

**MAKROLAKTAAMIEN SYKLISAATIOMENETELMÄT
LUONNONAINESYNTESISISSÄ JA PALMYROLIDI A:N
KOKONAISYNTESI**

Pro gradu –tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

9.6.2019

Alisa Taskinen

TIIVISTELMÄ

Tämän opinnäytetyön kirjallisessa osassa tutustutaan makrolaktaamien syklisaatiomenetelmiin luonnonainesynteeseissä. Käsitellyt luonnonainesynteesit on jaoteltu niissä käytettyjen makrosyklisaatiomenetelmien mukaan. Työssä keskitytään ensin makrolaktaamisaatioon syklisaatiomenetelmänä, mistä siirrytään enamidi-makrolaktaamien syklisaatiomenetelmiin. Tämän jälkeen esitellään muita laktaamiryhmän syklisaatiomenetelmiä, ja viimeiseksi muualta makrolaktaamirenkaasta tapahtuvia syklisaatioita.

Työn kokeellisessa osassa pyrittiin luonnonaineen, makrolaktaami palmyrolidi A:n, kokonaissynteisiin. Palmyrolidi A:lle on julkaistu viisi aikaisempaa kokonaissynteesiä. Työssä toteutettiin uusi, lyhyt ja stereoselektiivinen synteesi palmyrolidi A:n pohjoisosalle. Molekyylin eteläosalle suunniteltiin uusi synteesi, josta pystyttiin toteuttamaan kaksi ensimmäistä vaihetta. Toista vaihetta ei saatu optimoinnista huolimatta toimimaan tarpeeksi hyvällä saannolla. Tästä johtuen reitti jouduttiin hylkäämään, eikä uutta synteesireittiä pystytty aikataulullisista syistä toteuttamaan. Pohjoisosan synteesireitti sekä eteläosan reitin toteutuneet vaiheet esitellään työssä reaktio kerrallaan.

1 SISÄLLYSLUETTELO

| | |
|--|-----------|
| Tiivistelmä | i |
| Esipuhe | v |
| Käytetyt lyhenteet | vi |
| 1 Johdanto..... | 1 |
| 2 Makrolaktaamisaatio..... | 2 |
| 2.1 8–10-jäsenisten renkaiden makrolaktaamisaatio | 5 |
| 2.1.1 Serotobeniini | 5 |
| 2.1.2 Indolaktaami V | 11 |
| 2.1.3 (–)-Ratsinilaami | 16 |
| 2.2 11-jäsenisten ja sitä suurempien renkaiden makrolaktaamisaatio | 22 |
| 2.2.1 Ikarugamysiini | 22 |
| 2.2.2 Fluvirusiinit ja fluvirusiniinit | 30 |
| 2.2.3 Selasinniini | 36 |
| 3 Enamidi-makrolaktaamien sykliisaatioreaktiot..... | 41 |
| 3.1 Aldehydin ja amidin dehydratiivinen sykliisaatio | 42 |
| 3.1.1 Laingolidi A..... | 42 |
| 3.2 Vinyylialidin ja amidin kytkentäreaktio | 45 |
| 3.2.1 Palmyrolidi A..... | 46 |
| 4 Muut laktaamiryhmän sykliisaatioreaktiot | 48 |
| 4.1 Buchwaldin aryylimidaatio | 48 |
| 4.1.1 Reblastatiini | 48 |
| 4.2 Atsa–Claisen-toisiintuminen | 51 |
| 4.2.1 Fluvirusiini A ₂ | 52 |
| 5 Muut sykliisaatioreaktiot..... | 57 |
| 5.1 Renkaansulkumetateesi | 57 |
| 5.1.1 Palmyrolidi A..... | 58 |
| 5.1.2 Fluvirusiini B ₁ | 62 |
| 5.2 Aldehydin ja amiinin kondensaatio | 67 |
| 5.2.1 (–)–Onkinotiini | 68 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.3 | <i>Horner–Wadsworth–Emmons-makrosyklisaatio</i> | 71 |
| 5.3.1 | Hitachimysiini..... | 72 |
| 5.3.2 | Myksovireskiini B | 75 |
| 5.4 | <i>Areeni-epoksidisyklisaatio</i> | 79 |
| 5.4.1 | ζ -Klausenamidi | 80 |
| 5.5 | <i>Makrolaktonisaatio</i> | 82 |
| 5.5.1 | Madumysiini C | 82 |
| 6 | Yhteenveto | 85 |
| | Kokeellinen osa | 87 |
| 7 | Työn tarkoitus | 88 |
| 7.1 | <i>Palmyrolidi A</i> | 88 |
| 7.2 | <i>Aikaisemmin julkaistut palmyrolidi A:n kokonaissynteetit</i> | 90 |
| 7.3 | <i>Kokeellisen osan lähtökohta</i> | 92 |
| 7.4 | <i>Työn suunnitelma</i> | 94 |
| 8 | Palmyrolidi A:n pohjoisosan synteesi | 96 |
| 8.1 | <i>Silyylienolieetterin valmistus</i> | 96 |
| 8.2 | <i>Mukaiyama–Michael-reaktio</i> | 97 |
| 8.3 | <i>Takai-olefinaatio</i> | 98 |
| 8.4 | <i>Enamidin muodostus malliaineen kanssa</i> | 100 |
| 9 | Palmyrolidi A:n eteläosan synteesi | 101 |
| 9.1 | <i>Otsonolyysi ja Wittig-reaktio</i> | 102 |
| 9.2 | <i>Stereoselektiivinen 1,4-metylointi</i> | 103 |
| 10 | Yhteenveto | 105 |
| 11 | Kokeelliset menetelmät | 106 |
| 11.1 | <i>Yleiset menetelmät</i> | 106 |
| 11.2 | <i>S-(tert-Butyyli)-propanitioaatti</i> | 106 |
| 11.3 | <i>(Z)- ((1-(tert-Butyyli)prop-1-en-1-yyli)oksi)- trimetyylisilaani</i> | 107 |
| 11.4 | <i>S-(tert-Butyyli) 2-metyyli-5-oksopentaanitioaatti</i> | 108 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 11.5 | <i>S</i> -(<i>tert</i> -Butyyli) (<i>R</i>)-2-metyyli-5-oksopentaanitiaatti..... | 109 |
| 11.6 | <i>S</i> -(<i>tert</i> -Butyyli)(<i>R,E</i>)-6-jodo-2-metyyliheks-5-eenitiaatti..... | 110 |
| 11.7 | <i>S</i> -(<i>tert</i> -Butyyli)-(<i>E</i>)-6-butyramido-2-metyyliheks-5-eenitiaatti..... | 111 |
| 11.8 | <i>S</i> -Etyyli-2-(trifenyyli- λ 5-fosfanyylideeni)etaanitiaatti..... | 112 |
| 11.9 | <i>S</i> -Etyyli-(<i>E</i>)-6-syanoheks-2-eenitiaatti..... | 113 |
| 11.10 | <i>S</i> -Etyyli-6-syano-3-metyyliheksaanitiaatti..... | 114 |
| 11.11 | <i>S</i> -Etyyli-6-syano-3-metyyliheksaanitiaatti..... | 115 |
| 11.12 | <i>S</i> -Etyyli-(<i>E</i>)-heks-2-eenitiaatti..... | 116 |
| 11.13 | <i>S</i> -Etyyli-3-metyyliheksaanitiaatti..... | 116 |
| 12 | Lähteet..... | 117 |
| | Liitteet..... | 131 |

ESIPUHE

Tämä opinnäytetyö on suoritettu Jyväskylän yliopiston kemian laitoksen synteesi- ja rakennekemian osastolla syksyn 2017 ja kevään 2019 välisenä aikana prof. Petri Pihkon tutkimusryhmässä. Työn ohjaajina toimivat prof. Petri Pihko ja FT Juha Siitonen.

Luonnonainesynteesi valikoitui työn aiheeksi oman kiinnostukseni perusteella. Kun makrolaktaami palmyrolidi A:n kokonaissynteesi oli päätetty kokeellisen osan aiheeksi, valittiin kirjallisuudessa käsitellä yleisemmin makrolaktaamien sykliisaatioreaktioita luonnonainesynteesissä. Aiheen laajuuden vuoksi syklisten peptidien luonnonainesynteesi rajattiin kirjallisen osan ulkopuolelle. Tiedonhaussa käytettiin Google Scholar- sekä Reaxys -hakukoneita.

Haluan kiittää Juha Siitosta erittäin innostavasta ja perusteellisesta ohjauksesta kokeellisen työn aikana, sekä prof. Petri Pihkoa hyvästä opastuksesta. Kiitokset myös Toni Metsäselle tuesta kirjoittamisen aikana. Lisäksi haluan kiittää koko tutkimusryhmää kannustavasta työilmapiiristä. Kiitän lisäksi FT Elina Sievästä työni tarkastamisesta.

Lämpimät kiitokset myös perheelleni ja ystäväilleni, erityisesti Mallalle, korvaamattomasta tuesta työn aikana.

Jyväskylässä 9.6.2019

Alisa Taskinen

KÄYTETYT LYHENTEET

| | |
|-------------|---|
| Ac | Asetaatti |
| ACR | atsa–Claisen -toisiintuminen |
| <i>anti</i> | kahden substituentin asettuminen eri puolille molekyyliä määrätyn tason suhteen |
| aq | vesiliuos |
| Ar | aryyli, aromaattinen ryhmä |
| atm | ilmanpaine, yksikkö |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naftoli |
| Bn | bentsyyli |
| Boc | <i>tert</i> -butoksikarboxyyli |
| BOM | bentsyylioksimetoksisetaali |
| BOP | bentsotriatsol-1-yloksitris(dimetyyliamino)- fosfoniumheksafluorifosfaatti |
| Bu | butyyli |
| <i>cis</i> | funktionaalisten ryhmien asettuminen samalle puolelle sidoksen tai molekyyliin asetetun tason suhteen |
| <i>c</i> | syklo- |
| CBS | Corey–Bakshi–Shibata -pelkistys, Corey–Bakshi–Shibata - katalyytti |
| Cbz | bentsyyloksikarboxyyli |
| CoA | koentsyymi A |
| d | dubletti |
| D- | dekstrorotaatio |

| | |
|-----------|---|
| DCC | disykloheksyylikarbodi-imidi |
| DCE | 1,2-dikloorietaani |
| dd | dubletin dubletti |
| DCM | dikloorimetaani |
| <i>de</i> | diastereomeeriylimäärä |
| DIBAL | di-isobutyylialumiinihydridi |
| DIPEA | <i>N,N</i> -di-isopropylietyyliamiini, Hünig-emäs |
| DMA | dimetyyliasetamidi |
| DMAP | 4-dimetyyliaminopyridiini |
| DME | dimetoksyetaani |
| DMF | dimetyyliformamidi |
| DMG | dimetyyliyglyoksiimi |
| DMSO | dimetyylisulfoksidi |
| dppb | 1,4-bis(difenyylifosfiini)butaani |
| dppf | 1,1'-ferroseenidiyyli-bis(difenyylifosfiini) |
| dq | dubletin kvartetti |
| <i>dr</i> | diastereomeerisuhde |
| dt | dubletin tripletti |
| <i>E</i> | entgegen, Cahn–Ingold–Prelog-periaatteen mukaan alkeenissa substituenttien asettuminen eripuolille kaksoissidosta |
| EBTHI | 1,2-etylenei-1,1'-bis(η ⁵ -tetrahydroindenyyli) |
| EDCI | 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyli)karbodi-imidi |
| <i>ee</i> | enantiomeeriylimäärä |

| | |
|---------------|---|
| <i>endo</i> | bisyklisten yhdisteiden isomeerien nimeämisessä käytetty termi, joka kuvaa substituentin asettumista poispäin suurimpaan sillanpäärakenteeseen verrattuna |
| <i>epi</i> | epimeeri, ei-luonnollinen isomeeri |
| er | enantiomeerisuhde |
| Et | etyyli |
| EtOAc | etyyliasettaatti |
| GC | kaasukromatografia |
| HATU | heksafluorifostaattiatsabentsotriatsolitetrametyyliuronium |
| HBTU | heksafluorifostaattibentsotriatsolitetrametyyliuronium |
| hex | heksaani |
| HMDS | bis(trimetyylisilyyli)amiini |
| HMPA | heksametyylifosforamidi |
| hlt | huoneenlämpötila |
| HOBt | hydroksibentsotriatsoli |
| HPLC | korkean erotuskyvyn nestekromatografia (High Performance Liquid Chromatography) |
| <i>hv</i> | valo, säteily |
| HWE | Horner–Wadsworth–Emmons |
| <i>i-</i> | iso |
| IR | infrapuna |
| <i>kvant.</i> | kvantitatiivinen |
| L- | levorotaatio |
| LDA | litiumdi-isopropyliamidi |

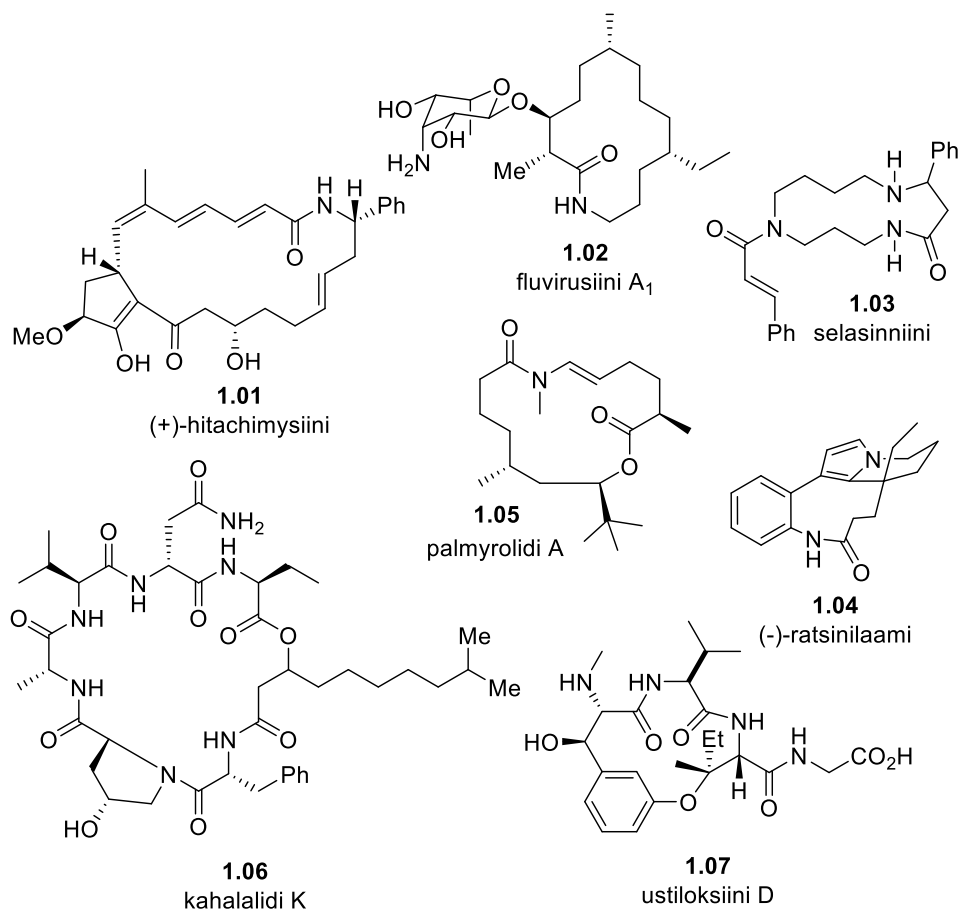
| | |
|----------------|---|
| LHMDS | litiumbis(trimetyylisilyyli)amidi |
| m | multipletti |
| M | metallisubstituentti / molaarinen |
| <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -klooriperbentsoehappo |
| Me | metyyli |
| mol-% | mooliprosentti |
| MOM | metoksimetyyli |
| MS | massaspektrometria |
| MTBE | metyyli <i>tert</i> -butyylietteri |
| <i>n</i> - | normaali, lineaarinen hiiliketju |
| NBA | nitrobentsoehappo |
| NMM | <i>N</i> -metyylimorfoliini |
| NMR | nuclear magnetic resonance, ydinmagneettinen resonanssi |
| <i>p</i> - | <i>para</i> - |
| PCC | pyridiinikloorikromaatti |
| PG | suojaryhmä |
| Ph | fenyyl |
| PMB | <i>para</i> -metoksibentsyyli |
| ppm | parts per million, miljoonasosa |
| Pr | propyyli |
| PTM | polysyklinen tetramaattimakrolaktaami |
| <i>p</i> -TSA | <i>para</i> -tolueenisulfoni |
| Py | pyridiini |

| | |
|------------|--|
| PyAOP | 7-atsabentsotriatsol-1-yloksi- bromitripyrrolidiinifosfoniumheksafluorifosfaatti |
| PyBroP | bromitripyrrolidiinifosfoniumheksafluorifosfaatti |
| q | kvartetti |
| qd | kvartetin dubletti |
| R | mielivaltainen substituentti |
| <i>R</i> | Rectus, käytetään stereogeenisten keskusten nimeämisessä, myötäpäivään (Cahn–Ingold–Prelog-periaatteen mukaan) |
| <i>rac</i> | raseeminen |
| RCM | renkaansulkumetaatesi |
| S | Sinister, käytetään stereogeenisten keskusten nimeämisessä, vastapäivään (Cahn–Ingold–Prelog-periaatteen mukaan) |
| s | singletti |
| sat | kylläinen |
| syn | kahden substituentin asettuminen samalle puolelle molekyyliä määrätyn tason suhteen |
| S-DOSP | Tetrakis[1-[[4-alkyyli(C11–C13)fenyyli]sulfonyyli]-(2 <i>S</i>)-pyrrolidiinikarboksylaatti] |
| t | tripletti |
| <i>t</i> - | tert, tertiäärinen |
| TBDPS | tert-butyylidifenyylisilyyli |
| TBS | tert-butyylidimetyylisilyyli |
| TBTU | 2-(1 <i>H</i> -bentsotriatsol-1-yyli)-1,1,3,3- |
| TBDMS | tetrametyylialumiinitetrafluoriboraatti |

| | |
|----------------|--|
| TCBC | 2,4,6-triklooribentsoylikloridi |
| TEA | trietyyliamiini |
| Teoc | 2-trimetyylisilyyli-etoksikarbonyyli |
| Tf | triflyyli |
| TFA | trifluoretikkahappo |
| THF | tetrahydrofuraani |
| THP | tetrahydropyraani |
| TLC | thin layer chromatography, ohutlevykromatografia |
| TMS | trimetyylisilaani |
| TMSOTf | trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti |
| <i>trans</i> | funktionaalisten ryhmien asettuminen vastakkaisille puolille sidoksen tai molekyyliin asetetun tason suhteen |
| Tol | tolueeni |
| <i>p</i> -TsOH | <i>p</i> -tolueenisulfonihappo |
| <i>Z</i> | zusammen, Cahn–Ingold–Prelog-periaatteen mukaan alkeenissa substituenttien asettuminen samalle puolelle kaksoissidosta |
| α | alfa-, substituentin paikka verrattuna funktionalisoituun hiileen, funktionaalisen ryhmän viereinen paikka |
| Δ | lämmitys, kuumennus |
| δ | delta, kemiallinen siirtymä |

1 JOHDANTO

Makrolaktaamit ovat yhdisteitä, joiden makrosyklisessä (vähintään 8-renkaisessa) rungossa on laktaami- eli amidiryhmä (kuva 1.1). Makrolaktaamityyppisiä luonnonaineita on runsaasti, ja niitä on eristetty muun muassa kasveista, levistä, sienistä ja bakteereista. Periaatteessa kaikki elävien organismien muodostamat yhdisteet ovat luonnonaineita, mutta termi on vakiintunut tarkoittamaan sekundäärisiä metaboliitteja, eli yhdisteitä jotka eivät ole välttämättömiä selviytymisen kannalta.¹ Luonnonaineet ovat myös kooltaan <3000 Daltonia; näistä syistä esimerkiksi nukleiinihappoja, fosfolipidejä ja entsyymejä ei lasketa luonnonaineiksi.



Kuva 1.1. Erilaisia makrolaktaameja.

Makrolaktaamityyppiset luonnonaineet voidaan jaotella monella eri tavalla, joista yksinkertaisin on renkaan koko. Suosittu tapa luokitella luonnonaineita on niiden biosynteettinen alkuperä: esimerkiksi hitachimysiini (**1.01**, kuva 1.1) ja fluvirusiini

(1.02) ovat polyketidejä, ja selasinniini (1.03) ja ratsinilaami (1.04) taas alkaloideja. Osa makrolaktaameista sisältää myös muita funktionaalisia ryhmiä kuin laktaamin; palmyrolidi A (1.05) on myös makrolaktoni, ja kahalalidi K (1.06) ja ustiloksiini D (1.07) ovat polypeptidejä. Tässä työssä makrolaktaamien jaottelu päätettiin tehdä niiden kokonaissynteessissä käytetyn syklisaatiostrategian perusteella.

Monia luonnonaineita on pystytty eristämään luonnosta vain hyvin pieniä määriä. Niillä on kuitenkin usein mielenkiintoisia biologisia vaikutuksia – esimerkiksi noin kolmasosa FDA:n (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto) viimeisen 30 vuoden aikana hyväksymistä uusista lääkeaineista on luonnonainepohjaisia.² Luonnonainesynteesin (eli kokonaissynteessin) avulla on mahdollista sekä saada lisää tutkimusmateriaalia että kehittää menetelmiä potentiaalisten lääkeaineiden valmistukseen tehdasmittakaavassa. Toisaalta kokonaissynteesi on tärkeää myös orgaanisen kemian menetelmäkehityksen kannalta, ja luonnonainesynteesin kautta onkin kehitetty useita uusia synteesimenetelmiä.

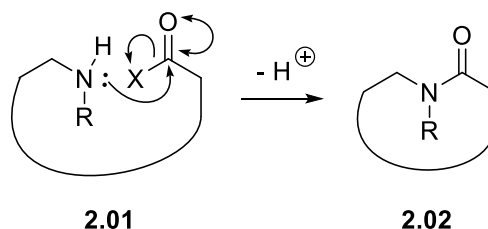
Tässä työssä tutkitaan makrolaktaamien luonnonainesynteesissä käytettyjä renkaanmuodostusstrategioita. Monet makrolaktaamit ovat suuria ja monimutkaisia molekyyliä, ja ne ovat hyvin laaja yhdisteluokka. Jotta työssä pystyttäisiin esittelemään makrolaktaamien syklisaatiomenetelmiä mahdollisimman monipuolisesti, päätettiin kokonaissynteesistä käsitellä syklisaatiomenetelmien lisäksi vain niiden kiinnostavimpia kohtia. Kokonaissynteesit esitellään ensin kokonaiskuvana, minkä jälkeen olennaisia reaktioita käydään läpi esiintymisjärjestyksessä. Tämän takia makrosyklisaatioreaktioita käsitellään yleensä kappaleiden lopussa.

