



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Mirko Duvnjak

Metode konstrukcije dekalinskih sustava u totalnim sintezama prirodnih spojeva

Kemijski Seminar I

Doktorski studij Kemija, smjer: Organska kemija

Prema radu: S. Dhambri, S. Mohammad, O. Nguyen Van Buu, G. Galvani, Y. Meyer,
M.-I. Lannou, G. Sorin, J. Ardisson, *Nat. Prod. Rep.* **32** (2015) 841–864.

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Cindro

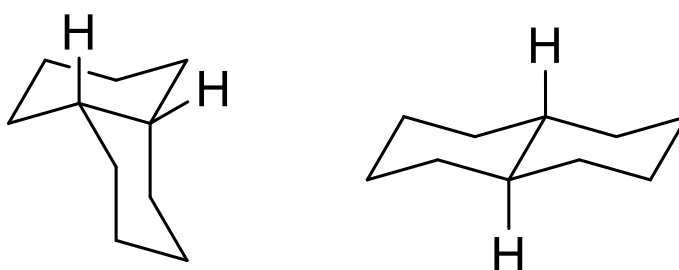
Zagreb, 2025. godina.

Sadržaj

§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	2
2.1. Retrosintetski pristup dekalinskom sustavu.....	2
2.2. Diels-Alderova reakcija	3
2.3. Nukleofilne ciklizacije.....	8
2.4. Ciklizacije alkena/alkina pomoću elektrofilnih reagensa i radikalske ciklizacije.....	12
2.5. Radikalsko-polarne pretvorbe	15
§ 3. ZAKLJUČAK	19
§ 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	20
§ 5. LITERATURNI IZVORI.....	XXI

§ 1. UVOD

Dekalin (biciklo[4.4.0]dekan) biciklički je organski spoj čiji se strukturni motiv pronalazi u brojnim prirodnim spojevima biosintetski izvedenih iz izoprenoida i poliketida. Razlikuju se dva izomera dekalina: *cis*- i *trans*-dekalin (Slika 1) koji su u prirodi dodatno funkcionalizirani gradeći biološki aktivne spojeve koji pokazuju antibakterijska, antifungalna, antitumorska i slična svojstva.^{1,2}



Slika 1. Molekulske strukture *cis*-dekalina (lijevo) i *trans*-dekalina (desno).

Dodatni su strukturni motivi koji se nalaze u prirodnim dekalinima supstituirani bočni ogranci s hidroksilnim i karboksilnim funkcijskim skupinama kao i višestrukim C–C i C–O vezama. Osim navedenih, često se pronalaze i motivi poput malih laktonskih prstena, raznih heterocikla (piron, piridon, 2-pirolidon, tetraminska kiselina i sl.) ili neobičnih šećera, kao i veći poli- i makrocikli fuzionirani s dekalinskim sustavom.²

S obzirom da je izgradnja kompleksnih sustava prirodnih spojeva u kojima se pronalazi dekalinska podstruktura značajan izazov, razvoj novih metoda njihove stereoselektivne sinteze i dalje je područje koje privlači interes mnogih znanstvenika.

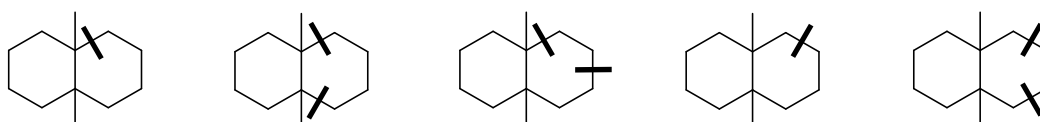
Cilj je ovog pregleda na primjerima totalne sinteze pokazati glavne metode konstrukcije dekalinskog sustava i njegove daljne elaboracije, s naglaskom na novije i češće korištene strategije.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

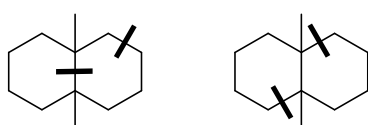
2.1. Retrosintetski pristup dekalinskom sustavu

Generalno se retrosintetskoj analizi prirodnih dekalina pristupa na dva glavna načina ovisno o vrsti diskonekcije: tip I i tip II, koje odgovaraju redosljedu nastanka dvaju prstenova (Slika 2). U slučaju tip I diskonekcija biciklički sustav formira se nastajanjem nove C–C veze iz elaboriranog cikloheksanskog derivata, a u slučaju tip II diskonekcija oba prstena nastaju istovremeno.

Tip I diskonekcije



Tip II diskonekcije



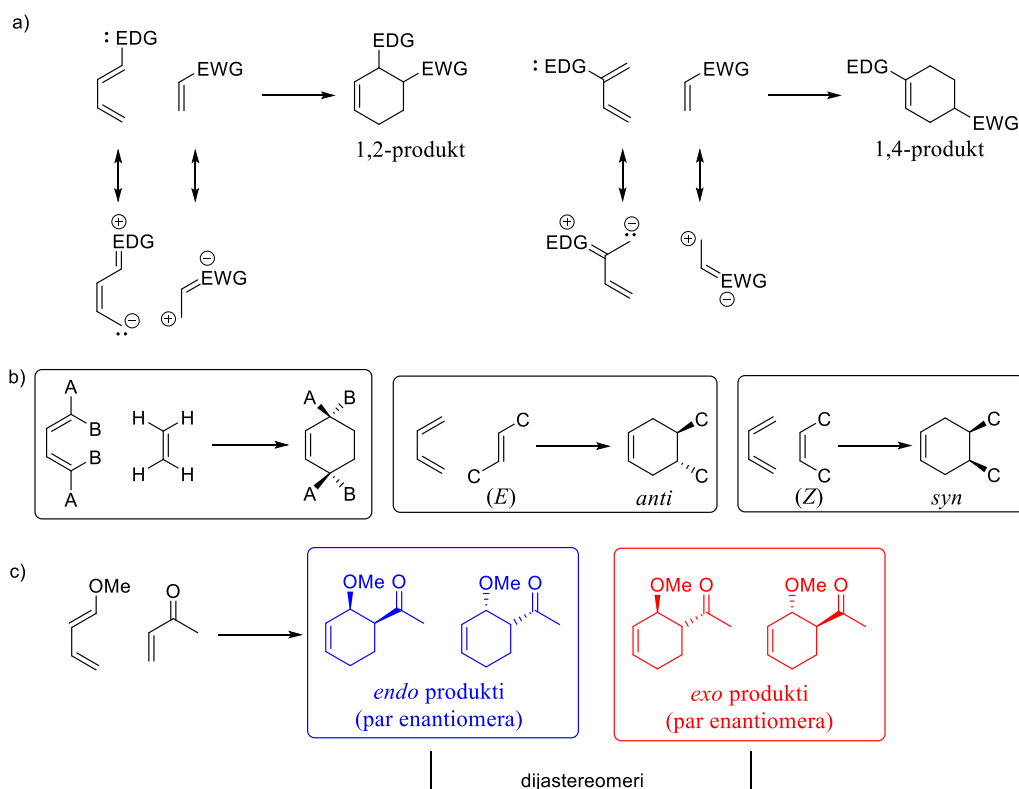
Slika 2. Retrosintetski pristup dekalinskom sustavu

Na temelju prikazanih diskonekcija moguće je izvesti brojne sintone. Pristup ovoj klasi spojeva većinom daju reakcije poput intermolekulske i intramolekulske Diels-Alderove reakcije te u manjoj mjeri druge pericikličke reakcije, nukleofilne, anionske, kationske i radikalne ciklizacije te brojne druge poput metalom kataliziranih reakcija metateze zatvaranja prstena, Heckove reakcije i sl.¹

