



# Metode konstrukcije dekalinskih sustava u totalnim sintezama prirodnih spojeva

Kemijski Seminar I

Mirko Duvnjak

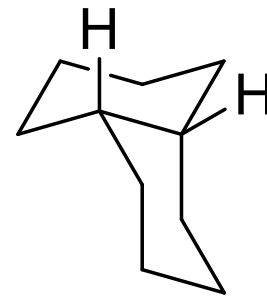
12. ožujka 2025.

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Cindro

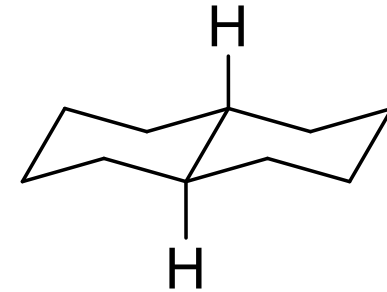
Prema radu: S. Dhambri *et al.*, *Nat. Prod. Rep.* **32** (2015) 841–864.

# Prirodni dekalini

- dva izomera
- u prirodnim spojevima dodatno funkcionalizirani
- strukturni motiv iz izoprenoida i poliketida
- biološki aktivni spojevi



*cis*-dekalin

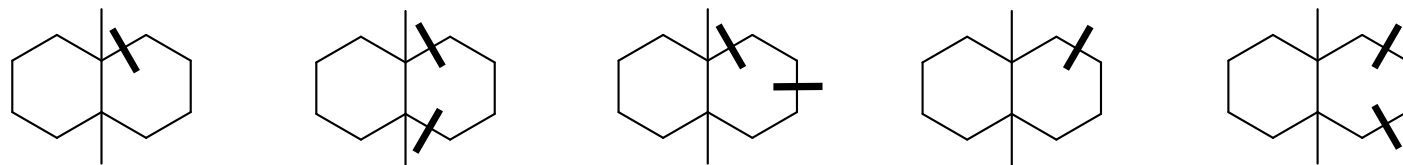


*trans*-dekalin

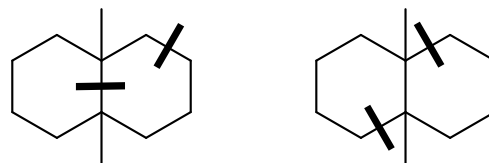
# Retrosintetski pristup

- tip I i tip II diskonekcije
- Diels-Alderova reakcija
- anionske, kationske i radikalne ciklizacije

Tip I diskonekcije

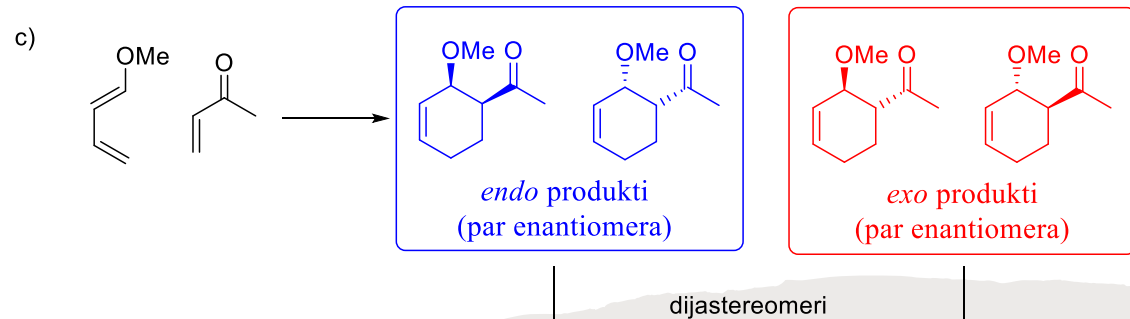
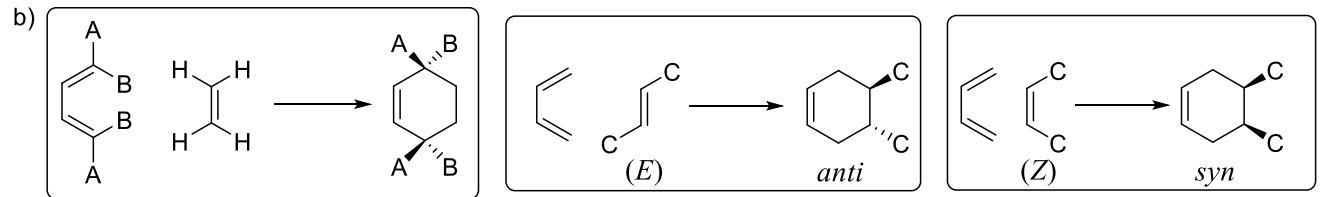
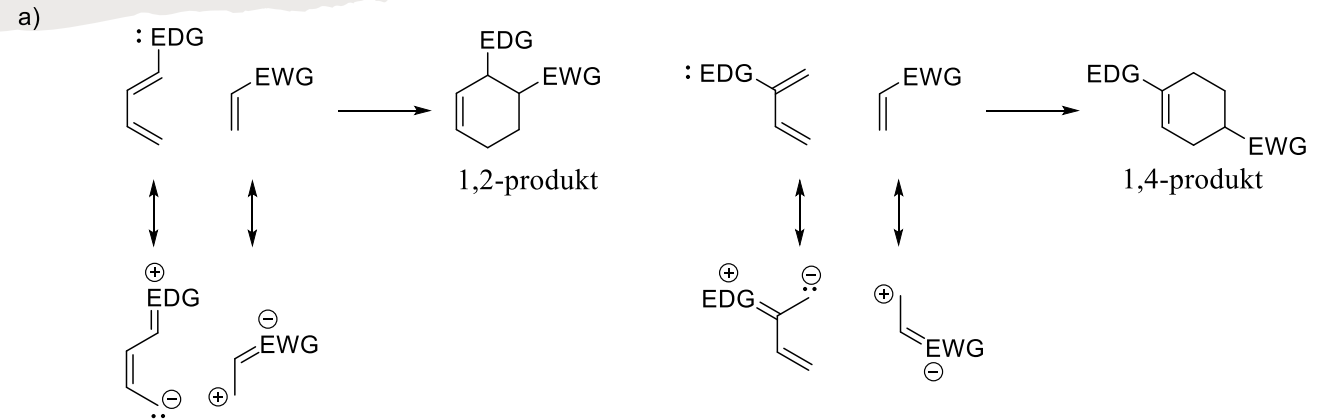


