

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Jasna Marjanović Trajković

**PRIMENA TAKTIČKE KOMBINACIJE
ORGANOKATALITIČKE ALDOLIZACIJE I
REDUKTIVNOG AMINOVANJA NA SINTEZU
POLIHIDROKSILOVANIH ALKALOIDA
ZNAČAJNIH ZA MEDICINU**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Jasna Marjanović Trajković

**APPLICATION OF TACTICAL COMBINATION OF
REACTIONS: ORGANOCATALYTIC ALDOL
ADDITION/REDUCTIVE AMINATION IN
SYNTHESIS OF MEDICINALLY IMPORTANT
POLYHYDROXYLATED ALKALOIDS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

Članovi komisije:

1. dr Radomir N. Saičić, redovni profesor Univerziteta u Beogradu – Hemijski fakultet, dopisni član SANU (mentor)
2. dr Zorana Ferjančić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu – Hemijski fakultet (mentor)
3. dr Filip Bihelović, docent Univerziteta u Beogradu – Hemijski fakultet
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 dr Zorana B. Ferjančić, koji su svojim savetima pomagali i usmeravali njenu izradu. Njima dugujem veliku zahvalnost na uloženom vremenu, trudu i prenesenom znanju tokom svih godina koliko je trajala izrada disertacije.

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

Ostalim kolegama iz istraživačke grupe: docentu dr Filipu Biheloviću, docentu dr Bojanu Vuloviću, dr Mileni Trmčić, Luki Novkoviću, dr Miljanu Bigoviću, Dušanu Kolarskom i Vesni Balanac 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 svom suprugu dr Milošu Trajkoviću, ćerki Sofiji Trajković kao i svojim roditeljima za bezrezervnu podršku i razumevanje koje su mi pružili tokom izrade ove doktorske disertacije

Naslov:

Primena taktičke kombinacije organokatalitičke aldolizacije i reduktivnog aminovanja na sintezu polohidroksilovanih alkaloida značajnih za medicinu

Rezime:

Ispitana je dvostruka asimetrična indukcija u aldolnim reakcijama između dioksanona i hiralnih acikličnih α -supstituisanih aldehida katalizovanih prolinom, i tom prilikom je utvrđeno da je stereohemijski ishod ove reakcije kontrolisan reagensom, sa dobrim stepenom dijastereoselektivnosti. Sa cikličnim aldehydima stereokontrola nije zadovoljavajuća.

Takođe, kombinacijom organokatalizovane aldolizacije i reduktivnog aminovanja, sintetisano je šest biološki aktivnih jedinjenja: (+)-2-*epi*-hiacintacin A₂, (-)-3-*epi*-hiacintacin A₁, 1-deoksi-galaktonodžirimicin (DGJ), 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol (DIA), (-)-4-*epi*-fagomin i (+)-aza-galaktofagomin. Pored ovih iminošećera, istim pristupom sintetisano je još tri molekula - pipekolinska kiselina, 3-hidroksipipekolinska kiselina i 4-deoksifagomin - koji predstavljaju sintetički značajne intermedijere za dobijanje drugih biološki aktivnih jedinjenja. U svim sintezama kao ključna reakcija korišćena je asimetrična aldolna adicija 2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-ona (dioksanona) na odgovarajući aldehyd katalizovana prolinom i praćena reduktivnim aminovanjem. Formirana su dva nova stereocentra primenom principa katalitičke asimetrične sinteze i jedan dijastereoselektivnim reduktivnim aminovanjem.

Ključne reči: aldolna reakcija / aza-galaktofagomin / aza-šećeri / 1-deoksi-galaktonodžirimicin / enantioselektivna sinteza / *Fabry*-jeva bolest / fagomin / iminošećeri / *Krabbe*-ova bolest / organokataliza / pipekolinska kiselina / poremećaji skladištenja glikolipida / prirodni proizvodi / reduktivno aminovanje / totalna sinteza /

Naučna oblast: Prirodno-matematičke nauke

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj: 547.9

Title:

Application of tactical combination of reactions: organocatalytic aldol addition/reductive amination in synthesis of medically important polyhydroxylated alkaloids

Abstract:

Double asymmetric induction was investigated in proline-catalyzed aldol additions between dioxanone and chiral α -substituted aldehydes, and it was found that, with acyclic aldehydes, the stereochemical outcome of this reaction was controlled by a reagent, with a good level of diastereoselectivity. Stereocontrol with cyclic aldehydes is not satisfactory.

Six biologically active compounds as well as some significantly useful intermediates were synthesized by a combination of organocatalytic aldol addition and reductive amination: (+)-2-*epi*-hyacinthacine A₂, (-)-3-*epi*-hyacinthacine A₁, 1-deoxygalactonojirimycin (DGJ), 2,5-dideoxy-2,5-imino-D-altritol (DIA), (-)-4-*epi*-fagomine and (+)-aza-galacto-fagomine. In addition to these iminosugars, three other molecules - pipercolic acid, 3-hydroxypipercolic acid and 4-deoxyfagomine - are synthesized by applying this tactical combination on the same way, and they are significant intermediates in synthesis of other biologically active compounds. Proline-catalyzed asymmetric aldol addition of 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one (dioxanone) to the corresponding aldehyde, followed by reductive amination, was used as the key transformation in all syntheses. Two new stereocentres were formed in these reactions using the principle of catalytic asymmetric synthesis and one by diastereoselective reductive amination.

Keywords: aldol addition / aza-galacto-fagomine / aza-sugars / 1-deoxygalactonojirimycin / enantioselective synthesis / Fabry's disease / fagomine / glycolipid storage disorders / iminosugars / Krabbe's disease / natural products / organocatalysis / pipercolic acid / reductive amination / total synthesis

Scientific field: Life sciences

Scientific discipline: Organic chemistry

UDK number: 547.9

Skraćenice

Ac	acetil
AGF	aza-galaktofagomin
AIBN	azo- <i>bis</i> -izobutironitril
Ar	aril
B	baza
BINOL	2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil
bs	prošireni singlet
CAM	cerijum(IV)-amonijum-molibdat
Cbz	benziloksikarbonil
Cy	cikloheksil
d	dublet
2,4-DNBSA	2,4-dinitrobenzensulfonaminska kiselina
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dihlormetan (metilen-hlorid)
dd	dublet dubleta
ddd	dublet dubleta dubleta
DFT	teorija funkcionala gustine
DGJ	1-deoksi-galaktonodžirimicin
DIA	2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol
DIBAL-H	diizobutilaluminijum-hidrid
DiMePEG	dimetil-polietilenglikol
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -ov perjodinan
DMSO	dimetil-sulfoksid

DMTC	5,5-dimetiltiazolidinijum-4-karboksilat
<i>dr</i>	odnos dijastereoizomera
E ⁺	elektrofil
E ₂	eliminacija drugog reda
<i>ee</i>	enantiomerni višak
Et	etil
GAB-2	ne-lizozomska glukozilceramidaza
GALC	β-galaktocerebrozidaza
HIV	virus humane imunodeficijencije
<i>i</i> Bu	izobutil
<i>i</i> Pr	izopropil
KHMDS	kalijum-heksametildisilazid
L-selektrid	litijum-tri- <i>sek</i> -butilborhidrid
m	multiplet
MBA	4-metoksibenzoeva kiselina
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -hlorperoksibenzoeva kiselina (3-hlorperoksibenzoeva kiselina)
Me	metil
MOM	metoksimetil
M.S.	molekulska sita
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butil
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -heksil
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartat
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksid
NMP	<i>N</i> -metilpirolidon
NOE	nuklearni <i>Overhauser</i> efekat
PAA	<i>p</i> -anisaldehid
Ph	fenil
PicAm-2	2-pikolamin

PIDA	(diacetoksijod)benzen
Piv	pivaloil (<i>terc</i> -butilkarbonil)
PMB	<i>p</i> -metoksibenzil (4-metoksibenzil)
PS	prelazno stanje
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -toluensulfonska kiselina
Py	piridin
q	kvartet
quint.	kvintet
R	alkil
rac	racemat
s	singlet
s. t.	sobna temperatura
t	triplet
TBAF	tetrabutilamonijum-fluorid
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsilil
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butil
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oksil
Tf	triflil (trifluormetansulfonil)
TFA	trifluorsirćetna kiselina
THF	tetrahidrofuran
TIPS	triizopropilsilil
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS	trimetilsilil
ZG	zaštitna grupa

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Opšti deo.....	3
2.1. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija prolinom.....	4
2.2. Mehanizam aldolne reakcije katalizovane prolinom.....	5
2.3. Ketoni kao donori u aldolnim reakcijama katalizovanim prolinom.....	12
2.4. Aldehidi kao donori u aldolnim reakcijama katalizovanih prolinom.....	26
2.5. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija drugim katalizatorima.....	35
2.5.1. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija primarnim aminima.....	35
2.6. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija sekundarnim aminima.....	39
2.6.1. Tiazolidini.....	39
2.6.2. Prolidinski katalizatori.....	41
2.6.3. Oksiprolinski katalizatori	43
2.6.4. Prolinamidni katalizatori	45
2.6.5. Tiodipeptidi	52
2.6.6. Prolinhidrazidi	53
2.6.7. Binaftil- i bifenil-derivati	54
2.6.8. Imidazolidinoni.....	56
2.7. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija Cinhona alkaloidima.....	57
2.8. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija organokatalizatorima na polimernim nosačima.....	58
2.9. Asimetrična <i>syn</i> -selektivna aldolna adicija	59
3. Naši radovi.....	65
3.1. Asimetrična indukcija u aldolnoj reakciji katalizovanoj prolinom	65
3.1.1. Sinteze hiralnih α -supstituisanih aldehida.....	66
3.1.2. Aldolna adicija 2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-ona na α -hiralne aldehide katalizovana prolinom	69

3.2. Sinteze iminošećera značajnih za medicinu	79
3.2.1. Sinteza (+)-2- <i>epi</i> -hiacintacina A ₂ i (–)-3- <i>epi</i> -hiacintacina A ₁	80
3.2.2. Sinteze 1-deoksi-galaktonodžirimicina (DGJ) i 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola (DIA).....	88
3.2.3. Sinteze (–)-4- <i>epi</i> -fagomina i odgovarajućih pipekolinskih kiselina.....	90
3.2.4. Sinteza (+)-aza-galaktofagomina (AGF).....	95
4. Eksperimentalni deo	100
4.1. Asimetrična indukcija u aldolnoj reakciji katalizovanoj prolinom	101
4.2. Sinteze iminošećera značajnih za medicinu	134
4.2.1. Sinteza (+)-2- <i>epi</i> -hiacintacina A ₂ i (–)-3- <i>epi</i> -hiacintacina A ₁	134
4.2.2. Sinteze 1-deoksi-galaktonodžirimicina (DGJ) i 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola (DIA).....	143
4.2.3. Sinteza (–)-4- <i>epi</i> -fagomina i odgovarajućih pipekolinskih kiselina.....	147
4.2.4. Sinteza (+)-aza-galaktofagomina.....	162
5. Zaključak	169
6. Summary.....	171
7. Literatura	173
8. Biografija autora.....	184

1. Uvod

Aldolna reakcija je jedna od najvažnijih reakcija u organskoj sintezi za stvaranje nove ugljenik-ugljenik veze, što se najbolje može videti iz velikog broja sinteza različitih biološki aktivnih organskih molekula, uključujući i prirodne proizvode, kod kojih je upravo ova reakcija jedan od ključnih koraka. U drugoj polovini XX veka, najviše zahvaljujući razvoju hemije preformiranih enolata i njihovih ekvivalenata, kao i koncepta hiralnih dodataka, asimetrična aldolna adicija je postala prilično pouzdano i često korišćeno oruđe sintetičkih hemičara. Međutim, tokom poslednjih 15 godina došlo je do eksplozivnog razvoja asimetričnih organokatalizovanih aldolnih adicija, koje se zasnivaju na primeni malih organskih molekula kao katalizatora u ovim reakcijama. Ovu metodologiju odlikuju jednostavnost eksperimentalnih postupaka i blagi reakcioni uslovi, a organokatalizatori su najčešće široko dostupni prirodni proizvodi, kao što su aminokiseline, ili se iz njih mogu lako dobiti jednostavnim transformacijama.

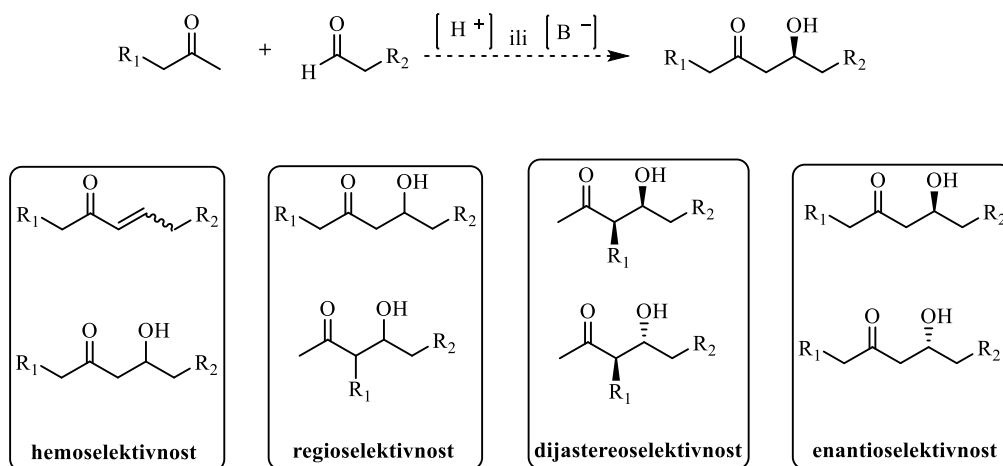
Tema ove doktorske disertacije je primena taktičke kombinacije organokatalizovane aldolne reakcije i reduktivnog aminovanja na sintezu prirodnih proizvoda i jedinjenja značajnih za medicinu. Pored toga, deo disertacije je posvećen i ispitivanju stereohemijskog ishoda u aldolnim reakcijama između dioksanona i hiralnih α -supstituisanih aldehida katalizovanih prolinom. Primenom navedene taktičke kombinacije reakcija, sintetisano je devet jedinjenja - (+)-2-*epi*-hiacintacin A₂, (-)-3-*epi*-hiacintacin A₁, 1-deoksi-galaktonodžirimicin (DGJ), 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol (DIA), (-)-4-*epi*-fagomin, pipekolinska kiselina, 3-hidroksipipekolinska kiselina, 4-deoksifagomin i (+)-aza-galaktofagomin – od kojih su šest biološki aktivna, dok tri predstavljaju značajne intermedijere u sintezama drugih biološki aktivnih jedinjenja. Sinteze prva četiri navedena biološki aktivna jedinjenja urađene su iz hiralnih, komercijalno dostupnih proizvoda ((*S*)-glutaminska kiselina, (*R*)-serin i (*S*)-izoserin), dok je preostalih pet jedinjenja dobijeno iz ahiralnih prekursora.

U Opštem delu dat je kratak pregled enantioselektivnih intermolekulskih aldolnih reakcija različitih ketona sa aldehydima katalizovanih prolinom, kao i ukrštene aldolne reakcije aldehida. Takođe, prikazan je mehanizam intermolekulske aldolne

reakcije katalizovane prolinom, kao i upotreba drugih katalizatora u asimetričnim aldolnim reakcijama. U Našim radovima prikazana je studija zavisnosti stereohemijskog ishoda organokatalizovanih aldolnih reakcija sa α -hiralnim aldehydima od njihove strukture. Date su retrosintetičke analize ciljnih molekula – prirodnih proizvoda i biološki aktivnih jedinjenja, a zatim su detaljno opisane njihove sinteze. Na kraju, u Eksperimentalnom delu prikazani su postupci izvođenja svih reakcija, kao i fizičko-hemijska karakterizacija sintetisanih jedinjenja.

2. Opšti deo

Aldolnu reakciju je otkrio *Wurtz*¹ još 1872. godine, a danas ona predstavlja jednu od najmoćnijih i najčešće korišćenih metoda za stvaranje C-C veze u organskoj hemiji. Posebno su interesantne i zahtevne ukrštene aldolne reakcije, kod kojih je neophodno ostvariti kontrolu hemo-, regio- i stereoselektivnosti (*Shema 1*).



Shema 1

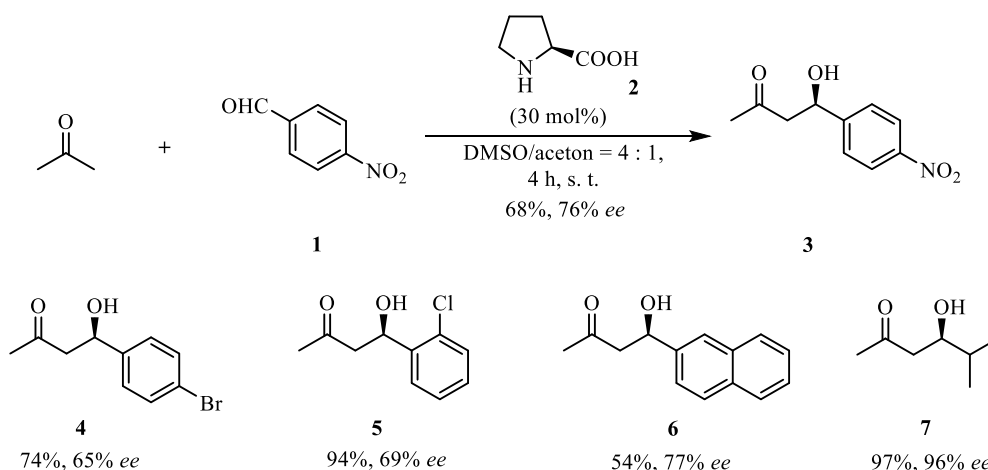
Proteklih decenija razvijene su različite metode za rešavanje problema hemo-, regio, dijastereo-, i enantioselektivnosti u ovim reakcijama,² pri čemu posebno mesto zauzimaju katalitičke metode, koje minimalizuju stvaranje sporednih proizvoda uz održavanje visokog stepena stereokontrole.^{3,4}

Iako organokataliza t. j. upotreba malih organskih molekula kao katalizatora datira još od prošlog veka,⁵ tek u poslednjih 20 godina asimetrična organokataliza doživljava nagli procvat i postaje veoma atraktivno, brzo rastuće polje istraživanja, koje pobuđuje pažnju velikog broja naučnika. Posebno mesto, u okviru ovih radova, zauzima organokatalizovana aldolna reakcija, jer je usled blagih reakcionih uslova, ova metoda komplementarna asimetričnim aldolnim reakcijama preformiranih enolata, čime se izbegava upotreba jakih baza i hirlnih dodataka.² U ove svrhe razvijen je veliki broj strukturno različitih organokatalizatora, što je omogućilo visoku hemo-, regio- i stereoselektivnost u ovim transformacijama.

2.1. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija prolinom

Od svih vrsta različitih malih molekula koji se koriste kao organokatalizatori u aldolnoj reakciji, prirodna ciklična aminokiselina L-prolin (**2**) je najviše proučavana. Aminokiseline, kao što je npr. prolin, bile su naročito privlačne kao katalizatori zbog njihove dostupnosti iz prirode i niske cene. Sa istorijske tačke gledišta, pre nego što je L-prolin postao najistraživaniji organokatalizator, *Yamada* je ukazao na značaj optički aktivnih sekundarnih amina u asimetričnoj *Robinson*-ovoj anelaciji.⁶ Ubrzo nakon toga, sedamdesetih godina prošlog veka, *Eder*, *Sauer*, *Wiechert*, *Hajos* i *Parrish* objavili su svoje radove sa L-prolinom kao katalizatorom u asimetričnoj *Robinson*-ovoj anelaciji sa odličnom enantioselektivnošću.⁷ Uprkos korisnosti ove reakcije, posebno u sintezi steroida, njen mehanizam nije bio određen, niti se prolin smatrao kao široko primenljiv katalizator dugi niz godina.

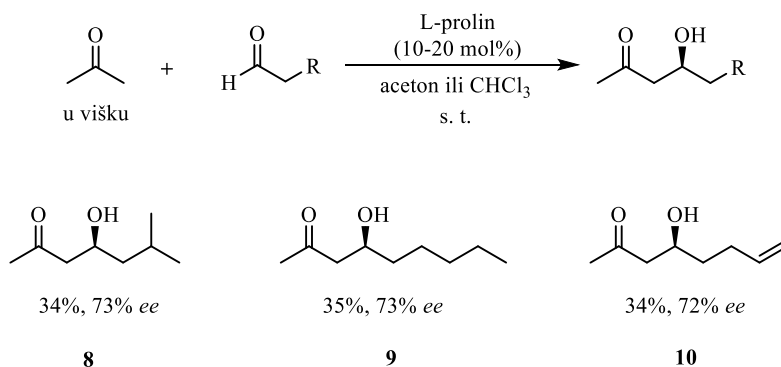
Prvu direktnu intermolekulsku ukrštenu asimetričnu aldolnu reakciju, uz L-prolin kao katalizator, objavili su *List*, *Lerner* i *Barbas III* 2000. godine.⁸ Ovom prilikom korišćeno je 20-30 mol% L-prolina i kao rastvarači DMSO/acetone u odnosu 4:1, pri čemu su dobijeni željeni aldolni adukti (**3-7**). Aril-aldehidi su bili dobri supstrati za ove reakcije, kao i supstituisani alifatični aldehidi: prinosi u ovim reakcijama su bili uglavnom visoki, uz umerenu enantioselektivnost (*Shema 2*).



Shema 2

Kao katalizatori korišćene su i druge aminokiseline, uključujući one sa primarnom amino grupom, kao i ciklične i aciklične aminokiseline koje u svom sastavu imaju sekundarnu amino grupu.^{8,9} Međutim, ispostavilo se da je prolin najefikasniji katalizator u ovim reakcijama: utvrđeno je da su pirolidinski prsten, ali i karboksilatna grupa od suštinske važnosti za efikasnu katalizu. Jedini sporedni proizvodi u ovim reakcijama su proizvodi aldolne kondenzacije (α,β -nezasićeni ketoni).

Aldolne reakcije sa α -nesupstituisanim alifatičnim aldehidima pod ovim uslovima nisu davale odgovarajuće aldolne proizvode.¹⁰ Samokondenzacija aldehida i ukrštena aldolna kondenzacija su glavne sporedne reakcije u DMSO-u. Prinos proizvoda ukrštene aldolne reakcije može se popraviti izvođenjem reakcije u acetonu ili smesi acetona i hloroforma, pri čemu su željeni adukti **8-10** izolovani u skromnim prinosima i sa umerenom enantioselektivnošću (*Shema 3*).



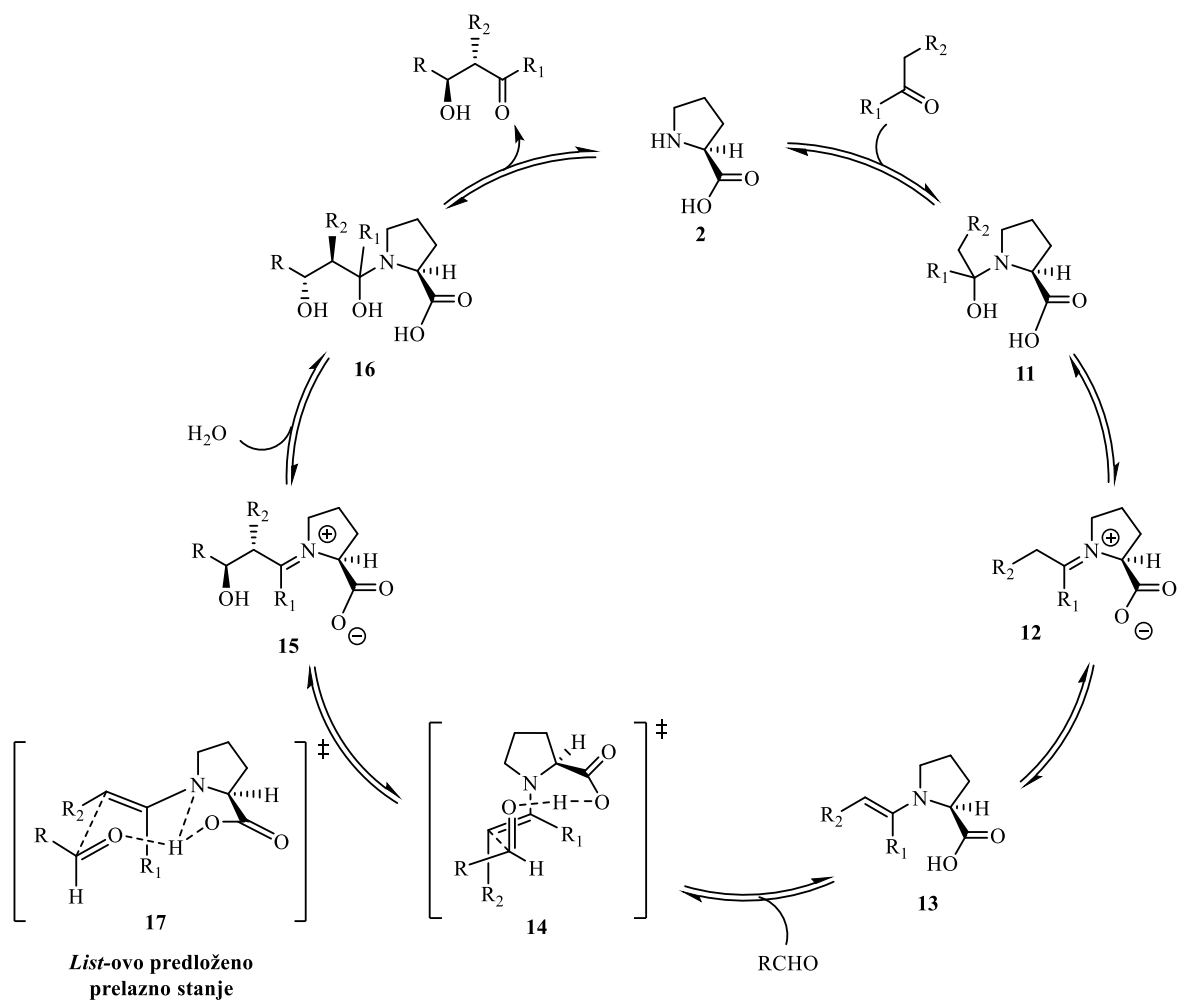
Shema 3

2.2. Mehanizam aldolne reakcije katalizovane prolinom

Da bi se razjasnio mehanizam aldolne reakcije katalizovane prolinom, sprovedena su istraživanja u nekoliko istraživačkih grupa.^{8,11} Na početku su bile dostupne ograničene informacije do kojih se došlo ispitivanjem ove reakcije sa drugim aminokiselinama. Jednostavne aminokiseline sa primarnom amino grupom su se pokazale kao loši katalizatori za intermolekulsku aldolnu reakciju, mada se zna da je fenilalanin dobar katalizator za ovaj tip reakcije.¹² Zatim su ispitane reakcije sa sekundarnim aminima kao katalizatorima. Utvrđeno je da se aciklične aminokiseline sa

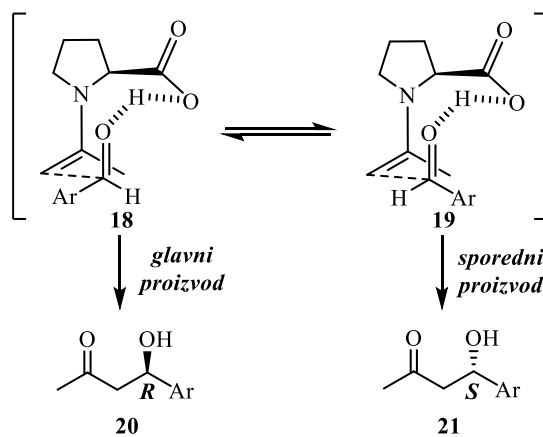
sekundarnom amino grupom, kao što je *N*-metilvalin, ne mogu koristiti, dok je kod cikličnih veliku ulogu imala veličina prstena, pa se prolin pokazao kao najbolji katalizator, dok se šestočlana piperkolinska kiselina pokazala kao neaktivna. Iz *Stork*-ovog rada o hemiji enamina, poznato je da pirolidini mnogo lakše formiraju enamine sa karbonilnim jedinjenjima u poređenju sa piperidinima i da su odgovarajući pirolidinski enamini nukleofilniji.¹³ Dodatno, još jedan dokaz za kovalentnu katalizu i enaminski mehanizam reakcije je činjenica da se *N*-metilprolin pokazao potpuno neaktivan kao katalizator. Sa druge strane, značajna uloga karboksilne grupe proizilazi iz činjenice da je prolinamid inferioran katalizator u poređenju sa samim prolinom, kako u pogledu aktivnosti, tako i u pogledu enantioselektivnosti.

Na osnovu svih ovih podataka, predložen je mehanizam intermolekulske aldolne reakcije katalizovane prolinom, koji uključuje karbinolamin (**11** i **16**), iminijum jon (**12** i **15**) i enamin (**13**) kao intermedijere (*Shema 4*).^{11a} Proces počinje formiranjem enamina (**13**), nakon čega sledi njegova adicija na karbonilno jedinjenje, koje se aktivira karboksilnom grupom iz prolina (**2**). Na kraju, dolazi do hidrolize iminijum jona (**15**), pri čemu se dobija aldolni proizvod. U prelaznom stanju gde se formira veza ugljenik-ugljenik (**14**), protonovanje akceptorske karbonilne grupe vrši karboksilna kiselina, koja je *anti* u odnosu na (*E*)-enaminsku dvostruku vezu. U ovom kontekstu, prolin ne deluje samo kao enaminski katalizator, već se može smatrati "bifunkcionalnim katalizatorom".



Shema 4

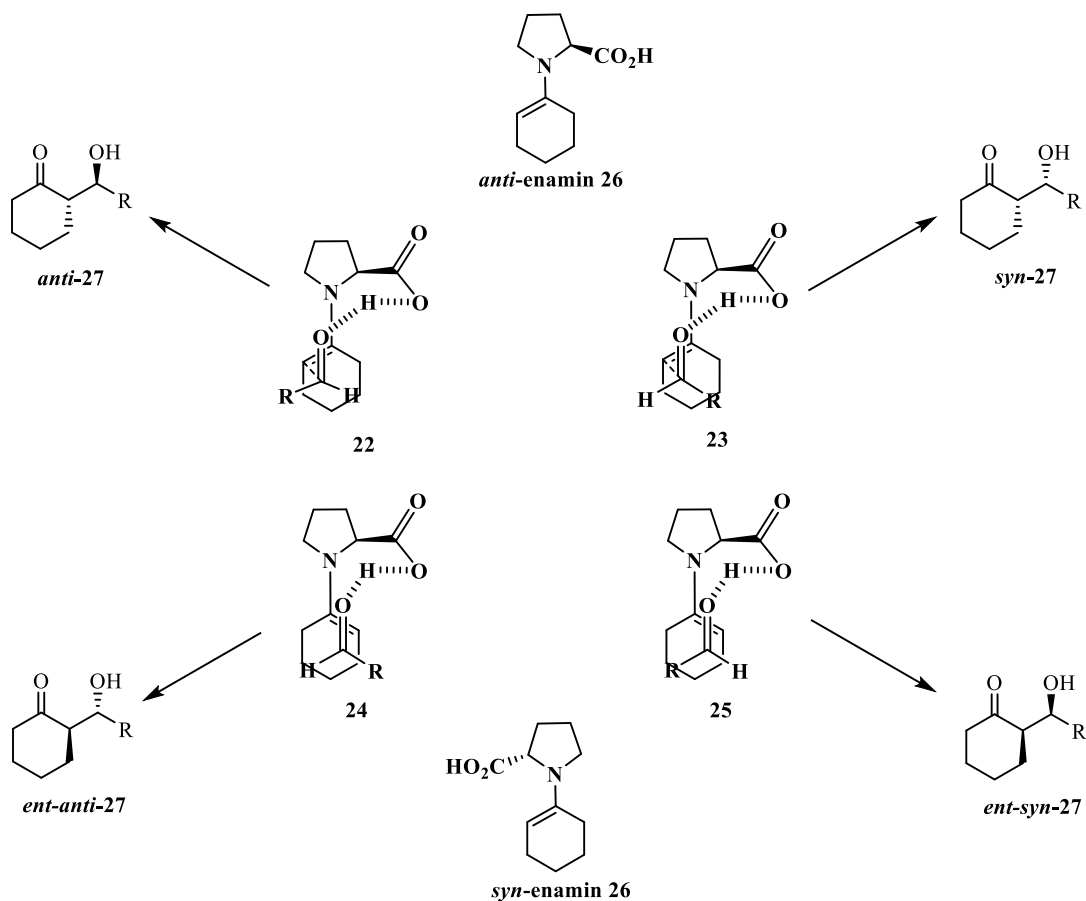
Houk-ova grupa je radila obimna istraživanja mehanizma asimetrične aldolne reakcije i opšte prihvaćeni model prelaznog stanja aldolne reakcije acetona katalizovane L-prolinom je prikazan na *Shemi 5*.¹⁴



Shema 5

U ovom modelu prolinski katalizator obezbeđuje aktivaciju na dva načina: pirolidinski amin se kondenzuje sa ketonskim supstratom, kako bi se formirao nukleofilni enaminski intermedijer, a karboksilna grupa povećava elektrofilnost aldehida preko intramolekulske vodonične veze. U prelaznom stanju koje vodi nastajanju glavnog proizvoda **20**, velika aril-grupa zauzima položaj što dalje od enaminskih supstituenata, što dovodi do *re*-facijalne selektivnosti.

Houk je takođe analizirao i aldolne reakcije α -supstituisanih ketona kao donora, pri čemu je cikloheksanon uzet kao primer. U ovim reakcijama mogu nastati četiri dijastereoizomera: *syn* i *anti*-parovi enantiomera (*Shema 6*).¹⁵

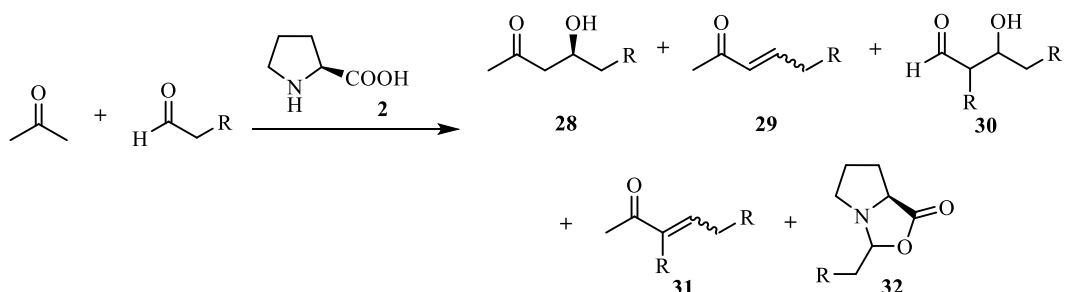


Shema 6

Objavljeni kvantno-mehanički proračuni pokazuju da prelazna stanja, koja uključuju *syn*-enamin, imaju višu energiju od onih koja uključuju *anti*-enamin, pa su favorizovani proizvodi koji nastaju preko *anti*-enamina **26**. Od dva aldola koji mogu

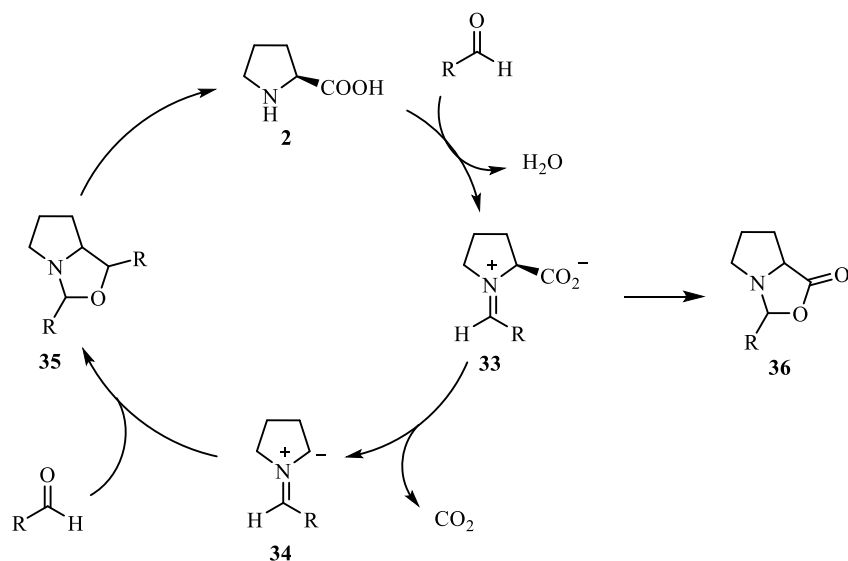
nastati iz *anti*-enamina **26**, *anti*-aldol **27** je glavni proizvod, jer se aldehid orijentiše tako da u prelaznom stanju **22** budu minimalizovane nepovoljne interakcije aldehidnog ostatka R i enamina.

Nekoliko sporednih proizvoda je primećeno u prolin-katalizovanim aldolnim reakcijama acetona i aldehida, što dovodi do snižavanja prinosa. Tako npr. aldolna kondenzacija daje enon **29**, a samokondenzacija aldehida daje sporedne proizvode **30** i **31** (*Shema 7*). Pored toga, takođe je primećeno dobijanje oksazolidinona **32** koji potiče iz aldehida. Za postizanje visokih prinosa željenog proizvoda **28**, aceton se koristi u velikom višku, što sprečava samokondenzaciju aldehida i formiranje oksazolidinona **32**.



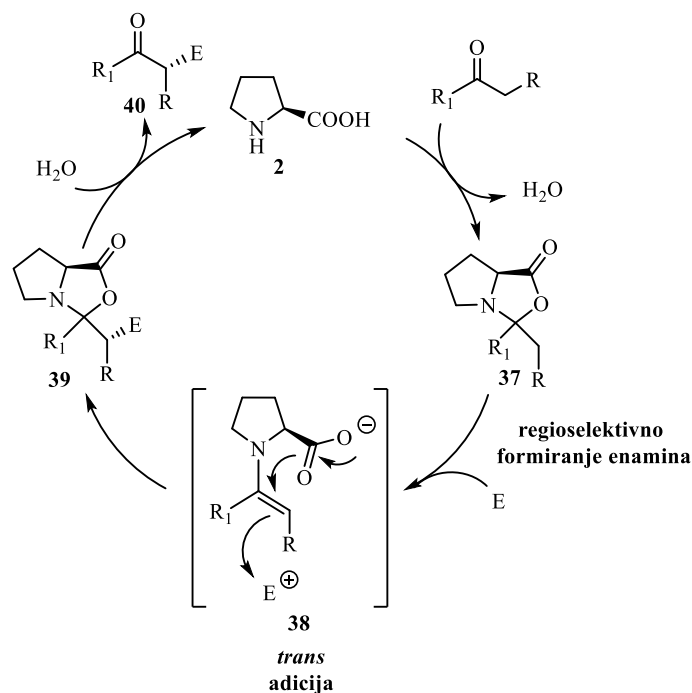
Shema 7

U ovim reakcijama, dodatkom vode se može uticati na nastajanje sporednih proizvoda, što je proučavao *Pihko*,¹⁶ kao i *Armstrong* i *Blackmond* (*Shema 8*).¹⁷ Oni su pokazali da dodatak vode zapravo smanjuje brzinu reakcije pomeranjem ravnoteže između aldehida i iminijum-jona **33** prema aldehidu, čime se izbegava u velikoj meri formiranje sporednih proizvoda kao što su oksazolidinon **36** i oksazolidin **35**.



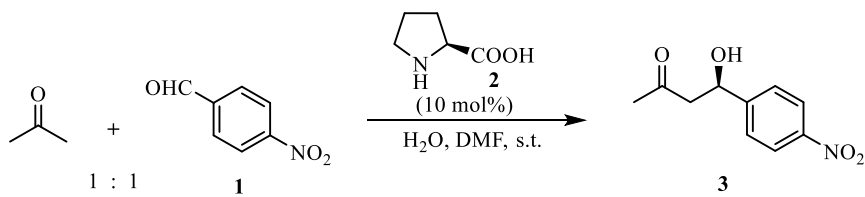
Shema 8

Alternativni mehanizam aldolne reakcije katalizovane prolinom predložio je Seebach¹⁸ 2007. godine (Shema 9), čija je pretpostavka da su oksazolidinoni ključni u katalitičkom ciklusu, a ne samo sporedni proizvodi. Njegov predloženi mehanizam počinje formiranjem oksazolidinona **37** kondenzacijom prolina sa donorskom komponentom. Iz oksazolidinona **37** enamin **38** se regioselektivno formira *E*₂-eliminacijom ili kroz dva koraka: formiranjem iminijuma jona i intramolekulskim prenosom protona. Nakon toga sledi *trans*-adicija elektrofila (u slučaju aldolne adicije to je aldehid), pri čemu se generiše oksazolidinon **39**, koji hidrolizom daje željeni proizvod **40**. Ovaj mehanistički predlog se razlikuje od *List-Houk*-ovog modela u tome što se ključni korak dešava procesom γ -laktonizacije i ne uključuje aktivaciju akceptorske komponente pomoću katalizatora. Predloženi model se teško primenjuje na aldolnu reakciju, jer nije očigledno kako se postiže visoka selektivnost koja je primećena u ovim reakcijama, niti asimetrična indukcija u α -položaju. Takođe, ovaj mehanistički pristup se može primeniti samo na katalizatore koji imaju slobodnu karboksilnu grupu koja može da učestvuje u formiranju oksazolidinona.



Shema 9

Rastvarači igraju značajnu ulogu u asimetričnoj katalizi. Glavni nedostatak ovih reakcija je potreba za polarnim rastvaračima visoke tačke ključanja, kao što su DMF i DMSO. Zbog relativno dugog vremenskog perioda trajanja reakcije, formiraju se značajne količine sporednih proizvoda, kao što su proizvodi dehidratacije. Veliku pažnju je privuklo korišćenje vode kao rastvarača u ovim reakcijama, što je, sa stanovišta zaštite životne sredine, od izuzetnog značaja. *Barbas III* sa saradnicima je objavio 2002. godine asimetričnu aldolnu reakciju katalizovanu L-prolinom, koja se uspešno odvija u vodenim uslovima.¹⁹ Više istraživačkih grupa je objavilo da su selektivnost i prinosi reakcija značajno poboljšani u vodenj sredini, u poređenju sa reakcijama u standardnim organskim rastvaračima.^{16a,20} Npr. u asimetričnoj aldolnoj reakciji acetona sa *p*-nitrobenzaldehydom **1**, dodatkom vode povišava se prinos reakcije bez naknadnog dodavanja viška ketona (*Shema 10*).^{20b} Najbolji rezultat postignut je sa 500 mol% vode, pri čemu se dobija proizvod **3** sa 66% *ee*. I pored ovih istraživanja, uloga vode u asimetričnim aldolnim reakcijama nije u potpunosti razjašnjena i zahteva dodatna ispitivanja.

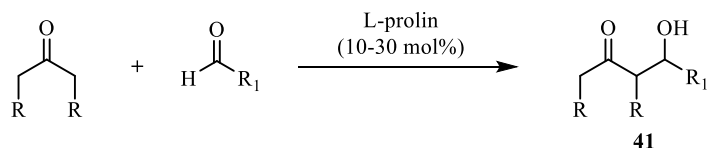


H ₂ O (mol%)	reakciono vreme	prinos	ee (%)
0	6	10	58
50	3	20	65
100	3	24	69
200	3	27	68
300	3	32	69
500	3	41	66
1000	3	78	49

Shema 10

2.3. Ketoni kao donori u aldolnim reakcijama katalizovanim prolinom

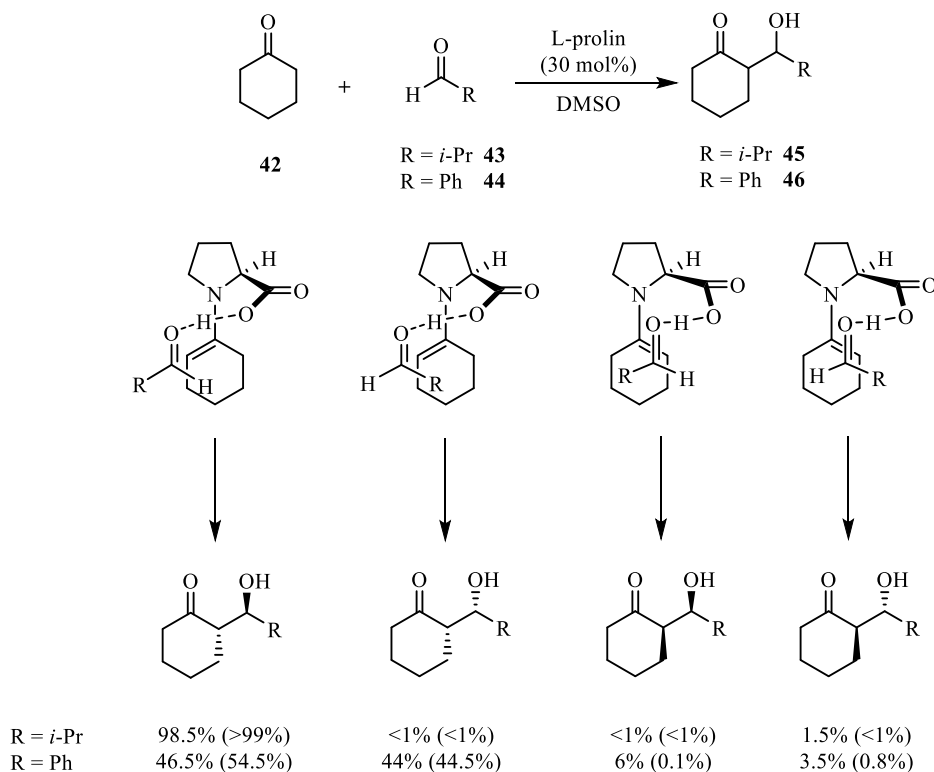
Opisane su takođe aldolne reakcije drugih ketona (kao što su cikopentanon i cikloheksanon).^{10,21} U ovim reakcijama koristi se veliki višak ketonske komponente i u zavisnosti od aldehida, može se postići visoka diastereo- i enantioselektivnost (*Tabela 1*).



Proizvodi		% Prinos	<i>dr</i> (<i>anti/syn</i>)
 <i>anti-41a</i>	 <i>syn-41a</i>	85	1:1
 <i>anti-41b</i>	 <i>syn-41b</i>	41	7:1
 <i>anti-41c</i>	 <i>syn-41c</i>	68	>20:1
 <i>anti-41d</i>	 <i>syn-41d</i>	77	3:1

Tabela 1

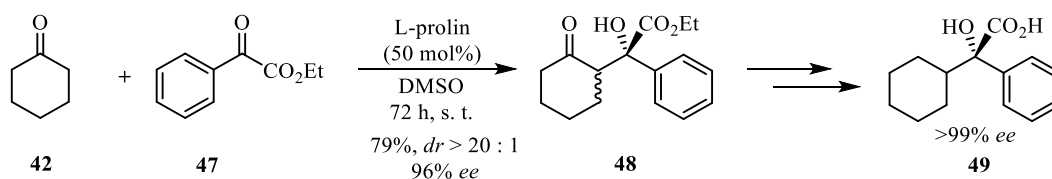
Interesantno je da je stereoselektivnost u reakcijama cikloheksanona **42** sa *izo*-butiraldehidom **43** i benzaldehidom **44** predviđena korišćenjem DFT metode primenjene za izračunavanje energija *Houk-List*-ovih modela prelaznog stanja. Prelazna stanja korišćena za predviđanje dijastereo- i enantioselektivnosti aldolne reakcije cikloheksanona **42** sa *izo*-butiraldehidom **43** i benzaldehidom **44** prikazana su na *Shemi 11*. Predviđanja se poklapaju sa eksperimentalnim rezultatima i pružaju podršku predloženom mehanizmu, pa se i na ovom primeru može videti da je favorizovano nastajanje proizvoda preko *anti*-enamina.



DFT proračuni

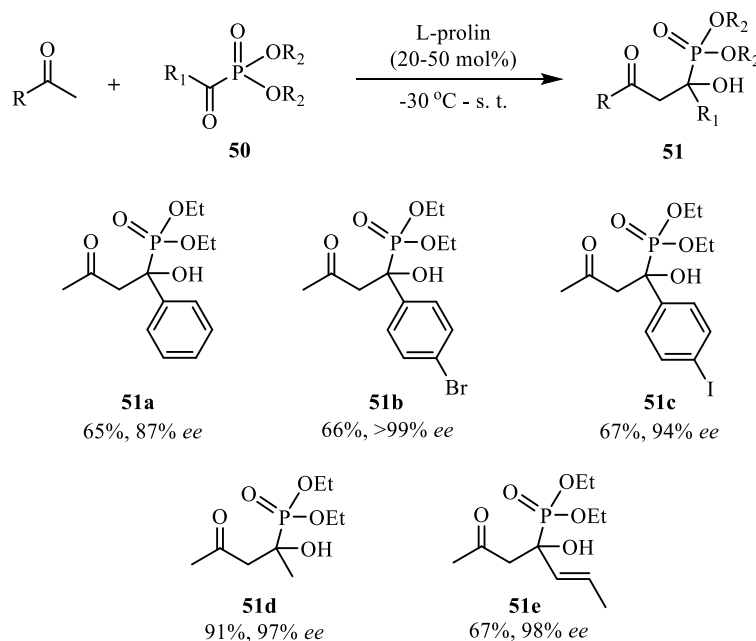
Shema 11

Mogućnost korišćenja cikloheksanona u kombinaciji sa aktiviranim ketonom **47** kao akceptorom u asimetričnim aldolnim reakcijama katalizovanih prolinom, istraživali su *Maruoka* i saradnici.²² U okviru ovog rada urađena je i enantioselektivna sinteza (*S*)-2-cikloheksil-2-fenilglikolne kiseline **49** (*Shema 12*). Početni korak sinteze je reakcija cikloheksanona **42** sa etil-fenilgliksalatom **47** u prisustvu katalitičke količine L-prolina u DMSO-u, pri čemu nastaje aldolni proizvod **48** u dobrom prinosu i sa odličnom dijastereo- i enantioselektivnošću. Ova reakcija predstavlja jedan od retkih primera aldolne reakcije, gde se keton koristi i kao akceptor i kao donor – uspešnost ove reakcije zasniva se na aktivaciji keto grupe donora pomoću elektron-privlačne estarske grupe. Proizvod, koji sadrži kvaternerni stereocentar, u nekoliko koraka preveden je u željeni molekul **49**. Drugi derivati fenil-gliksalata u ovim reakcijama dali su još bolje rezultate (do 99% prinosa, > 20:1 *dr*, > 99% *ee*).



Shema 12

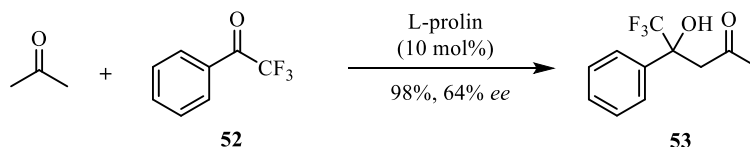
Aktivirani ketonski akceptori mogu biti i α -keto-fosfonati **50**. Međutim, primena ove klase jedinjenja u ovim reakcijama skopčana je sa problemima, zbog njihove podložnosti ka nukleofilnom napadu i sposobnosti fosfonata da se ponaša kao odlazeća grupa. Enantioselektivnu aldolnu reakciju ketona i α -keto-fosfonata **50** katalizovanu prolinom objavili su *Samanta* i *Zhao* (Shema 13).²³ Kao supstrati u ovim reakcijama korišćeni su alkil-, aril- i alkenil- α -keto-fosfonati dajući aldolne proizvode u visokim prinosima (od 60% do 94%) i sa enantioselektivnošću do >99%. Tako dobijeni α -hidroksi-fosfonati **51** i odgovarajuće fosfonske kiseline su biološki aktivne (pokazuju anti-HIV, antivirusnu i antitumorsku aktivnost).²⁴



Shema 13

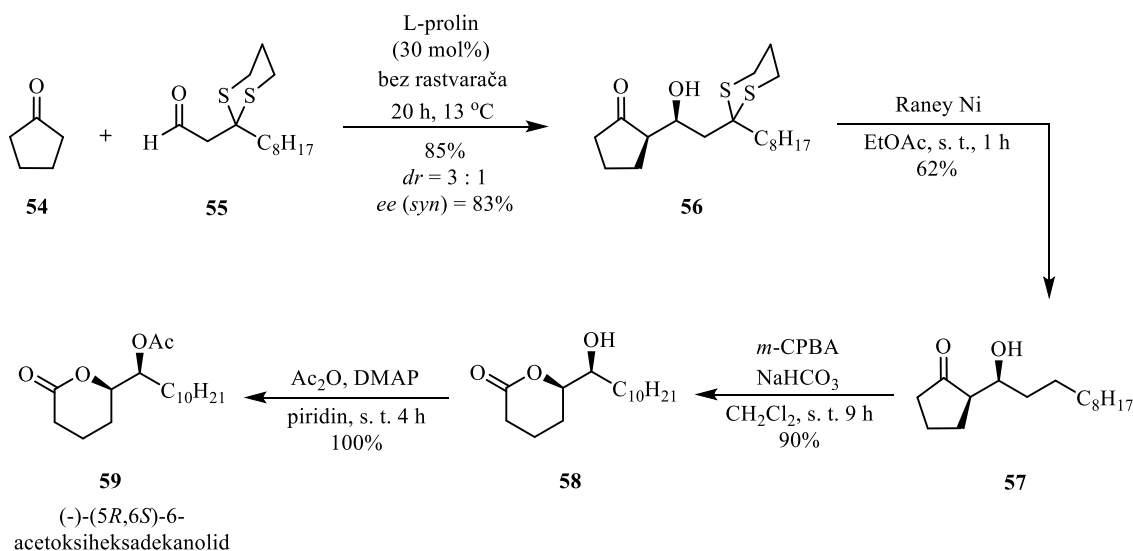
Zhang je sa saradnicima objavio upotrebu α -trifluormetil-ketona **52** kao akceptora, za sintezu aldolnih proizvoda kao što je aldol **53**, uz korišćenje 10 mol%

prolina, u odličnim prinosima i sa umerenom enantioselektivnošću (do 64% *ee*, *Shema 14*).²⁵



Shema 14

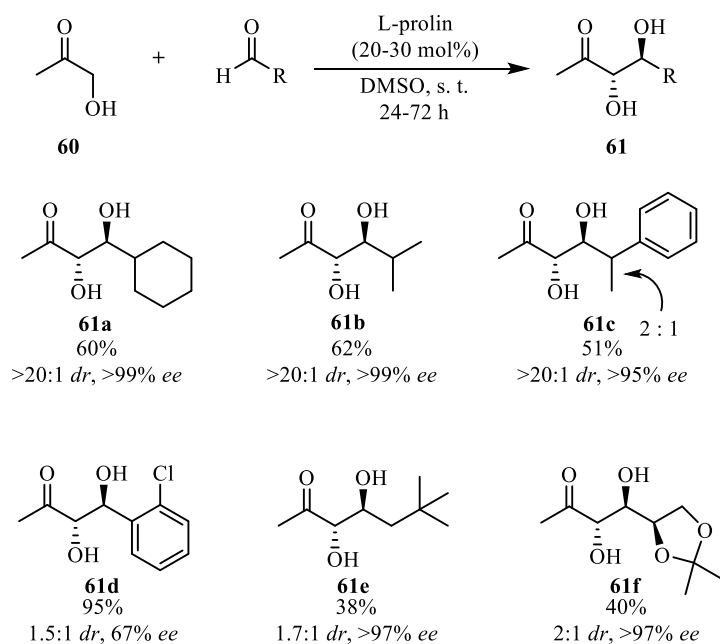
Kotsuki je razvio aldolnu reakciju između ciklopentanona **54** i alifatičnog aldehida **55** katalizovanu prolinom i primenio ovu metodologiju za sintezu (–)-(5*R*,6*S*)-acetoksiheksadekanolida **59**, feromona ženke komarca (*Shema 15*).²⁶ Kao što je ranije navedeno, α -nesupstituisani aldehidi nisu pogodni elektrofilni za aldolne reakcije ovog tipa. Da bi se ovaj problem prevazišao, korišćeni su aldehidi sa ditianskom strukturom u β -položaju, koja se nakon reakcije lako može ukloniti ili transformisati u keto grupu. Interesantno je da u ovoj reakciji, sa L-prolinom (30 mol%) kao katalizatorom, bez rastvarača i na 13 °C, nastaje *syn* proizvod **56** kao glavni diastereoizomer (*syn:anti*= 3:1, 83% *ee*). Feromon **59** dobijen je u nekoliko koraka iz aldola **56**.



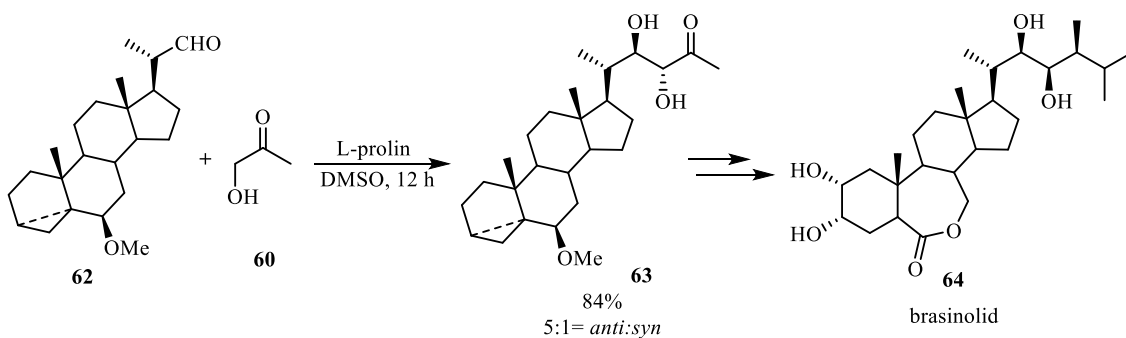
Shema 15

Hidroksiacetone **60** se takođe uspešno koristi kao donor za aldolne reakcije katalizovane prolinom. U ovim reakcijama obično se koristi 20-30 mol% katalizatora i

DMSO kao rastvarač, a *anti*-aldoli **61** nastaju regioselektivno (*Shema 16*).²⁷ Kada se kao akceptori koriste α -supstituisani aldehidi reakcija se odvija uz visoku dijastereo- i enantioselektivnost, dok je niža dijastereoselektivnost primećena za aril-aldehide i α -nesupstituisane aldehide, za koje su dobijeni i niski prinosi. Ova reakcija je korišćena za formalnu sintezu brasinolida **64**, steroidnog inhibitora rasta kod biljaka (*Shema 17*).²⁸



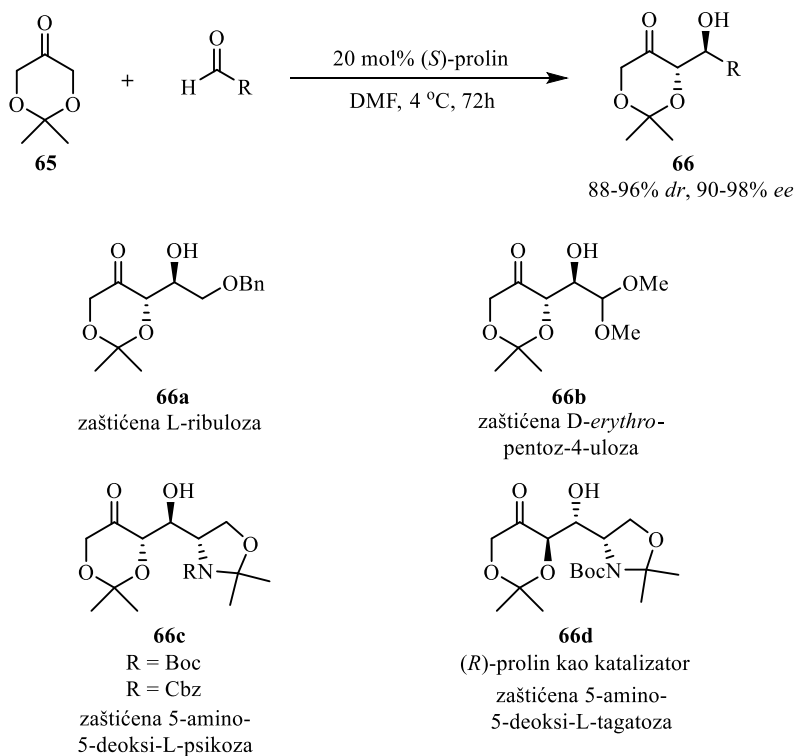
Shema 16



Shema 17

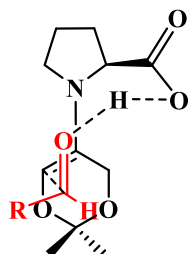
Derivat dihidroksiacetona – dioksanon **65** (2,2-dimetil-1,3-dioks-5-on) takođe se uspešno koristi kao keton donor aldolnoj reakciji katalizovanoj prolinom (*Shema 18*). *Enders* i *Grondal* su objavili 2005. godine *anti*-selektivnu aldolnu reakciju, koja se

odabirom odgovarajućeg aldehidnog supstrata može primenjivati za sintezu zaštićenih derivata šećera.²⁹ Reakcija je visoko enantioselektivna za α -supstituisane aldehide, a dovoljno je koristiti samo jedan ekvivalent keton donora i 20 mol% prolina kao katalizatora, kako bi se dobio željeni aldolni proizvod **66** u dobrom prinosu.