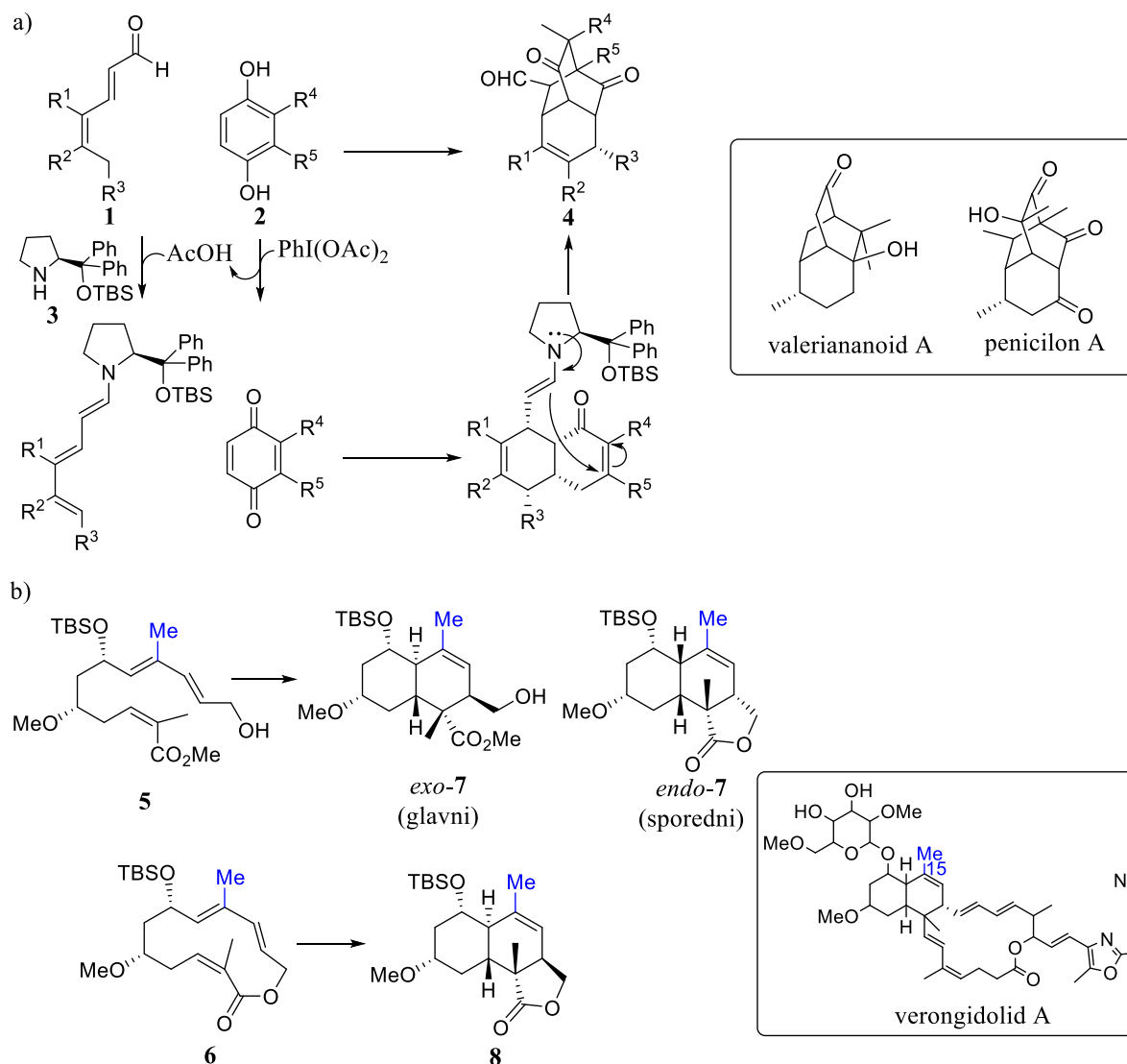
2.2. Diels-Alderova reakcija

Diels-Alderova reakcija pripada skupini pericikličkih reakcije te je jedna od najkorisnijih metoda pripreve šesteročlanih prstenova što se može pripisati njenoj visokoj kemo-, regio- i stereoselektivnosti. Uporaba ove reakcije omogućuje brzu i elegantnu izgradnju kompleksnosti u molekuli (s obzirom da mogu nastati do četiri nova stereogena centra), stoga ne čudi da je korištena kao ključni korak u totalnim sintezama prirodnih spojeva.³

Diels-Alderova je reakcija regioselektivna u slučaju kad su dien i dienofil nesimetrično supstituirani te se ishod reakcije može predvidjeti (Slika 3a). U slučaju 1-supstituiranih diena, novonastali cikloheksenski prsten ima supstituente u 1,2-odnosu (ili „*ortho*“), a u slučaju 2-supstituiranih diena u 1,4-odnosu (ili „*para*“). Osim regioselektivnosti, poznato je i da je Diels-Alderova reakcija stereospecifična jer je očuvan stereokemijski odnos supstituenata na dvostrukim vezama diena i dienofila. Stereokemija novonastalih Csp³ centara ovisi o geometriji dvostruke veze u slučaju kad su ili dien ili dienofil supstituirani (Slika 3b), a kad su oba supstrata supstituirana postoji dodatno mogućnost stereoselektivnog nastanka dvaju različitih stereoizomera koji se nazivaju *endo* i *exo* (Slika 3c).



Slika 3. a) Objašnjenje regioselektivnosti Diels-Alderove reakcije pomoću rezonantnih struktura diena i dienofila, b) Stereospecifičnost Diels-Alderove reakcije u slučaju kad je supstituiran ili dien ili dienofil, c) *endo* i *exo* stereoselektivnost u slučaju supstituiranog diena i dienofila.



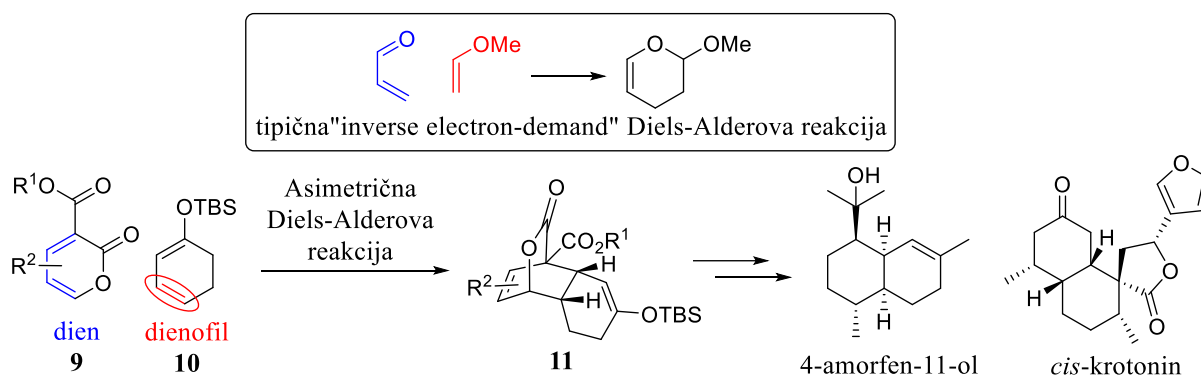
Slika 4. a) sinteza tricikličkog spoja **4** kaskadnom Diels-Alder/Michael reakcijom⁵,
b) sinteza dekalinske jezgre verongidolida A.⁶

Diels-Alderova reakcija većinom je *endo*-selektivna, ali postoje supstrati (poput primjerice akrilata) za koje selektivnost nije izražena. Dodatno se na stereoselektivnost Diels-Alderove reakcije može utjecati korištenjem kiralnih supstutuenata na dienu ili dienofilu, katalizom pomoću kiralnih Lewisovih kiselina ili malih organskih molekula, najčešće heterocikličkih spojeva s kisikom i dušikom (organokataliza).⁴

Diels-Alderove reakcije generalno se dijele u tri skupine: intermolekulska, intramolekulska i transanularna Diels-Alderova reakcija. Greck i suradnici razvili su „one-pot“ kaskadnu intermolekulsku Diels-Alder/Michael reakciju između dienala **1** i hidrokinona **2** u prisutnosti PIDA-e kao oksidansa i sterički zahtjevnog pirolidinskog katalizatora **3**, omogućivši pristup tricikličkoj jezgri **4** koja se pronalazi u prirodnim spojevima poput valeriananoida A i

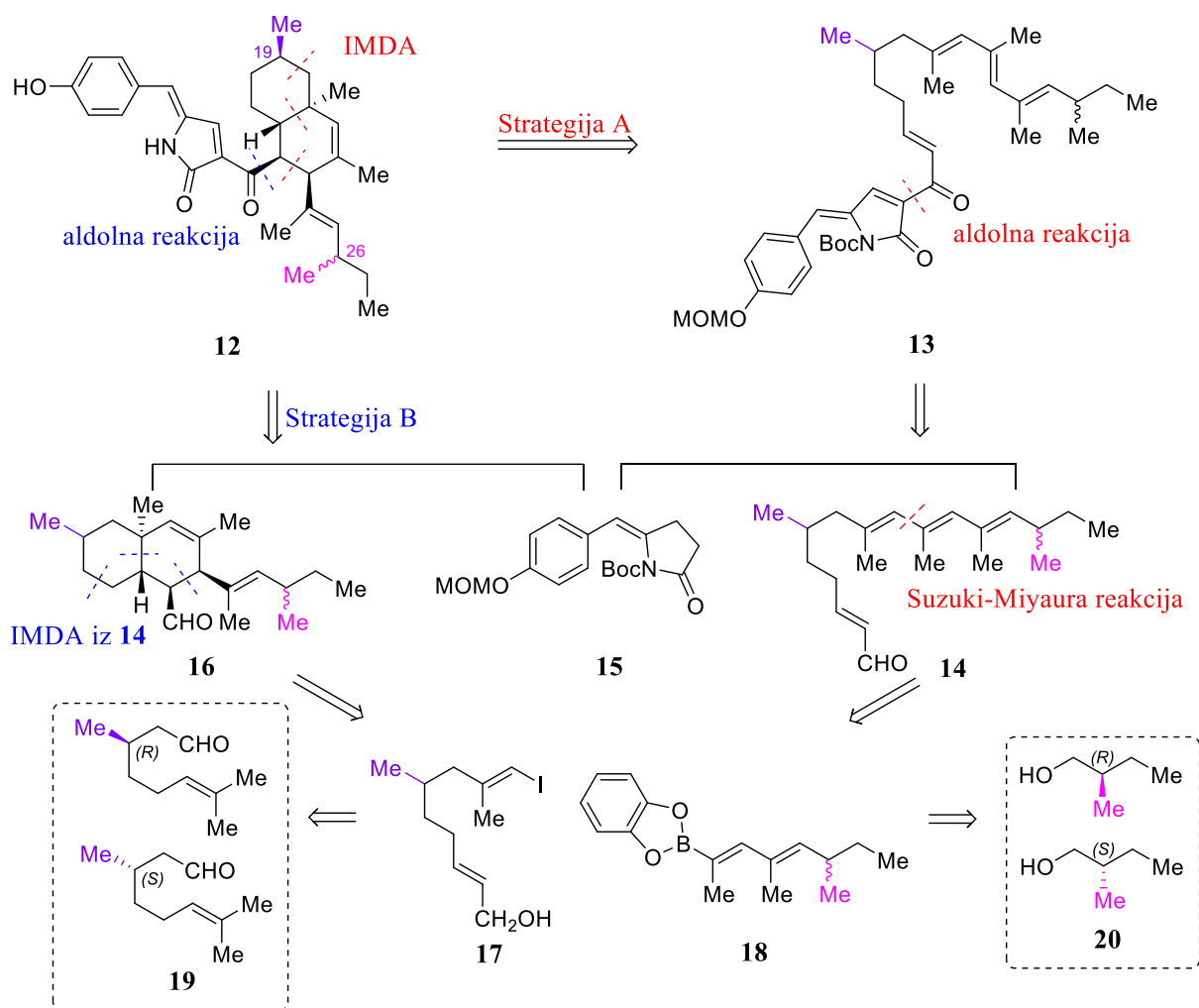
penicilinona A (Slika 4a). Cossy i suradnici pokušali su intermolekulskom i transanularnom *endo*-selektivnom Diels-Alderovom reakcijom pristupiti *cis*-dekalinskoj jezgri (**7** i **8**) verongidolida iz sintetskih intermedijera **5** i **6**. Međutim, teorijskim izračunima prijelaznih stanja i eksperimentalno pokazalo se da je očekivana *exo*-selektivnost zbog prisutnosti metilne skupine na C15 (Slika 4b) što rezultira nastankom *trans*-dekalinskog sustava.^{5,6}