Tip II diskonekcije

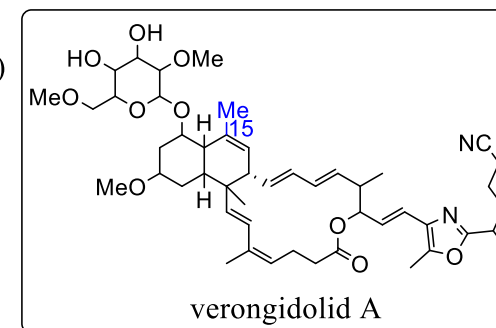
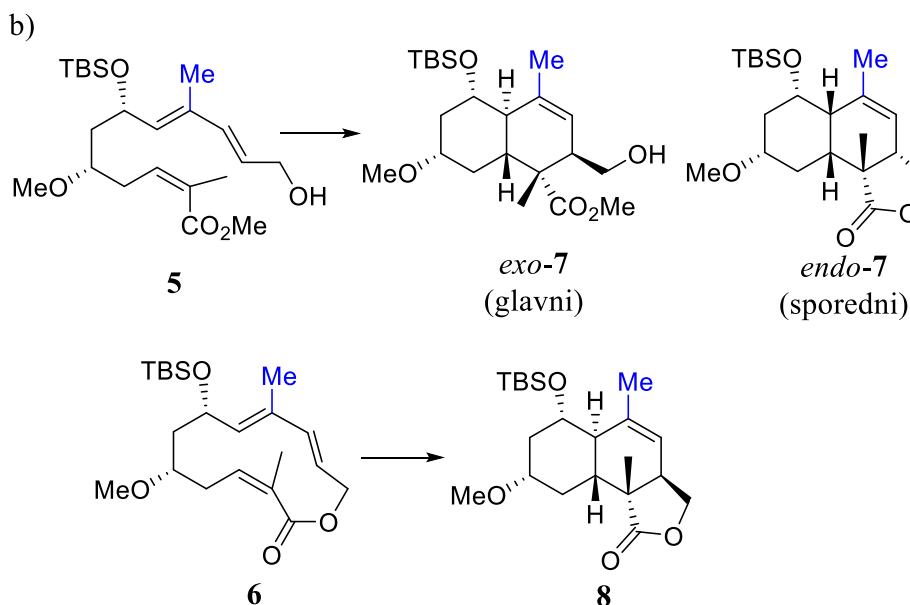
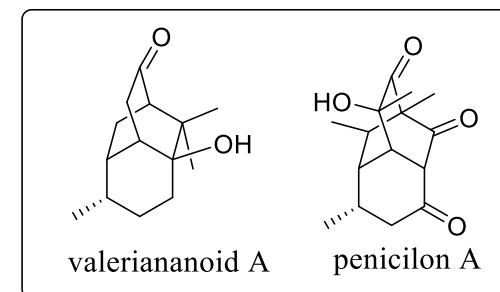
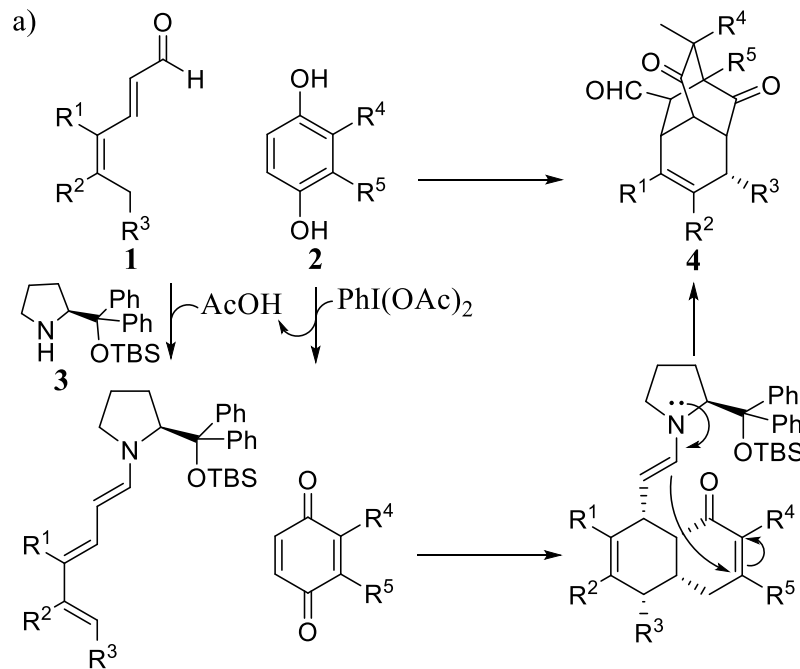


# Diels-Alderova reakcija

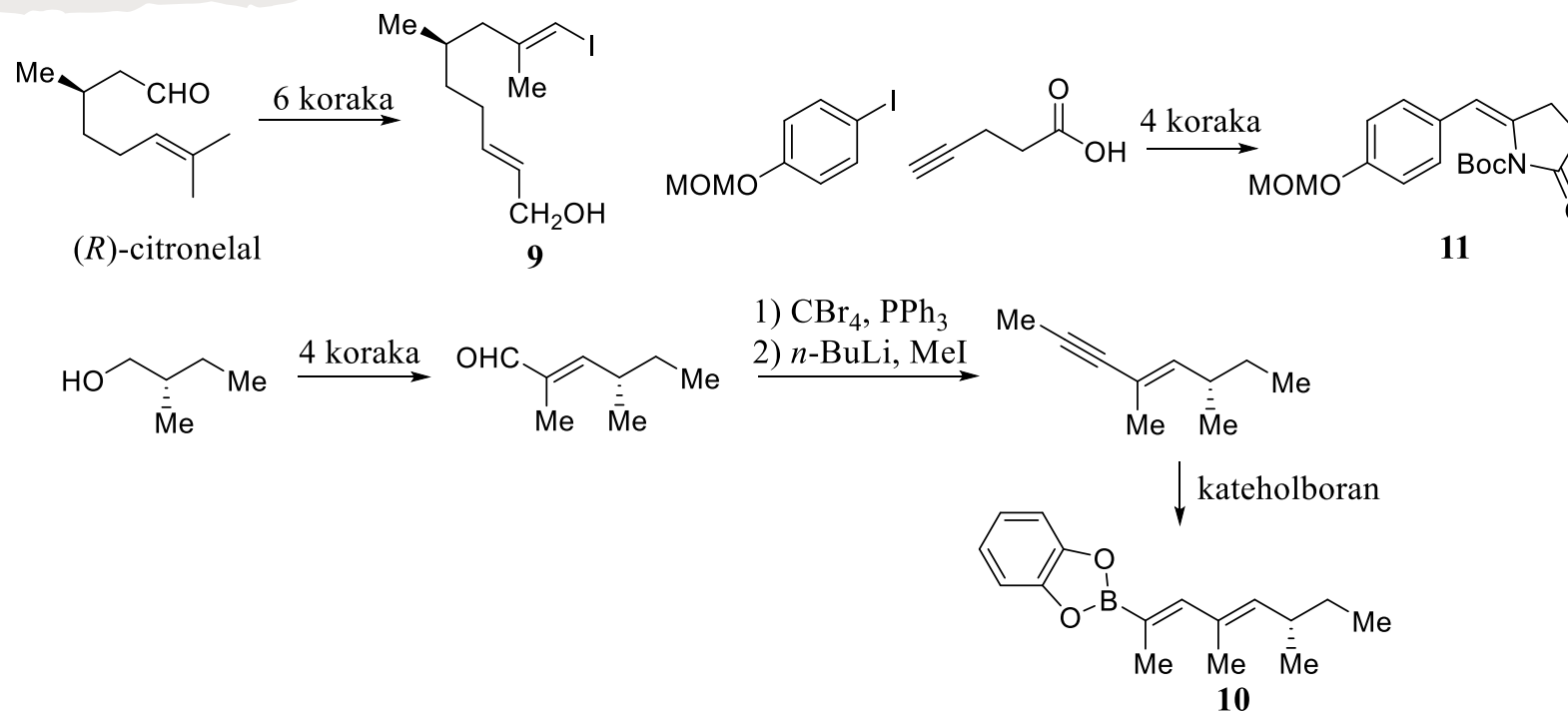
- regioselektivna
- stereospecifična
- stereoselektivna