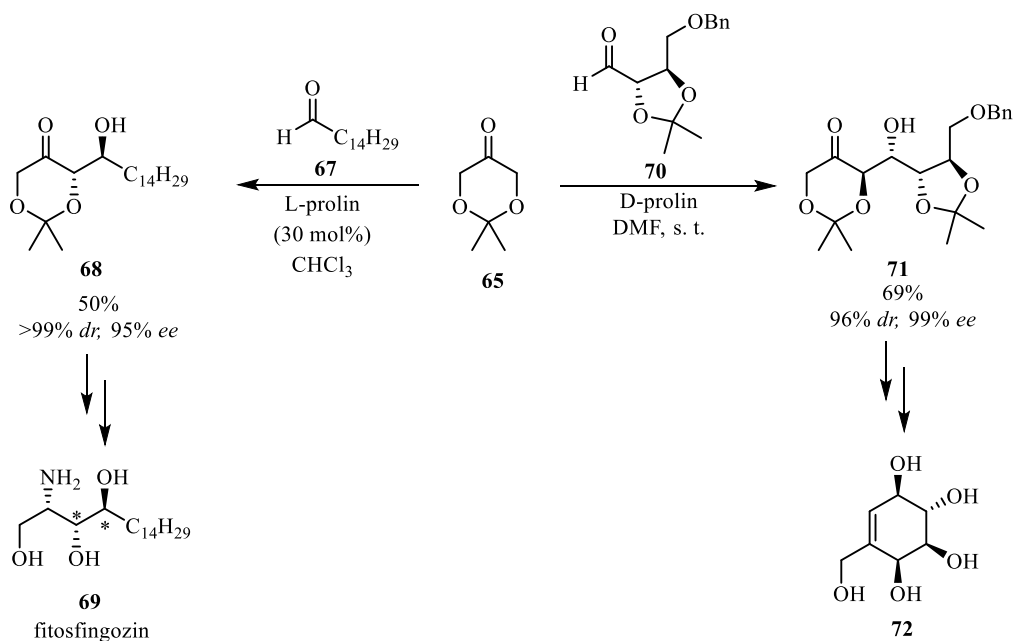
Shema 18

Odlična selektivnost i dobijanje *anti*-aldola može se objasniti *Houk-List*-ovim modelom za aldolne reakcije sa cikličnim ketonima, gde su intermolekulske vodonične veze između enaminskog intermedijera i aldehida akceptora od suštinskog značaja za dobru stereoselektivnost reakcije (Slika 1).^{29a}



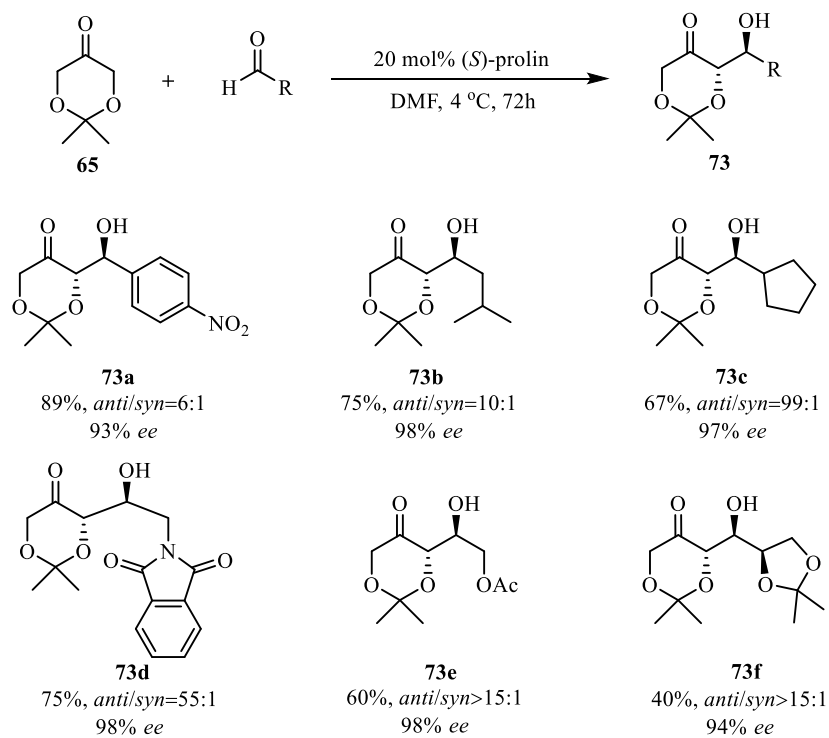
Slika 1

Nekoliko kasnijih radova iz *Enders*-ove grupe još bolje pokazuju izuzetnu primenljivost dioksanona **65** kao reakcionog partnera za enantioselektivne aldolne reakcije katalizovane prolinom (*Shema 19*).³⁰ Ove reakcije su iskorišćene kao ključni koraci u sintezama različitih prirodnih proizvoda.



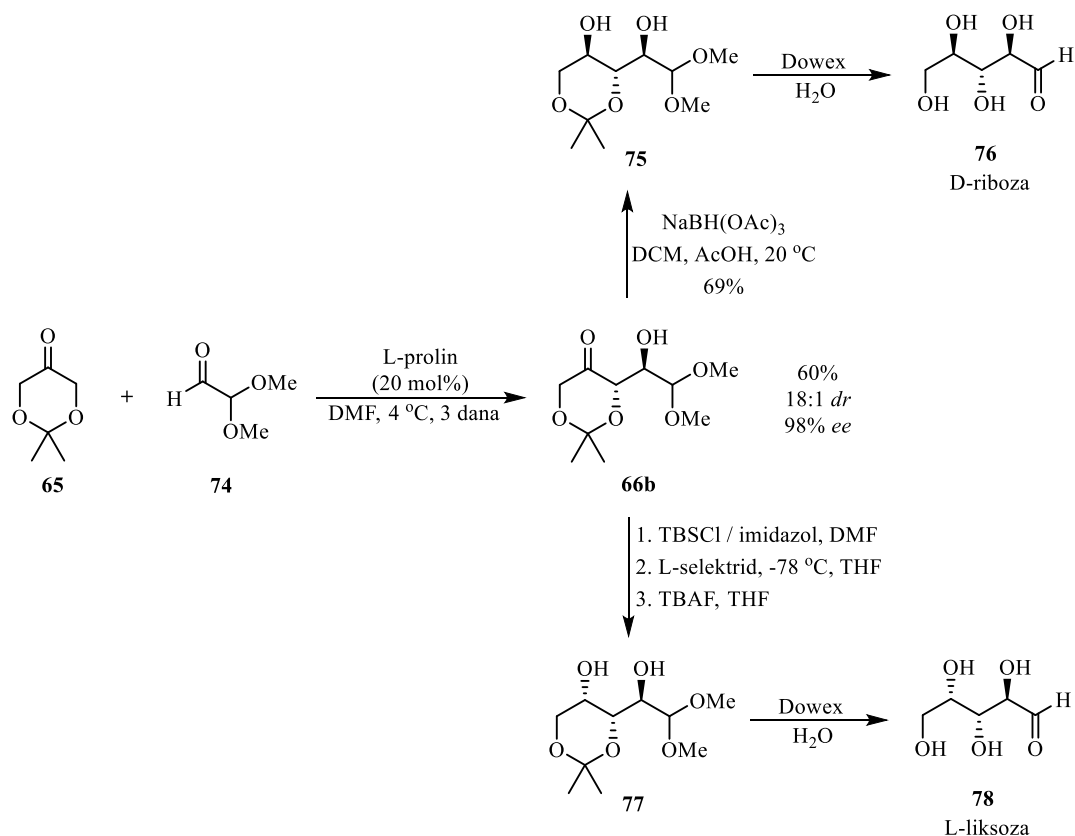
Shema 19

Približno u isto vreme kada je *Enders* objavio svoj rad 2005. godine (videti *Shemu 18*),²⁹ *Barbas* je objavio slične reakcione uslove za upotrebu dioksanona **65** u aldolnim reakcijama, pokazujući da je reakcija uspešna i za aromatične aldehide (*Shema 20*).³¹ Alifatični aldehidi dali su bolju dijastereoselektivnost od aromatičnih, a dobar rezultat je dobijen čak i sa α -nesupstituisanim aldehydima. Ove reakcije sa dioksanonom su pružile nove sintetske mogućnosti za dobijanje različitih šećera i njihovih derivata.



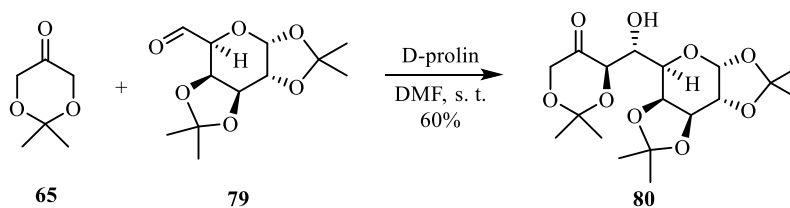
Shema 20

Koristeći ovu metodologiju, *Barbas* je objavio koncizne, enantioselektivne sinteze D-riboze **76** i L-likoze **78** (*Shema 21*).³²



Shema 21

Reakcija može biti upotrebljena i za dobijanje viših šećera, kao u primeru kada se kao akceptorska komponenta koristi derivat galaktoze **79**. U prisutstvu D-prolina kao katalizatora, aldolni adukt **80** nastaje kao jedan diastereoizomer, u prinosu od 60% (Shema 22).³²



Shema 22

Iste godine, *Cordova* je objavio sličnu studiju organokatalizovane asimetrične aldolne reakcije dioksanona **65** sa različitim aldehydima (uglavnom aromatičnim) sa (*S*)-prolinom kao katalizatorom, pri čemu se dobijaju *anti*-aldoli sa izuzetno visokom diastereoselektivnošću i enantioselektivnošću (Tabela 2).³³ Urađena je i asimetrična

aldolna reakcija dioksanona **65** sa (*R*)-gliceraldehidom (primer 4 i 5) i u zavisnosti od toga koji katalizator je korišćen, (*S*)- ili (*R*)-prolin, kao glavni proizvodi dobijeni su komplementarni *anti*-aldoli **81** (primer 4 i 5), prekursori odgovarajućih šećera.

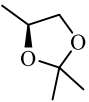
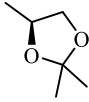
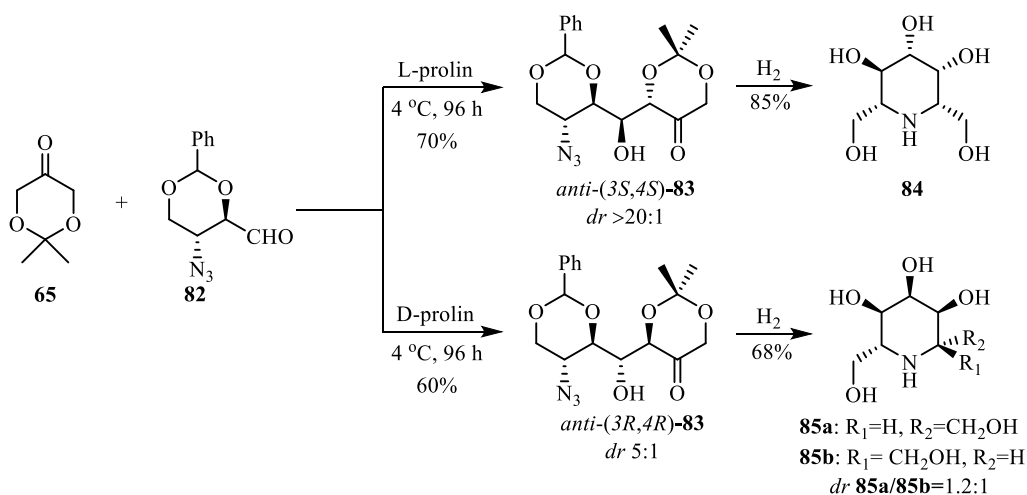
Aminokiselina	R	Prinos (%)	<i>dr</i>	<i>ee</i> (%)
L-prolin	4-NO ₂ C ₆ H ₄	72	18:1	93
L-prolin	C ₆ H ₅	80	1:1	97
L-prolin	BnOCH ₂	85	>19:1	98
L-prolin		74	>19:1	>98
D-prolin		68	>19:1	>98

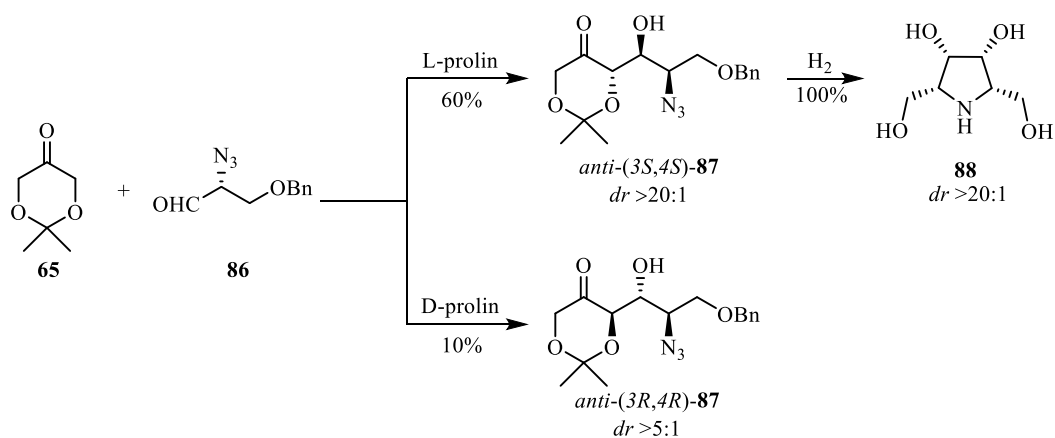
Tabela 2

Sledeće godine, istraživačka grupa *Calderon*-a iz Španije objavila je dvostruku asimetričnu indukciju u aldolnoj reakciji katalizovanoj (*S*)- ili (*R*)-prolinom, pri čemu se takođe dobijaju komplementarni *anti*-aldoli **83**, prekursori odgovarajućih iminošećera (*Shema 23*).³⁴ Dioksanon **65** reaguje sa cikličnim aldehidom **82**, u prisustvu L-prolina kao katalizatora, pri čemu se dobija *anti*-aldol **83** u prinosu od 70% i sa >20:1 *dr*. Sa D-prolinom kao katalizatorom ova reakcija daje sličan prinos, 60% i nešto lošiju diastereoselektivnost (>5:1). Hidrogenizacijom oba *anti*-aldola, dobijaju se iminošećeri **84**, **85a** i **85b**.



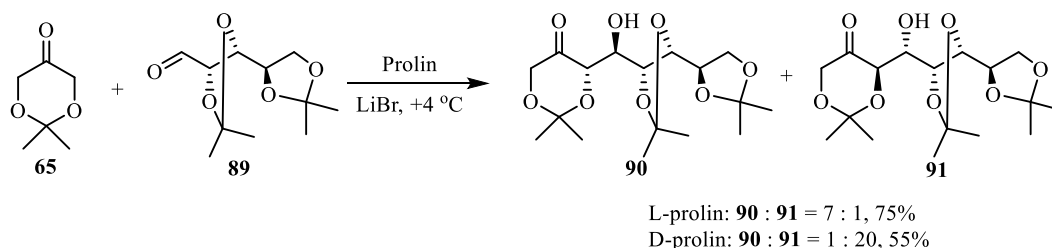
Shema 23

Godine 2008. ista grupa je u saradnji sa Houk-om objavila aldolne reakcije sa acikličnim α -hiralnim aldehydima katalizovanih prolinom, gde je pokazano da se inherentne (svojstvene) selektivnosti (*S*)-prolina i (*R*)-aldehida uzajamno pojačavaju, tako da daju usklađeni par (Shema 24).³⁵ (*R*)-Azido-aldehid **86** u reakciji sa dioksanonom **65**, u prisustvu (*S*)-prolina kao katalizatora daje *anti*-(3*S*,4*S*)-aldol **87** u dobrom prinosu (60%) i sa odličnom diastereoselektivnošću (*dr* >20:1), što ukazuje na to da su (*R*)-aldehid i (*S*)-prolin usklađeni par. Ovaj aldolni proizvod je hidrogenizacijom kvantitativno preveden u petočlani iminošećer **88**, poznat kao moćan inhibitor α -galaktozidaze. Sa druge strane, ova reakcija katalizovana (*R*)-prolinom daje *anti*-(3*R*,4*R*)-aldol **87**, ali u niskom prinosu i sa umerenom stereoselektivnošću (*dr* >5:1), što ukazuje da su (*R*)-aldehid i (*R*)-prolin neusklađeni par.



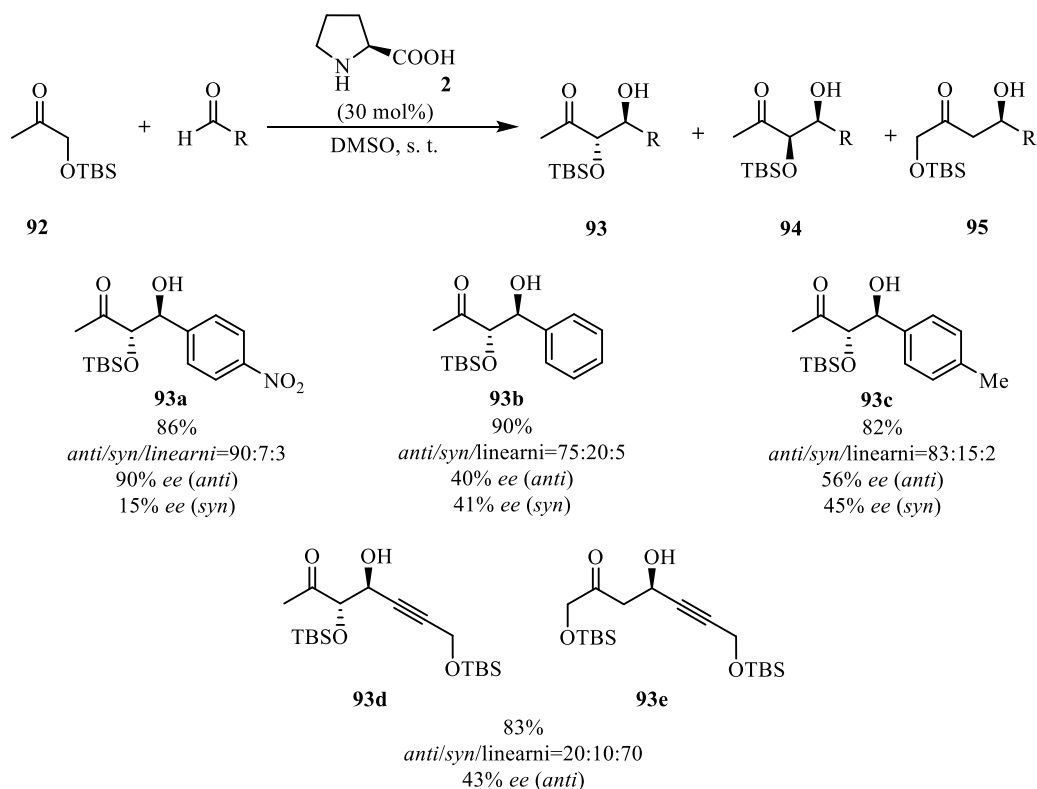
Shema 24

Četiri godine kasnije, istraživačka grupa iz Poljske objavila je asimetričnu aldolnu reakciju (*R*)-arabino-aldehida **89** sa dioksanonom **65**, pri čemu se dobijaju samo *anti*-aldolni proizvodi **90** i **91** (Shema 25).³⁶ Reakcija (*R*)-arabino-aldehida **89** sa dioksanonom **65**, katalizovana L-prolinom, dala je dva stereoizomerna *anti*-aldola **90** i **91** u odnosu 7:1, u dobrom prinosu. Kada je ova reakcija katalizovana D-prolinom, dobijaju se isti *anti*-aldoli (kao i u reakciji sa L-prolinom), samo što je sada glavni proizvod *anti*-aldol **91** i njihov odnos je 1:20.



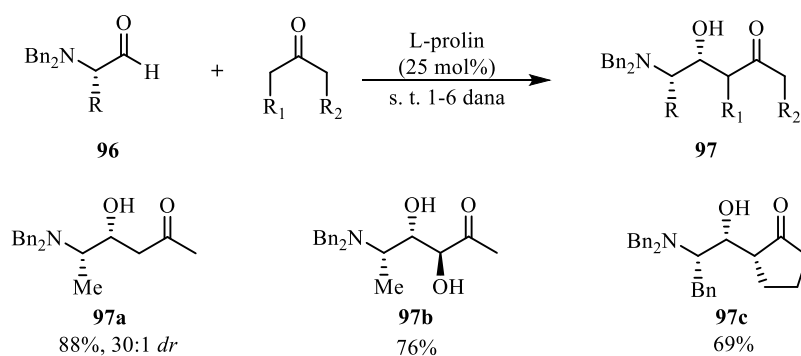
Shema 25

TBS-zaštićeni hidroksiacetoni **92** se takođe koristi u aldolnoj reakciji kao donorska komponenta (Shema 26).³⁷ Ovo jedinjenje podleže *anti*-selektivnoj aldolnoj adiciji sa aromatičnim supstratima, ali je enantioselektivnost uglavnom umerena. α,β -Nezasićeni aldehidi su dali dominantno regioizomerne proizvode adicije **93d-e**, uz niske prinose i lošu enantioselektivnost.



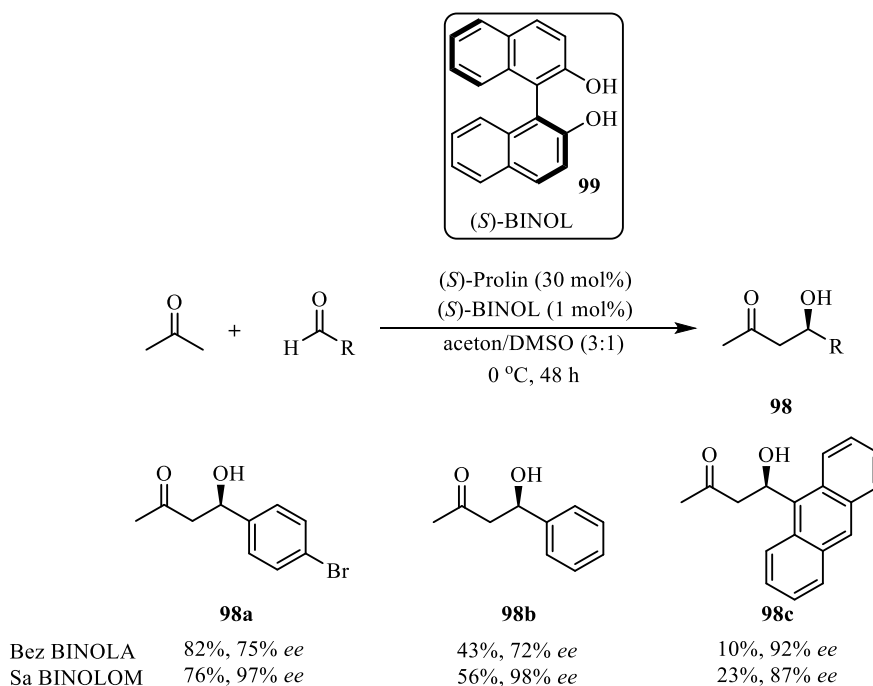
Shema 26

Ma je objavio dijastereoselektivne direktne aldolne reakcije *N,N*-dibenzil- α -amino-aldehida **96** sa ketonima katalizovanih prolinom (Shema 27).³⁸ U prisustvu 25 mol% L-prolina, aldolni proizvodi γ -amino- β -hidroksi-keton **97a** i γ -amino- α,β -dihidroksi-keton **97b** su dobijeni u dobrim i odličnim prinosima, a u većini slučajeva i sa odličnom dijastereoselektivnošću.



Shema 27

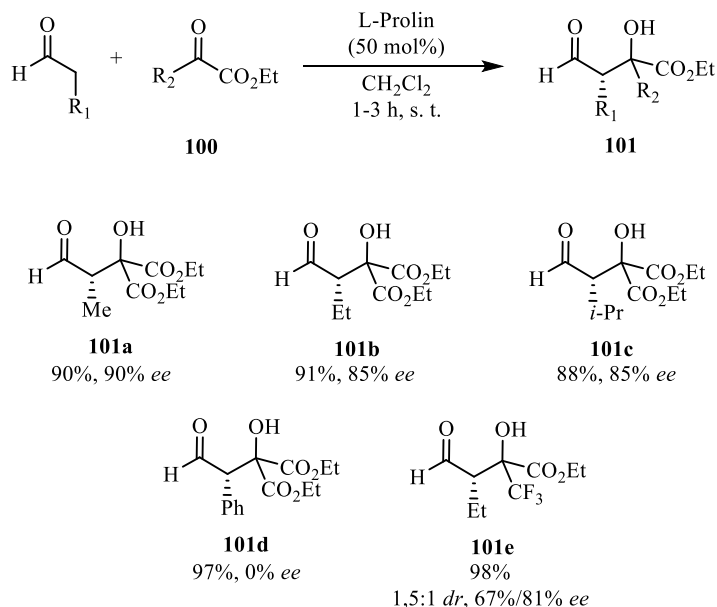
Zhou i Shan su postigli značajno poboljšanje brzine reakcije, prinosa i enantioselektivnosti kod aldolnih reakcija katalizovanih prolinom uz upotrebu različitih diola kao aditiva.³⁹ (S)-BINOL **99** je bio najbolji izbor za reakcije katalizovane (S)-prolinom. Značajno poboljšanje enantioselektivnosti je primećeno čak i sa 1 mol% (S)-BINOL-a, uz 30 mol% katalizatora, izuzev u slučaju 9-antracenkarbaldehida (aldol **98c**) (Shema 28). Smatra se da indukcija proističe iz hiralnosti L-prolina i da dodatak (S)-BINOL-a samo povećava njegovu induktivnu sposobnost formiranjem hiralnog supramolekularnog sistema preko vodoničnih veza.



Shema 28

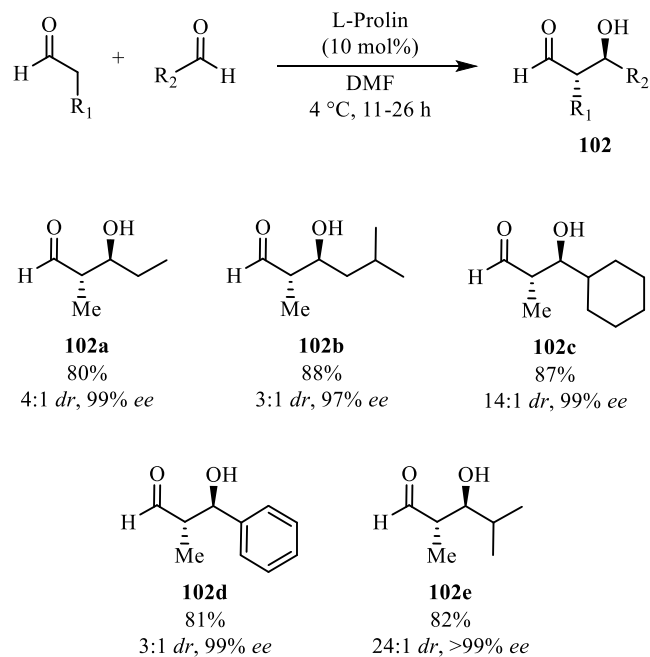
2.4. Aldehidi kao donori u aldolnim reakcijama katalizovanih prolinom

Prvu ukrštenu aldolnu reakciju aldehida kao donora katalizovanu prolinom opisali su Jorgensen i saradnici (Shema 29).⁴⁰ Upotrebom 50 mol% prolina, aldehidi su kuplovani sa neenolizabilnim α -keto-estrima **100**, pri čemu nastaju α -hiralni aldehidi **101**. Dok su proizvodi **101a-c** izolovani sa dobrom enantioselektivnošću, fenil-supstituisani proizvod **101d** izolovan je kao racemat.



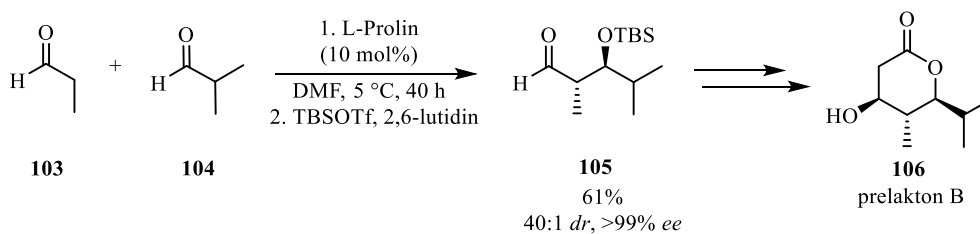
Shema 29

Northrup i *MacMillan* su napravili izuzetan prodor na polju ukrštenih aldolnih reakcija aldehida 2002. godine.⁴¹ Koristeći sporo dodavanje aldehidnog donora (2 ekvivalenta) na aldehyd-akceptor, sa 10 mol% prolina kao katalizatora, dobijaju se željeni proizvodi ukrštene aldolne reakcije aldoli **102**, u odličnim prinosima i sa odličnom enantioselektivnošću (*Shema 30*). Dijastereoselektivnost u ovim reakcijama je bila umerena sa α -nesupstituisanim i aromatičnim akceptorskim aldehydima, a odlična sa α -supstituisanim aldehydima. Primenom ove metode čak i veoma slični aldehydi dali su isključivo željeni aldolni proizvod kao što je aldol **102b**. Primenjeni akceptorski supstrati (u slučaju kada su aldehydi različiti) su ili neenolizabilni ili generišu manje reaktivni enamin, čime se sprečava dimerizacija akceptorskog aldehida.

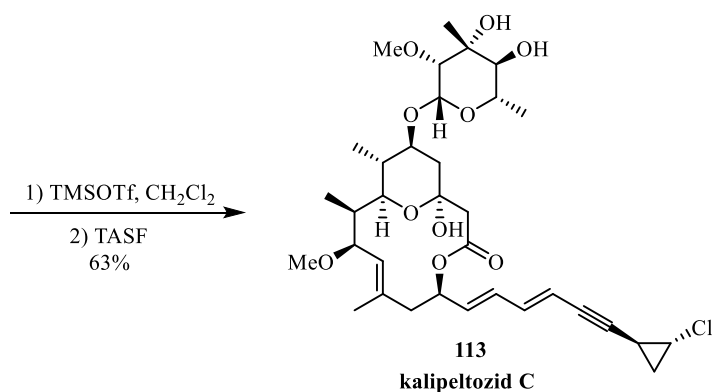
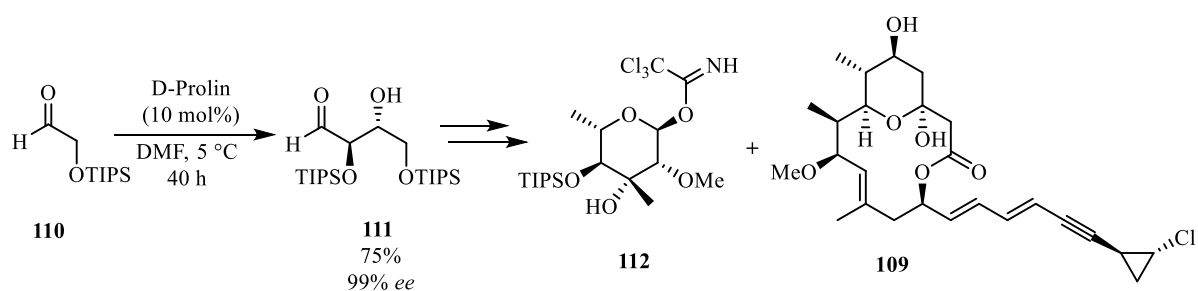
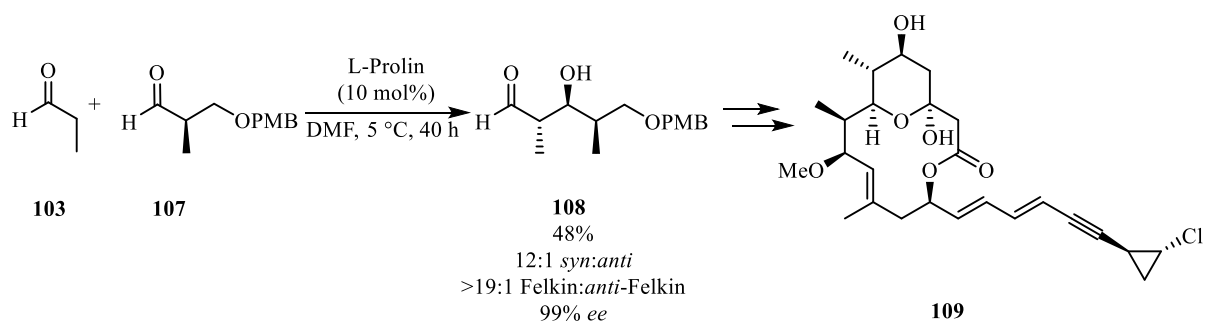


Shema 30

Ova metodologija je iskorišćena u sintezama prelaktone B **106**⁴² (prirodni proizvod koji predstavlja metabolit u biosintezi poliketidnih antibiotika)⁴³ (*Shema 31*) i kalipeltozida C **113**⁴⁴ (antikancer i antivirusni agens)⁴⁵ (*Shema 32*).

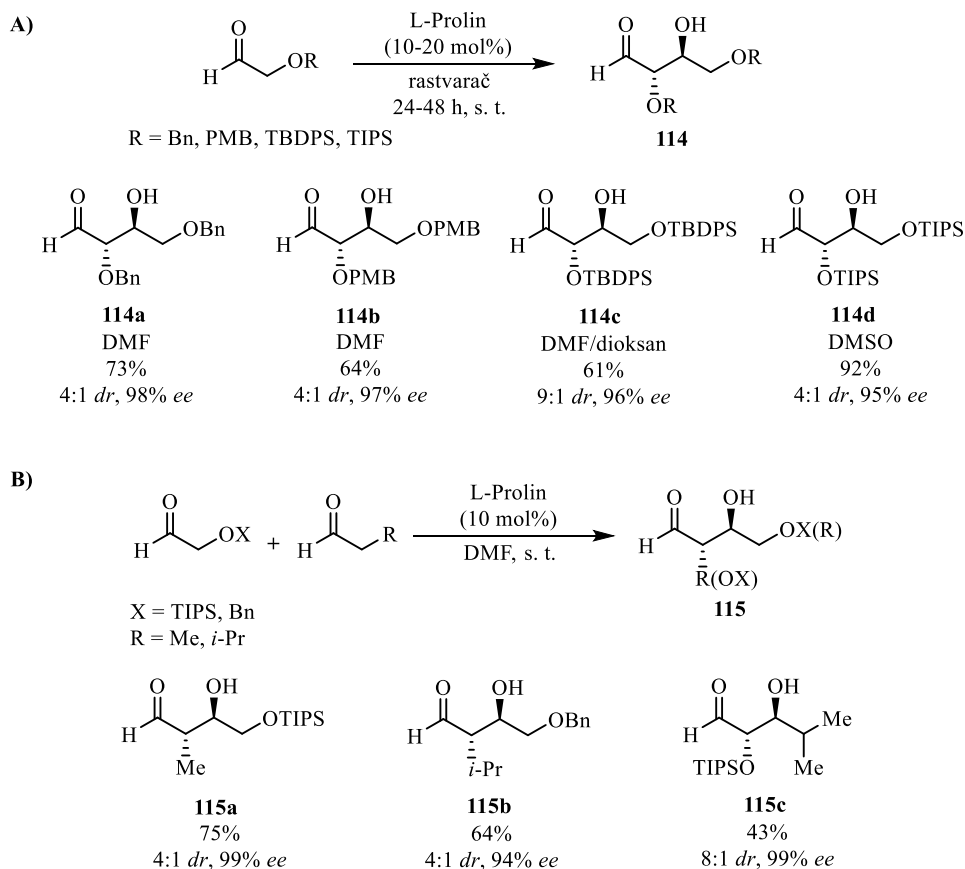


Shema 31



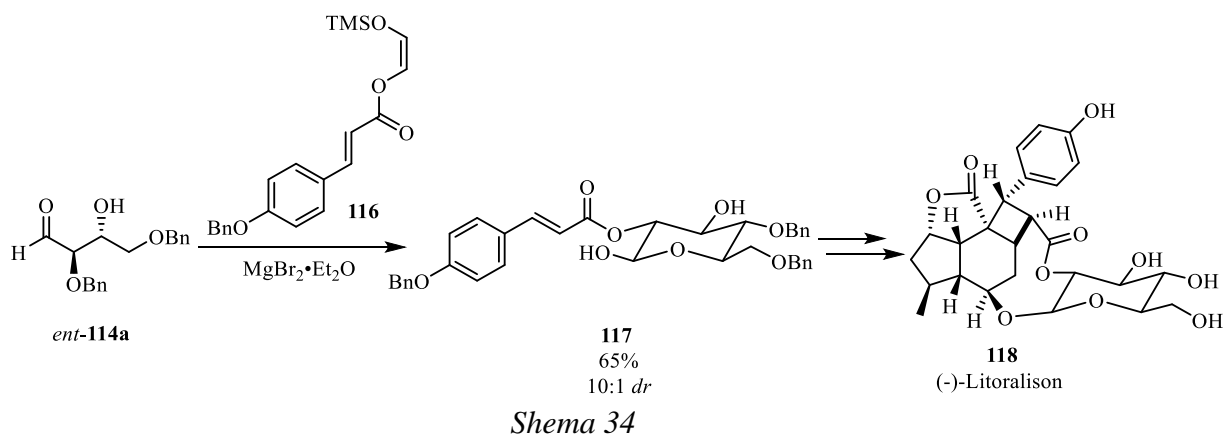
Shema 32

Nešto kasnije *MacMillan* i saradnici su proširili metodologiju i na α -oksi-
 aldehide, pri čemu je izvedena njihova dimerizacija, ali i ukrštena reakcija sa donorskim
 alifatičnim aldehydima (Shema 33).⁴⁶ Na ovaj način dobijaju se visoko
 funkcionalizovani aldehidi **114-115**, koji se mogu dalje koristiti kao supstrati za
 dobijanje različitih derivata šećera.⁴⁷



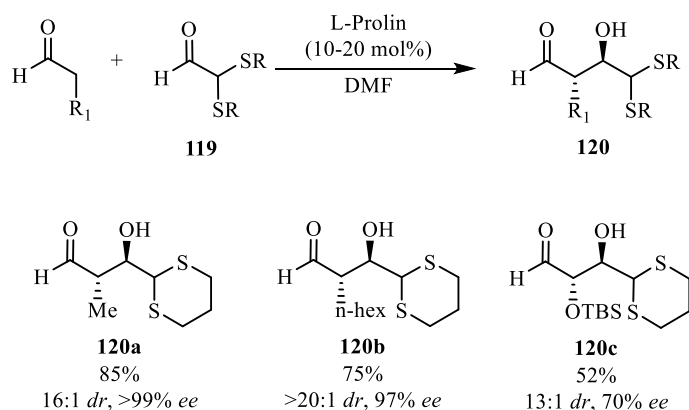
Shema 33

Mangion i *MacMillan* su iskoristili ovu metodologiju kao jedan od ključnih koraka u sintezi (-)-litoralisona **118**⁴⁸ (prirodni proizvod koji podstiče obnavljanje neurona)⁴⁹ (Shema 34).



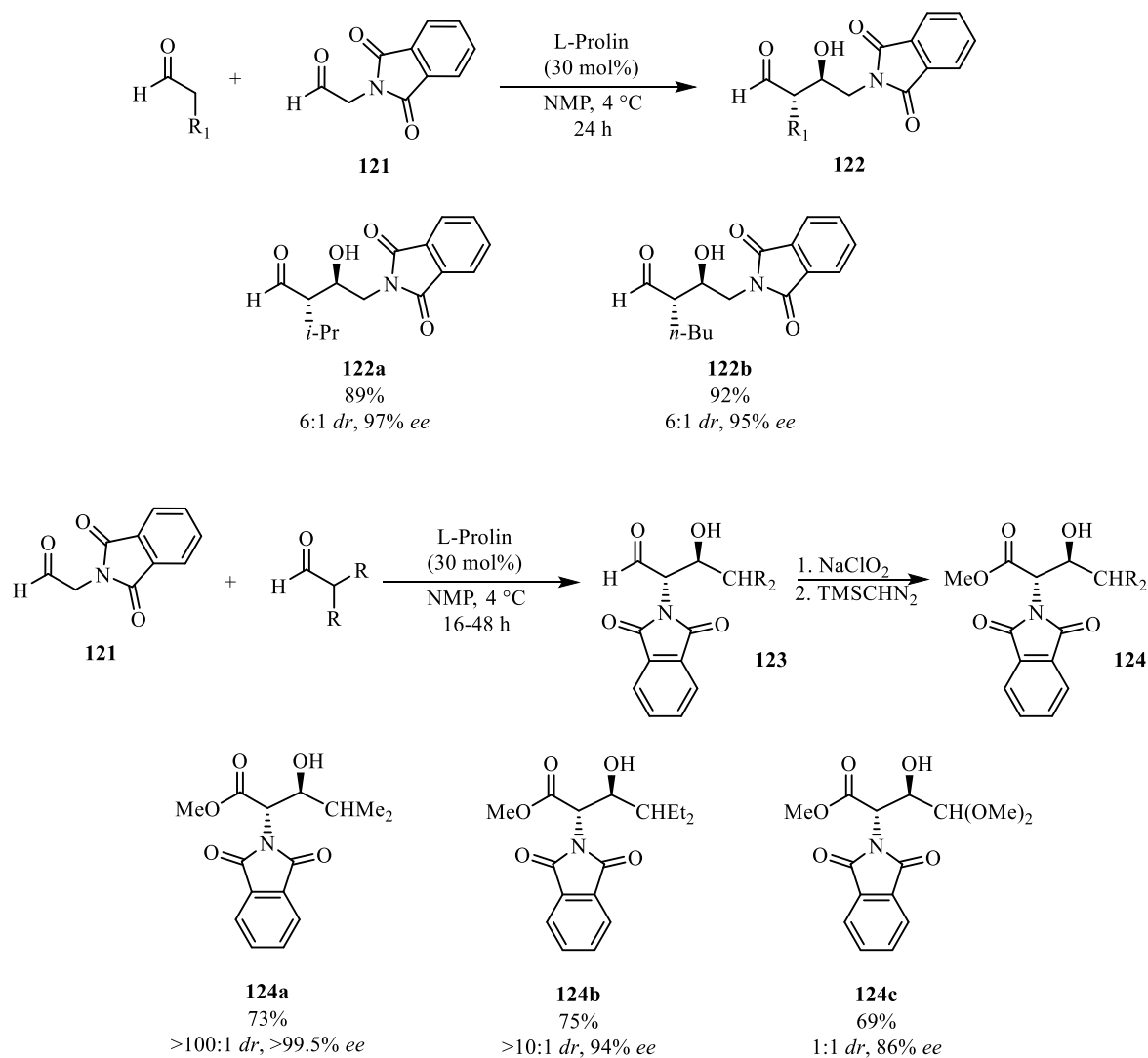
Godine 2004. *Storer* i *MacMillan* su opisali upotrebu α -tioacetal-aldehida **119** kao akceptora za ukrštenu aldolnu reakciju sa adehidima (Shema 35).⁵⁰ Sa različitim

aldehydima kao donorima, α -tioacetal-aldehid **119** daje visoko funkcionalizovane proizvode **120a-c** u umerenim i odličnim prinosima, sa odličnom dijastereo- i enantioselektivnošću.



Shema 35

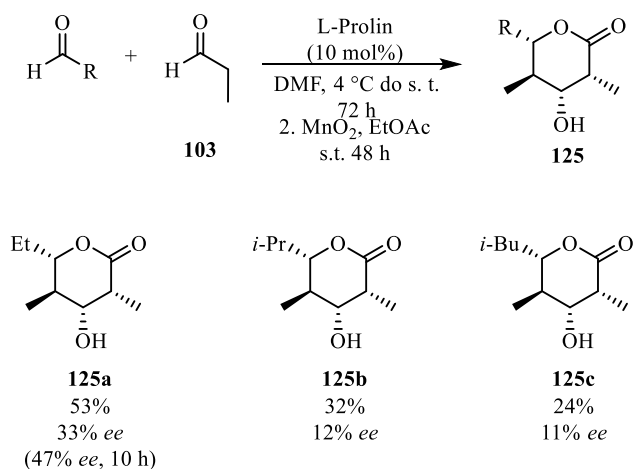
Interesantan je rad *Tanake i saradnika*, koji su objavili organokatalizovane aldolne reakcije sa zaštićenim glicinskim aldehidom **121**, pri čemu se ovo jedinjenje ponaša ili kao akceptor ili kao donor, u zavisnosti od strukture drugog aldehidnog partnera (*Shema 36*).⁵¹ U reakcijama sa α -supstituisanim aldehidima, aldehid **121** se ponaša kao donor, dok se u reakcijama sa α -nerazgranatim aldehima ponaša kao akceptor. Prisustvo ftalimidne zaštitne grupe je od suštinskog značaja za visok nivo dijastereo- i enantioselektivnosti.



Shema 36

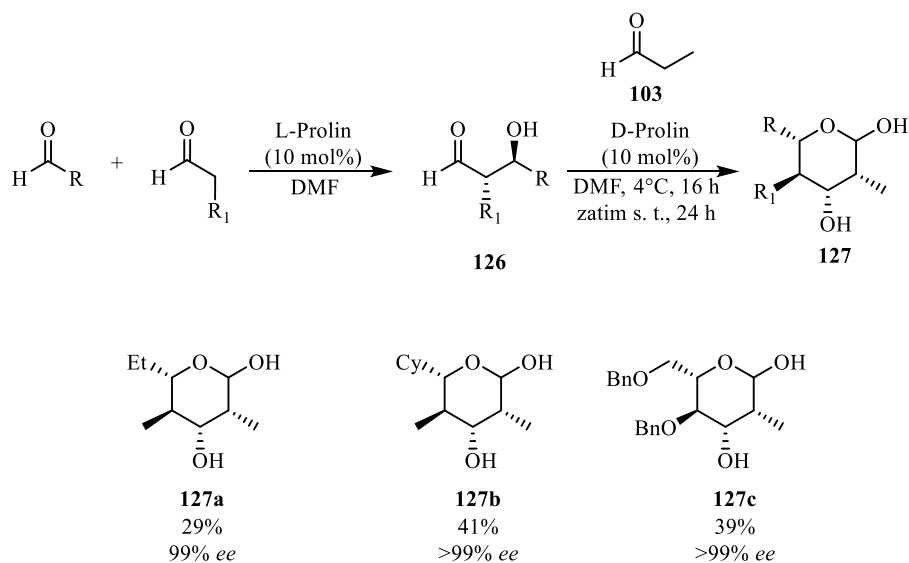
Ukrštena trimerizacija aldehida je iskorišćena za sinteze kompleksnih proizvoda u samo jednom koraku, polazeći od jednostavnih supstrata. *Barbas* je sa saradnicima objavio trimerizaciju alkil-aldehida 2002. godine, koristeći tzv. *syringe pump* za dodavanje dva ekvivalenta propionaldehida **103** na jedan ekvivalent aldehida akceptora (Shema 37).⁵² Trimeri su izolovani nakon oksidacije u odgovarajuće laktone **125** (Predložena relativna konfiguracija je kasnije ispravljena od strane *Cordove* i saradnika, nakon dobijanja kristalne strukture).⁵³ Trimeri su bili izolovani u niskom prinosu (zajedno sa C₄ epimerom) i sa veoma niskom enantioselektivnošću, ali jednostavnost reakcionih uslova kombinovana sa složnošću dobijenih jedinjenja čine ovaj rad

vrednim pažnje. Autori su primetili da se enantioselektivnost reakcije snižava sa vremenom, npr. za **125a** dobijeno je 47% *ee* nakon 10 h na 4 °C.



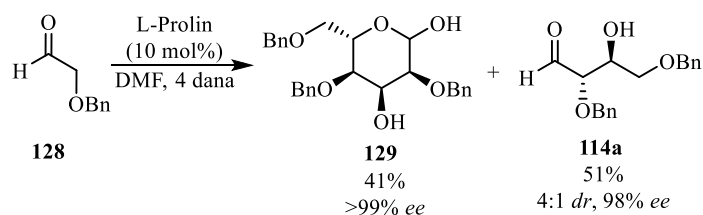
Shema 37

Cordova i saradnici su 2005. godine objavili sličnu reakciju sa gotovo perfektnom enantioselektivnošću (*Shema 38*).⁵³ Promenom reakcionih uslova tako što su kontrolisano dodavali propionaldehid **103** u porcijama, sprečena je racemizacija i postignuta je veoma visoka enantioselektivnost. Odvajanjem dva aldolna koraka, pri čemu se suprotni enantiomer katalizatora koristi za drugi korak, oni su uspešno zaustavili retroaldolnu reakciju u prvoj fazi i time povisili enantioselektivnost. Pored toga, ova modifikacija uslova im je omogućila korišćenje tri različite aldehidne komponente. Prinosi su uglavnom niski, ali stereokontrolisano dobijanje kompleksnih sistema sa četiri stereocentra to nadoknađuje.



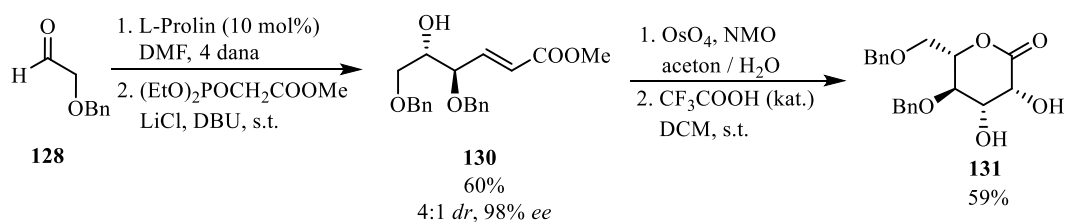
Shema 38

Ova trimerizacija je iskorišćena za sintezu šećera (*Shema 39*).⁵⁴ Koristeći 10 mol% prolina, zaštićena heksoza **129** je dobijena u prinosu od 41%, sa odličnom enantioselektivnošću. Sporedan proizvod u ovoj reakciji je dimer **114a** (51%, 98% *ee*).



Shema 39

Jedan od zanimljivijih pristupa u ovoj oblasti je tandem ukrštene aldolne reakcije i *Horner-Wadsworth-Emmons*-ove olefinacije. Ova taktička kombinacija reakcija primenjena je u asimetričnoj sintezi laktona altronske kiseline **131** (*Shemi 40*).⁵⁵



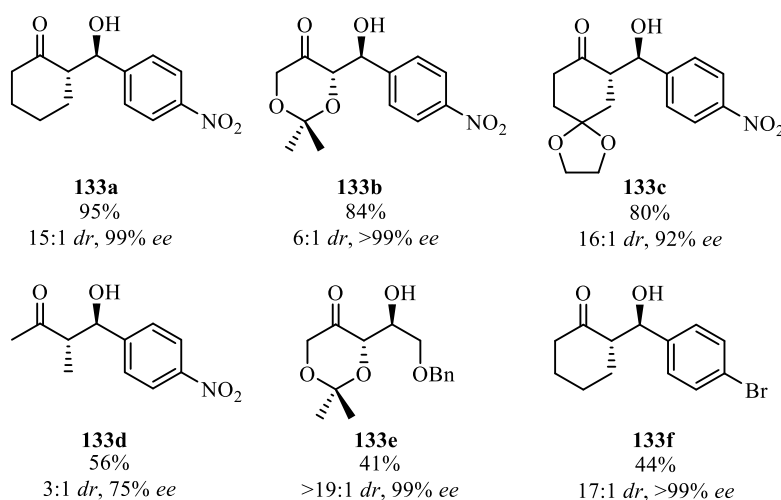
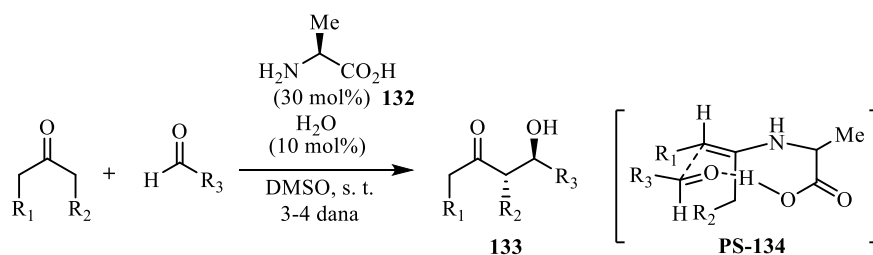
Shema 40

2.5. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija drugim katalizatorima

Asimetrične aldolne reakcije katalizovane aminokiselinama nisu ograničene samo na prolin, već se takođe mogu primenljivati i druge α -aminokiseline ili njihovi derivati. Sinteza novih organokatalizatora i njihova upotreba u asimetričnim aldolnim reakcijama predstavlja interesantan izazov za organske hemičare. Porast istraživačkog interesa u ovoj oblasti doveo je do dizajna i razvoja brojnih novih katalizatora zasnovanih na prolinu, naročito različitih prolinamida. Međutim, veliki broj radova na ovu temu onemogućava njihov detaljan, celokupan pregled u okviru ove disertacije. Zbog toga je u daljem tekstu predstavljen određen broj najvažnijih, reprezentativnih primera, koji pružaju adekvatan uvid u ovo polje organokatalizovanih aldolnih reakcija.

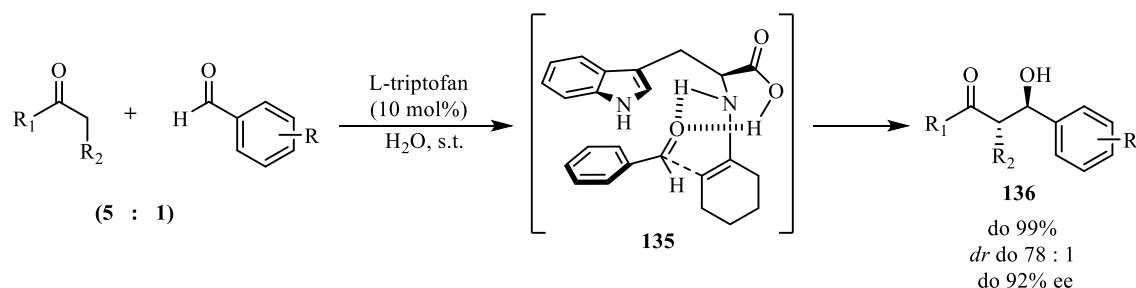
2.5.1. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija primarnim aminima

(*S*)-Alanin **132** se pokazao kao efikasan i stereoselektivan katalizator za asimetrične aldolne reakcije.⁵⁶ U prisustvu ovog katalizatora dobijeni su odgovarajući *anti*-aldoli tipa **133** u umerenim prinosima, ali sa izuzetno visokim stepenom kontrole dijastereo- i enantioselektivnosti u većini slučajeva (*Shema 41*). Reakcije su izvođene u vlažnom DMSO-u, jer se pokazalo da voda ima važnu ulogu u povišenju prinosa i stereoselektivnosti u ovoj reakciji. Ova reakcija se odvija preko prelaznog stanja *Houk*-ovog tipa **PS-134** koje je takođe prikazano na *Shemi 41*.⁵⁷



Shema 41

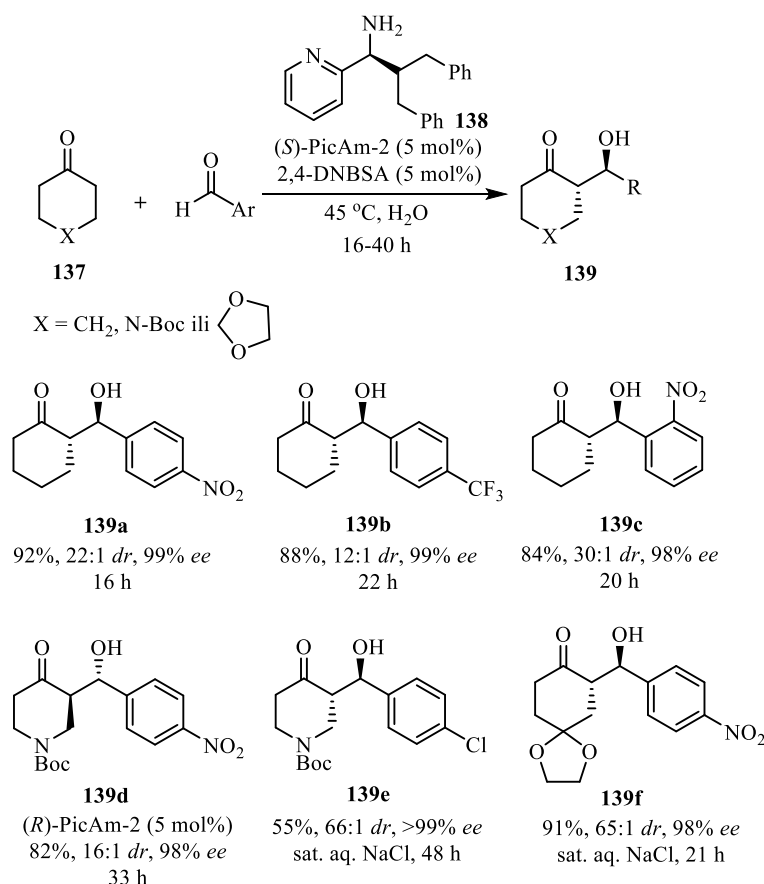
Nezavisno jedan od drugog, *Lu* i *Barbas* su otkrili da i L-triptofan može delovati kao efikasan katalizator, posebno u vodi (prinosi do 99%, *dr* do 78:1, *ee* do 92%, Shema 42).⁵⁸ Smatra se da u prelaznom stanju aromatični ostatak L-triptofana hidrofobnim efektom u vodi olakšava i ubrzava reakciju, a takođe omogućava povoljnu orijentaciju aromatičnog aldehidnog elektrofila preko π - π *stacking* interakcija.^{58a}



Shema 42

Jedan od novijih organokatalizatora je (*R*)-, odnosno (*S*)-2-pikolilamin **138**, koji u kombinaciji sa 2,4-DNBSA, efikasno katalizuje asimetričnu aldolnu adiciju

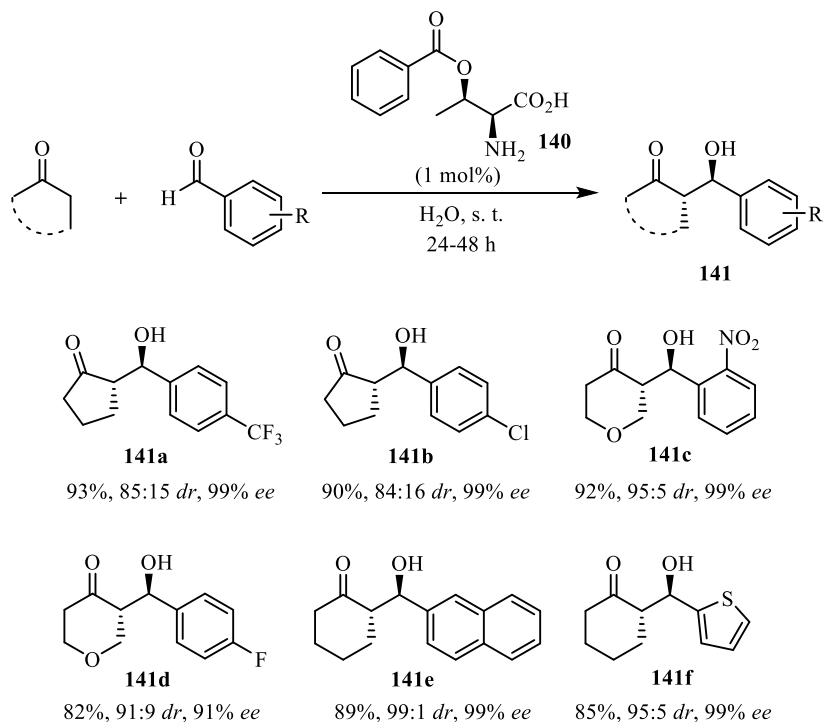
cikloheksanona na *o*-, *m*- i *p*-supstituisane aromatične aldehide.⁵⁹ Ova reakcija je isprobana u različitim rastvaračima (toluen, THF, DCM, DMSO i NMP), ali kao najbolji su se pokazali voda i zasićeni rastvor natrijum-hlorida. Takođe, ovaj katalizator i druge ketonske supstrate, kao što su *N*-Boc-piperidon i 4-ketalcikloheksanon, lako prevodi u željene aldolne proizvode **139** u dobrom prinosu i sa visokom enantioselektivnošću (*Shema 43*).



Shema 43

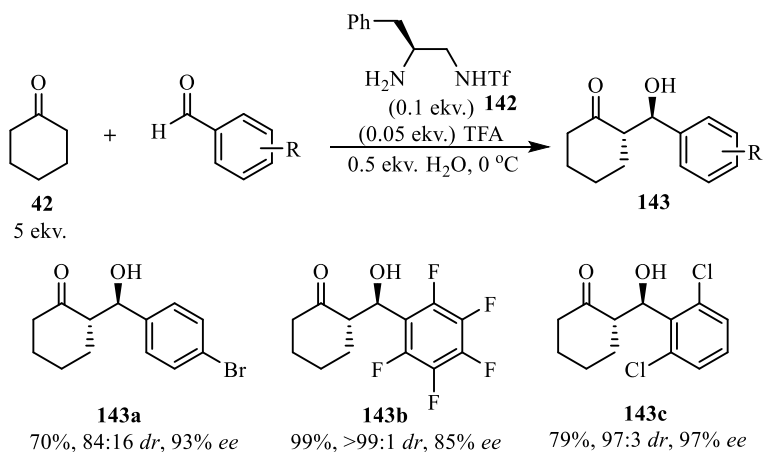
Organokatalizator **140**, baziran na treoninu, predstavlja vrlo jednostavan i jeftin katalizator, koji se može sintetisati na velikoj skali. *Fu* i saradnici su 2012. godine opisali primenu ove vrste katalizatora u asimetričnim aldolnim reakcijama aromatičnih i heteroaromatičnih aldehida sa ketonima.⁶⁰ Uz korišćenje samo 1 mol% katalizatora, dobijaju se aldolni proizvodi **141**, u odličnim prinosima, uz dobru dijastereoselektivnost i odličnu enantioselektivnost (*Shema 44*). Upotreba ovog katalizatora nudi mogućnost

izvođenja reakcija i na industrijskoj skali, s obzirom na to da se katalizator lako reciklira i ponovo upotrebljava bez značajnog gubitka katalitičke aktivnosti.



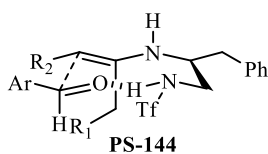
Shema 44

Miura i saradnici su objavili upotrebu β -aminosulfonamida **142** kao organokatalizatora, za direktne aldolne reakcije aromatičnih aldehida sa cikloheksanonom **42** (*Shema 45*).⁶¹ Ova reakcija se odvija uz dodatak TFA, u zasićenom vodenom rastvoru natrijum-hlorida ili vodi, pri čemu se dobijaju odgovarajući *anti*-aldolni proizvodi tipa **143**.



Shema 45

Predloženo prelazno stanje za aldolne reakcije katalizovane β -aminosulfonamidnim katalizatorom slično je onom koje je predložio *Cordova*⁶² i prikazano je na *Slici 2*. Najpre se katalizator kondenzuje sa ketonom, pri čemu nastaje enamin, a zatim se vodoničnom vezom između sulfonamidnog protona i aldehidnog kiseonika diriguje prilaz i orijentacija aldehida u odnosu na enamin. Pretpostavljeno prelazno stanje objašnjava dobijanje odgovarajućih *anti*-aldola sa izuzetnom stereokontrolom.

