2013**, *62*, 163.
- ⁴ Totalne i formalne sinteze oseltamivir-fosfata (a) Yeung, Y.-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310. (b) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312. (c) Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Hsiao, S.-C.; Su, C.-Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11892. (d) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734. (e) Yamatsugu, K.; Kamijo, S.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1403. (f) Bromfield, K. M.; Graden, H.; Hagberg, D. P.; Olsson, T.; Kann, N. *Chem. Commun.* **2007**, 3183. (g) Mita, T.; Fukuda, N.; Roca, F. X.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 259. (h) Kipassa, N. T.; Okamura, H.; Kina, K.; Hamada, T.; Iwagawa, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 815. (i) Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4895. (j) Matveenko, M.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7018. (k)

Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5788. (l) Trost, B. M.; Zhang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3759. (m) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304. (n) Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070. (o) Mandai, T.; Oshitari, T. *Synlett* **2009**, 783. (p) Oshitari, T.; Mandai, T. *Synlett* **2009**, 787. (q) Sun, H.; Lin, Y.-J.; Wu, Y.-L.; Wu, Y. *Synlett* **2009**, 2473. (r) Sullivan, B.; Carrera, I.; Drouin, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4229. (s) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239. (t) Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6017. (u) Osato, H.; Jones, I. L.; Chen, A.; Chai, C. L. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 60. (v) Weng, J.; Li, Y.-B.; Wang, R.-B.; Li, F.-Q.; Liu, C.; Chan, A. S. C.; Lu, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3125. (w) Kamimura, A.; Nakano, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3133. (x) Ko, J. S.; Keum, J. E.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7006. (y) Wichienukul, P.; Akkarasamiyo, S.; Kongkathip, N.; Kongkathip, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3208. (z) Ma, J.; Zhao, Y.; Ng, S.; Zhang, J.; Zeng, J.; Than, A.; Chen, P.; Liu, X.-W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4533. (aa) Zhu, S.; Yu, S.; Wang, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4656. (ab) Werner, L.; Machara, A.; Hudlicky, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 195. (ac) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchimarui, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616. (ad) Trost, B. M.; Zhang, T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3630. (ae) Raghavan, S.; Babu, V. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2044. (af) Tanaka, T.; Tan, Q.; Kawakubo, H.; Hayashi, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5477. (ag) Werner, L.; Machara, A.; Sullivan, B.; Carrera, I.; Mosher, M.; Adams, D. R.; Hudlicky, T.; Andraos, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10050. (ah) Ishikawa, H.; Bondzic, B. P.; Hayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6020. (ai) Weng, J.; Li, Y.-B.; Wang, R.-B.; Lu, G. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1007. (aj) Gunasekara, D. S. *Synlett* **2012**, *23*, 573. (ak) Chuanopparat, N.; Kongkathip, N.; Kongkathip, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6803. (al) Rawat, V.; Dey, S.; Sudalai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3988. (am) Oh, H.-S.; Kang, H.-Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8792. (an) Rehak, J.; Hut'ka, M.; Latika, A.; Brath, H.; Almassy, A.; Hajzer, V.; Durmis, J.; Toma, S.; Sebesta, R. *Synthesis*, **2012**, *44*, 2424. (ao) Chuanopparat, N.; Kongkathip, N.; Kongkathip, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6209. (ap) Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Asymmetric Synthesis II*, **2012**, 61. (aq) Alagiri, K.; Furutachi, M.; Yamatsugu, K.; Kumagai, N.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4019. (ar) Bhowmik, S.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7145. (as) Chen, C.-A.; Fang, J.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7687. (at) Mukaiyama, T.; Ishikawa, H.; Koshino, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789. (au) Chavan, S. P.; Chavan, P. N.; Khairnar, L. B. *RSC Advances* **2014**, *4*, 11417. (av) Chavan, S. P.; Chavan, P. N.; Gonnade, R. G. *RSC Advances* **2014**, *4*, 62281. (aw) Furutachi, M.; Kumagai, N.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 9113. (ax) Kongkathip, B.; Akkarasamiyo, S.; Kongkathip, N. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2393.