2 MAKROLAKTAAMISAATIO

Makrolaktaamien kokonaissynteessissä suosituin ja ilmiselvin makrosyklisaatiomenetelmä on makrolaktaamisaatio. Tämä kappale keskittyy makrolaktaamisaatioreaktioon luonnonainesynteesissä, ja seuraavissa kappaleissa

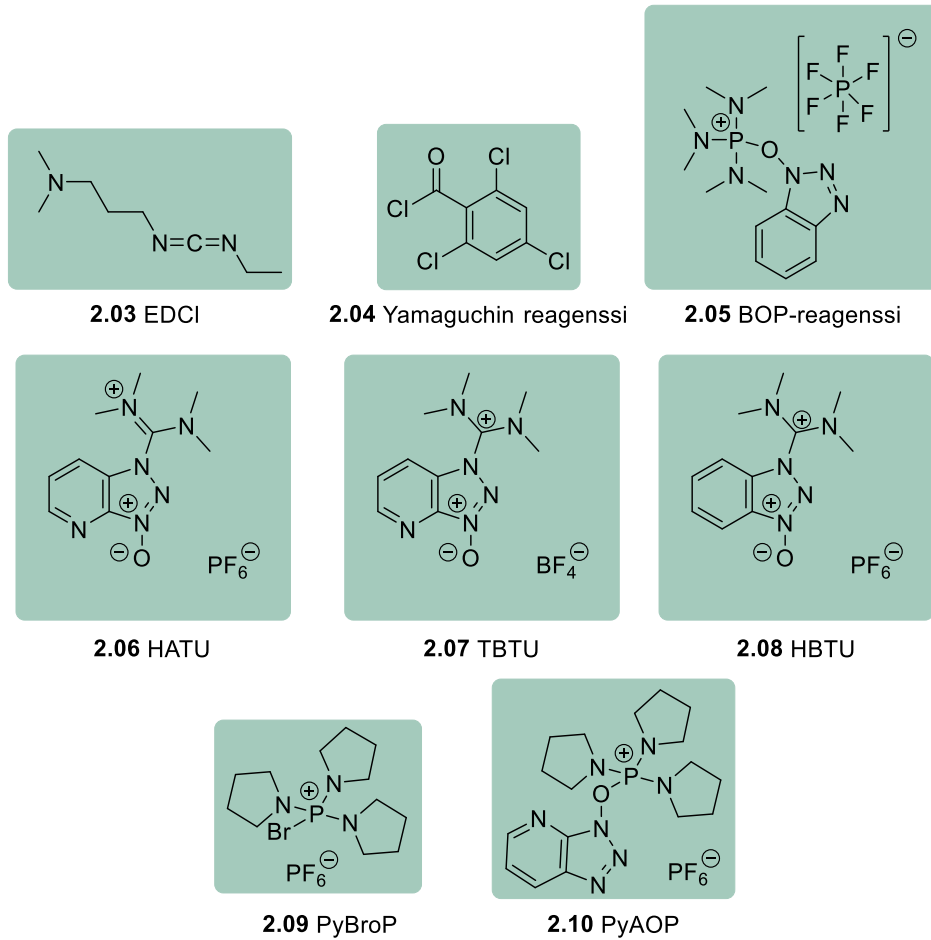
käsitellään muita makrolaktaamien kokonaissynteeseissä käytettyjä syklisaatiomenetelmiä.

Makrolaktaamisaatio on intramolekulaarinen substituutioreaktio, jossa saman molekyylin **2.01** karbonyyli- ja aminoryhmä reagoivat keskenään (kaavio 2.1.), ja tästä syntyvä lopputuote **2.02** on makrolaktaami.



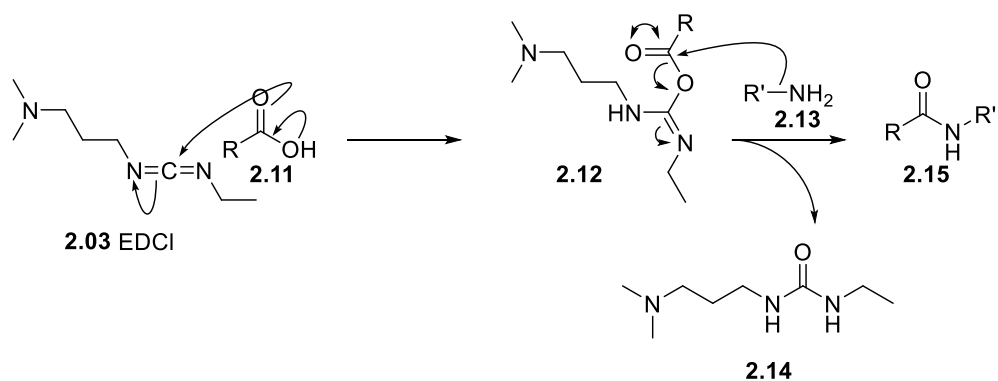
Kaavio 2.1. Yleinen makrolaktaamisaatioreaktio: amiiniryhmä hyökkää karbonyyliryhmään (**2.01**), lähtevä ryhmä X lohkeaa molekyylistä, ja tuotteeksi saadaan makrolaktaami **2.02**.

Yleisiä makrolaktaamisaatiossa käytettyjä reagensseja ovat muun muassa EDCI (**2.03**), Yamaguchin reagenssi TCBC (**2.04**), BOP (**2.05**)F, HATU (**2.06**), TBTU (**2.07**), HBTU, (**2.08**), PyBroP (**2.09**) ja PyAOP (**2.10**) (Kuva 2.1).



Kuva 2.1. Esimerkkejä makrolaktaamisaatiossa käytettävistä reagensseista.

Nämä reagenssit toimivat kaikki samantyyppisesti ja aktivoivat laktaamisaatioreaktion karbonyyliä. Esimerkiksi EDCI-avusteisessa kytkennässä (kaavio 2.2) karboksyylihapon **2.11** karbonyyli hyökkää EDCI:n (**2.03**) karbodiimidiin muodostaen aktivoitua esterin **2.12**. Tämän jälkeen amidi **2.13** hyökkää aktivoitua esterin **2.12**, mistä muodostuu tuote **2.15** ja ureasivutuote **2.14**.

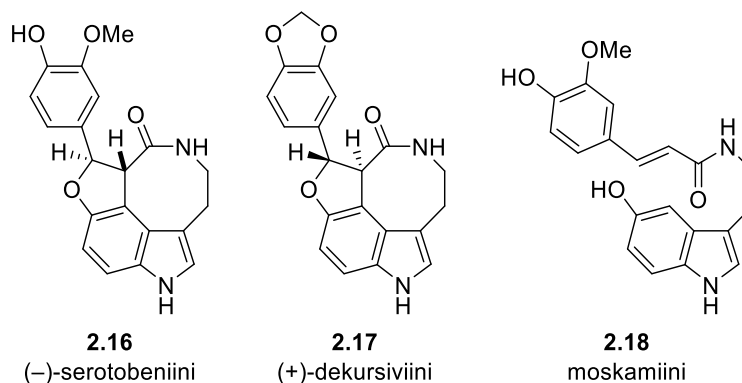


Kaavio 2.2. EDCI-aktivoitu amidinmuodostusreaktio, jossa EDCI (**2.03**) muodostaa hapon **2.11** kanssa aktivoidun esterin **2.12**. Amiini **2.13** hyökkää edelleen tähän, ja lopputuotteena muodostuu amidi **2.15**.

2.1 8-10-jäsenisten renkaiden makrolaktaamisaatio

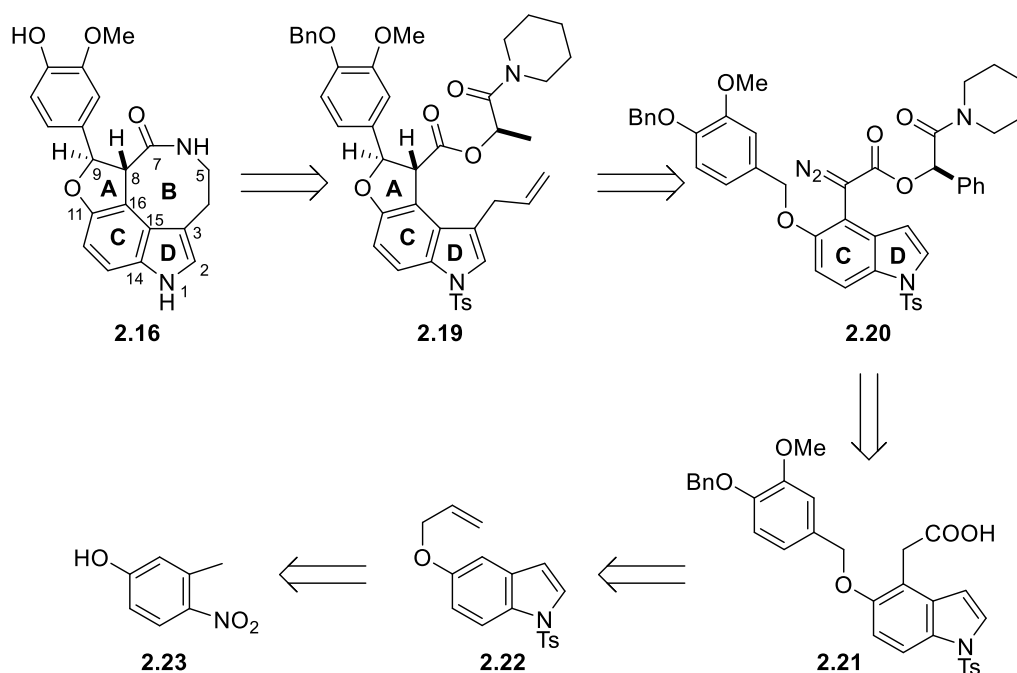
2.1.1 Serotobeniini

Serotobeniini (**2.16**, kuva 2.2) on indolityypin alkaloidi, jota on eristetty³ saflorin (*Carthamus tinctorius L.*) siemenistä 1980-luvulla. Serotobeniinia on onnistuttu eristämään vain raseemisena, mutta rakenteellisesti hyvin samankaltaista dekursiviinia (**2.17**) on eristetty⁴ myös optisesti aktiivisena *Rhaphidophora decursiva*-kasvista. Moskamiinia (**2.18**) pidetään näiden molekyylien biosynteesin lähtöaineena sekä sen rakenteellisen samankaltaisuuden takia että koska sitä on eristetty samasta lähteestä serotobeniinin kanssa. Lisäksi on myös todettu, että *in vitro*-olosuhteissa moskamiinin pystyy hapettamaan serotobeniiniksi sekä entsymaattisesti että ei-entsymaattisesti.⁵



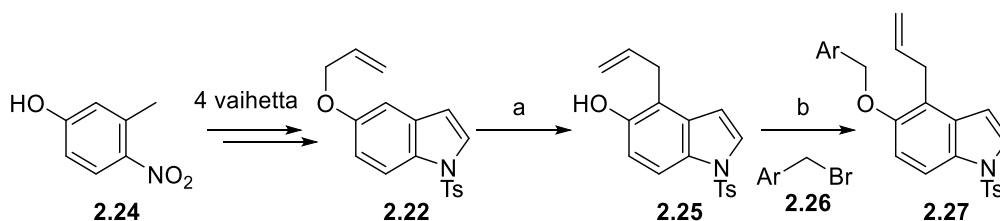
Kuva 2.2. Alkaloidit serotobeniini, dekursiviini ja moskamiini.

Fukuyaman tutkimusryhmä julkaisi⁶ ensimmäisen kokonaissynteesin (-)-serotobeniinille vuonna 2008. Retrosynteettisestä näkökulmasta kokonaissynteesin avainvaiheet olivat yhdisteen **2.19** makrolaktaamisaatio, diatsoyhdisteen **2.20** intramolekulaarinen ja diastereoselektiivinen C-H-insertio, jolla muodostettiin rengas A, sekä allyylisen eetterin **2.22** Claisen-toisiintuminen (kaavio 2.3).



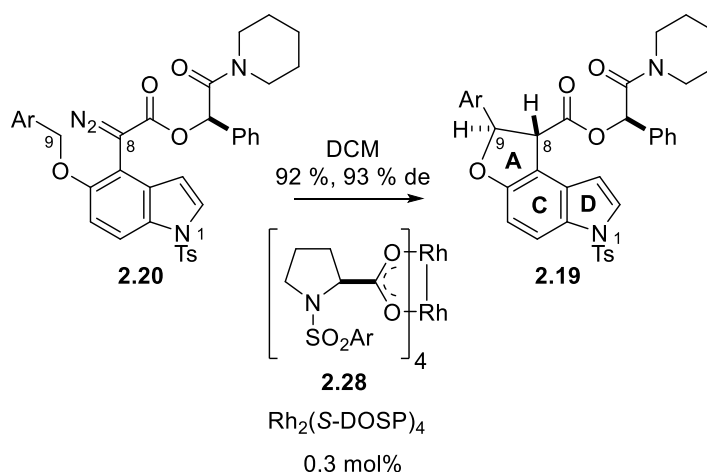
Kaavio 2.3. Fukuyaman (-)-serotobeniinin (**2.16**) retrosynteesi.⁶

Kokonaissynteesi alkoi nitrofenolista **2.24** indoliryhmän rakentamisella Leimgruber–Batcho -indolisynteesillä, minkä jälkeen aminoryhmä suojattiin tosylaatilla ja näin saatiin Claisen-prekursori **2.25** (kaavio 2.4). Allyylisen eetterin **2.25** toisiintumisen havaittiin olevan täysin paikkaselektiivinen: tuotteeksi saatiin vain fenolia **2.22**.



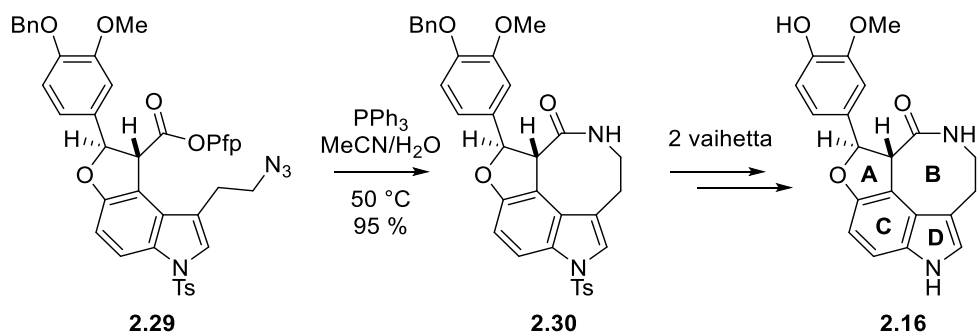
Kaavio 2.4. Allyylisen eetterin **2.25** Claisen-toisiintuminen (–)-serotobeniinin synteesissä. Reagenssit ja olosuhteet: (a) Et₂NPh, 160 °C; (b) **2.26**, K₂CO₃, asetoni, refluksointi, 74 % (kahden vaiheen yli).⁶

Yksi avainreaktioista (–)-serotobeniinin synteesissä oli diatsoyhdisteen **2.20** intramolekulaarinen C-H-insertio, jonka Fukuyaman tutkimusryhmä oli kehittänyt⁷ jo aikaisemmin. Reaktiossa käytettiin kiraalista rodiumkatalyyttiä (Rh₂(S-DOSP)₄, **2.28**), ja lähtöaineessa **2.20** oli lisäksi kiraalinen apuaine (kaavio 2.5). Näillä olosuhteilla insertioreaktio muodosti *trans*-tuotetta **2.19** 93 % de:llä ja 92 % saannolla.



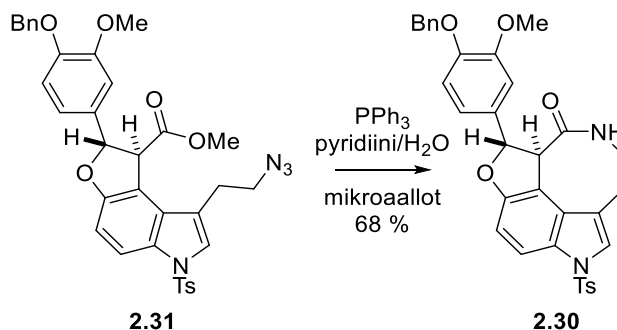
Kaavio 2.5. Fukuyaman C–H-insertioreaktio⁸, jolla muodostettiin (–)-serotoniinin A-rengas. Reaktiossa Rh-katalyytti **2.28** muodostaa reaktiivisen metallikarbenoidin diatsoyhdisteen **2.20** hiilen C8 kanssa, ja tuotteeksi saadaan trisyklinen **2.19**.

Synteesin makrosyklisaatiovaiheessa trifenyylifosfiinilla (liuottimena vesi/asetonitriili) sekä pelkistettiin yhdisteen **2.29** atsidiryhmä että muodostettiin makrolaktaami **2.30** (kaavio 2.6). Reaktio eteni erittäin hyvällä, 95 % saannolla. Makrolaktaamista **2.30** saatiin suojaryhmien poiston jälkeen lopputuote (–)-serotobeniini (**2.16**).



Kaavio 2.6. Fukuyaman käyttämä (-)-serotobeniinin (**2.16**) makrolaktaamisaatio, jossa PPh_3 ensin pelkisti yhdisteen **2.29** atsidiryhmän amiiniksi, joka reagoi edelleen makrolaktaamisaatiolla makrolaktaamiksi **2.30**.⁶

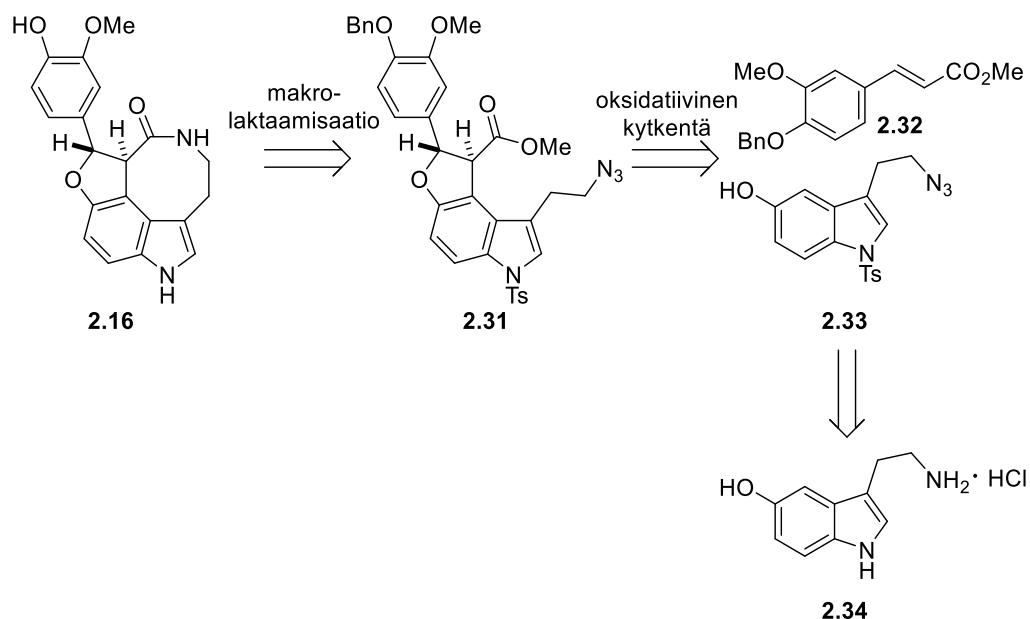
Myös Xian tutkimusryhmän vuonna 2016 julkaisemassa⁹ (\pm)-serotobeniinin kokonaissynteesissä käytettiin samaa makrolaktaamisaatioreaktiota, trifenyylifosfiini/vesi-pelkistystä (kaavio 2.7). Tällä kertaa reaktioseosta säteilytettiin mikroaalloilla, aiemmin käytetyn $50\text{ }^\circ\text{C}$:n lämmityksen sijaan. Lisäksi lähtöaineessa **2.31** karbonyylin lähtevä ryhmä oli metoksiyhmä, pentafluorifenyylin sijaan. Tämä heikensi makrolaktaamin **2.30** saantoa aiemmasta 95 %:sta 68 %:iin.



Kaavio 2.7. Xian (\pm)-serotobeniinin kokonaissynteesissä käyttämä makrolaktaamisaatio.⁹ Suurimpana erona Fukuyaman makrolaktaamisaatioon oli heikompi lähtevä ryhmä (OMe vs pfp), ja reaktiota säteilytettiin mikroaalloilla, aiemman $50\text{ }^\circ\text{C}$:ssa lämmityksen sijaan.

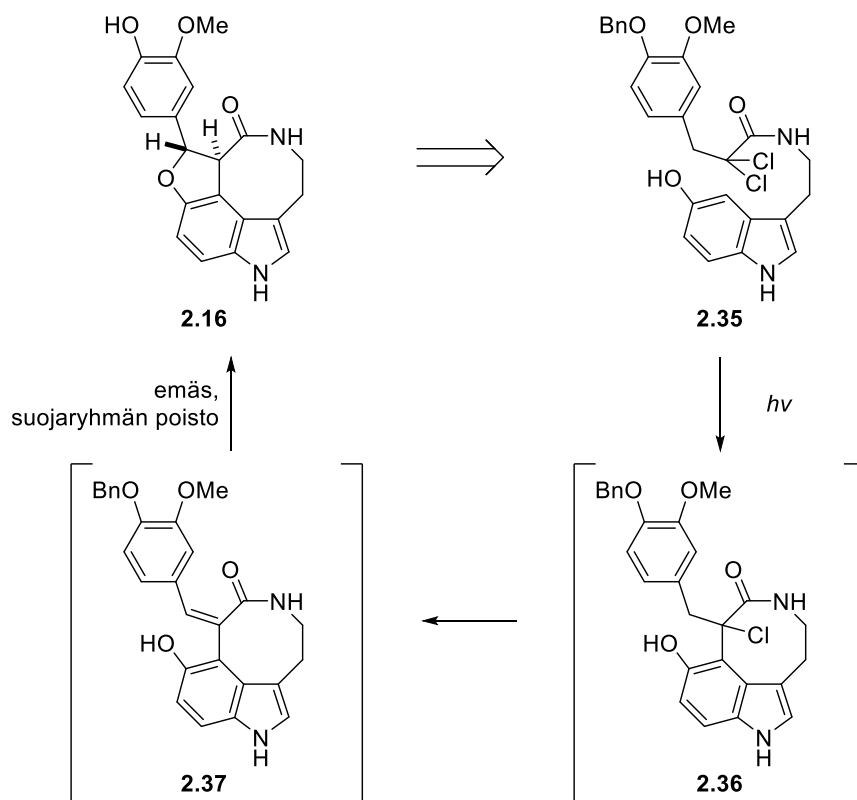
Kokonaisuudessaan Xian synteesireitti (\pm)-serotobeniinille (**2.16**) oli lyhyt, vain 8 vaihetta, ja synteesin kokonaissaanto oli peräti 22 % (kaavio 2.8). Synteesin lähtöaine, serotoniini (**2.34**), tosin sisälsi valmiiksi koko lopputuotteen indoliosan. Lisäksi oksidatiiviseen kytkentään osallistuvan esterin **2.32** synteesiä ei laskettu

mukaan kokonaissynteesin vaiheisiin, vaikka sitä ei ollut saatavilla kaupallisesti sellaisenaan.