Poznate su i Diels-Alderove reakcije između elektron-bogatih dienofila i elektron-siromašnih diena (eng. *inverse electron-demand*) koje često uključuju nastajanje heterocikličkih spojeva. Ovaj je tip reakcije iskorišten za konstrukciju *cis*-dekalinskog sustava **11** iterbij/BINOL kataliziranom reakcijom 2-pirona **9** i silil-cikloheksadienolnih etera **10** koji su omogućili enantioselektivnu totalnu sintezu 4-amorfen-11-ola i prvu totalnu sintezu *cis*-krotonina (Slika 5).⁷



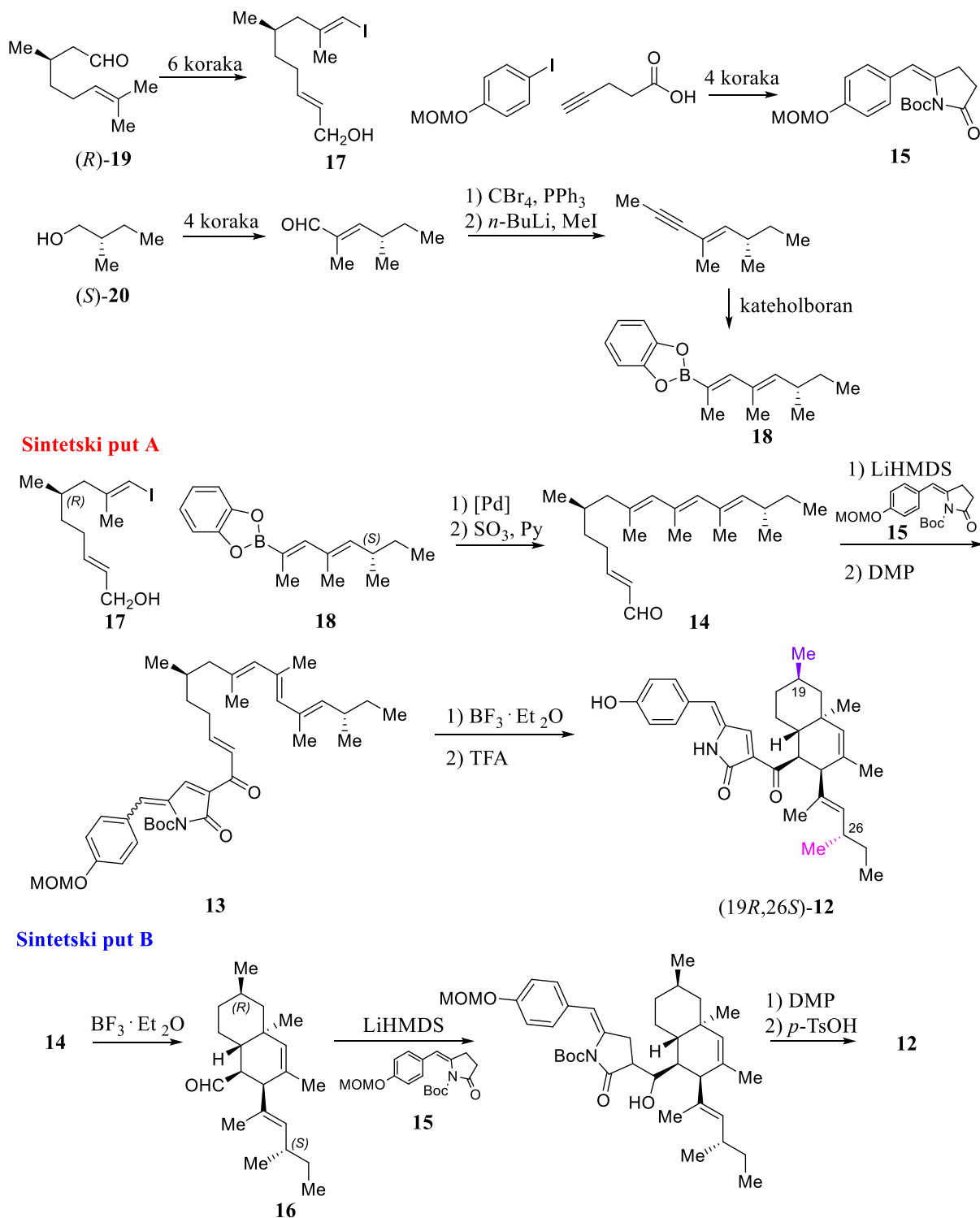
Slika 5. Enantioselektivna sinteza *cis*-dekalinskog derivata **11** u totalnoj sintezi 4-amorfen-11-ola i *cis*-krotonina.⁷

Yao i suradnici iskoristili su Diels-Alderovu reakciju kao jedan od ključnih koraka u totalnoj sintezi talarokonvolutina A (**12**), prirodnog spoja izoliranog iz gljive roda *Talaromyces*, za koji se pokazalo da ima antifungalna i antitumorska svojstva. Retrosintetska analiza temelji se na dvije konvergentne strategije, ovisno o redosljedju povezivanja fragmenata. Strategija A temelji se na intramolekulskoj Diels-Alderovoj reakciji spoja **13**, koji bi se pripravio aldolnom reakcijom između aldehida **14** i pirolidinona **15**. Retro-Suzukijevom diskonekcijom spoja **14** dobiju se vinil-jodid **17** i boronat **18** koje je moguće pripraviti iz citronelala (**19**), odnosno 2-metil-butan-1-ola (**20**). Koristeći (*R*)- ili (*S*)-**19**, odnosno (*R*)- ili (*S*)-**20** pripravljena su četiri moguća diastereomera talarokonvolutina A (s obzirom na konfiguraciju atoma C19 i C26) radi određivanja konfiguracije na C26 koja nije bila poznata. Strategija B iskorištena je za pripremu talarokonvolutina A na gram-skali (Slika 6).⁸



Slika 6. Retrosintetska analiza talarokonvolutina A (12) (prilagođeno prema ref. 8).

Sva su tri fragmenta (15, 17 i 18) pripravljena na gram-skali, zatim Suzukijevom reakcijom vinil-jodida 17 i kateholborana 18 te Parikh-Doering oksidacijom primarnog alkohola dobiven je aldehid 14 koji je korišten za oba spomenuta sintetska puta. Deprotoniranjem α -položaja laktama 15 i aldolnom reakcijom s 14, zatim oksidacijom nastalog alkohola DMP-om dobiven je α,β -nezasićeni karbonil 13 koji intramolekulskom Diels-Alderovom reakcijom te deprotekcijom Boc i MOM zaštitnih skupina daje ciljni spoj 12. Ovom su reakcijskom sekvencom pripravljena četiri diastereomera spoja 1, ovisno o tome koji je enantiomer polaznih tvari korišten, te je određena apsolutna konfiguracija talarokonvolutina A (Slika 7). Obrnuvši redoslijed već opisanih pretvorbi spoja 14 (prvo IMDA dajući *trans*-dekalin 16, zatim aldolno povezivanje s 15, oksidacija DMP-om i deprotekcija) pripremljen je talarokonvolutin A na 1 g skali (Slika 7).⁸

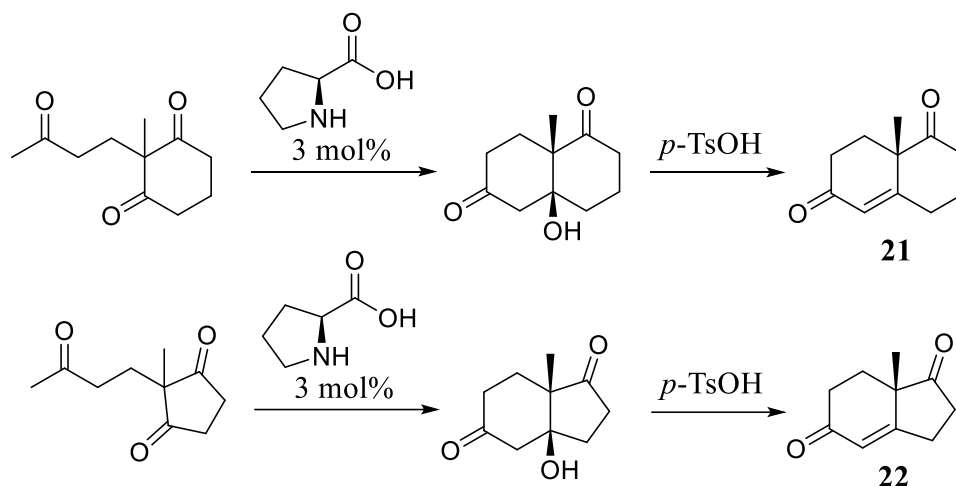


Slika 7. Totalna sinteza talarokonvolutina A (12).⁸

Iako je Diels-Alderova reakcija najzastupljenija i najviše istražena periciklička reakcija, vrijedi spomenuti da su dekalinski sustavi pripremljeni i nizom drugih pericikličkih reakcija poput Conia-en reakcije,⁹ elektrociklizacije,¹⁰ oksid-Cope pregradnje¹¹, kaskadom pericikličkih reakcija¹² i sl.