⁵ Revije: (a) Magano, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398. (b) Magano, J. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7875

⁶ Draths, K. M.; Knop, D. R.; Frost, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1603.

-
- ⁷ Cleophax, J.; Leboul, J.; Mercier, D.; Gaudemer, A.; Gero, S. D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, *11*, 2992.
- ⁸ Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.
- ⁹ (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1645. (b) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry*, **2001**, *56*, 265. (c) *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, ed. P. Compain and O. R. Martin, Wiley, Chichester, 2007. (d) Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C.-Y.; Fleet, G. W. J. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1513.
- ¹⁰ (a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495. (b) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3385. (c) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3397.
- ¹¹ (a) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot., Ser. A*, **1966**, *19*, 288. (b) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Koaze, Y.; Niida, T. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2125.
- ¹² Winchester, B. *Biochem. Soc. Trans.* **1984**, *12*, 522.
- ¹³ (a) Wong, C.-H.; Dumas, D. P.; Ichikawa, Y.; Koseki, K.; Danishefsky, S. J.; Weston, B. W.; Lowe, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7321. (b) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541.
- ¹⁴ (a) Horenstein, B. A.; Zabinski, R. F.; Schramm, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7213. (b) Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 525.
- ¹⁵ (a) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; McNeil, M.; Grewal, R. K.; Yau, W.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6733. (b) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Pickering, L.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8689.
- ¹⁶ (a) Bols, M.; Hazelle, R.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940. (b) Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 853. (c) Somsak, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1177. (d) Clinch, K.; Evans, G. B.; Fleet, G. W. J.; Furneaux, R. H.; Johnson, S. W.; Lenz, D. H.; Mee, S. P. H.; Rands, P. R.; Schramm, V. L.; Taylor Ringia, E. A.; Tyler, P. C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1131.
- ¹⁷ (a) Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.-I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930. (b) Norez, C.; Noel, S.; Wilke, M.; Bijvelds, M.; Jorna, H.; Melin, P.; DeJonge, H.; Becq, F. *FEBS Letters* **2006**, *580*, 2081.
- ¹⁸ (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571. (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 579. (e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520. (f) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 719. (g) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458. (h) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625. (i) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191. (j) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.
- ¹⁹ Schneider, M. J.; Ungermach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 29.
- ²⁰ Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.

-
- ²¹ (a) Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Colegate, S. M. *Biochem. J.* **1980**, *191*, 649. (b) Elbein, A. D.; Solf, R.; Dorling, P. R.; Vosbeck, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1981**, *78*, 7393. (c) Tulsiani, D. R.; Harris, T. M.; Touster, O. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7936. (d) Cenci di Bello, I.; Fleet, G.; Namgoong, S. K.; Tadano, K.; Winchester, B. *Biochem. J.* **1989**, *259*, 855. (e) Kaushal, G. P.; Szumilo, T.; Pastuszek, I.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 2168. (f) Liao, Y. F.; Lal, A.; Moreman, K. W.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 28348.
- ²² (a) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171. (b) Vocadlo, D. J.; Davies, G. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 539. (c) Gloster, T. M.; Davies, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305.
- ²³ Shaheen, P. E.; Stadler, W.; Elson, P.; Knox, J.; Winquist, E.; Bukowski, R. M. *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 577.
- ²⁴ Li, J.; Browning, S.; Mahal, S. P.; Oelschlegel, A. M.; Weissmann, C. *Science* **2010**, *327*, 869.
- ²⁵ Revije: (a) Nemr, E. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579. (b) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39.
- ²⁶ Iz hiralnih molekula: (a) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 513. (b) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853. (c) Mezher, H. A.; Hough, L.; Richardson, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 447. (d) Yasuda, N.; Tsutsumi, H.; Takaya, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1201. (e) Ali, M. H.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 225. (f) Suami, T.; Tadano, K.; Iimura, Y. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 67. (g) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3948. (h) Ikota, N.; Hanaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2140. (i) Bashyal, B. P.; Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3083. (j) Dener, J. M.; Hart, D. J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6022. (k) Bennett, R. B.; Choi, J. R.; Montgomery, W. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580. (l) Carpenter, N. M.; Fleet, G. W. J.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7261. (m) Miller, S. A.; Chamberlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8100. (n) Ikota, N.; Hanaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2712. (o) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4045. (p) Pearson, W. H.; Lin, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7571. (q) Bermejo Gonzalez, F.; Lopez Barba, A.; Ruano Espina, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1992**, *65*, 567. (r) Keck, G. E.; Romer, D. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6083. (s) Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1358. (t) Oishi, T.; Iwakuma, T.; Hirama, M.; Ito, S. *Synlett* **1995**, 404. (u) Kang, S. H.; Kim, G. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5049. (v) (a) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7217. (w) Bell, A. A.; Pickering, L.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8561. (x) Bell, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 595. (y) Davis, B.; Bell, A. A.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8565. (z) Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mooto, D. R. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1761. (aa) Pearson, W. H.; Ren, Y.; Powers, J. D. *Heterocycles*, **2002**, *58*, 421. (ab)

Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739. (ac) Dechamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9082. (ad) Hakansson, A. E.; van Ameijde, J.; Horne, G.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Kato, A.; Besra, G. S.; Gurcha, S.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 179. (ae) Shi, G.-F.; Li, J.-Q.; Jiang, X.-P.; Cheng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5005. (af) Sharma, P. K.; Shah, R. N.; Carver, J. P. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 831. (ag) Alam, M. A.; Kumar, A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4972. (ah) Tian, Y.-S.; Joo, J.-E.; Kong, B.-S.; Pham, V.-T.; Lee, K.-Y.; Ham, W.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3962. (ai) Choi, H.-G.; Kwon, J.-H.; Kim, J.-C.; Lee, W.-K.; Eum, H.-S.; Ha, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3284. (aj) Chooprayoon, S.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 531. (ak) Chen, M.-J.; Tsai, Y.-M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1564. (al) Murthy, S. N.; Nageswar, Y. V. D. *Synthesis* **2011**, 755. (am) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2376. (an) Louvel, J.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6452. (ao) Archibald, G.; Lin, C.-P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7968. (ap) Li, Q. R.; Dong, G. R.; Park, S. J.; Hong, Y. R.; Kim, I. S.; Jung, Y. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4427. (aq) Wang, X.-G.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 193. (ar) Singh, P.; Manna, S. K.; Panda, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1363. (as) Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *RSC Advances* **2014**, *4*, 12555. (at) Si, C.-M.; Mao, Z.-Y.; Dong, H.-Q.; Du, Z.-T.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5824. (au) Chavan, S. P.; Khairnar, L. B.; Pawar, K. P.; Chavan, P. N.; Kawale, S. A. *RSC Advances* **2015**, *5*, 50580.

²⁷ Iz ahiralnih prekursora: (a) Adams, C. E.; Walker, F. J.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 420. (b) Honda, T.; Hoshi, M.; Tsubuki, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1515. (c) Honda, T.; Hoshi, M.; Kanai, K.; Tsubuki, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2091. (d) Hunt, J. A.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 501. (e) Zhou, W. S.; Xie, W. G.; Lu, Z. H.; Pan, X. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1291. (f) Zhou, W. S.; Xie, W. G.; Lu, Z. H.; Pan, X. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 2599. (g) Hunt, J. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1112. (h) Ferreira, F.; Greck, C.; Genet, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615. (i) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281. (racemska) (j) Martin-Loápez, M. J.; Rodriguez, R.; Bermejo, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11623. (racemska, DL) (k) Trost, B. M.; Patterson, D. E. *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3279. (l) de Vicente, J.; Arrayas, R. G.; Canada, J.; Carretero, J. C. Synlett **2000**, 53. (m) Punniyamurthy, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chirality*, **2000**, *12*, 464. (n) Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4325. (o) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7774. (p) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 669. (q) Song, L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7284. (r) Heimgartner, G.; Raatz D.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 643. (s) Martin, R.; Murruzzu, C.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325. (t) Diez, D.; Beneitez, M. T.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis*, **2005**, 565. (u) Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609. (v) Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7097. (w) Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 304.