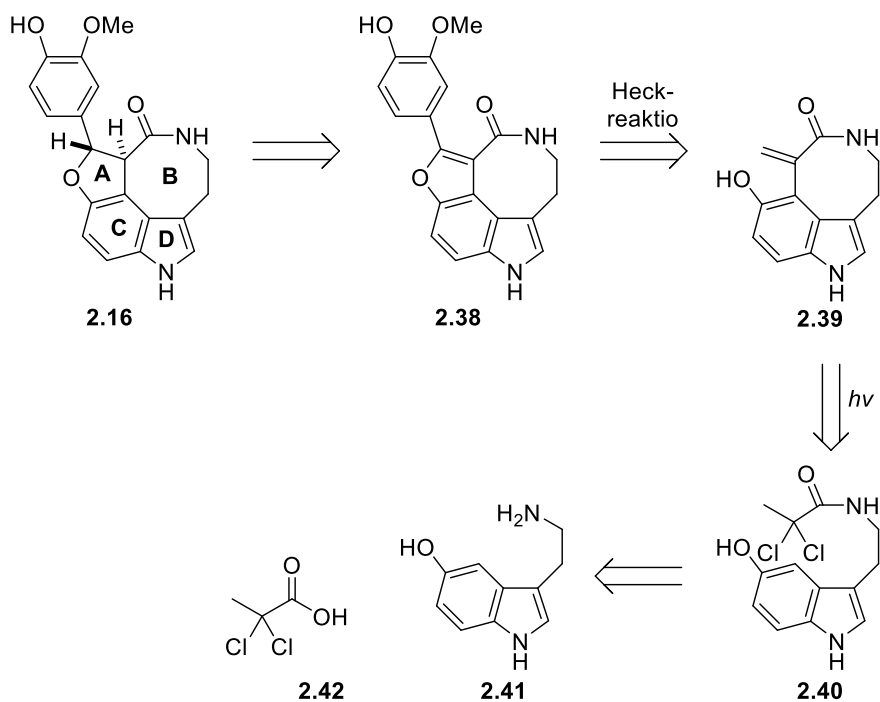
Kaavio 2.8. Xian (±)-serotobeniinin (**2.16**) retrosynteesi.⁹

Jian tutkimusryhmä on julkaissut (±)-serotobeniinille vuosina 2011¹⁰ ja 2014¹¹ kaksi kokonaissynteesiä, joissa käytettiin syklistaatioon fotosyklisaatio-kaskadireaktiota. Ensimmäisessä kokonaissynteesissä käytettiin fotosyklisaatio/eliminaatio/*O*-Michael-additio -kaskadireaktiota, joka eteni kaavio 2.9:n mukaisesti yhdisteen **2.35** fotosyklisaation kautta syklisen välituotteen **2.36** dehalogenaatioon. Tästä seurasi välituotteen **2.37** fenolisen hydroksyyliiryhmän emäskatalysoitu intramolekulaarinen Michael-additio konjugoituneeseen kaksoissidokseen. Saanto tämän kaskadireaktion tetrasykliselle tuotteelle **2.16** oli 36 %.



Kaavio 2.9. Jian ryhmän vuonna 2011 julkaistu synteesistrategia (\pm)-serotobeniinille (**2.16**). Yhdisteestä **2.35** saadaan fotosyklisaation/eliminaatio/*O*-Michael-additio -kaskadireaktion sekä Bn-suojaryhmän poiston kautta luonnonaine (\pm)-serotobeniini (**2.16**).¹⁰

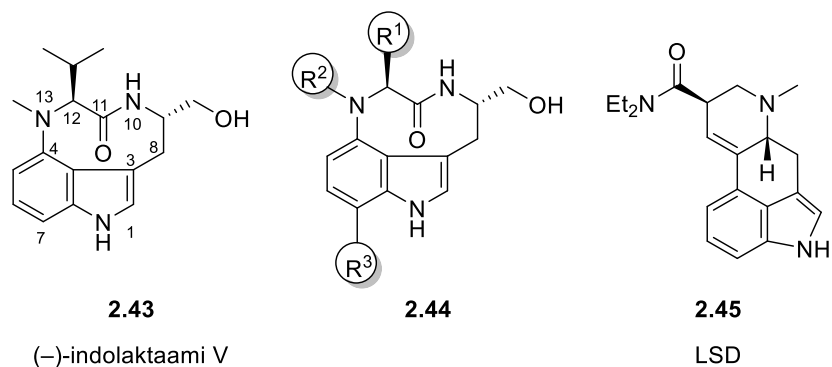
Myöhemmässä kokonaissynteesissä käytettiin samaa fotosyklisaatio/pelkistys-kaskadireaktiota, mutta tällä kertaa ilman Michael-additiota (**2.39** \rightarrow **2.40**, kaavio 2.10). Sen sijaan aryyliiryhmä liitettiin vasta yhdisteen kaskadireaktion trisykliseen tuotteeseen **2.39** Heck-kytkennällä, ja samanaikaisesti muodostettiin myös tetrasyklin **2.38** A-rengas. Tällä synteesistrategialla kokonaissynteesissä oli vain 5 vaihetta kaupallisesti saatavista fenolista **2.41** ja klooratusta karboksyylihaposta **2.42** lähtien.



Kaavio 2.10. Jian ryhmän vuonna 2014 julkaistu synteesisstrategia (\pm)-serotobeniinille (**2.16**). Erona ryhmän aikaisempaan kokonaissynteesiin on aryyliiryhmän liittäminen vasta fotosyklisaatio/eliminaatio-kaskadireaktion tuotteeseen **2.39**, ja A-renkaan rakentaminen vasta tämän jälkeen.¹¹

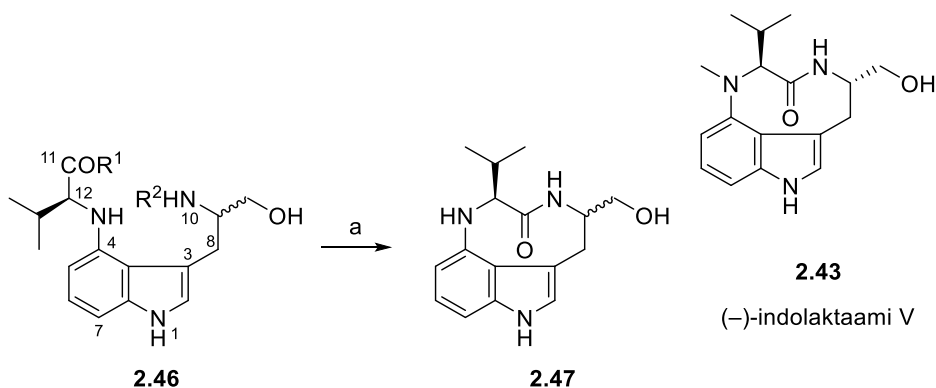
2.1.2 Indolaktaami V

Indolaktaami V (**2.43**) on luonnonaine, joka pystyy sitoutumaan proteiinkinaasi C:hen, ja tätä kautta vaikuttamaan muun muassa solujen kasvuun ja ionikanavien säätelyyn.¹² Tämän biologisen aktiivisuuden lisäksi mielenkiintoa molekyyliin herättää 3,4-substituoitunut indoliosa, mikä on samankaltainen rakenne kuin esimerkiksi LSD:llä (**2.45**, kuva 2.3). Muut indolaktaamit **2.44** eroavat indolaktaami V:stä kolmen rengasrakenteisiin liittyvän ryhmän R^1 , R^2 ja R^3 osalta (kuva 2.3)



Kuva 2.3. Indolaktaami V (**2.43**), syntetisoitujen indolaktaami-analogien rakenne **2.44** ja huumausaine LSD (**2.45**).

Indolaktaami V:lle on julkaistu monia kokonaissynteesejä. Useimmat synteesistrategiat^{13–19} lähestyivät indolaktaamia siten, että renkaanmuodostus tapahtui prekursorin **2.46** makrolaktaamisaatiolla (kaavio 2.11). Taulukossa 2.1 on esitelty laktaamisaatiossa käytetyt reagenssit ja saannot.



Kaavio 2.11. Indolaktaamin kokonaissynteseissä käytetty laktaamisaatioreaktio.

$R^1 =$ sukkinimidi, O^-Na^+ , tai OH; $R^2 =$ H tai Z.

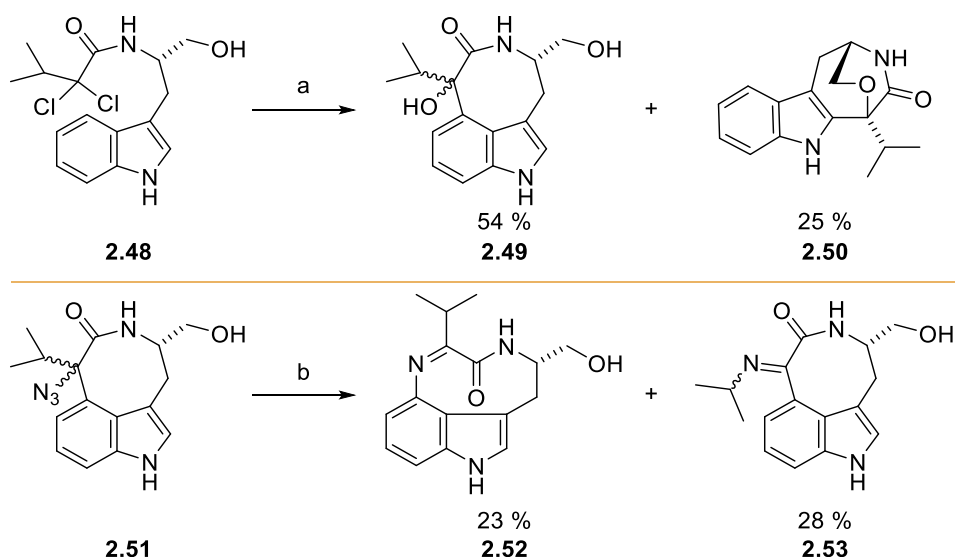
Taulukko 2.1 Reagenssit indolaktaami V:n makrolaktaamisaatiolle

| Tekijä | R1 | R2 | a | saanto |
|--|-------------|----|--|--------|
| Endo <i>et al.</i> ¹³ | sukkinimidi | H | NaHCO ₃ aq., EtOAc | 64 % |
| de Laszlo <i>et al.</i> ¹⁴ | O^-Na^+ | H | difenyylifosforyyliatsidi, TEA, DCM | 60 % |
| Nakatsuka <i>et al.</i> ¹⁵ | sukkinimidi | Z | H ₂ /Pd-C, MeOH | 73 % |
| Kogan <i>et al.</i> ¹⁶ | OH | H | BOP, NMM, HOBT, DMA | |
| Semmelhack <i>et al.</i> ¹⁷ | OH | H | BOP, NMM, HOBT, DMA | 78 % |
| Meseguer <i>et al.</i> ¹⁸ | OH | H | TBTU, NMM, HOBT, DMF | |
| Jia <i>et al.</i> ¹⁹ | OH | H | HBTU, HOBT, DIPEA, THF | 70 % |

Kogan *et al.*:in ja Meseguer *et al.*:in kokonaissynteeseissä ei ilmoitettu erikseen saantoa makrolaktaamisaatioreaktiolle. Pelkästään reaktioiden saantoja katsomalla Kogan *et al.*:in ja Semmelhack *et al.*:in käyttämät reagenssit BOP-kytkentäreagenssi, *N*-metyylimorfoliini (NMM), hydroksibentsotriatsoli (HOBt) ja dimetyyliasetamidi (DMA) toimivat parhaiten. Kaikkien reaktioiden saannot olivat hyvin lähellä toisiaan, vain kahden ensimmäisen jäädessä alle 70 %. Jia *et al.* huomasivat optimoidessaan makrolaktaamisaation reaktio-olosuhteita aiemmin käytetyn dimetyyliformamidin (DMF) antavan heikomman saannon reaktiolle kuin heidän käyttämänsä tetrahydrofuraani (THF).

Eri synteetit eroavat toisistaan suurestikin siinä, miten makrolaktaamisaatioprekursoriin **2.46** on päästy. Suurimmassa osassa reiteistä C9-stereogeenistä keskusta ei luoda erikseen, vaan isomeerit erotetaan toisistaan synteetin lopussa. Tässä strategiassa käytännössä käytetään reagensseja enemmän kuin halutun stereoisomeerin synteisiin tarvittava määrä, ja kokonaissynteetin kokonaissaanto jää väistämättä alhaiseksi. Toisaalta, mikäli synteisireitti on muutoin lyhyt, reagenssit halpoja ja isomeerien erotus helppo, myös tämä taktiikka voi olla käyttökelpoinen. Yksi merkittävimmistä vaikeuksista indolaktaami V:n (**2.43**) synteeseissä stereogeenisten keskusten lisäksi on ollut 3,4-disubstituidun indolirungon luominen. Innovatiivisia tapoja lähestyä tätä ongelmaa oli sekä Moodyn ryhmän²⁰, että Gargin ryhmän²¹ kokonaissynteeseissä.

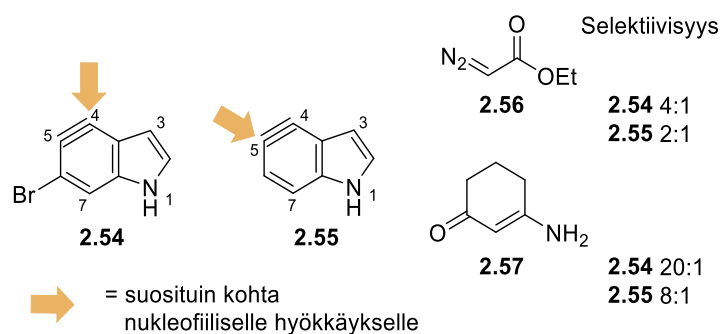
Alla (kaavio 2.12) on esitetty Moodyn tutkimusryhmän indolaktaami V:n synteeseissä²⁰ avainasemassa olleet fotokatalysoidut reaktiot. Ensimmäisessä reaktiossa muodostettiin 8-rengas **2.49** yhdisteen **2.48** fotosyklisaatiolla diastereomeerien seoksena 54 % saannolla. Reaktiossa syntyi myös sivutuotetta **2.50** 25 % saannolla. Reaktio ei toiminut kuivalla asetonitriilillä (MeCN), vaan silloin hydroksidirymä eliminoitui päätuotteesta **2.49**. Toinen kokonaissynteeseissä käytetty fotokatalysoitu reaktio, atsidin **2.51** renkaanlaajennus, eteni vain 23 % saannolla haluttua tuotetta **2.52** sivutuotteen **2.53** saannon ollessa 28 %. Kokonaisuudessaan luonnonainesynteesi oli vain 7 vaiheen pituinen, mutta siinä käytetyt fotokatalyyttiset reaktiot ovat hyvin spesifejä, ja haastavia soveltaa muille lähtöaineille.



Kaavio 2.12. Moodyn indolaktaamisynteesin fotokatalysoidut avainreaktiot.

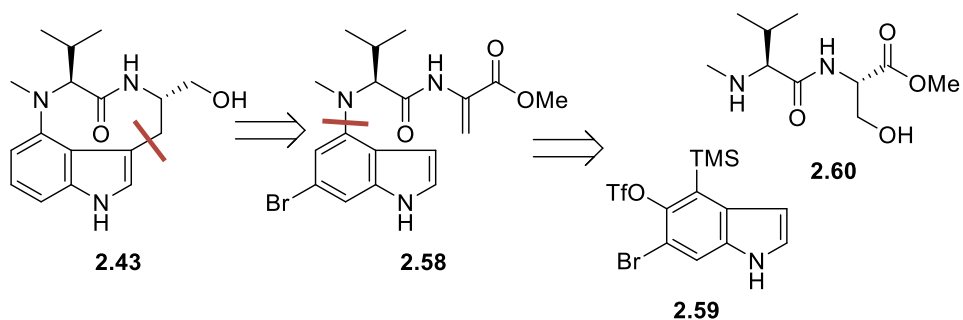
Reagenssit ja olosuhteet: (a) $h\nu$, aq. MeCN; (b) $h\nu$, MeCN.²⁰

Gargin tutkimusryhmä on kehittänyt²¹ menetelmiä indolien paikkaselektiivisiin substituutioihin käyttämällä hyväksi indolyynejä. Esemerkiksi indolyynit **2.54** ja **2.55** reagoivat selektiivisesti C4- ja C5-aseamista (kuva 2.4). Paikkaselektiivisyydet eri substraateilla olivat vaihtelevat, huonoimmillaan bromaamattoman indolyynin **2.55** ja substraatin **2.56** 2:1:stä indolyynin **2.54** ja substraatin **2.57** 20:1:een.



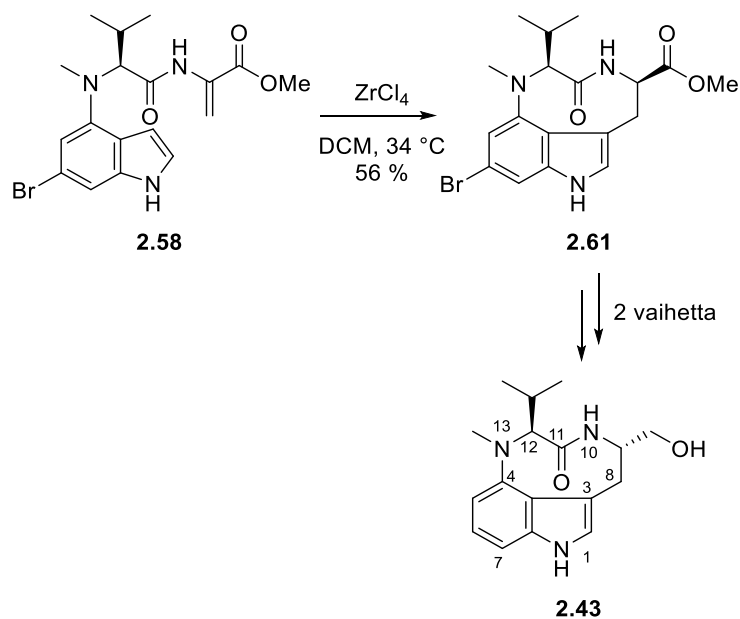
Kuva 2.4. Indolyynien **2.54** ja **2.55** paikkaselektiivisyys nukleofiilisissä additioissa, sekä selektiivisin (**2.57**) ja vähiten selektiivinen (**2.56**) additioreaktion substraatti.²¹

Tutkimuksessa osoitettiin myös reaktion käytännöllisyys käyttämällä sitä osana indolaktaami V:n (**2.43**) synteesiä (kaavio 2.13, **2.59** \rightarrow **2.60**).



Kaavio 2.13. Gargin indolaktaami V:n (**2.43**) retrosynteesi.²¹

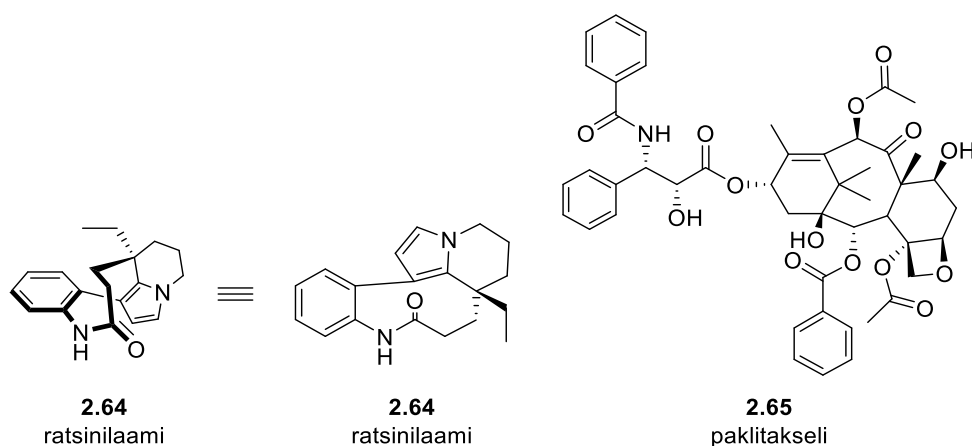
Indolyyni-alkeenin **2.58** syklistaatioreaktiossa reagenssina käytettiin zirkoniumkloridia dikloorimetaanissa (kaavio 2.14), ja reaktiosta saatiin tuotetta **2.61** 56 % saannolla. Tähän syklistaatioreaktioon päädyttiin pitkän optimoinnin jälkeen. Makrolaktaamista **2.61** saatiin luonnonaine indolaktaami V (**2.43**) C9-epimerisaation ja esteriryhmän pelkistymisen jälkeen.



Kaavio 2.14. Gargin indolaktaami V:n (**2.43**) synteesissä käyttämä syklistaatioreaktio. Reaktiossa $ZrCl_4$ toimii Lewis-happona ja avustaa indolin C3-additiota C8-kaksoissidokseen.²¹

2.1.3 (-)-Ratsinilaami

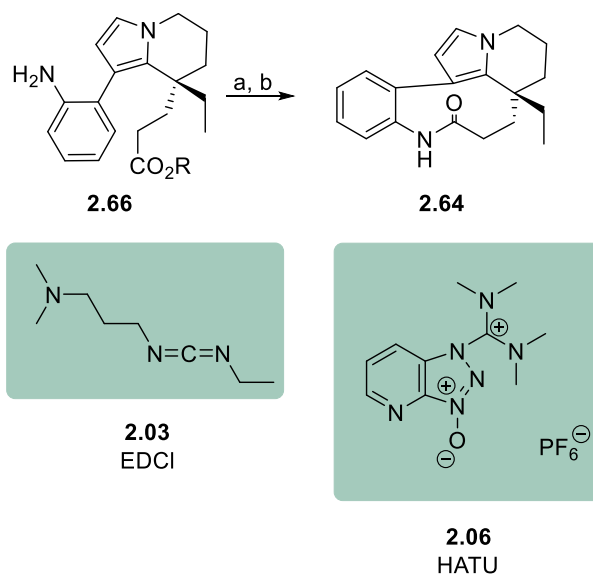
(-)-Ratsinilaamia **2.64** on eristetty useista kasveista, esimerkkeinä näistä *Rhazya stricta* Decaisne²², *Melodinus australis*²³ ja *Kopsia singaporensis*²⁴. Sillä on todettu²⁵ olevan samoja bioaktiivisia ominaisuuksia kuin kemoterapialääke paklitakselilla (taksoli) (**2.65**, kuva 2.5), esimerkiksi mikrotubulusten toiminnan häiritseminen. Mikrotubulukset ovat proteiineja, jotka muodostavat solun tukirangan, ja useimmat mikrotubulusten toimintaan vaikuttavat lääkkeet inhiboivat niiden järjestäytymistä. Paklitakseli sen sijaan lisää mikrotubulusten polymerisaatiota ja vakauttaa niiden rakenteen solussa siten, että solu ei ole enää toimintakykyinen.²⁶ Tämä bioaktiivisuus on johtanut suureen kiinnostukseen ratsinilaamin kokonaissynteesiä kohtaan.