2.3. Nukleofilne ciklizacije

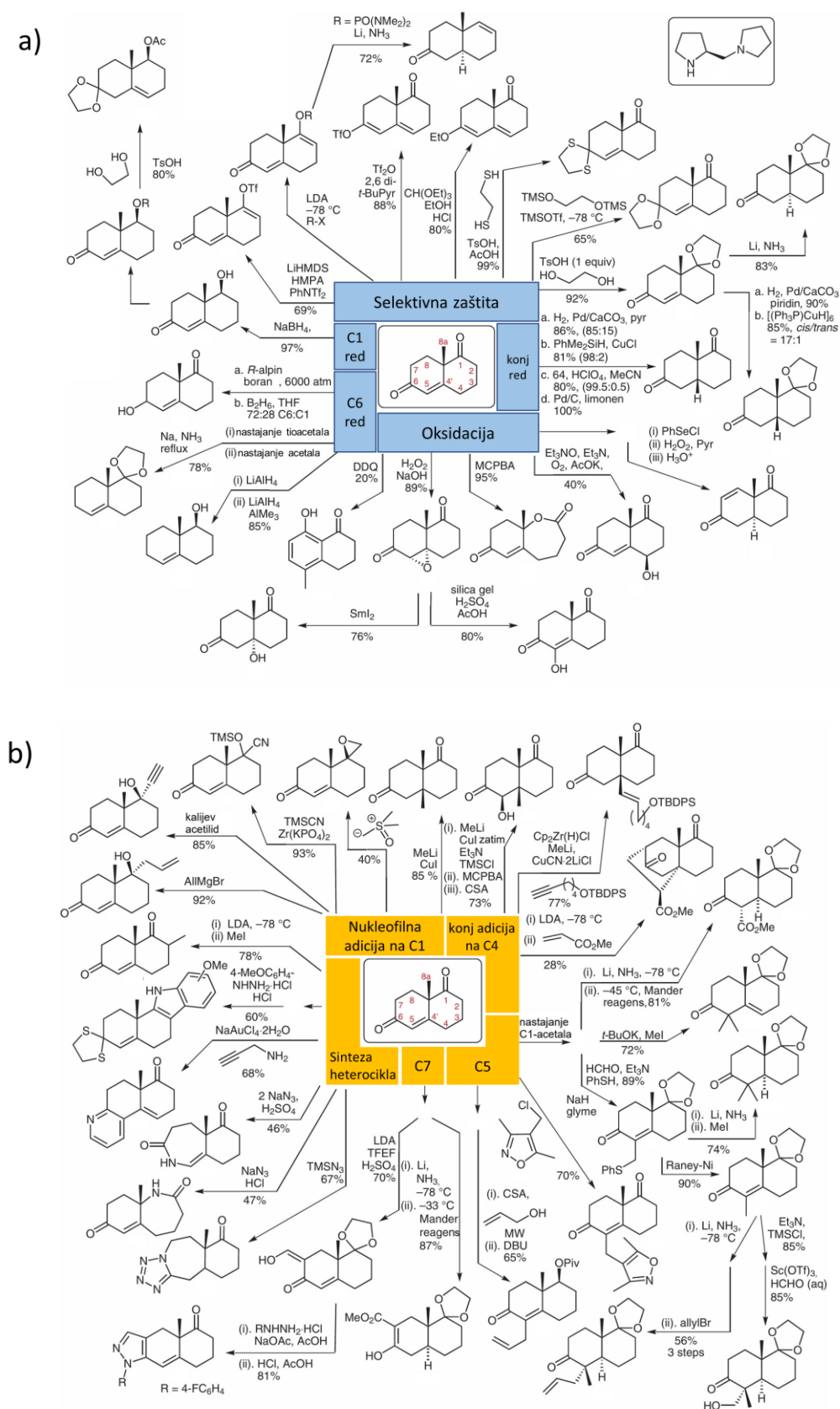
Robinsonova anulacija jedna je od najstarijih, ali i najčešće korištenih metoda pripreme dekalinske jezgre, a u tom kontekstu Wieland-Miescher ketoni (**21**) pokazali su se kao korisna gradivna jedinica u sintezi seskviterpenoidnih, diterpenskih i steroidnih prirodnih spojeva. Ime je dobio po Peteru Wielandu i Karlu Miescheru koji su 1950. razvili postupak za dobivanje racemičnog diketona. Međutim, tek je razvitkom Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reakcije tijekom 70-ih godina, koju neki smatraju začetkom organokatalize, omogućena enantioselektivna priprava Wieland-Miescher i analognih Hajos-Parrish ketona (**22**) koji sadrže hidrindansku (biciklo[4.3.0]nonan) jezgru (Slika 8) čime je porastao i interes za korištenje ovih spojeva kao polaznih sirovina u totalnoj sintezi.¹³

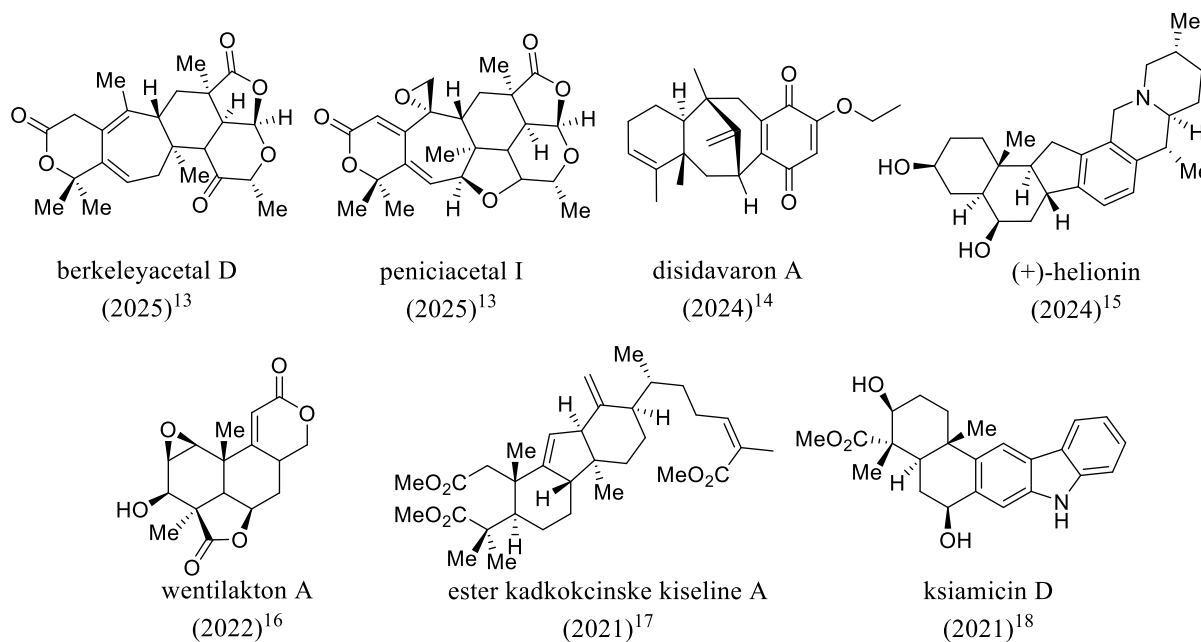


Slika 8. Prvi primjeri asimetrične organokatalize u sintezi Wieland-Miescher ketona **21** i Hajos-Parrish ketona **22**.