(x) Kwon, H. Y.; Park, C. M.; Lee, S. B.; Youn, J.-H.; Kang, S. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1023. (y) Bates, R. W.; Dewey, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706. (z) Oxenford, S. J.; Moore, S. P.; Carbone, G.; Barker, Gr.; O'Brien, P.; Shipton, M. R.; Gilday, J.; Campos, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1563. (aa) Bates, R. W.; Dewey, M. R.; Tang, C. H.; bte Safii, S.; Hong, Y.; Hsieh, J. K. H.; Siah, P. S. *Synlett* **2011**, 2053 (racemiska). (ab) Dhand, V.; Draper, J. A.; Moore, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914. (ac) Lim, W.; Rhee, Y. H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5939.

²⁸ (a) Yasuda, N.; Tsutsumi, H.; Takaya, T. *Chem. Lett.* **1985**, 31. (b) Iimura, Y.; Hotta, Y.; Fukabori, C.; Tadano, K.; Suami, T. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 147. (c) Tadano, K.; Hotta, Y.; Morita, M.; Suami, T.; Winchester, B.; Cenci di Bello, I. *Chem. Lett.* **1986**, 2105. (d) Tadano, K.; Iimura, Y.; Hotta, Y.; Fukabori, C.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, *59*, 3885. (e) Austin, G. N.; Baird, P. D.; Fleet, G. W. J.; Peach, J. M.; Smith, P. W.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3095. (f) Tadano, K.; Hotta, Y.; Morita, M.; Suami, T.; Winchester, B.; Cenci di Bello, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, *60*, 3667. (g) Kim, Y. G.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5721. (h) Blanco, M. J.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4748. (i) Dudot, B.; Micouin, L.; Baussanne, I.; Royer, J. *Synthesis* **1999**, 688. (j) Razavi, H.; Polt, R. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5693. (k) Nath, M.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 317. (l) Murray, A. J.; Parsons, P. J. *Synlett* **2006**, 1443. (m) Murray, A. J.; Parsons, P. J.; Hitchcock, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6485. (n) Lee, B. K.; Choi, H. G.; Roh, E. J.; Lee, W. K.; Sim, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 553.

²⁹ (a) Pablos-Mendez, A.; Raviglione, M. C.; Laszolo, A.; Binkin, N.; Rieder, H. L.; Bustreo, F.; Cohn, D. L.; Lambregts-van Weezenbeek, C. S. B.; Kim, S. J.; Chaulet, P.; Nunn, P. N. *Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 1641. (b) Dye, C.; Espinal, M. A.; Watt, C. J.; Mbiaga, C.; Williams, B. G. *J. Infect. Dis.* **2002**, *185*, 1197.

³⁰ Sheehan, J. C. *The Enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin*, MIT Press, Boston, **1984**, p. 248.

³¹ (a) Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Barbachyn, M. R.; *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* **2001**, *1*, 181. (b) Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2056. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010.

³² von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Habich, D. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072.

³³ (a) Campbell, J. W.; Cronan, J. E. *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 305. (b) Heath, R. J.; White, S. W.; Rock, C. O. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *58*, 695. (c) Zhang, Y.-M.; Marrakchi, H.; White, S. W.; Rock, C. O. *J. Lipid Res.* **2003**, *44*, 1. (d) Smith, S.; Witkowski, A.; Joshi, A. K. *Prog. Lipid Res.* **2003**, *42*, 289. (e) Heath, R. J.; Rock, C. O. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2004**, *5*, 146. (f) White, S.W.; Zheng, J.; Zhang, Y. M.; Rock, C. O. *Annu. Rev. Biochem.* **2005**, *74*, 791. (g) Zhang, Y. M.; White, S. W.; Rock, C. O. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 17541. (h) Wright, H. T.; Reynolds, K. A. *Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, *10*, 447. (i) Zhang, Y. M.; Rock, C. O. *Nat. Rev. Microbiol.* **2008**, *6*, 222.