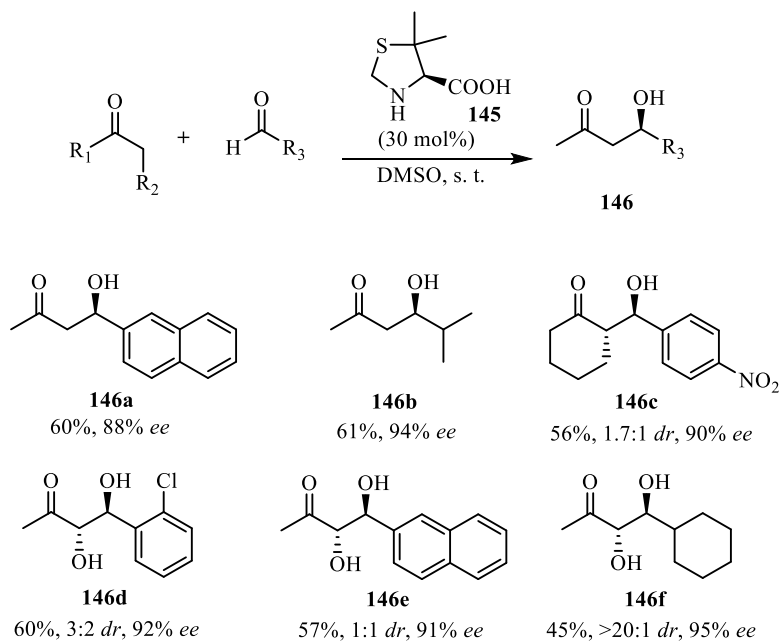


Slika 2

2.6. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija sekundarnim aminima

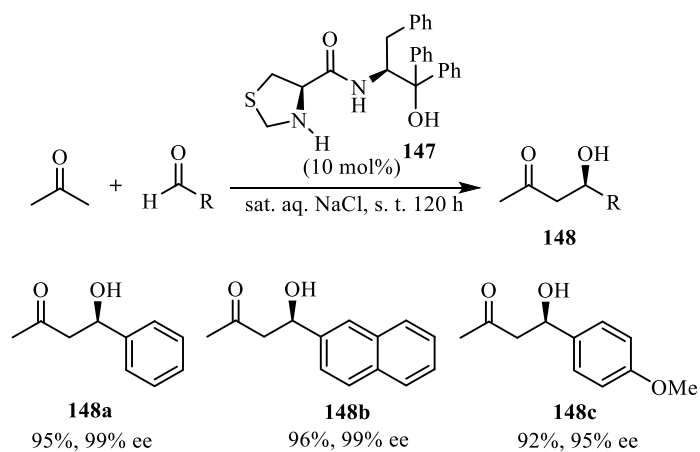
2.6.1. Tiazolidini

Barbas je sa saradnicima upotrebio 5,5-dimetiltiazolidinijum-4-karboksilat **145** za asimetričnu aldolnu reakciju.^{8,11} U poređenju sa prolinom, pokazalo se da je aldolna reakcija katalizovana DMTC-om dala superiorne rezultate u slučajevima kada se koriste aromatični aldehidi, dok se prolin pokazao kao bolji izbor za linearne i α -supstituisane aldehide. Na *Shemi 46* prikazani su aldolni proizvodi tipa **146**, koji se dobijaju u asimetričnoj aldolnoj reakciji, gde se kao katalizator koristio 20 mol% DMTC.



Shema 46

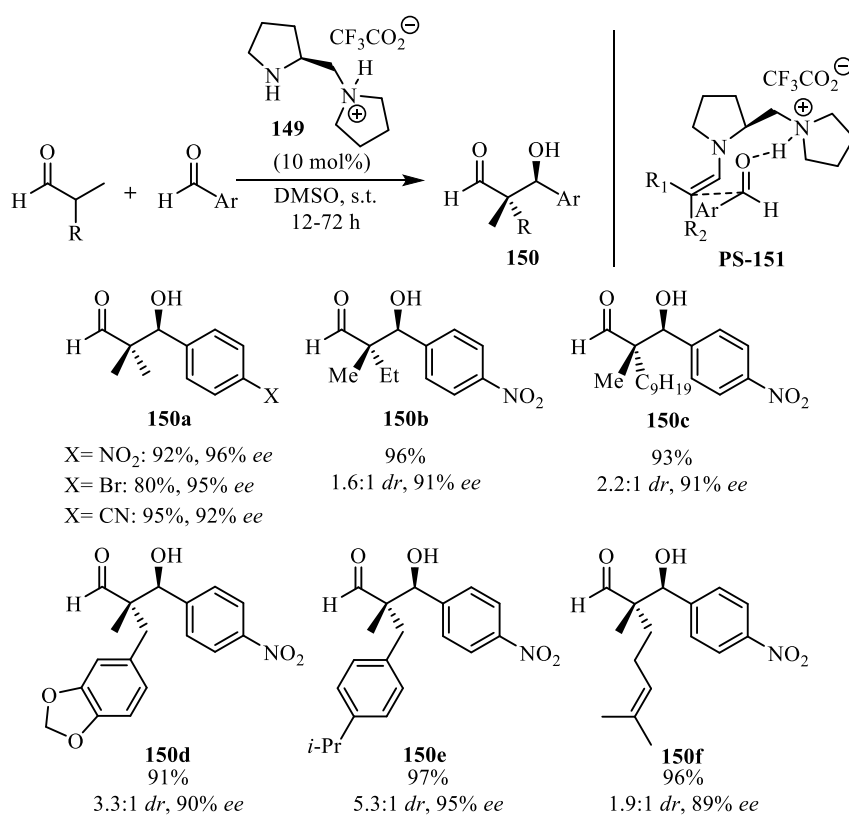
Tiazolidinski organokatalizator **147**, koji se može sintetisati iz L-cisteina, primenjen je u direktnoj asimetričnoj aldolnoj reakciji acetona i aromatičnih aldehida, pri čemu su dobijeni aldolni proizvodi tipa **148** sa odličnom stereokontrolom (Shema 47).⁶³ Reakcije su izvedene sa 10 mol% katalizatora u zasićenom rastvoru natrijum-hlorida i na sobnoj temperaturi, dok je vreme trajanja reakcija bilo 120 h.



Shema 47

2.6.2. Pirolidinski katalizatori

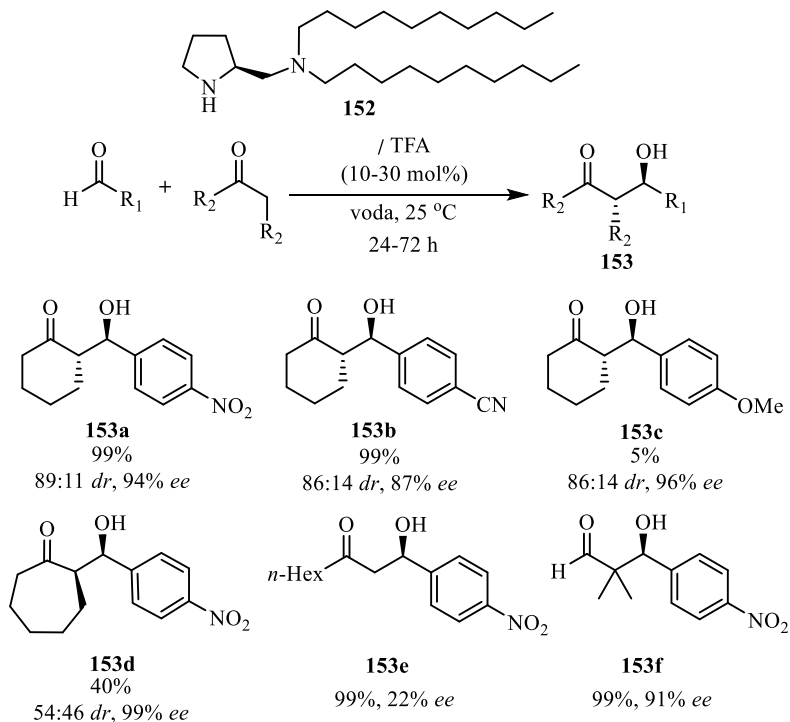
Kao efikasan katalizator ovog tipa poslužila je diaminska so trifluorsirćetne kiseline (**149**), koja je upotrebljena u direktnoj aldolnoj reakciji α,α -disupstituisanih aldehida sa aromatičnim aldehydima, pri čemu se formira kvaternerni stereocentar (*Shema 48*).⁶⁴ Dobijeni su aldolni proizvodi tipa **150** u odličnim prinosima i sa veoma visokom enantioselektivnošću. Stereoselektivnost ove reakcije je objašnjena prelaznim stanjem **PS-151**, gde je prikazan napad enaminskog intermedijera na aromatični aldehid, potpomognut građenjem intermolekulske vodonične veze.



Shema 48

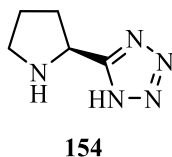
Takabe je 2006. godine razvio diaminski katalizator **152** za asimetrične aldolne reakcije u vodenoj sredini.⁶⁵ Diamin **152** sa dugim ugljovodoničnim nizovima, u kombinaciji sa TFA (oko 10 mol%), katalizuje aldolnu reakciju različitih ketona ili izobutiraldehida sa aromatičnim aldehydima u vodi. U ovoj reakciji nastaju aldolni proizvodi **153a-f** u visokom prinosu, sa dobrom diastereoselektivnošću i odličnom enantioselektivnošću (do 99% ee, *Shema 49*). Elektron-deficitarni aldehidi su se

pokazali kao najbolji akceptori, a upotreba elektron-bogatih aromatičnih aldehida daje lošije rezultate. Reakcija u vodi pruža bolje rezultate, u poređenju sa reakcijom koja je izvedena u standardnom rastvaraču (DMSO), sa istim katalitičkim sistemom.



Shema 49

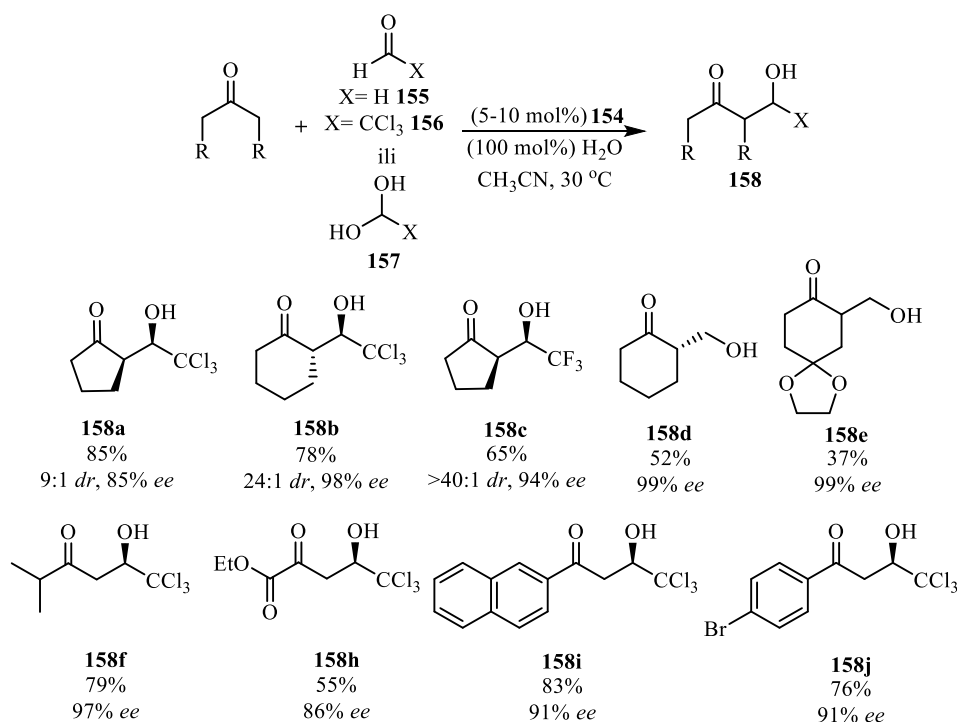
Primećeno je da je proton-donorska sposobnost tetrazola ($\text{pK}_a = 8.2$ u DMSO)⁶⁶ slična onoj koju ima sirćetna kiselina (pK_a (CH_3COOH) = 12.3 u DMSO),⁶⁶ što je dovelo do ispitivanja mogućnosti upotrebe konjugata pirolidin-tetrazola **154** kao organokatalizatora (*Slika 3*).⁶⁷



Slika 3

Prednost ovakvog katalizatora je ta što prisustvo tetrazolne grupe utiče na njegovu lipofilnost, t.j. rastvorljivost u organskim rastvaračima. Takođe, na bolje katalitičke osobine utiče i stabilizacija anjonske šarže deprotonovanog katalizatora

preko tetrazolskog prstena. *Yamamoto* i saradnici su objavili da se tetrazolski katalizator **154** pokazao kao jako efikasan za asimetričnu aldolnu reakciju ketona sa reaktivnijim aldehidima **155-157** (*Shema 50*).^{67b,68} Kao akceptori u ovoj reakciji su korišćeni: hloral **157**, trifluoracetaldehid **156** i formaldehid **155**, a donorske komponente su bili različiti alifatični i aromatični ketoni. Prisustvo vode je od krucijalnog značaja za ovu reakciju: kada je reakcija izvedena bez vode ili sa njenom katalitičkom količinom, nije primećeno formiranje proizvoda. Voda povišava enantioselektivnost, ali snižava dijastereoselektivnost.

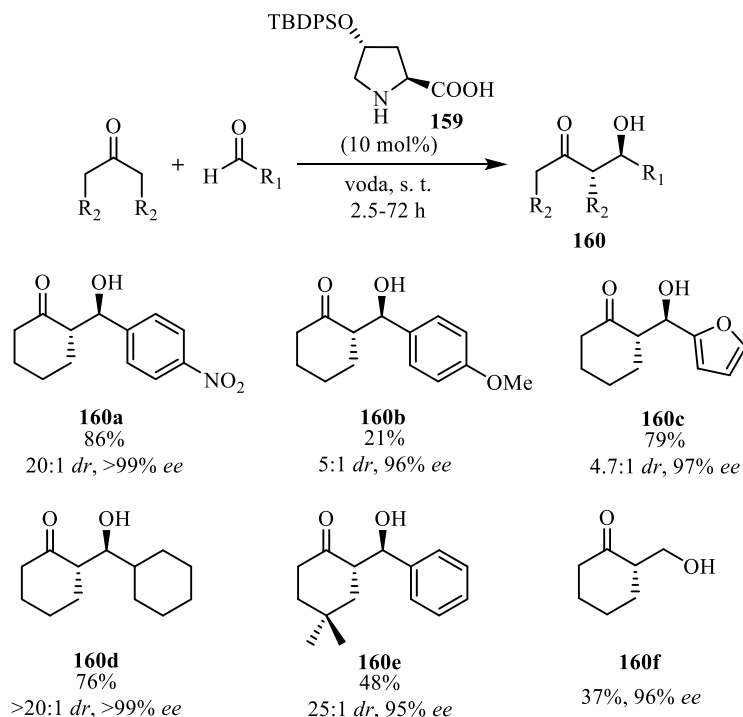


Shema 50

2.6.3. Oksiprolinski katalizatori

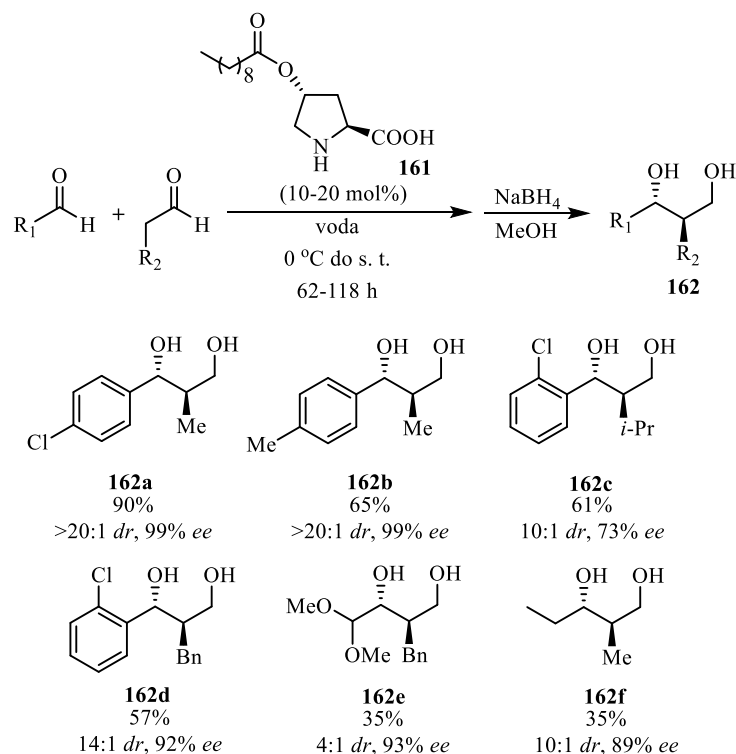
Godine 2006. *Hayashi* i saradnici razvili su prolinski katalizator, *trans*-4-silil oksiprolin **159**, za ukrštene asimetrične aldolne reakcije ketona i aldehida u vodenoj sredini (*Shema 51*).⁶⁹ Aromatični aldehidi, elektron-bogati i elektron-siromašni, kao i alifatični aldehidi, mogu učestvovati u reakciji kao akceptorska komponenta. U reakcijama sa cikličnim ketonima, uz 10 mol% katalizatora, dobijeni su *anti*-aldolni proizvodi tipa **160**, sa visokom dijastereo- i enantioselektivnošću. Aciklični ketoni, kao

što su aceton i hidroksiacetone, dali su proizvode sa umerenom enantioselektivnošću (do 67% *ee*) i bez diastereocontrole (odnos izomera 1:1). Izvođenje reakcije u prisustvu manjih količina (1 mol%) katalizatora nema uticaja na enantioselektivnost, ali se produžava vreme reakcije. Autori su objasnili efikasnost katalizatora njegovom lošom rastvorljivošću u vodi, usled čega zajedno sa supstratima obrazuje odvojenu organsku fazu u kojoj se efikasno odvija aldolna reakcija.^{69,70}



Shema 51

Iste godine je ova istraživačka grupa razvila je izuzetno efikasan oksiprolinski katalizator **161** za ukrštenu aldolnu reakciju dva različita aldehida u vodenoj sredini (*Shema 52*).⁷¹ Dužina alifatičnog lanca na katalizatoru utiče na prinos reakcije, dok selektivnost ostaje ista. Pokazano je da su, kako aromatični, tako i alifatični aldehidi jednako efikasni kao akceptori (kao donori su korišćeni propanal, izovaleraldehid ili 3-fenilpropanal). Kada je korišćeno 10 mol% katalizatora u vodi, na 0 °C, dobijeni su *anti*-aldoli tipa **162** u dobrim prinosima, uz odličnu diastereo- i enantioselektivnost. Efikasnost ovog procesa se takođe objašnjava time da nagrađena emulzija predstavlja idealno reakciono okruženje, gde hidrofobne interakcije organskih reaktanata omogućavaju efikasnu aldolnu reakciju.



Shema 52

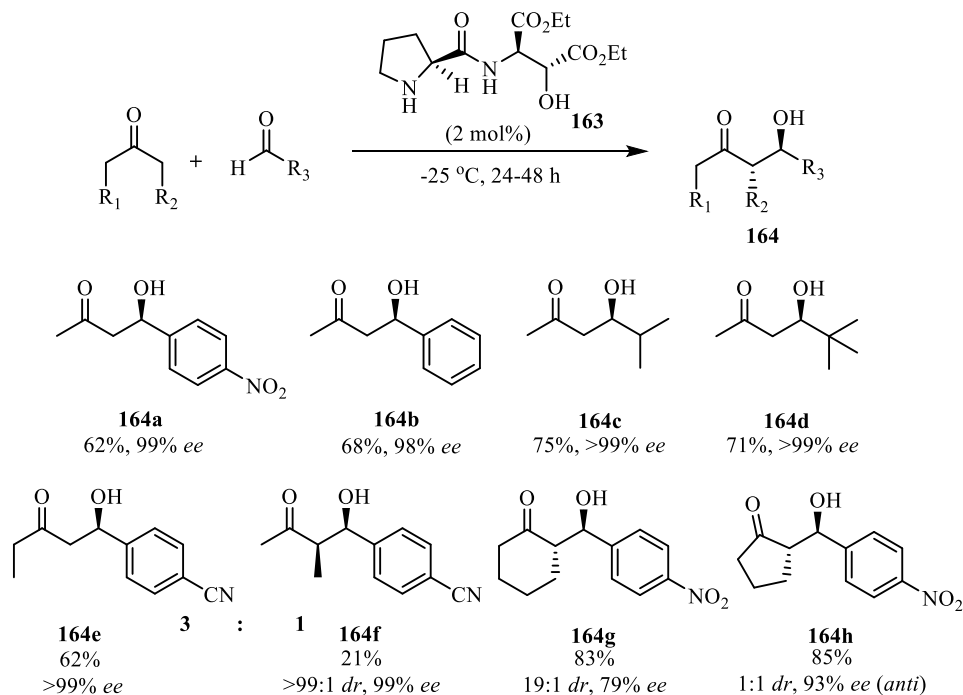
2.6.4. Prolinamidni katalizatori

Budući da je amidna funkcionalna grupa dovoljno kisela za formiranje vodonične veze sa karbonilnom grupom elektrofila (npr. pKa (CH₃CONH₂) = 15.1 u H₂O i 25.5 u DMSO; pKa (CH₃SO₂NH₂) = 17.5 u DMSO),⁶⁶ može se očekivati da se amidni derivati L-prolina mogu uspešno koristiti kao organokatalizatori za asimetrične aldolne reakcije. Shodno tome, poslednjih godina veliki broj istraživanja je bio usmeren ka razvoju novih katalizatora ovog tipa. Generalno, postoje dve velike grupe ovih katalizatora – karboksamidni i sulfonamidni derivati prolina.

2.6.4.1. Karboksamidi

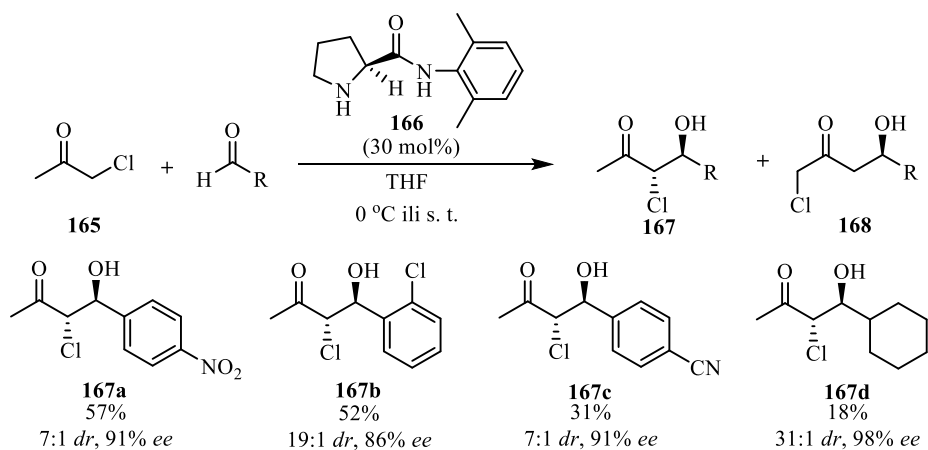
Nakon detaljnih studija u okviru razvoja efikasnih prolinamidnih katalizatora, Gong i saradnici su utvrdili da katalizatori, koji u svom sastavu imaju elektron-privlačne grupe, pokazuju bolju katalitičku aktivnost i enantioselektivnost, nego njihovi analozi sa elektron-donorskim grupama.⁷² Katalizator **163** već u količini od samo 2 mol% pokazuje izuzetnu aktivnost u asimetričnim aldolnim reakcijama raznovrsnih aldehida

sa acetonom i butanonom (*Shema 53*). Proizvodi reakcija, β -hidroksi-ketoni, dobijeni su sa izuzetno visokom enantioselektivnošću od 96% do >99% *ee*. Takođe, u ovim reakcijama korišćeni su i ciklični ketoni: cikloheksanon je davao aldolne proizvode sa visokom dijastereoselektivnošću, ali sa umerenom enantioselektivnošću, dok je kod ciklopentanona situacija obrnuta: enantioselektivnost je odlična, ali su dijastereoizomerni aldoli dobijeni u jednakim količinama (*anti/syn*=1:1).



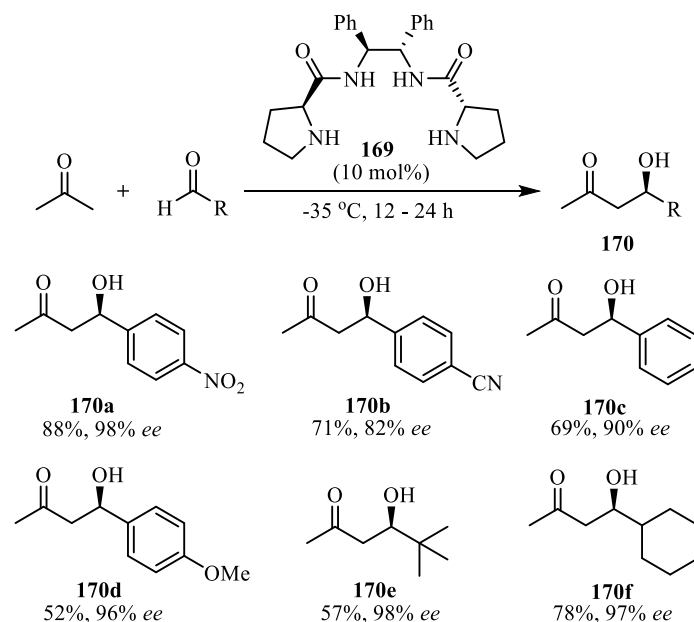
Shema 53

Ista istraživačka grupa je primenila prolinamid **166** na direktnu asimetričnu aldolnu reakciju hloracetona **165** sa elektron-deficitarnim aromatičnim aldehydima (*Shema 54*).⁷³ Dobijeni su odgovarajući *anti*-aldolni proizvodi **167** u niskim do umerenim prinosisima i sa dobrom do odličnom dijastereo- i enantioselektivnošću. Sporedni proizvod u ovim reakcijama je regioizomer **168**.



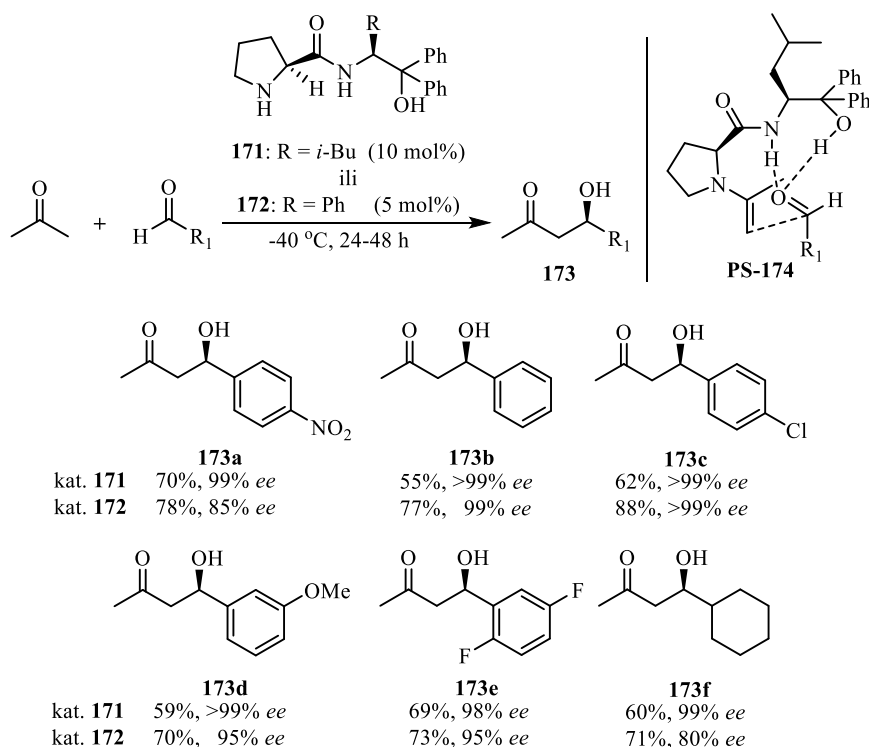
Shema 54

Zhai i saradnici su razvili C_2 -simetričan bis-prolinamidni katalizator **169**, koji se pokazao kao efikasan katalizator za asimetrične aldolne reakcije acetona i različitih aldehida (Shema 55).⁷⁴ Dobijeni su aldolni proizvodi **170** u umerenim i dobrim prinosisima (do 88%), uz visok nivo enantioselektivnosti (do 98% *ee*). Pored acetona, ispitane su reakcije i drugih acikličnih i cikličnih ketona sa 4-nitrobenzaldehydom. Iako su ove reakcije pokazale dobru enantio- i diastereoselektivnost, njihova regioselektivnost nije bila na zadovoljavajućem nivou.



Shema 55

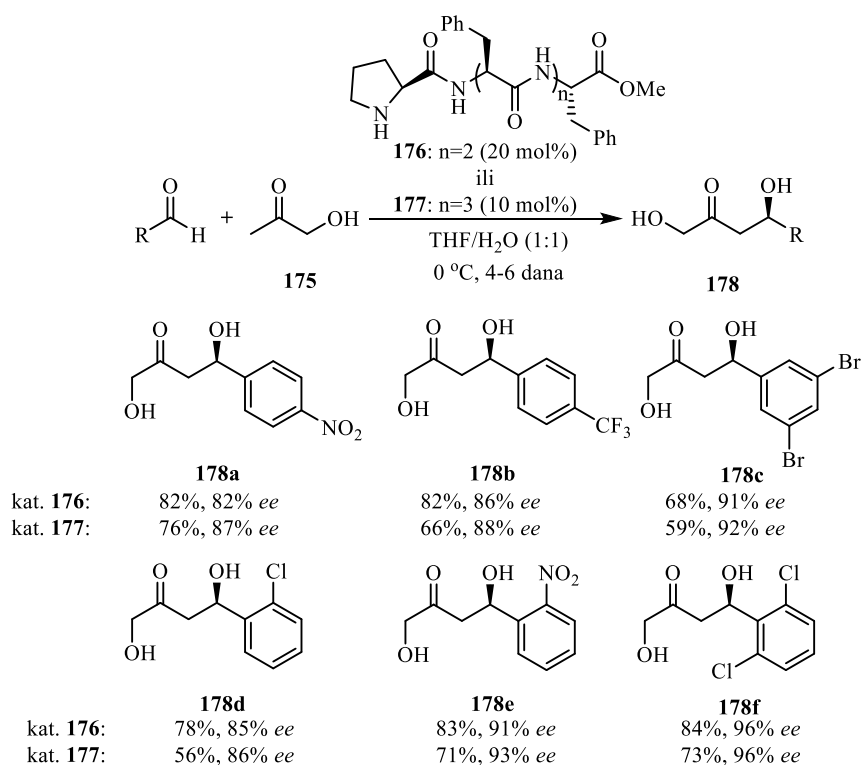
Jedan od najviših stepena enantioselektivnosti u asimetričnoj aldolnoj reakciji acetona sa različitim aldehydima postigao je *Singh* sa saradnicima.⁷⁵ Oni su razvili organokatalizatore bazirane na (*S*)-prolinu **171** i **172**, koji su vrlo efikasni, čak i u malim količinama (5-10 mol%) i na niskoj temperaturi (-40 °C; *Shema 56*). Odlična enantioselektivnost (>99% *ee*) postignuta je sa brojnim aromatičnim aldehydima, kao i sa cikloheksankarbaldehidom. Prisustvo geminalnih difenil-grupa na β-ugljenikovom atomu aaminskog dela katalizatora je neophodno za visoku enantioselektivnost. Stereohemijski ishod reakcije se može objasniti preko prelaznog stanja **PS-174**, koje takođe ukazuje i na višu aktivnost katalizatora, jer je karbonilna grupa aldehida aktivirana dvostrukim vodoničnim vezivanjem.



Shema 56

Mali peptidi dobijeni iz prolina mogu takođe da služe kao efikasni hiralni organokatalizatori.^{9c,d,h,76} *Gong* i saradnici su razvili male *N*-terminalne prolinske peptide **176** i **177**, koji su efikasno katalizovali asimetrične aldolne reakcije elektron-deficitarnih aromatičnih aldehyda sa hidroksiacetonom **175** (*Shema 57*).^{76b} Proizvodi ovih reakcija su hiralni 1,4-dioli **178**, koji se dobijaju u visokim prinosima i sa enantioselektivnošću do 96% *ee*. Nastajanje ovih 1,4-diola nije favorizovano u aldolnim

reakcijama katalizovanim aldolazama ili prolinom, gde se uglavnom dobijaju 1,2-dioli. Ovakva, komplementarna regioselektivnost omogućava sintezu optički aktivnih 1,4-diola, koji spadaju u grupu jedinjenja koja se teško sintetišu. Katalizatori iz ove serije obično imaju molekulske težine oko pet puta veće od samog prolina i oni dobro funkcionišu u sistemima rastvarača kao što su THF/voda. Dužina peptidnih lanaca igra važnu ulogu kod stereo- i regioselektivnosti reakcije, a takođe je važno i prisustvo vode: u THF-u kao rastvaraču reakcija nije regioselektivna (dobija se smesa 1,2- i 1,4-diola u odnosu 1.6/1). Smatra se da voda, preko mreže vodoničnih veza koje formira sa amidnim kiseonikom katalizatora i hidroksi grupom supstrata, obezbeđuje visoku regioselektivnost.

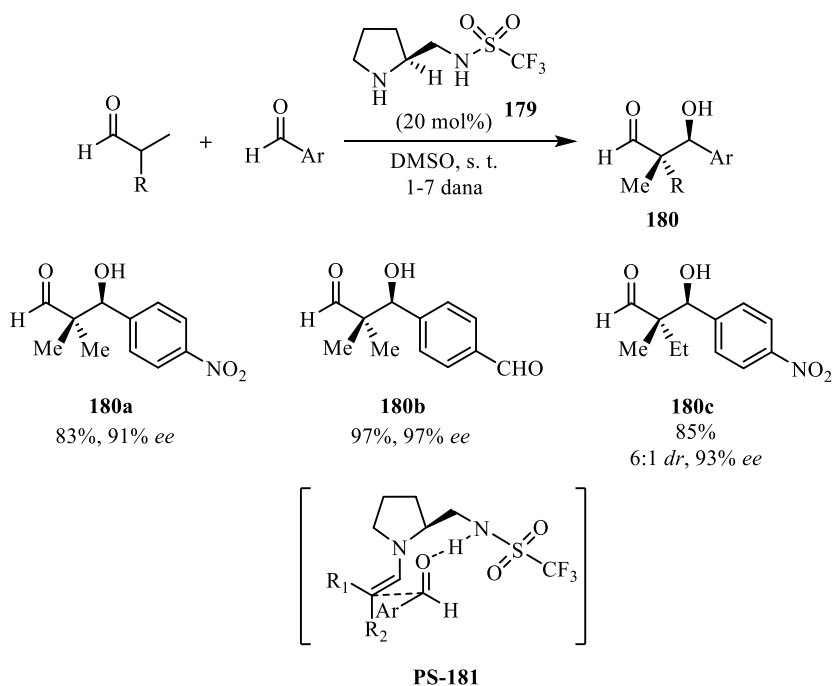


Shema 57

2.6.4.2. Sulfonamidi

Pored karboksamidnih prolinskih organokatalizatora, i odgovarajući sulfonamidi se mogu koristiti za katalizu aldolnih reakcija. Vang i saradnici su opisali aldolnu reakciju α,α -supstituisanih aldehida sa elektron-deficitarnim aromatičnim aldehydima, katalizovanu bifunkcionalnim pirolidin-sulfonamidom **179**, pri čemu se dobijaju β -

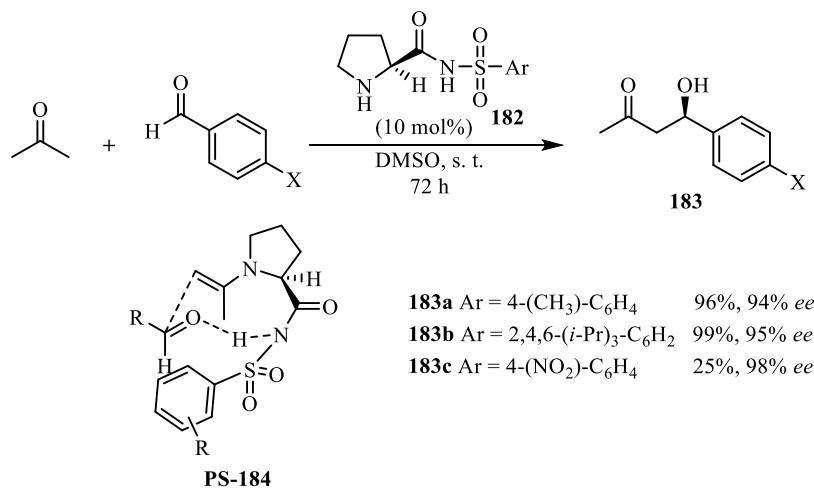
hidroksikarbonilna jedinjenja tipa **180**, koja sadrže kvaternerni stereocentar (*Shema 58*).⁷⁷ Korišćenjem 20 mol% katalizatora, odgovarajući proizvodi su dobijeni u visokim prinosima, sa odličnom enantioselektivnošću (91-97% *ee*). Interesantno je da samo jedna karbonilna grupa tereftalaldehida reaguje sa izobutiraldehidom, čak i u višku donora (proizvod **180b**). Stereoselektivnost se ovde takođe objašnjava *Houk*-ovim modelom prelaznog stanja **PS-181**.



Shema 58

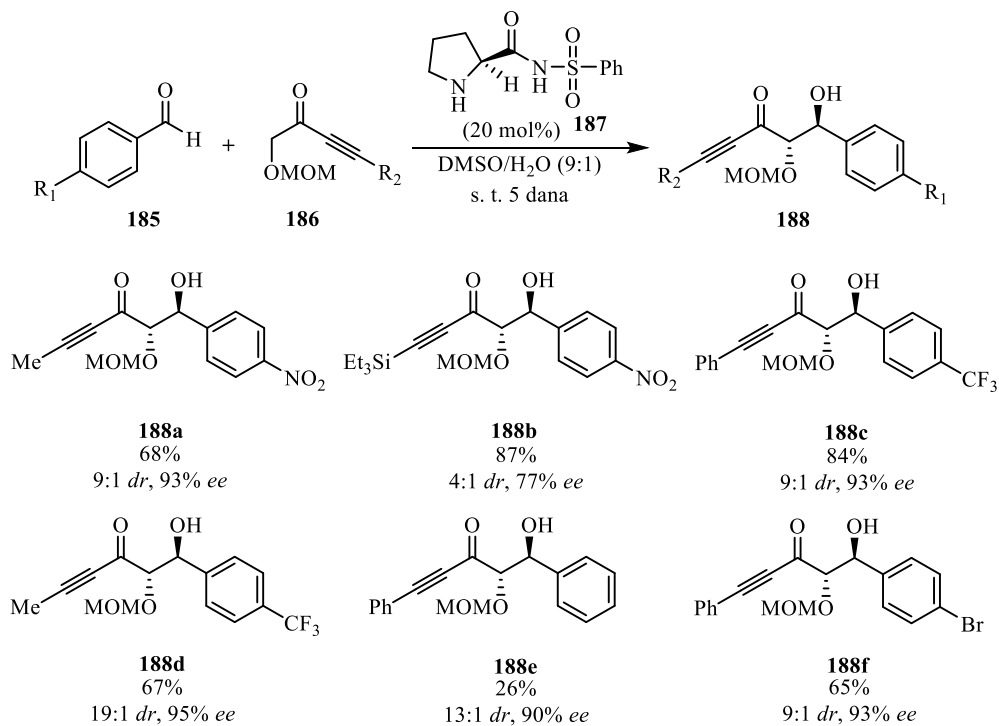
Berkessel i saradnici su razvili nekoliko *N*-acilsulfonamidnih katalizatora tipa **182** za asimetričnu aldolnu reakciju acetona i *p*-supstuisanih benzaldehida (*Shema 59*).⁷⁸ Za ovu transformaciju, navedeni katalizatori su se pokazali kao superiorni u odnosu na prolin, kako u pogledu katalitičke aktivnosti, tako i u pogledu enantioselektivnosti. Koristeći 10 mol% katalizatora u DMSO-u, dobijeni su aldoli **183** u umerenim do visokim prinosima i sa visokom enantioselektivnošću (do 98% *ee*). Moguće je koristiti i manju količinu katalizatora (do 5 mol%), jer se enantioselektivnost reakcije ne snižava, iako dolazi do usporenja reakcije. Predloženo prelazno stanje **PS-184** pokazuje da, zbog prisustva arilnog prstena iz sulfonamida, dolazi do poboljšane enantioselektivnosti u reakciji usled efikasnije zaštite jedne enantiotopne strane

aldehida. Takođe, pretpostavlja se da jače vodonične veze u ovom prelaznom stanju objašnjavaju bolju stereoselektivnost.



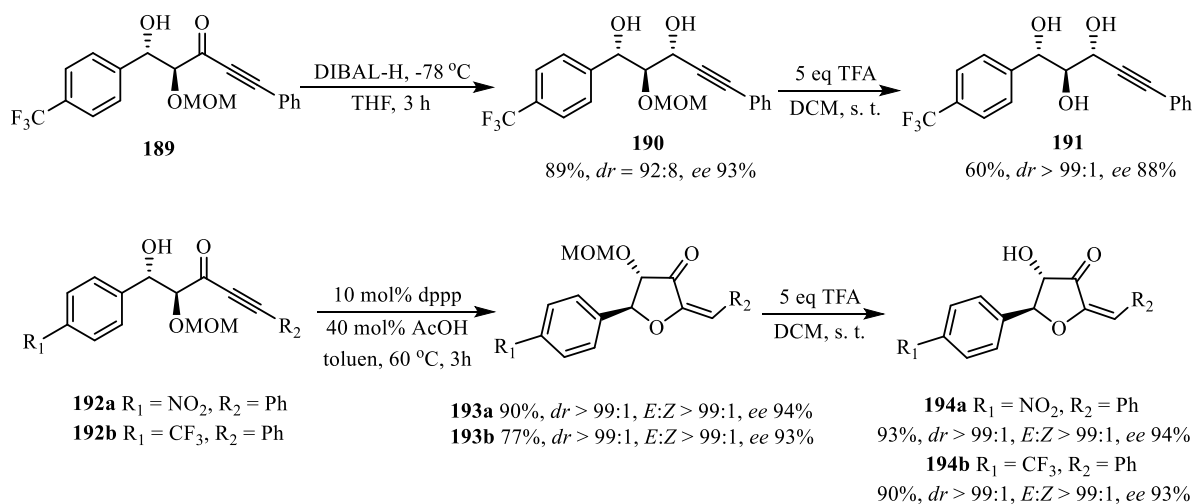
Shema 59

Razvijen je i *N*-acilsulfonamidni katalizator **187** za enantioselektivnu aldolnu reakciju inona **186** i aromatičnih aldehida **185** (Shema 60).⁷⁹



Shema 60

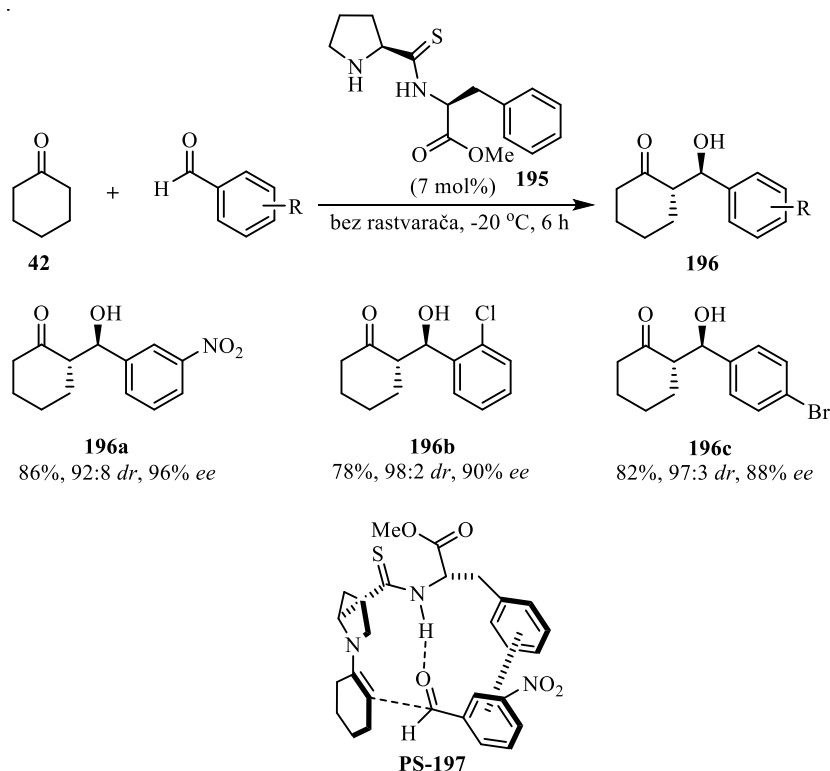
Ovo je prvi primer korišćenja nemodifikovanog inona u organokatalizovanoj aldolnoj reakciji. U prisustvu 20 mol% amida **187** dobijaju se monozaštićeni *anti*- α,β -dihidroksiinoni **188**, u umerenim i visokim prinosisima, sa visokom enantioselektivnošću (do 95% *ee*). Ovi proizvodi su sintetički interesantni jer se, u dva koraka, mogu prevesti u *anti,anti*-triole **191** i novu klasu oksigenovanih heterocikala **194** (Shema 61).⁷⁹



Shema 61

2.6.5. Tiodipeptidi

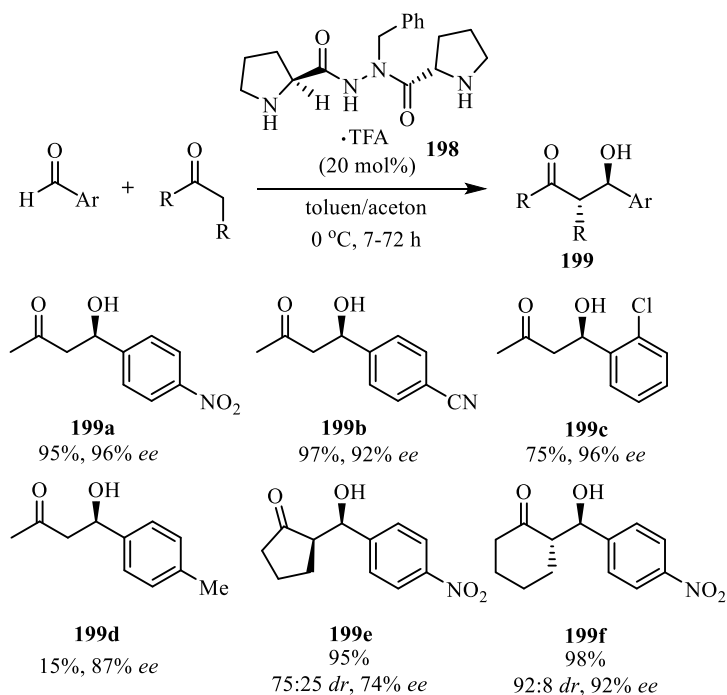
Analogno dipeptidima, tiodipeptidi su takođe korišćeni kao katalizatori u asimetričnim aldolnim reakcijama cikloalkanona sa različitim aldehidima.⁸⁰ Generalno, tiopeptidi su se pokazali kao bolji organokatalizatori u odnosu na njihove kiseonične analoge. Tako je tiopeptid **195** upotrebljen kao katalizator za stereoselektivno formiranje aldola **196**, pri čemu se reakcija odvijala sa odličnom dijastereo- i enantioselektivnošću (do 98:2 *anti/syn* i do 96% *ee*, Shema 62).⁸¹ Stereohemijski ishod reakcije se može objasniti predloženim prelaznim stanjem **PS-197**, koje ukazuje na to da povišena stereoindukcija potiče od aktiviranja aldehida jačim vodoničnim vezama preko N-H tioamidnog segmenta katalizatora.^{80a,c,d} Pored toga, u uslovima kada se reakcija izvodi bez rastvarača, pojačane su nekovalentne π - π *stacking* interakcije između aromatičnih prstenova katalizatora i aldehida, što dovodi do krućeg prelaznog stanja, koje indukuje višu stereoselektivnost.^{58a,82}



Shema 62

2.6.6. Prolinhidrazidi

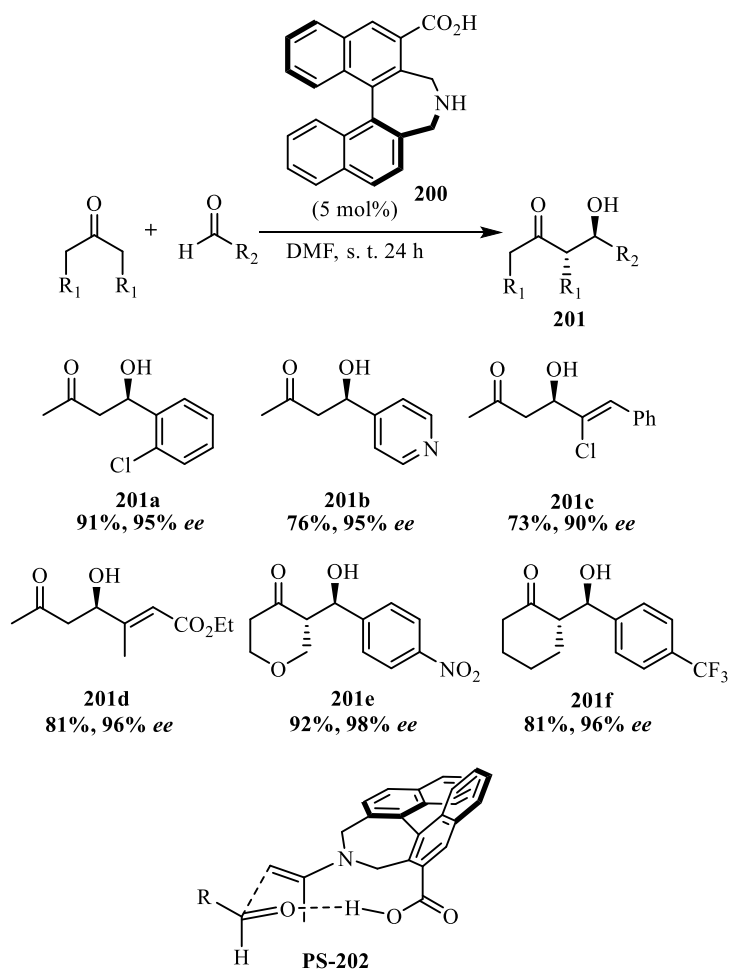
Godine 2006. Sun je objavio da su hiralni prolinski hidrazidi tipa **198** veoma efikasni katalizatori za asimetrične aldolne reakcije ketona i aromatičnih aldehida.⁸³ Upotrebom 20 mol% katalizatora **198**, uz dodatak TFA na 0 °C, elektron-deficitarni aromatični aldehidi u reakciji sa acetonom daju aldolne proizvode **199a-d** u odličnim prinosima i sa visokom enantioselektivnošću (Shema 63). Neaktivirani i elektron-bogati aromatični aldehidi daju lošije rezultate, naročito što se tiče prinosa reakcije. Kada se kao donorska komponenta koristi cikloheksanon dobijaju se pretežno *anti*-aldoli **199f**, dok ciklopentanon daje *syn*-aldolne proizvode **199e**.



Shema 63

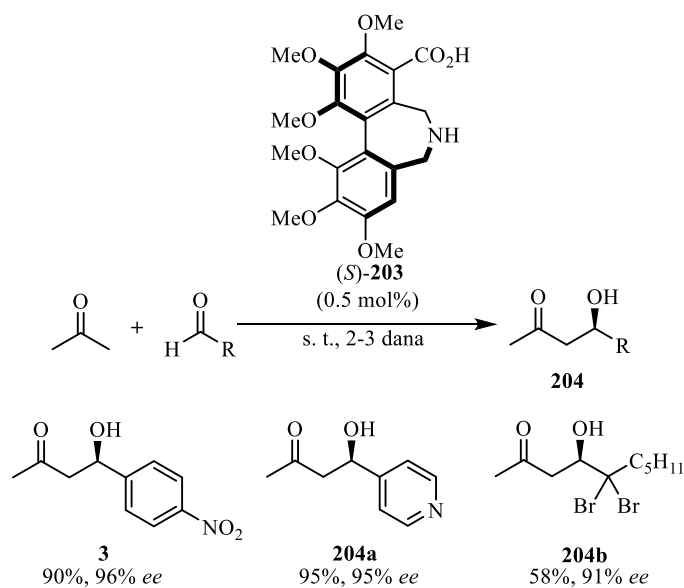
2.6.7. Binaftil- i bifenil-derivati

Maruoka je prijavio uspešnu primenu hiralnog, voluminoznog aminokiselinskog katalizatora **200** u asimetričnim aldolnim reakcijama acetona sa olefinskim, aromatičnim i heteroaromatičnim aldehydima (*Shema 64*).⁸⁴ U prisustvu 5 mol% ovog katalizatora u DMF-u dobijaju se odgovarajući aldolni proizvodi **201** u dobrim prinosima i sa odličnom enantioselektivnošću. Takođe, ovaj katalizator je korišćen i u aldolnim reakcijama cikličnih ketona sa aldehydima, pri čemu se i ove reakcije odvijaju sa odličnom diastereo- i enantioselektivnošću.⁸⁵ Stereoselektivnost reakcije se objašnjava prelaznim stanjem **PS-202**, koje je prikazano na *Shemi 64*.



Shema 64

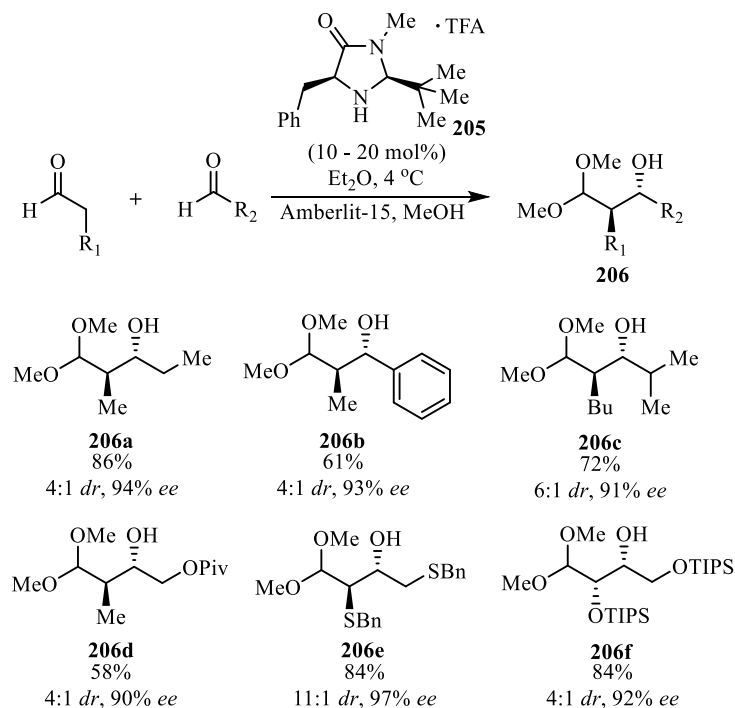
Kasnije, ista istraživačka grupa razvila je još efikasniji hiralni aminokiselinski katalizator **203**, koji u svojoj strukturi sadrži bifenilni deo i efikasno katalizuje asimetričnu aldolnu reakciju u veoma malim količinama (0,5 mol%, *Shema 65*).⁸⁶ Najbolji prinosi se dobijaju kada se reakcija izvodi u čistom acetonu, na sobnoj temperaturi. Količina katalizatora se može smanjiti na 0,1 mol%, bez uticaja na prinos i enantioselektivnost, ali je vreme reakcije duplo duže. Superiornost katalizatora **203**, u odnosu na katalizator **200**, verovatno je posledica više nukleofilnosti sekundarnog amina, usled prisustva elektron-donorskih metoksi-grupa na bifenilnom delu.



Shema 65

2.6.8. Imidazolidinoni

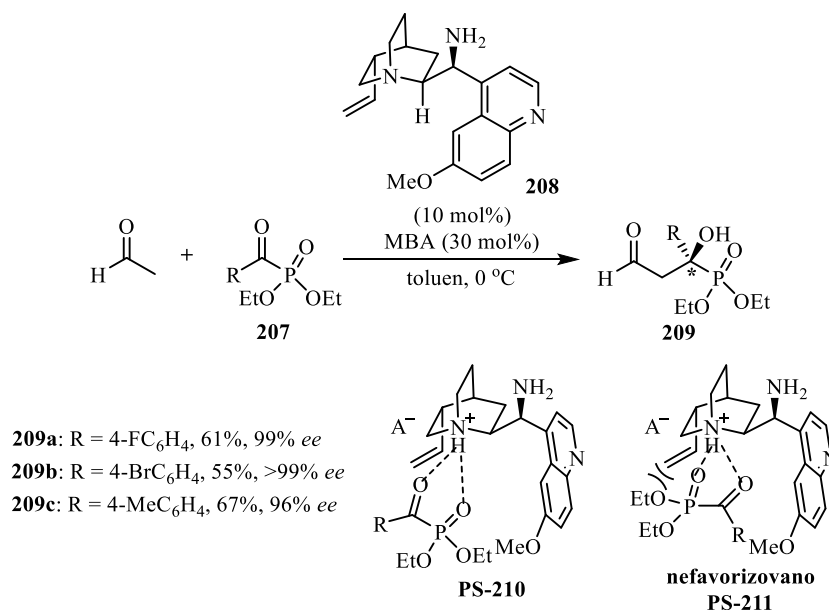
MacMillan-ova grupa je objavila prvu asimetričnu aldolnu reakciju katalizovanu imidazolidinonskim derivatom (*Shema 66*).⁸⁷ Samokondenzacije i ukrštene aldolne reakcije dva različita aldehida veoma efikasno se odvijaju u prisustvu 10 mol% (*2S,5S*)-5-benzil-2-*terc*-butilimidazolidinona **205**, pri čemu se dobijaju β-hidroksi-dimetoksiacetal **206** u dobrim prinosima, sa dobrom dijastereoselektivnošću i sa odličnom enantioselektivnošću. α-Pivaloiloksi-supstituisan aldehyd, koji je inače inertan supstrat za aldolnu reakciju katalizovanu prolinom, u ovom slučaju lako podleže aldolnoj reakciji sa propionaldehydom, pri čemu se dobija aldolni proizvod **206d** u umerenom prinosu (58%) i sa dobrom enantioselektivnošću (90% *ee*). Iznenadjuće je da se iz α-sililoksi-aldehida dobija *syn*-aldol **206f**, iako su sve ostale reakcije bile *anti*-selektivne.



Shema 66

2.7. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija Cinhona alkaloidima

Godine 2011. razvijena je prva ukrštena aldolna reakcija enolizabilnih aldehida i α -ketofosfonata **207**, katalizovana derivatom kinina **208**, za enantioselektivnu sintezu tercijarnih β -formil- α -hidroksifosfonata **209** (Shema 67).⁸⁸ Kao aditiv u ovoj reakciji upotrebljena je 4-metoksibenzoeva kiselina. Posebno su značajne reakcije α -ketofosfonata sa acetaldehidom, koji nije dobar supstrat za organokatalizovane ukrštene aldolne reakcije. Proizvodi ovih reakcija, tercijarni β -formil- α -hidroksifosfonati, su pokazali blagu anti-kancerogenu aktivnost. Kako je rendgenskom strukturnom analizom utvrđena *R*-apsolutna konfiguracija novonastalog stereocentra, predloženo je prelazno stanje **PS-210**, po kome se napad enamina odvija sa suprotne strane u odnosu na vodonično vezani α -ketofosfonat.

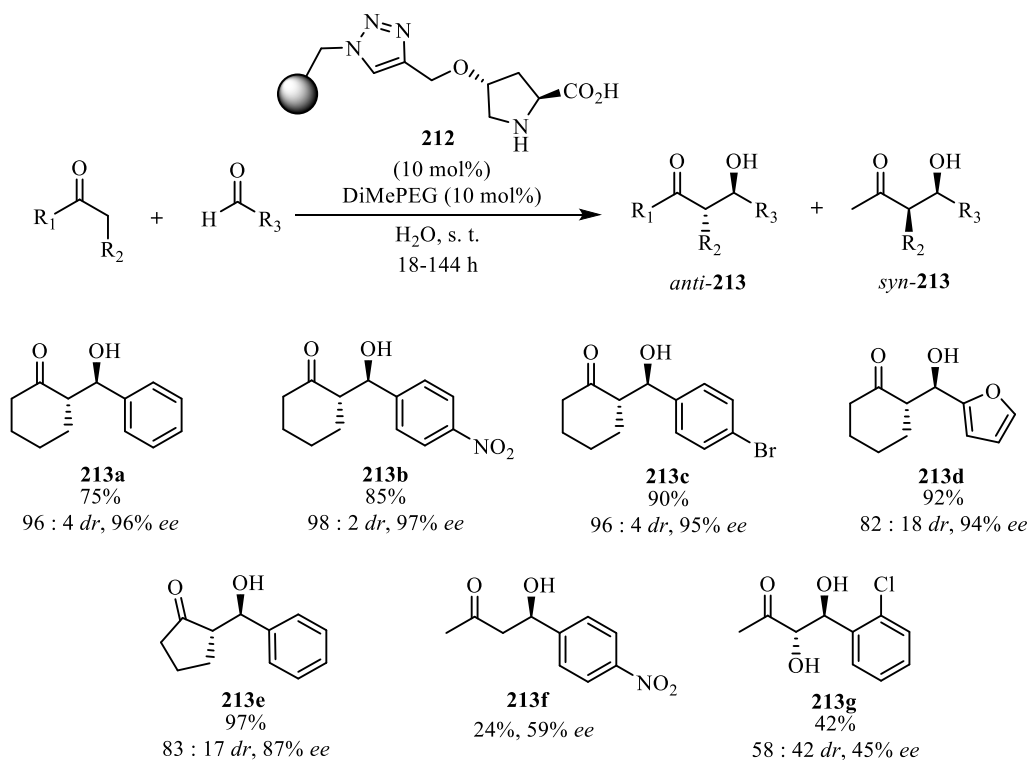


Shema 67

2.8. Asimetrična kataliza aldolnih reakcija organokatalizatorima na polimernim nosačima

Poznato je da se imobilizacijom katalizatora na polimernom nosaču pojednostavljuje prečišćavanje proizvoda reakcije, olakšava rukovanje i ponovna upotreba katalizatora, što je naročito važno za one katalizatore koji se teško sintetišu. Shodno tome, proteklih godina istraživana je mogućnost primene organokatalizatora imobilisanih na polimeru u asimetričnim aldolnim reakcijama.⁸⁹ Kao pogodan derivat prolina koji se vezuje za inertni nosač često se koristi komercijalno dostupan *trans*-4-hidroksi-L-prolin. Njegovim vezivanjem za polistirenski tip polimera dobijen je katalizator **212**, koji je primenjen za izvođenje asimetrične aldolne reakcije u vodenoj sredini (Shema 68).^{89e} Sa 10 mol% katalizatora **212** dobijaju se *anti*-aldolni proizvodi **213** u dobrom prinosu, sa visokom dijastereo- i enantioselektivnošću (prinos do 97%, *anti/syn* do 98:2, do 97% *ee*). Dodatak malih količina, u vodi rastvornog, DiMePEG-a pokazao se koristan za poboljšanje prinosa i skraćenje reakcionih vremena reakcija. I elektron-deficitarni i elektron-bogati aromatični aldehidi su korišćeni kao akceptori u ovoj reakciji, pri čemu elektron-bogati aromatični aldehidi daju приметно niže prinose,

uz očuvanje nivoa diastereo- i enantioselektivnosti. Primećeno je da selektivnost u ovoj reakciji opada kada se aciklični ketoni koriste kao donori. Smatra se da se reakcija odvija na granici između hidrofobnog polimera i vodene faze. Bitno je napomenuti da se ovi katalizatori ne mogu reciklirati beskonačno, jer sa svakim recikliranjem u izvesnoj meri opada aktivnost katalizatora, što rezultuje nižim prinosima reakcija, dok selektivnost ostaje nepromenjena.