- Oksidativna Diels-Alder/Michael kaskadna reakcija
- Intramolekulske i transanularne Diels-Alder reakcije



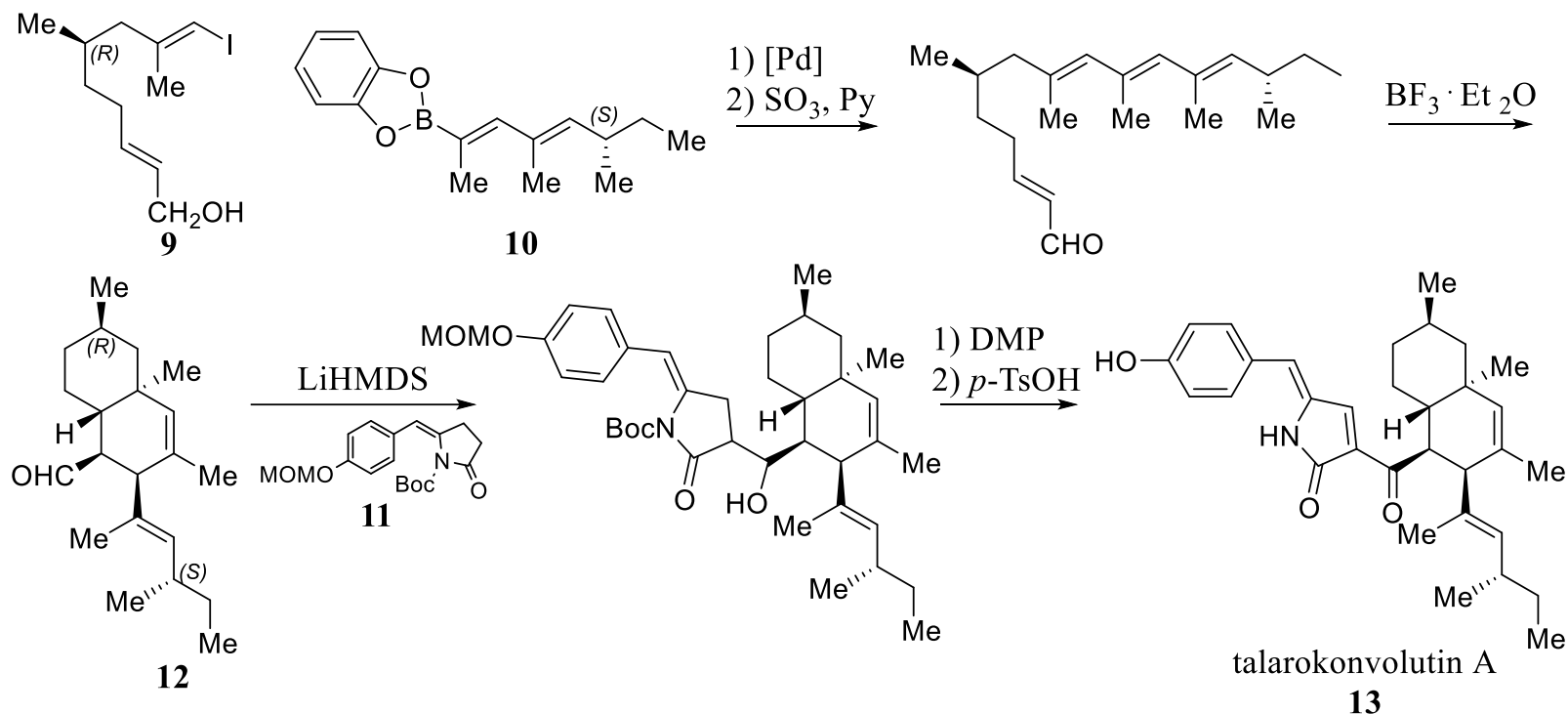
# Totalna sinteza talarokonvolutina A



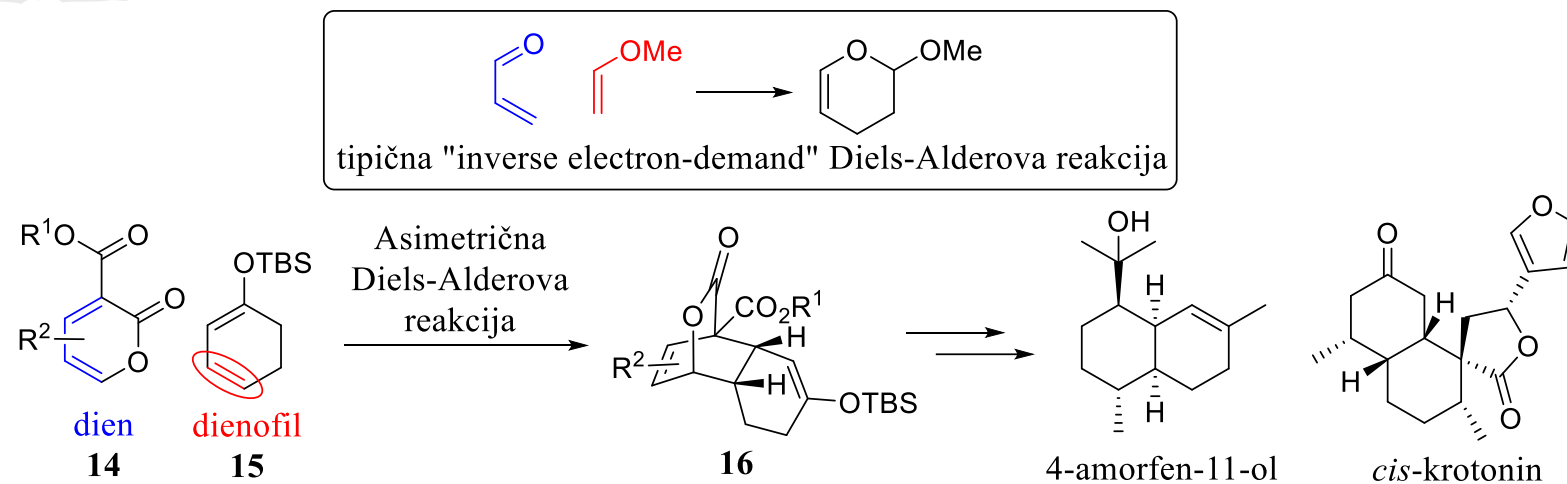
- Priprava fragmenata **9**, **10** i **11**
- Stereokemija u fragmentima **9** i **10**