Kuva 2.5. (-)-Ratsinilaami (**2.64**) ja paklitakseli (**2.65**).

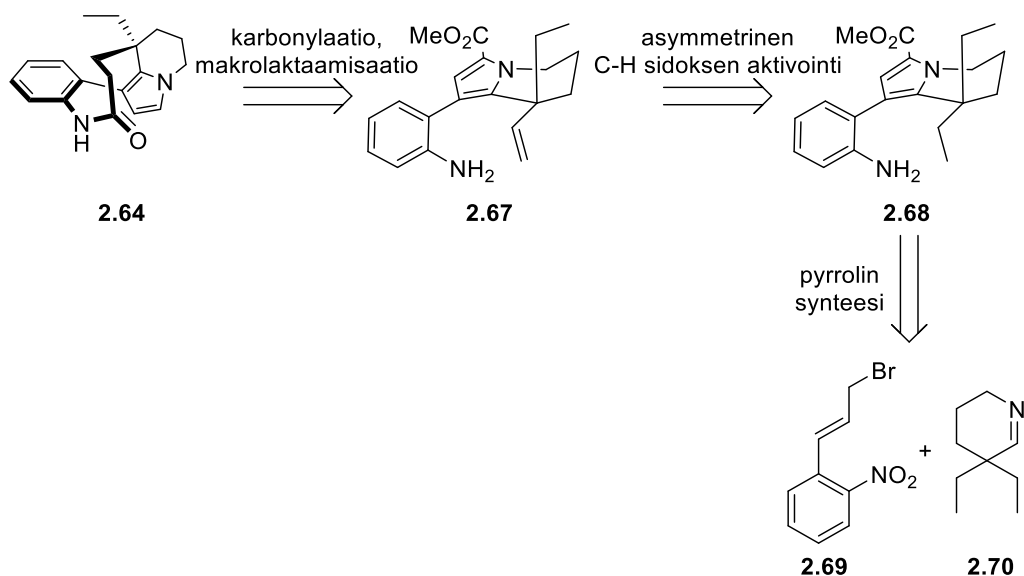
Raseemisena ratsinilaamia (**2.64**) syntetisoitiin ensimmäisen kerran jo 1973.²⁷ Tässä synteesissä syklistaatio toteutettiin disykloheksyylikarbodi-imidillä (DCC). Myös suurimmassa osassa (-)-ratsinilaamin (**2.64**) asymmetrisistä kokonaissynteesistä rengas suljettiin makrolaktaamisaatiolla (kaavio 2.15). Zakarian ja Gu käyttivät²⁸ makrolaktaamisaatioreagenssina 2-kloorimetyylipyridiniumjodidia, mutta muissa synteesissä käytettiin perinteisiä makrolaktaamisaatioreagensseja, EDCl:ää^{29–32} (**2.03**) tai HATU:a³³ (**2.06**) (kaavio 2.15). Suurimmassa osassa synteesistä lähtöaineena oli esteri **2.66a**, jolloin ennen makrolaktaamisaatiota myös esteriryhmä hydrolysoitiin. Viimeisimmässä, Voituriezin vuoden 2017 kokonaissynteesissä³¹, lähtöaineena oli karboksyylihappo

2.66b. Tuotteen **2.64** saannot vaihtelivat 60-85 %:n välillä esteriryhmän hydrolysoinnille ja makrolaktaamisaatiolle kahden vaiheen yli.



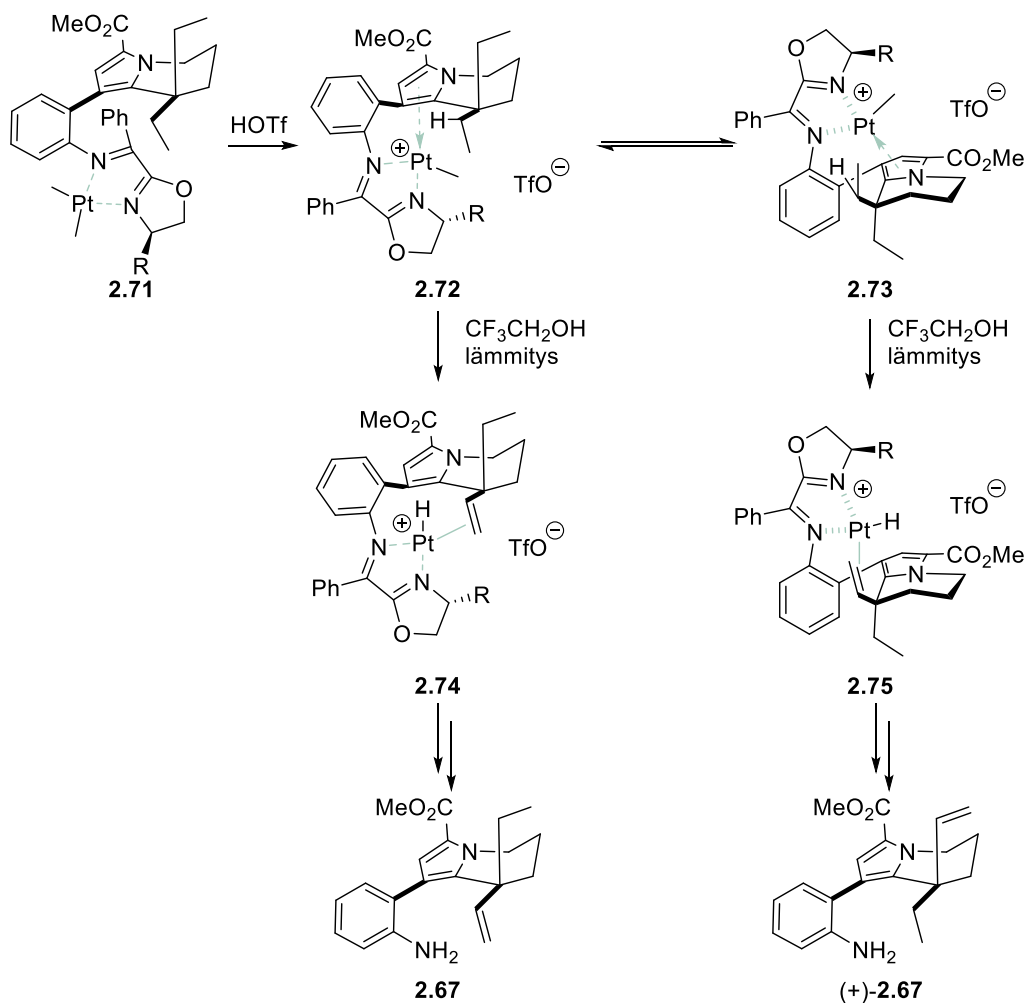
Kaavio 2.15. (–)-Ratsinilaamin (**2.64**) luonnonainesynteesissä käytetty makrolaktaamisaatio. R = Me tai H. (a) mahdollinen esteriryhmän hydrolysointi, (b) EDCI/HOBt/TEA tai HATU, 60–85 % kahden vaiheen yli.

Julkaistuista kaksi mielenkiintoisinta ja lyhintä kokonaissynteesiä (–)-ratsinilaamille (**2.64**) ovat Samesin tutkimusryhmän ja Voituriezin tutkimusryhmän synteesit. Samesin (–)-ratsinilaamin kokonaissynteesissä^{34,35} makrolaktaamisaatio ja karbonylaatio tapahtuivat yhdessä vaiheessa alkeenin **2.67** katalyyttisen karbonylaation kautta (kaavio 2.16). Karbonylaatioprekursori **2.67** saatiin alkaanista **2.68** asymmetrisellä C–H-sidoksen aktivoinnilla, ja **2.68** puolestaan valmistettiin *o*-nitrosinnamylibromidista (**2.69**) ja imiinistä **2.70** pyrrolin synteesillä.



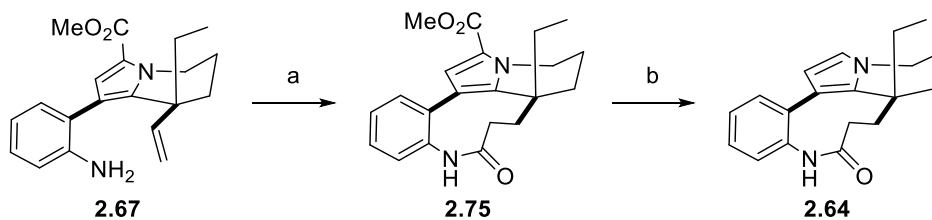
Kaavio 2.16. Samesin (–)-ratsinilaamin (**2.64**) retrosynteesi.^{34,35}

Asymmetrisen C–H-sidoksen aktivointi on esitetty kaaviossa 2.17. Reaktio toimi sitä selektiivisemmin, mitä suurempi yhdisteen **2.71** R-ryhmä oli, sillä se vaikutti välituotteiden **2.72** ja **2.73** keskinäiseen määrään. Korkein tuotteiden **2.67** ja **2.74** välinen diastereoselektiivisyys >20:1 saatiin, kun R = *t*-Bu, mutta tätä tuotetta ei kuitenkaan saatu puhdistettua. Korkein puhdistetun tuotteen diastereoselektiivisyys 7.5:1 saatiin, kun R = *c*-Hex. Reaktio toimi selektiivisimmin 60 °C lämpötilassa; tätä korkeammissa lämpötiloissa diastereoselektiivisyys laski, vaikka saanto nousikin.



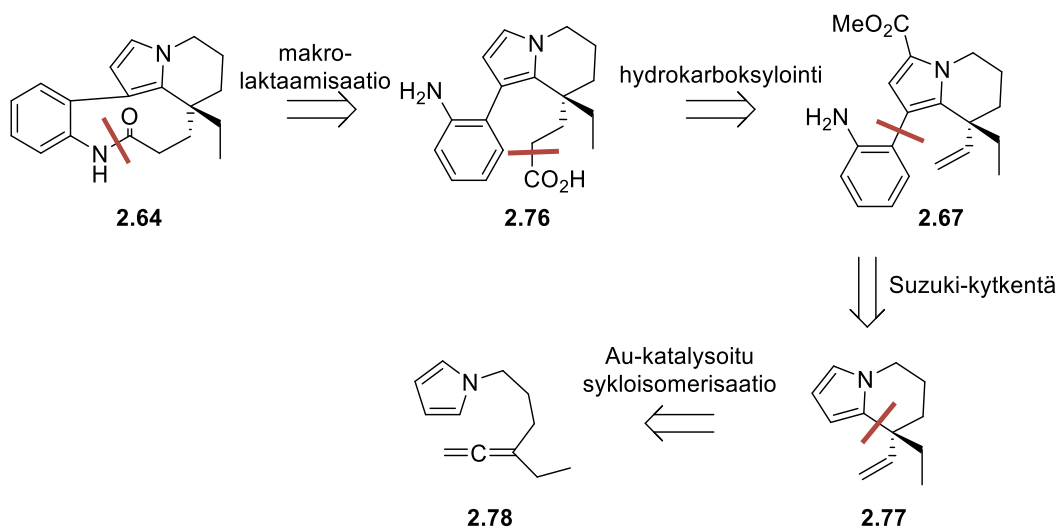
Kaavio 2.17. Samesin käyttämä Pt-katalysoitu stereoselektiivinen C–H-sidoksen aktivointi. R = Ph, *i*Pr, *c*Hex tai *t*-Bu, joista paras stereoselektiivisyys saatiin sykloheksaanilla.³⁵

Synteesin viimeisissä vaiheissa muodostettiin makrolaktaami **2.75** amiinista **2.67** yhdellä vaiheella: lähtöaineelle tehtiin yhden hiilen homologointi, josta syntynyt karboksyylihappo reagoi edelleen aminoryhmän kanssa, jolloin muodostui makrolaktaami **2.75** (kaavio 2.18). Tämän jälkeen poistettiin tuotteen **2.75** metyyliesteri-suojaryhmä natriumhydroksidilla, ja saatiin lopputuotteena (–)-ratsinilaami (**2.64**). Vaikka katalyyttinen karbonylaatio eteni suhteellisen hyvällä saannolla (58 %), se vaati suuren paineen, lämpötilan ja myrkyllisen CO-kaasun käytön, minkä lisäksi myös reaktioaika oli neljä vuorokautta.



Kaavio 2.18. Makrolaktaamin muodostus alkeenin **2.67** katalyyttisen karbonylaation kautta, sekä metyyliesterisuojarahmien poisto (–)-ratsinilaamin (**2.64**) kokonaissynteesissä. Reagenssit ja olosuhteet: (a) 10 % Pd-C (5 mol-%), dppb, HCOOH, DME, CO (10 atm), 150 °C, 58 %; (b) NaOH (aq), MeOH, jonka jälkeen HCl (aq), 50 °C, 90 %.³⁵

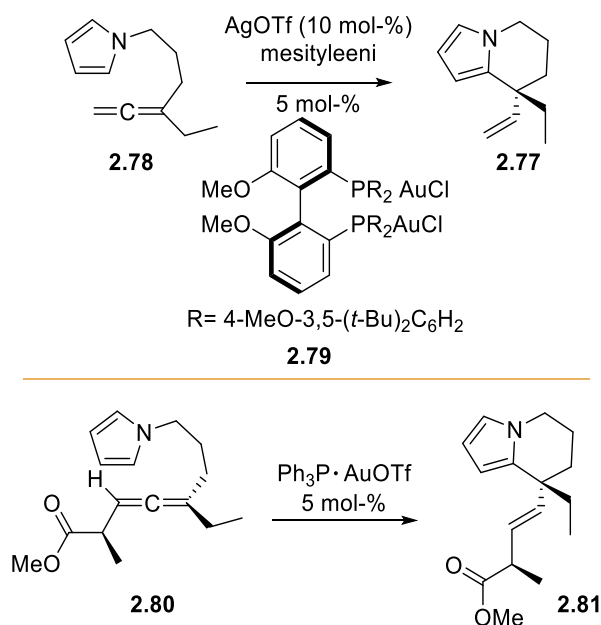
Vuonna 2017 Voiturezin ryhmä julkaisi³¹ (–)-ratsinilaamille (**2.64**) lyhyen ja enantioselektiivisen kokonaissynteesin, jossa oli vain 9 vaihetta ja jonka kokonaissaanto oli 20 % (kaavio 2.19). Tässä kokonaissynteesissä syklistaatioreaktiona käytettiin makrolaktaamisaatiota. Makrolaktaamisaatioprekursori **2.76** saatiin alkeenin **2.67** hydrokarboksyloinnilla. Alkeeni **2.67** taas saatiin alleenipyrrolista **2.78** Au-katalysoidun sykloisomerisaation ja Suzuki-kytkentän kautta.



Kaavio 2.19. Voiturezin (–)-ratsinilaamin (**2.64**) retrosynteesi.³¹

Ryhmän kehittämä, enantioselektiivinen alleenin **2.78** sykloisomerisaatio eteni hyvällä 89 %:n saannolla ja 85 %:n *ee*:llä tuottaen tetrahydroindolitsiinia **2.77** (kaavio 2.20). Myös Nelsonin tutkimusryhmä käytti (–)-ratsinilaamin kokonaissynteesissä³³ samantyyppistä reaktiota enantiorikastetulle alleenille **2.80**.

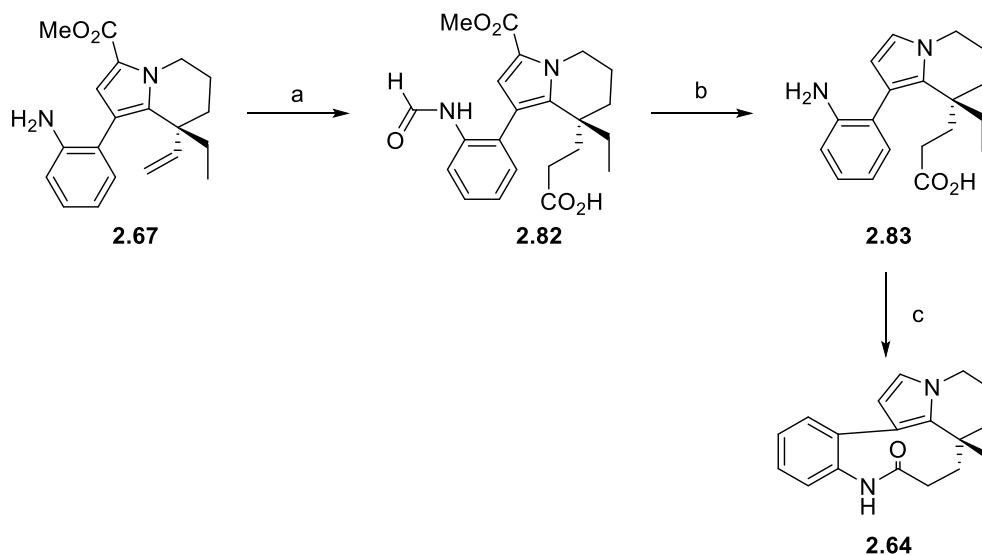
Liun reaktiossa lähtöaine **2.80** sisälsi valmiiksi stereogeenisen keskuksen, jonka ansiosta sykloisomeraatio tuotti diastereoselektiivisesti tuotetta **2.81** ilman kiraalista katalyyttiä.



Kaavio 2.20. Voituriezin alleenin **2.78** Au-katalysoitu stereoselektiivinen sykloisomerisaatio³¹ ja Nelsonin enantiorikastetun alleenin **2.80** Au-katalysoitu diastereoselektiivinen sykloisomerisaatio³³.

Kokonaissynteesin loppusekvenssissä alkeelle **2.67** käytettiin Samesin käyttämän CO-kaasu-hydrokarboksylaation sijaan Suhin kehittämää käyttäjäystävällisempää karboksylaatiomenetelmää (kaavio 2.21). Reagensseina käytettiin stoikiometristä määrää muurahaishappoa ja fenyyliformiaattia sekä katalyyttistä määrää [Pd(OAc)₂/dppf]:a (dppf = 1,1'-ferroseenidiyyli-bis(difenyylifosfiini)) tolueenissa. Tällä menetelmällä sekä hydrokarboksyloitiin alkeelle **2.67** vinyyliryhmä että muodostettiin amiinista formamiini, ja saatiin tuote **2.82**. Tämän tuotteen pyrrolin metyyliesteri-suojaryhmän sekä formamidin poiston jälkeen saatiin makrolaktaamisaatioprekursori **2.83**. Makrolaktaamisaatio eteni standardiolosuhteissa (EDCI, HOBt, TEA) lopputuotteeseen (–)-ratsinilaamiin (**2.64**) 45 % saannolla kahden vaiheen yli, ja kokonaissynteesin kokonaissaanto oli 20 %. Voituriezin synteesissä aniliinista **2.67** makrolaktaamiin **2.64** käytettiin kolme vaihetta. Verrattuna edelle esiteltyyn Samesin ryhmän synteesiin vaihteita oli

yksi enemmän, ja saanto oli kokonaisuutena hiukan heikompi (43 % vs 52 %). Voituriezin strategia oli kuitenkin käyttäjäystävällisempi, sillä siinä ei käytetty CO-kaasua, sekä ajallisesti nopeampi toteuttaa. Tämä osoittaa, ettei synteesin vaiheiden määrä ole ainoa ratkaiseva asia synteesistrategiaa arvioidessa.



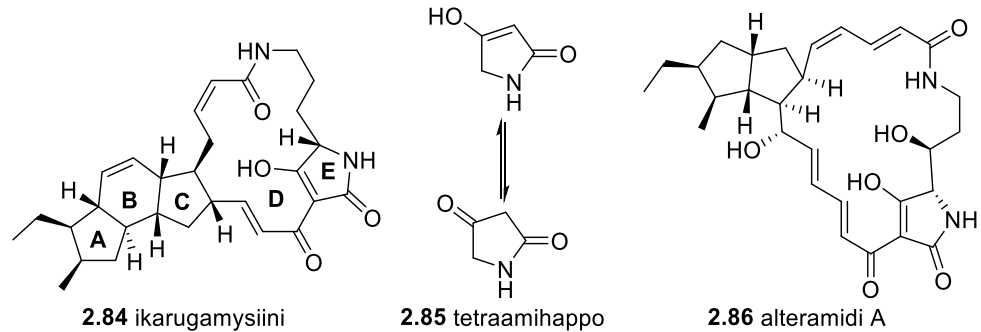
Kaavio 2.21. Voituriezin kokonaissynteesin loppusekvenssi. Reagenssit ja olosuhteet: (a) Pd(OAc)₂ (5 mol-%), dppf (20 mol-%), HCO₂H, HCO₂Ph, tolueni, 90 ° C, 95 %; (b) (i) NaOH, sitten HCl, (ii) KOH, MeOH, 50 ° C; (c) EDCI, HOBT, TEA, DCM, 45 %.³¹

2.2 11-jäsenisten ja sitä suurempien renkaiden makrolaktaamisaatio

2.2.1 Ikarugamysiini

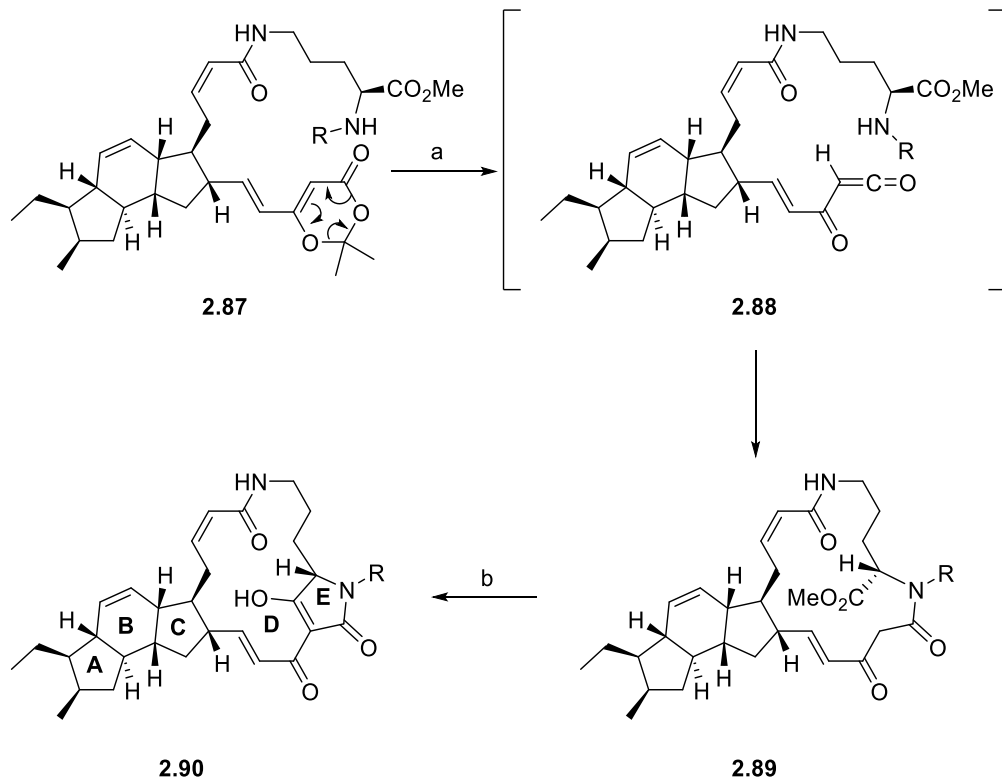
Ikarugamysiini (**2.84**) on *Streptomyces* sp.- bakteerista vuonna 1972 eristetty³⁶ makrolaktaami, joka kuuluu polysyklisten tetramaattimakrolaktaamien (PTM) ryhmään. PTM:ien rakenteesta löytyy tetraamihapon **2.85** johdannainen (kaavio 2.22), ja suurimmalla osalla niistä on todettu olevan antibakteerisia ja antifungaalisia (eli sienten kasvua hidastavia) ominaisuuksia. Ikarugamysiini oli ensimmäisenä eristetty PTM, ja sillä on havaittu olevan antileukemisia³⁷ ja anti-

inflammatorisia³⁸ vaikutuksia. Tämän lisäksi sen on myös todettu vaikuttavan solujen endosytoottisiin prosesseihin^{39,40,41,42} eli solun ulkopuolisten aineiden aktiiviseen sisäänottoon.