Wieland-Miescher keton moguće je elaborirati kemoselektivno (zbog diferencijacije ketonske i enonske funkcionalnosti) te diastereoselektivno (zbog utjecaja egzocikličke metilne skupine i cikličke strukture). Neki su od primjera strukturalnih manipulacija selektivna redukcija C1- i C6-karbonila, konjugirana redukcija enona u *cis*- ili *trans*-dekalin, selektivno uvođenje zaštitnih skupina, razne oksidacije poput epoksidacije, Baeyer-Villiger reakcije i DDQ-oksidacije (Slika 9a).¹³

Osim navedenih, poznate su i brojne reakcije koje uključuju nastajanje novih C–C veza poput nukleofilnih adicija organometalnih reagensa na C1, alkilacijom C2 pozicije, konjugiranih adicija na C4, funkcionalizacija C5 atoma *trapanjem* enolata dobivenog konjugiranom redukcijom enona te sinteza raznih dušikovih heterocikličkih spojeva (Slika 9b).¹³ Navedene su metode razvijene tijekom totalnih sinteza više od 50 prirodnih spojeva polazeći iz Wieland-Miescher ketona, a neki od primjera prikazani su na Slici 10.¹⁴⁻¹⁹

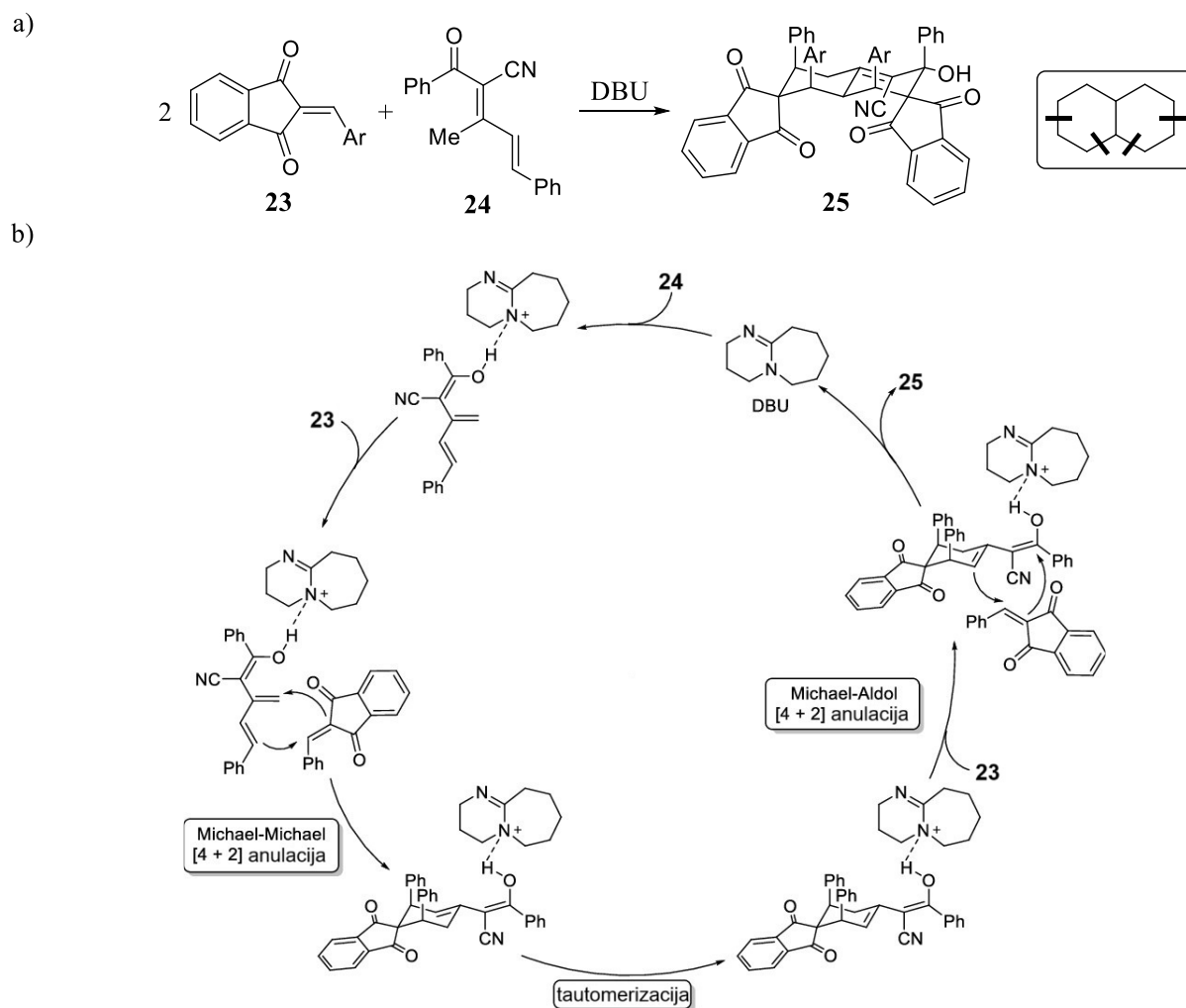




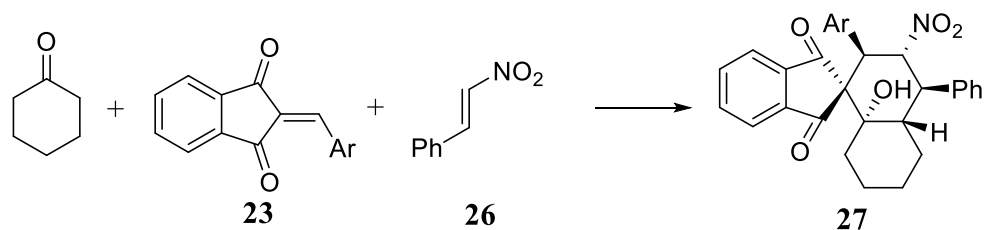
Slika 10. Primjeri totalnih sinteza iz Wieland-Miescherovog ketona.¹⁴⁻¹⁹

Osim Robinsonove anulacije, razvijene su i druge metode koje koriste Michaelove i/ili aldolne reakcijske sekvence. Općenito je razvoj *one-pot* procesa poput multikomponentnih, domino, tandem i kaskadnih reakcija od izuzetnog značaja zbog njihove efikasnosti, tzv. atomske ekonomije te relativno jednostavnih, jeftinih i energetski manje zahtjevnih izvedbi.²⁰

Zanimljiv je primjer u kontekstu sinteze dekalina reakcija između 2-ariliden-1,3-indandiona **23** i derivata benzoil-acetonitrila **24** (Slika 11a). Ovakav tip reakcije može se klasificirati kao multikomponentna kaskadna reakcija koja uključuje sekvencu uzastopne Michael-Michael [4+2] anulacije, tautomerizacije te Michael-aldol [4+2] anulacije (Slika 11b). Produkt reakcije **25** sadrži četiri nove C–C veze koje tvore dekalinski kostur.²¹ Slična je reakcija opisana za pretvorbu spojeva **23**, cikloheksanona i β -nitrostirena **26** u spiro *trans*-dekalinole **27**, a uključuje kaskadu Michael/Michael/aldolne reakcije (Slika 12).²²



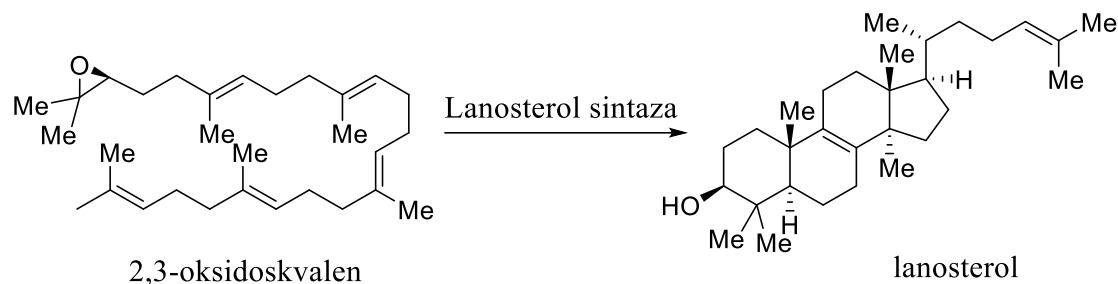
Slika 11. a) Multikomponentna kaskadna reakcija 2-ariliden-1,3-indandiona **14** i derivata benzoil-acetonitrila **15** i b) predloženi mehanizam reakcije (preuzeto i prilagođeno iz ref. 21)



Slika 12. Priprava spiro *trans*-dekalinola **18** formalnom [2+2+2] ciklizacijom cikloheksanona, 2-ariliden-1,3-indandiona **14** i nitrostirena **17**.²²

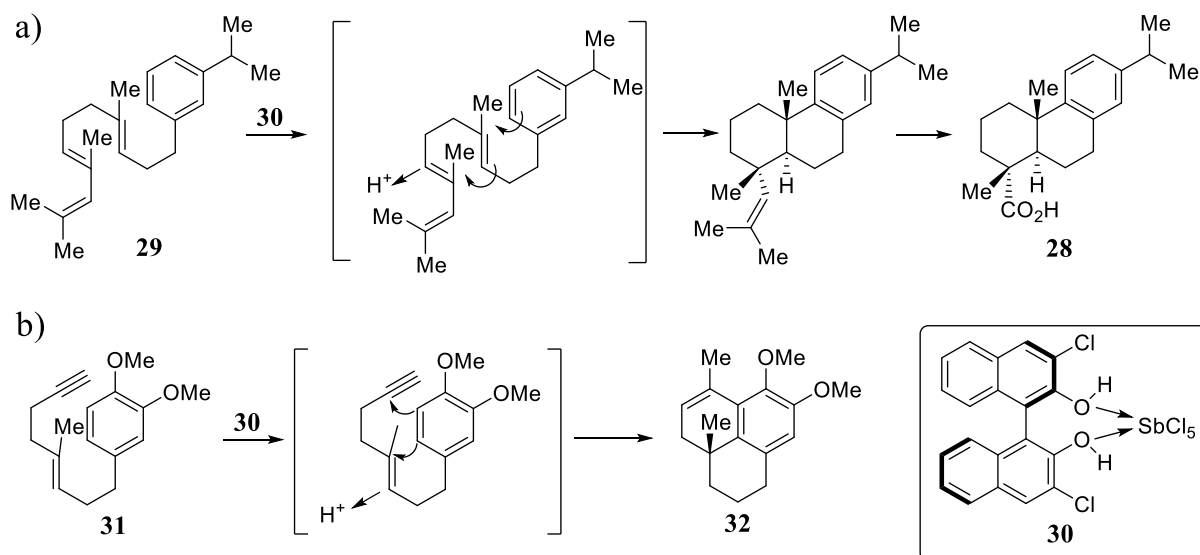
2.4. Ciklizacije alkena/alkina pomoću elektrofilnih reagensa i radikalske ciklizacije

Biosinteza raznih prirodnih dekalina i drugih policikličkih spojeva uključuje korak kation- π ciklizacije kao jedan od glavnih načina nastajanja novih C–C veza, a vjerojatno je najpoznatiji primjer u biosintezi kolesterola ciklizacija 2,3-skvalenoksida u lanosterol (Slika 13). Unatoč tome, kationska ciklizacija poliena i poliina nije široko primijenjena sintetska metoda zbog (nedostatka kontrole) velike reaktivnosti kationskih vrsta.¹



Slika 13. Ciklizacija 2,3-oksidoskvalena u lanosterol.