# Završetak sinteze na gram skali

- IMDA za pripravo *trans*-dekalina **12**
- 12 koraka (LLS), 7,5 %
- 6 koraka iz poznatog intermedijera, 15 %



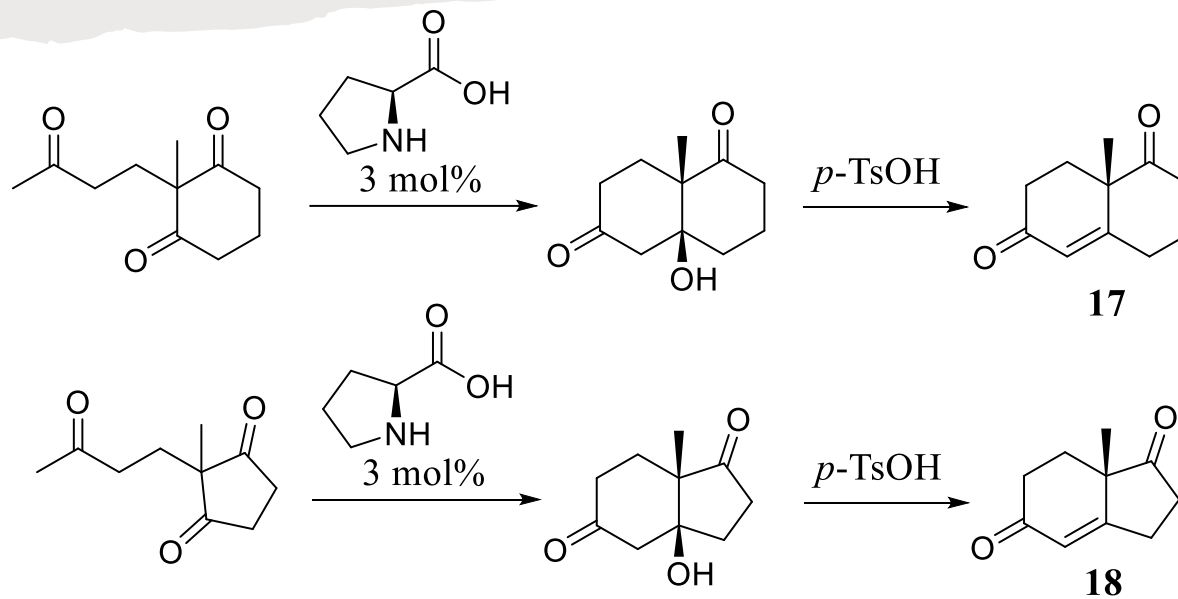
# DA reakcije obrnutog elektronskog zahtjeva



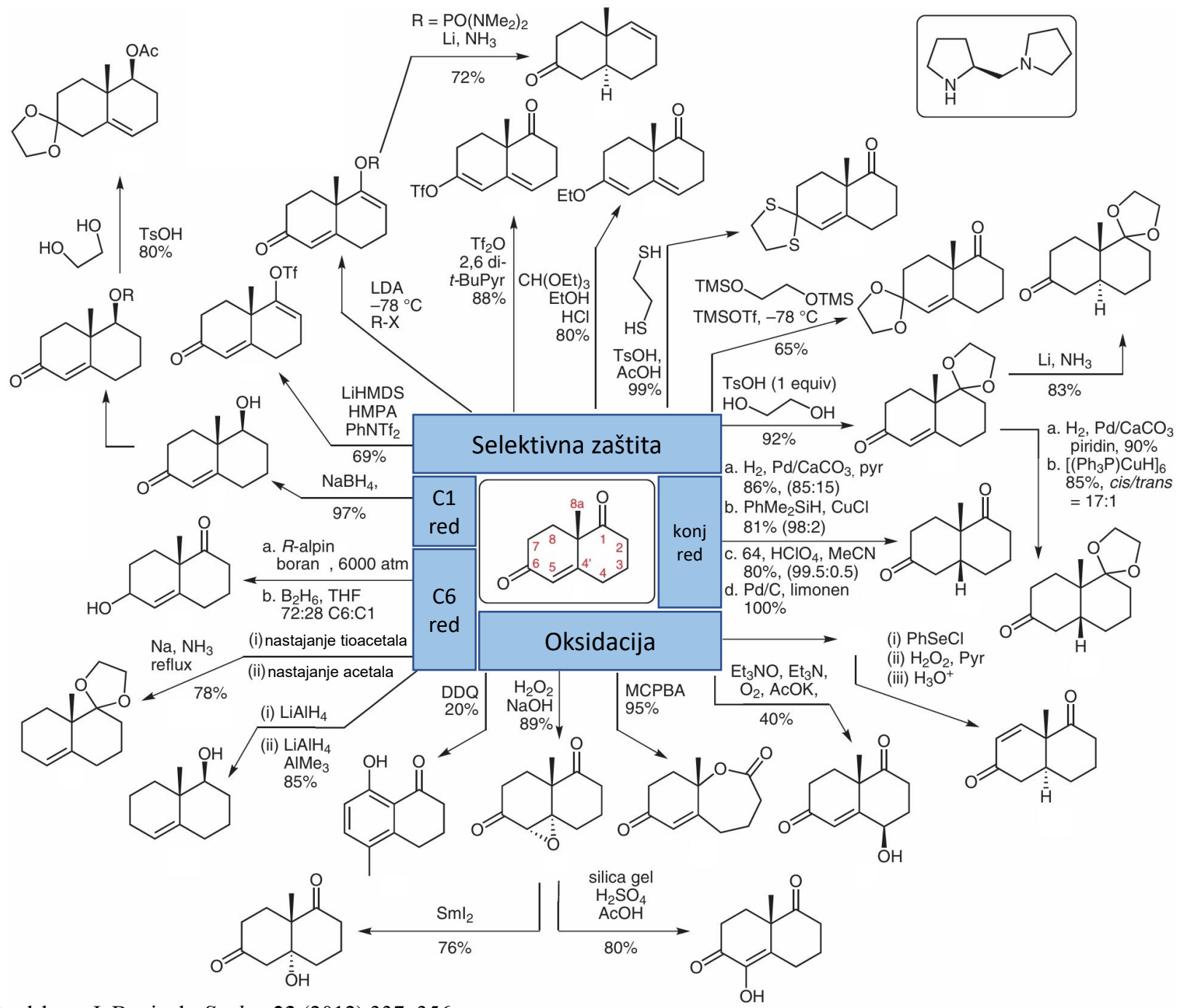
- cikloadicije 2-pirona **14** i silil-cikloheksadienolnih etera **15**
- enantioselektivna totalna sinteza 4-amorfen-11-ola i prva totalna sinteza *cis*-krotonina