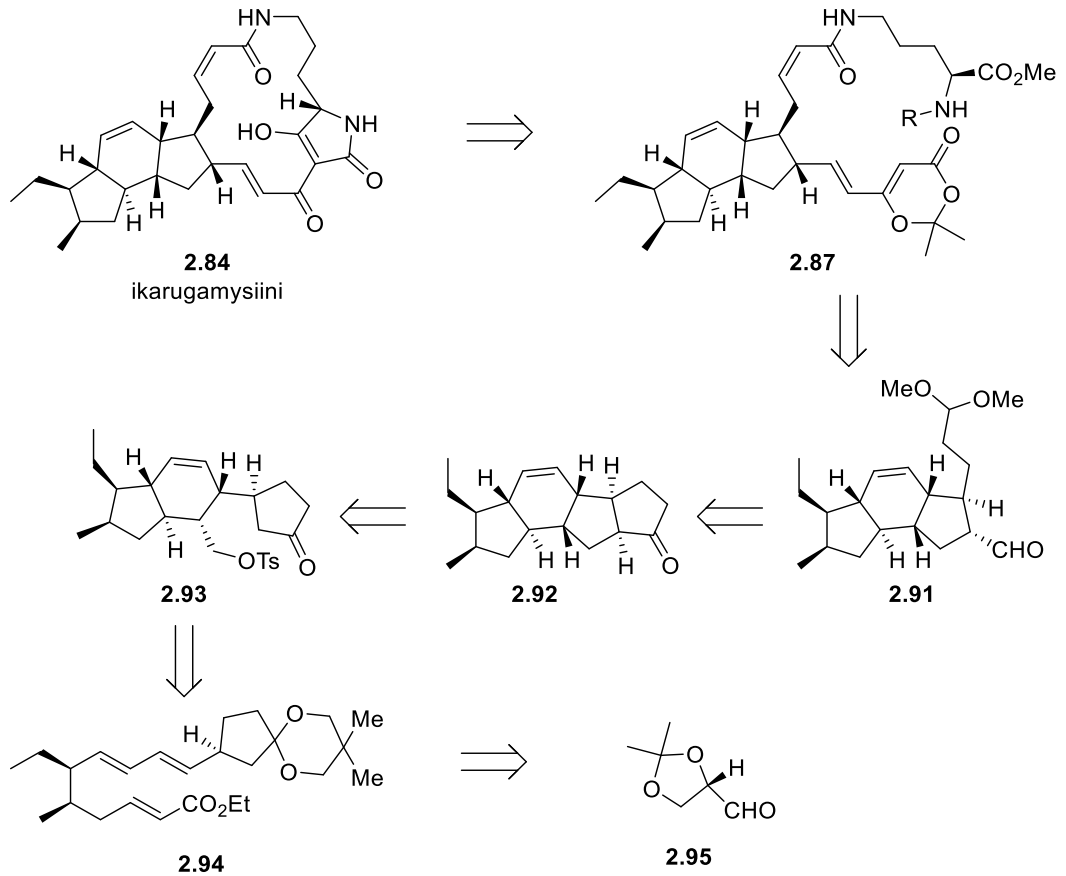
Kaavio 2.22. Kaksi PTM:a, ikarugamysiini (**2.84**) ja alteramidi A (**2.85**), sekä tetraamihappo (**2.86**).

Ikarugamysiinille on julkaistu kaksi kokonaissynteesiä^{43–45}, yksi formaali kokonaissynteesi⁴⁶, sekä yksi biokatalysoitu synteesi⁴⁷. Molempien kokonaissynteesien avainreaktio on tetraamihapon muodostus makrolaktaamisatiionin kautta (kaavio 2.23). Makrosyklisaatioprekursorissa **2.87** oleva dioksinoni hajoaa lämmittämällä hyvin reaktiiviseksi asyyliketeeniksi **2.88**, joka reagoi edelleen intramolekulaarisesti muodostaen makrolaktaamin **2.89**. Tuotteen **2.90** tetraamihapporengas E muodostettiin vielä tämän jälkeen Lacey–Dieckmann-syklisaatiolla.⁴⁸



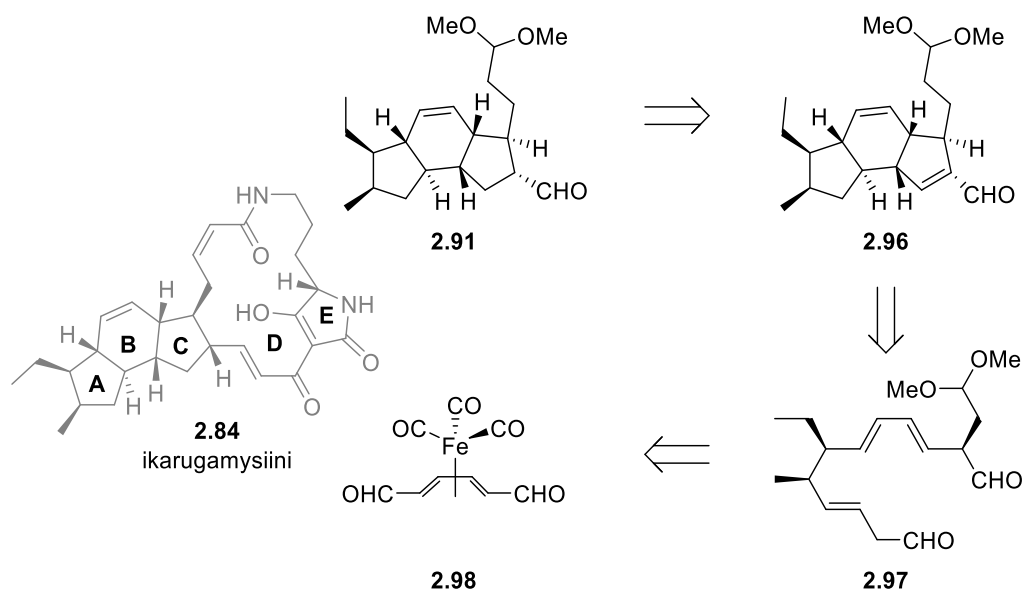
Kaavio 2.23. Boeckmanin ikarugamysiinin kokonaissynteesissä käyttämä makrolaktaamisaatioreaktio. Dioksinoni yhdisteestä **2.87** hajoaa lämmittäessä asyyliketeeniksi **2.88**, jonka reagoidessa intramolekulaarisesti muodostuu makrolaktaami **2.89**. Tämän yhdisteen Lacey–Dieckman-syklisaatiolla saadaan tetraamihapporenkkaan E sisältävä makrolaktaami **2.90**. R = 2,4-dimetoksibentsyyli. Reagenssit ja olosuhteet: (a) tolueni, 105 °C, 8-10 h, 77 %; (b) t-BuOK (200 mol-%), 0 °C, 15 min, 75 %.⁴³

Kaikki ikarugamysiinin kokonaissynteesit ovat varsin pitkiä ja monimutkaisia. Boeckmanin tutkimusryhmä julkaisi sille ensimmäisen kokonaissynteesin vuonna 1989⁴³ (kaavio 2.24). Synteesissä rakennettiin ensin tetrasyklinen välivaihe **2.92** trieenin **2.94** molekyyllinsisäisen Diels–Alder-reaktion kautta. Kokonaissynteesiä varten kehitettiin myös aikaisemmin (kaavio 2.23) esitelty menetelmä asyyliketeenin **2.87** kautta tapahtuvalle makrolaktaamisaatiolle.



Kaavio 2.24. Boeckmanin retrosynteesi ikarugamysiinille (2.84).⁴³

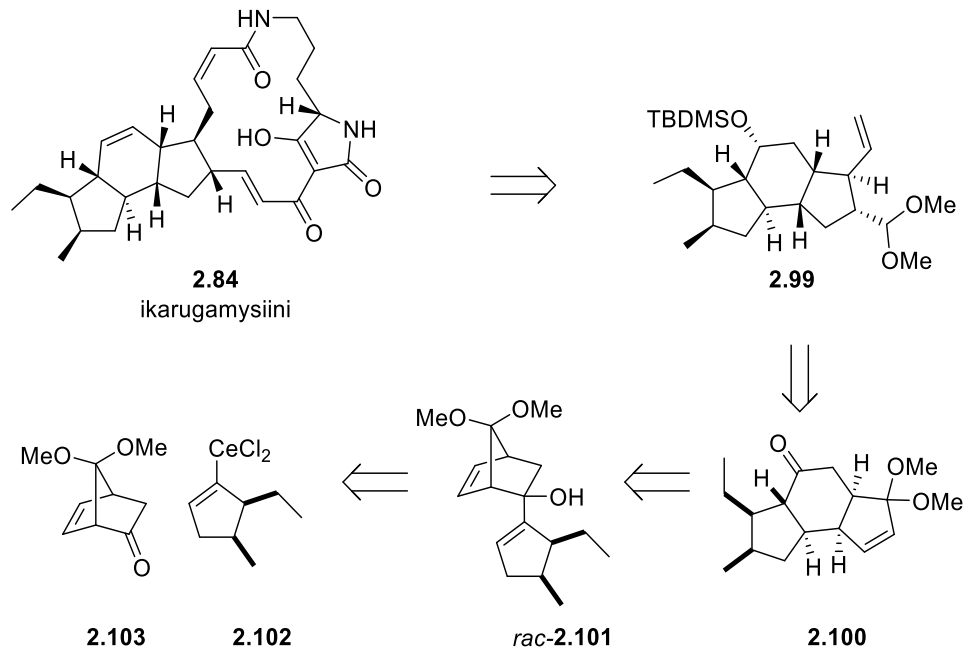
Roush ja Wada kehittivät⁴⁶ vaihtoehdoisen menetelmän Boeckmanin synteessin välivaiheen **2.91** valmistamiseksi. Tässä välivaiheen **2.91** synteessissä oli 2 vaihetta vähemmän kuin alkuperäisessä, ja myös tässä lähestymistavassa trisykklirungon rakentamisen avainvaihe oli trieenin **2.97** Diels–Alder-reaktio (kaavio 2.25). Tässä synteessissä lähtöaineena olleen rautatrikarbonyylikompleksin **2.98** stereokemia ohjasi myös tuotteen stereokemiaa.



Kaavio 2.25. Roushin formaali kokonaissynteesi ikarugamysiinille (**2.84**).⁴⁶

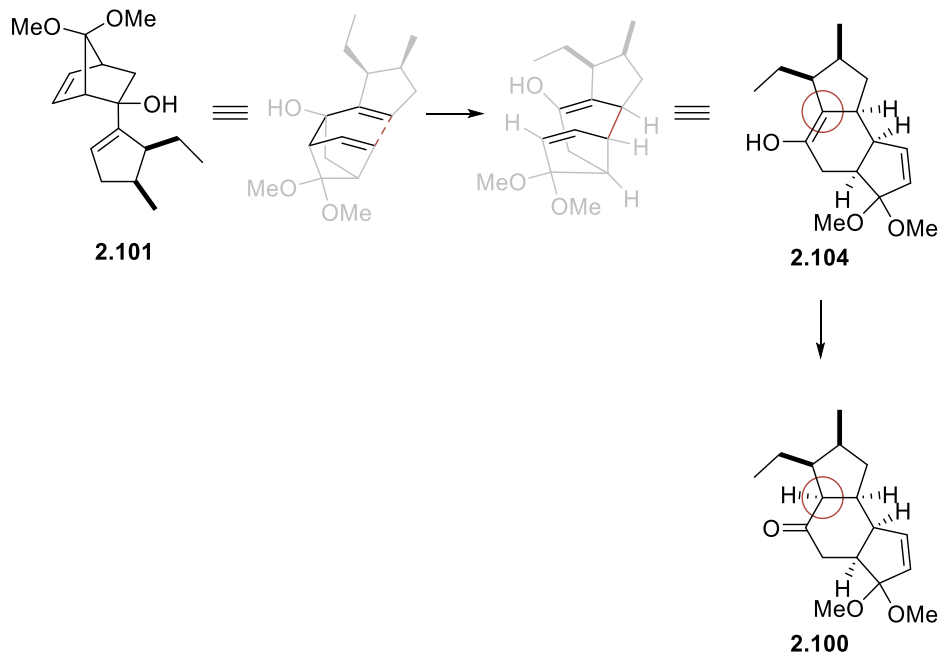
Formaalissa kokonaissynteesissä valmistettiin Boeckmanin käyttämää⁴³ A-, B-, ja C-renkaat sisältävää välituotetta **2.91**.

Myös Paqueten tutkimusryhmä julkaisi⁴⁴ kokonaissynteesin ikarugamysiinille (**2.84**) jo vuonna 1989 (kaavio 2.26). Tämä synteesireitti on tähän mennessä julkaistuista lyhyin, 27-vaiheinen, kun Boeckmanin kokonaissynteesissä oli 32 vaihetta. Reitti lähti liikkeelle organoseriumyhdisteen **2.102** additiosta ketoniin **2.103**, minkä jälkeen trisyklinen välivaihe **2.100** muodostettiin välituotteen **2.101** oksi-Cope-toisiintumisreaktiolla.



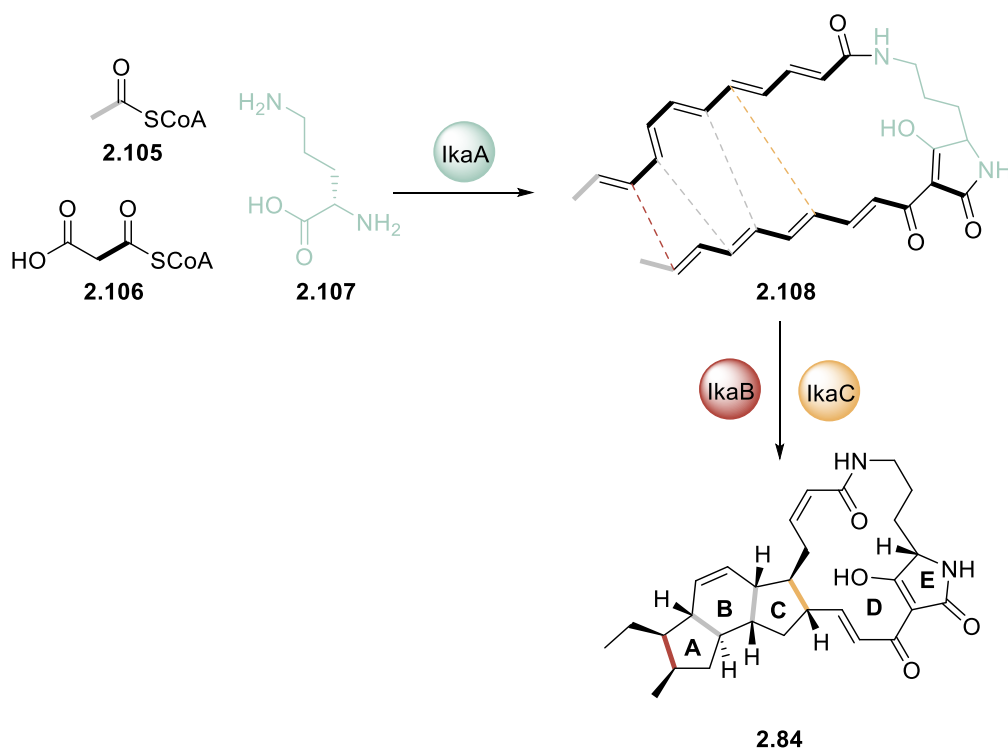
Kaavio 2.26. Paquetten ikarugamysiinin (**2.84**) kokonaissynteesi.⁴⁴

Kokonaissynteesissä yhdisteelle **2.101** käytetyn oksi-Cope-toisiintumisen (kaavio 2.27) pakotettu venemuodon siirtymätila ohjasi tuotteen **2.104** stereokemiaa. Enolin **2.104** tautomerisoituessa ketoniksi **2.105** syntyi molekyyliin uusi stereogeeninen keskus. Tämän sp^3 -hiilen stereokemia määräytyi tautomerisoitumisen kineettisellä kontrollilla protonin hyökätessä enoliin vähemmän steerisesti estyneeltä puolelta.



Kaavio 2.27. Dieenin **2.101** oksi-Cope-reaktio Paqueten kokonaissynteesissä. Oksi-Cope-reaktion tuote **2.104** tautomerisoitui ketoniksi **2.100**, jolloin syntyneen stereogeenisen keskuksen stereokemia määräytyi kineettisen kontrollin kautta.⁴⁴

Ikarugamysiiniä (**2.84**) on syntetisoitu myös biokatalyyysin avulla.⁴⁷ Tässä reaktiossa onnistuttiin saamaan lopputuotetta kolmen lähtöaineen **2.105**, **2.106** ja **2.107** yhden astian (one pot) synteesillä, jossa käytettiin katalyytteinä kolmea eri entsyymiä (kaavio 2.28).

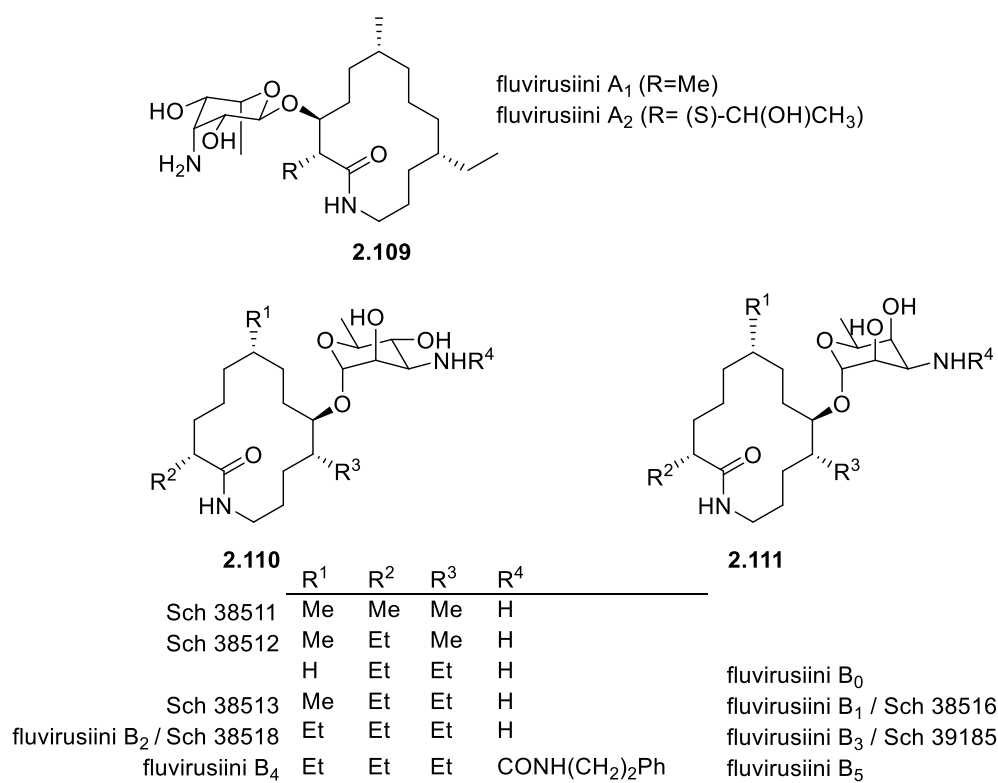


Kaavio 2.28. Ikarugamysiinin (**2.82**) yhden astian (one pot) biokatalysoitu synteesi. Lähtöaineet **2.105**, **2.106** ja **2.107** muodostivat ikarugamysiinin rungon **2.108** IkaA-entsyymin katalysoimana, minkä jälkeen IkaB- ja IkaC-entsyymit katalysoivat A- ja C-renkaiden muodostumisen. B- rengas muodostui Diels–Alder-reaktiolla.⁴⁷

Biosynteesissä muodostettiin ensin molekyylin runko ja tetraamihapporengas E **2.108** entsyymin IkaA katalysoimana, minkä jälkeen reduktasit IkaB ja IkaC katalysoivat tuotteen **2.84** uloimman viisirenkaan A sekä sisimmän karbosyklin C muodostumisen. Keskimäinen rengas B todennäköisesti muodostuu ei-entsyymaattisella Diels–Alder-reaktiolla. Ikarugamysiini (**2.84**) saatiin synteesistä lopputuotteena 9,0 % saannolla. Ottaen huomioon molekyylin koon ja haastavuuden, biokatalyyttinen yhden astian (one pot) synteesi on erittäin lyhyt ja yksinkertainen. Synteesi vaatii kuitenkin todennäköisesti vain tähän reaktioon toimivia entsyymejä, mikä tekee siitä hyvin spesifin, hankalasti jatkojalostettavan ja kokonaisuutena (kun myös entsyymien valmistus otetaan mukaan) aikaa vievän.

2.2.2 Fluvirusiinit ja fluvirusiniinit

Fluvirusiinit ovat ryhmä 14-renkaisia makrolaktaameja (kuva 2.6). Kaksi eri tutkimusryhmää eristi fluvirusiineja aktinobakteereista melkein samanaikaisesti: ryhmä Schering-Plough:lta nimesi makrolaktaamit koodeilla Sch 38511–38513 ja Sch 38518⁴⁹, kun taas ryhmä Bristol–Myers Squibb:iltä antoi molekyyliperheelle nimen fluvirusiini, ja eristi ja karakterisoi fluvirusiinit A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, B₄ ja B₅⁵⁰. Molekyyleillä havaittiin olevan sekä antifungaalisia⁴⁹ että nimensä mukaisesti influenssavirus A:n toimintaa inhiboivia⁵⁰ ominaisuuksia.