Iako većinom ograničene primjene, u literaturi su opisane totalne sinteze prirodnih dekalina poput Coreyjeve sinteze dehidroabietinske kiseline **28** u kojoj je ključni korak enantioselektivna kationska ciklizacija polinezasićenog spoja **29** katalizirana kiralnim *o,o'*-diklor-BINOL/SbCl₅ kompleksom (**30**) (Slika 14a). Isti je kiralni katalizator iskorišten i za ciklizaciju spoja **31** koji daje triciklički produkt **32** koji je strukturno sličan pseudopterosinima, diterpenskim glikozidima koji se koriste kao topični protuupalni lijekovi (Slika 14b).²³



Slika 14. Kationske ciklizacije polinezasićenih spojeva katalizirane Sb(V) kompleksom **30**: a) u sintezi dehidroabietinske kiseline **28** i b) u sintezi analoga pseudopterosina **32**.²³

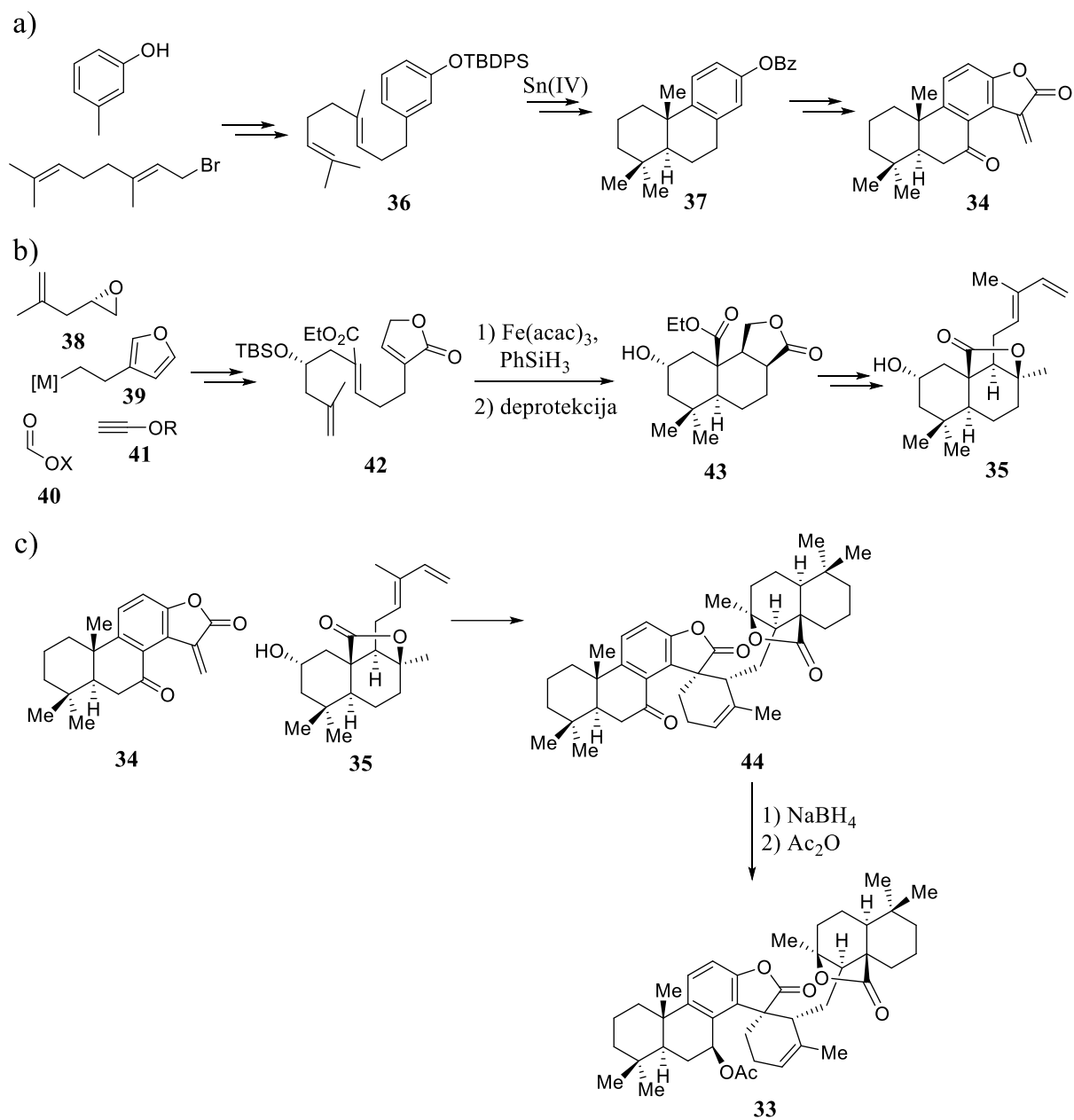
Osim navedenih, dekalini se pomoću elektrofilnih reagensa mogu pripremiti i Friedel-Crafts reakcijom te su razvijeni i vrlo selektivni metalni kompleksi platine(II) za inicijaciju i kontrolu selektivnosti kationskih ciklizacija.¹

Kao komplementaran pristup bio-inspiriranim kationskim ciklizacijama mogu poslužiti radikalske ciklizacije. Općenito se mehanizam radikalskih ciklizacija može podijeliti u tri glavna koraka: 1) selektivno generiranje radikala, 2) ciklizacija radikalskog intermedijera, pri čemu intramolekulska reakcija mora biti brža od primjerice disproporcioniranja radikala ili reakcije radikala s otapalom, te 3) pretvorba nastalog cikličkog radikala u produkt. Radikalska ciklizacija vrlo je korisna metoda dijastereoselektivne pripreme (poli)cikličkih spojeva s petero- ili šesteročlanim prstenovima.

Totalna sinteza hispidanina A (**33**) (Slika 15), dimernog diterpenoida izoliranog iz ljekovite biljke *Isodon hispida*, povezuje tri već opisana tipa reakcija: kationsku ciklizaciju za konstrukciju spoja **34** totaranskog tipa strukture, asimetričnu radikalsku kaskadnu ciklizaciju za pripremu spoja **35** labdanskog tipa strukture te Diels-Alderovu reakciju za njihovo povezivanje.²⁴

Spoj **34** pripremljen je počevši iz *m*-krezola sekvencom reakcija zaštite fenolne skupine, alkilacije s geranil-bromidom zatim Yamamotove kationske ciklizacije²⁵ poliena **36** dajući spoj **37** koji je preveden u dienofil **34** kroz šest koraka (Slika 15a).²⁴

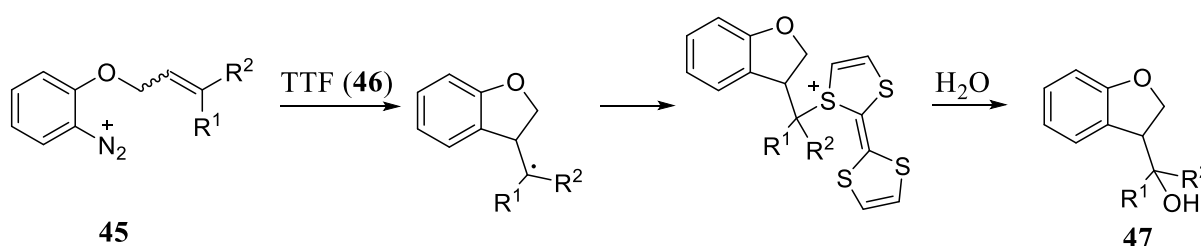
Spojevi **38** – **41** iskorišteni su za pripremu triena **42** koji radikalskom kaskadnom ciklizacijom i uklanjanjem sililne zaštite daje triciklički spoj **43**. Spoj **43** preveden je u dien **35** kroz devet koraka (Slika 15b), zatim je Diels-Alderovom reakcijom s dienofilom **34** dobiven cikloadukt **44**, čijom se redukcijom ketonske funkcijske skupine i acetilacijom nastalog alkohola dobiva ciljni hispidanin A (**33**) (Slika 15c).²⁴



Slika 15. Totalna sinteza hispidanina A (**33**): **a**) priprava totaranskog dienofila **34**, **b**) priprava labdanskog diena **35** te **c**) zadnji koraci totalne sinteze ciljnog spoja **33**.²⁴