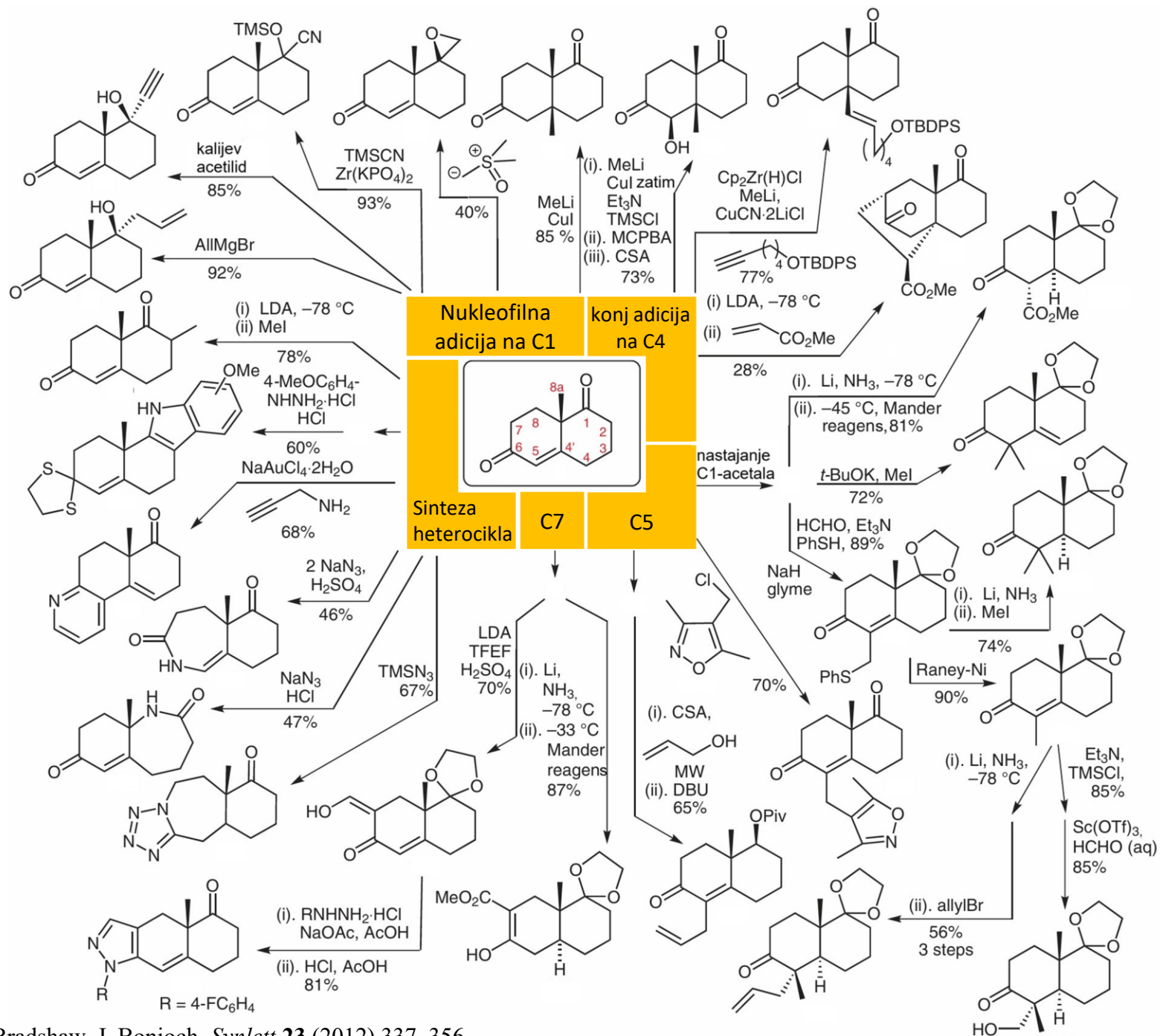


# Nukleofilne ciklizacije

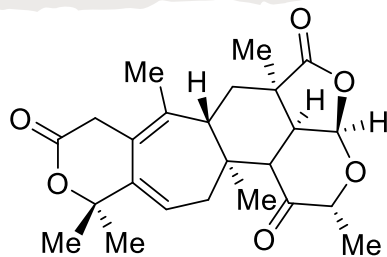


- Robinsonova anulacija
- Wieland-Miescher (**17**) i Hajos-Parrish keton (**18**)
- brojne metode elaboracije