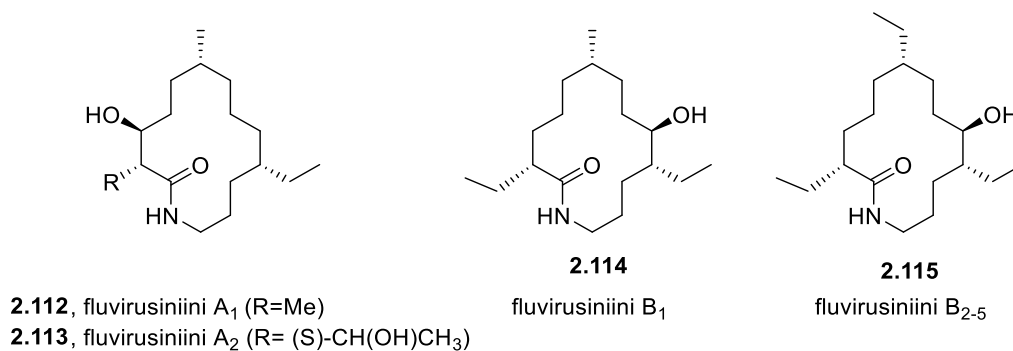


Kuva 2.6. Eri fluvirusiineja.

Fluvirusiniinit ovat fluvirusiinien aglykoneja eli yhdisteitä, joissa on kuusirenkaisen aminosokeriosan tilalla vain hydroksyyliiryhmä (kuva 2.7). Myös näiden yhdisteiden on havaittu inhiboivan influenssa A-viruksen toimintaa.⁵⁰

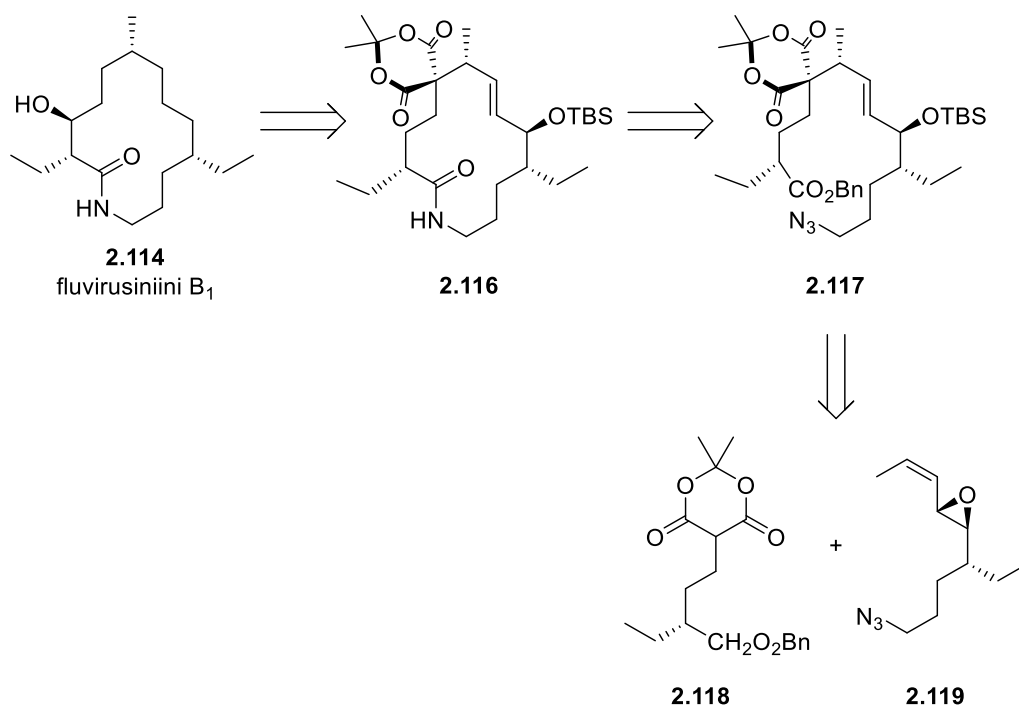
Vain yhden fluvirusiinin, fluvirusiini B₁:n, kokonaissynteesi on toistaiseksi julkaistu.⁵¹ Fluvirusiineista sen sijaan kokonaissynteesi on julkaistu fluvirusiinien A₁, A₂, B₀, B₁, B₂–B₅ aglykoneille. Suurimmassa osassa näistä makrosyklisaatio on

tehty renkaansulkumetateesin (RCM) avulla^{51–55}, ja Suhin ryhmän julkaisussa 14-renkainen makrolaktaami muodostettiin 10-renkaisesta makrolaktaamista amidienolaatti-indusoidun atsa–Claisen–toisiintumisen kautta.⁵⁶ Näitä kokonaissynteesejä käsitellään tarkemmin myöhemmissä kappaleissa, ja tässä keskitytään fluvirusiini A₁:n (**2.112**) ja fluvirusiini B₁:n (**2.113**) kokonaissynteeseihin, joissa renkaan sulkemiseen on käytetty makrolaktaamisaatiota.



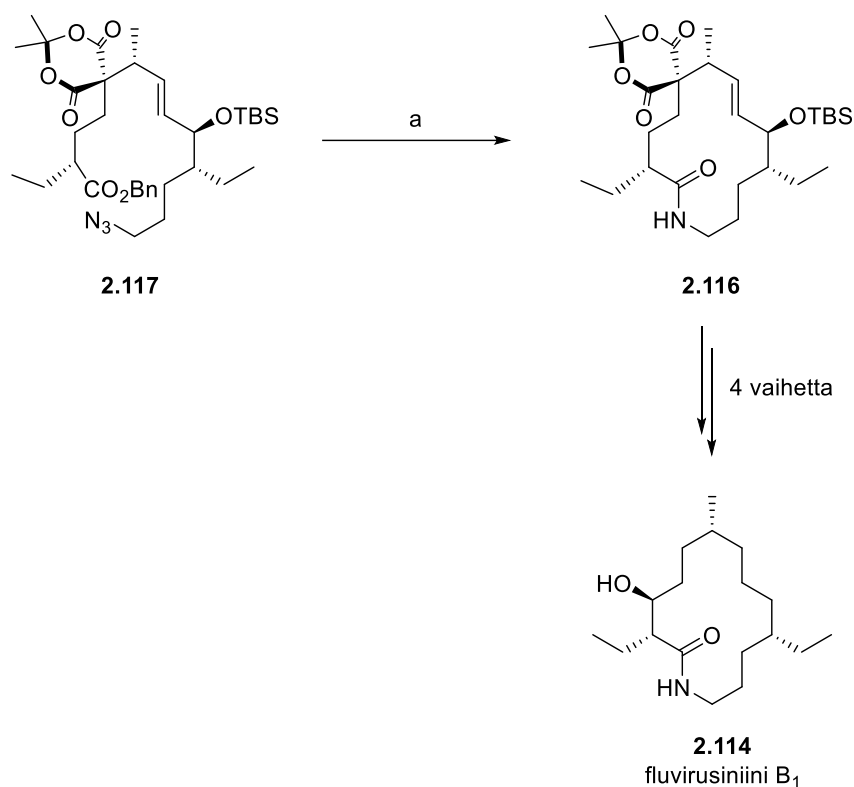
Kuva 2.7. Eri fluvirusiineja eli fluvirusiinin aglykoneja.

Ensimmäinen fluvirusiinin kokonaissynteesi, jossa rengas muodostettiin makrolaktaamisaatiolla, oli Trostin tutkimusryhmän luonnonainesynteesi fluvirusiini B₁:lle (**2.114**) vuonna 1997.⁵⁷ (kaavio 2.29). Kokonaissynteesin avainreaktioihin kuului kahden stereogeenisen keskuksen valmistaminen Meldrumin hapon **2.118** palladiumkatalysoidulla nukleofiilisellä additiolla alkenyyliiepoksidiin **2.119**, sekä yhdisteen **2.117** makrolaktaamisaatio.



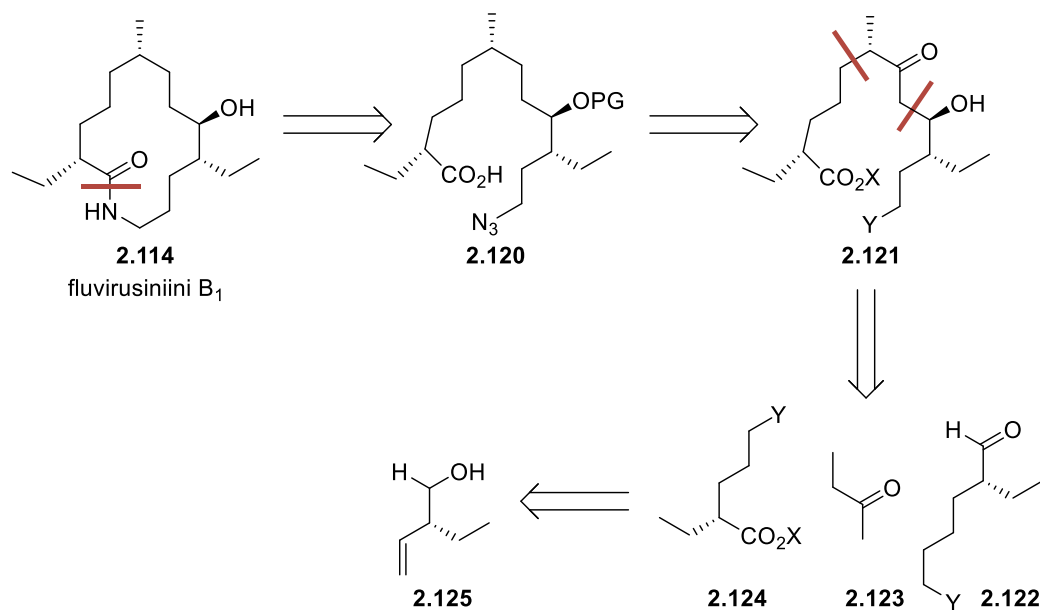
Kaavio 2.29. Trostin retrosynteesi fluvirusiniini B₁:lle (2.114).⁵⁷

Makrolaktaamisaatio sekä bentsyyliesteri- ja atsidiryhmien hydrogenolyysi tehtiin eristämättä välituotetta (kaavio 2.30). Ensin hydrogenolysoitiin atside **2.117** ammoniumformiaatin ja Pd/C:n avulla. Myös kaksoissidos pyrittiin pelkistämään samalla reaktiolla, mutta sekä hydrogenolyysin että pelkistyksen aiheuttavia olosuhteita ei kyetty löytämään. Varsinainen makrolaktaamisaatioreaktio osoittautui haastavaksi (esimerkiksi Yamaguchin reagenssi 2,4,6-triklooribentsoyylidikloridi ei toiminut), mutta lopulta bromitripyrrolidinofosfoniumheksafluorifosfaatti (pyBroP) tuotti halutun makrolaktaamin **2.116**. Dekarbonylaation, suojaryhmän poiston ja kaksoissidoksen pelkistyksen jälkeen saatiin valmistettua fluvirusiniini B₁ (**2.114**).



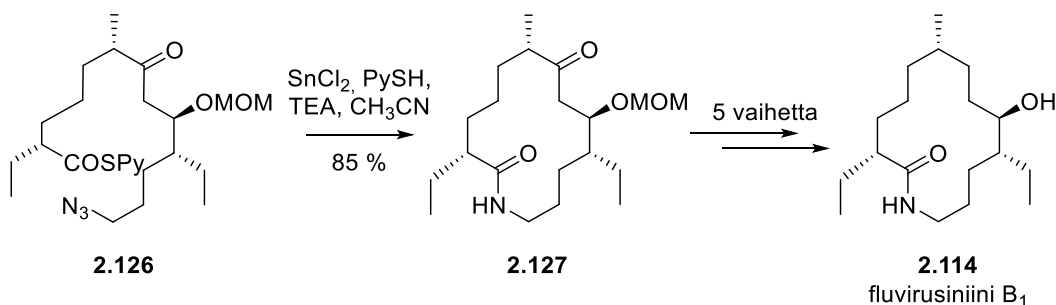
Kaavio 2.30. Trostin fluvirusiini B₁:n (**2.114**) synteessin makrolaktaamisaatiiovaihe, jossa ensin hydrogenolysoitiin atsidi, minkä jälkeen makrolaktaamisaatioon käytettiin pyBroP:a. Reagenssit ja olosuhteet: (a) (i)Pd/C, HCO₂NH₄, 4 kbar; (ii) pyBroP, *i*-Pr₂NEt, DMAP (42 %).⁵⁷

Kaksi vuotta myöhemmin, 1999, Vilarrasa ja Urpí julkaisivat⁵⁸ toisen makrolaktaamisaatiota sykliisaatiomenetelmänä käyttävän synteesisireitin fluvirusiini B₁:lle (**2.114**). Tässä synteesisstrategiassa (kaavio 2.31) makrolaktaamisaatioprekursori **2.120** jaettiin kahteen synteettisesti saman tyyppiseen länsi- ja itäosaan **2.124** ja **2.122** sekä 2-butanoniin (**2.123**). **2.124** ja **2.122** ovat edelleen valmistettavissa samasta prekursorista **2.125**. Synteessissä käytettiin paljon suojaryhmiä, hapetuasteen muutoksia sekä karbonyyliryhmien poistamista. Tämä teki synteessistä varsin pitkän ja monimutkaisen, huolimatta länsi- ja itäosien **2.124** ja **2.122** rakentamisesta yhteisestä lähtöaineesta **2.125**.



Kaavio 2.31. Vilarrasan ja Urpín fluvirusiniini B₁:n (**2.114**) retrosynteesi.⁵⁸

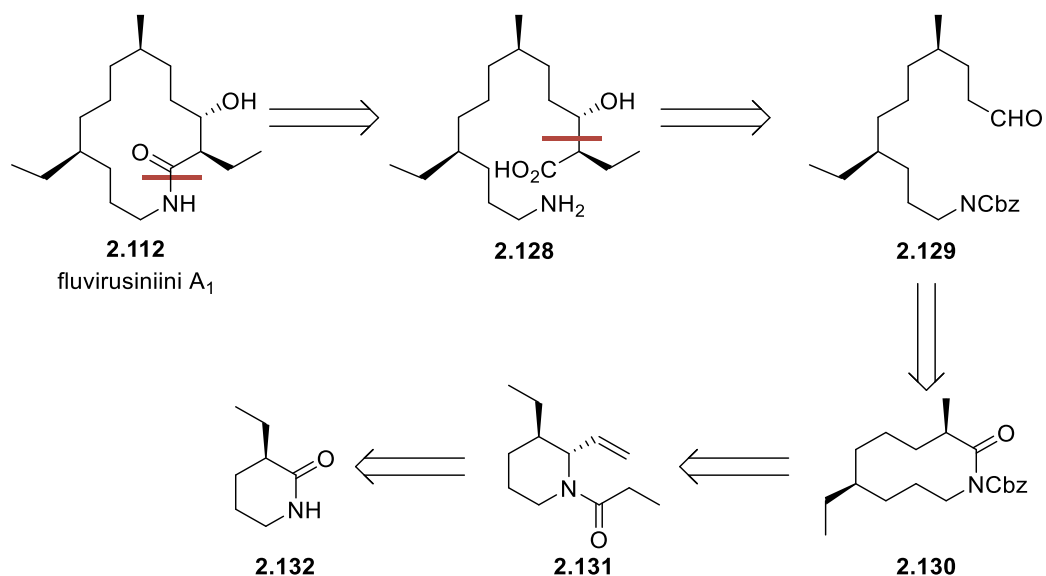
Makrolaktaamisaatioreaktiossa (kaavio 2.32) lisättiin lähtöaine **2.126** hitaasti, kuuden tunnin aikana, refluksoituvaan asetonitriiliin, ja reagensseina käytettiin SnCl₂:a (2000 mol-%), TEA:a, (8000 mol-%) ja 2-tiopyridiiniä (8000 mol-%). Reaktiosta saatiin makrolaktaamia **2.127** 85 % saannolla. Tässä reaktiossa samalla sekä pelkistettiin yhdisteen **2.126** atsidiryhmä että suoritettiin tästä syntyneen amiinin ja karbonyylin makrolaktaamisaatio.



Kaavio 2.32. Vilarrasan ja Urpín **2.114**:n kokonaissynteesin makrolaktaamisaatioreaktio. Reaktiossa samalla sekä pelkistyi yhdisteen **2.126** atsidiryhmä että tapahtui sen makrolaktaamisaatio.⁵⁸

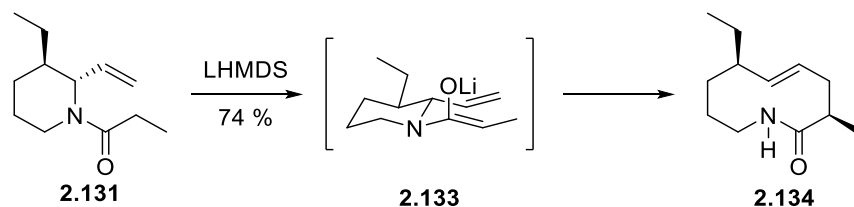
Suh julkaisi⁵⁹ vuonna 1999 ensimmäisen kokonaissynteesin fluvirusiini A:n ryhmästä, fluvirusiniini A₁:n (**2.112**) kokonaissynteesin (kaavio 2.33). Makrosyklisaatio tehtiin tässä synteesissä karboksyylihapon **2.128** makrolaktaamisaatiolla. Tämä yhdiste saatiin aldehydistä **2.129** Wittig-olefinaatiolla, ja aldehydi puolestaan makrolaktaamin **2.130** renkaan avaamisella.

Makrolaktaami **2.130** muokattiin 6-renkaisesta laktaamista **2.131** atsa–Claisen-reaktiolla.



Kaavio 2.33. Suhin fluvirusiniini A₁:n (**2.112**) retrosynteesi.⁵⁹

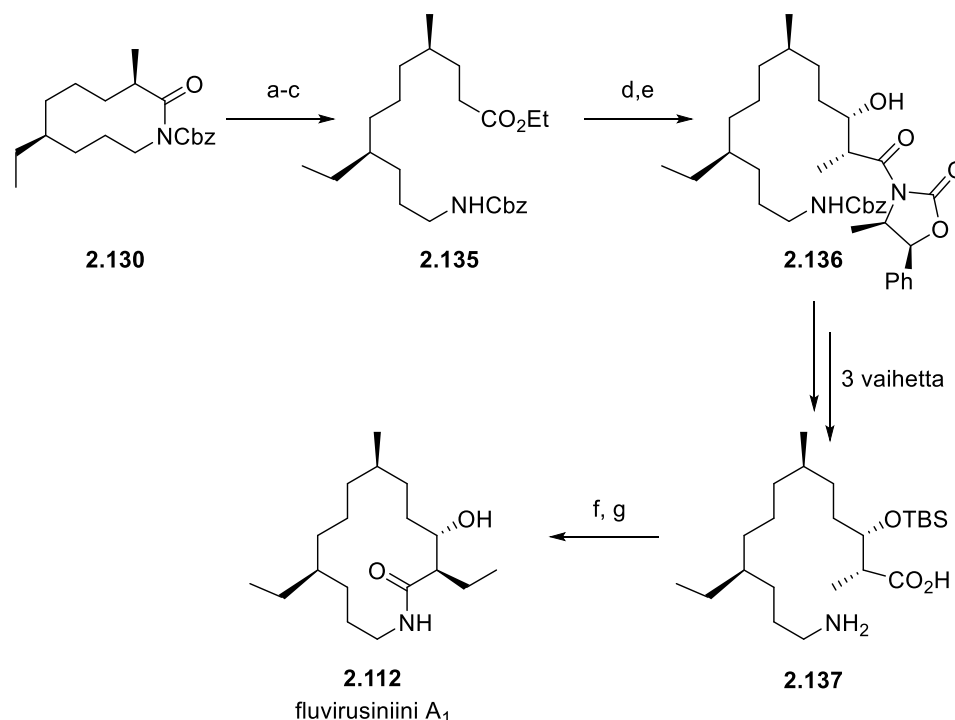
Suhin kokonaissynteesissä yksi stereogeenisistä keskuksista luotiin yhdisteen **2.131** atsa–Claisen-toisiintumisreaktiolla (kaavio 2.34). Myöhemmissä ryhmän julkaisemissa fluvirusiinien kokonaissynteesissä^{56,60} atsa–Claisen-reaktiot olivat vielä suuremmissa roolissa.



Kaavio 2.34. Suhin fluvirusiniini A₁:n kokonaissynteesissä käyttämä Atsa–Claisen-toisiintumisreaktio.⁵⁹

Atsa–Claisen-reaktiosta syntyneeseen makrolaktaami **2.134**:ään lisättiin Cbz-ryhmä ja kaksoissidos pelkistettiin, jolloin saatiin makrolaktaami **2.130**. Tämä avattiin hydrolyysireaktiolla, mistä syntyneen esterin **2.135** hiiliketjua pidennettiin Wittig-olefinaatiolla (kaavio 2.35). Tästä syntyneestä välituotteesta **2.136** saatiin makrolaktaamisaatioprekursori **2.137** kolmen vaiheen kautta. Yhdisteen **2.137** makrolaktaamisaatioon käytettiin pentafluorifenolia karbodi-imidin läsnä ollessa, sillä sen todettiin olevan paras menetelmä sekä saannon, että helppouden kannalta.

Kokonaissynteesin viimeisessä vaiheessa poistettiin TBS-suojaryhmä. Fluvirusiini A₁:n (**2.112**) saanto makrolaktaamisaatioreaktiosta ja suojaryhmän poistosta kahden vaiheen yli oli 62 %.