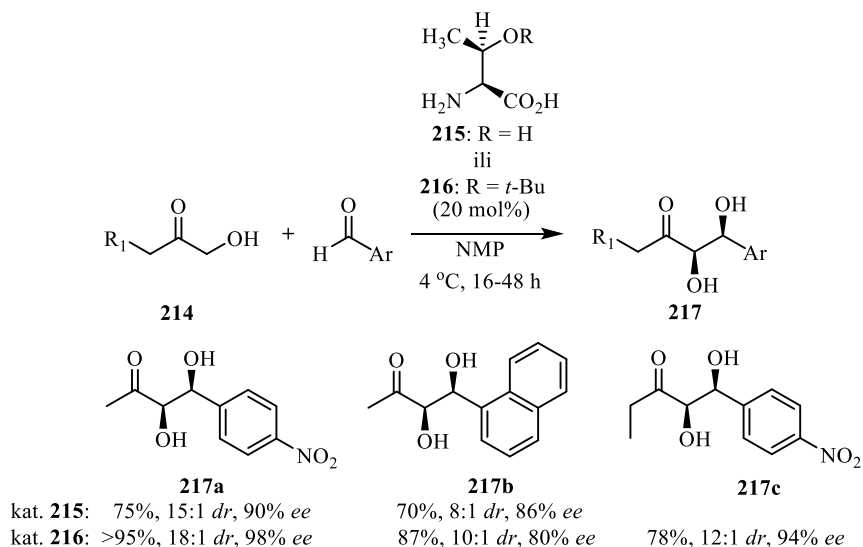
Shema 68

2.9. Asimetrična *syn*-selektivna aldolna adicija

Većina do sada publikovanih organokatalizovanih asimetričnih aldolnih reakcija kao glavne proizvode daje *anti*-aldole, bez obzira na prirodu donorske komponente. Do 2007. godine nije bila objavljena visoko *syn*-selektivna aldolna reakcija, već je samo u par izuzetaka kao glavni proizvod dobijen *syn*-aldol.^{65,83,87,90}

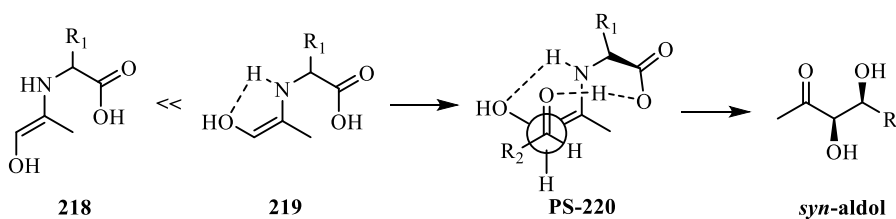
Barbas je objavio *syn*-selektivnu aldolnu reakciju između α -hidroksiketona **214** i aromatičnih aldehida, koja je katalizovana (*S*)-treoninom **215**, ili njegovim derivatom

(*S*)-*O*-*tert*-butil-treoninom **216** (*Shema 69*).^{58b} Kada se reakcije izvode u NMP-u sa 20 mol% katalizatora na 4 °C, dobijaju se *syn*-dioli tipa **217** u dobrim prinosima, sa dobrom dijastereo- i enantioselektivnošću (*syn/anti* ≤ 18:1, do 98% *ee*).



Shema 69

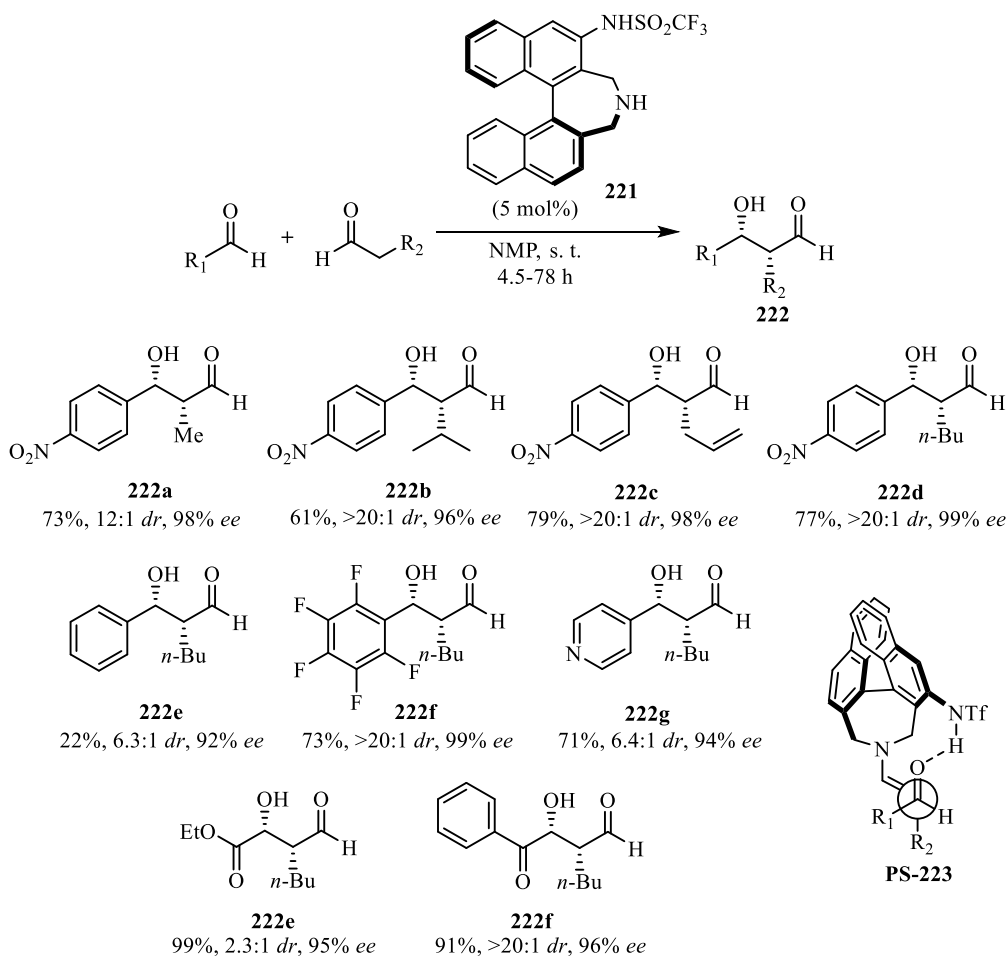
Smatra se da se *syn*-selektivnost može objasniti prelaznim stanjem **PS-220**, u kome je prilaz akceptorske komponente (*Z*)-enaminu **219** dirigovan vodoničnom vezom (*Shema 70*). Formiranje (*Z*)-enaminskog intermedijera je preferirano zbog vodoničnog vezivanja kiseonika iz hidroksi grupe sa aminskim vodonikom.



Shema 70

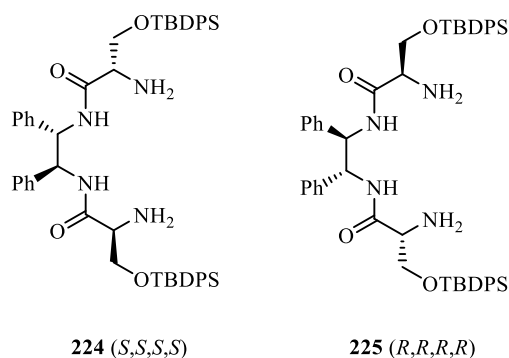
Iako *Barbas*-ov rad o *syn*-aldolnim reakcijama daje odličnu dijastereo- i enantioselektivnost, ova reakcija je ograničena na α -hidroksiketone kao donore i aromatične aldehide kao akceptore, što ostavlja prostor za dalji razvoj asimetrične *syn*-selektivne aldolne reakcije.⁹¹

Maruoka je značajno poboljšao *syn*-selektivnu aldolnu reakciju, u smislu raznovrsnosti supstrata koji se koriste u ovim reakcijama. On je razvio visoko *syn*-selektivnu ukrštenu aldolnu reakciju između dva različita aldehida, katalizovanu hiralnim amino-sulfonamidom (*S*)-**221** (*Shema 71*).⁹² Koristeći 5 mol% ovog katalizatora, dobijeni su aldolni proizvodi **222** u dobrim prinosima, uz diastereoselektivnost do 20:1 i odličnu enantioselektivnost (92-99% *ee*) u svim slučajevima. *Syn*-selektivnost je objašnjena prelaznim stanjem **PS-223**, u kome *syn*-enaminski intermedijer vodoničnom vezom aktivira akceptorski aldehyd.



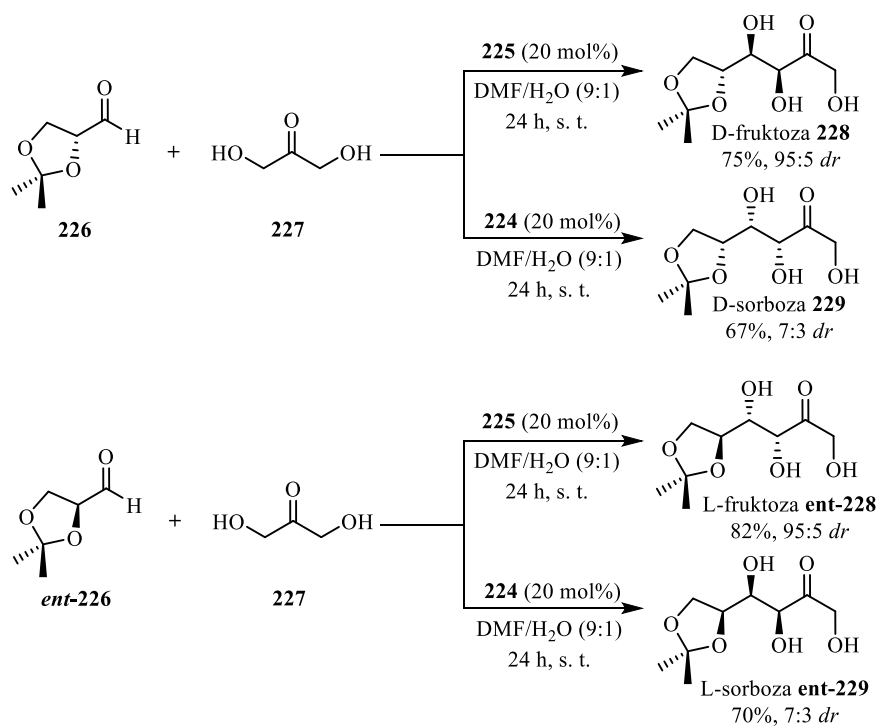
Shema 71

Mlynarski je 2013. godine objavio rad u kome je prikazao kako *bis*(serinamidni)-derivati **224** i **225** (*Shema 72*) pokazuju izuzetnu aktivnost i stereoselektivnost u asimetričnim *syn*-selektivnim aldolnim reakcijama.⁹³



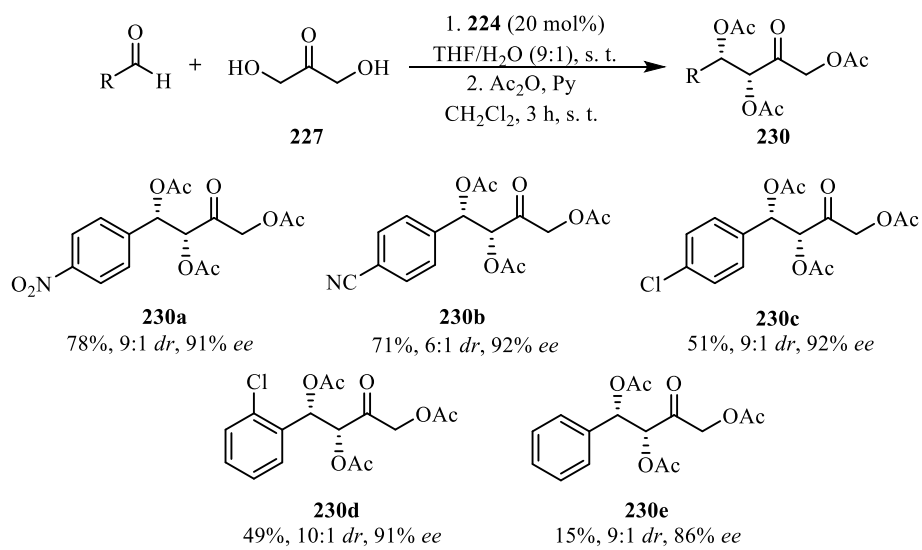
Shema 72

Ovi *bis*-amidi katalizuju aldolnu reakciju veoma efikasno i tom prilikom nastaju samo *syn*-aldolni proizvodi.⁹⁴ Među prvim eksperimentima ispitana je reakcija između (*R*)-gliceraldehida **226** i nezaštićenog dihidroksiacetona **227** sa 20 mol% katalizatora **224**, koja je kao proizvod dala zaštićenu D-sorbozu **229** u dobrom prinosu i sa odnosom dijastereoizomera *syn/anti* = 7:3 (*Shema 73*). Kada je kao katalizator korišćen enantiomer **225** dobijena je zaštićena D-fruktoza **228**, takođe u dobrom prinosu i sa visokom stereoselektivnošću (9:1). Kako su otkriveni efikasni enantiomerni katalizatori, ispitane su i reakcije sa (*S*)-gliceraldehidom, pri čemu se sa katalizatorom **225** dobija L-fruktoza **ent-228**, dok se sa **224** dobija L-sorboza **ent-229**. Ova reakcija je jako značajna, jer omogućava sintezu zaštićenih neprirodnih L-ugljenih hidrata, koji se inače dobijaju enzimskim reakcijama.



Shema 73

Ova istraživačka grupa je ispitala i enantioselektivnu organokatalizovanu *syn*-selektivnu aldolnu reakciju nezaštićenog dihidroksiacetona **227** sa ahiralnim aldehydima. Reakcije su izvedene u kombinaciji rastvarača THF/voda (9:1), u prisustvu 20 mol% katalizatora **224**. Iz praktičnih razloga, proizvodi ovih reakcija (trioli) su peracetilovani (Shema 74). Peracetilovani *syn*-aldoli **230a-c** dobijeni su u umerenim do dobrim prinosima i sa odličnom diastereo- i enantioselektivnošću. Primećeno je da aktivirani aromatični aldehidi daju bolje rezultate.



Shema 74

3. Naši radovi

U reakcijama organokatalizovane adicije na hiralne aldehide javlja se fenomen dvostruke asimetrične sinteze. Kada je reč o aldolizacijama koje su katalizovane prolinom, postoji neusaglašenost literaturnih podataka po pitanju mogućnosti efikasne stereokontrole reagensom, u slučaju neusklađene selektivnosti. Stoga smo sebi postavili za cilj da detaljnije ispitamo ovu problematiku i utvrdimo pod kojim uslovima se može izvršiti sintetički korisna aldolizacija uz dvostruku asimetričnu indukciju.

3.1. Asimetrična indukcija u aldolnoj reakciji katalizovanoj prolinom

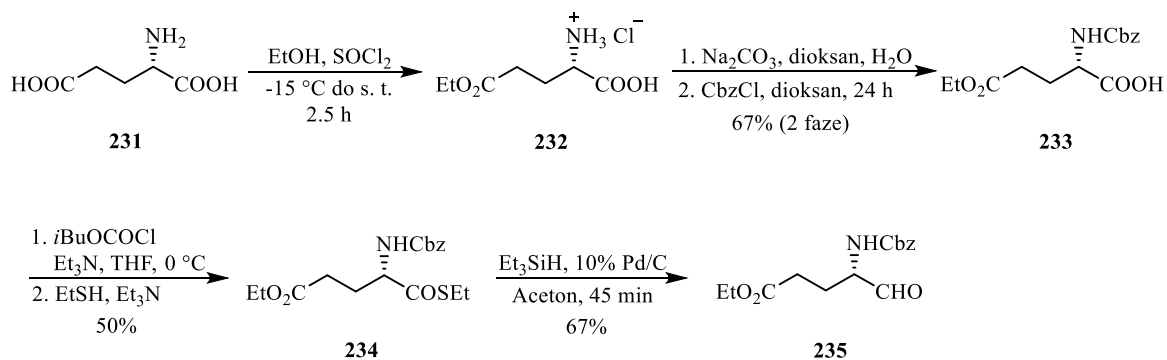
Godine 2005. *Enders* i *Gronchal* su objavili asimetričnu adiciju dioksanona na različite aldehidne akceptore katalizovanu prolinom, pri čemu se dobijaju *anti*-aldoli sa izuzetno visokom diastereo- i enantioselektivnošću.^{29a} Kada su kao akceptor koristili ciklični hiralni α -supstituisani aldehid (*Garner*-ov aldehid), primetili su da (*S*)-aldehid i (*S*)-prolin kao katalizator predstavljaju usklađeni par (visoka diastereoselektivnost), dok u reakciji (*R*)-prolina sa (*S*)-aldehidom aldolni adukt nastaje u niskom prinosu (manje od 10%). Iste godine, *Cordova* je sa saradnicima objavio rezultate enantioselektivne aldolne reakcije dioksanona i (*R*)-gliceraldehida i u zavisnosti od toga koji je katalizator korišćen, (*S*)- ili (*R*)-prolin, kao glavni proizvodi dobijeni su odgovarajući *anti*-aldoli u dobrim prinosima, što ukazuje na reakciju kontrolisanu reagensom.³³ Slične rezultate su nešto kasnije publikovale i istraživačke grupe *Calderon*-a³⁴ i *Jarosz*-a.³⁶ Godine 2008. *Calderon* je u saradnji sa *Houk*-om objavio dvostruku asimetričnu indukciju aldolnih reakcija sa hiralnim α -azido-aldehidima katalizovanih prolinom.³⁵ Po njima, hiralni (*R*)-azido-aldehid i (*S*)-prolin predstavljaju usklađeni reakcioni par, dok promena apsolutne konfiguracije jedne od hiralnih komponenata drastično snižava prinos aldolnog adukta, odnosno rezultira izraženom neusklađenošću diastereofacijalne preferencije reaktanata.

Neusaglašenost publikovanih rezultata vezanih za dvostruku asimetričnu indukciju u ovim reakcijama, navela nas je da detaljnije ispitamo datu reakciju, uz korišćenje različitih hiralnih cikličnih i acikličnih α -supstituisanih aldehida kao akceptora. Naime, naša pretpostavka je bila da je visoku diastereoselektivnost moguće ostvariti u reakciji sa acikličnim aldehidima, gde bi stereohemijski ishod reakcije bio u potpunosti kontrolisan diastereofacijalnom preferencijom organokatalizatora.

3.1.1. Sinteze hiralnih α -supstituisanih aldehida

Da bismo detaljnije istražili dvostruku asimetričnu indukciju u aldolnim reakcijama između dioksanona **65** i hiralnih α -supstituisanih aldehida katalizovanih prolinom, neophodno je bilo sintetisati raznovrsne aciklične i ciklične aldehide sa hetero- (*N*, *O* ili *S*) atomom, kao i sa ugljenikovim atomom u α -položaju. Po svojoj strukturi, ovi aldehidi predstavljaju modele akceptora koji se obično koriste u sintezi. Rezultati studije sa ovim model-jedinjenjima trebalo bi da omoguće predviđanje stereochemijskog ishoda aldolizacija u konkretnim sintetičkim problemima.

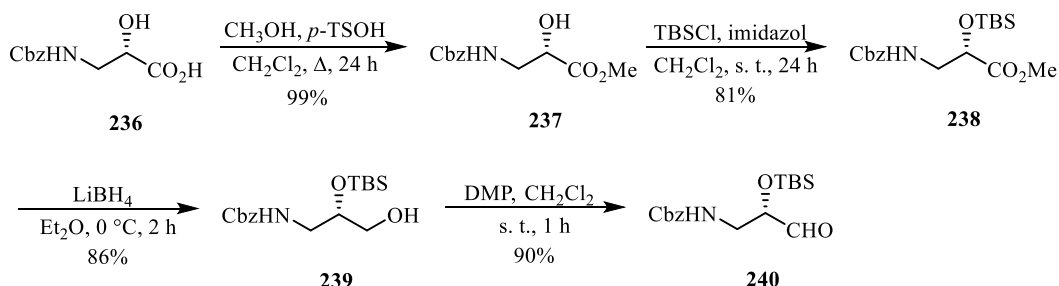
Polazeći od (*S*)-glutaminske kiseline **231**, prvo smo sintetisali hiralni α -amino aldehyd **235**, u četiri koraka (*Shema 75*), po ranije opisanoj proceduri za sintezu *N-terc*-butoksikarbonil (Boc) zaštićenog aldehida.⁹⁵ γ -Karboksilna kiselina je najpre prevedena u etil-estar **232**, a zatim je amino grupa zaštićena pomoću karbobenziloksi- (Cbz) grupe u baznim uslovima i dobijen je karbamat **233**. Druga karboksilna grupa je prevedena u tioestar **234**, preko *in situ* nagrađenog mešovitog anhidrida, a zatim je tioestar **234** hidrogenolizom transformisan u hiralni aldehyd **235**, bez gubitka stereochemijske informacije na veoma epimerizabilnom hiralnom centru.



Shema 75

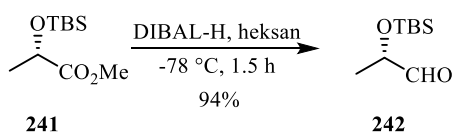
Sledeći primer aldehida koji smo sintetisali u α -položaju ima *O*-atom zaštićen *terc*-butidimetilsilil- (TBS) grupom (*Shema 76*). Ovaj aldehyd **240** je dobijen iz Cbz-zaštićenog (*S*)-izoserina **236**, koji je u kiselo-katalizovanim uslovima preveden u metil-estar **237**. Zaštitom slobodne OH grupe u obliku TBS-etra, dobijeno je jedinjenje **238**, koje je zatim redukcijom pomoću litijum-borhidrida prevedeno u alkohol **239**.

Njegovom oksidacijom pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana dobijen je optički aktivan α -oksialdehid **240**, koji je korišćen kao supstrat za aldolnu adiciju katalizovanu prolinom.



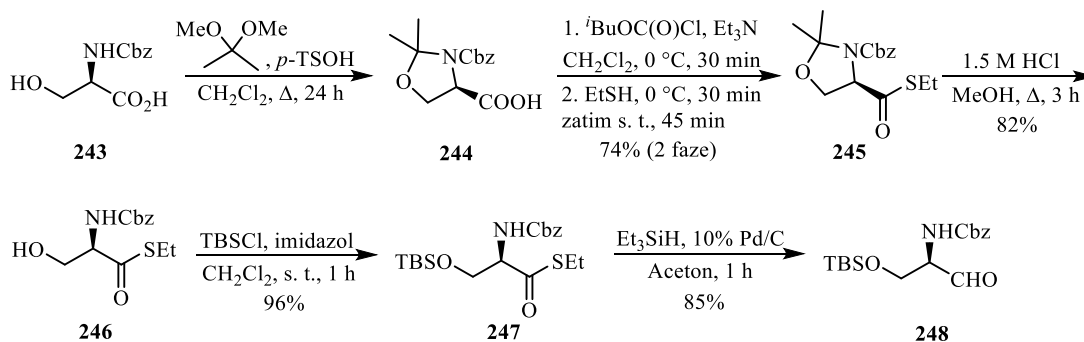
Shema 76

Sledeći primer - hiralni aldehid **242**⁹⁶ je dobijen redukcijom derivata komercijalno dostupne i optički čiste (*S*)-mlečne kiseline **241** (Shema 77).



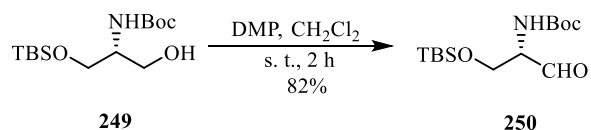
Shema 77

Sintetisani su i α -aminoaldehidi **248** i **250**, koji u β -položaju imaju *O*-atom, a amino grupa je zaštićena u obliku karbamata (Cbz, odnosno Boc) (Shema 78 i 79). Ovi aldehidi su dobijeni iz serina i mogu se posmatrati kao aciklični pandani *Garner*-ovog aldehida. Aldehid **248** dobijen je iz komercijalnog i optički čistog derivata (*R*)-serina **243** u 5 koraka.



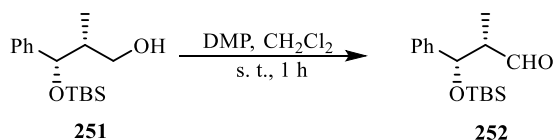
Shema 78

Kada je umesto Cbz-grupe korišćena Boc-zaštitna grupa, aldehid **250** je dobijen iz optički čistog derivata (*S*)-serina **249** (*Shema 79*).⁹⁷



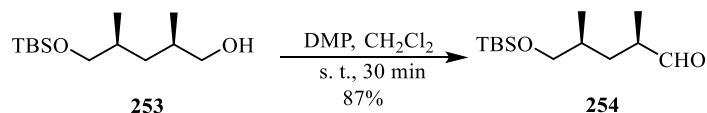
Shema 79

Kao što je već spomenuto, pored hiranih α -oksi- i α -amino-aldehida, hteli smo da ispitamo i adiciju na hiralne α -metil-aldehide, koji ne sadrže heteroatom u α -položaju, kao što je aldehid **252** (*Shema 80*). Ovaj hiralni aldehid ima u β -položaju *O*-atom zaštićen u vidu TBS-etra. Aldehid **252** je dobijen iz optički čistog alkohola **251**⁹⁸ oksidacijom pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana.



Shema 80

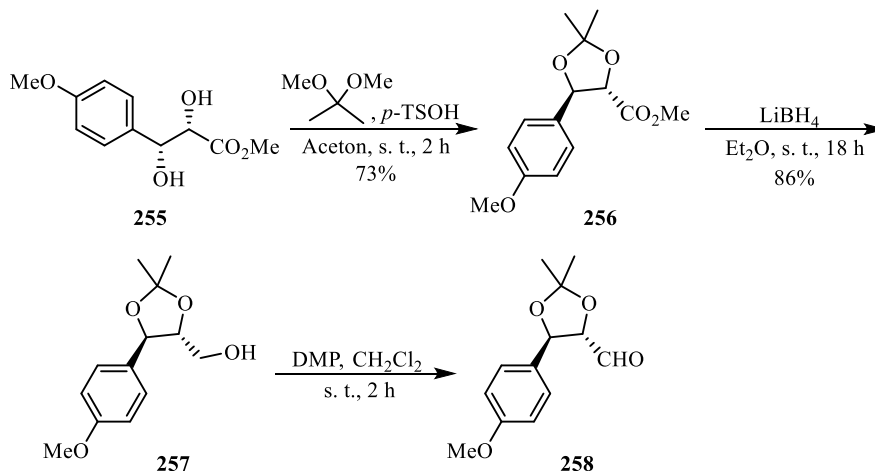
Još jedan optički aktivan aldehid α -metil grupom je i aldehid **254** (*Shema 81*). Ovaj hiralni aldehid **254** ne sadrži heteroatom u β -položaju, ali na udaljenom δ -položaju ima *O*-atom zaštićen u vidu TBS-silil-etra i korišćen je u sintezama marinskih prirodnih proizvoda, koji u svojoj strukturi imaju polideoksi-polipropionatni ostatak.⁹⁹ Veliki broj ovih prirodnih proizvoda su antibiotici i anti-kancer agensi. Aldehid **254**¹⁰⁰ je dobijen iz optički čistog alkohola **253** pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana.



Shema 81

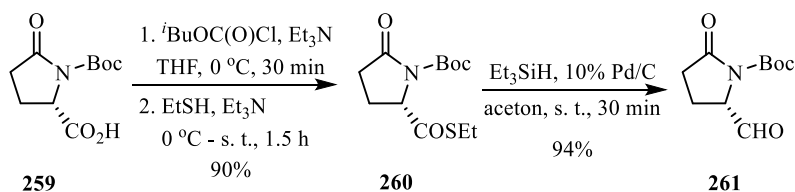
Kao primere hiranih cikličnih α -supstuisanih aldehida uzeli smo α -oksi-aldehid **258** i α -amino-aldehid **261**. Ciklični hiralni α -oksi-aldehid **258** je dobijen u tri koraka iz optički čistog diola **255**¹⁰¹ (*Shema 82*). Diol **255** je zaštićen u kiselo-

katalizovanim uslovima u obliku acetala, a nakon toga estarska grupa acetala **256** je redukovana pomoću litijum-borhidrida do primarnog alkohola **257**. Nakon toga, alkohol **257** je oksidovan do ciljnog aldehida **258** pomoću *Dess-Martin*-ovog perjodinana.



Shema 82

Ciklični α -amino-aldehid **261** dobijen je iz poznatog derivata (*S*)-piroglutaminske kiseline **259** (Shema 83).¹⁰² *N*-Boc zaštićeni piroglutaminski aldehid **261**¹⁰³ dobijen je u dva koraka iz kiseline **259**. Kiselina **259** je prvo prevedena u tioestar **260**, a zatim je hidrogenolizom, u prisustvu paladijuma na uglju i trietilsilana, dobijen optički aktivan aldehid **261**.

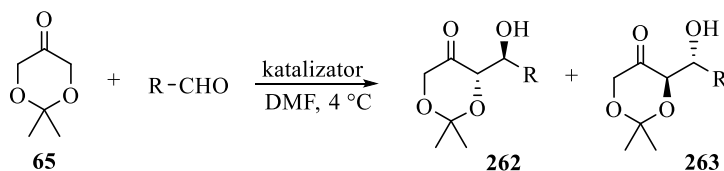


Shema 83

3.1.2. Aldolna adicija 2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-ona na α -hiralne aldehide katalizovana prolinom

Asimetrične aldolne reakcije dioksanona **65** i hiralnih α -supstituisanih aldehida katalizovane (*R*)- i (*S*)-prolinom, urađene su u DMF-u kao rastvaraču sa 30 mol% katalizatora, na temperaturi od $4\text{ }^\circ\text{C}$ (Tabela 3). Kao što je prikazano u Tabeli 3, ispitani

su različiti aciklični i ciklični hiralni α -supstituisani aldehidi, koji imaju heteroatom (*N*, *O* ili *S*) ili atom ugljenika u α -položaju. U uslovima u kojima se reakcija izvodi, dolazi u manjoj meri i do samokondenzacije dioksanona, pa je ovaj reaktant korišćen u višku.



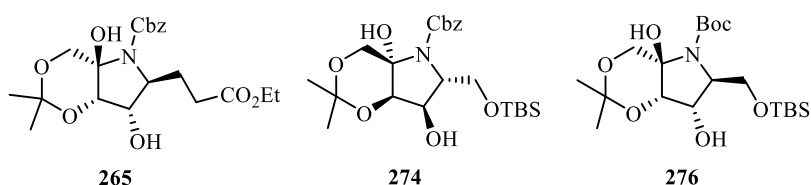
primer	R-grupa	katalizator	reakciono vreme	prinos (%) ^[a]	glavni proizvod	<i>anti/anti</i> ^[b] 262/263
1 ^[c]	 235	<i>S</i>	12 h	70	264→265 ^[d]	6/1
		<i>R</i>	12 h	77	266	1/10
2	 240	<i>S</i>	48 h	53	267	12/1
		<i>R</i>	48 h	57	268→269 ^[d]	1/13
3	 242	<i>S</i>	48 h	47	270	10/1
		<i>R</i>	48 h	45	271	1/10
4	 248	<i>S</i>	48 h	55	272	10/1
		<i>R</i>	48 h	55	273→274 ^[d]	1/7
5	 250	<i>S</i>	48 h	70	275→276 ^[d]	3/1
		<i>R</i>	48 h	72	277	1/4
6	 252	<i>S</i>	7 dana	50	278 ^[h]	7/1 ^[e]
		<i>R</i>	7 dana	55	279	0/10
7	 254	<i>S</i>	8 dana	57	280 ^[h]	7/1
		<i>R</i>	8 dana	50	281 ^[h]	1/2
8	 258	<i>S</i>	48 h	50	282	5/2 ^[f]
		<i>R</i>	48 h	52	283	6/100 ^[g]
9	 261	<i>S</i>	48 h	50	284 ^[h]	25/1
		<i>R</i>	48 h	38	285	n. o. ^[i]

[a] Ukupni prinos za izolovane aldeole. [b] Određen pomoću ¹H NMR sirove reakcione smese. [c] Reakcija izvedena sa 20 mol % katalizatora, na sobnoj temperaturi. [d] Aldolni proizvod u obliku cikličnog hemiaminala (Slika 8). [e] *Syn* aldol dobijen u prinosu od 21%. [f] *Syn* aldol dobijen u prinosu od 7%. [g] *Syn* aldol dobijen u tragovima. [h] Smesa *anti* aldola koja ne može da se odvoji hromatografijom na koloni. [i] n. o. = nije određen.

Tabela 3

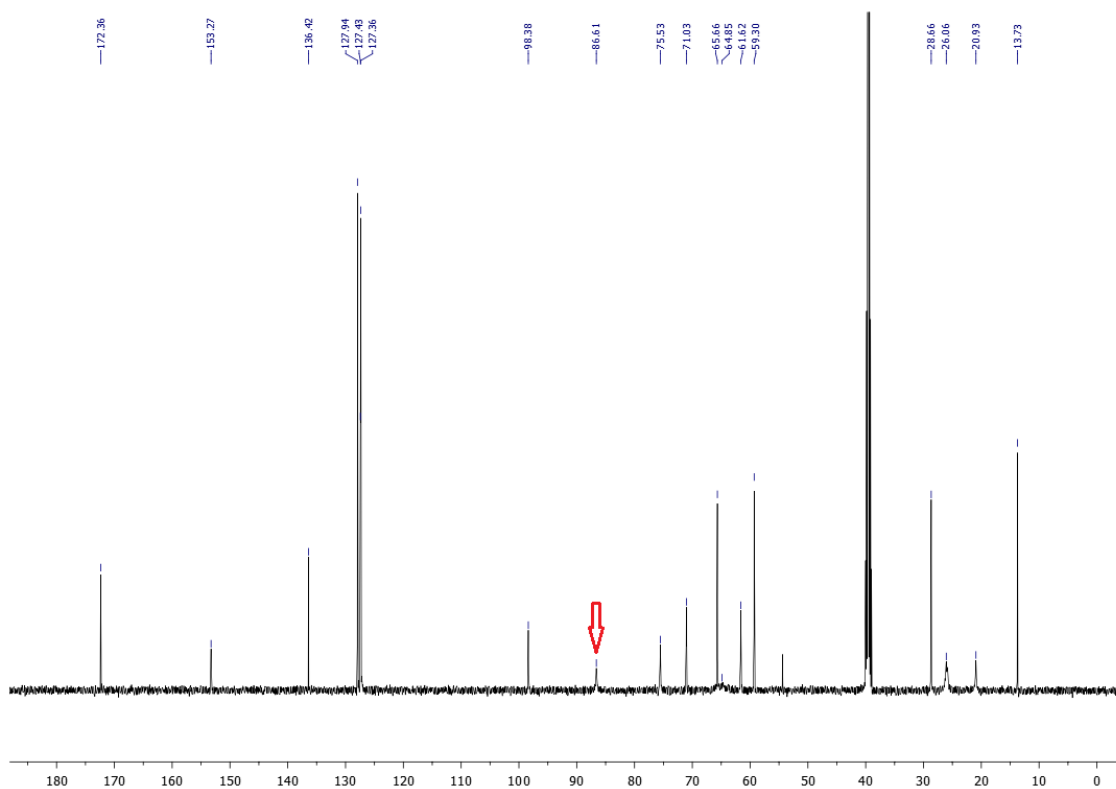
Kao što je izneto u Opštem delu, u radovima različitih istraživačkih grupa pokazano je da su aldolne adicije katalizovane prolinom *anti*-selektivne,¹⁰⁴ što se objašnjava formiranjem intermolekulske vodonične veze između enaminskog intermedijera i aldehida.^{14c,15,57} Sporedni proizvodi ovih *anti*-selektivnih aldolnih reakcija bi trebalo da budu *syn*-aldoli, što je predviđeno na osnovu kompjuterskih proračuna od strane Houk-a i saradnika.^{15,35} Iz Tabele 3 se može videti da su u svim primerima (sa jednim izuzetkom), kao proizvodi izolovane smese dva *anti*-aldola (45-77%). Nastajanje manjih količina *syn*-aldola je primećeno samo u nekoliko primera sa neusklađenom selektivnošću.

U primerima broj 1, 4 i 5 prikazana je aldolna adicija dioksanona **65** na α -aminoaldehyde **235**, **248** i **250**, pri čemu se dobijaju diastereoizomerni *anti*-aldoli **264**, **272**, **275** i **266**, **273**, **277** (respektivno). Kao posledica uvođenja voluminoznije Boc zaštitne grupe na azot (primer 5) u α -položaj aldehida (umesto Cbz-grupe, primer 4), diastereoselektivnost reakcije se snižava i kod usklađene, kao i kod neusklađene kombinacije hiranih reaktanata. Zanimljivo je da kod aldola sa 3,5-*syn* odnosom supstituenata dolazi do ciklizacije: jedinjenja **265**, **274** i **276** nisu izolovana kao aldoli već u obliku petočlanih cikličnih hemiaminala, što je zbog razlike u polarnosti ovih jedinjenja značajno olakšalo hromatografsko prečišćavanje (Slika 4).



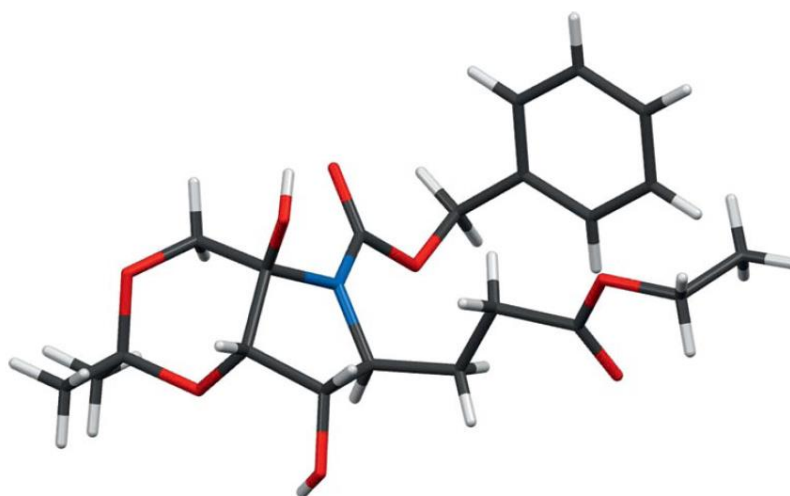
Slika 4

Na osnovu analize ¹³C NMR spektra zaključili smo da nedostaje pik na odgovarajućem hemijskom pomeranju za karbonilnu grupu, a da u spektru postoji signal koji se nalazi na hemijskom pomeranju od $\delta = 86,6$ ppm i odgovara kvaternom hemiaminalnom ugljenikovom atomu (Slika 5).



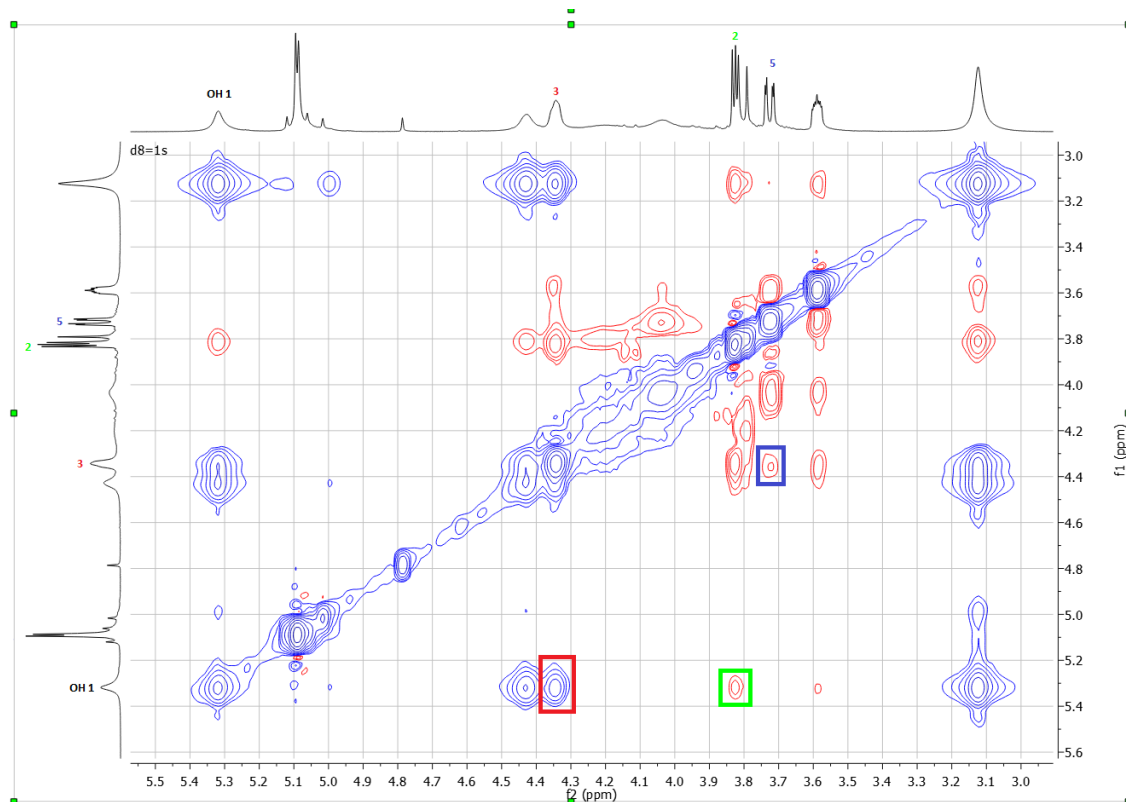
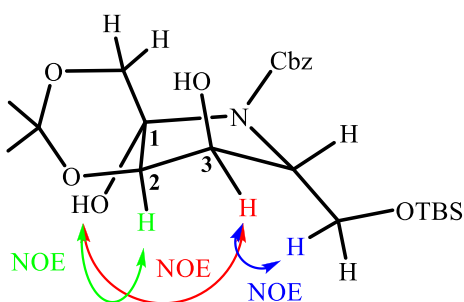
Slika 5

Kako je pirolidinski derivat **265** čvrsta, kristalna supstanca, stereochemija na tri novoformirana uzastopna stereocentra (ugljenikovi atomi C-2, C-3, C-4) potvrđena je rendgenskom strukturnom analizom monokristala (*Slika 6*). Stereochemija na ugljenikovom atomu C-5 definisana je u polaznoj hiralnoj (*S*)-glutaminskoj kiselini, što nam je omogućilo da utvrdimo apsolutne konfiguracije novonastalih stereocentara.



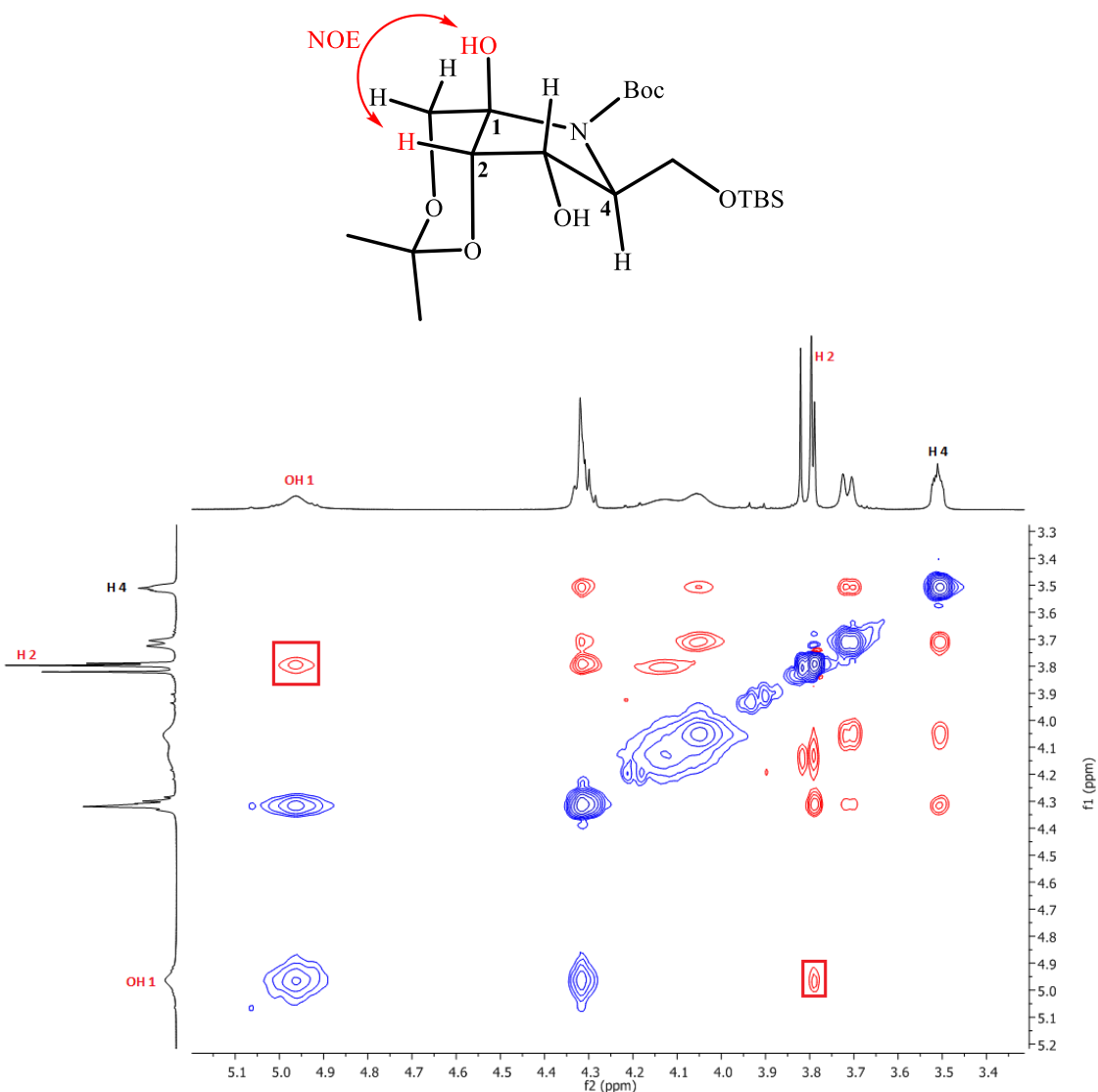
Slika 6

Relativna stereochemija novoformiranih stereocentara u jedinjenjima **274** i **276** određena je NOESY eksperimentima (Slika 7 i 8). Iz NOESY spektra hemiaminala **274** vidi se korelacija OH-grupe sa vodonikovim atomom sa C-2 atoma (*zelena NOE korelacija*) i sa vodonikovim atomom sa C-3 (*crvena NOE korelacija*). Takođe, vodonikov atom sa C-3 pokazuje korelaciju i sa vodonikovim atomom sa C-5. Postojanje ovih korelacija direktno ukazuje na to da se OH-grupa sa C-1 i vodonikovi atomi sa C-2, C-3 i C-5 nalaze sa iste strane pirolidinskog prstena (Slika 7).



Slika 7

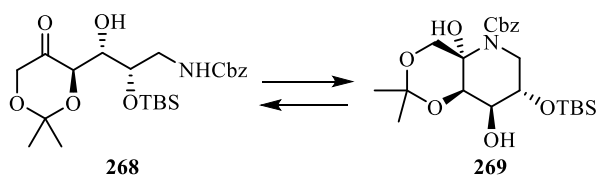
Kod hemiaminala **276**, u NOESY spektru se vidi korelacija OH-grupe sa C-1 sa vodikovim atomom sa C-2 (*crvena NOE korelacija*). Postojanje ove korelacije, kao i nepostojanje korelacije između vodikovih atoma na C-2 i C-4 (koji potiče iz (*S*)-serina), direktno ukazuje na to da se OH-grupa i vodikov atom sa C-2 nalaze sa iste strane, dok se vodikov atom na C-4 nalazi sa suprotne strane pirolidinskog prstena (*Slika 8*).



Slika 8

Primerima 2 i 3, prikazane su aldolne adicije dioksanona na aciklične α -oksi-aldehide, pri čemu se dobijaju dijastereoizomerni *anti*-aldoli **267** i **270**, i **268** i **271** (respektivno). Slično gore navedenom opažanju, aldehid **240** sa β -NH supstutuentom

(primer 2) u reakciji sa dioksanonom **65** daje odgovarajući šestočlani ciklični hemiaminal **269** (Shema 84).



Shema 84

Međutim, ovo jedinjenje u rastvoru postoji kao ravnotežna smesa dva oblika - aldola **268** i hemiaminala **269**, zbog čega NOESY spektar ove smeše ne daje dovoljno podataka za određivanje stereochemije novonastalog hemiaminalnog stereocentra. Stoga je, stereochemija jedinjenja **269** određena po analogiji sa već opisanim hemiaminalima **265**, **274** i **276**, a indirektno je potvrđena i sintezom iminošećera, 1-deoksi-galaktonodžirimicina, koja je urađena upravo iz ove smese aldolnog i hemiaminalnog oblika (o čemu će biti reči u narednom poglavlju).

Dijastereoselektivnost u reakcijama sa acikličnim α -oksi- i α -amino-aldehidima (primeri 1-5) je dobra, bez obzira na to koji se enantiomer prolina koristi kao katalizator. Stereochemijski ishod aldolnih adicija na ove aciklične akceptore je pod kontrolom hiralnog katalizatora - dijastereoizomerni aldoli su izolovani u sličnim prinosima, bez obzira na to da li je u pitanju usklađen ili neusklađen par.

Primeri 6 i 7 prikazuju asimetrične aldolne reakcije hirálnih, α -metil-supstituisanih aldehida sa dioksanonom. Kod ovih akceptora može se primetiti da su reakcije znatno sporije, ali je dijastereoselektivnost dobra. Primer 6 ukazuje da su u ovim slučajevima izraženije razlike između usklađene i neusklađene kombinacije reaktanata, naročito kod sterno zahtevne TBSO-grupe u β -položaju aldehida **252** (neusklađena selektivnost sa (*S*)-prolinom dala je smesu dva *anti* i jednog *syn* aldola u odnosu 7:1:6).

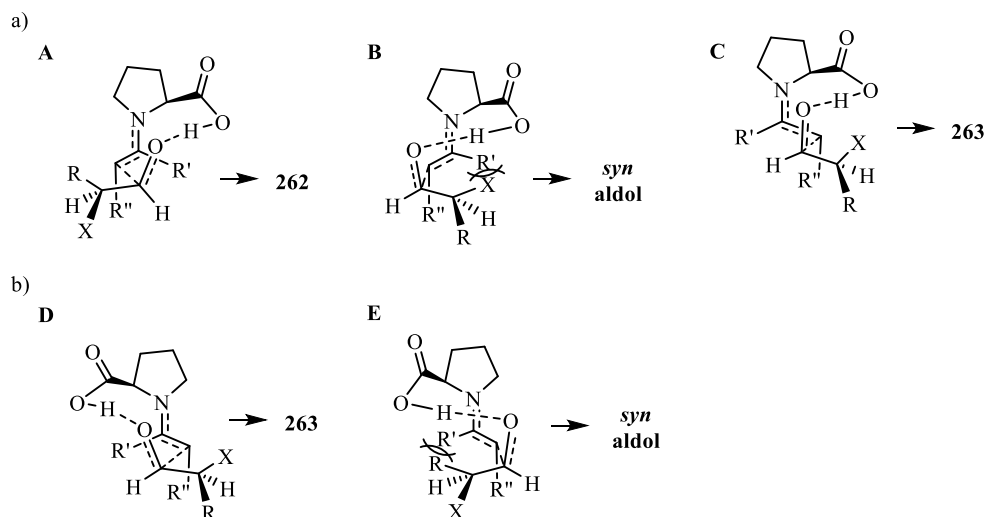
Primer 8 prikazuje kako je ciklični hiralni α -oksi aldehyd **258** reagovao sa dioksanonom. Stepén dijastereoselektivnosti ove reakcije u velikoj meri zavisi od toga da li je upotrebljen usklađen, ili neusklađen par reagens/supstrat. Kombinacija (*S*)-

aldehida i (*R*)-prolina u ovoj reakciji predstavlja usklađeni par i očekivani *anti*-aldol **283** selektivno nastaje, dok diastereoselektivnost kod neusklađenog para nije zadovoljavajuća jer je dobijena smeša tri diastereoizomera. Nasuprot tome, primerom broj 9 pokazano je kako ciklični (*S*)- α -amino-aldehid **261** predstavlja usklađeni par sa (*S*)-prolinom, dok je neusklađena kombinacija (*S*)-aldehida **261** i (*R*)-katalizatora dala kompleksnu smesu diastereoizomera. Ovaj naš rezultat je u skladu sa radom *Enders*-a.^{29a}

Pokušano je da se reakcija izvede i sa hiralnim α -tio-aldehidima, ali nisu dobijeni zadovoljavajući rezultati. Iako su reakcije bile brze i konverzije aldehida potpune, dobijena je kompleksna smesa proizvoda koja je bila izuzetno teška za prečišćavanje i karakterizaciju, zbog nestabilnosti dobijenih aldola, koji su se raspadali tokom obrade i prečišćavanja.

Na osnovu dobijenih rezultata, može se izvesti zaključak da se ciklični i aciklični aldehidi različito ponašaju u uslovima dvostruke asimetrične indukcije. Kod asimetričnih aldolnih reakcija dioksanona **65** sa acikličnim hiralnim α -oksi- i α -amino-aldehidima katalizovanih prolinom, stereoselektivnost je kontrolisana reagensom, kako kod usklađenih, tako i kod neusklađenih kombinacija reaktanata. Nasuprot tome, sa cikličnim aldehidima ishod reakcije je teže predvidiv, a u primerima neusklađene selektivnosti diastereoselektivnost nije zadovoljavajuća.

Ovi naši rezultati mogu se objasniti predloženim prelaznim stanjima za aldolnu adiciju katalizovanu (*S*)- i (*R*)-prolinom, baziranim na *Houk-List*-ovom modelu (*Shema* 85).^{15,57}



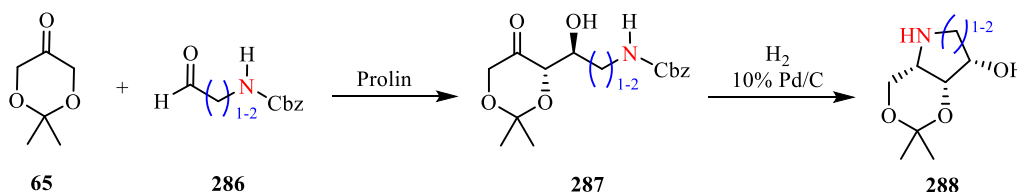
Shema 85

Prelazna stanja za reakcije *anti*-enamina dobijenih iz (*S*)-prolina (**PS A**) ili (*R*)-prolina (**PS D**) sa acikličnim aldehidnim supstratom su povoljnija u odnosu na prelazna stanja **PS B** i **PS E**. Prelazna stanja **PS A** i **PS D** su energetski povoljnija jer je orijentacija aldehida takva da se minimalizuju nepovoljne sterne interakcije između alkil ostatka aldehida i dioksanonskog prstena. Aciklični aldehidi se mogu uklopiti u prelazna stanja sa oba enantiomera katalizatora (**PS A** i **PS D**), t. j. zbog svoje konformacione prilagodljivosti mogu podleći napadu sa obe dijastereotopne strane karbonilne grupe. Enantioselektivnost *anti*-enamina nadvladava svojstvenu dijastereofacijalnu selektivnost acikličnog akceptora, što rezultuje reagensom kontrolisanom stereohemiji proizvoda reakcije. Nasuprot tome, kod konformaciono krutih cikličnih aldehida, svojstvena selektivnost aldehida više dolazi do izražaja i ovakvi aldehidi se teže mogu uklopiti u predložena prelazna stanja **PS A** ili **PS D**, što utiče na snižavanje dijastereoselektivnosti reakcije. Ranije objavljeni kvantno-mehanički proračuni predviđaju da prelazna stanja koja uključuju *syn*-enamin imaju višu energiju od onih koja uključuju *anti*-enamin. Međutim, glavni proizvodi kod naših aldolnih reakcija su dva *anti*-aldola (Tabela 3, svi primeri osim primera 6). Ova činjenica ukazuje na to da prelazno stanje, koje uključuje *syn*-enamin (**PS C**, Shema 85), nije toliko visoko u energiji i da ga treba ponovo razmotriti kao mogući reakcioni put. Pored toga, zapaža se u svim primerima sa acikličnim hiralnim aldehidnim supstratima, da kombinacija (*S*)-aldehida i (*R*)-prolina čini usklađeni par, što je u saglasnosti sa

publikovanim rezultatima drugih istraživača.^{33,34,35,36} Kod primera aldolnih reakcija hiralnih cikličnih aldehida sa dioksanonom nije jednostavno predvideti usklađenost, kao ni nivo dijastereoselektivnosti reakcije (*Tabela 3*, primeri 8 i 9, kao i rad *Enders-a*^{29a}).

3.2. Sinteze iminošećera značajnih za medicinu

Cilj ove doktorske disertacije bio je i razvoj novih enantioselektivnih sinteza iminošećera značajnih za medicinu. Naš pristup sintezi ovih jedinjenja zasniva se na taktičkoj kombinaciji organokatalizovane aldolne reakcije i reduktivnog aminovanja (Shema 86).

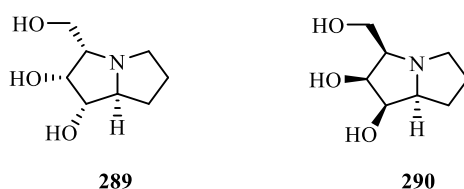


Shema 86

Pošto smo stekli uvid u faktore koji određuju stereochemijski ishod organokatalizovanih aldolizacija sa hiralanim aldehydima, postavili smo sebi za cilj da potvrdimo opšti karakter ove metode njenom primenom u sintezi tri strukturalna tipa iminošećera (pirolizidinski, piperidinski i pirolidinski). Iminošećeri su polihidroksilni sekundarni i tercijarni amini, slični monosaharidnim strukturama, u kojima je kiseonik iz prstena zamenjen azotom. Ovi prirodni proizvodi se nalaze u mnogim biljkama i mikroorganizmima kao različiti pirolidinski, piperidinski, indolizinski i drugi ciklični derivati.¹⁰⁵ Najvažnija njihova karakteristika je pokazivanje snažne inhibitorne aktivnosti prema medicinski značajnim enzimima uključujući glikozidaze,^{105,106} glikoziltransferaze¹⁰⁷ i metaloproteinaze,¹⁰⁸ tako da je proučavanje njihove hemije značajno za razvoj novih terapijskih agenasa. Različiti aza-šećeri su ili bili ili su trenutno uključeni u klinička ispitivanja za lečenje dijabetesa,¹⁰⁹ karcinoma,¹¹⁰ virusnih infekcija¹¹¹ i retkih genetskih bolesti (poremećaji lizozomskog skladištenja¹¹² i cistična fibroza¹¹³). Kako je mali broj ovih jedinjenja široko dostupan, istraživanja su usmerena ka njihovoj sintezi i hemijskoj modifikaciji, kako bi se proučavala njihova aktivnost i potencijalna primena u medicini.

3.2.1. Sinteza (+)-2-*epi*-hiacintacina A₂ i (-)-3-*epi*-hiacintacina A₁

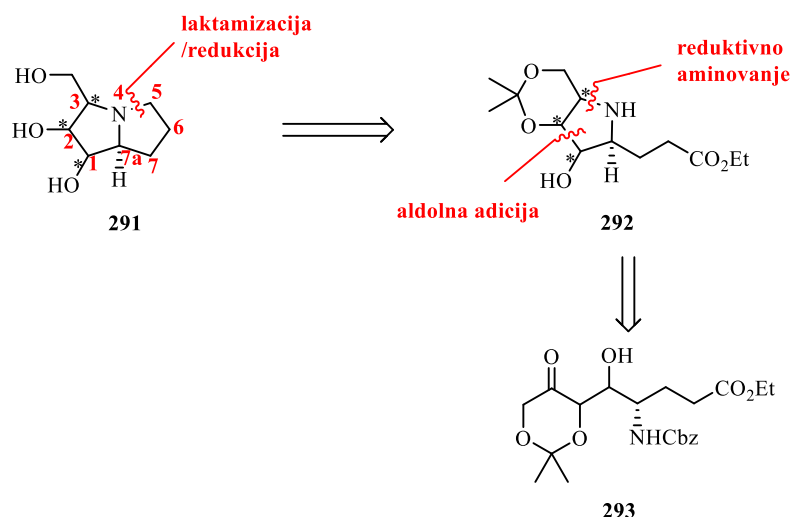
Hiacintacini su trihidroksilni pirolizidinski alkaloidi, koji pokazuju snažno i veoma selektivno inhibitorno dejstvo prema glikozidazama, što ih čini potencijalnim agensima za tretiranje dijabetesa, raka i virusnih infekcija, uključujući i HIV.^{106a,114} Prva dva ciljna molekula u okviru ove doktorske disertacije bili su 2-*epi*-hiacintacin A₂ **289** i 3-*epi*-hiacintacin A₁ **290** (Slika 9). Hiacintacini su mali molekuli sa četiri susedna stereocentra na bicikličnom pirolizidinskom skeletu, tako da sinteza ovih jedinjenja u što manjem broju koraka predstavlja sintetički izazov. Stoga je razumljivo što su interesovanja većeg broja organskih hemičara okrenuta ka ispitivanju mogućnosti efikasne sinteze različitih hiacintacina, što se može videti po broju objavljenih sinteza ovih molekula u poslednjih desetak godina.¹¹⁵



Slika 9

3.2.1.1. Retrosintetička analiza (+)-2-*epi*-hiacintacina A₂ i (-)-3-*epi*-hiacintacina A₁

Na *Shemi* 87 prikazana je retrosintetička analiza (+)-2-*epi*-hiacintacina A₂ **289** i (-)-3-*epi*-hiacintacina A₁ **290**.



Shema 87

Planirano je da pirolizidinski skelet hiacintacina **291** nastane kombinacijom reakcija laktamizacije i redukcije iz amina **292**, koji se može dobiti intramolekulskim reduktivnim aminovanjem aldola **293**.

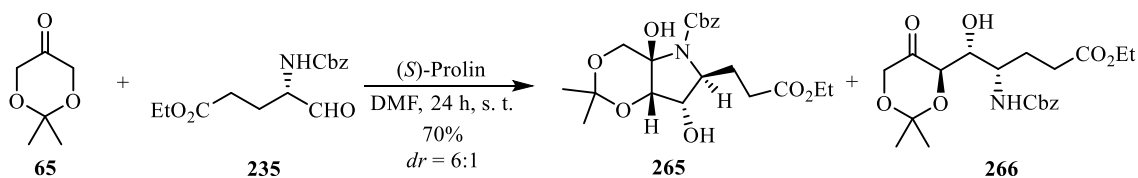
U našoj enantioselektivnoj sintezi hiacintacina, tri od četiri stereocentra bila bi uvedena u okviru ključnih koraka sinteze – asimetrične organokatalizovane aldolne reakcije dioksanona sa odgovarajućim α -amino aldehydom i reduktivnog aminovanja. Stereocentar na C-3 atomu bio bi uveden reduktivnim aminovanjem, dok bi stereocentri na C-1 i C-2 bili uvedeni organokatalizovanom aldolnom adicijom. Stereocentar na C-7a poticao bi iz hiralnog polaznog supstrata tj. iz (*S*)-glutaminske kiseline.

Ovi izomeri hiacintacina se razlikuju po stereochemiji na tri ugljenikova atoma (C-1, C-2 i C-3). Organokatalizovanom aldolizacijom ostvaruje se kontrola apsolutne stereochemije na C-1 i C-2, dok bi stereochemija na C-3 bila kontrolisana diastereoselektivnom reakcijom reduktivnog aminovanja.