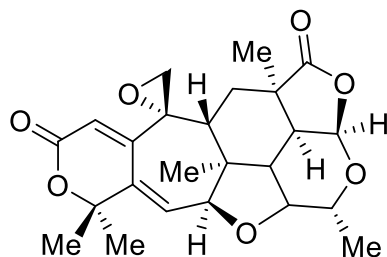


# Primjeri totalnih sinteza iz WMK



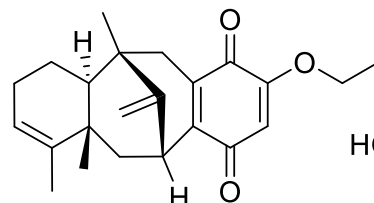
berkeleyacetal D

C. Li *et al.*, *JACS* **147**  
(2025) 5933–5942.

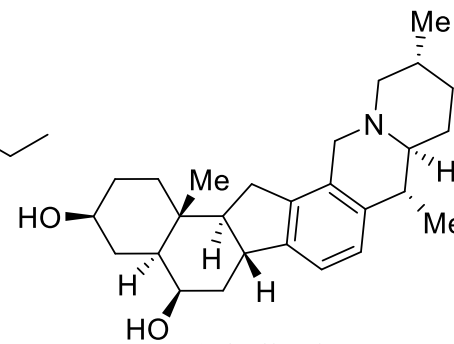


peniciacetal I

Z. Lu *et al.*, *Chin. Chem. Lett.* **35**  
(2024) 108338.

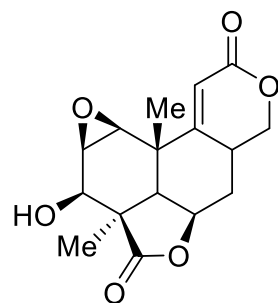


disidavaron A



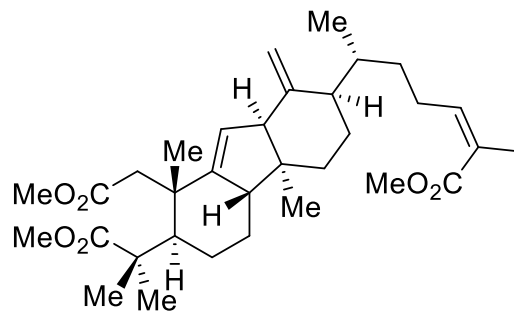
(+)-helionin

M. Dai *et al.*, *JACS* **146**  
(2024) 1825–1831.



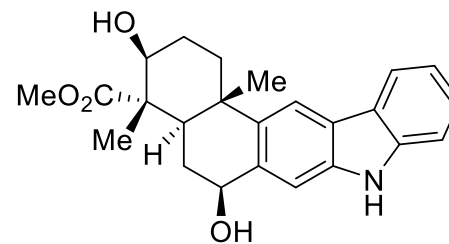
wentilakton A

B. Yu *et al.*, *Chem. Commun.* **58**  
(2022) 12487–12490.



ester kadcokcinske kiseline A

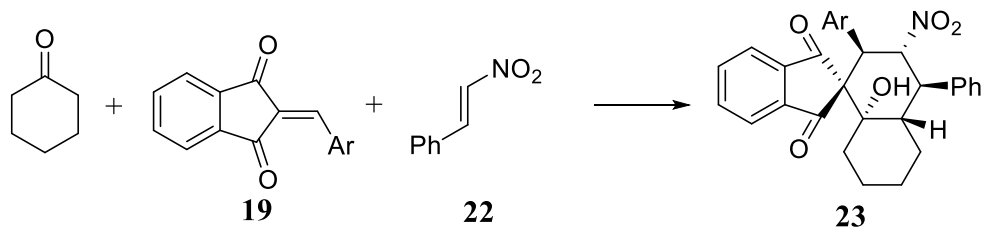
D. Zell *et al.*, *JACS* **143**  
(2021) 12286–12293.



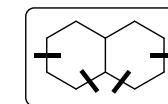
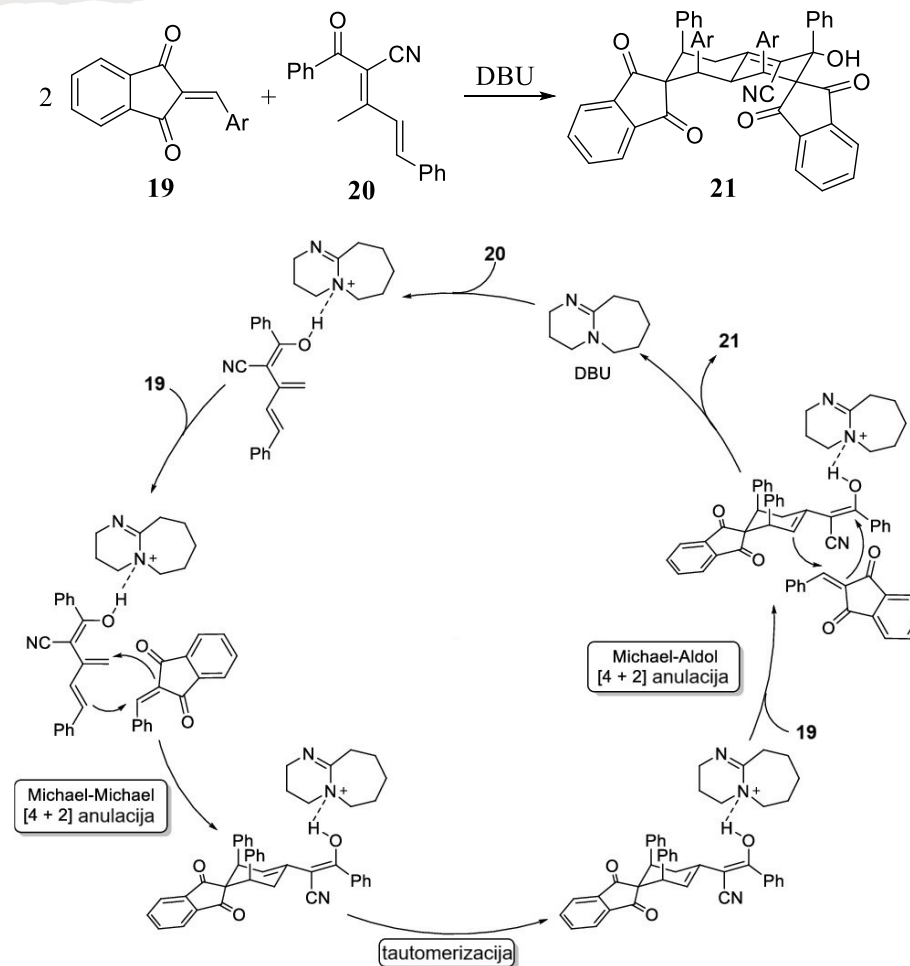
ksiamicin D

D. H. Dethe, M. Shukla, *Chem. Commun.* **57** (2021) 10644–10646.

# Druge nukleofilne ciklizacije

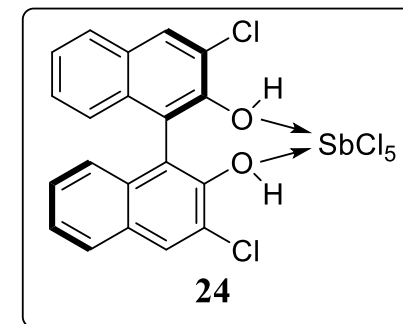
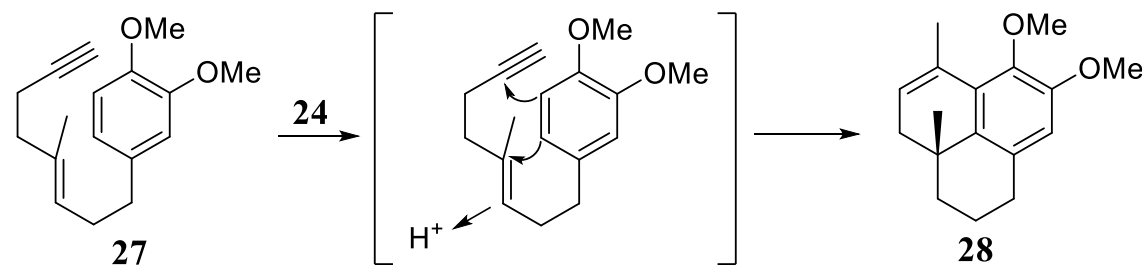
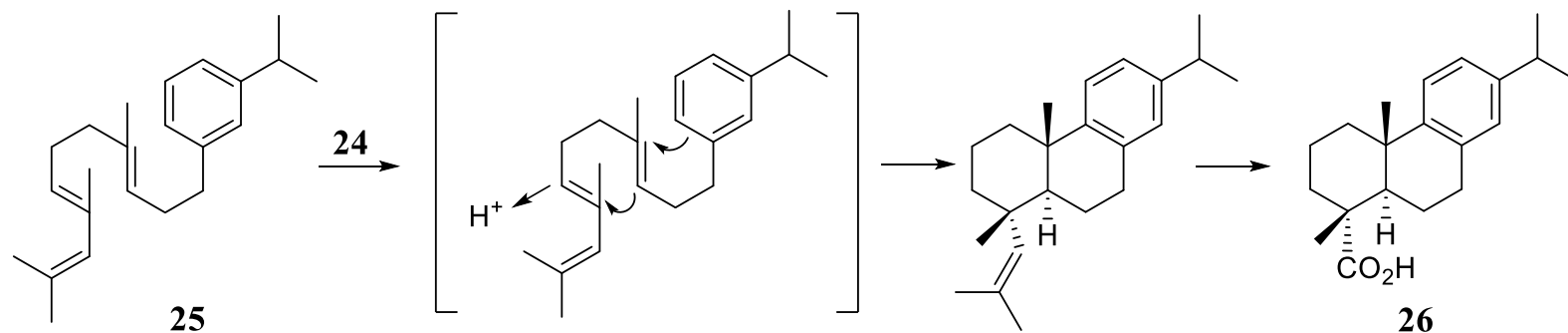
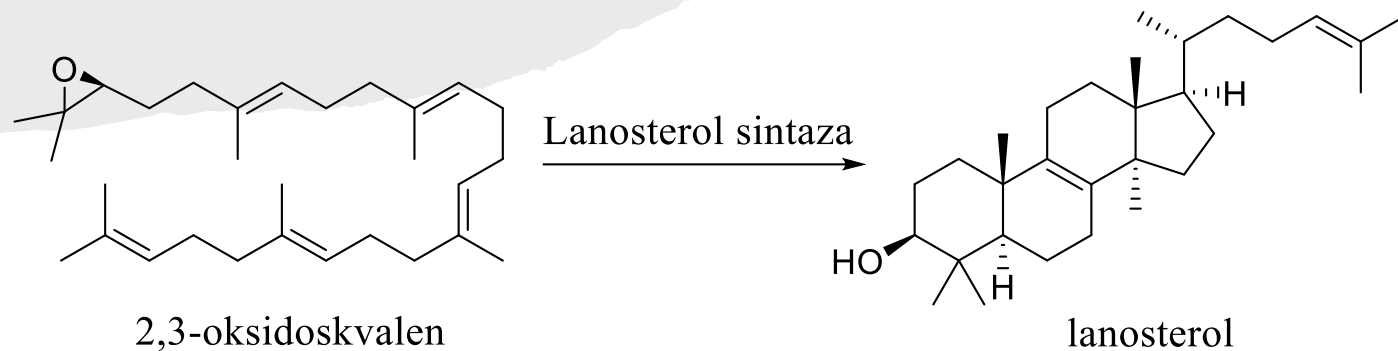