2.5. Radikalsko-polarne pretvorbe

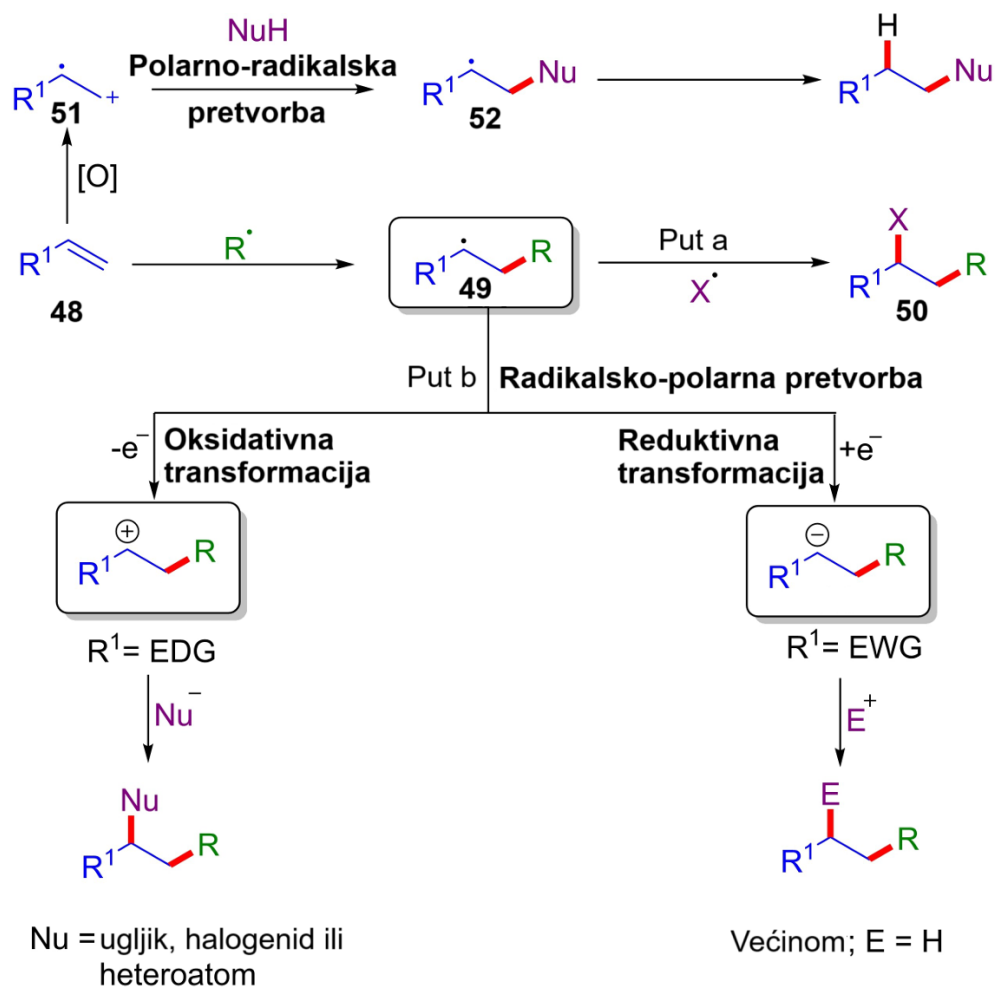
Radikalsko-polarne pretvorbe zasebna su skupina reakcija koja povezuje dva međusobno nepovezana reakcijska mehanizma, radikalski i polarni (ionski), koji se događaju kaskadno u *one-pot* procesu. Prvi je primjer ovakvog tipa reakcije opisan 1993. u kojem intramolekulskom ciklizacijom *o*-propeniloksidiazonijevih spojeva **45** uz tetratiofulvalen (**46**) kao donor elektrona nastaju benzofurani **47** (Slika 16).²⁶



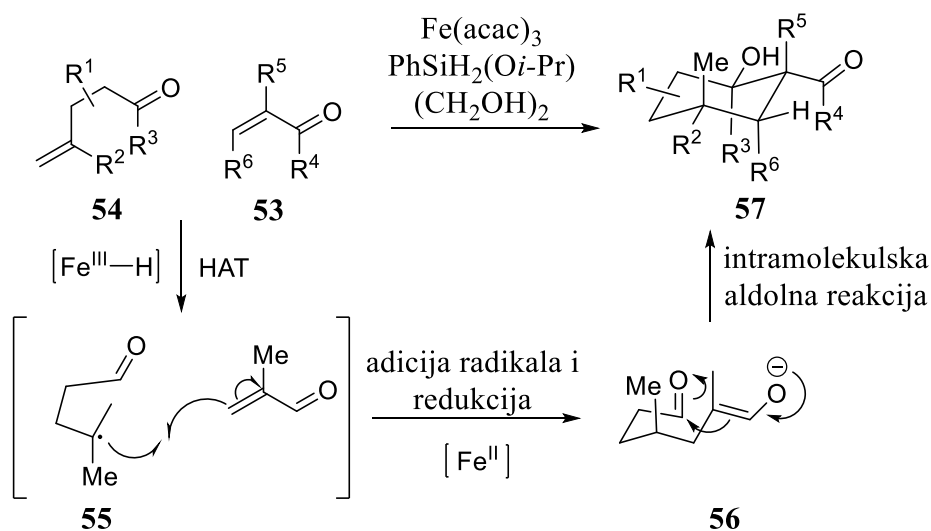
Slika 16. Intramolekulska ciklizacija *o*-propeniloksidiazonijevih spojeva **45**.

Razvoj radikalsko-polarnih i polarno-radikalskih pretvorbi usko je vezan uz razvoj područja fotoredoks katalize. Pojednostavljena generalna shema navedenih procesa prikazana je na slici 17. Olefini **48** mogu se funkcionalizirati u fotoredoks procesu dajući radikal **49** koji se može terminirati „klasičnim“ putem reakcijom s drugim radikalom pri čemu nastaju 1,2-difunkcionalizirani spojevi **50**. Osim toga, **49** se može terminirati spomenutom radikalsko-polarnom pretvorbom (*eng.* radical-polar crossover ili RPCO) oksidativnim procesom, pri čemu nastaju karbokationi, ili reduktivnim procesom, pri čemu nastaju karbanioni koji dalje reagiraju s nukleofilima, odnosno elektrofilima. Obrnuti tip reakcija, ali znatno rjeđi, uključuje nastanak radikal-kationa **51** iz olefina **48** oksidativnim procesom koji zatim prvo reagiraju s nukleofilima dajući neutralne radikalske intermedijere **52** koji se terminiraju (najčešće) apstrakcijom atoma vodika. Ovakvi procesi nazivaju se polarno-radikalnim pretvorbama (*eng.* polar-radical crossover ili PRCO).²⁶

Osim fotoredoks procesima, navedene pretvorbe mogu biti posredovane i prijelaznim metalima. Pronin i suradnici razvili su metodu pripreve kompleksnih terpenoidnih motiva reduktivnom radikalsko-polarnom anulacijom polazivši iz α,β -nezasićenih (**53**) i γ,δ -nezasićenih karbonilnih spojeva (**54**). (Slika 18). Pretpostavlja se da mehanizam ove reakcije uključuje inicijaciju prijenosom atoma vodika s kompleksa željeza na **54** pri čemu nastaje tercijarni radikal **55** koji adicijom na **53** i reduktivnom pretvorbom daje enolat **56**. Nastali enolat intramolekulskom aldolnom reakcijom daje konačni ciklički produkt **57**.²⁷



Slika 17. Različite pretvorbe olefina u procesima fotoredoks katalize (preuzeto i prilagođeno prema ref. 26).