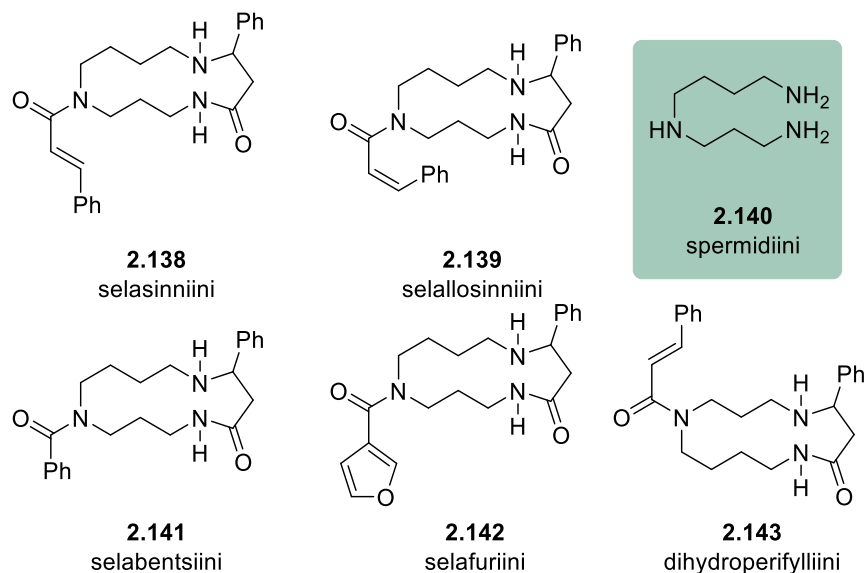


Kaavio 2.35. Suhin ryhmän fluvirusiini A₁:n (**2.112**) kokonaissynteesin viimeiset vaiheet. Reagenssit ja olosuhteet: a) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; b) Ph₃P=CHCO₂Et, CH₂Cl₂, saanto 70% kahden vaiheen yli; c) NaBH₄, CuCl, THF/MeOH, 0 °C, 95 %; d) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; e) (4*R*, 5*S*)-4-metyyli-5-fenyyl-3-propionyylioksatsolidinoni, Bu₂BOTf, TEA, CH₂Cl₂, -78 ° → 0 °C, 79 % kahden vaiheen yli; f) EDCI, C₆F₅OH, CH₂Cl₂; g) (*n*-Bu)₄N⁺F⁻, THF, 62 % kahden vaiheen yli.⁵⁹

2.2.3 Selasinniini

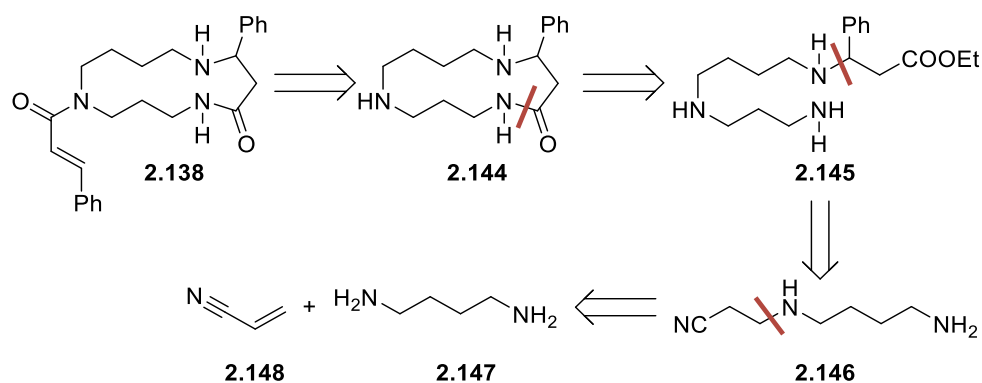
Selasinniini (**2.138**), selallosinniini (**2.139**), selabentsiini (**2.140**) ja selafuriini (**2.143**, kuva 2.8) ovat siitä erikoisia alkaloideja, että niitä on eristetty useasta eri *Celastraceae*-kasvisuvun kasvista.⁶¹⁻⁶³ Näiden molekyylien 13-renkaisen makrolaktaamirungon uskotaan olevan biosynteettisesti peräisin spermidiinistä (**2.140**). Spermidiinin epäsymmetrisyydestä johtuen siitä voi syntyä kahta erilaista

makrolaktaamia, ja selasinniin rakennesisomeeria dihydroperifylliiniä (**2.143**) onkin pystytty eristämään luonnosta.⁶⁴



Kuva 2.8. Selasinniini (**2.138**), selallosinniini (**2.139**), selabentsiini (**2.141**) ja selafuriini (**2.142**), sekä dihydroperifylliini (**2.143**) ja spermiidiini (**2.140**).

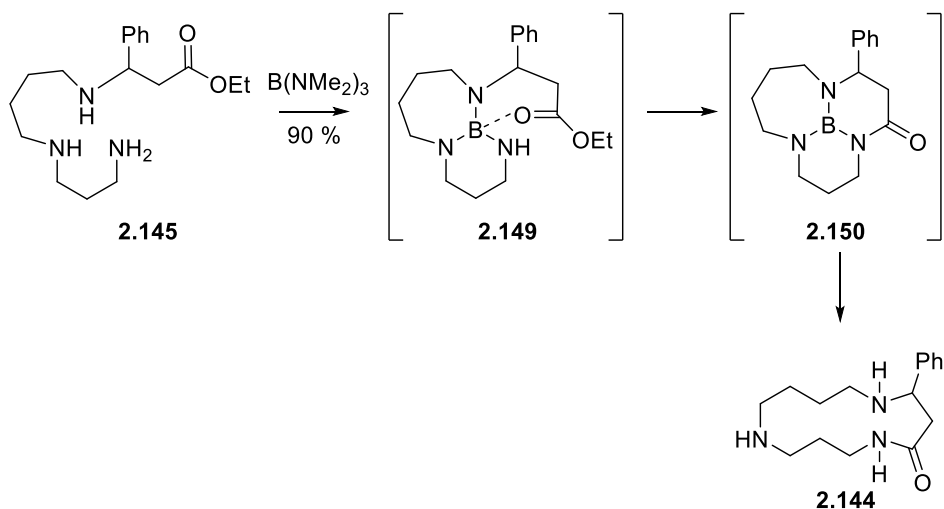
Yamamoto ja Maruoka julkaisivat⁶⁵ kokonaissynteesin selasinniinille (**2.138**) vuonna 1981. Tässä kokonaissynteesissä käytettiin syklisaatiomenetelmänä metallitemplaatin kautta etenevää makrolaktaamisaatiota (kaavio 2.36). 1,4-diaminobutaania (**2.147**) käytettiin selasinniinin hiilirungon pohjana, ja sen syanoetylaatiolla ja Michael-additiolla saatiin syklisaatioprekursori **2.145**. Viimeisenä makrolaktaamista **2.144** saatiin selektiivisellä asylaatiolla lopputuote selasinniini (**2.138**).



Kaavio 2.36. Yamamoton ja Maruokan retrosynteesi selasiniinille (**2.138**).⁶⁵

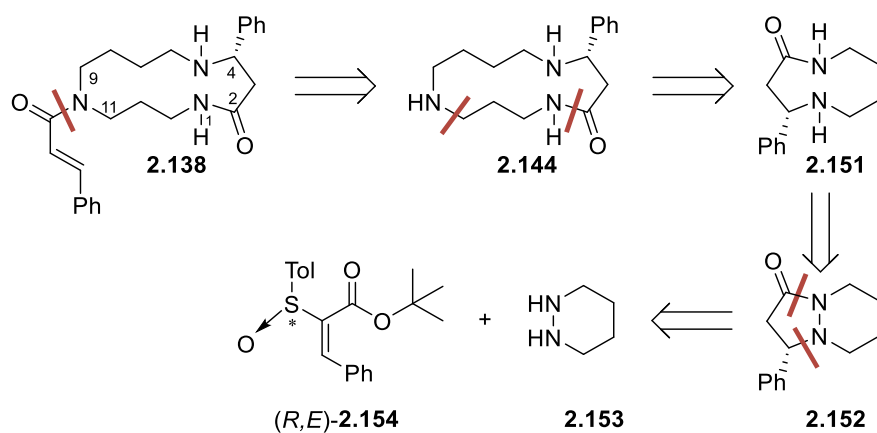
Yamamoton ja Maruokan kokonaissynteessissä yhdisteen **2.145** makrolaktaamisaatiota katalysoi tris-(dimetyyliamino)boraani (kaavio 2.37). Reaktio eteni välivaiheen **2.149** kautta, jossa booriatomi on sitoutunut prekursorin **2.145** kaikkiin kolmeen typpiin, ja reaktiosta saatiin makrolaktaamia **2.144** 90 %:n saannolla. Makrolaktaamisaation välivaihe **2.150** on onnistuttu eristämään, ja reaktio ei toiminut lähtöaineella, jossa oli vain ketjun päässä oleva amiiniryhmä. Tällä boorikatalysoidulla reaktiolla saatiin reagoimaan vain haluttu ketjun päässä oleva aminoryhmä, eikä pienempiä laktaamirenkaita syntynyt. Tämä laktaamisaatiotapa on selasiniinin (**2.138**) ja muiden saman rungon omaavien makrolaktaamien kokonaissynteessissä hyvin toimiva. Harmillisesti se ei kuitenkaan ole muokattavissa laajemmille yhdisteryhmille, joiden hiiliketjut eivät sisällä muita amiiniryhmiä sopivalla etäisyydellä. Eräissä aikaisemmin julkaistussa⁶⁶

selasinniinin synteesissä oli myös käytetty booriyhdistettä makrolaktaamisaatioon, tosin tris-(dimetyyliamino)boraanin sijasta käytettiin katekoliboraania.



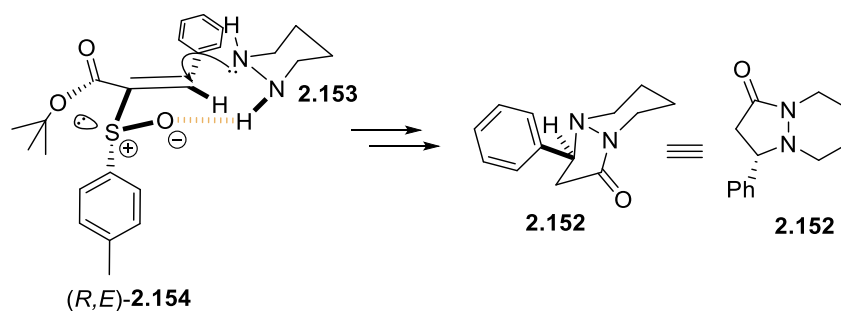
Kaavio 2.37. Booritemplaatin **2.150** kautta etenevä amiinin **2.145** makrolaktaamisaatio. Väli tuotetta **2.150** on myös pystytty eristämään reaktioseoksesta.⁶⁵

Tähän mennessä ainoan asymmetrisen synteesin (*S*)-selasinniinille (**2.138**) on julkaissut⁶⁷ Matsuyaman tutkimusryhmä. Tässä synteesissä makrolaktaamirenkaan **2.144** rakentamiseen käytettiin laktaamin **2.151** renkaan laajentamista transamidaatioreaktiolla (kaavio 2.38). C4-stereogeenisen keskuksen stereokemia taas saatiin kiraalisen lähtöaineen (*R,E*)-**2.154** kautta. Aikaisemmin selasinniinia oli syntetisoitu⁶⁸ myös raseemisesti käyttäen samaa transamidaatioreaktiota.



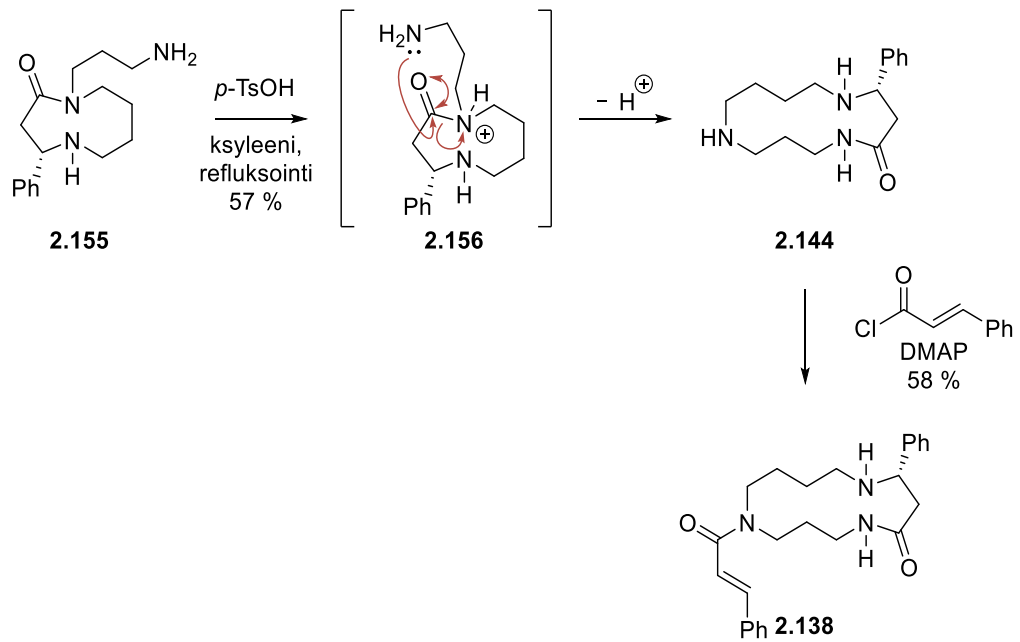
Kaavio 2.38. Retrosynteesi Matsuyaman (*S*)-selasinniinin (**2.138**) kokonaissynteesille.⁶⁷

Kaaviossa 2.39 on havainnollistettu stereokemian synty vinyylisulfoksidin (*R,E*)-**2.154** ja 1,2-diatsinaanin (**2.153**) reaktiossa. Kun reagenssit piirretään tasossa, jonka muodostavat kaksoissidos ja siinä oleva bentseenirengassubstituentti, kuvassa alaspäin ovat sekä *tert*-butyyli- että tolueniryhmät. Tällöin 1,2-diatsinaanin typpiatomi pääsee hyökkäämään kaksoissidokseen sen vähemmän sterisest estyneeltä puolelta (kaaviossa yläpuolelta).



Kaavio 2.39. Stereokemian synty vinyylisulfoksidin **2.154** ja 1,2-diatsinaanin (**2.153**) reaktiossa. Reaktio etenee diatsinaanin konjugaattiadditiosta syklisaatioon, minkä jälkeen *p*-tolyyylisulfinyyli-ryhmä pelkistettiin samarium(II):lla. Tuotteeksi tästä reaktiosekvenssistä saatiin bisyklinen yhdiste **2.152**.⁶⁷

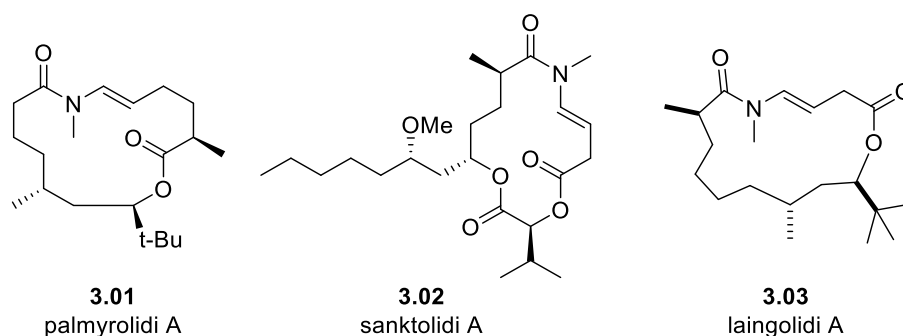
(*S*)-Selasinniinin makrolaktaamirunko muodostettiin amiinin **2.155** transamidaatioreaktiolla (kaavio 2.40). Happokatalysoidussa reaktiossa muodostui uusi amidisidos samalla kun vanha amidisidos katkesi. Reaktiosta saatiin keskinkertaisella (57 %) saannolla tuotetta **2.144**. Myös tämä makrolaktaamirenkaan muodostusstrategia on hyvin spesifi, ja toimii vain makrolaktaameille, joilla on vähintään yksi amiiniryhmä laktaamirenkaassa. Transamidaation tuotteesta **2.144** saatiin paikkaselektiivisellä asylaatiolla luonnonaine (*S*)-selasinniini **2.138**.



Kaavio 2.40. Makrolaktaamirenkaan **2.155** laajentaminen transamidaatioreaktiolla sekä amidin **2.144** regioselektiivinen asyloatio (*S*)-selasinniinin (**2.138**) kokonaissynteesissä.⁶⁷

3 ENAMIDI-MAKROLAKTAAMIEN SYKLISAATIOREAKTIOT

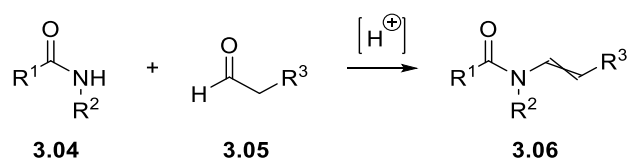
Enamidit ovat vinyylisiä amideja, joiden aminoryhmän α -hiili on muodostanut hiili–hiili kaksoissidoksen. Enamidi-makrolaktaameista esimerkkejä ovat palmyrolidi A (**3.01**), sanktolidi A (**3.02**) ja laingolidi A (**3.03**, kuva 3.1). Koska enamideille on kehitetty niille spesifejä makrolaktaamisaatiomenetelmiä, ne on eritelty tässä työssä omaksi luvukseen.



Kuva 3.1. Enamidimakrolaktaamit palmyrolidi A, sanktolidi A ja laingolidi A.

3.1 Aldehydin ja amidin dehydratiivinen syklistaatio

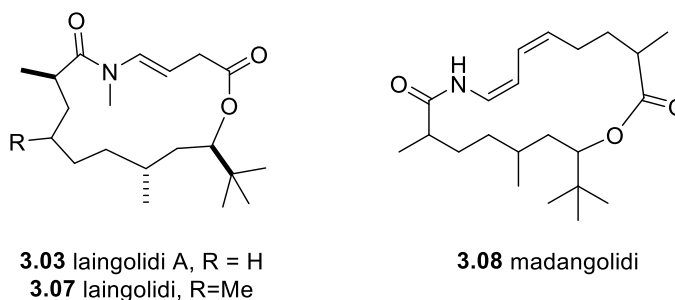
Aldehydin ja amidin dehydratiivinen kondensaatio on yksi reaktioista, joilla voidaan valmistaa enamideja. Reaktio on yleensä happokatalysoitu, ja se etenee amidin **3.04** ja aldehydin **3.05** muodostaman iminium-ionin kautta enamidituotteeseen **3.06** (kaavio 3.1).



Kaavio 3.1. Amidin **3.04** ja aldehydin **3.05** happokatalysoitu kondensaatio.

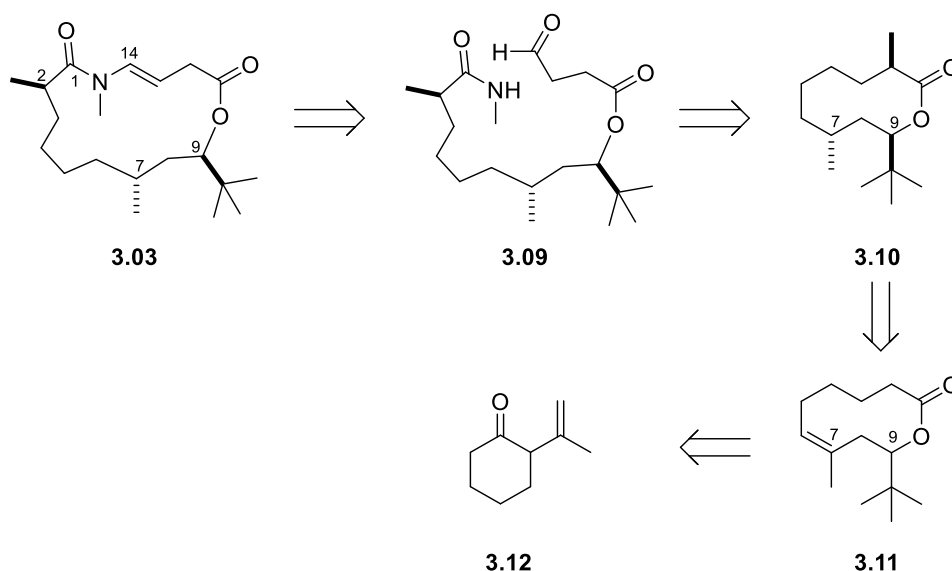
3.1.1 Laingolidi A

Laingolidi (**3.07**), laingolidi A (**3.03**) ja madangolidi (**3.08**, kuva 3.2) ovat makrolaktaameja, joita on eristetty^{69,70} *Lyngbya bouillonii* (Cyanophyceae)-viherlevästä. Laingolidit hajosivat niiden karakterisaation aikana, joten tarkempaa tietoa niiden bioaktiivisuudesta ei olla saatu.



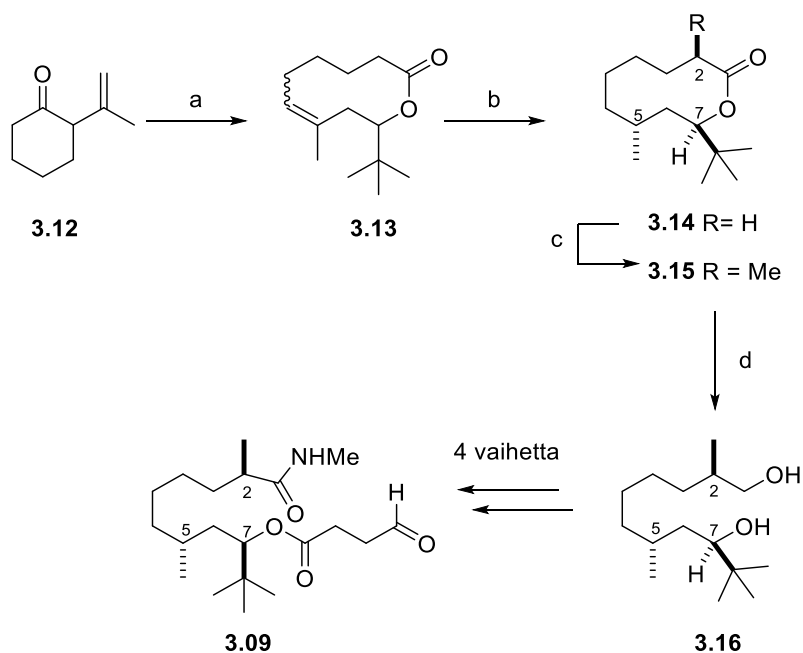
Kuva 3.2. Laingolidit **3.03** ja **3.07**, ja madangolidi (**3.08**).

Phansavath ja Pomey ovat julkaisseet⁷¹ laingolidi A:lle kokonaissynteesin vuonna 2015. Synteesin perustana oli molekyylin **3.09** dehydratiivinen syklistaatio sekä välituotteen **3.11** valmistaminen oksonia-Cope-toisiintumisella sykloheksanonista **3.12** ja pivalaldehydistä (kaavio 3.2).

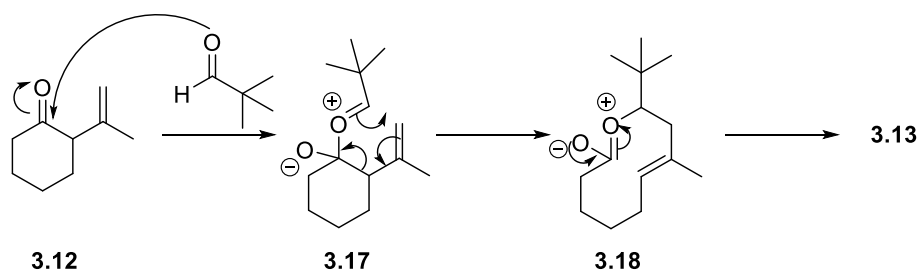


Kaavio 3.2. Phansavathin ja Pomeyn retrosynteesi laingolidille (**3.03**).⁷¹

Kokonaissynteesi lähti liikkeelle oksonia-Cope-reaktioon tarvittavan ketonin **3.12** valmistamisesta sykloheksenioksidista (kaavio 3.3). Ketonin **3.12** toisiintuminen (mekanismi kaaviossa 3.4) pivalaldehydin kanssa antoi tuotetta **3.13** 91 % saannolla ja 82:12 *E/Z*-suhteella. Kun syntynyt trisubstituoitu alkeeni **3.13** pelkistettiin palladium/hiilellä, saatiin laktonia **3.14** diastereoselektiivisesti *trans*-isomeerinä. Tämän jälkeisestä C2 α -metylaatiosta saatiin myös tuotteeksi yhdistettä **3.15** vain yhtenä diastereomeerinä, jossa uusi C2-metyyliryhmä ja C7-*tert*-butyyliryhmä olivat *cis*-asemassa toistensa suhteen.