-
- ³⁴ (a) Wang, J.; Soisson, S. M.; Young, K.; Shoop, W.; Kodali, S.; Galgoci, A.; Painter, R.; Parthasarathy, G.; Tang, Y. S.; Cummings, R.; Ha, S.; Dorso, K.; Motyl, M.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J.; Herath, K.; Zhang, C.; Hernandez, L.; Allocco, J.; Basilio, A.; Tormo, J. R.; Genilloud, O.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Colwell, L.; Lee, S. H.; Michael, B.; Felcetto, T.; Gill, C.; Silver, L. L.; Hermes, J. D.; Bartizal, K.; Barrett, J.; Schmatz, D.; Becker, J. W.; Cully, D.; Singh, S. B. *Nature* **2006**, *441*, 358. (b) Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J. G.; Herath, K. B.; Zhang, C.; Zink, D. L.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Basilio, A.; Genilloud, O.; Diez, M. T.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Young, K.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11916.
- ³⁵ (a) Wang, J.; Kodali, S.; Lee, S. H.; Galgoci, A.; Painter, R.; Dorso, K.; Racine, F.; Motyl, M.; Hernandez, L.; Tinney, E.; Colletti, S. L.; Herath, K.; Cummings, R.; Salazar, O.; Gonzalez, I.; Basilio, A.; Vicente, F.; Genilloud, O.; Pelaez, F.; Jayasuriya, H.; Young, K.; Cully, D.; Singh, S. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 7612. (b) Jayasuriya, H.; Herath, K. B.; Zhang, C.; Zink, D. L.; Basilio, A.; Genilloud, O.; Diez, M. T.; Vicente, F.; Gonzalez, I.; Salazar, O.; Pelaez, F.; Cummings, R.; Ha, S.; Wang, J.; Singh, S. B. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4684.
- ³⁶ Nicolaou, K. C.; Stepan, A. F.; Lister, T.; Li, A.; Montero, A.; Tria, G. S.; Turner, C. I.; Tang, Y.; Wang, J.; Denton, R. M.; Edmonds, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13110.
- ³⁷ Revije: (a) Tiefenbacher, K.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2548. (b) Manallack, D. T.; Crosby, I. T.; Khakham, Y.; Capuano, B. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 705. (c) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. D.; Edmonds, J.; Estrada, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660. (d) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S.; Dalby, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2290. (e) Lu, X.; You, Q. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1139. (f) Palanichamy, K.; Kaliappan, K. P. *Chem. – Asian J.* **2010**, *5*, 668. (g) Saleem, M.; Hussain, H.; Ahmed, I.; van Ree, T.; Krohn, K. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1534.
- ³⁸ Sintez iz hiralnih molekula: (a) Ghosh, A. K.; Kai, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4013. (b) Nicolaou, K. C.; Pappo, D.; Tsang, K. Y.; Gibe, R.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 944. (c) Ghosh, A. K.; Kai, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1163. (d) Yun, S. Y.; Zheng, J.-C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8413.
- ³⁹ Sintez iz ahiralnih prekursora: (a) Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086. (racemska) (b) Zou, Y.; Chen, C.-H.; Taylor, C. D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825. (racemska) (c) Kaliappan, K. P.; Ravikumar, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2417. (d) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942. (e) Nicolaou, K. C.; Tang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2007**, 1922. (racemska) (f) Li, P.; Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534. (g) Lalic, G.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921. (h) Tiefenbacher, K.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8074. (racemska) (i) Kim, C. H.; Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4009. (j) Matsuo, J.-i.; Takeuchi, K.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4049. (racemska) (k) Nicolaou, K. C.; Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293. (l) McGrath, N. A.; Bartlett, E. S.; Sittihan, S.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem.*