- DBU katalizirana reakcija 2-ariliden-1,3-indandiona **19** i benzoil-acetonitrila **20**
- Formalna [2+2+2] ciklizacija **19** s cikloheksanonom i nitrostirenom **22**



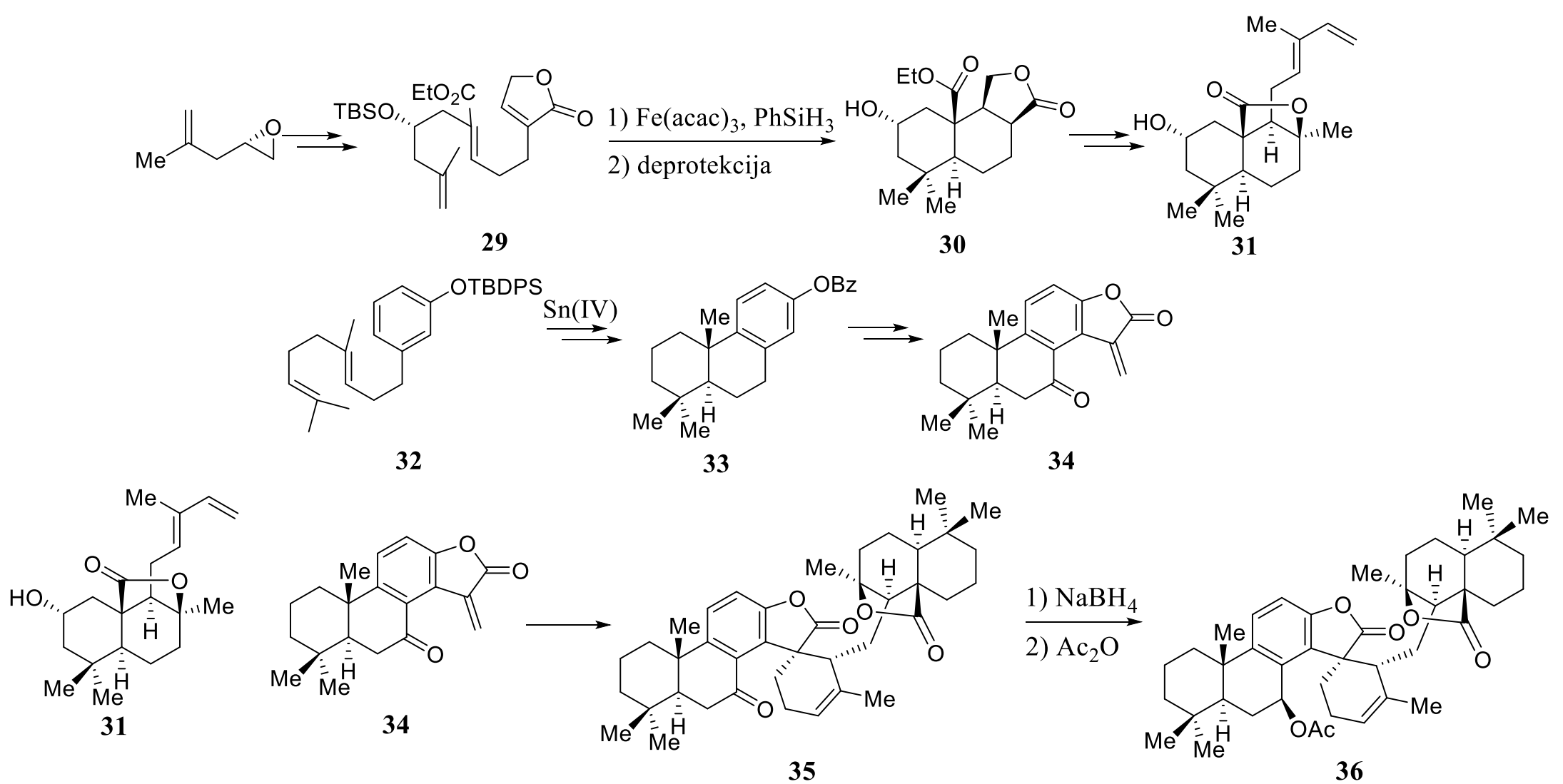
# Kationske ciklizacije

- inspirirano biosintezom
- ograničena primjena zbog reaktivnosti intermedijera
- Lewisove kiseline ili metalni kompleksi kao katalizatori
- Ciklizacija polinezasićenih spojeva (**24** i **27**) pomoću Sb(V) kompleksa **24**
- Dehidroabietinska kiselina **26**
- Triciklički strukturni analog pseudopterosina **28**



# Radikalne ciklizacije

- komplementaran pristup biomimetičnim kationskim ciklizacijama
- tri glavna koraka:
  - 1) selektivno generiranje radikala
  - 2) ciklizacija radikalnog intermedijera
  - 3) „quench” cikličkog radikala
- vrlo korisne za konstrukciju kompleksnih petero- i šesteročlanih prstenova
- dijastereoselektivne