3.2.1.2. Sintaza (+)-2-*epi*-hiacintacina **A₂**

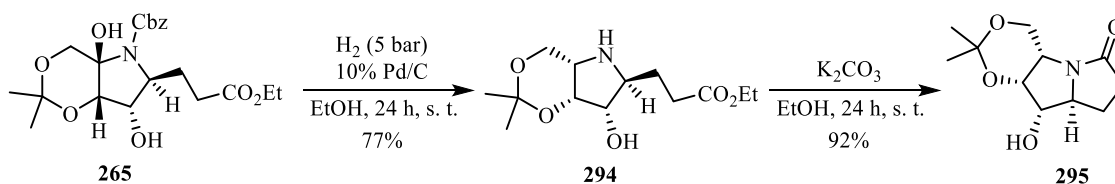
Prva faza u sintezi 2-*epi*-hiacintacina **A₂** je sinteza hiralnog α -amino aldehyda **235** (Tabela 3, primer 1), koja je opisana u poglavlju 3.1.1. (Shema 75). Dirigovanom aldolnom adicijom dioksanona **65** i aldehyda **235**, koja je katalizovana (*S*)-prolinom, kao glavni proizvod dobijen je hemiaminal **265**, u dobrom prinosu od 60% i

dijastereoizomerni aldol **266**, u prinosu od 10% (*Shema 88, Tabela 3, primer 1*). Reakcija se odvijala sa dobrom dijastereoselektivnošću ($dr = 6:1$), a proizvodi su lako odvojeni hromatografijom na koloni silika-gela.



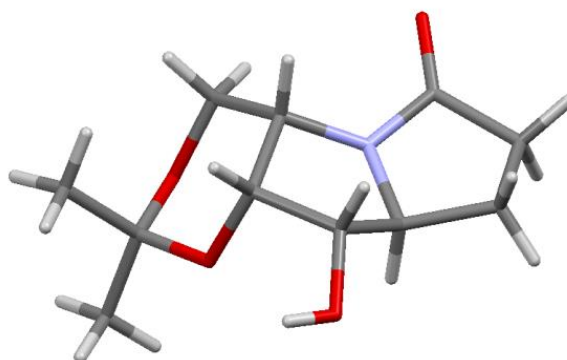
Shema 88

Stereoselektivnim reduktivnim dehidrosilovanjem, hemiaminal **265** je preveden u pirolidinski derivat **294**, pri čemu je nastao samo jedan izomer u odličnom prinosu (*Shema 89*). Tretiranjem etanolnim rastvorom kalijum-karbonata, pirolidin **294** je preveden u triciklični laktam **295**.



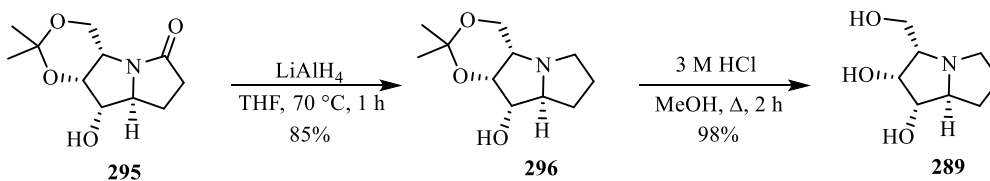
Shema 89

Laktam **295** je takođe čvrsta, kristalna supstanca, što je omogućilo da se pomoću rendgenske strukturne analize monokristala potvrdi stereochemijski ishod reduktivnog aminovanja, t.j. apsolutna konfiguracija ovog jedinjenja (*Slika 10*).



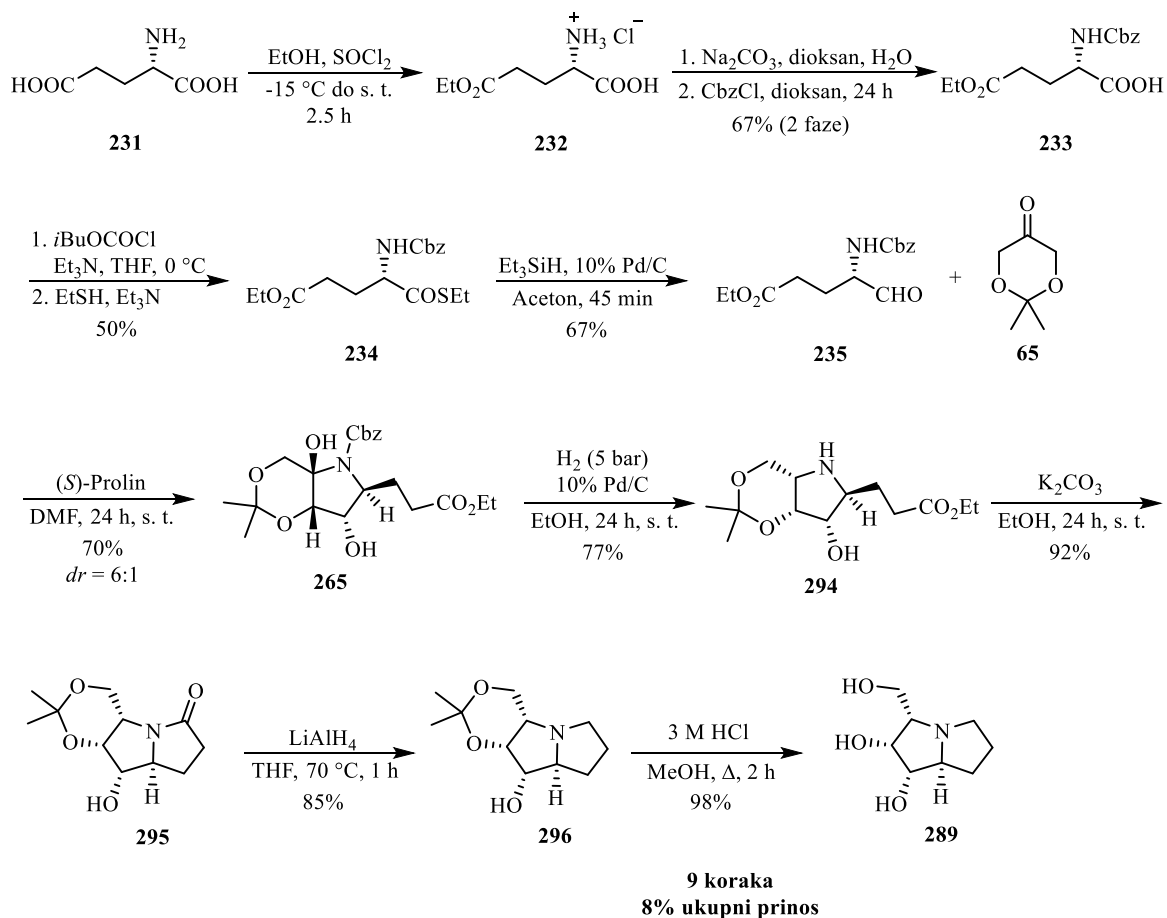
Slika 10

Pomoću litijum-aluminijumhidrida laktam **295** je redukovano do amina **296** u visokom prinosu. Na kraju, iz amina **296** uklonjena je acetalna zaštitna grupa kiselom hidrolizom, pri čemu je proizvod reakcije, enantiomer 2-*epi*-hiacintacina A₂ **289**, dobijen u obliku slobodne baze prečišćavanjem na jonoizmenjivačkoj koloni (*Shema 90*). Spektralni i fizički podaci ovako dobijenog jedinjenja **289** odgovaraju onima objavljenim za izolovani prirodni proizvod.^{115u}



Shema 90

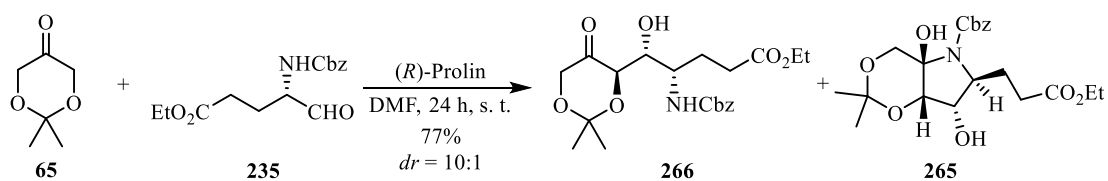
Sintetički put za dobijanje enantiomera 2-*epi*-hiacintacina A₂ **289** prikazan je *Shemom 91*. Polazeći od komercijalno dostupne (*S*)-glutaminske kiseline **231**, totalna sinteza *ent*-2-*epi*-hiacintacina A₂ **289** ostvarena je u 9 koraka, u ukupnom prinosu od 8%.



Shema 91

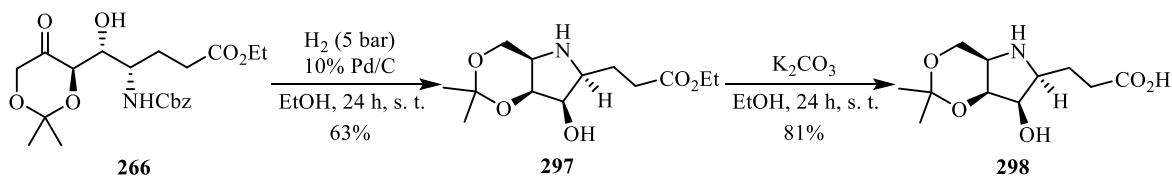
3.2.1.3. Sinteza (-)-3-epi-hiacintacina A₁

Sinteza 3-epi-hiacintacina A₁ **290** ostvarena je dirigovanom aldolnom adicijom dioksanona **65** i odgovarajućeg α -amino aldehyda **235**, koji su korišćeni i u prethodnoj sintezi, samo što je ova reakcija katalizovana (*R*)-prolinom. U ovoj reakciji kao glavni proizvod dobijen je aldol **266**, u dobrom prinosu od 69% i diastereoizomerni hemiaminal **265**, u prinosu od 7% (Shema 92, Tabela 3, primer 1). Reakcija se odvijala uz visoku stereoselektivnost ($dr = 10:1$), a poređenjem odnosa diastereoizomernih adukata dobijenih u aldolnim reakcijama katalizovanim (*R*)- i (*S*)-prolinom, može se zaključiti da kombinacija (*S*)-aldehyda i (*R*)-prolina daje usklađen par. Kao što je već pomenuto, činjenica da u navedenim reakcijama u oba slučaja nastaju odgovarajući aldolni adukti u dobrim prinosima ukazuje da su ove aldolne adicije kontrolisane reagensom.



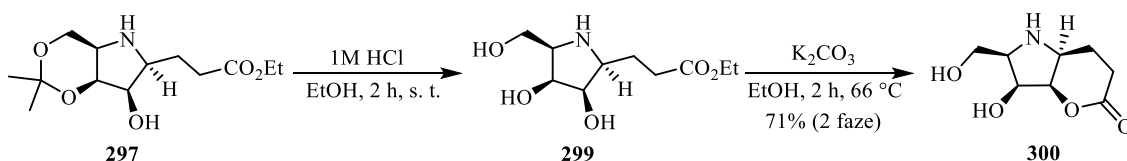
Shema 92

Intramolekulskim reduktivnim aminovanjem, aldol **266** preveden je u pirolidinski derivat **297**, pri čemu je nastao samo jedan izomer u dobrom prinosu (Shema 93). Analogno prethodnoj sintezi pokušano je da se pirolidin **297** prevede u triciklični laktam, međutim, pri datim uslovima došlo je samo do hidrolize estarske grupe i dobijena je kiselina **298**.



Shema 93

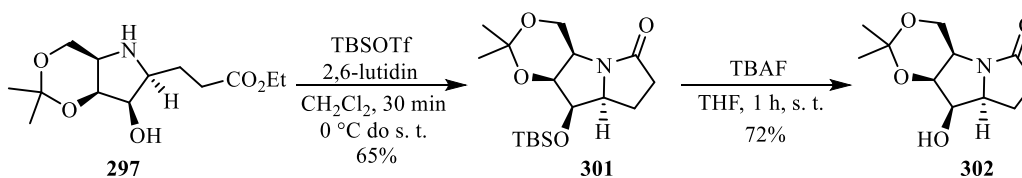
Zbog toga je pokušano je da se izmenom redosleda reakcija laktamizacije i deprotekcije dobije željeni proizvod. Uklanjanjem ciklične acetalne zaštitne grupe nastao je monociklični amin, koji je lakše podlegao laktamizaciji u odnosu na odgovarajući biciklični amin. Kiselim hidrolizom amina **297** dobijen je trihidroksilni pirolidin **299**, koji je u baznim uslovima dao laktam **300** (Shema 94).



Shema 94

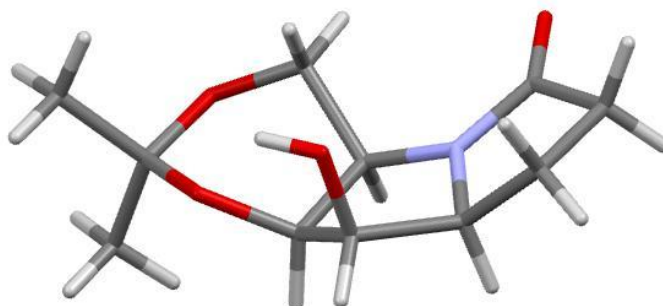
Ovaj eksperiment je pokazao da se kod jedinjenja **300** laktam brže zatvara od laktama, pa se pristupilo drugačijoj strategiji zatvaranja laktamskog prstena (Shema 95). Najpre je zaštićena hidroksilna grupa na ugljenikovom C-1 atomu pirolidina **297**, pomoću *tert*-butildimetilsilil-triflata (TBSOTf). Prilikom ove reakcije došlo je do

spontane laktamizacije, pri čemu se dobio zaštićeni laktam **301**. Nakon toga, silil-grupa u jedinjenju **301** uklonjena je pod standardnim uslovima, pomoću tetrabutilamonijum-fluorida (TBAF), pri čemu je nastao laktam **302**.



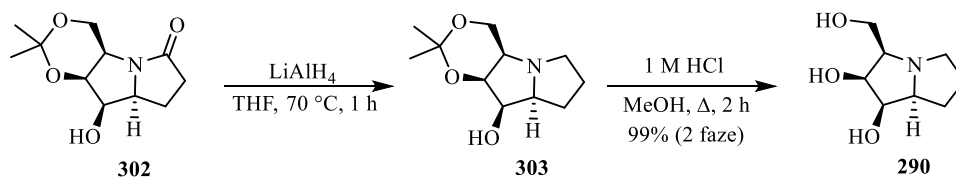
Shema 95

Triciklični laktam **302** je čvrsta, kristalna supstanca, što je omogućilo da se rendgenskom strukturnom analizom monokristala potvrdi stereochemija na tri susedna stereocentra (ugljenikovi atomi C-1, C-2 i C-3, *Slika 11*) formirana organokatalizovanom aldolnom adicijom i reduktivnim aminovanjem.



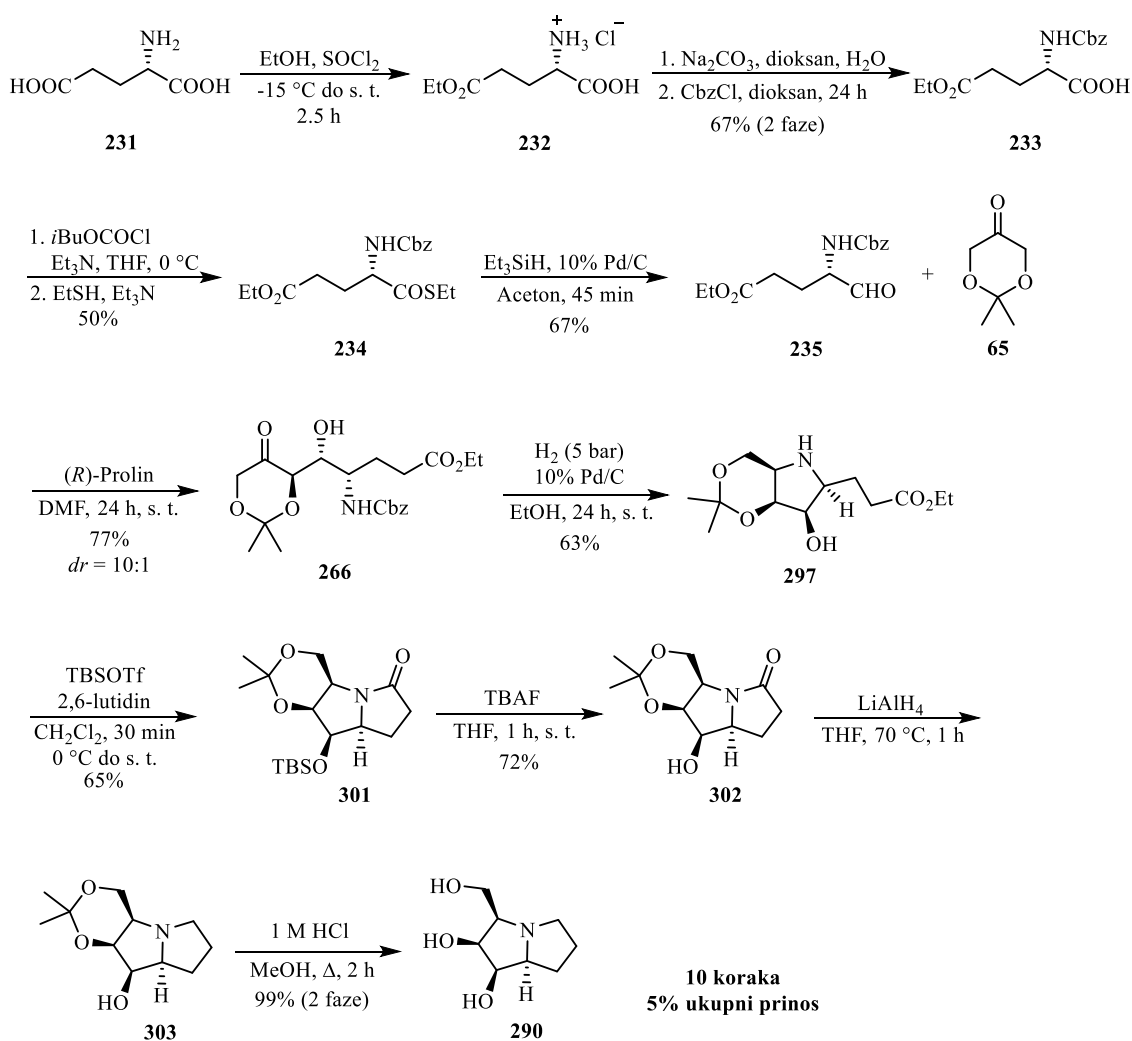
Slika 11

Laktam **302** je redukcijom pomoću litijum-aluminijumhidrida preveden u amin **303**, koji je kiselom hidrolizom dao enantiomer 3-*epi*-hiacintacina A₁ **290**, u skoro kvantitativnom prinosu nakon dva koraka. Krajnji proizvod se dobija u obliku slobodne baze nakon prečišćavanja na jonoizmenjivačkoj koloni (*Shema 96*). Spektralni i fizički podaci ovako dobijenog jedinjenja **290** odgovaraju onima objavljenim za izolovani prirodni proizvod.^{115c,n}



Shema 96

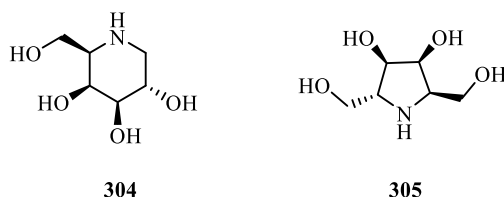
Sinteza enantiomera 3-*epi*-hiacintacina A₁ **290** prikazana je *Shemom* 97. Polazeći od komercijalno dostupne (*S*)-glutaminske kiseline **231**, totalna sinteza *ent*-3-*epi*-hiacintacina A₁ **290** ostvarena je u 10 koraka, sa ukupnim prinosom od 5%.



Shema 97

3.2.2. Sinteze 1-deoksi-galaktonodžirimicina (DGJ) i 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola (DIA)

Sledeći cilj ove doktorske disertacije bio je sinteza dva moćna inhibitora α -galaktozidaze A (α -Gal A), 1-deoksi-galaktonodžirimicin (DGJ) **304**¹¹⁶ i 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola (DIA) **305**,¹¹⁷ (Slika 12) koji su našli primenu u terapiji *Fabry*-jeve bolesti.^{112a,118}

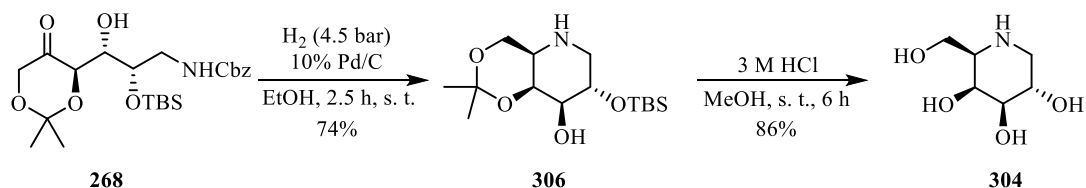


Slika 12

Fabry-jeva bolest (relativno retki genetski poremećaj¹¹⁹) predstavlja poremećaj metabolizma glikosfingolipida, koji se dešava usled nepravilnog funkcionisanja enzima α -galaktozidaze A, što dovodi do nakupljanja glikosfingolipida u lizozimima vaskularnog sistema.¹²⁰ Ovaj poremećaj može dovesti do postepenog narušavanja funkcija i zapaljenskog oštećenja kože, očiju, bubrega, srca, moždanog tkiva i perifernog nervnog sistema. Kada se primenjuju u koncentracijama nižim nego što je obično potrebno za intracelularnu inhibiciju enzima, kompetitivni inhibitori kao što je DGJ, stabilizuju mutiranu, nestabilnu, pogrešno uvijenu α -galaktozidazu A. Na taj način DGJ vrši efekat šaperona na α -galaktozidazu A, odnosno omogućava njen lizozomski transport i značajno poboljšava aktivnost enzima.¹²¹ Zbog takvog dejstva DGJ je, nakon uspešnih kliničkih studija, 2016. godine odobren kao lek za tretman obolelih od *Fabry*-jeve bolesti u EU.¹²² Pored DGJ-a, nedavno je publikovano da i DIA pokazuje aktivnost prema mutiranoj α -galaktozidazi A, tako da predstavlja odličan šaperon koji efikasno pojačava intracelularnu aktivnost enzima u *Fabry*-jevim limfoblastima.^{117a}

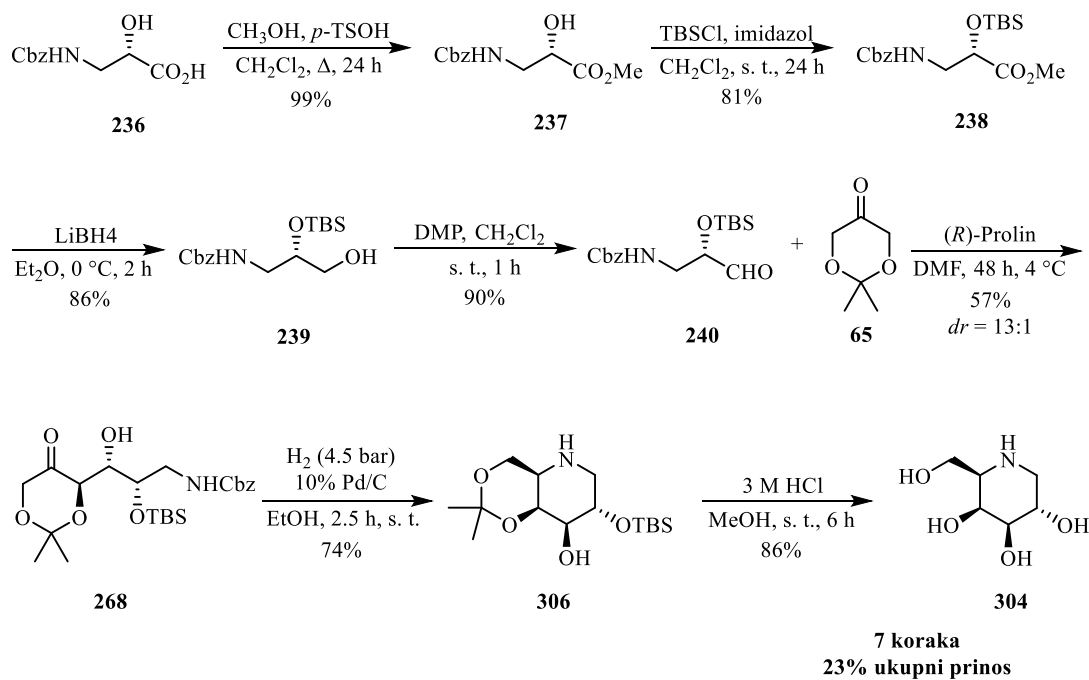
Aldol **268** (Tabela 3, primer 2) tretiran je paladijumom na uglju (Pd/C), u atmosferi vodonika. Prvo je došlo do deprotekcije amina, a zatim do stereoselektivnog reduktivnog aminovanja, pri čemu je, kao jedini diastereoizomer, nastao ciklični amin **306** u prinosu od 74% (Shema 98). Nakon toga, istovremeno uklanjanje acetonidne i TBS-zaštitne grupe u aminu **306** izvršeno je u kiselim uslovima, pri čemu je nastao DGJ

304 u dobrom prinosu (86%). Spektralni podaci (^1H i ^{13}C NMR, IR, HRMS) i optička rotacija za DGJ **304** poklapaju se sa prethodno prijavljenim.¹²³



Shema 98

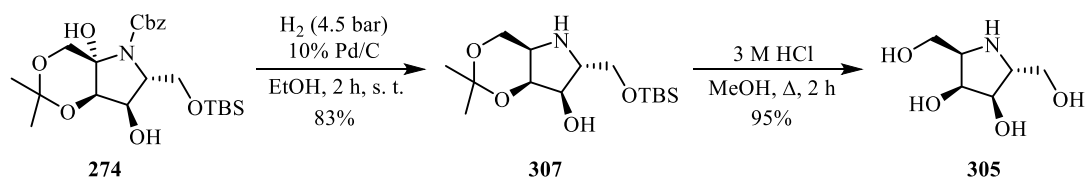
Sintetički put za dobijanje 1-deoksi-galaktonodžirimicina **304** prikazan je *Shemom 99*. Polazeći od komercijalno dostupnog (*S*)-izoserina **236**, totalna sinteza 1-deoksi-galaktonodžirimicina **304** ostvarena je u 7 koraka, u ukupnom prinosu od 23%.



Shema 99

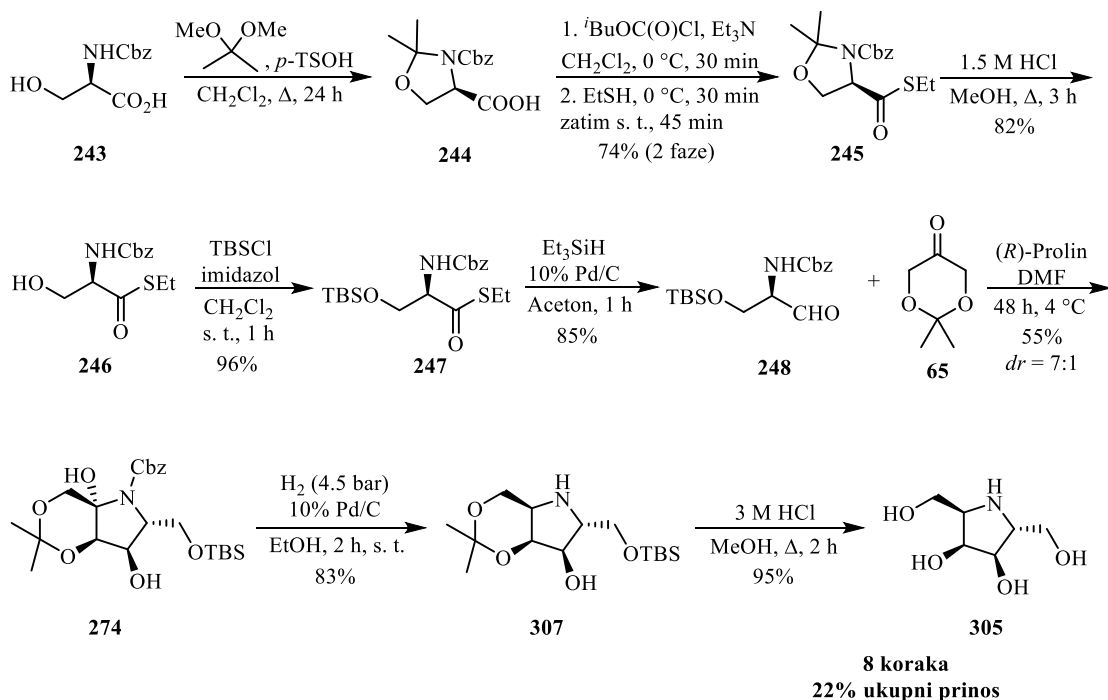
Na sličan način, aldol **274** preveden je u 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol (DIA) **305**. Najpre je izvršena reduktivna deprotekcija i dehidroksilacija hemiaminala **274** (*Tabela 3*, primer 4), pri čemu je dobijen pirolidin **307**, koji je zatim u kiselo-katalizovanim uslovima deprotektovan i dobijen je 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol

(DIA) **305** u visokom prinosu (*Shema 100*). Takođe, spektralni podaci (^1H i ^{13}C NMR, IR, HRMS) i optička rotacija za DIA **305** poklapaju se sa prethodno prijavljenim.^{117a}



Shema 100

Sintetički put za dobijanje 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola **305** prikazan je *Shemom 101*. Polazeći od komercijalno dostupnog (*R*)-serina **243**, totalna sinteza 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola **305** ostvarena je u 8 koraka, u ukupnom prinosu od 22%.

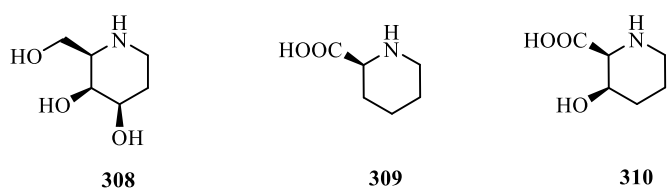


Shema 101

3.2.3. Sinteze (–)-4-*epi*-fagomina i odgovarajućih pipekolinskih kiselina

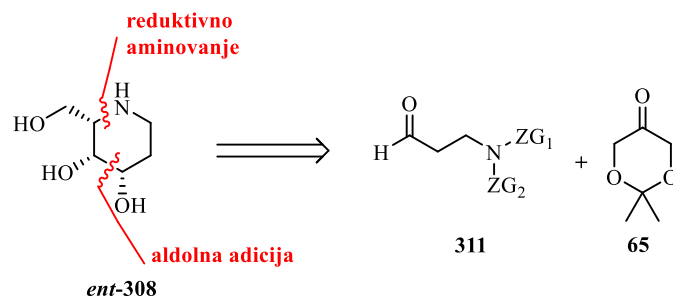
Broj, položaj i stereohemija hidrosilnih grupa kod iminošćera u velikoj meri utiče na njihovu selektivnost prilikom inhibiranja različitih glikozidaza, pa samim tim i

na njihov terapijski potencijal.^{109,124} Kao što je već spomenuto u prethodnom poglavlju, 1-deoksi-galaktonodžirimicin (DGJ) **304** je najaktivniji inhibitor α -galaktozidaze A. Međutim, takođe je prijavljeno da piperidinski 1,2-dideoksi-derivat **308**, poznat kao 4-*epi*-fagomin (*Slika 13*), pokazuje značajnu inhibitornu aktivnost α -galaktozidaze A u *Fabry*-jevim limfoblastima.^{121,125} Pored toga, utvrđeno je da inhibira ne-lizozomsku glukozilceramidazu (GAB-2)¹²⁶ i da snižava nivo citokina, koji su povezani sa inflamatornim dejstvom i dijabetesom.¹²⁷ Pipekolinska kiselina **309** i njeni derivati poseduju anestetsku¹²⁸ i antikoagulantnu aktivnost,¹²⁹ a takođe, mogu biti i antagonisti NMDA,¹³⁰ kao i inhibitori glikozidaza.¹³¹ Osim toga, pipekolinska kiselina se često koristi kao homolog prolina sa proširenim prstenom, za konformacione studije i studije vezivanja liganda kod biološki aktivnih peptida.¹³² 3-Hidroksipipekolinska kiselina **310** je strukturni motiv u različitim, biološki aktivnim, prirodnim proizvodima, a koristi se i kao intermedijer u sintezama biološki aktivnih jedinjenja kao što su (-)-svainsonin (inhibitor α -D-manozidaza),¹³³ februfigin (snažan antimalarijski agens),¹³⁴ (+)-prosopinin (pokazuje aktivnosti kao analgetik, anestetik i antibiotik)¹³⁵ i tetrazomin (antitumorski agens).¹³⁶ Takođe se koriste u dizajniranju i sintezi novih biološki aktivnih molekula, kao što su inhibitori enzima, antitumorski agensi, imunosupresivni agensi,^{112a} antagonisti NMDA¹³⁷ i anti-HIV agensi.¹³⁸ Zbog svega prethodno navedenog, više istraživačkih grupa je uložilo trud u razvoj što efikasnijih sinteza 4-*epi*-fagomina **308** i 3-hidroksipipekolne kiseline **310**, pri čemu većina njih koristi hiralna polazna jedinjenja.¹³⁹



Slika 13

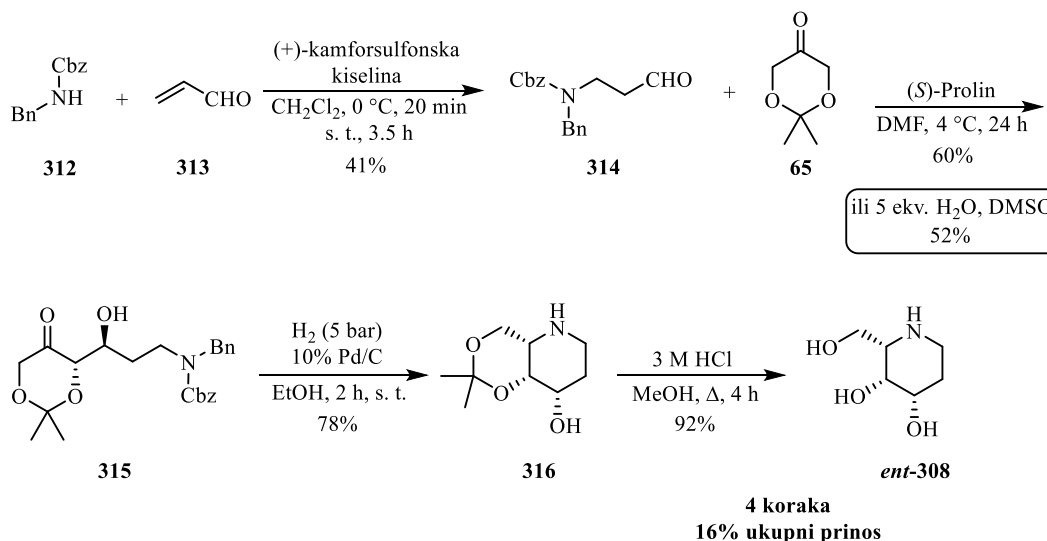
Jedan od ciljeva ove doktorske disertacije bio je katalitička asimetrična sinteza *ent*-4-*epi*-fagomina *ent*-**308**, koja bi se zasnivala, kao i prethodne urađene sinteze u ovoj tezi, na taktičkoj kombinaciji reakcija: aldolne adicije katalizovane prolinom i reduktivnog aminovanja (*Shema 102*).



Shema 102

Kao što smo već videli, ova taktička kombinacija reakcija omogućava brz pristup sintezi heterocikličnih sistema sa definisanom apsolutnom konfiguracijom na tri susedna stereocentra. Za razliku od prethodno urađenih sinteza u ovoj doktorskoj disertaciji, polazni materijal za ovu sintezu su bili ahiralni, komercijalno dostupni mali molekuli: Cbz-benzilamin **312** i akrolein **313**. Dodatna prednost našeg sintetskog pristupa je u tome što se, primenom (*R*)- ili (*S*)-prolina kao organokatalizatora, mogu dobiti oba enantiomera ciljnog jedinjenja.

Na *Shemi 103* prikazana je sinteza *ent-4-epi-fagomina*.

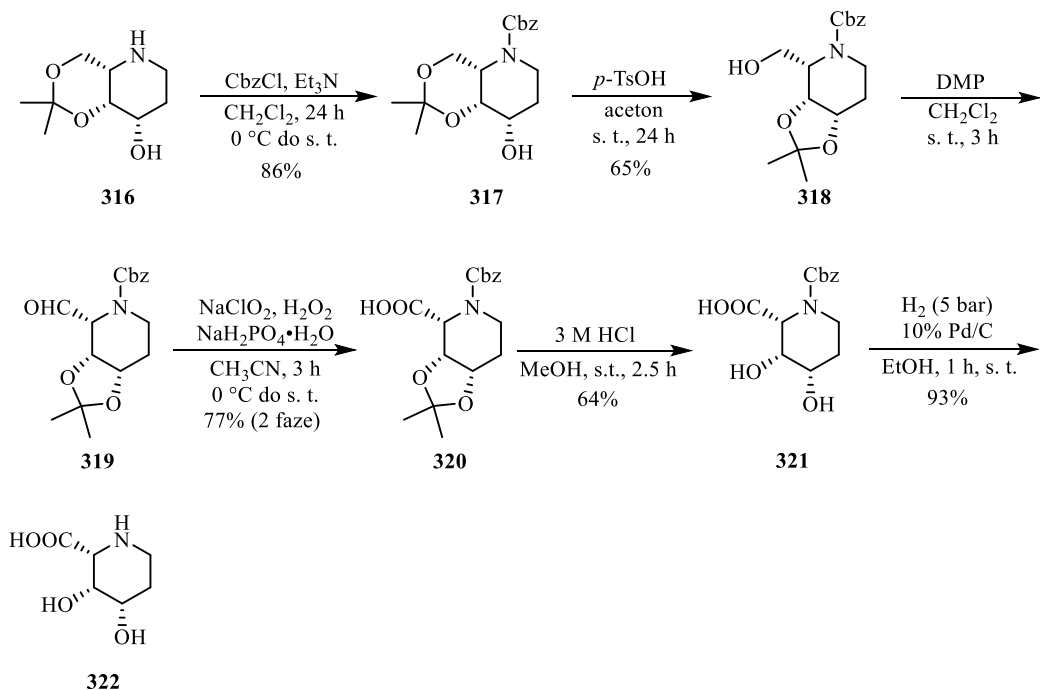


Shema 103

Naša sinteza je započeta hetero-*Michael*-ovom adicijom karbamata **312** na akrolein, pri čemu je dobijen aldehid **314** u umerenom prinosu od 41%.¹⁴⁰ Dobijeni aldehid **314** je zatim, u uslovima aldolne adicije sa dioksanonom **65** katalizovane

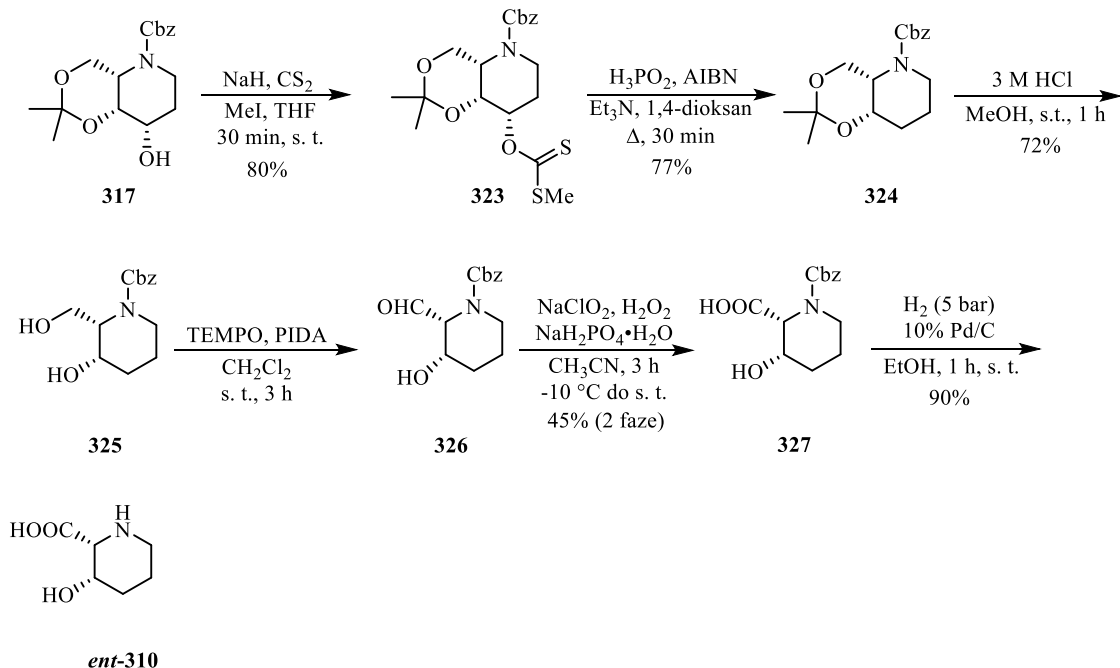
prolinom, preveden u aldol **315**. U ovoj reakciji kao organokatalizator korišćen je (*S*)-prolin, a reakcija se može izvesti u DMF-u ili DMSO-u kao rastvaraču. Iako u DMF-u aldol **315** nastaje u nešto višem prinosu (60%), kada se kao rastvarač koristi DMSO značajno je redukovano nastajanje sporednih proizvoda, što olakšava prečišćavanje i omogućava izolovanje čistog aldolnog adukta **315** u prinosu od 52%. Reakcija je visoko dijastereo- i enantioselektivna: nastajanje *syn*-aldola u ovoj reakciji nije primećeno, kao ni nastajanje drugog *anti*-aldola. Izlaganjem aldola **315** atmosferi vodonika, u prisustvu paladijuma na uglju, dolazi do dvostruke deprotekcije amina, praćene reduktivnim aminovanjem, a derivat piperidina **316** nastaje u dobrom prinosu (78%). Na kraju, kiselo-katalizovanom hidrolizom acetala dobija se *ent*-4-*epi*-fagomin **ent-308** u visokom prinosu (92%). Spektralni podaci (¹H i ¹³C NMR, IR, HRMS) i optička rotacija za **ent-308** poklapaju se sa prethodno prijavljenim podacima.¹⁴¹ Ovo je do sada najkraća objavljena sinteza ovog medicinski značajnog iminošećera, koja je ostvarena u 4 koraka, u ukupnom prinosu od 16%, polazeći od ahiralnih, komercijalno dostupnih supstrata.

Jedinjenje **316**, intermedijer u sintezi **ent-308**, poslužilo je kao polazna supstanca u sintezi pipekolinske kiseline **322** (*Shema 104*). Sinteza započinje zaštitom amina **316** u obliku Cbz-karbamata, a zatim je urađena kiselo-katalizovana izomerizacija dioksana **317** u termodinamički stabilniji dioksolan **318**. Nakon toga, primarna hidroksilna grupa je prvo oksidovana sa *Dess-Martin*-ovim perjodinanom u aldehid **319**, a zatim je dobijena kiselina **320** *Pinnick-Lindgren*-ovom oksidacijom. Na kraju su uklonjene i preostale zaštitne grupe i dobijen je derivat pipekolinske kiseline **322**, čiji se spektralni podaci (¹H i ¹³C NMR, IR, HRMS) i optička rotacija poklapaju se sa prethodno prijavljenim podacima.¹²⁷



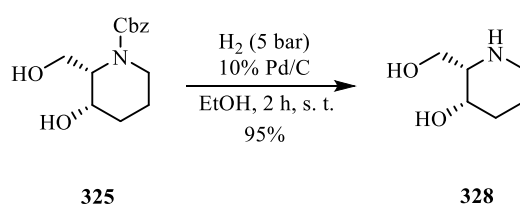
Shema 104

Intermedijerni karbamat **317** može se lako prevesti u sintetički interesantniju metu – 3-hidroksipipekolinsku kiselinu (*ent*-**310**, Shema 105). U tom cilju, odgovarajući ksantat **323**, dobijen standardnom metodom iz alkohola **317**, u uslovima *Barton-McCombie*-ove deoksigenacije je redukovano do jedinjenja **324**. Nakon kiselo-katalizovane hidrolize acetala, dobijeni diol **325** je selektivno oksidovan u kiselinu **327** na sledeći način: primarni alkohol je oksidovan do aldehida **326** u uslovima TEMPO oksidacije, a zatim je *Pinnick-Lindgren*-ovom oksidacijom izvršena dalja oksidacija do karboksilne kiseline. Hidrogenolizom karbamata **327** dobijena je 3-hidroksipipekolinska kiselina *ent*-**310**. Spektralni podaci (^1H i ^{13}C NMR, IR, HRMS) i optička rotacija za 3-hidroksipipekolinsku kiselinu *ent*-**310** poklapaju se sa prethodno prijavljenim podacima.¹⁴²



Shema 105

Alternativno, hidrogenolizom intermedijera **325** može se dobiti 4-deoksifagomin **328**, koji predstavlja strukturni motiv raznih biološki aktivnih prirodnih proizvoda, a koristi se i kao intermedijer u sintezama prirodnih polihidroksilnih piperidinskih alkaloida (Shema 106). Takođe, spektralni podaci (^1H i ^{13}C NMR, IR, HRMS) i optička rotacija za 4-deoksifagomin **328** poklapaju se sa prethodno prijavljenim podacima.¹⁴³



Shema 106

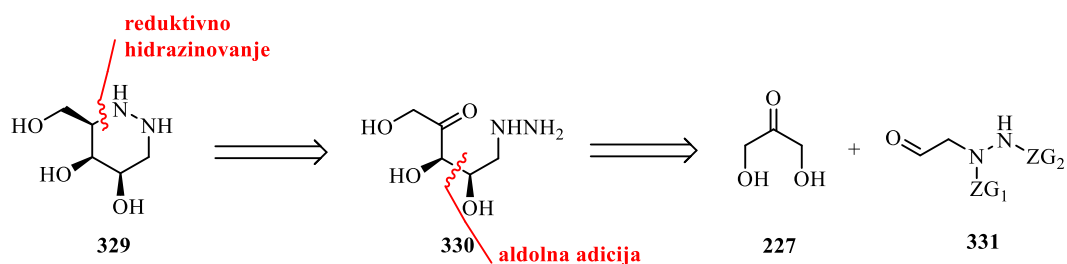
3.2.4. Sintaza (+)-aza-galaktofagomina (AGF)

Krabbe-ova bolest je retki, nasledni, neurodegenerativni poremećaj, koji nastaje nepravilnim funkcionisanjem lizozomskog enzima β -galaktocerebrozidaze (GALC), važnog za normalni katabolizam i recikliranje galaktosfingolipida.¹⁴⁴ Ova bolest se

karakteriše brзом demijelinacijom bele mase u centralnom nervnom sistemu, kao i demijelinacijom perifernih nervnih završetaka. β -Galaktocerebrozidaza hidrolizuje terminalnu galaktozu iz galaktozilceramida, glavne lipidne komponente mielina. Pri nepravilnom funkcionisanju ovog enzima, dolazi do nagomilavanja psihozina, koji je citotoksični metabolit.¹⁴⁵ Pored uloge GALC-a u nastanku i razvoju *Krabbe*-ove bolesti, njegova funkcija se povezuje i sa deobom ćelija, metabolizmom karcinoma i enterokolitisom.¹⁴⁶ U velikom broju slučajeva, *Krabbe*-ova bolest nije uzrokovana potpunim odsustvom GALC-a, već strukturnom modifikacijom, t. j. nepravilnim uvijanjem enzima. U takvim slučajevima, kompleks između malog molekula i proteina može uticati na pravilno uvijanje enzima i stabilizovati ga, na taj način omogućavajući da enzim stigne do lizozoma, gde se obavlja njegova glikolitička aktivnost. Ovakvo dejstvo malog molekula naziva se efekat šaperona.¹⁴⁷ Smatra se da je dovoljno vratiti i samo 10-15% aktivnosti enzima da bi se sprečila ova bolest.¹⁴⁸

Najaktivniji inhibitor β -galaktocerebrozidaze, sa potencijalnom primenom kao šaperon u tretmanu *Krabbe*-ove bolesti, je aza-galaktofagomin (AGF) **329**. Prva objavljena sinteza ovog jedinjenja izvršena je u 16 koraka, iz komercijalno dostupne 2,3-*O*-izopropiliden-D-ribofuranoze.¹⁴⁹ Takođe, u ovom radu je opisana i hemoenzimatska sinteza AGF-a (8 koraka, ukupan prinos 4%). Objavljeno je još nekoliko sinteza dijastereoizomera aza-fagomina i njihovih derivata, međutim rezultati ovih studija nisu direktno primenljivi na sintezu AGF-a.¹⁵⁰ Sve gore navedeno, učinilo je aza-galaktofagomin (AGF) **329** interesantnim ciljnim molekulom za naša istraživanja.

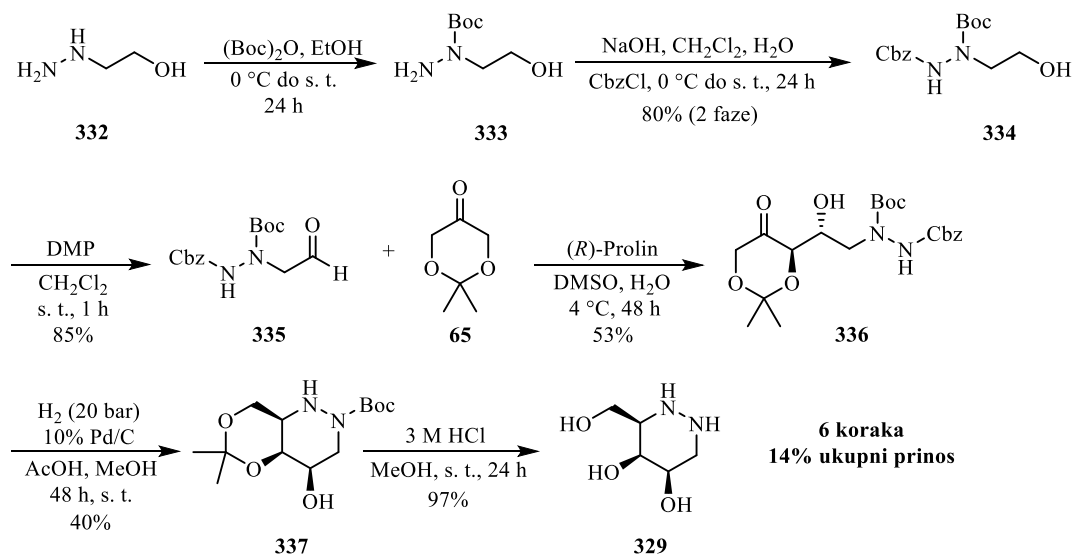
Shemom 107 prikazana je naša retrosintetička analiza aza-galacto-fagomina **329**, koja kao drugi ključni korak, pored aldolne reakcije, obuhvata reduktivno hidrazinovanje.



Shema 107

Tokom poslednjih godina, intermolekulsko reduktivno hidrazinovanje je opisano u više radova, ali postoji samo jedan primer intramolekulske varijante ove reakcije, što dodatno čini ovu sintezu interesantnom sa metodološkog aspekta.¹⁵¹ Supstrat za ovu reakciju, hidrazino-keton **330**, mogao bi se jednostavno dobiti korišćenjem zaštićenog hidrazinoacetaldehida **331** kao akceptora u aldolnoj reakciji sa dioksanonom **65**.

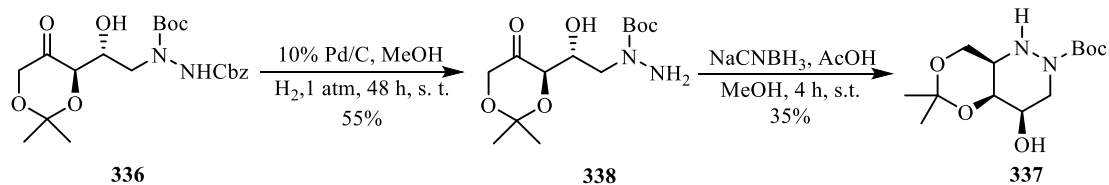
Hidrazinoacetaldehid **335** je dobijen u tri koraka iz komercijalno dostupnog hidrazinoetanolu **332**, po poznatoj proceduri (*Shema 108*).¹⁵² Primećeno je da ishod oksidacije alkohola **334** u aldehyd **335** zavisi od čistoće reagensa za oksidaciju: najviši prinosi su dobijeni sa sveže pripremljenim *Dess-Martin*-ovim perjodinanom,¹⁵³ jer u suprotnom nastaju nečistoće koje je teško ukloniti i koje kasnije utiču na optičku rotaciju, kako intermedijernih proizvoda, tako i finalnog proizvoda.



Shema 108

Prva od dve ključne reakcije, aldolna adicija katalizovana prolinom, izvedena je u vlažnom dimetil-sulfoksidu,¹⁵⁴ na 4 °C, pri čemu je aldol **336** dobijen kao jedini diastereoizomer u prinosu od 53% (98% *ee*, određeno hiralinim HPLC). Ova reakcija može da se uspešno izvede i kada se kao rastvarač koristi DMF, uz neznatno niži prinos (50%). Prvobitno, reduktivno hidrazinovanje je izvedeno u dva koraka (*Shema 109*). Izlaganjem aldola **336** atmosferi vodonika (1 atm), u prisustvu Pd/C, prvo se vrši deprotekcija Cbz-zaštitne grupe i nastaje intermedijerni keto-hidrazin **338** u dobrom

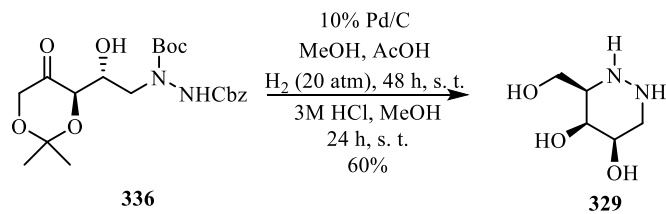
prinosu (55%). Jedinjenje **338** je zatim tretirano natrijum-cijanoborhidridom u prisustvu sirćetne kiseline, pri čemu kao rezultat reduktivnog hidrazinovanja nastaje ciklični proizvod **337** u prinosu od 35%.



Shema 109

Međutim, utvrdili smo da se ove dve funkcionalne transformacije mogu izvesti i u istom reakcionom sudu (*one-pot*), ukoliko se aldol **336** izloži dejstvu vodonika (20 atm) u prisustvu Pd/C, ali u smesi metanola i sirćetne kiseline kao rastvarača. Prinos u ovako izvedenoj tzv. *one-pot* reakciji iznosi 40%. Posle više urađenih test reakcija, uočeno je da paladijumov katalizator treba dodati u tri porcije, jer ovakva procedura daje ciklični proizvod **337** superiorne čistoće. Primećeno je da, kada se katalizator doda u jednoj porciji, dolazi do neželjenih reakcija i kontaminacije proizvoda nečistoćama koje je teško ukloniti standardnim hromatografskim tehnikama. Na kraju, kiselo-katalizovanom hidrolizom jedinjenja **337** nastaje ciljani proizvod – aza-galaktofagomin **329** u prinosu od 97%. Spektralni podaci (^1H i ^{13}C NMR) i optička rotacija za AGF **329** poklapaju se sa prethodno prijavljenim podacima.^{149,155} Naša enantioselektivna sinteza AGF-a ostvarena je u šest koraka, u ukupnom prinosu od 14%, polazeći od ahiralnog, komercijalno dostupnog hidrazinoetanola **332**.

Takođe, testirana je i mogućnost da se aldol **336** prevede u AGF **329** trostrukom funkcionalnom transformacijom u istom reakcionom sudu (*Shema 110*). Iako je krajnji proizvod izolovan u dobrom prinosu od 60% i u NMR spektrima nisu primećene vidljive nečistoće, vrednost za optičku rotaciju ovako dobijenog AGF-a **329** je bila niska i dosta je odstupala od prijavljenih vredosti.



Shema 110

Ova činjenica nam ukazuje na to da su u tragovima prisutne nečistoće koje imaju izraženu optičku rotaciju, što nepovoljno utiče na optičku aktivnost krajnjeg proizvoda. Prema tome, da bi AGF (**329**) bio analitički čist, jedinjenje **337**, koje nastaje kao proizvod reduktivnog hidrazinovanja, mora biti hromatografski prečišćeno pre poslednjeg koraka deprotekcije.

4. Eksperimentalni deo

U eksperimentalnom radu korišćeni su reagensi i rastvarači prethodno prečišćeni standardnim tehnikama.¹⁵⁶

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-hromatografija¹⁵⁷ (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 dijastereoizomera, dati su spektralni podaci za glavni dijastereomer.

IR spektri su snimljeni na aparatu Nicolet 6700 F. Frekvencije su izražene u cm⁻¹.

Maseni spektri visokog razlaganja (HRMS) su dobijeni na aparatima 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, opremljenom kolonom Zorbax Eclipse XDB-C18 (150×4,6 mm, 5 μ m).

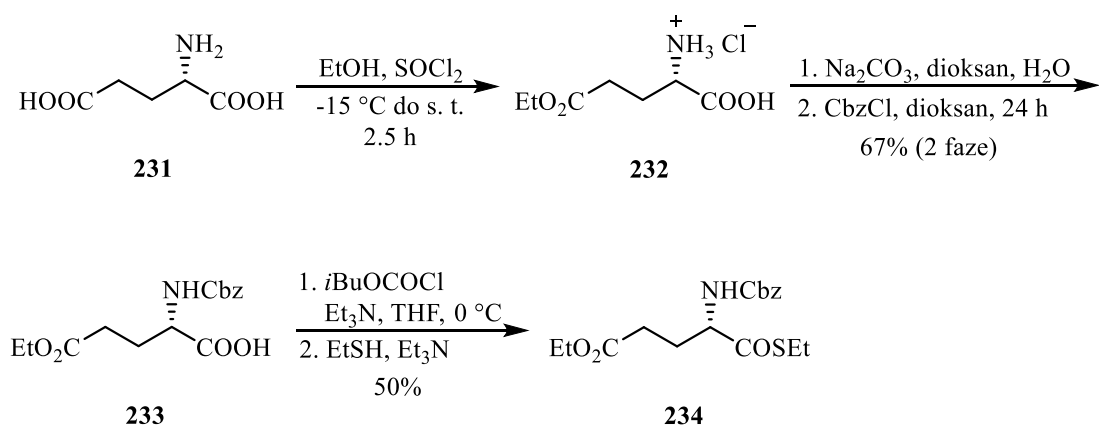
Optička rotacija izmerena je na aparatu Rudolph Research Analytical *AUTOPOL IV* Automatic Polarimeter.

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

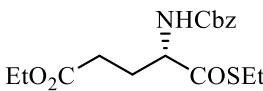
Difrakciona analiza je rađena na aparatu Oxford Diffraction KM4 four-circle goniometer, koji je opremljen Sapphire CCD detektorom.

4.1. Asimetrična indukcija u aldolnoj reakciji katalizovanoj prolinom

(S)-Etil-4-(benziloksikarbonilamino)-5-(etiltio)-5-oksopentanoat (**234**)



Hladnom rastvoru (-15 °C) (*S*)-glutaminske kiseline **231** (5.00 g, 34.00 mmol) u anhidrovanom etanolu (38 mL), dodat je polako, u kapima, tionil-hlorid (5.10 g, 3.1 mL, 43.00 mmol). Reakciona smesa je mešana na -15 °C u toku 30 min, a zatim u toku 2 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak je rastvoren u smesi vode (50 mL) i 1,4-dioksana (50 mL). U ovaj ohlađeni rastvor (0 °C) dodat je natrijum-karbonat (5.50 g, 51.9 mmol), a zatim je ukapan rastvor benzil-hlorformijata (4.80 g, 4.0 mL, 28.14 mmol) u 1,4-dioksanu (40 mL) u toku 30 min. Reakciona smesa je nakon završenog ukapavanja mešana na sobnoj temperaturi preko noći, a zatim ekstrahovana etil-acetatom (2 x 100 mL) da bi se uklonile organske nečistoće. Nakon toga, vodeni sloj je zakišeljjen pomoću 6 M HCl na pH~1 i proizvod je ekstrahovan etil-acetatom (2 x 100 mL). Organski ekstrakti su osušeni iznad anh. MgSO₄, procedeni i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 7.00 g (67%, posle 2 faze) zaštićenog etil-estra **233**, u obliku svetlo-žutih kristala, koji su korišćeni u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.


 Izobutil-hlorformijat (1.50 g, 1.4 mL, 10.70 mmol) i trietilamin (1.00 g, 1.4 mL, 10.37 mmol) su dodati u ohlađen rastvor (0 °C) sirove kiseline **233** (3.00 g, 9.70 mmol) u sveže predestilovanom tetrahidrofuranu (30.0 mL), u atmosferi argona. Reakciona smesa je snažno mešana u toku 30 min na 0 °C, zatim su dodati etantioi (1.20 g, 1.5 mL, 19.97 mmol) i trietilamin (1.0 g, 1.4 mL, 10.37 mmol). Nakon toga, reakciona smesa je mešana u toku 30 min na 0 °C i 45 min na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 1.5 M HCl i vodom, osušena iznad anh. MgSO₄, proceđena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 1.70 g (50%) tioestra **234**, u obliku bezbojnih kristala.

t.t. 53-54 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -12.6 (*c* 1.15, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.30 (m, 5H), 5.50 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.45 (td, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.0, 3H).

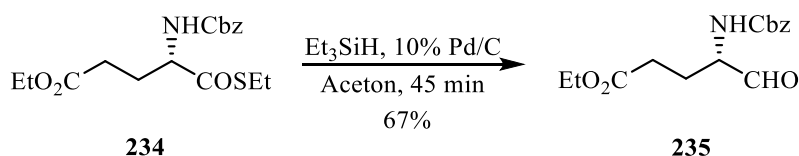
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 200.3 (C), 172.8 (C), 155.8 (C), 136.1 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 67.2 (CH₂), 60.8 (CH₂), 60.4 (CH), 30.2 (CH₂), 27.8 (CH₂), 23.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

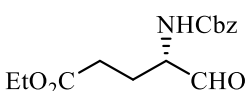
IR (ATR): ν 3346, 2978, 2935, 1734, 1530, 1453, 1379, 1324, 1255, 1184, 1060 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₇H₂₄NO₅S⁺ [M+H]⁺: 354.1370; nađeno: 354.1376.

Mikroanaliza izračunato za C₁₇H₂₃NO₅S: C 57.77, H 6.56, N 3.96, S 9.07; nađeno: C 57.88, H 6.70, N 4.08, S 9.00.

(S)-Etil-4-(benziloksikarbonilamino)-5-oksopentanoat (235)




 Suspenziji tioestra **234** (104.0 mg, 0.29 mmol) i 10% paladijuma na uglju (16.7 mg, 0.02 mmol) u acetonu (3.8 mL) dodat je trietilsilan (154.0 mg, 0.22 mL, 1.32 mmol) tokom 30 min na sobnoj temperaturi i pod

atmosferom 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. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂, petroletar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 58.1 mg (67%) aldehida **235**, u obliku bledo-žutog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -22.7 (*c* 1.14, CHCl₃).