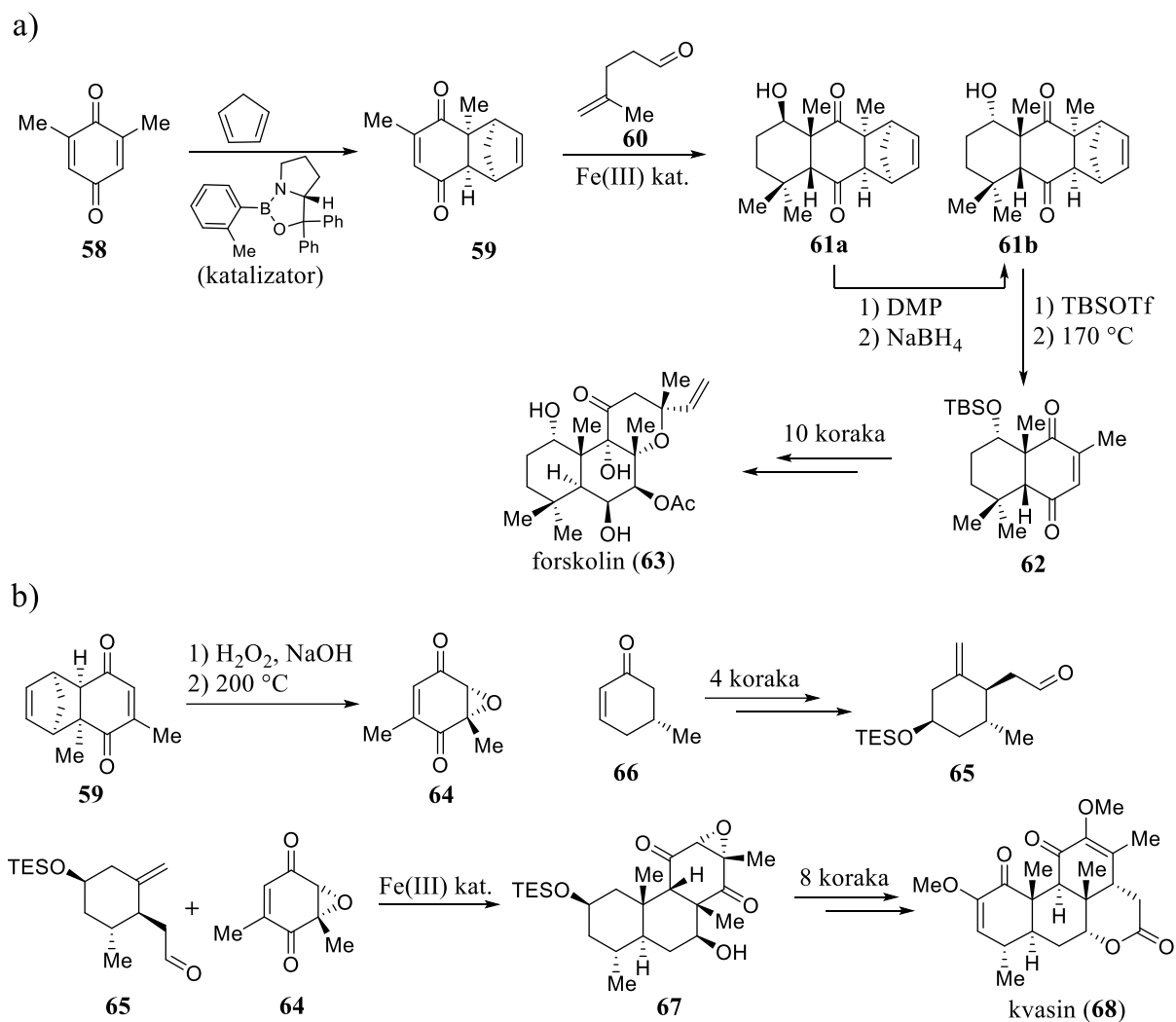
Slika 18. Predloženi mehanizam reduktivne radikalsko-polarne anulacije α,β -nezasićenih (53) γ,δ -nezasićenih karbonilnih spojeva (54).²⁷

Opisana radikalsko-polarna anulacija omogućila je totalnu sintezu kompleksnih terpenoidnih prirodnih spojeva poput forskolina (labdanskog diterpena) i kvasina (triterpenskog laktona) (Slika 19).^{27,28}

Totalna sinteza forskolina započela je pripravom prekursora za radikalsko-polarnu ciklizaciju iz benzokinona **58** koji je preveden asimetričnom Diels-Alderovom reakcijom s ciklopentadienom u spoj **59**. Reduktivnom radikalsko-polarnom anulacijom spoja **59** i γ,δ -nezasićenog karbonila **60** dobivena je smjesa dijastereomera **61a** i **61b**. Neželjeni dijastereomer **61a** mogao se prevesti u **61b** oksidacijom hidroksilne skupine te redukcijom nastalog ketona. Zaštita alkohola u obliku silil-enol etera te termalna retro-Diels-Alderova reakcija za uklanjanje ciklopentadienilnog fragmenta sa „zaštićene“ strane benzokinona dale su sintetski intermedijer **62** koji je u 10 koraka preveden do konačnog forskolina (**63**) (Slika 19a).²⁷

Isti derivat benzokinona (**59**) iskorišten je i u totalnoj sintezi kvasina. Epoksidacijom, zatim termalnom retro-Diels-Alderovom reakcijom dobiven je spoj **64**. Drugi fragment (**65**) za anulaciju dobiven je u četiri koraka iz enona **66**. Reduktivnom radikalsko-polarnom anulacijom dobivenih spojeva **64** i **65** dobiven je triciklički produkt **67** koji je u osam koraka preveden u ciljni kvasin (**68**) (Slika 19b).²⁸

Osim svih dosad navedenih metoda dobivanja dekalinskih kostura, postoje i brojne druge metode koje nisu prikazane u ovom seminaru poput metalom kataliziranih reakcija metateze zatvaranja prstena i Heckove reakcije, desimetrizacija *meso*-dekalina, arinskih ciklizacija i sl.¹



Slika 19. Primjena radikalno-polarne anulacije u a) totalnoj sintezi forskolina (63)²⁷ i b) totalnoj sintezi kvasina (68).²⁸

§ 3. ZAKLJUČAK

U ovom su seminaru prikazane najvažnije metode pripreme dekalinskih sustava na primjerima totalnih sinteza prirodnih dekalina. Iz navedenih je primjera vidljivo da su konvencionalne strategije poput Diels-Alderove reakcije i Robinsonove anulacije i danas vrlo često korištene u pripravi kompleksnih visoko funkcionaliziranih dekalinskih struktura.

Osim konvencionalnih pericikličkih reakcija te nukleofilnih i kationskih ciklizacija, razvoj novih procesa i reakcijskih sekvenci poput radikalskih te radikalsko-polarnih pretvorbi omogućuje alternativan pristup ovoj klasi spojeva kroz brzu i selektivnu izgradnju kompleksnosti tijekom sintetskog puta, često u blagim uvjetima. Mnoštvo i raznolikost opisanih metoda omogućuje planiranje konstrukcije dekalina tijekom bilo koje faze sintetskog puta; od samog početka korištenjem korisnih polaznih sirovina poput Wieland-Miescher ketona do zadnjih koraka sinteze.

§ 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonilna (zaštitna) skupina
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon
DMP	Dess-Martinov perjodinan
IMDA	intramolekulska Diels-Alderova reakcija
MOM	metoksimetilna (zaštitna) skupina
PIDA	(diacetoksijod)benzen
PRCO	<i>eng.</i> polar-radical crossover
RPCO	<i>eng.</i> radical-polar crossover

§ 5. LITERATURNI IZVORI

1. S. Dhambri, S. Mohammad, O. Nguyen Van Buu, G. Galvani, Y. Meyer, M.-I. Lannou, G. Sorin, J. Ardisson, *Nat. Prod. Rep.* **32** (2015) 841–864.
2. G. Li, S. Kusari, M. Spiteller, *Nat. Prod. Rep.* **31** (2014) 1175–1201.
3. **a)** A. Rana, A. Mishra, S. K. Awasthi, *RSC Adv.* **15** (2025) 4496–4525, **b)** K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 1668–1698.
4. **a)** K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 1070–1076, **b)** H. Usuda, A. Kuramochi, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **6** (2004) 4387–4390, **c)** D. Liu, E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 1498–1499.
5. F. Portalier, F. Bourdreux, J. Marrot, X. Moreau, V. Coeffard, C. Greck, *Org. Lett.* **15** (2013) 5642–5646.
6. B Maiga-Wandiam, A. Corbu, G. Massiot, F. Sautel, P. Yu, B. Wan-Yi Lin, K. N. Houk, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 5975–5985.
7. X.-G. Si, Z.-M. Zhang, C.-G. Zheng, Z.-T. Li, Q. Cai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 18412–18417.
8. M. Yao, W. Yang, J. Li, C. Huang, J. Fang, S. Qin, S. Liu, X. Yang, *Chin. J. Chem.* **42** (2024) 1509–1514.
9. X. Liu, C.-S. Lee, *Org. Lett.* **14** (2012) 2886–2889.
10. P. M. Mirzayans, R. H. Pouwer, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Eur. J. Org. Chem.* **2012** (2012) 1633–1638.
11. Z. Hua, W. Yu, M. Su, Z. Jin, *Org. Lett.* **7** (2005) 1939–1942.
12. L. Barriault, I. Denissova, *Org. Lett.* **4** (2002) 1371–1374.
13. B. Bradshaw, J. Bonjoch, *Synlett* **23** (2012) 337–356.
14. J. Zhang, X. Luo, J. Zhang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **147** (2025) 5933–5942.
15. Q. Zhang, Y. Kuang, L. Chang, J. Kang, B. Wang, C. Chong, Z. Lu, *Chin. Chem. Lett.* **35** (2024) 108338.
16. Y. Jin, S. Hok, J. Bacsá, M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **146** (2024) 1825–1831.
17. W. Hou, X. Cao, P. Xu, B. Yu, *Chem. Commun.* **58** (2022) 12487–12490.

18. B. M. Trost, G. Zhang, H. Gholami, D. Zell, *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021) 12286–12293.
19. D. H. Dethe, M. Shukla, *Chem. Commun.* **57** (2021) 10644–10646.
20. D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 1602–1634.
21. Y. Zhong, G. Li, D. Zhang, L. Hao, Z. Cai, *Org. Lett.* **25** (2023) 4119–4123.
22. P. C. Settipalli, S. Anwar, *Chem. Commun.* **58** (2022) 10400–10403.
23. K. Surendra, G. Rajendar, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 642–645.
24. H. Deng, W. Cao, R. Liu, Y. Zhang, B. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 5849–5852.
25. K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 3647–3655.
26. S. Sharma, J. Singh, A. Sharma, *Adv. Synth. Catal.* **363** (2021) 3146–3169.
27. W. P. Thomas, D. J. Schatz, D. T. George, S. V. Pronin, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 12246–12250.
28. W. P. Thomas, S. V. Pronin, *J. Am. Chem. Soc.* **144** (2022) 118–122.