Int. Ed. **2009**, *48*, 8543. (racemiska) (m) Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215. (racemiska) (n) Tiefenbacher, K.; Troendlin, L.; Mulzer, J.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6508. (racemiska) (o) Eey, S. T.-C.; Lear, M. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5510. (p) Beaulieu, M.-A.; Sabot, C.; Achache, N.; Guerard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224. (q) Magnus, P.; Rivera, H.; Lynch, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5677. (r) Hirai, S.; Nakada, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 518. (s) Oblak, E. Z.; Wright, D. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2263. (racemiska) (t) Ueda, Y.; Iwahashi, K.; Iguchi, K.; Ito, H. *Synthesis* **2011**, 1532. (u) Beaulieu, M.-A.; Guerard, K. C.; Maertens, G.; Sabot, C.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9460. (v) Zhu, L.; Han, Y.; Du, G.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 524. (racemiska) (w) Horii, S.; Torihata, M.; Nagasawa, T.; Kuwahara, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2798. (racemiska) (x) Zhu, L.; Zhou, C.; Yang, W.; He, S.; Cheng, G.-J.; Zhang, X.; Lee, C.-S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7912. (racemiska) (y) Van Heyst, M. D.; Oblak, E. Z.; Wright, D. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10555. (z) Eey, S. T.-C.; Lear, M. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11556. (aa) Jiao, Z.-W.; Tu, Y.-Q.; Zhang, Q.; Liu, W.-X.; Wang, S.-H.; Wang, M. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 913.

⁴⁰ Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J.; Tria, G. S.; Ellery, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905.

⁴¹ a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127; b) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

⁴² Fontana, G. C.; Golding, B. T.; Niall, M.; Rigoreau, L. J. M.; Smith, G. C. M.; Griffina, R. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 2837.

⁴³ (a) Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4167; (b) Feng, X.; Edstrom, E. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 99.

⁴⁴ Evans, D.; Gage, J.; Leighton, J.; Kim, A. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 1961.

⁴⁵ Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.

⁴⁶ Corey, E. J.; Danheiser, R.; Chandrasekaran, S.; Siret, P.; Keck, G. E.; Gras, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031.

⁴⁷ Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031.

⁴⁸ (a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855; (b) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.

⁴⁹ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2136.

⁵⁰ (a) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *Vol. 9*, 300. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18; (b) Roush, W. R.; Hunt, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 798; (c) Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8074; (d) Bold, G.; Allmendinger, T.; Herold, P.; Moesh, L.; Schär, H.-P.; Duthaler, R. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 865; (e) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1998**, 1707; (f) Dondoni, A.; Perrone, D. *Org. Synth. Coll.* **2004**, *Vol. 10*, 320. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 64; (g) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Ontoria, J. M.; Odriozola, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5948; (h) Meffre, P.; Durand, P.; Branquet, E.; Le Goffic, F. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2147; (i) Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P.

Tetrahedron **1998**, *54*, 6051; (j) Ocejó, M.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Synlett* **2005**, 2110; (k) Belangér, D.; Tong, X.; Soumaré, S.; Dory, Y. L.; Zhao, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4428.

⁵¹ (a) Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Aldrichim. Acta* **2004**, *37*, 87; (b) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S.-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2002**, 1121.

⁵² Suaifan, G.A.R.Y.; Arafatb, T.; Threadgilla, M. D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 3474.

⁵³ Erkkilä, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538.

⁵⁴ (a) Murray, A. J.; Parsons, P. J. *Synlett*, **2006**, 1443; (b) Murray, A. J.; Parsons, P. J.; Hitchcock, P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6485; (c) Ikota, N.; Hanaki, A. *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2712.

⁵⁵ Fujita, T.; Nagasawa, H.; Uto, Y.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Hori, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 827.