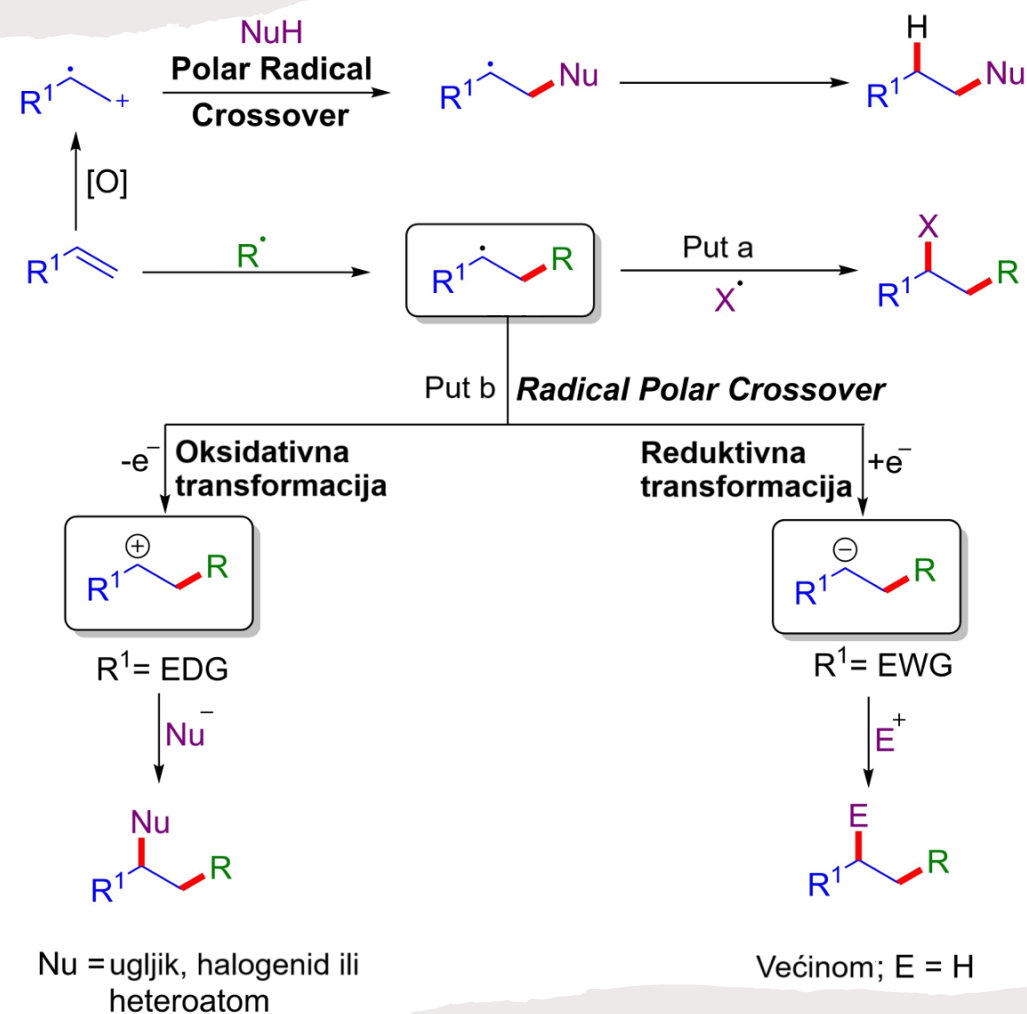


- Radikalna ciklizacija za konstrukciju fragmenta **31**, kationska ciklizacija za **34**
- DA, redukcija i acetilacija za pripravu hispidanina A (**36**)

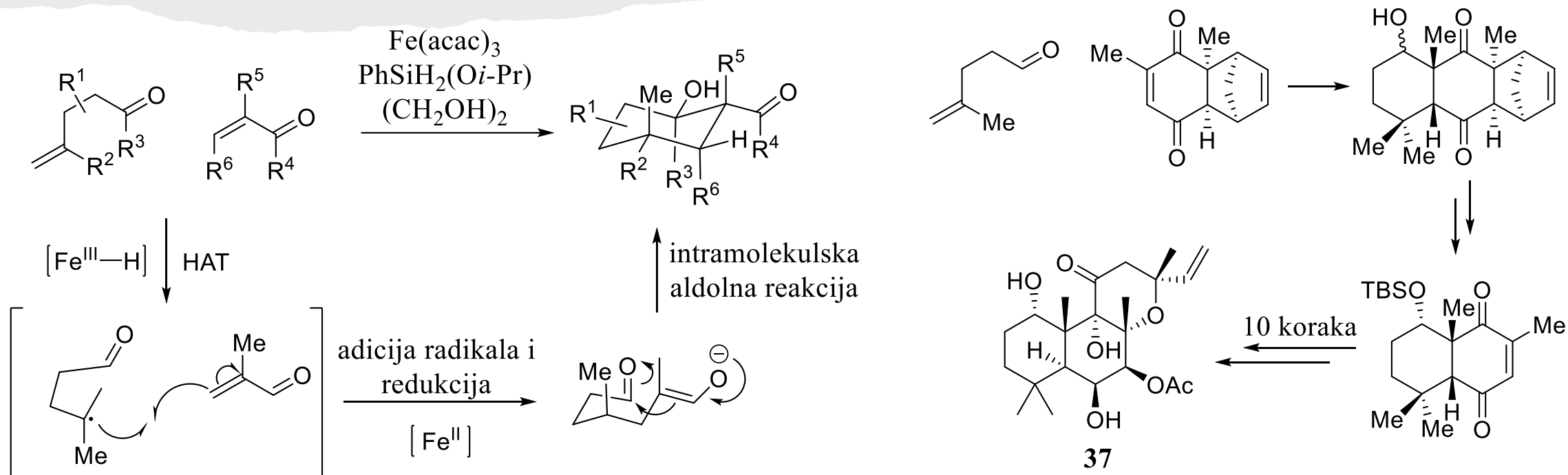


# Radikalno-polarne pretvorbe

- zasebna skupina reakcija u kojima se događa prijelaz iz radikalnog u ionski proces ili, rjeđe, iz ionskog u radikalni
- *eng.* radical-polar (RPCO) i polar-radical crossover (PRCO)



# Radikalno-polarna anulacija



- između  $\alpha,\beta$ - i  $\gamma,\delta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva
- brza izgradnja funkcionaliziranih zasićenih šesteročlanih prstenova
- primijenjeno u totalnoj sintezi forskolina (**37**)

# Brojne druge metode

- ostale pericikličke reakcije (Conia-en, elektrociklizacije, oks-Cope pregradnje, kaskade pericikličkih reakcija i sl.)
- metateza zatvaranja prstena
- Heckova reakcija
- desimetrizacije *meso*-dekalina

Hvala na pažnji! 😊