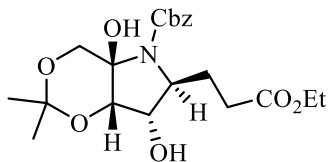
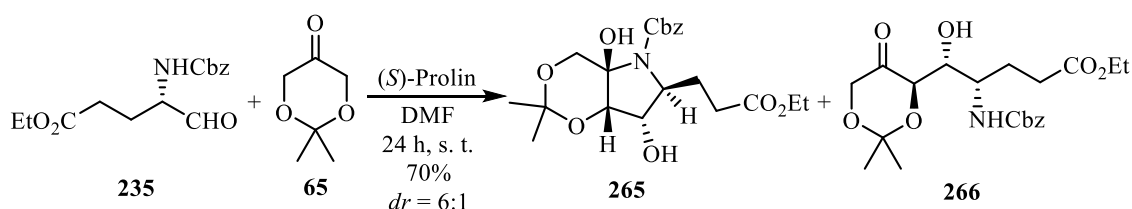
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 5.56 (bd, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.34 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 198.5 (CH), 172.8 (C), 156.1 (C), 136.0 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 67.2 (CH₂), 60.8 (CH₂), 59.6 (CH), 29.6 (CH₂), 24.0 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (ATR): ν 3349, 2930, 1733, 1532, 1453, 1379, 1260, 1186, 1062 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₅H₂₀NO₅⁺ [M+H]⁺: 294.1336; nađeno: 294.1339.

((4aR,6S,7S,7aS)-Benzil-6-(3-etoksi-3-oksopropil)-4a,7-dihidroksi-2,2-dimetiltetrahidro[1,3]dioksino[5,4-b]pirol-5(6H)-karboksilat (265)



Dioksanon **65** (436.0 mg, 3.35 mmol) i L-prolin (49.6 mg, 0.43 mmol) su dodati rastvoru aldehida **235** (674.6 mg, 2.30 mmol) u dimetilformamidu (5 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na sobnoj temperaturi preko noći, a zatim

je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 6:4) dobijeno je 575.0 mg (59%) amina **265**, u obliku bezbojnih kristala i 97.4 mg (10%) dijastereoizomernog aldola **266**, u obliku svetlo-žutog ulja.

t. t. 99–101 °C.

$[\alpha]_D^{20} +5.4$ (*c* 1.00 CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 7.41–7.29 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.5, 8.0 Hz, 2H), 4.61 (br. d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35–4.15 (m, 1H), 4.11–4.04 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.63 (td, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 2.37–2.22 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.04–1.96 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

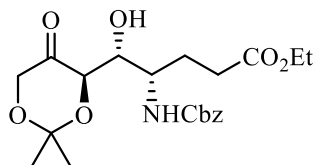
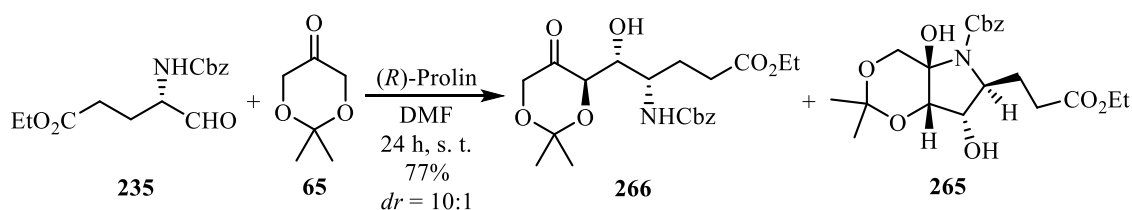
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 172.4 (C), 153.3 (C), 136.4 (C), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 98.4 (C), 86.6 (C), 75.5 (CH₂), 71.0 (CH), 65.7 (CH₂), 64.9 (CH), 61.6 (CH), 59.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.9 (CH₃), 20.9 (CH₃), 13.7 (CH₃).

IR (ATR): ν 3435, 2928, 1730, 1702, 1453, 1413, 1378, 1337, 1220, 1078 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₁H₂₉NO₈Na⁺ [M+Na]⁺: 446.1785; nađeno: 446.1783.

Mikroanaliza izračunato za C₂₁H₂₉NO₈: C 59.56; H 6.90; N 3.31; nađeno: C 59.35; H 6.96; N 3.19.

(4*S*,5*R*)-Etil-4-(benzilokarbonilamino)-5-((*R*)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-5-hidroksipentanoat (266)



Dioksanon **65** (0.8 g, 6.15 mmol) i D-prolin (82.0 mg, 0.71 mmol) su dodati rastvoru aldehida **235** (1.10 g, 3.72 mmol) u dimetilformamidu (8.4 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na sobnoj temperaturi preko noći, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 6:4) dobijeno je 1.10 g (69%) aldola **266**, u obliku

svetlo-žutog ulja i 110.0 mg (7%) diastereoizomernog amina **265**, u obliku bezbojnih kristala.

$[\alpha]_D^{20} +87.0$ ($c = 1.27$, CHCl_3).

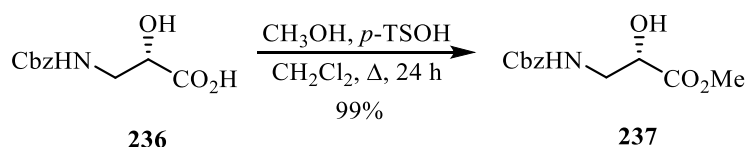
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.40–7.27 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 23.5, 12.5$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.05–3.99 (m, 3H), 3.80–3.68 (m, 2H), 2.26 (br. t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.70 (dd, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 208.3 (C), 172.6 (C), 156.0 (C), 137.2 (C), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 100.5 (C), 74.5 (CH), 69.5 (CH), 66.4 (CH_2), 65.2 (CH_2), 59.7 (CH_2), 50.8 (CH), 30.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.9 (CH_3), 22.9 (CH_3), 14.1 (CH_3).

IR (film): ν 3500, 3439, 3377, 3089, 3064, 3034, 2986, 2939, 2904, 1730, 1713, 1519, 1451, 1417, 1380, 1332, 1257, 1179, 1092, 1044, 949, 863 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1966; nađeno: 424.1961.

(S)-Metil-3-(benzilokikarbonilamino)-2-hidroksipropanoat (**237**)



Rastvoru karboksilne kiseline **236** (300.8 mg, 1.26 mmol) u metilen-hloridu (10.1 mL) dodati su metanol (6.26 mL) i *p*-toluensulfonska kiselina (3.2 mg, 0.02 mmol). Reakciona smesa je zagrevana da refluktuje u toku 24 h, nakon toga je razblažena vodom. Organski sloj je odvojen, osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 , petroletar/etil-acetat = 4:6). Dobijeno je 313.9 mg (99%) metil-estra **237**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +19.0$ ($c 1.00$, CH_3OH).

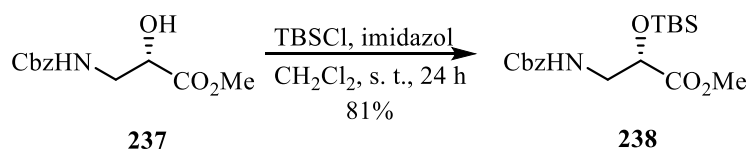
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (s, 5H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 – 3.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 173.2 (C), 156.6 (C), 136.2 (C), 128.3 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.9 (CH), 69.9 (CH), 66.7 (CH_2), 52.4 (CH_3), 44.0 (CH_2).

IR (ATR): ν 3362, 3036, 2952, 2930, 1749, 1727, 1693, 1538, 1450, 1302, 1262, 1233, 1206, 1126, 1105, 1066, 990, 973, 754, 698 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.0842; nađeno: 276.0841.

(S)-Metil-8,8,9,9-tetrametil-3-okso-1-fenil-2,7-dioksa-4-aza-8-siladekan-6-karboksilat (238)



Rastvoru metil-estra **237** (100.0 mg, 0.39 mmol) u hladnom ($0\text{ }^\circ\text{C}$) metilen-hloridu (1.0 mL) dodati su imidazol (53.9 mg, 0.79 mmol) i *tert*-butildimetilsilil-hlorid (TBSCl) (58.5 mg, 0.39 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon toga reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana vodom i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida. Organski sloj je osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 , petroletar/etil-acetat = 8:2). Dobijeno je 117.5 mg (81%) zaštićenog metil-estra **238**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12.4$ (c 1.00, CHCl_3).

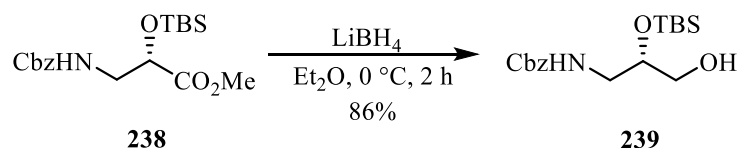
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42 – 7.25 (m, 5H), 5.18 – 5.04 (m, 3H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 172.0 (C), 156.2 (C), 136.4 (C), 128.4 (2xCH), 128.0 (3xCH), 70.9 (CH), 66.7 (CH_2), 52.0 (CH_3), 44.8 (CH_2), 25.6 (3x CH_3), 18.2 (C), -5.1 (CH_3), -5.5 (CH_3).

IR (ATR): ν 3555, 3066, 3033, 2953, 2932, 2890, 2857, 1728, 1517, 1462, 1254, 1143, 1001, 838, 781 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.1888; nađeno: 368.1890.

(S)-Benzil-2-(*tert*-butildimetilsililoksi)-3-hidroksipropilkarbamat (239)



Hladnom ($0\text{ }^\circ\text{C}$) rastvoru zaštićenog metil-estra **238** (63.4 mg, 0.17 mmol) u dietil-etru (2.0 mL) dodat je litijum-borhidrid (5.0 mg, 0.23 mmol) i reakciona smesa je mešana u toku 2 h na $0\text{ }^\circ\text{C}$. Reakciona smesa je kvenčovana pažljivim dodavanjem vode i ekstrahovana je dietil-etrom. Kombinovani organski ekstrakt je ispran zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 , petroletar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 50.4 mg (86%) alkohola **239**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +23.9$ (c 1.00, CHCl_3).

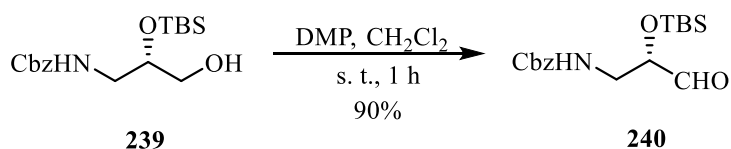
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 – 7.31 (m, 5H), 5.17 – 5.08 (m, 3H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 3H), 3.22 (dt, $J = 14.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.71 (bs, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 157.6 (C), 136.5 (C), 128.8 (2xCH), 128.5 (CH), 128.4 (2xCH), 71.4 (CH), 67.2 (CH_2), 63.6 (CH_2), 43.6 (CH_2), 26.0 (3x CH_3), 18.3 (C), -4.5 (CH_3), -4.6 (CH_3).

IR (ATR): ν 3347, 3066, 3034, 2953, 2931, 2887, 2857, 1705, 1519, 1465, 1256, 1119, 1050, 1008, 836, 779 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.1939; nađeno: 340.1949.

(S)-Benzil-2-(*tert*-butildimetilsililoksi)-3-oksopropilkarbamat (240)



Dess-Martin-ov perjodinan (181.1 mg, 0.42 mmol) je dodat rastvoru alkohola **239** (70.5 mg, 0.21 mmol) u metilen-hloridu (4.3 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Reakciona smesa je

razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. MgSO₄, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂, petroletar/etil-acetat = 7:3). Dobijeno je 63.0 mg (90%) aldehida **240**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -4.4 (*c* 1.00, CHCl₃).

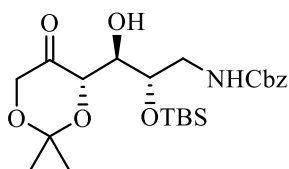
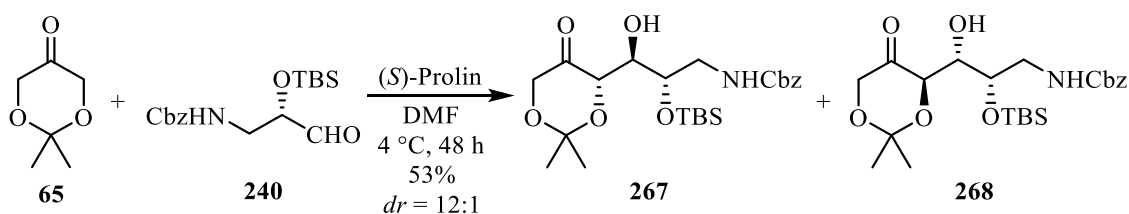
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.63 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 5H), 5.13 – 5.02 (m, 3H), 4.15 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 201.5 (CH), 155.8 (C), 135.8 (C), 128.1 (2xCH), 127.7 (CH), 127.7 (2xCH), 75.9 (CH), 66.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 25.2 (3xCH₃), 17.7 (C), -5.3 (CH₃), -5.5 (CH₃).

IR (ATR): ν 3349, 3065, 3034, 2953, 2931, 2890, 2857, 1710, 1518, 1465, 1257, 1124, 1007, 838, 780 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₇H₂₈NO₄Si⁺ [M+H]⁺: 338.1782; nađeno: 338.1776.

Benzil-((2*S*,3*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3-((*S*)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-3-hidroksipropil)karbamat (267**)**



Dioksanon **65** (50.0 mg, 0.38 mmol) i (*S*)-prolin (3.5 mg, 0.03 mmol) su dodati rastvoru aldehida **240** (32.8 mg, 0.10 mmol) u dimetilformamidu (0.2 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom.

Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 22.0 mg (49%) aldola **267**, u obliku bezbojnog ulja i 2.0 mg (4%) diastereoizomernog aldola **268**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} -50.7$ (*c* 1.00, CHCl₃).

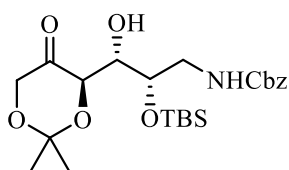
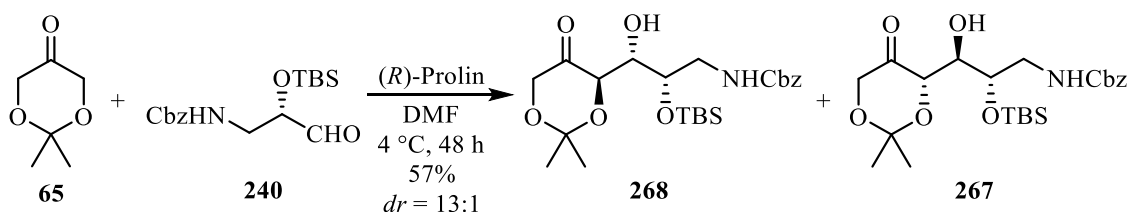
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.32 (m, 5H), 5.18 – 5.08 (m, 3H), 4.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 14.0, 7.0, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 210.1 (C), 157.3 (C), 136.6 (C), 128.8 (2xCH), 128.4 (CH), 128.4 (2xCH), 101.2 (C), 73.6 (CH), 72.5 (CH), 71.7 (CH), 67.3 (CH₂), 67.2 (CH₂), 43.6 (CH₂), 26.0 (3xCH₃), 24.3 (CH₃), 23.7 (CH₃), 18.2 (C), -4.4 (CH₃), -4.5 (CH₃).

IR (ATR): ν 3445, 2988, 2962, 2932, 2891, 2857, 1729, 1518, 1465, 1380, 1255, 1225, 1091, 837, 779 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₃H₃₇NNaO₇Si⁺ [M+Na]⁺: 490.2232; nađeno: 490.2228.

Benzil-((2*S*,3*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3-((*R*)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-3-hidroksipropil)karbamat (**268**)



Dioksanon **65** (50.0 mg, 0.38 mmol) i (*R*)-prolin (3.5 mg, 0.03 mmol) su dodati rastvoru aldehida **240** (32.8 mg, 0.10 mmol) u dimetilformamidu (0.2 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom.

Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 24.0 mg (53%) aldola **268**, u obliku bezbojnog ulja, koji se u rastvoru nalazi u ravnoteži sa hemiaminalom **269**, i 2.0 mg (4%) diastereoizomernog aldola **267**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +33.4$ (*c* 0.95, CHCl₃).

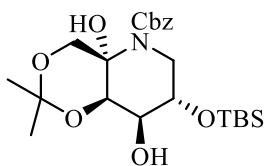
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.27 – 5.01 (m, 3H), 4.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 209.5 (C), 156.4 (C), 136.4 (C), 128.5 (2xCH), 128.1 (CH), 128.0 (2xCH), 100.7 (C), 74.2 (CH), 71.6 (CH), 69.2 (CH), 67.2 (CH₂), 66.6 (CH₂), 44.0 (CH₂), 26.6 (CH₃), 25.6 (3xCH₃), 20.3 (CH₃), 18.0 (C), -4.7 (CH₃), -5.0 (CH₃).

IR (ATR): ν 3437, 2991, 2953, 2932, 2857, 1709, 1517, 1464, 1422, 1381, 1356, 1255, 1225, 1105, 1083, 836, 779, 756 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₃H₃₇NNaO₇Si⁺ [M+Na]⁺: 490.2232; nađeno: 490.2224.

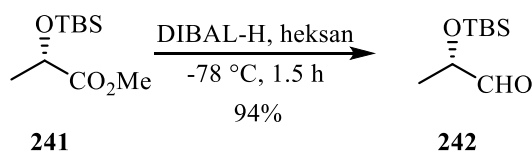
Benzil-(4a*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-4a,8-dihidroksi-2,2-dimetilheksahidro-5*H*-[1,3]dioksino[5,4-*b*]piridin-5-karboksilat (269)

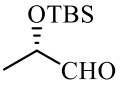


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.27 – 5.01 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (C), 135.6 (C), 128.4 (2xCH), 127.9 (CH), 127.8 (2xCH), 99.9 (C), 80.8 (C), 72.8 (CH), 72.1 (CH), 72.0 (CH), 67.4 (CH₂), 66.9 (CH₂), 48.5 (CH₂), 25.8 (3xCH₃), 24.5 (CH₃), 23.6 (CH₃), 17.8 (C), -4.3 (CH₃), -4.7 (CH₃).

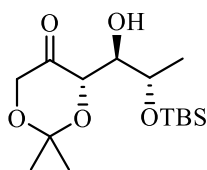
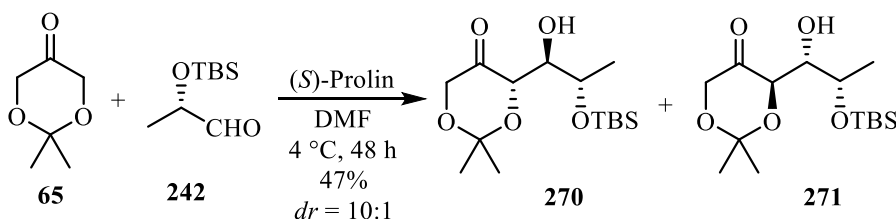
(*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)propanal (242)⁹⁶




 Rastvoru estra⁹⁶ **241** (2.00 g; 9.16 mmol) u heksanu (20 mL) ohlađenom na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ u atmosferi argona dodat je hladan ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1M rastvor DIBAL-H (12.0 mL, 12.00 mmol) u toku 30 min. Reakciona smesa je mešana na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ u toku 1 h, a zatim reakcija je prekinuta dodatkom metanola (1.0 mL) i mešana je dodatnih 15 min na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nakon toga, dodat je zasićeni rastvor kalijum-natrijum-tartarata (24.0 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. MgSO_4 i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen destilacijom pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijeno 1.63 g (94%) aldehida **242**, u obliku bezbojne tečnosti (t.k. $44\text{ }^{\circ}\text{C}/0.8\text{ mmHg}$).

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 9.61 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H) 4.09 (dq, $J = 6.8, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

(S)-4-((1R,2S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksipropil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (270)



Dioksanon **65** (140.0 mg, 1.08 mmol) i (*S*)-prolin (18.0 mg, 0.16 mmol) su dodati rastvoru aldehida **242** (100.0 mg, 0.53 mmol) u dimetilformamidu (1.3 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 72.0 mg (43%) aldola **270**, u obliku bezbojnog ulja i 7.0 mg (4%) diastereoizomernog aldola **271**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -108.8$ (c 0.99, CHCl_3).

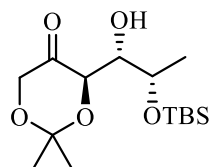
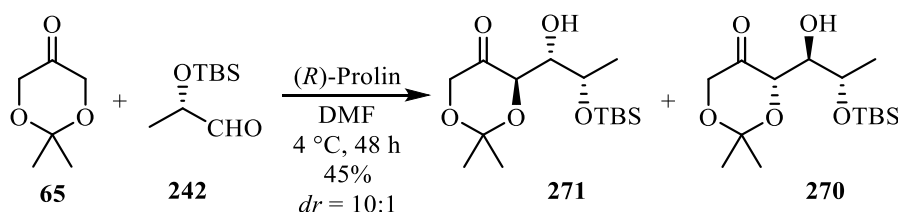
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.40 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (qd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (bs, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 210.0 (C), 100.9 (C), 74.8 (CH), 73.5 (CH), 68.9 (CH), 66.9 (CH₂), 25.8 (3xCH₃), 23.8 (CH₃), 23.6 (CH₃), 19.2 (CH₃), 18.0 (C), -4.5 (CH₃), -4.80 (CH₃).

IR (ATR): ν 3434, 2955, 2933, 2892, 2858, 1792, 1734, 1467, 1382, 1256, 1224, 1095, 835, 778 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₅H₃₀NaO₅Si⁺ [*M*+Na]⁺: 341.1755; nađeno: 341.1741.

(*R*)-4-((1*S*,2*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksipropil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (271)



Dioksanon **65** (140.0 mg, 1.08 mmol) i (*R*)-prolin (18.0 mg, 0.16 mmol) su dodati rastvoru aldehida **242** (100.0 mg, 0.53 mmol) u dimetilformamidu (1.3 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 69.0 mg (41%) aldola **271**, u obliku bezbojnog ulja i 7.0 mg (4%) diastereoizomernog aldola **270**, u obliku bezbojnog ulja.

[α]_D²⁰ +73.6 (*c* 0.99, CHCl₃).

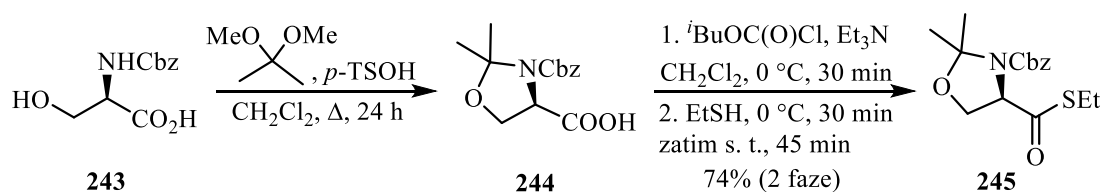
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.31 – 4.26 (m, 2H), 4.14 (qd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.98 (bs, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 209.0 (C), 100.6 (C), 74.8 (CH), 74.7 (CH), 67.4 (CH), 67.1 (CH_2), 25.8 ($3\times\text{CH}_3$), 24.6 (CH_3), 23.6 (CH_3), 20.4 (CH_3), 18.0 (C), -3.9 (CH_3), -4.7 (CH_3).

IR (ATR): ν 3439, 2955, 2933, 2891, 2858, 1737, 1467, 1380, 1255, 1224, 1088, 1008, 901, 835, 778 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_5\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341.1755; nađeno: 341.1756.

(R)-Benzil-4-(etiltiokarbonil)-2,2-dimetiloksazolidin-3-karboksilat (245)



2,2-Dimetoksiopropan (4.30 g, 5.1 mL, 41.60 mmol) dodat je u rastvor karboksilne kiseline **243** (1.65 g, 6.90 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline (117.0 mg, 1.12 mmol) u metilen-hloridu (5.1 mL) i rezultujući rastvor je koncentrovan pod sniženim pritiskom, pri čemu smesa postaje crvene boje. Isti postupak dodavanje 2,2-dimetoksiopropana i koncentrovanje pod sniženim pritiskom ponovljeno je još dva puta. Ostatak je rastvoren u etil-acetatu (30 mL), dobijeni rastvor je ispran vodom, osušen iznad anh. MgSO_4 , i koncentrovan pod sniženim pritiskom, pri čemu dobijeni sirovi proizvod **244**, u obliku svetlo-žutog ulja, korišćen je u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

Izobutil-hlorformijat (1.46 g, 1.4 mL, 10.25 mmol) i trietilamin (1.31 g, 1.8 mL, 12.91 mmol) su dodati u ohlađen rastvor (0 °C) sirovog aminoacetala karboksilne kiseline **244** (1.65 g, 6.90 mmol) u metilen-hloridu (29.0 mL), u atmosferi argona. Reakciona smesa je snažno mešana u toku 30 min na 0 °C, zatim su dodati etantiol (1.16 g, 1.4 mL, 18.2 mmol) i trietilamin (1.31 g, 1.8 mL, 12.91 mmol). Nakon toga, reakciona smesa je mešana u toku 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 vodenim rastvorom natrijum-hlorida (30 mL), osušena iznad anh. MgSO_4 , procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon

prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 1.65 g (74%, posle 2 faze) tioestra **245**, u obliku svetlo-žutog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +95.2$ (*c* 1.00, CHCl₃).

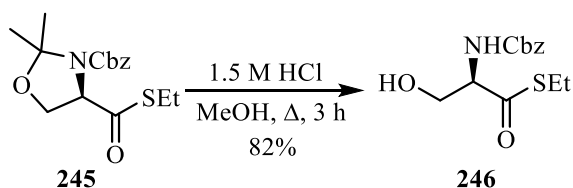
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 338K): δ 7.50 – 7.19 (m, 5H), 5.15 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.84 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 338K): δ 199.3 (C), 151.2 (C), 135.9 (C), 127.9 (2xCH), 127.5 (CH), 127.1 (2xCH), 94.6 (C), 66.4 (CH₂), 66.0 (CH₂), 65.0 (CH), 24.8 (CH₃), 22.9 (CH₃), 22.2 (CH₂), 13.9 (CH₃).

IR (ATR): ν 3064, 3033, 2984, 2936, 2880, 1712, 1681, 1454, 1402, 1347, 1264, 1243, 1208, 1094, 1055, 925, 840, 763 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₆H₂₁NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 346.1084; nađeno: 346.1087.

(*R*)-*S*-Etil-2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksipropantioat (**246**)



Rastvor tioestra **245** (1.65 g, 5.10 mmol) u smesi rastvarača 1.5M HCl/metanol (40.0 mL, v/v= 1/1) mešan je uz zagrevanje da refluktuje u toku 3 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 7:3), pri čemu je dobijeno 1.18 g (82%) alkohola **246**, u obliku bezbojnih kristala.

t.t. 55-56 °C.

$[\alpha]_D^{20} +26.9$ (*c* 1.00, CHCl₃).

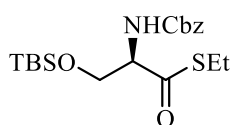
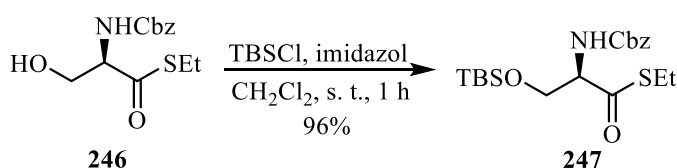
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 338K): δ 7.52 (bs, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 8.1, 6.2, 4.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 2.81 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 338K): δ 199.6 (C), 155.7 (C), 136.6 (C), 127.9 (2xCH), 127.4 (CH), 127.3 (2xCH), 65.5 (CH₂), 63.5 (CH), 61.1 (CH₂), 22.1 (CH₂), 14.0 (CH₃).

IR (ATR): ν 3354, 3064, 3034, 2967, 2933, 2879, 1686, 1524, 1456, 1412, 1328, 1264, 1062, 963, 752 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za C₁₃H₁₈NO₄S⁺ [M+H]⁺: 284.0951; nađeno: 284.0942.

(R)-S-Etil-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi) propantioat (247)



Rastvoru alkohola **246** (1.15 g, 4.06 mmol) u hladnom (0 °C) metilen-hloridu (7.7 mL) dodati su imidazol (539.0 mg, 7.92 mmol) i *tert*-butildimetilsilil-hlorid (TBSCl) (893.0 mg, 5.94 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 1 h na sobnoj temperaturi, nakon toga razblažena metilen-hloridom, isprana vodom, osušena iznad anh. MgSO₄, proceđena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 95:5), pri čemu je dobijeno 1.55 g (96%) zaštićenog alkohola **247**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.3$ (c 1.00, CHCl₃).

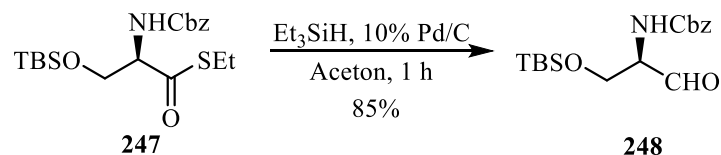
^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.31 (m, 5H), 5.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.41 (dt, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 200.4 (C), 155.9 (C), 136.2 (C), 128.6 (2xCH), 128.3 (CH), 128.2 (2xCH), 67.3 (CH₂), 63.5 (CH₂), 62.2 (CH), 25.7 (3xCH₃), 23.4 (CH₂), 18.2 (C), 14.4 (CH₃), -5.6 (CH₃), -5.7 (CH₃).

IR (ATR): ν 3443, 3336, 3065, 3034, 2954, 2931, 2882, 2857, 1730, 1685, 1499, 1464, 1255, 1214, 1113, 1063, 1007, 970, 839, 779 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $C_{19}H_{32}NO_4SSi^+$ $[M+H]^+$: 398.1816; nađeno: 398.1806.

(R)-Benzil-1-(*tert*-butildimetilsililoksi)-3-oksopropan-2-ilkarbammat (248)



Trietilsilan (1.05 g, 1.45 mL, 9.08 mmol) je dodat u toku 15 min suspenziji tioestra **247** (730.0 mg, 1.83 mmol) i 10% paladijuma na uglju (406.0 mg; 0.43 mmol) u acetonu (29.0 mL), na sobnoj temperaturi, ispod atmosfere argona. Po dodatku reagensa, reakciona smesa je mešana dodatnih 1 h na sobnoj temperaturi, nakon toga procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1), pri čemu je dobijeno 524.2 mg (85%) aldehida **248**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -60.0 (c 1.08, CHCl_3).

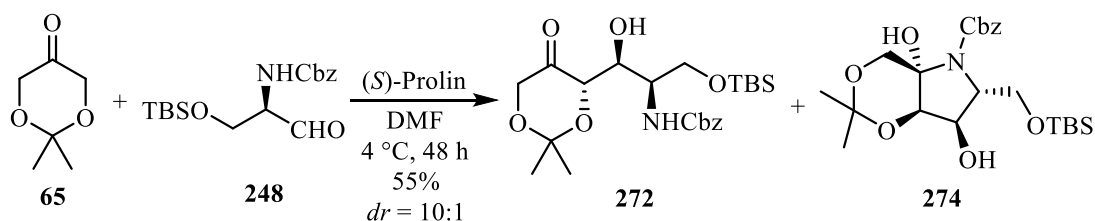
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 9.65 (s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 5H), 5.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.32 (dt, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 10.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

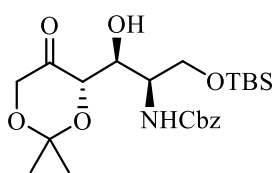
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 198.8 (CH), 156.0 (C), 136.1 (C), 128.5 (2xCH), 128.2 (CH), 128.1 (2xCH), 67.1 (CH_2), 61.8 (CH), 61.2 (CH_2), 25.7 (3x CH_3), 18.1 (C), -5.7 (CH_3), -5.7 (CH_3).

IR (ATR): ν 3277, 2956, 2933, 2881, 2858, 1765, 1466, 1392, 1254, 1221, 1129, 996, 839, 779, 746 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $C_{17}H_{28}NO_4Si^+$ $[M+H]^+$: 338.1782; nađeno: 338.1772.

(1*S*,2*R*)-Benzil-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-((*S*)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-1-hidroksipropan-2-il)karbammat (272)





Dioksanon **65** (210.0 mg, 1.61 mmol) i (*S*)-prolin (15.0 mg, 0.13 mmol) su dodati rastvoru aldehida **248** (145.0 mg, 0.43 mmol) u dimetilformamidu (1.2 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom.

Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: toluen/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 100.0 mg (50%) aldola **272**, u obliku bezbojnog ulja i 10.0 mg (5%) amina **274**, u obliku svetlo-žutog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -99.3 (*c* 0.73, CHCl₃).

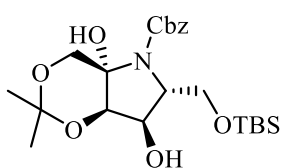
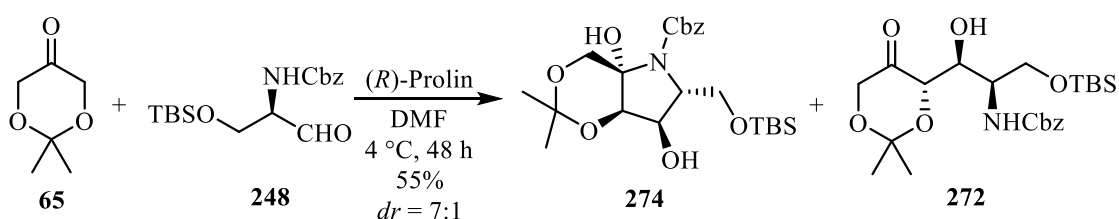
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.32 (m, 5H), 5.18 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 12.8, 9.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 212.4 (C), 155.9 (C), 136.5 (C), 128.4 (2xCH), 128.1 (3xCH), 101.4 (C), 71.6 (CH), 68.5 (CH), 66.7 (CH₂), 66.5 (CH₂), 62.7 (CH₂), 51.2 (CH), 25.8 (3xCH₃), 23.3 (CH₃), 23.1 (CH₃), 18.2 (C), -5.5 (CH₃), -5.5 (CH₃).

IR (ATR): ν 3506, 3443, 3389, 2987, 2953, 2930, 2886, 2857, 1728, 1506, 1466, 1380, 1255, 1223, 1096, 1041, 839, 778 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₃H₃₈NO₇Si⁺ [M+H]⁺: 468.2412; nađeno: 468.2422.

(4a*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-Benzil-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-4a,7-dihidroksi-2,2-dimetiltetrahidro-[1,3]dioksino[5,4-*b*]pirol-5(4*H*)-karboksilat (274**)**



Dioksanon **65** (400.0 mg, 3.07 mmol) i (*R*)-prolin (32.0 mg, 0.28 mmol) su dodati rastvoru aldehida **248** (316.0 mg, 0.94 mmol) u dimetilformamidu (2.6 mL). Reakciona smesa je

intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: toluen/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 210.0 mg (48%) amina **274**, u obliku svetlo-žutog ulja i 31.0 mg (7%) diastereoizomernog aldola **272**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} -37.7$ (c 1.04, CHCl₃).

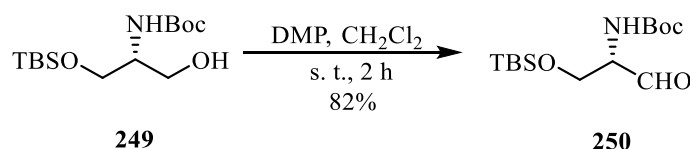
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 338 K): δ 7.43 – 7.23 (m, 5H), 5.30 (bs, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.9, 7.2 Hz, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 338 K): δ 153.2 (C), 136.4 (C), 127.9 (2xCH), 127.4 (CH), 127.3 (2xCH), 98.4 (C), 86.7 (C), 75.6 (CH), 68.1 (CH), 65.6 (CH₂), 65.5 (CH₂), 64.4 (CH), 59.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 25.4 (3xCH₃), 21.1 (CH₃), 17.6 (C), -5.8 (CH₃), -5.9 (CH₃).

IR (ATR): ν 3441, 2991, 2954, 2932, 2887, 2857, 1703, 1467, 1413, 1380, 1343, 1256, 1226, 1087, 1051, 838, 779 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₃H₃₈NO₇Si⁺ [M+H]⁺: 468.2412; nađeno: 468.2419.

(S)-*tert*-Butil-1-(*tert*-butildimetilsililoksi)-3-oksopropan-2-ilkarbammat (250)



Dess-Martin-ov perjodinan (102.0 mg, 0.24 mmol) dodat je rastvoru alkohola⁹⁷ **249** (30.0 mg, 0.10 mmol) u metilen-hloridu (2.4 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. MgSO₄, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen

hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 85:15), pri čemu je dobijeno 24.4 mg (82%) aldehida **250**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +44.0$ (*c* 1.00, CHCl₃).

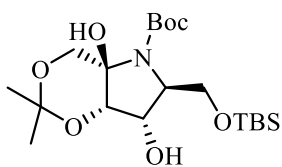
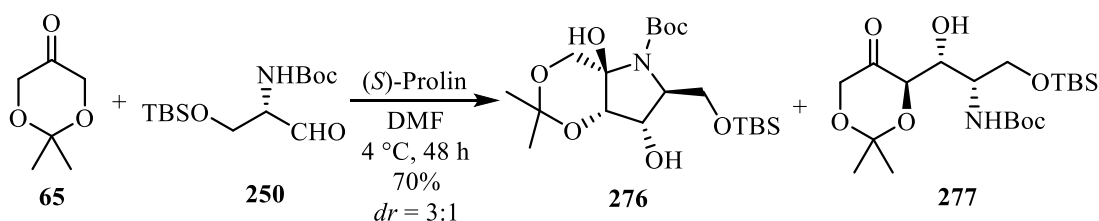
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.60 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 199.4 (CH), 155.5 (C), 80.0 (C), 61.6 (CH), 61.4 (CH₂), 28.3 (3xCH₃), 25.7 (3xCH₃), 18.2 (C), -5.6 (2xCH₃).

IR (ATR): ν 3404, 2955, 2931, 2888, 2858, 1700, 1505, 1470, 1391, 1368, 1304, 1253, 1166, 1114, 838, 779 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₄H₂₉NO₄SiNa⁺ [M+Na]⁺: 326.1758; nađeno: 326.1753.

(4aR,6S,7S,7aS)-terc-Butil-6-(((terc-butildimetilsilil)oksi)metil)-4a,7-dihidroksi-2,2-dimetiltetrahidro-[1,3]dioksino[5,4-b]pirol-5(4H)-karboksilat (276)



Dioksanon **65** (30.0 mg, 0.23 mmol) i (*S*)-prolin (2.8 mg, 0.024 mmol) su dodati rastvoru aldehida **250** (25.0 mg, 0.08 mmol) u dimetilformamidu (0.2 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom.

Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 19.0 mg (53%) amina **276**, u obliku bezbojnog ulja i 6.0 mg (17%) diastereoizomernog aldola **277**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +24.0$ (*c* 1.04, CHCl₃).

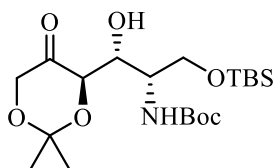
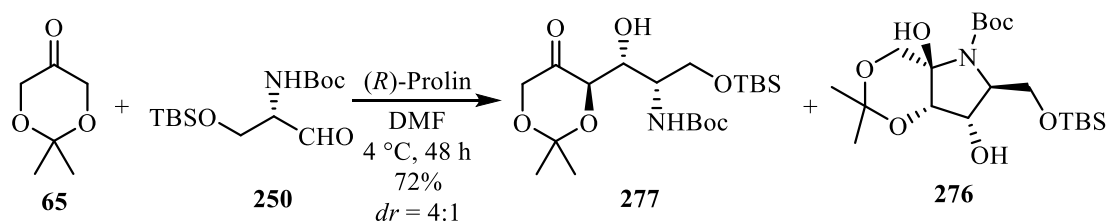
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.08 – 4.86 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 2H), 4.23 – 3.97 (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO): δ 152.4 (C), 98.5 (C), 86.8 (C), 78.8 (C), 75.6 (CH), 67.9 (CH₂), 65.8 (CH), 64.4 (CH), 59.5 (CH₂), 27.8 (3xCH₃), 25.4 (4xCH₃), 21.4 (CH₃), 17.6 (C), -5.8 (CH₃), -5.9 (CH₃).

IR (ATR): ν 3449, 2955, 2932, 2887, 2858, 1698, 1469, 1373, 1254, 1227, 1170, 1090, 1050, 839, 779 cm⁻¹.

HRMS (ESI) for C₂₀H₃₉NNaO₇Si⁺ [M+Na]⁺: 456.2388; nađeno: 456.2396.

(1*R*,2*S*)-*tert*-Butil-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-((*R*)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-1-hidroksipropan-2-il)karbamat (277)



Dioksanon **65** (30.0 mg, 0.23 mmol) i (*R*)-prolin (2.8 mg, 0.024 mmol) su dodati rastvoru aldehida **250** (25.0 mg, 0.08 mmol) u dimetilformamidu (0.2 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom.

Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 20.4 mg (57%) aldola **277**, u obliku bezbojnog ulja i 5.4 mg (15%) amina **276**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +96.3 (*c* 1.03, CHCl₃).

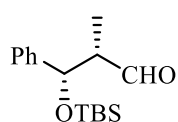
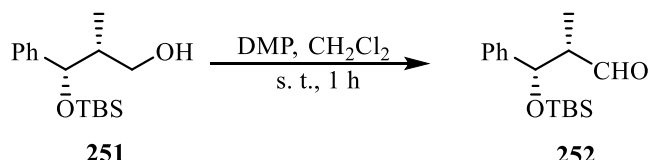
^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.94 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 17.5, 1.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 20.2, 9.0 Hz, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.52 (bs, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 212.7 (C), 155.3 (C), 101.5 (C), 79.1 (C), 71.4 (CH), 68.6 (CH), 66.5 (CH₂), 62.7 (CH₂), 50.6 (CH), 28.3 (3xCH₃), 25.8 (3xCH₃), 23.3 (CH₃), 23.2 (CH₃), 18.2 (C), -5.4 (CH₃), -5.5 (CH₃).

IR (ATR): ν 3519, 3450, 3387, 2955, 2932, 2887, 2858, 1720, 1500, 1469, 1385, 1370, 1254, 1225, 1170, 1098, 1044, 840, 779 cm^{-1} .

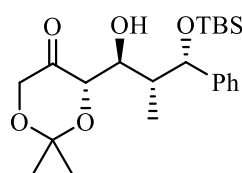
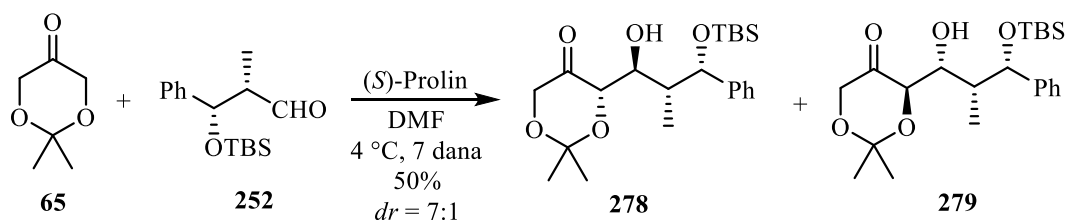
HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NNaO}_7\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 456.2388; nađeno: 456.2393.

(2*S*,3*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-2-metil-3-fenilpropanal (252**)**



Dess-Martin-ov perjodinan (91.0 mg, 0.21 mmol) dodat je rastvoru alkohola⁹⁸ **251** (26.0 mg, 0.09 mmol) u metilen-hloridu (1.7 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. MgSO_4 , procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je korišćen u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

(*S*)-4-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksi-2-metil-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (278**)**



Dioksanon **65** (70.0 mg, 0.54 mmol) i (*S*)-prolin (3.1 mg, 0.027 mmol) su dodati rastvoru sirovog aldehida **252** (26.0 mg, 0.09 mmol) u dimetilformamidu (0.1 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 7 dana, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni

(SiO₂; eluent: petroleotar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 10.9 mg (29%) smesa aldola **278** i diastereoizomernog aldola **279** koji se ne mogu razdvojiti, u obliku bezbojnog ulja i 7.7 mg (21%) diastereoizomernog *syn* aldola *syn*-**278**, u obliku bezbojnog ulja.

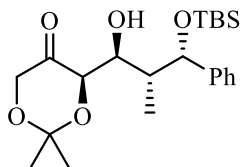
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.22 (m, 5H), 5.03 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.20 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 209.1 (C), 142.8 (C), 128.0 (2xCH), 127.3 (CH), 127.2 (2xCH), 100.8 (C), 76.6 (CH), 76.5 (CH), 73.0 (CH), 67.6 (CH₂), 43.1 (CH), 26.1 (3xCH₃), 24.9 (CH₃), 23.5 (CH₃), 18.4 (C), 11.4 (CH₃), -4.4 (CH₃), -5.0 (CH₃).

IR (ATR): ν 3498, 3063, 3030, 2932, 2889, 2857, 1744, 1466, 1380, 1252, 1224, 1160, 1092, 1066, 1042, 838, 778 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₂H₃₆NaO₅Si⁺ [M+Na]⁺: 431.2224; nađeno: 431.2227.

(*R*)-4-((1*S*,2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksi-2-metil-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (*syn*-278**)**



[α]_D²⁰ -80.5 (*c* 1.02, CHCl₃).

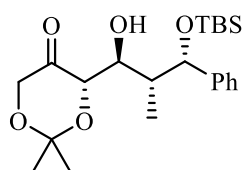
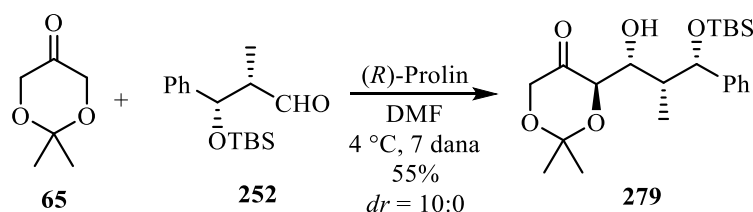
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.22 (m, 5H), 5.03 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.20 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 209.1 (C), 142.8 (C), 128.0 (2xCH), 127.3 (CH), 127.2 (2xCH), 100.8 (C), 76.6 (CH), 76.5 (CH), 73.0 (CH), 67.6 (CH₂), 43.1 (CH), 26.1 (3xCH₃), 24.9 (CH₃), 23.5 (CH₃), 18.4 (C), 11.4 (CH₃), -4.4 (CH₃), -5.0 (CH₃).

IR (ATR): ν 3498, 3063, 3030, 2932, 2889, 2857, 1744, 1466, 1380, 1252, 1224, 1160, 1092, 1066, 1042, 838, 778 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₂H₃₆NaO₅Si⁺ [M+Na]⁺: 431.2224; nađeno: 431.2225.

(R)-4-((1R,2R,3S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksi-2-metil-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (279)



Dioksanon **65** (70.0 mg, 0.54 mmol) i (*R*)-prolin (3.1 mg, 0.027 mmol) su dodati rastvoru sirovog aldehida **252** (26.0 mg, 0.09 mmol) u dimetilformamidu (0.1 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 7 dana, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 20.8 mg (55%) aldola **279**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +53.4$ (*c* 1.00, CHCl₃).

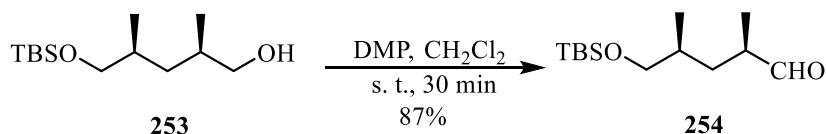
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.23 (m, 5H), 4.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 2.95 (bs, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.27 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 212.8 (C), 143.8 (C), 127.9 (2xCH), 127.1 (2xCH), 127.1 (CH), 100.9 (C), 76.7 (CH), 73.1 (CH), 69.7 (CH), 66.3 (CH₂), 41.8 (CH), 25.8 (3xCH₃), 23.7 (CH₃), 23.5 (CH₃), 18.1 (C), 9.1 (CH₃), -4.6 (CH₃), -5.0 (CH₃).

IR (ATR): ν 3541, 3031, 2988, 2955, 2932, 2889, 1739, 1459, 1379, 1254, 1224, 1089, 1058, 870, 838, 776 cm⁻¹.

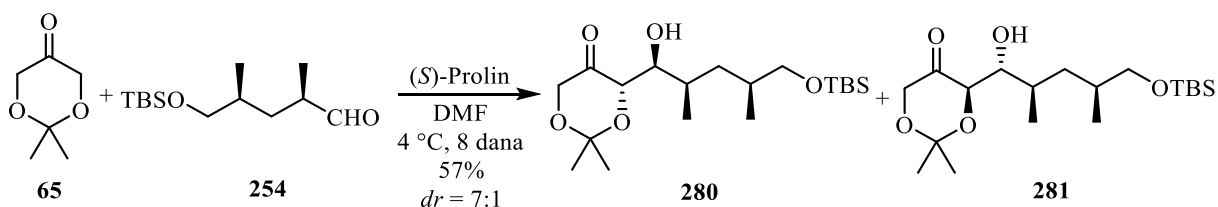
HRMS (ESI) izračunato za C₂₂H₃₆NaO₅Si⁺ [M+Na]⁺: 431.2224; nađeno: 431.2230.

(2R,4S)-5-(*tert*-butildimetilsiloksi)-2,4-dimetilpentanal (254**)¹⁰⁰**



Dess-Martin-ov perjodinan (150.0 mg, 0.35 mmol) dodat je rastvoru alkohola **253** (46.0 mg, 0.19 mmol) u metilen-hloridu (2.0 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. MgSO₄, procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 1:1) dobijeno je 40.0 mg (87%) aldehida **254**, u obliku bezbojnog ulja.

(S)-4-((1S,2R,4S)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksi-2,4-dimetilpentil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (280**)**



Dioksanon **65** (43.0 mg, 0.33 mmol) i (*S*)-prolin (1.4 mg, 0.012 mmol) su dodati rastvoru aldehida **254**¹⁰⁰ (8.7 mg, 0.036 mmol) u dimetilformamidu (0.1 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 8 dana, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x20 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x20 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 7.6 mg (57%) smesa aldola **280** i diastereoizomernog aldola **281** koji se ne mogu razdvojiti, u obliku bezbojnog ulja.

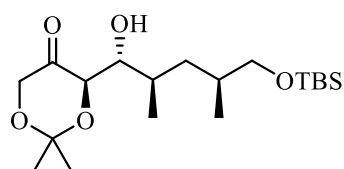
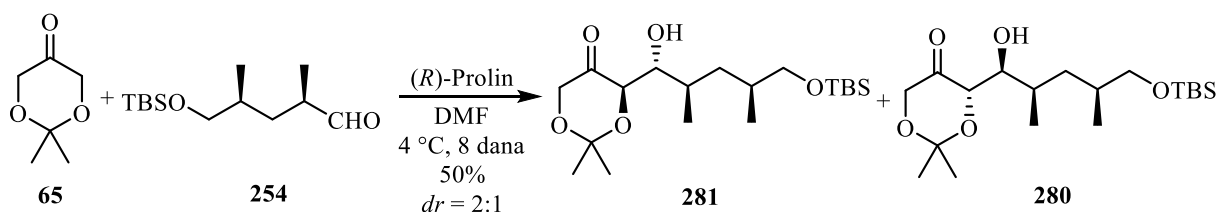
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.26 (dd, *J* = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.06 (bs, 1H), 1.96 (qd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (dt, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H) 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 213.2 (C), 101.0 (C), 73.1 (CH), 71.9 (CH), 68.4 (CH₂), 66.4 (CH₂), 37.1 (CH₂), 32.9 (CH), 30.1 (CH), 26.0 (3xCH₃), 23.7 (CH₃), 23.6 (CH₃), 18.3 (C), 17.6 (CH₃), 12.9 (CH₃), -5.4 (CH₃), -5.4 (CH₃).

IR (ATR): ν 3527, 2956, 2932, 2888, 2857, 1739, 1466, 1380, 1252, 1224, 1161, 1094, 838, 778 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₉H₃₉O₅Si⁺ [M+H]⁺: 375.2561; nađeno: 375.2556.

(*R*)-4-((1*R*,2*R*,4*S*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-hidroksi-2,4-dimetilpentil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (281)



Dioksanon **65** (43.0 mg, 0.33 mmol) i (*R*)-prolin (1.4 mg, 0.012 mmol) su dodati rastvoru aldehida **254**¹⁰⁰ (10.2 mg, 0.042 mmol) u dimetilformamidu (0.1 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 8 dana, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x20 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x20 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 9:1) dobijeno je 7.8 mg (50%) smesa aldola **281** i dijastereoizomernog aldola **280** koji se ne mogu razdvojiti, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.27 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.8, 5.0

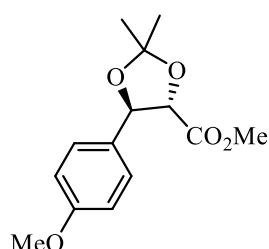
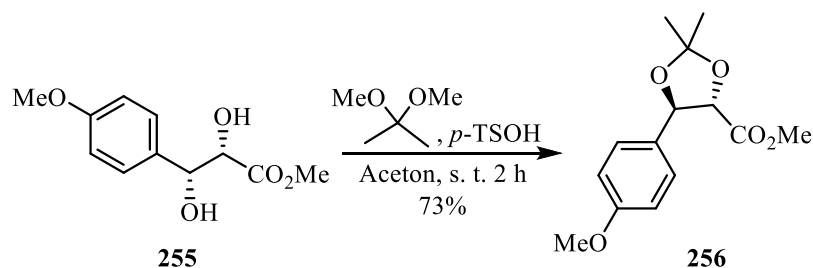
Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.14 (bs, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.07 (ddd, $J = 13.8, 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 212.4 (C), 100.9 (C), 74.5 (CH), 73.6 (CH), 68.2 (CH₂), 66.6 (CH₂), 34.7 (CH₂), 33.4 (CH), 32.0 (CH), 26.0 (3xCH₃), 23.8 (CH₃), 23.8 (CH₃), 18.6 (CH₃), 18.4 (C), 16.8 (CH₃), -5.3 (CH₃), -5.4 (CH₃).

IR (ATR): ν 3528, 2956, 2932, 2888, 2858, 1739, 1466, 1380, 1253, 1224, 1162, 1094, 838, 777 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.2561; nađeno: 375.2560.

(4*S*,5*R*)-Metil-5-(4-metoksifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-karboksilat (**256**)



2,2-Dimetoksiopropan (34.0 mg, 40 μL , 0.33 mmol) dodat je u rastvor diola¹⁰¹ **255** (50.0 mg, 0.22 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline (2.9 mg, 0.01 mmol) u acetonu (0.6 mL). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h, a nakon toga je koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je rastvoren u dietil-etru (30 mL) i ovaj rastvor je ispran zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroleter/etil-acetat = 95:5) dobijeno je 43.0 mg (73%) zaštićenog estra **256**, u obliku bezbojnog ulja.

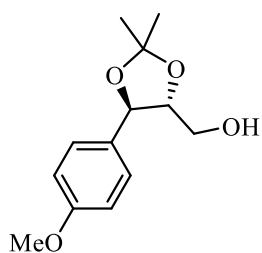
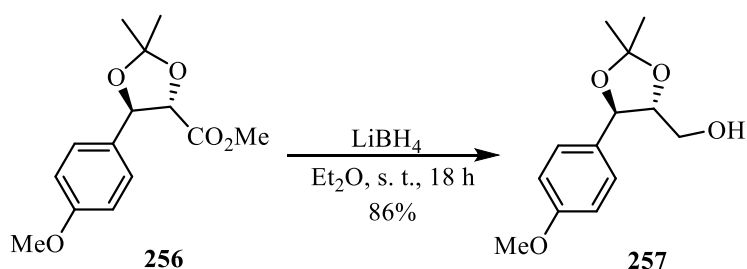
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +31.0$ (c 1.02, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 170.8 (C), 159.9 (C), 129.5 (C), 128.0 (2xCH), 114.1 (2xCH), 111.4 (C), 81.3 (CH), 80.6 (CH), 55.3 (CH_3), 52.4 (CH_3), 27.0 (CH_3), 25.9 (CH_3).

IR (ATR): ν 2990, 2954, 2938, 2839, 1758, 1615, 1587, 1516, 1460, 1440, 1378, 1300, 1248, 1208, 1175, 1098, 1033, 895, 831 cm^{-1} .

((4R,5R)-5-(4-metoksifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)metanol (257)



Hladnom ($0\text{ }^\circ\text{C}$) rastvoru metil-estra **256** (43.0 mg, 0.16 mmol) u dietil-etru (0.5 mL) dodat je litijum-borhidrid (6.0 mg, 0.27 mmol) i reakciona smesa je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je kvenčovana laganim ukapavanjem vode (0.6 mL) i ekstrahovana dietil-etrom. Kombinovani organski ekstrakt je ispran zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 33.1 mg (86%) alkohola **257**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.8 (c 1.00, CHCl_3).

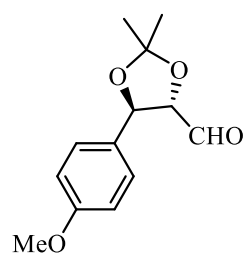
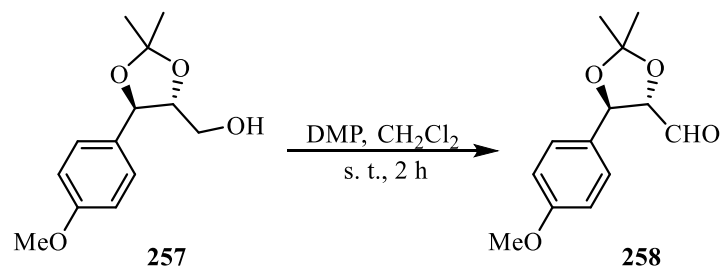
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 159.6 (C), 129.4 (C), 127.9 (2xCH), 114.0 (2xCH), 109.0 (C), 83.4 (CH), 78.4 (CH), 60.3 (CH_2), 55.2 (CH_3), 27.1 (CH_3), 27.0 (CH_3).

IR (ATR): ν 3490, 2988, 2935, 2912, 2873, 2838, 1614, 1586, 1515, 1460, 1375, 1301, 1247, 1171, 1112, 1062, 1037, 830 cm^{-1} .

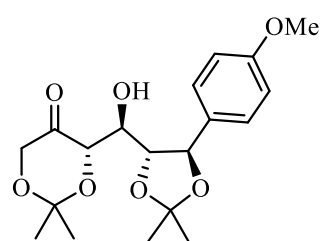
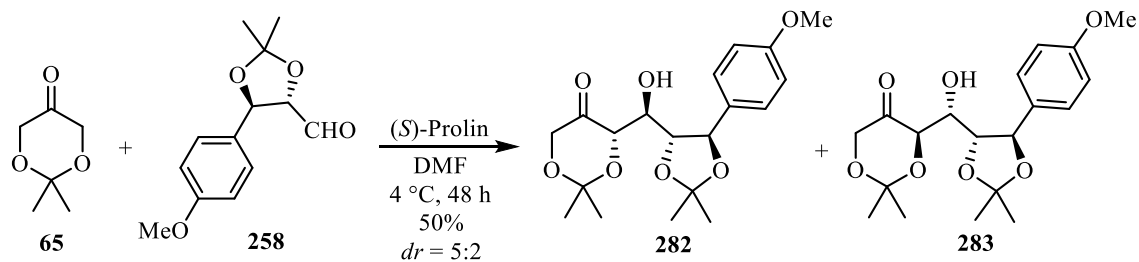
HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$: 221.1172; nađeno: 221.1169.

(4*S*,5*R*)-5-(4-metoksifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-karbaldehid (258)



Dess-Martin-ov perjodinan (400.0 mg, 0.94 mmol) dodat je rastvoru alkohola **257** (80.0 mg, 0.34 mmol) u metilen-hloridu (5.0 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. MgSO_4 , procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi aldehid **258** je korišćen u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

(*S*)-4-((*S*)-Hidroksi-((4*R*,5*R*)-5-(4-metoksifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (282)



Dioksanon **65** (160.0 mg, 1.23 mmol) i (*S*)-prolin (12.0 mg, 0.10 mmol) su dodati rastvoru sirovog aldehida **258** (80.0 mg, 0.34 mmol) u dimetilformamidu (0.7 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja

hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroleter/etil-acetat = 6:4) dobijeno je 39.0 mg (31%) aldola **282**, u obliku bezbojnog ulja, 15.3 mg (12%) diastereoizomernog aldola **283**, u obliku bezbojnog ulja i 7.9 mg (7%) diastereoizomernog *syn* aldola *syn*-**282**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -106.9 (*c* 0.13, CHCl₃).

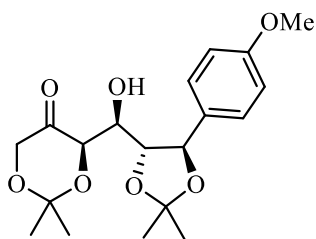
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 209.1 (C), 159.3 (C), 129.8 (C), 128.3 (2xCH), 113.6 (2xCH), 108.5 (C), 100.4 (C), 81.4 (CH), 78.8 (CH), 73.3 (CH), 70.7 (CH), 66.2 (CH₂), 54.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 26.3 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.6 (CH₃).

IR (ATR): ν 3466, 2988, 2928, 2854, 1741, 1614, 1515, 1461, 1377, 1247, 1168, 1063, 878, 831 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₉H₂₆NaO₇⁺ [M+Na]⁺: 389.1571; nađeno: 389.1570.

(R)-4-((S)-Hidroksi-((4R,5R)-5-(4-metoksifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (*syn*-282)



$[\alpha]_D^{20}$ -101.9 (*c* 0.16, CHCl₃).

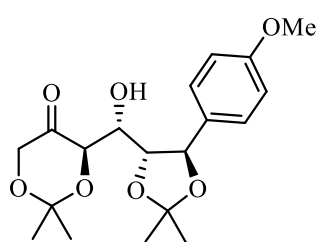
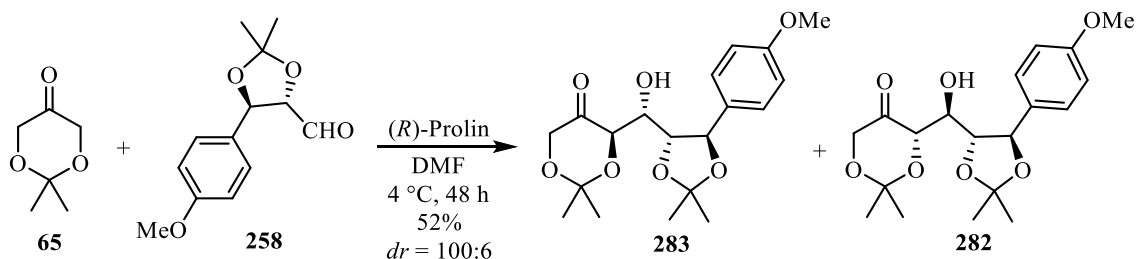
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 16.6, 1.3 Hz, 1H), 4.21 – 4.19 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 207.4 (C), 159.5 (C), 128.6 (C), 128.2 (2xCH), 113.7 (2xCH), 108.7 (C), 100.2 (C), 81.7 (CH), 78.7 (CH), 74.0 (CH), 68.2 (CH), 66.4 (CH₂), 54.9 (CH₃), 26.8 (CH₃), 26.4 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.4 (CH₃).

IR (ATR): ν 3479, 2987, 2930, 1746, 1613, 1587, 1515, 1461, 1377, 1244, 1169, 1125, 1063, 888, 831 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_7^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 389.1571; nađeno: 389.1572.