⁵⁶ (a) Primeri *N*-metilovanja pri sličnim reakcionim uslovima, referenca **26i**; (b) Revija za ovu vrstu transformacije: Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555.

⁵⁷ Sax, M.; Ebert, K.; Schepmann, D.; Wibbelingb, B.; Wünscha, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5955.

⁵⁸ Lattanzi, A.; Sagulo, F.; Scettri, A. *Tetrahedron Assymetry*, **1999**, *10*, 2023.

⁵⁹ a) Hoffmann, R. W.; Ditrich, K. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1990**, 23. b) Flitsch, W.; Rosche, J.; Lubisch, W. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1987**, 661. c) *Horner–Wadsworth–Emmons* je reakcija urađena po referenci 53.

⁶⁰ Kuang, Y.; Liu, X.; Chang, L.; Wang, M.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *15*, 3814.

⁶¹ a) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd edition, Pergamon Press, **1988**. b) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th edition, Elsevier Science, **2003**.

⁶² O tehničici vakuum-hromatografije (dry-flash) hromatografije: a) Harwood, M. L. *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 25. b) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical, 5th edition, London, **1989**, str. 220. c) Pedersen, S. D.; Rosenbohm, C. *Synthesis*, **2001**, 2431.

⁶³ Beshore, D. C.; Dinsmore, C. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1201.

⁶⁴ Marshall, J. A.; Yanik, M. M.; Adams, N. D.; Ellis, K. C.; Chobanian, H. R. *Organic Syntheses*, **2005**, *81*, 157.

8. Biografija autora

Miloš Trajković rođen je 19. 8. 1985. godine u Vranju. Osnovnu i srednju školu završio je u Vranju. Studije hemije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2004. godine, a diplomirao je 2009. godine. Doktorske studije upisao je 2010. godine, u oblasti organske hemije, na Hemijskom fakultetu u Beogradu.

Za uspeh tokom školovanja u osnovnoj školi nagrađen je diplomom "Vuk Karadžić" (2000. godine). Takođe, za uspeh u srednjoj školi nagrađen je diplomom "Vuk Karadžić" (2004. godine), kao i pohvalnicom Kraljevskog Doma Karađorđevića (2004.). U ovom periodu 5 puta je osvojio jedno od prvih 6 mesta na republičkim takmičenjima iz hemije (u organizaciji SHD) i dva puta 1. mesto na Međunarodnoj BIOS Olimpijadi održavanoj u Sankt Petersburgu (2003. i 2004. godine). Tokom studija hemije, zbog izuzetnog uspeha na studijama, bio je stipendista ministarstva nauke (školske 2003/09. godine), stipendista fondacije Hemofarm i Hemofarm koncerna (2006/09.), stipendista Kongresa srpskog ujedinjenja i fondacije Studenica (školske 2006/09. godine). Studije hemije završio je sa prosečnom ocenom 9,87 (devet zapeta osamdesetsedam), a diplomski rad odbranio je sa ocenom 10 (deset). Tokom studija, dva puta je bio na studijskim boravcima u SAD. U periodu jul-avgust 2006. boravio je na Univerzitetu Sam Houston State University u Huntsville-u (Teksas), u grupi profesora Rick C. White, a sledeće godine u periodu jul-avgust 2007. godine na Univerzitetu u Indijani (Indijana), u grupi profesora David Williams. Pored naučnoistraživačkog rada na Fakultetu, kandidat je od 2001. godine aktivan učesnik programa Hemije u istraživačkoj stanici Petnica, trenutno kao stručni saradnik.

Od 2010. godine zaposlen je u zvanju istraživača pripravnika u nastavi pri Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta, a od 2011. godine u zvanju asistenta. Držao je vežbe iz predmeta Organske sinteze 1 i 2, Organska hemija 3, Sinteze kompleksnih organskih molekula, Fizička organska hemija i Organska hemija za studente Biološkog fakulteta.

Kandidat je od 2007-2013. godine učesnik je u manifestacijama za promociju i popularizaciju nauke kroz manifestacije Noć Muzeja, Između magije i hemije i Festival nauke.