(*R*)-4-((*R*)-Hidroksi-((4*R*,5*R*)-5-(4-metoksifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-5-on (283)



Dioksanon **65** (160.0 mg, 1.23 mmol) i (*R*)-prolin (12.0 mg, 0.10 mmol) su dodati rastvoru sirovog aldehida **258** (80.0 mg, 0.34 mmol) u dimetilformamidu (0.7 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: petroletar/etil-acetat = 6:4) dobijeno je 60.8 mg (49%) aldola **283**, u obliku bezbojnog ulja i 4.0 mg (3%) diastereoizomernog aldola **282**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +71.0$ (c 1.00, CHCl_3).

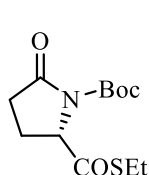
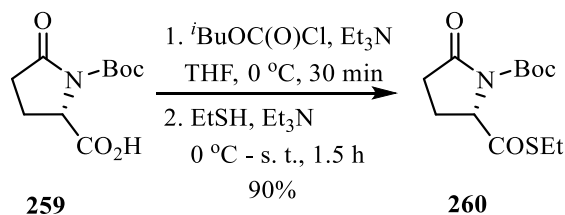
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 17.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.84 – 3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 211.0 (C), 159.2 (C), 128.9 (C), 127.8 (2xCH), 113.5 (2xCH), 108.3 (C), 101.0 (C), 80.4 (CH), 76.9 (CH), 72.3 (CH), 66.2 (CH), 66.0 (CH_2), 54.8 (CH_3), 26.7 (CH_3), 26.4 (CH_3), 23.0 (CH_3), 22.9 (CH_3).

IR (ATR): ν 3519, 2988, 2935, 2838, 1742, 1614, 1516, 1460, 1378, 1301, 1247, 1167, 1128, 1088, 1063, 1032, 862, 861 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_7^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 389.1571; nađeno: 389.1574.

(S)-*tert*-Butil-2-(etiltiokarbonil)-5-okspiroolidin-1-karboksilat (260)



Rastvoru kiseline¹⁰² **259** (1.14 g, 4.95 mmol) u suvom tetrahidrofuranu (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 etantiol (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. MgSO_4 i koncentrovani pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-hromatografijom (SiO_2 , eluent: petroleter/etil-acetat = 7:3) dobijeno je 1.22 g (90%) tioestra **260**, u obliku belih kristala.

t.t. 54 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45.9 (*c* 1.05, CHCl_3).

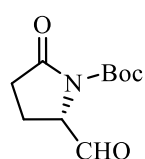
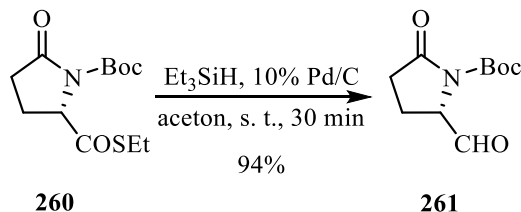
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.72 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.66 (ddd, $J = 17.6, 10.2, 9.8$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J = 17.6, 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 199.1 (C), 173.3 (C), 148.8 (C), 83.7 (C), 65.2 (CH), 30.7 (CH_2), 27.8 (3 x CH_3), 23.1 (CH_2), 22.2 (CH_2), 14.5 (CH_3).

IR (ATR): 2974, 2931, 2874, 1797, 1707, 1678, 1369, 1309, 1257, 1160, 1025, 992, 842.

HRMS (ESI) izračunato za $C_{12}H_{19}NO_4SNa^+$ $[M+Na]^+$: 296.0927; nađeno: 296.0933.

(S)-*tert*-Butil-2-formil-5-oksopirolidin-1-karboksilat (261)¹⁰³



U suspenziju tioestra **260** (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 sobnoj temperaturi 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 (SiO_2 , petroletar /etil-acetat = 1:2) dobijeno je 0.84 g (94%) aldehida **261**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -42.4 (c 1.11, $CHCl_3$).

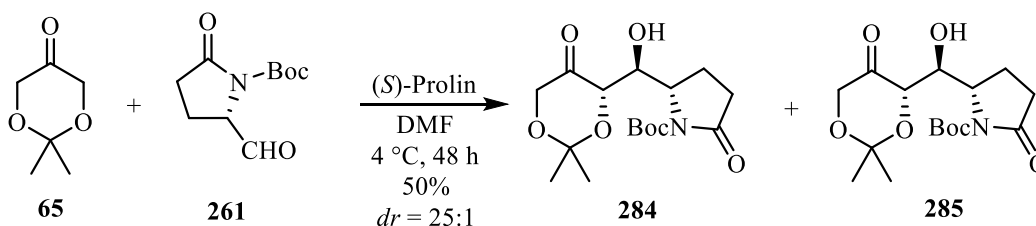
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 9.5, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

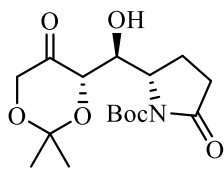
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 196.9 (CH), 173.0 (C), 149.3 (C), 84.2 (C), 64.2 (CH), 31.1 (CH_2), 27.8 (3 x CH_3), 18.2 (CH_2).

IR (ATR): 3460, 2980, 2936, 1786, 1741, 1714, 1459, 1368, 1313, 1256, 1155, 1024, 847.

HRMS (ESI) izračunato za $C_{10}H_{15}NO_4Na^+$ $[M+Na]^+$: 236.0893; nađeno: 236.0888.

(S)-*tert*-Butil-2-((S)-((S)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)(hidroksi)metil)-5-oksopirolidin-1-karboksilat (284)





Dioksanon **65** (280.0 mg, 2.15 mmol) i (*S*)-prolin (16.1 mg, 0.14 mmol) su dodati rastvoru aldehida **261** (97.0 mg, 0.45 mmol) u dimetilformamidu (1.1 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je

ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petroletar/etil-acetat = 1:4) dobijeno je 78.0 mg (50%) aldola **284** i dijastereoizomernog aldola **285**, koji se ne mogu razdvojiti, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -121.0 (*c* 1.01, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.21 (bs, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 17.5, 10.7, 9.8 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 17.5, 10.0, 2.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 211.1 (C), 175.2 (C), 149.9 (C), 101.2 (C), 82.8 (C), 72.5 (CH), 70.4 (CH), 66.3 (CH₂), 57.7 (CH), 32.4 (CH₂), 28.0 (3xCH₃), 23.6 (CH₃), 23.3 (CH₃), 17.4 (CH₂).

IR (ATR): ν 3428, 2981, 2936, 1785, 1751, 1390, 1317, 1254, 1223, 1162, 1026, 855 cm⁻¹.

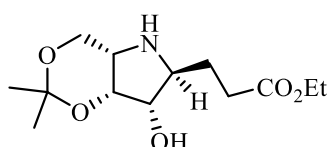
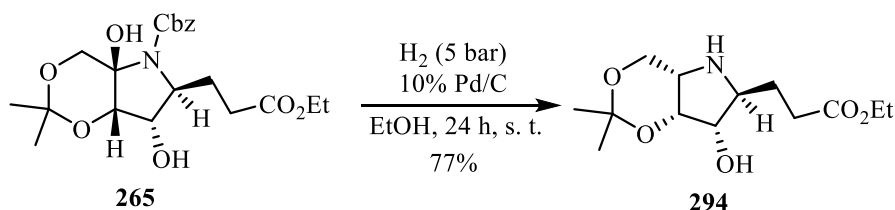
HRMS (ESI) izračunato za C₁₆H₂₅NNaO₇⁺ [M+Na]⁺: 366.1523; nađeno: 366.1529.

4.2. Sinteze iminošećera značajnih za medicinu

4.2.1. Sinteza (+)-2-*epi*-hiacintacina A₂ i (-)-3-*epi*-hiacintacina A₁

4.2.1.1. Sinteza (+)-*ent*-2-*epi*-Hiacintacina A₂ (289)

Etil-3-[(4*aS*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7-hidroksi-2,2-dimetilheksahidro[1,3]dioksino[5,4-*b*]pirol-6-il]-propanoat (294)



Rastvoru amina **265** (240.0 mg, 0.57 mmol) u etanolu (48 mL) dodat je Pd/C (10%, 75.0 mg, 0.07 mmol) i smesa je mešana u atmosferi vodonika pod pritiskom od 5 atm preko noći. Reakciona smesa je procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 8:2) dobijeno je 119.3 mg (77%) jedinjenja **294**, u obliku bezbojnog ulja.

$[\alpha]_D^{20}$ -39.3 (c 1.03, CHCl₃).

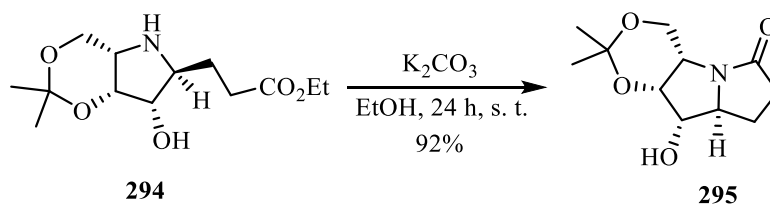
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.17 (br. t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.4, 3.7 Hz, 1H), 3.16–3.09 (m, 2H), 2.73 (br. s, 2H), 2.47 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.4 Hz, 2H), 2.03–1.96 (m, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (C), 98.3 (C), 79.9 (CH), 70.9 (CH), 62.3 (CH), 60.8 (CH₂), 60.3 (CH₂), 52.9 (CH), 31.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.1 (CH₃), 20.1 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (film): ν 3333, 2987, 2934, 1731, 1446, 1377, 1343, 1271, 1226, 1197, 1168, 1136, 1059, 949 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₃H₂₄NO₅⁺ [M+H]⁺: 274.1649; nađeno: 274.1645.

(4a*S*,8a*S*,9*S*,9a*R*)-9-hidroksi-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksino[4,5-*b*]pirolizin-6(7*H*)-on (295)



Rastvoru amina **294** (108.8 mg, 0.40 mmol) u etanolu (4.5 mL) dodat je K_2CO_3 (249.0 mg, 1.80 mmol) i reakciona smesa je mešana preko noći na sobnoj temperaturi. Rastvarač je uklonjen pod sniženim pritiskom i ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5). Dobijeno je 83.4 mg (92%) jedinjenja **295**, u obliku bezbojnih kristala.

t. t. 116–117 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +105.7$ (*c* 1.53, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.45 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.09–4.03 (m, 2H), 3.88–3.83 (m, 2H), 3.71–3.65 (m, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.56 (br. d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.46–2.38 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

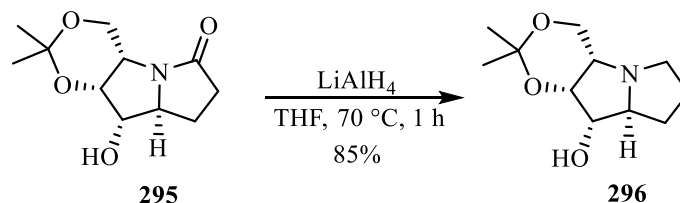
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 176.5 (C), 98.7 (C), 78.0 (CH), 72.1 (CH), 64.3 (CH), 60.3 (CH_2), 50.8 (CH), 34.0 (CH_2), 27.3 (CH_3), 24.7 (CH_2), 20.7 (CH_3).

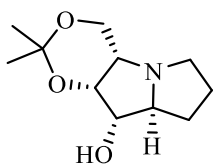
IR (ATR): ν 3411, 2990, 2939, 2889, 1677, 1457, 1403, 1381, 1334, 1278, 1238, 1202, 1170, 1141, 1108, 1080, 1046, 960, 903 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8^+ [2\text{M}+\text{H}]^+$: 455.2388; nađeno: 455.2376.

Mikroanaliza izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C 58.14, H 7.54, N 6.16; nađeno: C 57.77, H 7.46, N 5.89.

(4a*S*,8a*S*,9*S*,9a*R*)-2,2-dimetiloktahidro-[1,3]dioksino[4,5-*b*]pirolizin-9-ol (296)





Rastvoru amida **295** (83.0 mg, 0.40 mmol) u sveže predestilovanom tetrahidrofuranu (10.0 mL), ohlađenom na 0 °C, dodat je u porcijama litijum-aluminijumhidrid (40.0 mg, 0.90 mmol) u toku 5 min i smesa je mešana tokom 5 min na 0 °C. Reakciona smesa je

zatim zagrevana na 70 °C u toku 1 h, a nakon toga ohlađena na 0 °C i dodati su voda (80 µL), 10% vodeni rastvor natrijum-hidroksida (80 µL) i ponovo voda (240 µL). Reakciona smesa je procedena i talog je ispran tri puta etil-acetatom. Organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 8:2) dobijeno je 66.3 mg (85%) amina **296**, u obliku bezbojnog viskozno ulja.

$[\alpha]_D^{20} +15.7$ (*c* 0.81, CH₃OH).

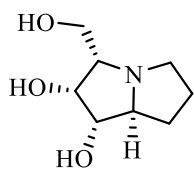
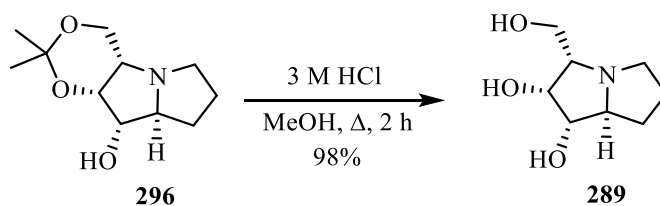
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 4.32 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 3.74–3.68 (m, 2H), 3.48 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 2.87 (dt, *J* = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 2.66–2.58 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.82–1.75 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 99.1 (C), 79.8 (CH), 74.2 (CH), 69.7 (CH), 62.7 (CH₂), 62.3 (CH), 55.3 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.6 (CH₃), 25.8 (CH₂), 19.5 (CH₃).

IR (ATR): ν 3071, 2994, 2946, 2912, 2872, 2830, 1582, 1452, 1376, 1331, 1272, 1231, 1199, 1175, 1141, 1087, 1025, 955, 869 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₁H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 214.1438; nađeno: 214.1428.

ent-2-*epi*-Hiacintacin A₂ (**289**)



Rastvor amina **296** (39.5 mg, 0.18 mmol) u smesi rastvarača metanol/ 3 M HCl (4.6 mL, v/v = 2:1) intenzivno je mešan i zagrevan da refluktuje 2 h. Posle koncentrovanja pod sniženim pritiskom, sirov proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni

(kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 31.3 mg (98%) proizvoda **289**, u obliku belih kristala, koji su prekrystalisani iz 2-propanola.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +32.0$ (c 0.65, CH_3OH), {ref.^{115u} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +32.0$ (c 0.20, CH_3OH)}.

t. t. 165–167 °C, (ref.^{115u} **t. t.** 169–171 °C).

¹H NMR (500 MHz, D_2O): δ 4.26 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.38 (td, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 7.7, 6.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.88–2.83 (m, 1H), 2.74–2.68 (m, 1H), 1.98–1.73 (m, 4H).

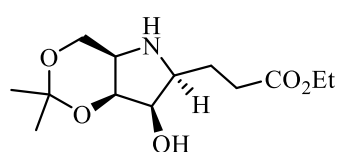
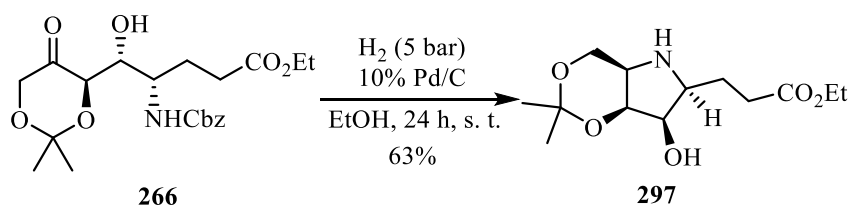
¹³C NMR (126 MHz, D_2O): δ 79.7 (CH), 76.2 (CH), 71.6 (CH), 69.6 (CH), 62.9 (CH_2), 57.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 27.2 (CH_2).

IR (ATR): ν 3399, 2966, 2923, 2872, 2709, 1739, 1573, 1460, 1361, 1320, 1260, 1205, 1159, 1123, 1085, 1048, 1011, 983, 916, 814 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.1125; nađeno: 174.1126.

4.2.1.2. Sinteza (–)-*ent*-3-*epi*-Hiacintacina A₁ (**290**)

Etil-3-((4*aR*,6*S*,7*R*,7*aS*)-7-hidroksi-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksino[5,4-*b*]pirol-6-il)propanoat (**297**)



Rastvoru aldola **266** (240.0 mg, 0.57 mmol) u etanolu (46 mL) dodat je Pd/C (10%, 82.0 mg, 0.08 mmol) i smesa je mešana u atmosferi vodonika pod pritiskom od 5 atm preko noći. Reakciona smesa je procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 8:2) dobijeno je 97.6 mg (63%) jedinjenja **297**, u obliku žutog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.9$ (c 1.16, CHCl_3).

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.33–4.28 (m, 2H), 4.18–4.10 (m, 3H), 3.81 (dd, $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.72–3.45 (m, 2H), 3.17 (dt, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 7.3,$

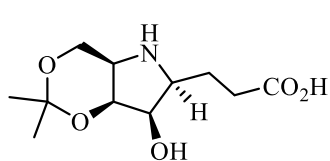
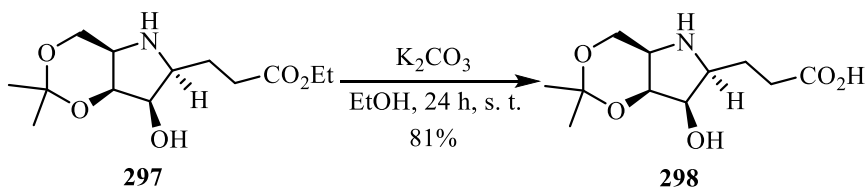
3.8, Hz, 1H), 2.60–2.48 (m, 2H), 2.11–2.03 (m, 1H), 1.93–1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C), 99.0 (C), 73.7 (CH), 70.6 (CH), 61.2 (CH), 60.6 (CH_2), 60.1 (CH_2), 53.9 (CH), 31.9 (CH_2), 28.2 (CH_3), 24.7 (CH_2), 20.1 (CH_3), 14.2 (CH_3).

IR (film): ν 3502, 2988, 2937, 1732, 1650, 1452, 1377, 1226, 1170, 1137, 1095, 1067, 946 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.1649; nađeno: 274.1635.

3-((4a*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-7-hidroksi-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksino[5,4-*b*]pirol-6-il)propanska kiselina (**298**)



Rastvoru amina **297** (19.4 mg, 0.07 mmol) u etanolu (8.9 mL) dodat je rastvor kalijum-karbonata (25.0 mg, 0.20 mmol) u vodi (1.1 mL). Reakciona smesa je mešana 2 h na temperaturi od 65 °C, a nakon toga koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 , etil-acetat/etanol/voda = 4:4:2). Dobijeno je 14.1 mg (81 %) jedinjenja **298**, u obliku belog praha.

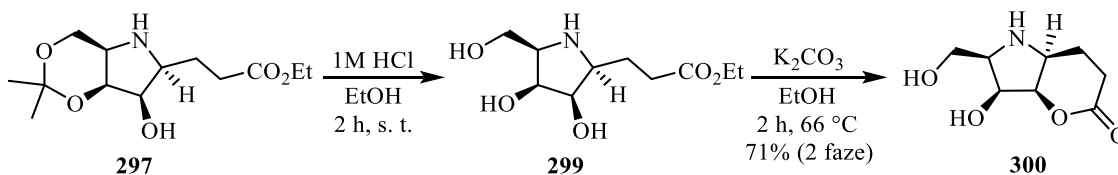
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.0$ (c 0.32, CH_3OH).

^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 14.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.85 (td, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.61 (bd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, $J = 16.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

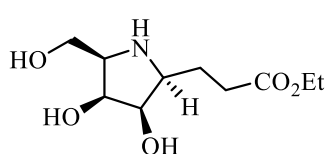
^{13}C NMR (126 MHz, D_2O): δ 181.9 (C), 99.7 (C), 70.9 (CH), 69.5 (CH), 60.7 (CH_2), 57.2 (CH), 52.2 (CH), 34.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 23.8 (CH_3), 18.0 (CH_3).

IR (ATR): ν 3422, 2921, 2853, 1623, 1387, 1106, 1040 cm^{-1} .

(2*R*,3*S*,3*aR*,7*aS*)-3-Hidroksi-2-(hidroksimetil)heksahidropirano-[3,2-*b*]pirol-5(6*H*)-one (300)

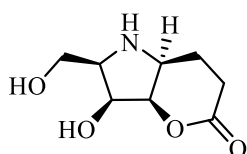


A: (2*R*,3*S*,3*aR*,7*aS*)-3-Hidroksi-2-(hidroksimetil)heksahidropirano[3,2-*b*]pirol-5(1*H*)-on (299)



Rastvor amina **297** (29.5 mg, 0.11 mmol) u smesi rastvarača etanol/1.5 M HCl (6.0 mL, v/v = 2:1) je mešan u toku 2 h na sobnoj temperaturi. Rastvarač i ispraljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom, pri čemu je dobijen sirovi proizvod **299** (29.0 mg) u obliku žutog viskoznog ulja, koji je korišćen u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

B: (2*R*,3*S*,3*aR*,7*aS*)-3-Hidroksi-2-(hidroksimetil)heksahidropirano-[3,2-*b*]pirol-5(6*H*)-one (300)



Rastvoru sirovog amina **299** (29.0 mg, 0.12 mmol) u etanolu (1.2 mL) dodat je K_2CO_3 (64.0 mg, 0.46 mmol) i reakciona smesa je mešana na 66 °C u toku 2 h. Rastvarač je uklonjen pod sniženim pritiskom i ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: metilenhlorid/metanol = 8:2). Dobijeno je 14.4 mg (71%, posle 2 faze) jedinjenja **300**, u obliku bezbojnih kristala.

t. t. 148–152 °C.

$[\alpha]_D^{20} +18.5$ (c 0.93, CH_3OH).

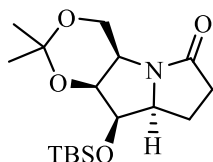
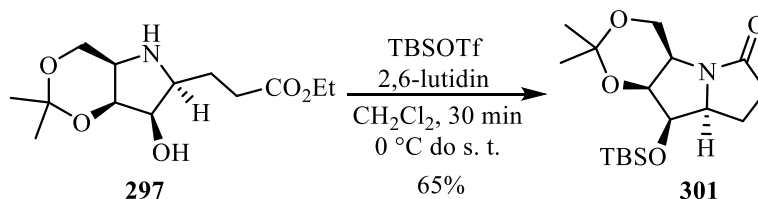
1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 9.6, 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.73 (br. t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.71–3.67 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.61–2.50 (m, 1H), 2.31 (ddd, $J = 16.5, 9.3, 0.9$ Hz, 1H), 2.14 (tt, $J = 12.0, 9.5$ Hz, 1H), 1.92–1.83 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 177.0 (C), 76.7 (CH), 70.3 (CH), 65.3 (CH), 59.6 (CH), 57.9 (CH_2), 35.6 (CH_2), 21.1 (CH_2).

IR (ATR): ν 3248, 2953, 2894, 1656, 1446, 1373, 1343, 1306, 1239, 1197, 1145, 1022, 981 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.0917; nađeno: 188.0913.

(4a*R*,8a*S*,9*R*,9a*S*)-9-(*tert*-Butildimetilsililoksi)-2,2-dimetilheksahidro[1,3]dioksino [4,5-*b*]pirolizin-6(7*H*)-on (301)



Rastvoru amina **297** (200.0 mg, 0.73 mmol) u hladnom (0 °C) metilen-hloridu (1.2 mL) dodati su 2,6-lutidin (644.0 mg, 6.01 mmol) i *tert*-butildimetilsilil-triflat (TBDMSOTf) (805.0 mg, 3.04 mmol) u atmosferi argona. Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min, nakon toga razblažena metilen-hloridom, isprana zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, sušena iznad anh. MgSO_4 i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5), pri čemu je dobijeno 162.4 mg (65%) jedinjenja **301**, u obliku bezbojnih kristala.

t. t. 70–72 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +25.1 (c 0.71, CHCl_3).

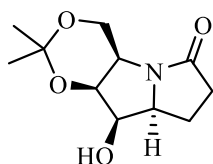
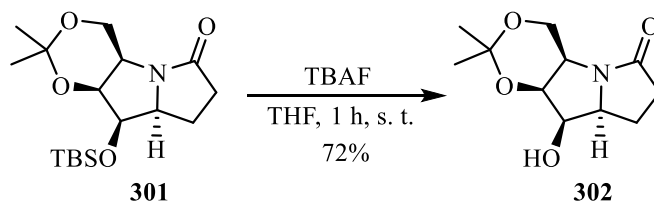
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.47 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.3, 3.5 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (td, J = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 3.67–3.59 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.45 (ddd, J = 16.8, 10.1, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (dtd, J = 12.5, 9.9, 7.2 Hz, 1H), 1.93 (dddd, J = 12.5, 9.4, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 173.8 (C), 99.4 (C), 74.4 (CH), 71.2 (CH), 63.6 (CH), 59.2 (CH_2), 51.8 (CH), 34.4 (CH_2), 27.6 (CH_3), 25.8 ($3\times\text{CH}_3$), 24.9 (CH_3), 18.8 (CH_2), 18.4 (C), –4.3 (CH_3), –5.2 (CH_3).

IR (film): ν 3503, 2987, 2954, 2932, 2891, 2857, 1688, 1466, 1418, 1375, 1297, 1253, 1219, 1140, 1051, 1027, 1010, 972 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $C_{17}H_{32}NO_4Si^+$ $[M+H]^+$: 342.2095; nađeno: 342.2095.

(4a*R*,8a*S*,9*R*,9a*S*)-9-Hidroksi-2,2-dimetilheksahidro[1,3]dioksino-[4,5-*b*]pirolizin-6(7*H*)-on (302)



Rastvor laktama **301** (46.4 mg, 0.14 mmol) i tetrabutilamonijum-fluorida (TBAF; 50.0 mg, 0.19 mmol) u sveže predestilovanom tetrahidrofuranu (11.3 mL) je mešan u toku 1 h na sobnoj temperaturi. Rastvarač je uklonjen pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografjom na koloni (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5), pri čemu je dobijeno 22.3 mg (72%) jedinjenja **302**, u obliku bezbojnih kristala.

t. t. 110–112 °C.

$[\alpha]_D^{20} +9.8$ (*c* 0.83, $CHCl_3$).

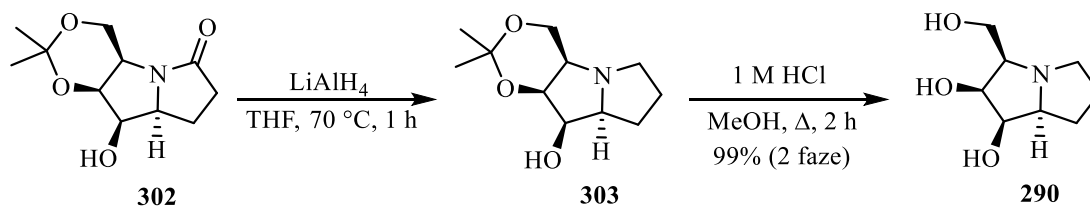
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.50 (dd, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.16–4.09 (m, 1H), 3.92–3.79 (m, 2H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.00 (br. d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.64–2.44 (m, 2H), 2.37 (dtd, $J = 12.6, 9.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 173.9 (C), 100.1 (C), 73.6 (CH), 69.0 (CH), 63.7 (CH), 58.9 (CH_2), 52.1 (CH), 34.5 (CH_2), 26.2 (CH_3), 24.4 (CH_3), 18.2 (CH_2).

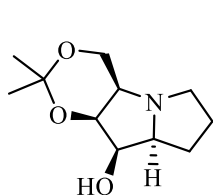
IR (film): ν 3498, 2986, 2954, 2913, 1675, 1447, 1370, 1338, 1301, 1218, 1184, 1149, 1119, 1054, 1024, 876 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $C_{11}H_{18}NO_4^+$ $[M+H]^+$: 228.1230; nađeno: 228.1227.

ent-3-epi-Hiacintacin A₁ (290)

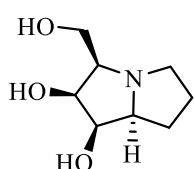


A: (4aR,8aS,9R,9aS)-2,2-dimetiloktahidro-[1,3]dioksino[4,5-b]pirolizin-9-ol (303)



Rastvoru amida **302** (22.3 mg, 0.10 mmol) u sveže predestilovanom tetrahidrofuranu (3.0 mL) ohlađenom na 0 °C dodat je litijum-aluminijumhidrid (10.2 mg, 0.30 mmol) u porcijama u toku 5 min i smesa je mešana tokom 5 min na 0 °C. Reakciona smesa je zatim zagrevana na 70 °C u toku 1 h, a nakon toga ohlađena na 0 °C i dodati su voda (20 μL), 10% vodeni rastvor natrijum-hidroksida (20 μL) i ponovo voda (60 μL). Reakciona smesa je procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 20.9 mg sirovog amina **303**, u obliku žutog viskoznog ulja, koji je korišćen u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

B: ent-3-epi-Hiacintacin A₁ (290)



Rastvor sirovog amina **303** (20.9 mg, 0.10 mmol) u smesi rastvarača metanol/ 1 M HCl (4.0 mL, v/v = 2:1) intenzivno je mešan i zagrevan da refluktuje 2 h. Posle koncentrovanja pod sniženim pritiskom, sirov proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 16.8 mg (99%) proizvoda **290**, u obliku svetložutog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.8$ (*c* 0.32, H₂O) {ref.^{115c} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.4$ (*c* 0.32, H₂O), ref.¹¹⁵ⁿ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -1.0$ (*c* 0.6, CH₃OH)}.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 4.24–4.15 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 3.33–3.29 (m, 2H), 3.14–3.05 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.85–1.74 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 74.7 (CH), 72.1 (CH), 68.6 (CH), 65.6 (CH), 58.2 (CH₂), 50.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.1 (CH₂).

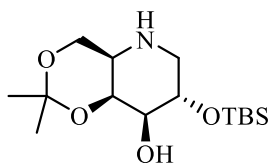
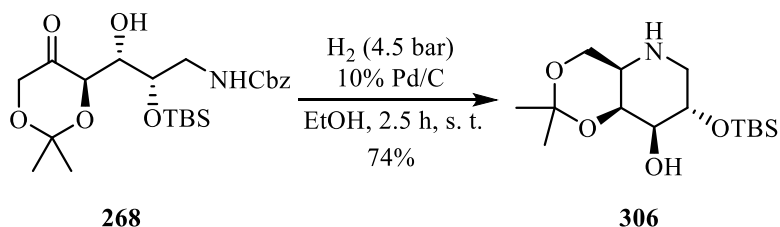
IR (ATR): ν 3358, 2924, 1651, 1504, 1457, 1340, 1139, 1038, 979, 729 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.1125; nađeno: 174.1122.

4.2.2. Sinteze 1-deoksi-galaktonodžirimicina (DGJ) i 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritola (DIA)

4.2.2.1. Sinteza 1-deoksi-galaktonodžirimicina (DGJ)

(4*aR*,7*S*,8*S*,8*aS*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-2,2-dimetilheksahidro-4*H*-[1,3]dioksino[5,4-*b*]piridin-8-ol (**306**)



Suspenzija aldola **268** (69.0 mg, 0.15 mmol) i 10% paladijuma na uglju (30.1 mg, 0.03 mmol) u etanolu (10.0 mL) mešana je u toku 2.5 h ispod atmosfere vodonika (4.5 atm) na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je nakon toga procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: etil-acetat /metanol = 95:5) dobijeno je 34.6 mg (74%) amina **306**, u obliku belih kristala.

t. t. 108-109 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +75.0$ (c 1.04, CHCl_3).

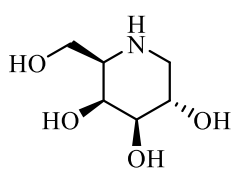
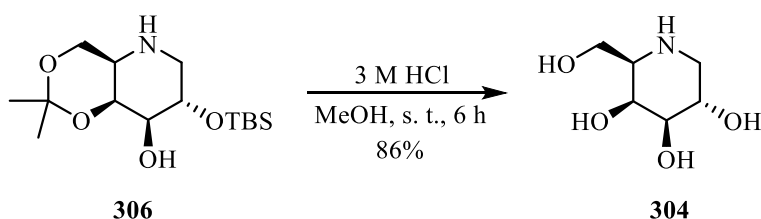
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 12.1, 1.4$ Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.43 (dd, $J = 13.7, 10.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 2H, OH+NH), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 99.4 (C), 75.6 (CH), 71.0 (CH), 70.4 (CH), 64.2 (CH_2), 51.8 (CH), 50.8 (CH_2), 29.9 (CH_3), 26.0 ($3\times\text{CH}_3$), 18.5 (CH_3), 18.3 (C), -4.2 (CH_3), -4.3 (CH_3).

IR (ATR): ν 3439, 3320, 2995, 2955, 2931, 2883, 2856, 1456, 1405, 1378, 1244, 1195, 1124, 1096, 1064, 1038, 998, 948, 914, 888, 857, 834, 777 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.2095; nađeno: 318.2092.

1-Deoksi-galaktonodžirimicina (DGJ) (**304**)



Rastvor amina **306** (17.0 mg, 0.05 mmol) u smesi rastvarača metanol/3M HCl (2.1 mL, $v/v = 2/1$) mešan je na sobnoj temperaturi u toku 6 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 7.5 mg (86%) jedinjenja **304**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +47.1$ (c 0.75, H_2O); [lit.^{123a} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54^\circ$ (c 0.9, H_2O); lit.^{123b} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.2^\circ$ (c 1.02, H_2O)].

^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 3.91 (dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 10.7, 9.9, 5.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 11.2, 6.7$ Hz, 1H) 3.38 (dd, $J = 9.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 12.7, 10.9$ Hz, 1H).

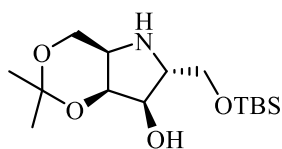
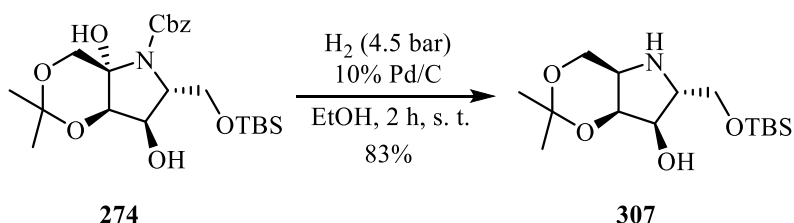
^{13}C NMR (126 MHz, D_2O): δ 75.2 (CH), 69.4 (CH), 68.3 (CH), 61.5 (CH_2), 59.0 (CH), 49.2 (CH_2).

IR (ATR): ν 3355, 2926, 1647, 1452, 1363, 1250, 1103, 1063, 941, 862, 814, 725 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 164.0917; nađeno: 164.0914.

4.2.2.2. Sinteza 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol (DIA)

(4a*R*,6*R*,7*R*,7a*S*)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksino[5,4-*b*]pirol-7-ol (**307**)



Suspenzija amina **274** (40.0 mg, 0.08 mmol) i 10% paladijuma na uglju (19.0 mg, 0.02 mmol) u etanolu (8.0 mL) mešana je u toku 2 h ispod atmosfere vodonika (4.5 atm) na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je nakon toga procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: metilen-hlorid /metanol = 95:5) dobijeno je 22.5 mg (83%) amina **307**, u obliku belih kristala.

t. t. 51-52 °C.

$[\alpha]_D^{20} +29.0$ (*c* 1.05, CHCl₃).

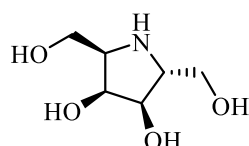
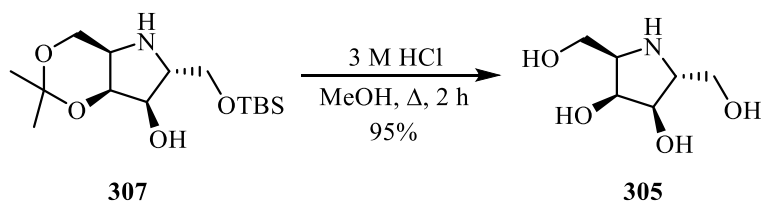
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.13 (dt, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 2.32 (bs, 2H, OH+NH), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 98.3 (C), 74.6 (CH), 70.7 (CH), 63.7 (CH), 62.0 (CH₂), 61.5 (CH₂), 53.6 (CH), 27.4 (CH₃), 25.8 (3xCH₃), 20.8 (CH₃), 18.2 (C), -5.6 (CH₃), -5.6 (CH₃).

IR (ATR): ν 3349, 3170, 2992, 2907, 2864, 1466, 1374, 1251, 1216, 1195, 1172, 1122, 1091, 1067, 1008, 976, 933, 856, 834, 777 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₅H₃₂NO₄Si⁺ [M+H]⁺: 318.2095; nađeno: 318.2084.

2,5-Dideoksi-2,5-imino-D-altritol (DIA) (305)



Rastvor amina **307** (21.0 mg, 0.07 mmol) u smesi rastvarača metanol/3M HCl (2.7 mL, v/v= 2/1) mešan je uz zagrevanje da refluktuje u toku 2 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 10.3 mg (95%) jedinjenja **305**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +32.6$ (*c* 1.03, H₂O); [lit.^{117a} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.2$ (*c* 0.83, H₂O)].

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 4.08 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 8.8, 5.9, 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ 73.0 (CH), 71.4 (CH), 61.4 (CH₂), 60.9 (CH), 59.9 (CH₂), 59.3 (CH).

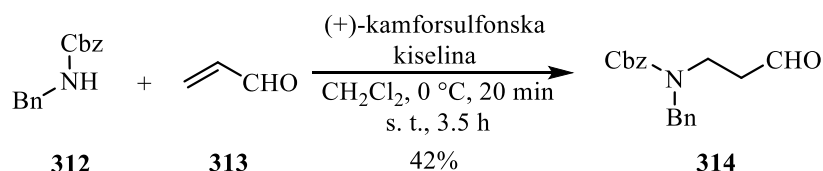
IR (ATR): ν 3448, 3338, 3274, 2945, 2920, 2889, 2695, 1428, 1396, 1333, 1298, 1232, 1148, 1112, 1051, 1014, 969, 927, 829, 776, 736 cm⁻¹.

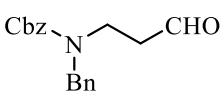
HRMS (ESI) izračunato za C₆H₁₄NO₄⁺ [M+H]⁺: 164.0917; nađeno: 164.0913.

4.2.3. Sinteza (-)-4-*epi*-fagomina i odgovarajućih pipekolinskih kiselina

4.2.3.1. Sinteza (-)-4-*epi*-fagomina

Benzilbenzil(3-oksopropil)karbamat (**314**)¹⁴⁰



 U ohlađen (0 °C) rastvor *N*-benzilbenzilkarbamata **312** (2.50 g, 10.36 mmol) i (+)-kamforsulfonske kiseline (0.50 g, 2.15 mmol, 20 mol %) u metilen-hloridu (10 mL) dodat je sveže predestilovani akrolein **313** (7.0 mL, 104.81 mmol). Reakciona smesa je mešana u toku 20 min na 0 °C, a zatim u toku 3.5 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom i isprana zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (10 mL). Organski ekstrakt je koncentrovan pod sniženim pritiskom, a zatim ostatak je rastvoren u dietil- etru (20 mL), ispran vodom, osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Prečišćavanjem vakuum-hromatografijom (SiO₂, eluent: petrol- etar/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 1.30 g (42%) aldehida **314**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

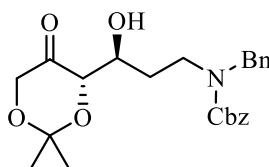
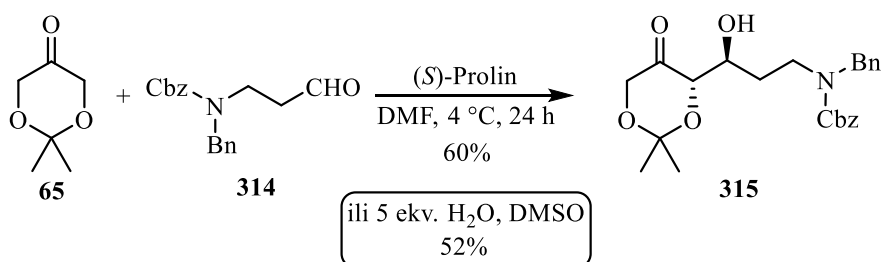
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 9.64 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (td, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 201.0 (CH), 155.3 (C), 137.7 (C), 136.6 (C), 128.1 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.4 (CH), 127.2 (2xCH), 127.0 (2xCH), 126.8 (CH), 66.3 (CH₂), 50.1 (CH₂), 42.1 (CH₂), 40.6 (CH₂).

IR (ATR): ν 3063, 3032, 2950, 1670, 1473, 1422, 1238, 1123, 737, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₈H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 298.1438; nađeno: 298.1429.

Benzilbenzil-((S)-3-((S)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-3-hidroksipropil) karbamat (315)



Metod A: Dioksanon **65** (250.0 mg, 1.92 mmol) i *(S)*-prolin (48.0 mg, 0.42 mmol, 30 mol %) su dodati rastvoru aldehida **314** (389.0 mg, 1.31 mmol) u dimetilformamidu (3.4 mL).

Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 24 h, a zatim je razblažena vodom. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (3x50 mL), a kombinovani organski ekstrakt je ispran vodom (2x50 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: toluen/etil-acetat = 85:15) dobijeno je 335.8 mg (60%) aldola **315**, u obliku svetlo-žutog viskoznog ulja.

Metod B: Dioksanon **65** (390 mg, 3.00 mmol) i voda (180.0 µL, 10.00 mmol) dodati su hladnom (0 °C) rastvoru aldehida **314** (601 mg, 2.02 mmol) i *(S)*-prolina (66 mg, 0.57 mmol, 30 mol %) u dimetil-sulfoksidu (7.8 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 24 h, a zatim je kvenčovana zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida. Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (4x15 mL), a zatim kombinovani organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: toluen/etil-acetat = 85:15) dobijeno je 448.2 mg (52%) aldola **315**, u obliku svetlo-žutog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} -85.6$ (*c* 1.00, CHCl₃).

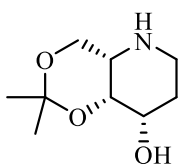
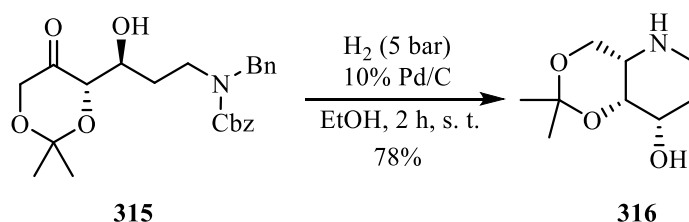
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 7.39 – 7.19 (m, 10H), 5.13 (s, 2H), 4.68 (bd, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 65 °C): δ 207.6 (C), 155.4 (C), 137.9 (C), 136.7 (C), 128.1 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.4 (CH), 127.1 (2xCH), 126.9 (2xCH), 126.7 (CH), 99.7 (C), 77.8 (CH), 67.0 (CH), 66.4 (CH₂), 66.0 (CH₂), 49.7 (CH₂), 43.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 24.3 (CH₃), 22.8 (CH₃).

IR (ATR): ν 3448, 2987, 2939, 1742, 1698, 1423, 1226, 1088, 736, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 428.2068; nađeno: 428.2059.

(4a*S*,8*S*,8a*R*)-2,2-Dimetilheksahidro-4*H*-[1,3]dioksino[5,4-*b*]piridin-8-ol (316)



Suspenzija aldola **315** (58.5 mg, 0.14 mmol) i 10% paladijuma na uglju (30.3 mg, 0.03 mmol) u etanolu (14.0 mL) mešana je u toku 2 h ispod atmosfere vodonika (5 atm) na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je nakon toga proceđena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 1:1) dobijeno je 20.0 mg (78%) amina **316**, u obliku belih kristala.

t. t. 128-130 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45.3 (c 1.00, CH_3OH).

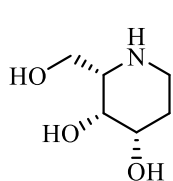
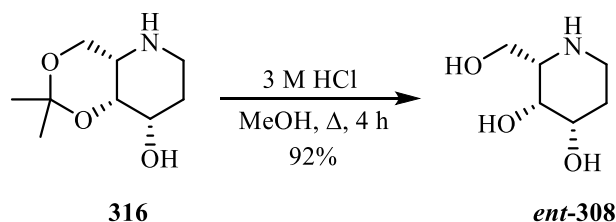
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.17 (dd, $J = 12.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.12 – 4.11 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 12.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J = 11.8, 4.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.11 (ddd, $J = 13.8, 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.59 (td, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.44 – 2.41 (m, 1H), 1.76 (ddd, $J = 24.7, 12.6, 4.4$ Hz, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 100.5 (C), 70.7 (CH), 70.0 (CH), 65.2 (CH₂), 52.8 (CH), 44.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.0 (CH₃), 19.0 (CH₃).

IR (ATR): ν 3366, 2991, 2943, 1458, 1381, 1198, 1057, 971, 837 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.1281; nađeno: 188.1283.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(Hidroksimetil)piperidin-3,4-diol (*ent*-4-*epi*-fagomin) (*ent*-308)



Rastvor amina **316** (27.7 mg, 0.15 mmol) u smesi rastvarača metanol/3M HCl (5.7 mL, v/v= 2/1) mešan je uz zagrevanje da refluktuje u toku 4 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 20.1 mg (92%) jedinjenja **308**, u obliku belih kristala.

t. t. 219-221 °C, [lit.¹⁴¹ **t. t.** 220-222 °C].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -15.5 (*c* 1.00, H₂O), [lit.¹⁴¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10.4 (*c* 1.02, H₂O)].

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 3.93 – 3.91 (m, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 11.0, 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 18.0, 11.5, 6.7 Hz, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.75 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 2H).

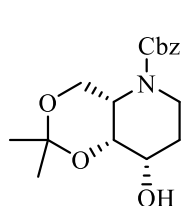
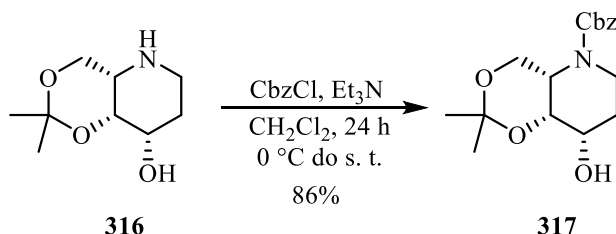
¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ 72.5 (CH), 70.3 (CH), 64.3 (CH₂), 61.7 (CH), 45.5 (CH₂), 30.0 (CH₂).

IR (ATR): ν 3355, 2938, 1446, 1358, 1057, 1025, 805 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₆H₁₄NO₃⁺ [M+H]⁺: 148.0968; nađeno: 148.0972.

4.2.3.2. Sinteza 3,4-dihidroksipipekolinske kiseline

(4a*S*,8*S*,8a*R*)-Benzil-8-hidroksi-2,2-dimetiltetrahidro-4*H*-[1,3]dioksino[5,4-*b*]piridin-5(4a*H*)-karboksilat (**317**)



Benzil-hlorformijat (104.7 mg, 0.61 mmol) dodat je u kapima u toku 20 min u hladan (0 °C) rastvor amina **316** (104.5 mg, 0.56 mmol) i trietilamina (75.6 mg, 0.75 mmol) u metilen-hloridu (0.6 mL). Nakon završenog ukapavanja reagensa, reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena vodom (10 mL) i ekstrahovana metilen-hloridom (3x20 mL), kombinovani organski ekstrakt je ispran zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (2x20 mL), zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida (20 mL), osušen iznad anh. MgSO₄, proceđen i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5) dobijeno je 154.3 mg (86%) zaštićenog amina **317**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +106.1$ (*c* 1.00, CHCl₃).

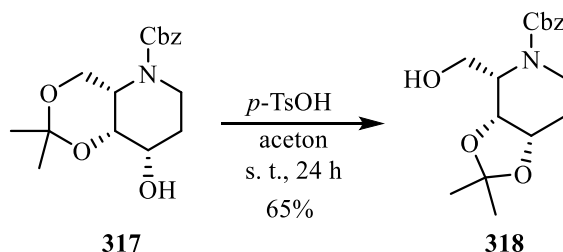
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 7.40 – 7.29 (m, 5H), 5.08 (dd, *J* = 21.7, 12.6 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (tdd, *J* = 8.5, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 13.1, 9.8, 7.5 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 18.3, 12.8, 9.1 Hz, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

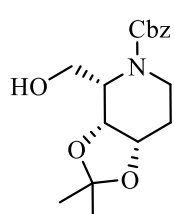
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 154.5 (C), 136.6 (C), 128.0 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.2 (CH), 97.8 (C), 67.7 (CH), 65.9 (CH₂), 65.5 (CH), 61.4 (CH₂), 48.9 (CH), 38.2 (CH₂), 27.8 (CH₃), 27.4 (CH₂), 19.7 (CH₃).

IR (ATR): ν 3440, 2988, 2936, 1695, 1424, 1381, 1262, 1075, 771, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za $C_{17}H_{24}NO_5^+$ $[M+H]^+$: 322.1649; nađeno: 322.1647.

(3aR,4S,7aS)-Benzil-4-(hidroksimetil)-2,2-dimetiltetrahidro-[1,3]dioksolo[4,5-c]piridin-5(6H)-karboksilat (318)



 *p*-Toluensulfonska kiselina monohidrat (*p*TsOH•H₂O) (14.0 mg, 0.07 mmol) dodata je u rastvor alkohola **317** (153.7 mg, 0.48 mmol) u acetonu (6.9 mL). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 24 h, a nakon toga tretirana trietilaminom (14.6 mg, 0.14 mmol) i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 6:4) dobijeno je 99.9 mg (65%) alkohola **318**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +29.4$ (*c* 1.00, CHCl₃).

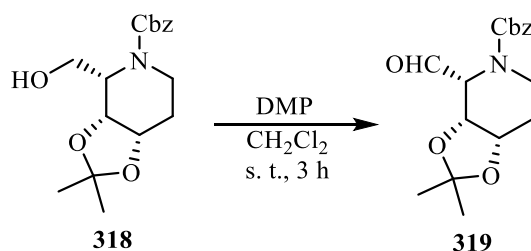
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (dd, *J* = 6.8, 5.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.53 (ddd, *J* = 13.1, 6.4, 5.0 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 13.2, 9.2, 4.1 Hz, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 155.3 (C), 136.8 (C), 128.0 (2xCH), 127.3 (2xCH), 127.0 (CH), 107.0 (C), 71.4 (CH), 70.3 (CH₂), 65.9 (CH₂), 59.6 (CH), 54.2 (CH), 36.9 (CH₂), 27.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 24.3 (CH₃).

IR (ATR): ν 3462, 2985, 2936, 1697, 1418, 1256, 1212, 1063, 869, 700 cm⁻¹.

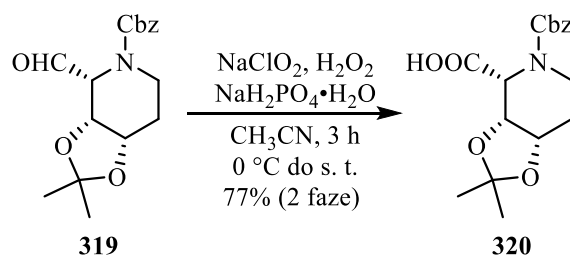
HRMS (ESI) izračunato za $C_{17}H_{24}NO_5^+$ $[M+H]^+$: 322.1649; nađeno: 322.1647.

(3aR,4R,7aS)-Benzil-4-formil-2,2-dimetiltetrahydro-[1,3]dioksolo[4,5-c]piridin-5(4H)-karboksilat (319)



Dess-Martin-ov perjodinan (268.0 mg, 0.63 mmol) dodat je rastvoru alkohola **318** (96.7 mg, 0.30 mmol) u metilen-hloridu (3.0 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 30 min. Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 5% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata, osušena iznad anh. MgSO_4 , procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi aldehid **319** je korišćen u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

(3aR,4R,7aS)-5-(Benziloksikarbonil)-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksolo[4,5-c]piridin-4-karboksilna kiselina (320)



Rastvoru sirovog aldehida **319** (dobijenog iz alkohola **318** (96.7 mg, 0.30 mmol)) u acetonitrilu (2.1 mL) dodati su rastvor natrijum-dihidrogenfosfata hidrata ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (8.2 mg, 0.06 mmol) u vodi (0.4 mL) i 30% vodeni rastvor vodonik-peroksida (45.0 μL , 0.57 mmol). Nakon toga, reakciona smesa je ohlađena na 0 °C i dodat je rastvor natrijum-hlorita (NaClO_2) (45.0 mg, 0.50 mmol) u vodi (0.9 mL) u kapima u toku 30 min. Reakciona smesa je mešana na 15 °C u toku 3 h, a zatim kvenčovana dodatkom

anhidrovano natrijum-sulfata (Na_2SO_4) (50.0 mg) i ekstrahovana etil-acetatom (3×5 mL). Nakon uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5), pri čemu dobijeno je 77.7 mg (77%, posle dva koraka) karboksilne kiseline **320**, u obliku belih kristala.

t. t. 45-47 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15.5$ (*c* 1.00, CHCl_3).

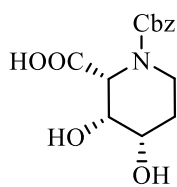
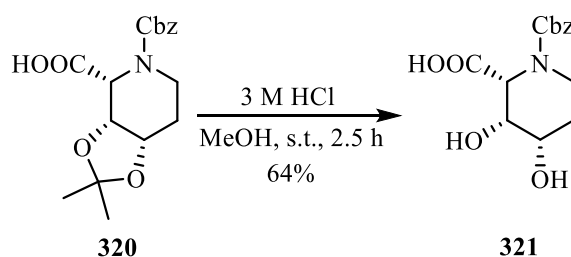
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 °C): δ 7.40 – 7.26 (m, 5H), 5.12 – 5.01 (m, 2H), 4.66 (dd, *J* = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 3.74 (bd, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.25 (bs, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 °C): δ 169.9 (C), 154.9 (C), 136.5 (C), 128.0 (2xCH), 127.3 (2xCH), 127.0 (CH), 106.8 (C), 71.5 (CH), 69.8 (CH), 66.0 (CH_2), 54.6 (CH), 36.1 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.2 (CH_3), 23.9 (CH_3).

IR (ATR): ν 3741, 2988, 2936, 1702, 1422, 1259, 1214, 1040, 738 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_6^-$ [M-H] $^-$: 334.1296; nađeno: 334.1309.

(2R,3R,4S)-1-(Benziloksikarbonil)-3,4-dihidroksipiperidin-2-karboksilna kiselina (321)



Rastvor kiseline **320** (93.5 mg, 0.28 mmol) u smesi rastvarača metanol/3M HCl (12.6 mL, v/v = 2/1) mešan je na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: metilen-hlorid/metanol = 9:1). Dobijeno je 53.1 mg (64%) jedinjenja **321**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40.8$ (*c* 0.7, CH_3OH).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 °C): δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.47 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.30 (bs, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 2H).

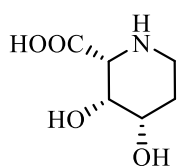
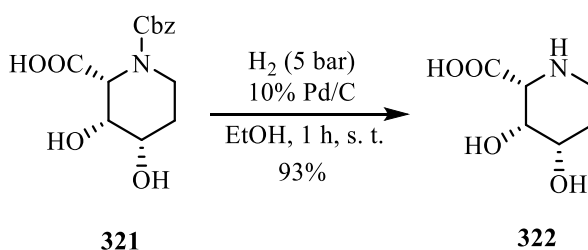
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 65 °C): δ 172.6 (C), 155.1 (C), 136.8 (C), 128.0 (2xCH), 127.3 (2xCH), 127.0 (CH), 69.5 (CH), 66.7 (CH), 65.9 (CH_2), 55.1 (CH), 35.0 (CH_2), 30.3 (CH_2).

IR (ATR): ν 3371, 2951, 1678, 1610, 1413, 1154, 746, 603 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1129; nađeno: 296.1123.

(2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-Dihidroksipiperidin-2-karboksilna kiselina

(3,4-Dihidroksipipekolinska kiselina) (**322**)



Suspenzija kiseline **321** (21.9 mg, 0.07 mmol) i 10% paladijuma na uglju (5.3 mg, 0.005 mmol) u metanolu (1.5 mL) mešana je u toku 2 h ispod atmosfere vodonika (5 atm). Reakciona smesa je nakon toga proceđena kroz celit i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO_2 ; eluent: etil-acetat/etanol/voda = 4:4:2) dobijeno je 11.1 mg (93%) jedinjenja **322**, u obliku belih kristala.

t. t. 240-242 °C, [lit.¹²⁷ **t. t.** 245-247 °C].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +6.8 (*c* 0.65, H_2O), [lit.¹²⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +7.5 (*c* 2.10, H_2O)].

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 4.43 – 4.40 (m, 1H), 3.97 (ddd, $J = 11.5, 5.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 13.1, 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.05 (td, $J = 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 2H).

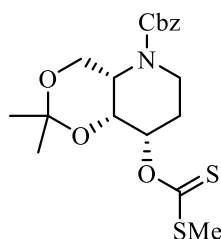
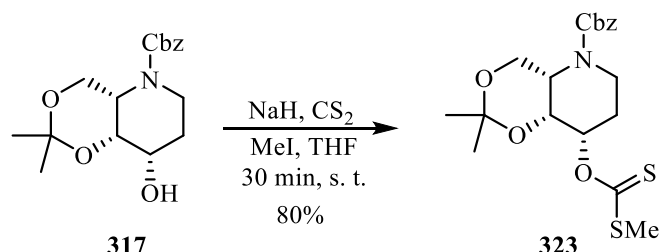
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O): δ 171.6 (C), 67.8 (CH), 67.5 (CH), 61.9 (CH), 41.2 (CH_2), 23.6 (CH_2).

IR (ATR): ν 3395, 3313, 3109, 2957, 2926, 2856, 1732, 1458, 1269, 1074 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 162.0761; nađeno: 162.0758.

4.2.3.3. Sinteza ostalih pipekolinskih kiselina

(4a*S*,8*S*,8a*R*)-Benzil-2,2-dimetil-8-(((metiltio)karbonotioil)oksi)heksahidro-5*H*-[1,3]dioksino[5,4-*b*]piridin-5-karboksilat (**323**)



Rastvoru alkohola **317** (62.0 mg, 0.19 mmol) u tetrahidrofuranu (0.2 mL) dodat je natrijum-hidrid (12.0 mg, 0.50 mmol) ispod atmosfere argona. Nakon mešanja u toku 15 min na sobnoj temperaturi, dodat je ugljen disulfid (0.3 mL, 5.10 mmol), a zatim nakon 30 min mešanja na sobnoj temperaturi dodat je jodmetan (65 μ L, 1.04 mmol). Reakciona smesa je mešana dodatnih 30 min, a zatim kvenčovana dodatkom vode. Reakciona smesa je ekstrahovana etil-acetatom, a organski ekstrakt je ispran vodom, sušen iznad anh. MgSO₄, proceđen i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15), pri čemu je dobijeno 63.5 mg (80%) ksantata **323**, u obliku svetlo-žutog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +41.8$ (*c* 1.00, CHCl₃).

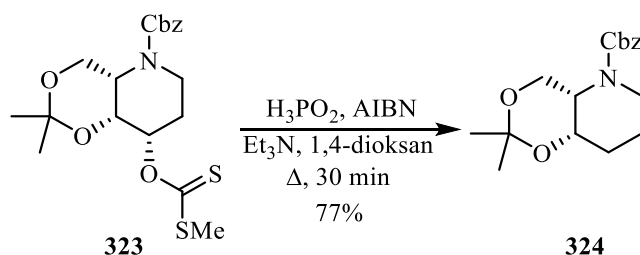
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.60 (td, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.12 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

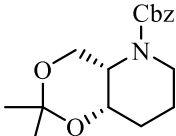
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 215.6 (C), 155.2 (C), 136.3 (C), 128.6 (2xCH), 128.1 (2xCH), 128.0 (CH), 99.1 (C), 78.0 (CH), 67.4 (CH₂), 65.3 (CH), 62.2 (CH₂), 49.1 (CH), 38.3 (CH₂), 27.9 (CH₃), 24.5 (CH₂), 20.0 (CH₃), 19.1 (CH₃).

IR (ATR): ν 2989, 2940, 1670, 1422, 1220, 1058, 980, 736, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₉H₂₅NO₅S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 434.1066; nađeno: 434.1055.

**(4a*S*,8a*S*)-Benzil-2,2-dimetiltetrahydro-4*H*-[1,3]dioksino[5,4-*b*]piridin-5(4a*H*)-
karboksilat (324)**



 AIBN (74 mg, 0.45 mmol) je dodat u ključali rastvor ksantata **323** (412 mg, 1.00 mmol), hipofosforaste kiseline (0.56 mL, 50% vodeni rastvor, 5.12 mmol) i trietilamina (0.8 mL, 5.73 mmol) u dioksanonu (9.1 mL). Reakciona smesa je mešana uz zagrevanje da ključa u toku 30 min posle dodatka reagensa.¹⁵⁸ Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom (20 mL) i isprana vodom. Organski ekstrakt je sušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 85:15), pri čemu je dobijeno 236.8 mg (77%) jedinjenja **324**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +128.7$ (*c* 1.00, CHCl₃).

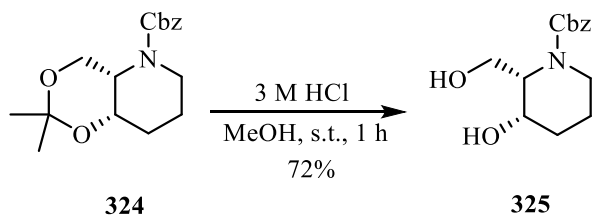
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.09 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 10.0, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz 1H), 3.70 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 13.1, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 154.6 (C), 136.7 (C), 128.0 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.1 (CH), 97.6 (C), 65.9 (CH₂), 63.7 (CH), 61.0 (CH₂), 49.0 (CH), 37.9 (CH₂), 27.7 (CH₃), 23.3 (CH₂), 20.5 (CH₃), 18.0 (CH₂).

IR (ATR): ν 2989, 2941, 2874, 1699, 1423, 1379, 1232, 1033, 768, 699 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₇H₂₃NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 328.1519; nađeno: 328.1525.

(2S,3S)-Benzil-3-hidroksi-2-(hidroksimetil)piperidin-1-karboksilat (325)



Rastvor jedinjenja **324** (220.0 mg, 0.72 mmol) u smesi rastvarača metanol/3M HCl (31.5 mL, v/v= 2/1) mešan je na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 95:5). Dobijeno je 137.6 mg (72%) jedinjenja **325**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20.3$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂), [lit.^{143a} *ent* $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.24$ (*c* 0.25, H₂O)].

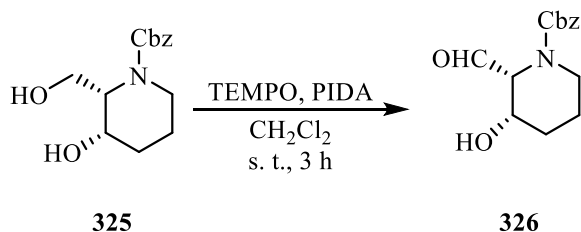
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ + kap D₂O): δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.44 (bs, 1H), 2.92 (bs, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.62 (ddd, *J* = 23.9, 12.4, 4.0 Hz, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 1H).