Govori engleski i francuski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Miloš Trajković

Broj upisa DH25/2010

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Enantioselektivne sinteze jedinjenja značajnih za medicinu: oseltamivir-fosfat (Tamiflu), svainsonin i platenzimicin

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

Miloš Trajković

U Beogradu,

6. 11. 2015.

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Miloš Trajković

Broj upisa DH25/2010

Studijski program doktor hemijskih nauka

Naslov rada Enantioselektivne sinteze jedinjenja značajnih za medicinu:
oseltamivir-fosfat (Tamiflu), svainsonin i platenzimicin

Mentori dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u
Beogradu, dopisni član SANU i dr Zorana B. Ferjančić, vanredni profesor Hemijskog
fakulteta Univerziteta u Beogradu,

Potpisani Miloš Trajković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu,

6. 11. 2015.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Enantioselektivne sinteze jedinjenja značajnih za medicinu: oseltamivir-fosfat (Tamiflu), svainsonin i platenzimicin

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

Mirna Trujillo

U Beogradu,

6. 11. 2015.

Izjava o autorstvu

Prilog 4.

Spisak radova i saopštenja proisteklih iz teze:

Radovi u vodećim međunarodnim časopisima (M21 i M22):

1. M. Trajkovic, V. Balanac, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: Total synthesis of (+)-swainsonine and (+)-8-epi-swainsonine, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 53722-53724. IF= 3.840
2. M. Trajkovic, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: Formal synthesis of (-)-oseltamivir phosphate, *Synthesis*, **2013**, 45, 389-395. IF=2.443
3. M. Trajkovic, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: A convenient procedure for the preparation of Garner's aldehyde, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 602. IF= 2.115
4. M. Trajkovic, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: An aldol approach to the enantioselective synthesis of (-)-oseltamivir phosphate, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6927. IF=3.696

Spisak naučnih saopštenja:

1. Vesna Balanac, Milos Trajkovic, Zorana Ferjancic and Radomir N. Saicic Total Synthesis of (+)-Swainsonine and (+)-8-epi-Swainsonine, *14th Belgian Organic Synthesis Symposium*, Louvain-la-Neuve, Belgija, 13-18. jul **2014**. (poster prezentacija)
2. Benny E. Arney, Jr., Rick C. White, and Milos Trajkovic, New insights to aryloxirane photochemistry, *44th Annual Midwest Regional Meeting of The American Chemical Society*, Ajova, Ajova, SAD, 22. oktobar **2009**. (poster prezentacija)
3. Benny E. Arney, Rick C. White, Milos Trajkovic, Heiko Ihmels, Photochemistry of styrene oxide: Divergent pathways for a 1,3-diradical, *64th Southwest*

Regional Meeting of the American Chemical Society, Little Rock, Arizona, SAD, 1-4. oktobar **2008**. (poster prezentacija)

4. Benny E. Arney, Jr., Rick White, Heiko Ihmels, Milos Trajkovic, Photochemistry of aryloxiranes: Evidence for divergent pathways in an initially formed 1,3-diradical, *111th Annual meeting of Texas Academy of Science*, Corpus Christi, Teksas, SAD, 7. mart **2008**. (poster prezentacija)
5. Rick C. White, Benny E. Arney, Jr, Milos Trajkovic, Laura Fisher, Emily McCurdy, and Heiko Ihmels, Dual pathways for 1,3-diradicals formed in photolysis of monoaryloxiranes, *63rd Southwest Regional Meeting of the American Chemical Society*, Lubbock, Teksas, SAD, 4-7. novembar **2007**. (poster prezentacija)
6. White, R. C.; Arney, Jr., B. E.; Trajkovic, M., Dual reaction pathways of a 1,3-diradical in the photolysis of styrene oxide, *62nd Southwest Regional Meeting of the American Chemical Society*, Hjuston, Teksas, SAD, oktobar **2006**. (poster prezentacija)