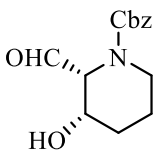
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 156.1 (C), 136.4 (C), 128.5 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.7 (CH), 69.2 (CH), 67.4 (CH₂), 59.1 (CH₂), 56.6 (CH), 39.8 (CH₂), 28.3 (CH₂), 23.6 (CH₂).

IR (ATR): ν 3394, 2936, 1675, 1432, 1258, 1074, 999, 738, 699 cm⁻¹.

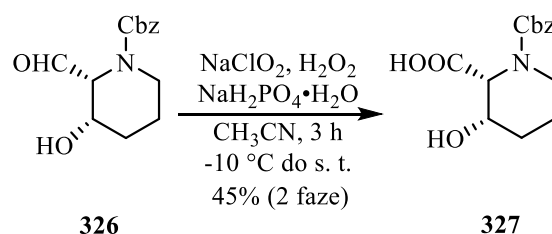
HRMS (ESI) izračunato za C₁₄H₂₀NO₄⁺ [M+H]⁺: 266.1387; našeno: 266.1383.

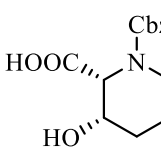
(2R,3S)-Benzil-2-formil-3-hidroksipiperidin-1-karboksilat (326)




 (Diacetoksi)jodobenzen (71.6 mg, 0.22 mmol) i 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksi radikal (TEMPO) (8.0 mg, 0.05 mmol, 25 mol%) su dodati u rastvor alkohola **325** (52.0 mg, 0.20 mmol) u suvom metilen-hloridu (3.4 mL) ispod atmosfere argona.¹⁵⁹ Reakciona smesa je mešana u toku 3 h na sobnoj temperaturi, a zatim kvenčovana dodatkom zasićenog vodenog rastvora natrijum-tiosulfata (5 mL) i mešano dodatnih 30 min. Reakciona smesa je ekstrahovana metilen-hloridom (3 × 20 mL) i kombinovani organski ekstrakt je sušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Sirovi aldehid **326** je korišćen u sledećem koraku bez dodatnog prečišćavanja.

(2R,3S)-1-(Benziloksikarbonil)-3-hidroksipiperidin-2-karboksilna kiselina (327)




 Rastvoru sirovog aldehida **326** (dobijenog iz alkohola **325** (52.0 mg, 0.20 mmol)) u acetonitrilu (1.1 mL) dodati su rastvor natrijum-dihidrogenfosfata hidrata (NaH₂PO₄•H₂O) (6.1 mg, 0.04 mmol) u vodi (0.3 mL) i 30% vodeni rastvor vodonik-peroksida (40.0 μL, 0.51 mmol). Nakon toga, reakciona smesa je ohlađena na –10 °C i dodat je rastvor natrijum-hlorita (NaClO₂) (31.2 mg, 0.34 mmol) u vodi (0.6 mL) u kapima u toku 30 min. Reakciona smesa je mešana na 15 °C u toku 3 h, a zatim kvenčovana dodatkom anhidrovanog natrijum-sulfita (Na₂SO₃) (11.3 mg) i zakišeljena 10% vodenim rastvorom hlorovodonične kiseline (5 mL). Organski sloj je odvojen, a vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (4×5 mL). Kombinovani organski ekstrakt je koncentrovan pod sniženim pritiskom, a ostatak je rastvoren u 10% vodenom rastvoru natrijum-hidrogenkarbonata (15 mL). Vodeni sloj je ispran etil-acetatom (15 mL), a zatim zakišeljen do pH 2 i ekstrahovan etil-acetatom (3 x 15 mL). Organski ekstrakt je sušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na koloni

(SiO₂; eluent: metilen-hlorid/metanol = 8:2), pri čemu dobijeno je 24.7 mg (45%, posle dva koraka) karboksilne kiseline **327**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13.4$ (*c* 0.42, CH₂Cl₂), [lit.^{143a} *ent* $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -13.9$ (*c* 0.42, H₂O)].

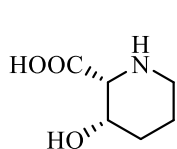
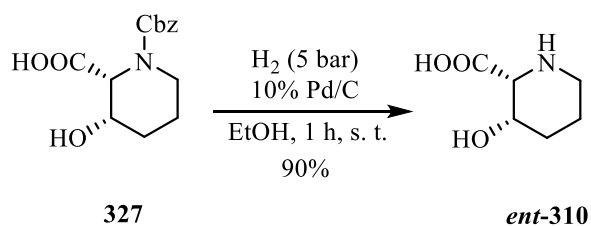
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.25 – 6.60 (bs, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 2H), 5.12 – 4.98 (m, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 2.98 – 2.74 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 172.2 (C), 156.7 (C), 135.8 (C), 128.5 (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.8 (CH), 68.6 (CH), 68.1 (CH₂), 57.6 (CH), 40.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 23.4 (CH₂).

IR (ATR): ν 3336, 2952, 2869, 1702, 1423, 1260, 1155, 975, 751, 699 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₄H₁₇NO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 302.0999; nađeno: 302.0996.

(2*R*,3*S*)-3-Hidroksipiperidin-2-karboksilna kiselina (*ent*-**310**)



Suspenzija kiseline **327** (13.2 mg, 0.05 mmol) i 10% paladijuma na uglju (2.0 mg, 0.002 mmol) u metanolu (0.7 mL) mešana je u toku 1 h ispod atmosfere vodonika (5 atm). Reakciona smesa je nakon toga procedena kroz celit i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: etil-acetat/etanol/voda = 4:4:2) dobijeno je 6.1 mg (90%) jedinjenja *ent*-**310**, u bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48.3$ (*c* 0.3, H₂O), [lit.¹⁴² $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +51.0$ (*c* 0.75, H₂O)].

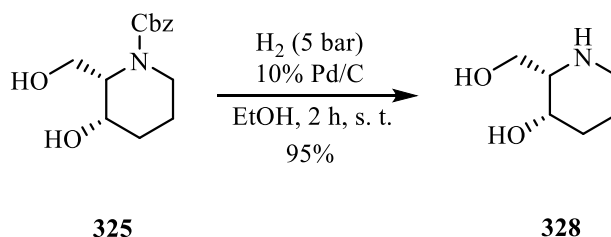
¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 4.56 – 4.51 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ 172.3 (C), 64.1 (CH), 62.2 (CH), 43.6 (CH₂), 28.7 (CH₂), 15.8 (CH₂).

IR (ATR): ν 3060, 2928, 2856, 1630, 1405, 1254, 1113, 998, 735 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₆H₁₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 146.0812; nađeno: 146.0809.

(2*S*,3*S*)-2-(Hidroksimetil)piperidin-3-ol (328)



Suspenzija karbamata **325** (12.9 mg, 0.05 mmol) i 10% paladijuma na uglju (3.2 mg, 0.003 mmol) u metanolu (0.7 mL) mešana je u toku 2 h ispod atmosfere vodonika (5 atm). Reakciona smesa je nakon toga procedena kroz celit i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 6.1 mg (95%) jedinjenja **328**, u svetlo-žutog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13.3$ (*c* 0.60, H₂O), [lit.^{143a} *ent* $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -13.2$ (*c* 2.51, H₂O)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.8$ (*c* 0.38, CH₃OH), [lit.^{143b} $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +10.8$ (*c* 0.50, CH₃OH)].

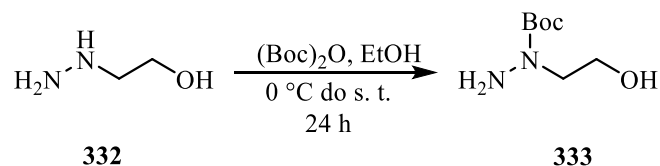
¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 19.0, 11.5, 6.7 Hz, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 11.1, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.72 (td, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ 64.4 (CH), 61.4 (CH₂), 59.5 (CH), 44.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 18.9 (CH₂).

IR (ATR): ν 3308, 2937, 2863, 1596, 1440, 1099, 1037, 993, 734 cm⁻¹.

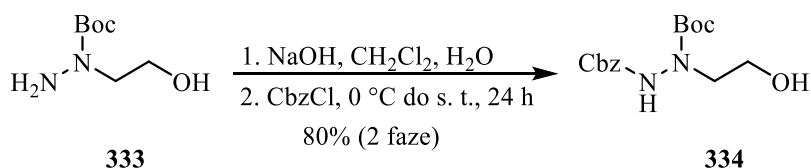
4.2.4. Sinteza (+)-aza-galaktofagina

tert-Butil-1-(2-hidroksietil)hidrazin-1-karboksilat (**333**)¹⁵²



Rastvor di-*tert*-butil-karbonata (Boc_2O) (2.87 g, 13.15 mmol) u apsolutnom etanolu (8.0 mL) dodat je u kapima u hladni (0 °C) rastvor *N*-2-hidroksietilhidrazina **332** (1.00 g, 13.14 mmol) u apsolutnom etanolu (10.0 mL). Reakciona smesa je mešana u toku 30 min na 0 °C i u toku 24 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod **333** je korišćen u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

2-Benzil-1-*tert*-butil-1-(2-hidroksietil)hidrazin-1,2-dikarboksilat (**334**)¹⁵²



Rastvor natrijum-hidroksida (0.57 g, 14.25 mmol) u vodi (13.6 mL) dodat je u hladan (0 °C) rastvor sirovog jedinjenja **333** (2.30 g, 13.05 mmol) u metilen-hloridu (13.6 mL). Nakon toga, benzil-hlorformijat (1.86 mL, 2.23 g, 13.07 mmol) je dodat u kapima i reakciona smesa je mešana u toku 10 min na 0 °C i u toku 24 h na sobnoj temperaturi. Organski sloj reakcione smese je ispran vodom i 20% vodenim rastvorom limunske kiseline, sušen iznad anh. MgSO_4 , proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 8:2), pri čemu dobijeno je 3.26 g (80%) alkohola **334**, u obliku belih kristala.

t. t. 58-59 °C.

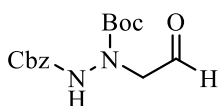
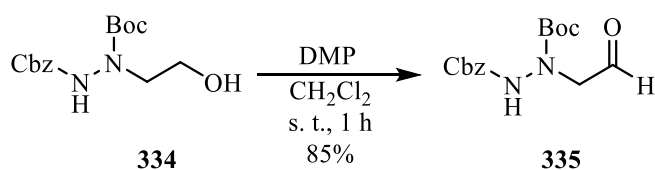
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 65 °C): δ 9.21 (bs, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.50 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.40 (bs, 2H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 65 °C): δ 155.8 (C), 154.5 (C), 136.3 (C), 128.0 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.4 (CH), 79.8 (C), 65.8 (CH $_2$), 57.9 (CH $_2$), 51.7 (CH $_2$), 27.6 (3xCH $_3$).

IR (ATR): ν 3362, 3198, 3009, 2980, 2886, 1716, 1422, 1364, 1288, 1138, 1061, 737 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.1421; nađeno: 333.1422.

2-Benzil-1-*terc*-butil-1-(2-oksoetil)hidrazin-1,2-dikarboksilat (335)¹⁵²



Dess-Martin-ov perjodinan (3.00 g, 7.07 mmol) dodat je rastvoru alkohola **334** (0.95 g, 3.06 mmol) u vlažan metilen-hloridu (28.0 mL) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1 h.

Nakon toga, reakciona smesa je razblažena metilen-hloridom, isprana 10% vodenim rastvorom natrijum-tiosulfata (2 x 50 mL), zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata (2 x 50 mL) i zasićenim vodenim rastvorom natrijum-hlorida (50 mL), osušena iznad anh. MgSO_4 , procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen vakuum-hromatografijom (SiO_2 ; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 7:3), pri čemu dobijeno je 0.80 g (85%) aldehida **335**, u obliku svetlo-žutog viskoznog ulja.

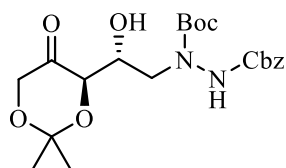
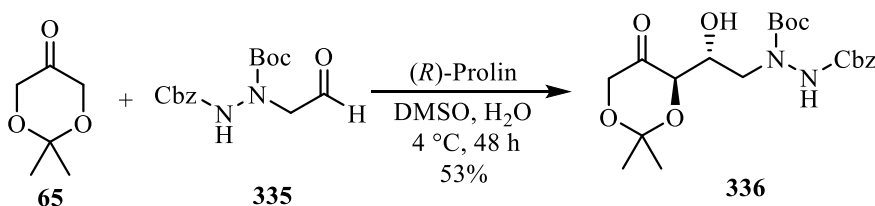
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 ; na sobnoj temperaturi ovo jedinjenje se nalazi u obliku smese rotamera): δ 9.66 (bs, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.02 (bs, NH, 1H; sporedni rotamer) i 6.91 (bs, NH, 1H; glavni rotamer), 5.16 (s, 2H), 4.33 (bs, 2H; glavni rotamer) i 4.24 (bs, 2H; sporedni rotamer), 1.45 (s, 9H; sporedni rotamer) i 1.39 (s, 9H; glavni rotamer).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 197.9 (CH), 156.2 i 155.7 (C), 155.0 i 154.6 (C), 135.5 i 135.4 (C), 128.6 i 128.5 (2xCH), 128.4 i 128.3 (2xCH), 128.2 i 128.2 (CH), 83.1 i 82.5 (C), 67.8 i 67.7 (CH $_2$), 61.2, 59.5 (CH $_2$), 28.0, 27.9 (3xCH $_3$).

IR (ATR): ν 3302, 2979, 2935, 1714, 1501, 1371, 1259, 1154, 1067, 756 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 331.1264; nađeno: 331.1270.

2-Benzil-1-*tert*-butil-1-((*R*)-2-((*R*)-2,2-dimetil-5-okso-1,3-dioksan-4-il)-2-hidroksietil)hidrazin-1,2-dikarboksilat (336**)**



Dioksanon **65** (900.0 mg, 5.99 mmol) i voda (206.0 μ L, 11.50 mmol) dodati su hladnom (0 °C) rastvoru aldehida **335** (800.0 mg, 2.59 mmol) i (*R*)-prolina (90.0 mg, 0.78 mmol, 30 mol %) u dimetil-sulfoksidu (9.0 mL). Reakciona smesa je intenzivno mešana na 4 °C u toku 48 h, a zatim je razblažena etil-acetatom i isprana vodom (50 mL). Vodeni sloj je ekstrahovan etil-acetatom (2 x 50 mL), a zatim kombinovani organski ekstrakt je osušen iznad anh. MgSO₄, proceden i koncentrovan pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja vakuum-hromatografijom (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 8:2) dobijeno je 604.0 mg (53%) aldola **336**, u obliku svetlo-žutog viskoznog ulja.

$[\alpha]_D^{20} +70.0$ (*c* 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 9.15 (bs, NH, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.70 (bs, OH, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (dd, *J* = 16.7, 1.2 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.55 (bs, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 206.9 (C), 155.7 (C), 154.5 (C), 136.2 (C), 128.0 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.3 (CH), 99.6 (C), 79.9 (C), 76.2 (CH), 67.5 (CH), 66.5 (CH₂), 65.8 (CH₂), 51.8 (CH₂), 27.5 (3xCH₃), 24.3 (CH₃), 22.8 (CH₃).

IR (ATR): ν 3306, 2984, 2938, 1743, 1714, 1374, 1224, 1158, 1086, 859, 754 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₂₁H₃₀N₂O₈K⁺ [M+K]⁺: 477.1634; nađeno: 477.1635.

Optička čistoća aldola **336** određena je pomoću hiralnog HPLC (>98% *ee*).

Hiralna kolona: Chiracel OZ-H (250 x 46 mm)

Eluent: *n*-heptan/*i*PrOH = 80/20.

Protok: 0.5 mL/min.

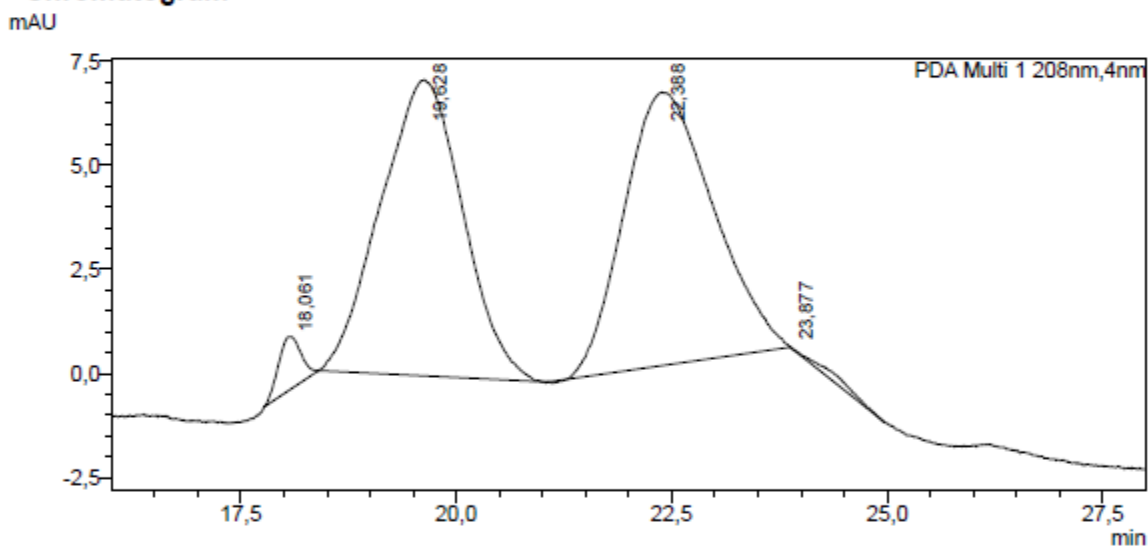
Retenciona vremena izomera: t_{R1} = 19.63 min i t_{R2} = 22.39 min.

Po istom principu, samo uz katalizu racemskim prolinom, sintetisan je racemski prizvod aldol **336** koji je korišćen kao kontrolni uzorak.

<Sample Information>

Sample Name : 462-dl
 Sample ID : 462-dl_6
 Data Filename : 462-dl_6.lcd
 Method Filename : C6 80_20 60 min fl 0.5.lcm
 Batch Filename : 20170212.lcb
 Vial # : 1-94
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 18-2-2017 0:35:55
 Date Processed : 18-2-2017 1:35:57
 Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator

<Chromatogram>



<Peak Table>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	18,061	23555	1288	0,000		M	
2	19,628	472928	7120	0,000		M	
3	22,388	474170	6580	0,000		M	
4	23,877	5383	9	0,000		M	
Total		976037	14997				

Signal	Retenciono vreme (min)	Površina	Površina (%)
1	19.628	472928	49.9
2	22.388	474170	50.1
Ukupno		947098	100

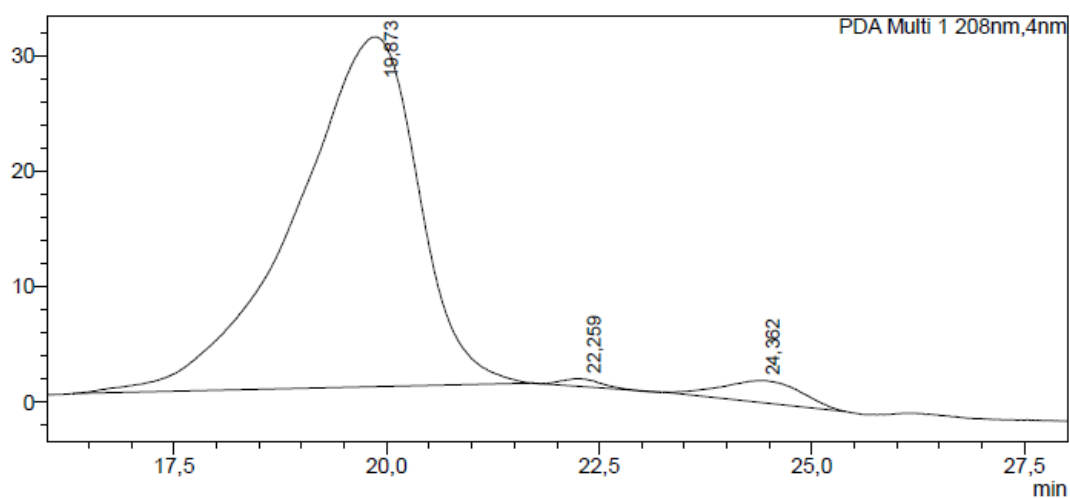
Aldol 336

<Sample Information>

Sample Name : 462-d	Sample Type : Unknown
Sample ID : 462-d_6	
Data Filename : 462-d_6.lcd	
Method Filename : C6 80_20 60 min fl 0.5.lcm	
Batch Filename : 20170212.lcb	
Vial # : 1-26	
Injection Volume : 5 uL	Acquired by : System Administrator
Date Acquired : 20-2-2017 5:46:11	Processed by : System Administrator
Date Processed : 20-2-2017 6:46:14	

<Chromatogram>

mAU



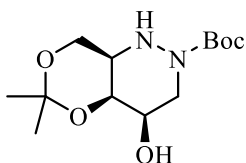
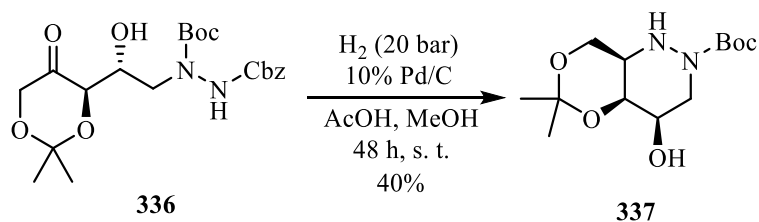
<Peak Table>

PDA Ch1 208nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	19,873	3061673	30273	0,000		M	
2	22,259	21510	692	0,000		M	
3	24,362	123388	1858	0,000		M	
Total		3206570	32824				

Signal	Retenciono vreme (min)	Površina	Površina (%)
1	19.873	3061673	99.3
2	22.259	21510	0.7
Ukupno		3083183	100

(4*R*,4*aS*,8*aR*)-*tert*-Butil-4-hidroksi-6,6-dimetiltetrahidro-1*H*-[1,3]dioksino[5,4-*c*]piridazin-2(3*H*)-karboksilat (337)



Suspenzija aldola **336** (23.1 mg, 0.053 mmol) i 10% paladijuma na uglju (17.6 mg, 0.016 mmol) u smesi rastvarača metanol/sirćetna kiselina (3.7 mL, v/v= 7/1) mešana je u toku 48 h ispod atmosfere vodonika (20 atm). Reakciona smesa je nakon toga procedena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Nakon prečišćavanja hromatografijom na koloni (SiO₂; eluent: petrol-etar/etil-acetat = 1:2) dobijeno je 6.0 mg (40%) amina **337**, u obliku belih kristala.

t. t. 180-181 °C.

[α]_D²⁰ +50.9 (*c* 1.20, CH₃OH).

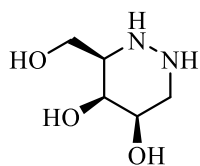
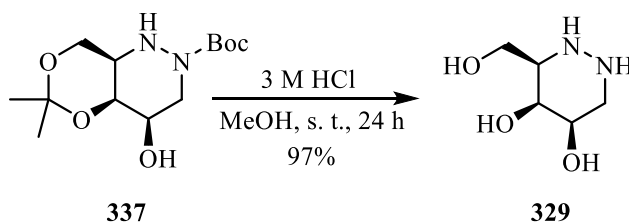
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 12.3, 1.6 Hz, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 65 °C): δ 154.4 (C), 97.9 (C), 78.5 (C), 66.5 (CH), 65.8 (CH), 61.3 (CH₂), 51.3 (CH), 45.0 (CH₂), 28.9 (CH₃), 27.8 (3xCH₃), 18.5 (CH₃).

IR (ATR): ν 3417, 3250, 2983, 2973, 1695, 1502, 1385, 1177, 1066, 993, 853 cm⁻¹.

HRMS (ESI) izračunato za C₁₃H₂₄N₂O₅Na⁺ [M+Na]⁺: 311.1577; nađeno: 311.1584.

(3R,4S,5R)-3-(Hidroksimetil)piperazin-4,5-diol (aza-galakto-fagomin) (329)



Rastvor amina **337** (21.0 mg, 0.07 mmol) u smesi rastvarača metanol/3M HCl (3.6 mL, v/v= 1/1) mešan je na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Nakon toga, reakciona smesa je koncentrovana pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod je prečišćen jonoizmenjivačkom hromatografijom na koloni (kisela smola DOWEX 50WX8-100). Dobijeno je 10.5 mg (97%) jedinjenja **329**, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.4$ (c 1.00, H_2O), [lit.¹⁴⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.9$ (c 1.00, H_2O)]; [lit.¹⁵⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.0$ (c 1.00, H_2O)].

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.79 (ddd, $J = 11.0, 5.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 12.6, 11.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O): δ 64.9 (CH), 63.7 (CH), 58.1 (CH), 57.6 (CH_2), 43.5 (CH_2).

IR (ATR): ν 3274, 2932, 1570, 1413, 1102, 1029, 817, 657 cm^{-1} .

HRMS (ESI) izračunato za $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 149.0921; nađeno: 149.0924.

5. Zaključak

Cilj ove doktorske disertacije bio je razvoj metode za efikasnu katalitičku asimetričnu sintezu polihidroksilnih alkaloida i njena primena u sintezi iminošećera značajnih za medicinu. Naš pristup sintezi ovih jedinjenja zasniva se na taktičkoj kombinaciji reakcija organokatalizovane aldolizacije i reduktivnog aminovanja.

S obzirom na to da se u reakciji organokatalizovane aldolizacije sa hiralnim aldehidima javlja fenomen dvostruke asimetrične sinteze, kao i da u literaturi postoje protivrečni rezultati po pitanju stereohemijskog ishoda ovih reakcija, prvo smo pristupili studiji stereohemijskog ishoda aldolnih adicija dioksanona **65** na hiralne aldehide, katalizovanih prolinom. U tom cilju sintetisano je nekoliko strukturno karakterističnih aldehida, sa ugljeničnim ili heteroatomskim supstituentima u α -položaju. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se aldolne adicije dioksanona na aciklične hiralne aldehide vrše sa reagensom kontrolisanom selektivnošću, sa sintetički zadovoljavajućim nivoom dijastereoselektivnosti, nezavisno od toga da li je reč o stereohemijski usklađenom, ili neusklađenom paru reaktanata. Sa cikličnim aldehidima stereohemijski ishod reakcije je teže predvidiv, a u primerima neusklađene selektivnosti nivo dijastereoselektivnosti nije zadovoljavajući.

Saznanja koja smo stekli gore navedenom studijom primenili smo na enantioselektivne sinteze iminošećera. Kombinacijom organokatalizovane aldolizacije i reduktivnog aminovanja, sintetisan je niz aminošećera, koji poseduju do tri susedna stereocentra definisane apsolutne konfiguracije. Sintetisano je ukupno 9 iminošećera, od kojih su 4 dobijena iz hiralnih prekursora, dok su ostali dobijeni iz ahiralnih komercijalno dostupnih jedinjenja.

Trihidroksilni pirolizidinski alkaloidi - (+)-2-*epi*-hiacintacin A₂ **289** i (-)-3-*epi*-hiacintacin A₁ **290** - snažni i veoma selektivni inhibitori glikozidaza, sintetisani su polazeći iz komercijalno dostupne (*S*)-glutaminske kiseline. Sinteza (+)-2-*epi*-hiacintacina A₂ ostvarena je u 9 koraka, u ukupnom prinosu od 8%, dok je (-)-3-*epi*-hiacintacin A₁ sintetisan u 10 koraka, u ukupnom prinosu od 5%.

Snažan inhibitor α -galaktozidaze A (α -Gal A), 1-deoksi-galaktonodžirimicin (DGJ) **304**, koji se od 2016. godine koristi u lečenju *Fabry*-jeve bolesti, sintetisan je iz (*S*)-izoserina, u 7 koraka, u ukupnom prinosu od 23%.

Pored toga, sintetisana su još dva inhibitora α -galaktozidaze A: 2,5-dideoksi-2,5-imino-D-altritol (DIA) **305** i enantiomer 4-*epi*-fagomina *ent*-**308**, koji su takođe potencijalni agensi u lečenju *Fabry*-jeve bolesti. 2,5-Dideoksi-2,5-imino-D-altritol je sintetisan polazeći od (*R*)-serina, u 8 koraka, u ukupnom prinosu od 22%. Polazeći od komercijalno dostupnih malih molekula, Cbz-karbamat-benzilamina **312** i akroleina **313**, sinteza enantiomera 4-*epi*-fagomina ostvarena je u 4 koraka, u ukupnom prinosu od 16% i predstavlja najkraću sintezu ovog iminošećera.

Intermedijer u sintezi enantiomera 4-*epi*-fagomina *ent*-**308**, piperidinski derivat **316**, različitim transformacijama preveden je u još tri molekula: pipekolinsku kiselinu **322**, 3-hidroksipipekolinsku kiselinu *ent*-**310** i 4-deoksifagomin **328**. Navedena jedinjenja predstavljaju strukturne motive u različitim, biološki aktivnim, prirodnim proizvodima, a koriste se i u dizajniranju i sintezi novih biološki aktivnih molekula.

Na kraju, izvršena je i totalna sinteza aza-galaktofagomina (AGF) **329**, koji inhibira β -galaktocerebrozidazu (GALC) i može imati potencijalnu primenu kao šaperon u tretmanu *Krabbe*-ove bolesti. Polazeći iz ahiralnog, komercijalno dostupnog hidrazino-etanola **332**, naša katalitička asimetrična sinteza AGF-a ostvarena je u 6 koraka, u ukupnom prinosu od 14%.

6. Summary

The aim of this doctoral dissertation was the development of a method for the efficient catalytic asymmetric synthesis of polyhydroxylated alkaloids and its application in the synthesis of iminosugars important for medicine. Our approach to the synthesis of these compounds was based on a tactical combination of reactions: organocatalytic aldol addition/reductive amination.

In the reaction of organocatalytic aldol addition with chiral aldehydes, the phenomenon of double asymmetric induction occurs. There are contradictory results in the literature on the stereochemical outcome of these reactions. Therefore, we undertook a study of the stereochemical outcome of proline-catalyzed aldol addition of dioxanone **83** to chiral aldehydes. Several structurally characteristic aldehydes, with carbon, or heteroatom, substituents in the α -position were synthesized as model compounds for this investigation. Based on the obtained results, it can be concluded that aldol additions of dioxanone to acyclic chiral aldehydes proceed with a synthetically useful levels of reagent-controlled stereoselectivity, regardless of whether a stereochemically matched, or mismatched, pair of reactants was employed. With cyclic aldehydes, the stereochemical outcome of the reaction is more difficult to predict, and in the case of mismatched pair, the level of diastereoselectivity is not satisfactory.

The results obtained in this study were applied to enantioselective syntheses of iminosugars. The series of iminosugars, which possess up to three consecutive stereocentres of defined absolute configurations, were synthesized by a combination of organocatalytic aldol addition and reductive amination. A total of 9 iminosugars were synthesized, 4 of them were obtained from chiral precursors, while others were synthesized starting from achiral commercially available compounds.

Trihydroxylated pyrrolizidine alkaloids: (+)-2-*epi*-hyacinthacine A₂ **305** and (-)-3-*epi*-hiacintacin A₁ **306** - potent and highly selective glycosidase inhibitors - were synthesized starting from commercially available (*S*)-glutamic acid. Synthesis of 2-*epi*-hiacintacin A₂ was achieved in 9 steps, in 8% overall yield, while 3-*epi*-hiacintacin A₁ was synthesized in 10 steps (5% overall yield).

1-Deoxygalacto-nojirimycin (DGJ) **374**, a clinically approved agent for the treatment of Fabry's disease, was synthesized from (*S*)-isoserine in 7 steps, in 23% overall yield.

Two other α -galactosidase A inhibitors: 2,5-dideoxy-2,5-imino-D-altritol (DIA) **375** and the enantiomer of 4-*epi*-fagomine *ent*-**378** were also synthesized; these compounds are also potential agents for the treatment of the Fabry's disease. 2,5-Dideoxy-2,5-imino-D-altritol was synthesized starting from (*R*)-serine, in 8 steps, in 22% overall yield. The synthesis of the enantiomer of 4-*epi*-fagomine was achieved in 4 steps, in 16% overall yield, starting from the commercially available small molecules: Cbz-protected-benzylamine **382** and acrolein **383**. This is the shortest published synthesis of this iminosugar, so far.

Intermediate in synthesis of the *ent* 4-*epi*-fagomine - the piperidine derivative **386** - was transformed in several steps into three other molecules: pipecolic acid **392**, 3-hydroxypipecolic acid *ent*-**380** and 4-deoxyfagomine **398**. These compounds are structural motifs in various biologically active natural products, and are used in the design and synthesis of new biologically active molecules.

Finally, aza-galacto-fagomine (AGF) **399** - inhibitor of β -galacto-cerebrosidase (GALC) and a potential shaperone for the treatment of Krabbe's disease - was synthesized from achiral, commercially available 2-hydrazinoethanol **402**. Our catalytic asymmetric synthesis of AGF was achieved in 6 steps, in 14% overall yield.

7. Literatura

- ¹ Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, *17*, 436.
- ² Mahrwald, R. (ed.) *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH, Berlin, **2004**.
- ³ Trost, B. M. *Science*, **1991**, *254*, 1471.
- ⁴ a) List, B. *Modern Aldol Reactions*, Mahrwald, R. (ed.), Wiley-VCH, Berlin, **2004**, vol. 1, pog. 4, str. 161–200. b) Shibasaki, M.; Matsunaga S. Kumagai, N. *Modern Aldol Reactions*, Mahrwald, R. (ed.), Wiley-VCH, Berlin, **2004**, vol. 2, pog. 6, str. 197–227. c) Yanagisawa, A. *Modern Aldol Reactions*, Mahrwald, R. (ed.), Wiley-VCH, Berlin, **2004**, vol. 2, pog. 1, str. 1–23.
- ⁵ a) Ostwald, W.; *Z. Phys. Chem.* **1900**, *32*, 509. b) Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349. c) Bredig, G.; Fajans, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 752. d) Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7. e) Vavon, M. M.; Peignier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1929**, *45*, 293. f) Wegler, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *498*, 62. g) Pracejus, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9. h) Dakin, H. D. *J. Biol. Chem.* **1909**, *7*, 49. j) Lukowczyk, B. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1959**, *8*, 372.
- ⁶ a) Yamada, S.; Hiroi, K.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4233. b) Yamada, S.; Otani, G. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4237.
- ⁷ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *German Pat.* DE 2 102 623, **1971**. b) Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechert, R. *German Pat.* DE 2 014 757, **1971**.
- ⁸ List, B.; Lerner, R. A. Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ⁹ a) Wennemers, H. *Chimia* **2007**, *61*, 276. b) Amedjkouh, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1411. c) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901. d) Tsogoeva, S. B.; Jagtap, S. B.; Ardemasova, Z. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 989. e) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1947. f) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, H.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585. g) Chandrasekhar, S.; Johnny, K.; Reddy, C. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1742. h) Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J. D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101. i) Revell, J. D.; Gantenbein, D.; Krattiger, P.; Wennemers, H. *Biopolymers* **2006**, *84*, 105. j) Revell, J. D.; Wennemers, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1046.
- ¹⁰ List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
- ¹¹ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- ¹² a) Danishefsky, S. J.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975. b) Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031.
- ¹³ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
- ¹⁴ a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. d) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong,

-
- P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558. e) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294.
- ¹⁵ Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- ¹⁶ a) Nyberg, A. I.; Usano, A.; Pihko, P. M. *Synlett* **2004**, 1891. b) Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317.
- ¹⁷ Zotova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100.
- ¹⁸ Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.
- ¹⁹ Córdova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *Chem. Commun.* **2002**, 3024.
- ²⁰ a) Peng, Y.-Y.; Ding, Q.-P.; Li, Z.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3871. b) Wu, Y.-S.; Chen, Y.; Deng, D.-S.; Cai, J. *Synlett*, **2005**, 1627. c) Balalaie, S.; Bararjanian, M.; Amani, A. M.; Movassagh, B. *Synlett*, **2006**, 263.
- ²¹ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- ²² Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103.
- ²³ Samanta, S.; Zhao, C.-G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7442
- ²⁴ a) Stowasser, B.; Budt, K.-H.; Li, J.-Q.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625. b) Snoeck, R.; Holy, A.; Dewolf-Peeters, C.; Van Den Oord, J.; De Clercq, E.; Andrei, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 3356. c) Peters, M. L.; Leonard, M.; Licata, A. A. *Clev. Clin. J. Med.* **2001**, *68*, 945. d) Leder, B. Z.; Kronenberg, H. M. *Gastroenterology* **2000**, *119*, 866.
- ²⁵ Qiu, L. H.; Shen, Z.-X.; Shi, C.-Q.; Liu, Y.-H.; Zhang, Y.-W. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 584.
- ²⁶ Ikishima, H.; Sekiguchi, Y.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 311.
- ²⁷ Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- ²⁸ Peng, L.; Liu, H.; Zhang, T.; Zhang, F.; Mei, T.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5107.
- ²⁹ a) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210. b) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329. c) Enders, D.; Voith, M.; Lenzen, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1304. d) Grondal, C.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694.
- ³⁰ a) Enders, D.; Paleček, J.; Grondal, C. *Chem. Commun.* **2006**, 655. b) Grondal, C.; Enders, D. *Synlett*, **2006**, 3507.
- ³¹ Suri, J. T.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383.
- ³² Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822.
- ³³ Ibrahem, I.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363.
- ³⁴ Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Fernández-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6258.

-
- ³⁵ Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, P. H.-Y.; Fernández-Mayoralas, A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7916.
- ³⁶ Cieplak, M.; Ceborska, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1213.
- ³⁷ Liu, H. W.; Peng, L. Z.; Zhang, T.; Li, Y. L. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1159.
- ³⁸ Pan, Q.; Zou, B.; Wang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1009.
- ³⁹ Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510.
- ⁴⁰ Bøgevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2002**, 620.
- ⁴¹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- ⁴² Pihko, P. M.; Erkkilä, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607.
- ⁴³ Bindseil, K. U.; Zeeck, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 150.
- ⁴⁴ Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chung, D.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568.
- ⁴⁵ a) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085. b) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3243.
- ⁴⁶ Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152.
- ⁴⁷ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752.
- ⁴⁸ Mangion, I. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696.
- ⁴⁹ a) Li, Y.-S.; Matsunaga, K.; Ishibashi, M.; Ohizumi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2165. Revije za biološke aktivnosti prirodnih proizvoda: b) Buzogany, K.; Cucu, V. *Farmacia* **1983**, *31*, 129. c) Tietze, L.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 828.
- ⁵⁰ Storer, R. I.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7705.
- ⁵¹ Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541.
- ⁵² Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Córdova, A.; Barbas, C. F., III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591.
- ⁵³ Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343.
- ⁵⁴ a) Córdova, A.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Casas, J.; Sundén, H. *Chem. Commun.* **2005**, 2047. b) Córdova, A.; Ibrahim, I.; Casas, J.; Sundén, H.; Engqvist, M.; Reyes, E. *Chem.–Eur. J.* **2005**, *11*, 4772.
- ⁵⁵ Zhao, G.-L.; Liao, W.-W.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4929.
- ⁵⁶ Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W.-W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586.
- ⁵⁷ Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- ⁵⁸ a) Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2801. b) Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.
- ⁵⁹ Nugent, T. C.; Umar, M. N.; Bibi, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4085.
- ⁶⁰ Wu, C.; Long, X.; Li, S.; Fu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 315.
- ⁶¹ Miura, T.; Ina, M.; Imai, K.; Nakashima, K.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1028.

-
- ⁶² a) Dziedzic, P.; Zou, W.; Háfren, J.; Córdova, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38. b) Bassan, A.; Zou, W.; Reues, E.; Himo, F.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028.
- ⁶³ Rambo, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2254.
- ⁶⁴ a) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369. (b) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420.
- ⁶⁵ Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
- ⁶⁶ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- ⁶⁷ a) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1831. b) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1983. c) Arnó, M.; Zaragoza, R. J.; Domingo, L. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2764. d) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287. e) Ward, D. E.; Jheengut, V.; Beye, G. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8989.
- ⁶⁸ Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570.
- ⁶⁹ Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 958.
- ⁷⁰ a) Brogan, A. P.; Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100. b) Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103.
- ⁷¹ Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527.
- ⁷² Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.
- ⁷³ He, L.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 346.
- ⁷⁴ Samanta, S.; Liu, J.; Dodda, R.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321.
- ⁷⁵ Raj, M.; Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097.
- ⁷⁶ a) Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445. b) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285. c) Chen, X.-H.; Luo, S.-W.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 689. d) Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett*, **2004**, 2215.
- ⁷⁷ Wang, W.; Li, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5077.
- ⁷⁸ Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141.
- ⁷⁹ Silva, F.; Sawicki, M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5417.
- ⁸⁰ a) Huang, X.-Y.; Wang, H.-J.; Shi, J. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1068. b) Gryko, D.; Lipinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948. c) Gryko, D.; Lipinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3864. d) Gryko, D.; Zimnicka, M.; Lipinski, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964. e) Gryko, D.; Saletta, W. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148. f) Gryko, D.; Chrominski, M.; Pielacinska, D. *Symmetry* **2011**, *3*, 265. g) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467. h) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A. N.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123. i) Wang, B.; Liu, X.

-
- W.; Liu, L. Y.; Chang, W. X.; Li, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5951. j) Wang, B.; Chen, G. H.; Liu, L. Y.; Chang, W. X.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2441.
- ⁸¹ Hernandez, J. G.; Garcia-Lopez, V.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 92.
- ⁸² a) Hernandez, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1464. b) Hernandez, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6953. c) Jiang, Z.; Yang, H.; Han, X.; Luo, J.; Wong, M. W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1368.
- ⁸³ Cheng, C.; Sun, J.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wei, S.; Jiang, F.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 215.
- ⁸⁴ Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3055.
- ⁸⁵ Kano, T.; Tokuda, O.; Takai, J.; Maruoka, K. *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 210.
- ⁸⁶ Kano, T.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7423.
- ⁸⁷ Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6722.
- ⁸⁸ Perera, S.; Naganaboina, V. K.; Wang, L.; Zhang, B.; Guo, Q.; Rout, L.; Zhao, C.- G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1729.
- ⁸⁹ a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 171. b) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 533. c) Andreae, M. R. M.; Davis, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2487. d) Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8185. e) Font, D.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4653. f) Miao, W.; Chan, T. H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1711.
- ⁹⁰ Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8167.
- ⁹¹ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
- ⁹² Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1738.
- ⁹³ Popik, O.; Zambroń, B.; Mlynarski, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7484.
- ⁹⁴ Zulueta, M. M. L.; Zhongab, Y.-Q.; Hung, S.-C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3275.
- ⁹⁵ a) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S.-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2002**, 1121. b) Trajkovic, M.; Ferjancic, Z.; Saicic, R. N. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6927.
- ⁹⁶ Marshall, J. A.; Yanik, M. M.; Adams, N. D.; Ellis, K. C.; Chobanian, H. R. *Organic Syntheses*, **2005**, 81, 157.
- ⁹⁷ Bhowmik, S.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7145.
- ⁹⁸ Schläger, N.; Kirschning, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7721.
- ⁹⁹ a) Bihelovic, F.; Karadzic, I.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5413. b) Bihelovic, F.; Saicic, R. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5687. c) Zhu, G.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2771. d) Sefkow, M.; Neidlein, A.; Sommerfeld, T.; Sternfeld, F.; Maestro, M. A.; Seebach, D. *Liebigs Annal. Chem.* **1994**, 7, 719. e) Seebach, D.; Maestro, M. A.; Sefkow, M.; Neidlein, A.; Sternfeld, F.; Adam, G.; Sommerfeld, T. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2112. Primena enantiomernog aldehida u sintezama prirodnih proizvoda: f) Yadav, J. S.; Chary, D. N.; Yadav, N. N.; Sengupta, S.; Reddy, B. V. S. *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96, 1968. g) Jimenez, M.; Zhu, W.; Vogt, A.; Day, B. W.; Curran, D. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1372. h) Yadav, J. S.;

-
- Yadav, N. N.; Rao, T. S.; Reddy, B. V. S.; Al Khazim Al Ghamdi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4603. i) Oikawa, M.; Iwayama, T.; Sasaki, M. *Heterocycles* **2009**, 78, 609. j) Xuan, R.; Oh, H.-S.; Lee, Y.; Kang, H.-Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1456. k) Oikawa, M.; Uehara, T.; Iwayama, T.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3943. l) Prusov, E.; Roehm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1025. m) Sasaki, M.; Iwamuro, Y.; Nemoto, J.; Oikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6199. n) Hao, J.; Aiguade, J.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 821. o) Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 2, 285. p) Shin, I.; Zhou, H. Q.; Que, N. L. S.; Liu, H. W.; Swedenborg, P. D.; Jones, R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2923.
- ¹⁰⁰ a) Dyer, U. C.; Robinson, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 53. b) Hoffmann, R. W.; Schopfer, U.; Miller, G.; Brand, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4424.
- ¹⁰¹ Zhdanko, A.; Schmauder, A.; Ma, C. I.; Sibley, L. D.; Sept, D.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13349.
- ¹⁰² Suaifan, G. A. R. Y.; Arafatb, T.; Threadgilla, M. D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 3474.
- ¹⁰³ Trajkovic, M.; Ferjancic, Z.; Saicic, R. N. *Synthesis*, **2013**, 45, 389.
- ¹⁰⁴ *syn-selektivna aldolna adicija dioksanona na hidratizane aldehide*: Palyam, N.; Majewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4390.
- ¹⁰⁵ *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Stütz, A. E., Ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**.
- ¹⁰⁶ a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645. b) Bols, M.; Lillelund, V.H.; Jensen, H. H.; Liang, X. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 515.
- ¹⁰⁷ a) Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 3077. b) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 541. c) Whalen, L. J.; Greenberg, W. A.; Mitchell, M. L.; Wong, C.-H. *In Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications*, Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; str. 153–176.
- ¹⁰⁸ Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.-I. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1930.
- ¹⁰⁹ Somsak, L.; Nagy, V.; Hadazy, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 1177.
- ¹¹⁰ Nishimura, Y. *In Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications*, Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; str. 269–294.
- ¹¹¹ a) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 513. b) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Vogel, P. *Curr. Drug. Met.* **2004**, 5, 329. c) Norton, P. A.; Baohua, G.; Block, T. M. *In Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications*, Compain, P., Martin, O.R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; str. 209–224.
- ¹¹² a) Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4683. b) Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Glycobiology* **2005**, 10, 43R.

¹¹³ a) Norez, C.; Noel, S.; Wilke, M.; Bijvelds, M.; Jorna, H.; Melin, P.; DeJonge, H.; Becq, F. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 2081. b) Cox, T. M.; Platt, F. M.; Aerts, J. M. F. G. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; str. 318-320.

¹¹⁴ a) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645. b) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265. d) Lidell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 455.

¹¹⁵ Sinteza iminošećera i bicikličnih polihidroksilnih alkaloida: a) Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615. b) Lopez, M. D.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 718. Totalne sinteze hiacintacina A₁: c) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587. d) Donohoe, T. J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297. e) Izquierdo, I.; Plaza, M.-T.; Tamayo, J. A.; Sanchez-Cantalejo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6078. f) Chandrasekhar, S.; Parida, B. B.; Rambabu, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7826. g) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170. Totalne sinteze hiacintacina A₂: h) Royzen, M.; Taylor, M. T.; DeAngelis, A.; Fox, J. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2162. i) Liu, X.-K.; Qiu, S.; Xiang, Y.-G.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4952. j) Bonaccini, C.; Chioccioli, M.; Parmeggiani, C.; Cardona, F.; Lo Re, D.; Soldaini, G.; Vogel, P.; Bello, C.; Goti, A.; Gratteri, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5574. k) Liu, W.-J.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2085. l) Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220. m) Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6965. n) Calveras, J.; Casas, J.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapes, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1661. o) Dewi-Wulfing, P.; Blechert, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1852. p) Desvergnés, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459. q) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3933. r) Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315. s) Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1807. Totalne sinteze ostalih hiacintacinskih analoga: t) Rajender, A.; Rao, J. P.; Rao, B. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1749. u) Rehak, J.; Fisera, L.; Kozisek, J.; Bellovicova, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5762. v) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1594. w) Garrabou, X.; Gomez, L.; Joglar, J.; Gil, S.; Parella, T.; Bujons, J.; Clapes, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10691. x) Izquierdo, I.; Plaza, M.-T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1465. y) Affolter, O.; Baro, A.; Frey, W.; Laschat, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6626. z) Izquierdo, I.; Plaza, M.-T.; Robles, R.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2481. aa) Yoda, H.; Asai, F.; Takabe, K. *Synlett* **2000**, 1001.

¹¹⁶ Sinteze DGJ: a) Kim, J.-S.; Lee, Y.-T.; Lee, K.-H.; Myeong, I.-S.; Kang, J.-C.; Jung, C.; Park, S.-H.; Ham, W.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7432. b) Chacko, S.; Ramapanicker, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4776. c) Jenkinson, S. F.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; Koike, Y.; Adachi, I.; Yoshihara, A.; Morimoto, K.; Izumori, K.; Kato, A.

-
- Org. Lett.* **2011**, *13*, 4064. d) Timmer, M. S. M.; Dangerfield, E. M.; Cheng, J. M. H.; Gulab, S. A.; Stocker, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4803. e) Wennekes, T.; Meijer, A. J.; Groen, A. K.; Boot, R. G.; Groener, J. E.; van Eijk, M.; Ottenhoff, R.; Bijl, N.; Ghauharali, K.; Song, H.; O'Shea, T. J.; Liu, H.; Yew, N.; Copeland, D.; van den Berg, R. J.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 689. f) Chan, T. H.; Chang, Y. F.; Hsu, J. J.; Cheng, W. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5555. g) Ruiz, M.; Ruanova, T. M.; Blanco, O.; Nunez, F.; Pato, C.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2240. h) Boucheron, C.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3081. i) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3565. j) Pyun, S. J.; Lee, K. Y.; Oh, C. Y.; Ham, W. H. *Heterocycles* **2004**, *62*, 333.
- ¹¹⁷ a) Kato, A.; Yamashita, Y.; Nakagawa, S.; Koike, Y.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Nash, R. J.; Ikeda, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3790. b) Saotome, C.; Kanie, Y.; Kanie, O.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2249. c) Fechter, M. H.; Stutz, A. E. *Carbohydrate Res.* **1999**, *319*, 55.
- ¹¹⁸ a) Skoriji pregled ove oblasti, serija članaka u *Nature Outlook Lysosomal storage disorders*. *Nature*. **2016**, *537* (7621), S143. b) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew Chem Int Ed.* **1999**, *38*, 1532.
- ¹¹⁹ Desnick, R. J.; Brady, R.; Barranger, J.; Collins, A. J.; Germain, D. P.; Goldman, M.; Grabowski, G.; Packman, S.; Wilcox, W. R. *Ann. Intern. Med.* **2003**, *138*, 338.
- ¹²⁰ Brady, O. R.; Gal, A. E.; Bradley, R. M.; Marleson, E.; Warshaw, A. L.; Laster, L. *N. Eng. J. Med.* **1967**, *276*, 1163.
- ¹²¹ Fan, J.-Q.; Ishi, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 112.
- ¹²² a) Giugliani, R.; Waldek, S.; Germain, D. P.; Nicholls, K.; Bichet, D. G.; Simosky, J. K.; Bragat, A. C.; Castelli, J. P.; Benjamin, E. R.; Boudes, P. F. *Mol. Genet. Metab.* **2013**, *109*, 86. b) Markham, A. *Drugs* **2016**, *76*, 1147.
- ¹²³ a) Heiker, F. R.; Schueller, A. M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *203*, 314. b) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.
- ¹²⁴ a) Stutz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1999**. b) Tsuruoka, T.; Fukuyasu, H.; Ishii, M.; Usui, T.; Shibahara, S.; Inouye, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 155. c) Durantel, D.; Branza-Nichita, N.; Carrouee-Durantel, S.; Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Zitzmann, N. *J. Virol.* **2001**, *75*, 8987.
- ¹²⁵ Asano, N.; Ishii, S.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Yasuda, K.; Kato, A.; Martin, O. R.; Fan, J.-Q. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 4179.
- ¹²⁶ van den Berg, R. J. B. H. N.; Wennekes, T.; Ghisaidoobe, A.; Donker-Koopman, W. E.; Strijland, A.; Boot, R. G.; van der Marel, G. A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 519.
- ¹²⁷ Ajish Kumar, K. S.; Rathee, J. S.; Subramanian, M.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7406.

-
- ¹²⁸ Tuller, B. F.; Bolen, C. H. Br. Patent 1-166-802, **1969**. *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 43429a.
- ¹²⁹ Okamoto, S.; Hijikata, A.; Kikumoto, R.; Tonomura, S.; Hara, H.; Ninomiya, K.; Maruyama, A.; Sugano, M.; Tamao, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, 101, 440.
- ¹³⁰ Ornstein, P. L.; Shaus, J. M.; Chambers, J. W.; Huser, D. L.; Leander, J. D.; Wong, D. T.; Paschal, J. W.; Jones, N. D.; Deeter, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 827.
- ¹³¹ Bruce, I.; Fleet, G. W.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10191.
- ¹³² a) McNaughton-Smith, G.; Hanessian, S.; Lombart, H. G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789. b) Copeland, T. D.; Wondrak, E. M.; Toszer, J.; Roberts, M. M.; Oraszán, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 169, 310. c) Quibell, M.; Benn, A.; Flinn, N.; Monk, T.; Ramjee, M.; Wang, Y.; Watts, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5689.
- ¹³³ Ferreira, F.; Greck, C.; Genêt, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 615.
- ¹³⁴ Katoh, M.; Matsune, R.; Honda, T. *Heterocycles* **2006**, 67, 189.
- ¹³⁵ Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7999.
- ¹³⁶ Scott, J. D.; Tippie, T. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3659.
- ¹³⁷ a) Hays, S. J.; Malone, T. C.; Johnson, G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4084. i reference unutar ovog rada b) Pellicciari, R.; Natalini, B.; Luneia, R.; Marinozzi, M.; Roberti, M.; Rosato, G. C.; Sadeghpour, B. M.; Snyder, J. P.; Monahan, J. B.; Moroni, F. *Med. Chem. Res.* **1992**, 2, 491.
- ¹³⁸ a) Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J.-S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Grenier, L.; Guindon, Y.; Guse, I.; Plamon-dom, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernie, D.; Yoakim, C.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3440. b) Lamarre, D.; Croteau, G.; Wardrop, E.; Bourgon, L.; Thibeault, D.; Clouette, C.; Vaillancourt, M.; Cohen, E.; Pargellis, C.; Yoakim, C.; Anderson, P. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 965.
- ¹³⁹ a) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, 29, 101. b) Couty, F. *Amino Acids* **1999**, 16, 297. c) Cant, A. A.; Sutherland, A. *Synthesis* **2012**, 44, 1935.
- ¹⁴⁰ a) Pohjakallio, A.; Pihko, P. M. *Chem.–Eur. J.* **2009**, 15, 3960. b) Alternativno, aldehid **384** može da se dobije sekvencom benziloksi-karbonilovanje/ozonoliza iz komercijalno dostupnog benzil-3-butenilamina, u prinosu od 80%: Brands, K. M. J.; Meekel, A. A. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2005.
- ¹⁴¹ Kato, A.; Miyauchi, S.; Kato, N.; Nash, R. J.; Yoshimura, Y.; Nakagome, I.; Hirono, S.; Takahata, H.; Adachi, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3558.
- ¹⁴² Yoshimura, Y.; Ohara, C.; Imahori, T.; Saito, Y.; Kato, A.; Miyauchi, S.; Adachi, I.; Takahata, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8273.
- ¹⁴³ a) Kalamkar, N. B.; Kasture, V. M.; Dhaval, D. D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3619. b) Kim, I. S.; Oh, J. S.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2622.

-
- ¹⁴⁴ Suzuki, K.; Suzuki, Y.; Suzuki, K. *In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. S. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle, Eds., McGraw Hill, New York, 7th edition, **1995**; str. 2671-2692.
- ¹⁴⁵ a) Miyatake, T.; Suzuki, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**, *48*, 538. b) Svennerholm, L.; Vanier, M. T.; Mansson, J. E. *J. Lipid Res.* **1980**, *21*, 53. c) Giri, S.; Khan, M.; Rattan, R.; Singh, I.; Singh, A. K. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 1478.
- ¹⁴⁶ a) Beier, U. H.; Gorogh, T. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 6. b) Visigalli, I.; Ungari, S.; Martino, S.; Park, H.; Cesani, M.; Gentner, B.; Sergi Sergi, L.; Orlacchio, A.; Naldini, L.; Biffi, A. *Blood* **2010**, *116*, 1857. c) Liu, Y.; Gibson, J.; Wheeler, J.; Kwee, L. C.; Santiago-Turla, C. M.; Akafo, S. K.; Lichter, P. R.; Gaasterland, D. E.; Moroi, S. E.; Challa, P.; Herndon, L. W.; Girkin, C. A.; Budenz, D. L.; Richards, J. E.; Allingham, R. R.; Hauser, M. A. *PLoS One* **2011**, *6*, e27134. d) Atilla-Gokcumen, G. E.; Muro, E.; Relat-Goberna, J.; Sasse, S.; Bedigian, A.; Coughlin, M. L.; Garcia-Manyes, S.; Eggert, U. S. *Cell* **2014**, *156*, 428. e) Benkoe, T. M.; Mechtler, T. P.; Pones, M.; Prusa, A. R.; Klebermass-Schrehof, K.; Rebhandl, W.; Kasper, D. C. *Clin. Chim. Acta* **2015**, *438*, 279.
- ¹⁴⁷ Leidenheimer, N. J.; Ryder, K. G. *Pharmacol. Res.* **2014**, *83*, 10.
- ¹⁴⁸ a) Parenti, G.; *EMBO Mol. Med.* **2009**, *1*, 268. b) Schueler, U. H.; Kolter, T.; Kanieski, C. R.; Zirzow, G. C.; Sandhoff, K.; Brady, R. O. *J. Inherited Metab. Dis.* **2004**, *27*, 649.
- ¹⁴⁹ Jensen, H. H.; Bols, M. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* 2001, *1*, 905.
- ¹⁵⁰ a) Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1994**, *3*, 940. b) Sivertsen, A. C.; Gasior, M.; Bjerring, M.; Hansen, S. U.; Lopez, O. L.; Nielsen, N. C.; Bols, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1735. c) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Rodriguez-Carvajal, M. A.; Robina, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4648. d) Alves, M. J.; Costa, F. T.; Duarte, V. C. M.; Fortes, A. G.; Martins, J. A.; Micaelo, N. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9584. e) Mendes, R.; Duarte, V. C. M.; Fortes, A. G.; Alves, M. J. *Carbohydr Res.* **2014**, *395*, 52.
- ¹⁵¹ Intermolekulske reakcije: a) Kawase, Y.; Yamagishi, T.; Kato, J.-y.; Kutsuma, T.; Kataoka, T.; Iwakuma, T.; Yokomatsu, T. *Synthesis* **2014**, *46*, 455. b) Sugawara, A.; Kubo, M.; Nakashima, T.; Hirose, T.; Tsunoda, N.; Yahagi, K.; Asami, Y.; Yamada, T.; Shiomi, K.; Takahashi, Y.; Omura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2149. c) Shestakov, A. N.; Kuznetsov, M. A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2398. Intramolekulske reakcije: d) Carabateas, P. M.; Surrey, A. R.; Harris, L. S. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 293.
- ¹⁵² Cerea, P.; Giannini, C.; Dall'Angelo, S.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Marchelli, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4108.
- ¹⁵³ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- ¹⁵⁴ Ibrahim, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211.
- ¹⁵⁵ Hill, C. H.; Viuff, A. H.; Spratley, S. J.; Salamone, S.; Christensen, S. H.; Read, R. J.; Moriarty, N. W.; Jensen, H.; Deane, J. E. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3075.
- ¹⁵⁶ 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**. c) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 6th edition, Elsevier, Oxford, **2009**.

¹⁵⁷ O tehnici 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.

¹⁵⁸ Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8957.

¹⁵⁹ Meister, A. C.; Nieger M.; Bräse S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10836.

8. Biografija autora

Jasna Marjanović Trajković rođena je 29. januara 1988. godine u Leskovcu, Republika Srbija. Osnovnu i srednju školu završila je u Leskovcu. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, smer diplomirani hemičar, upisala je 2006. godine. Diplomirala je 01. oktobra 2011. godine sa prosečnom ocenom 8,52 i ocenom 10 na završnom radu. Diplomске akademske studije (master) upisala je 2011. godine i diplomirala 1. oktobra 2012. godine sa prosečnom ocenom 9.25 i ocenom 10 na diplomskom (master) radu. Doktorske studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2012. godine.

Od 1.10.2012. do 01.10.2013. zaposlena je kao istraživač pripravnik u Inovacionom centru Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Od 01.10.2013. zaposlena je kao istraživač saradnik u Inovacionom centru Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Držala je vežbe iz predmeta Organske sinteze 1 i 2 i Organska hemija 3 za studente Hemijskog fakulteta i Organska hemija za studente Biološkog fakulteta.

Od 2012-2015. godine učestvovala je u manifestacijama za promociju i popularizaciju nauke kroz manifestacije Noć Muzeja, Između magije i hemije i Festival nauke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Jasna Marjanović Trajković

Broj upisa DH10/2012

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Primena taktičke kombinacije organokatalitičke aldolizacije i reduktivnog aminovanja na sintezu polihidroksilovanih alkaloida značajnih za medicinu

- 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



U Beogradu,

29.12.2017.

Prilog 2.

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

Ime i prezime autora Jasna Marjanović Trajković

Broj upisa DH10/2012

Studijski program doktor hemijskih nauka

Naslov rada Primena taktičke kombinacije organokatalitičke aldolizacije i reduktivnog aminovanja na sintezu polihidroksilovanih alkaloida značajnih za medicinu

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

Potpisani Jasna Marjanović 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,

29.12.2017.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Primena taktičke kombinacije organokatalitičke aldolizacije i reduktivnog aminovanja na sintezu polihidroksilovanih alkaloida značajnih za medicinu

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima 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

Marijanović T. Rajković

U Beogradu,
29.12.2017.

Prilog 4.

Spisak radova i saopštenja proisteklih iz teze:

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21 i M22):

1. J. Marjanovic, V. Divjakovic, R. Matovic, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: Double Asymmetric Induction in Organocatalyzed Aldol Reactions: Total Synthesis of (+)-2-*epi*-Hyacinthacine A₂ and (-)-3-*epi*-Hyacinthacine A₁, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 25, 5555–5560. IF=3.154
2. J. Marjanovic, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: Organocatalyzed synthesis of (-)-4-*epi*-fagomine and the corresponding pipercolic acids, *Tetrahedron*, **2015**, 38, 6784-6789. IF=2.645
3. J. Marjanovic Trajkovic, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: A short stereoselective synthesis of (+)-aza-galacto-fagomine (AGF), *Tetrahedron*, **2017**, 18, 2629-2632. IF=2.651
4. J. Marjanovic Trajkovic, V. Milanović, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: On the asymmetric induction in proline-catalyzed aldol reactions: Reagent-controlled additions of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-one to acyclic chiral α -branched aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 41, 6146-6153. IF=2.834