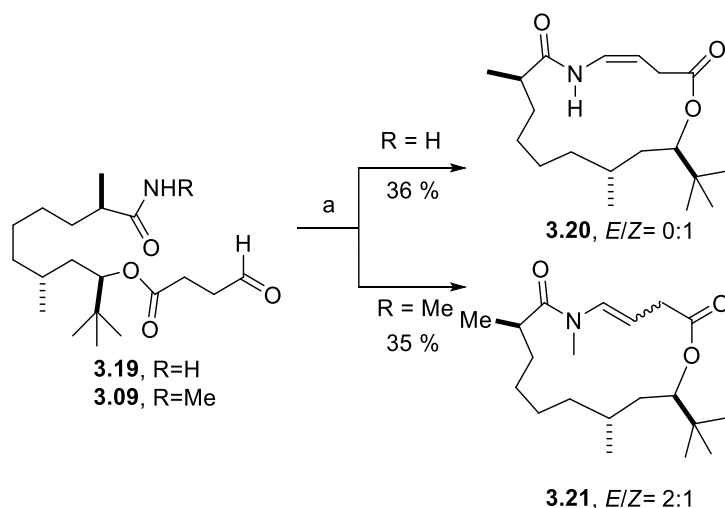
Kaavio 3.3. Hydroksiamidin **3.09** valmistus oksonia-Cope-reaktion, pelkistämisen, metyloinnin ja laktonisidoksen katkaisemisen kautta. Reagenssit ja olosuhteet: (a) *t*-BuCHO, BF₃ · OEt₂, DCE, -20 °C, 6h, 91 %, *E/Z*=82:12; (b) H₂ (1 atm), 10 % Pd/C, EtOH, hlt, 48 h, 91 %; (c) LDA, HMPA, MeI, THF, -78 °C → hlt, 2,5 h, 94 %; (d) LiAlH₄, Et₂O, hlt, 2 h, 99 %.⁷¹



Kaavio 3.4. Laingolidin kokonaissynteesissä käytetyn oksonia-Cope [6+4] -reaktion mekanismi.⁷¹

Laingolidin renkaan sulkemiseen käytetyssä dehydratiivisessa syklistaatioissa kohdattiin ongelmia, kun *N*-metyloimattoman primäärisen amidin **3.19** reaktio tuotti vain *Z*-isomeeria **3.20** (kaavio 3.5). Tämän ajateltiin mahdollisesti johtuvan molekyylin sisäisistä vetysidoksista amidin vetyatomien sekä laktonin karbonyyliryhmän välillä. Vetysitoutumista pyrittiin välttämään käyttämällä reaktion prekursorina *N*-metyloitua sekundääristä amidia **3.09**. Tällöin reaktiosta saatiin päätuotteena haluttua *E*-isomeeria **3.21**, mutta vain 2:1 selektiivisyydellä. Isomeerit olivat kuitenkin erotettavissa, joten tähän selektiivisyyteen halutun *E*-

isomeerin **3.21** 24 % saannolla tyydyttiin. Kiinnostavaa kyllä, Reddyn palmyrolidi A:n kokonaissynteesissä⁷² syklistaatioon käytetyssä vinyylilialidin ja amidin kytKentäreaktiossa kohdattiin myös sama, amidin metyyliiryhmästä johtuva ongelma *E/Z*-selektiivisyyden kanssa.

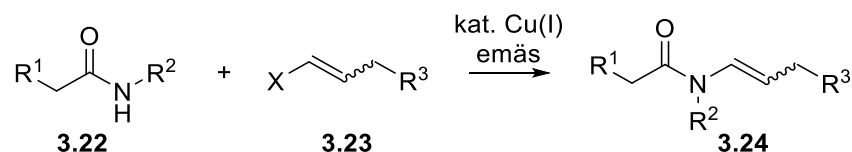


Kaavio 3.5. Laingolidin kokonaissynteesissä käytetty syklistaatioreaktio. *N*-metyloimaton amidi **3.19** tuotti vain *Z*-isomeeria **3.20**, kun taas *N*-metyloidun amidin **3.09** syklistaatioreaktiosta saatiin tuotetta **3.21** *E/Z*-suhteella 2:1. (a) TFA, tolueni, lämmitys 3 päivää.⁷¹

Samaa dehydratiivista syklistaatiota käytettiin syklistaatioreaktiona myös palmyrolidi A:n⁷³ ja sanktolidin⁷⁴ kokonaissynteesissä. Näissä molemmissa prekursorina käytettiin *N*-metyyliamidia, ja *E/Z*-selektiivisyydessä ei mainittu olevan ongelmia.

3.2 Vinyylilialidin ja amidin kytKentäreaktio

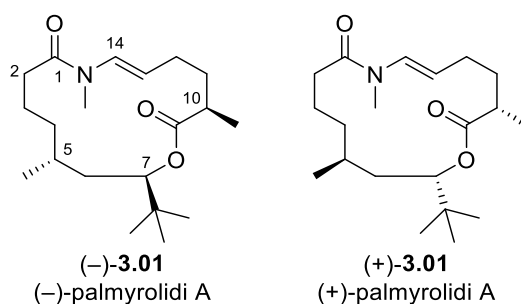
Vinyylilialidin ja amidin kuparikatalysoitu kytKentäreaktio on toinen enamidien valmistukseen käytettävä reaktio. Kuparikatalysoituja kytKentäreaktioita voidaan yleisesti käyttää C–C, C–N ja C–O-sidosten muodostamiseen, ja ne toimivat usein miedoissa olosuhteissa ja suurelle määrälle substraatteja.⁷⁵ KytKentäreaktio amidin **3.22** ja vinyylilialidin **3.23** välillä muodostaen tuotetta **3.24** (kaavio 3.6) on ensimmäisen kerran toteutettu⁷⁶ jo vuonna 1991.



Kaavio 3.6. Vinyylihalididin **3.22** ja amidin **3.23** kytkentäreaktio. X = Br tai I; R² = H tai Me; R¹, R² = usein alkyyli tai aryyli.⁷⁶

3.2.1 Palmyrolidi A

Palmyrolidi A on neuroaktiivinen makrolidi, jota on eristetty *Leptolyngbya*- ja *Oscillatoria*-levistä.⁷⁷ Palmyrolidi A:n (**3.01**, kuva 3.3) kokonaissynteesejä käsitellään tarkemmin luvuissa 5.1.1 ja 7.2, joten tässä luvussa keskitytään tarkemmin vain Maion, Srinivasa–Reddyn, ja Yadav–Sriharin enamidinmuodostusreaktioihin **3.01**:n kokonaissynteessä.

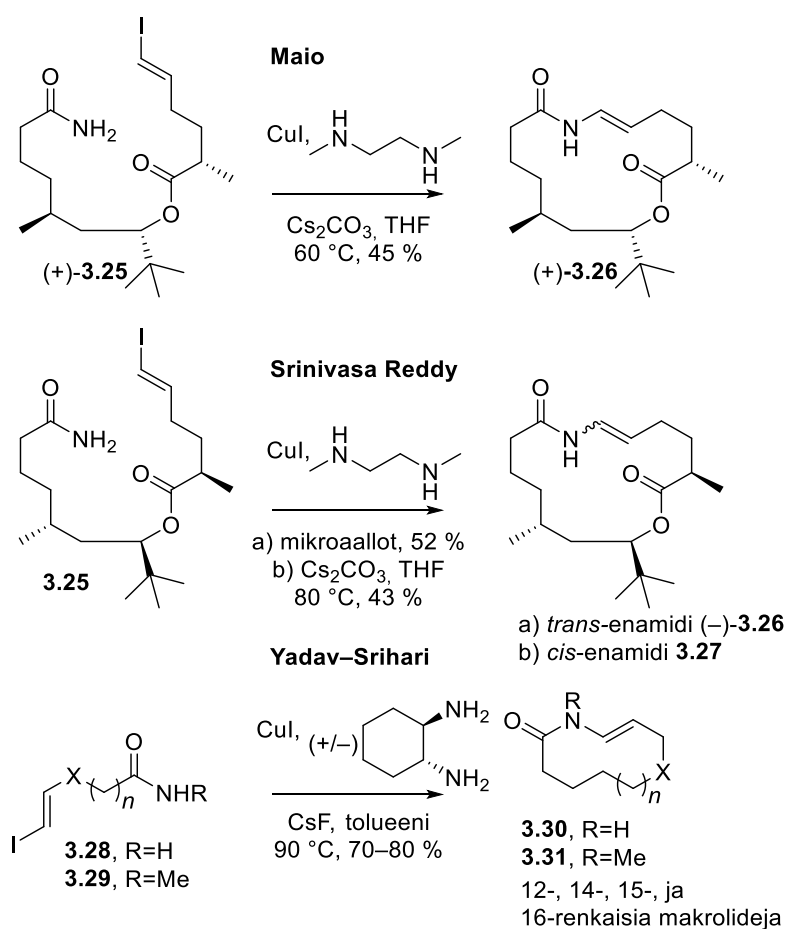


Kuva 3.3. Palmyrolidi A (**3.01**).

Maion kokonaissynteessä⁷⁸ palmyrolidi A:lle käytettiin lähtöaineena kiraalista sitronellaalia, jossa stereogeeniset keskukset olivat eri päin kuin luonnollisessa (–)-palmyrolidi A:ssa ((–)-**3.01**). Tämän vuoksi syntetisoitiin sen sijaan (+)-palmyrolidi A:ta ((+)-**3.01**). *trans*-Vinyylijodidin ja amidin (+)-**3.25** intramolekulaarisessa kytkennässä käytettiin laimennettuja Buchwaldin olosuhteita⁷⁹, ja se eteni yön yli-reaktiona keskinkertaisella 45 % saannolla tuotetta (+)-**3.26** (kaavio 3.7). Srinivasa Reddyn tutkimusryhmä käytti⁸⁰ samoja reagensseja ilman cesiumkarbonaattia yhdisteen **3.25** kytkentäreaktioon, mutta yön yli lämmittämisen sijaan he nopeuttivat reaktiota mikroaalloilla. Tällöin reaktio eteni 10 minuutissa loppuun asti 52 %:n saannolla tuotetta **3.26**. Toisaalta, kun

reaktioseosta lämmitettiin 30 tuntia 80 °C:ssa suljetussa astiassa cesiumkarbonaatin kanssa saatiin pelkästään *cis*-enamidia **3.27**.

Sriharin tutkimusryhmä optimoi^{81,82} olosuhteita huomattavasti siten, että reaktio toimi myös eri kokoisilla amideilla **3.28** muodostaen 12-, 14-, 15-, tai 16-renkaisen makrolaktaamin **3.30**. Lisäksi olosuhteet olivat ensimmäiset, joilla kyseistä kytkentäreaktiota voitiin käyttää myös sekundääristen amidien **3.29** kanssa, jolloin tuotteeksi saatiin *N*-metyylienamidi **3.31**.

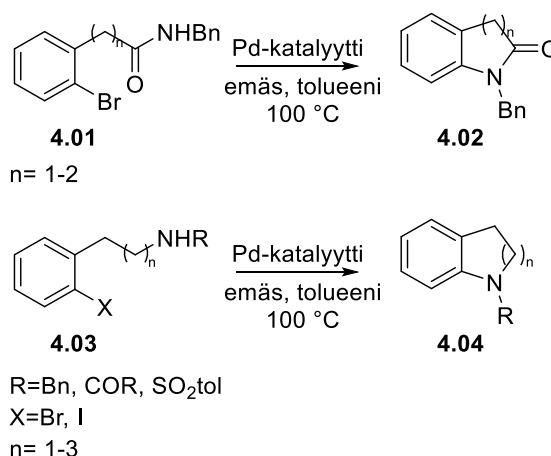


Kaavio 3.7. Palmyrolidi A:n kokonaissynteesissä käytettyjä intramolekulaarisia kytkentäreaktioita.^{78,80–82}

4 MUUT LAKTAAMIRYHMÄN SYKLISAATIOREAKTIOT

4.1 Buchwaldin aryylimidaatio

Eräs esimerkki muista tavoista muodostaa makrolaktaami on Buchwaldin aryylimidaatio (kaavio 4.1).⁸³ Buchwaldin alkuperäisessä julkaisussa aryylimidaatiota käytettiin vain 5- ja 6-renkaiden **4.02** valmistamiseen, mutta myöhemmin reaktiolla on valmistettu myös suurempirenkaisia laktaameja.^{84,85} Samalla reaktiolla on mahdollista valmistaa myös 5–8-renkaisia aryylimiineja **4.04** lähtöaineesta **4.03**.⁸³

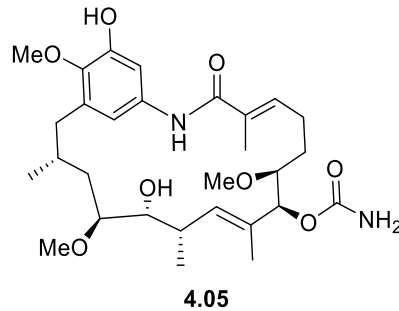


Kaavio 4.1. Buchwaldin aryylimidaatio (**4.01** → **4.02**) ja aryyliminaatio (**4.03** → **4.04**).⁸³

4.1.1 Reblastatiini

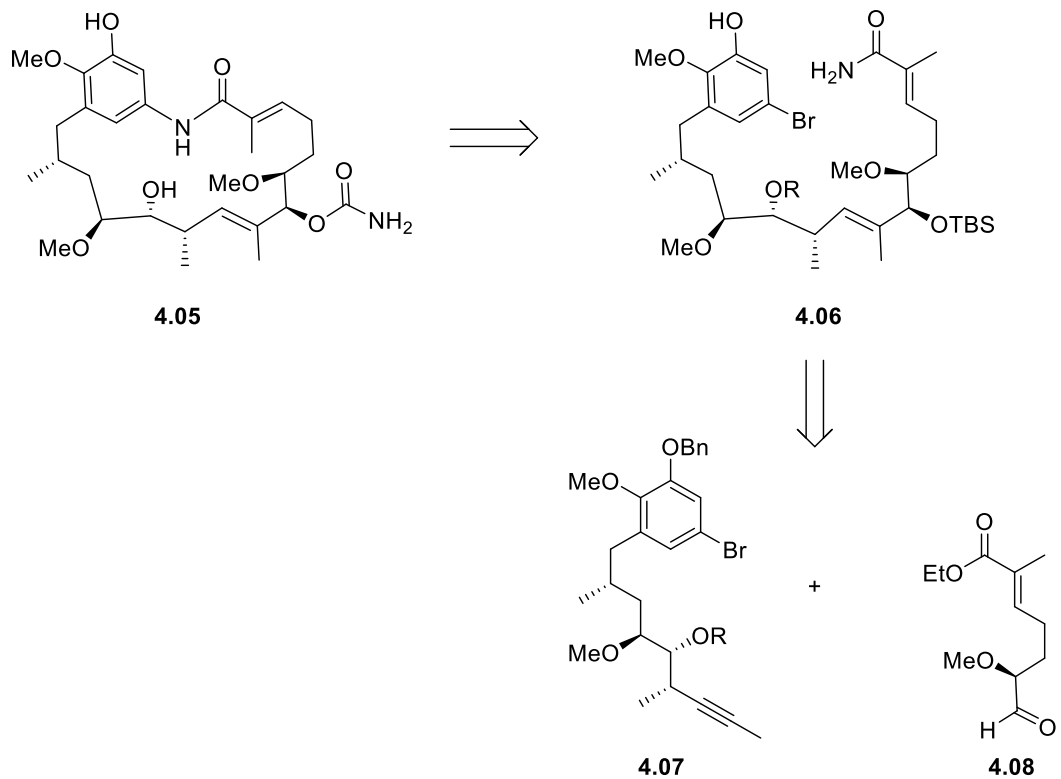
Reblastatiini (**4.05**, kuva 4.1) on alunperin *Streptomyces hygroscopicus*-bakteeriviljelmästä eristetty ansamysiini-tyypin makrolaktaami.⁸⁶ Sen on todettu hidastavan merkittävästi ihmisen histiosyyttisen lymfooman U-937-solujen lisääntymistä, vaikkakaan sillä ei ollut vaikutusta ihmisen keuhkokarsinooma A-549-soluihin. Sen on myös todettu toimivan inhibiittorina onkostiini M- ja interleukiini-6-välitteisessä sPAP:n (secreted Placental Alkaline Phosphatase) valmistamisessa ihmisen HepB2G6-soluissa.⁸⁷ Onkostiini M on yhteydessä

nivelreumaan, joten reblastatiini on mahdollinen lääkekandidaatti sekä syövän että nivelreuman hoitoon.



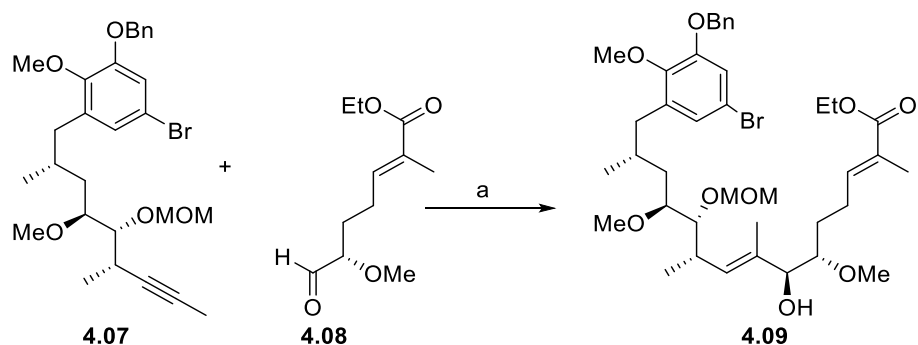
Kuva 4.1. Reblastatiini (**4.05**).

Reblastatiinista (**4.05**) on julkaistu kaksi kokonaissynteesiä, joiden molempien synteesistrategia on samantyyppinen (kaavio 4.2).^{84,85} Reblastatiinin makrolaktaamirengas muodostettiin amidista **4.06** Buchwaldin aryylimidaatiolla, molekyylin länsi- ja itäosat **4.07** ja **4.08** rakennettiin erikseen, ja liitettiin vasta myöhäisessä vaiheessa yhteen. Synteesit eroavat toisistaan reblastatiinin osien **4.07** ja **4.08** synteesin, sekä niiden yhteenliittämisen osalta.



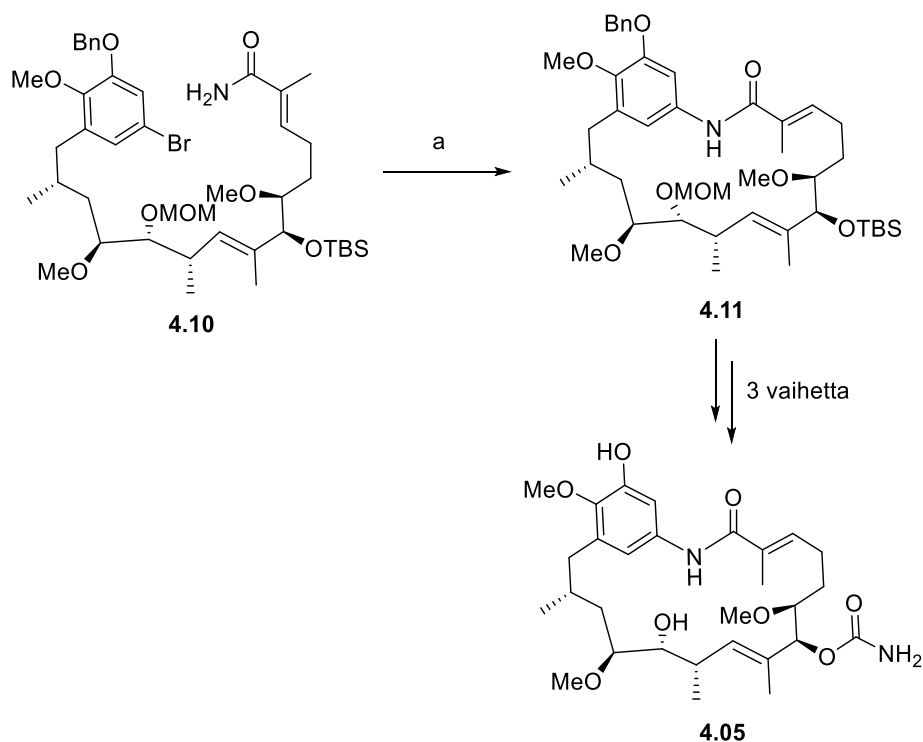
Kaavio 4.2. Reblastatiinin (**4.05**) retrosynteesi.^{84,85}

Panekin ryhmä julkaisi ensimmäisen kokonaissynteesin reblastatiinille (**4.05**) vuonna 2005.⁸⁴ Kun molekyylin länsi- ja itäosat **4.07** ja **4.08** oli syntetisoitu, ne yhdistettiin Zr-välitteisellä kytkentäreaktiolla (kaavio 4.3). Reaktiossa tapahtui ensin alkyynin **4.07** hydrozirkonaatio ja sitä seuraava transmetallaatio, minkä jälkeen additiosta aldehydiin **4.08** saatiin tuotteeksi allyylinen alkoholi **4.09**.



Kaavio 4.3. Panekin reblastatiinin kokonaissynteesissä käyttämä alkyynin **4.07** hydrozirkonaatio/transmetallaatio/additio-sekvenssi, jolla valmistettiin allyylinen alkoholi **4.09**. Reagenssit ja olosuhteet: (a) (i) Cp_2ZrHCl , tolueeni, 50 °C, (ii) ZnMe_2 , tolueeni, -65 °C, (iii) **4.08**, 0 °C, 55 %, 20:1 dr.⁸⁴

Kytkentätuotteen **4.09** alkoholiryhmä suojattiin TBS-suojaryhmällä, minkä jälkeen etyyliesteriryhmä hydrolysoitiin ja tästä saatu happo muokattiin amidiksi **4.10**. Kun tälle bromiamidille käytettiin Buchwaldin amidaatio-olosuhteita, eteni reaktio makrolaktaamiksi **4.11** hyvällä (83 %) saannolla (kaavio 4.4). Makrolaktaamista **4.11** saatiin kolmen vaiheen jälkeen haluttu lopputuote reblastatiini (**4.05**). Myös Yun tutkimusryhmän vuonna 2014 julkaiseman⁸⁵ reblastatiinin kokonaissynteesin viimeiset vaiheet noudattivat samaa kaavaa, lukuun ottamatta kytkentäreaktion skaalan nostamista 10 milligrammasta 400 milligrammaan. Tällä muutoksella myös synteesin viimeisten vaiheiden kokonaissaanto lähtien molekyyleistä **4.07** ja **4.08** saatiin nostettua 13 %:sta 19 %:iin, ja reblastatiinia (**4.05**) saatiin syntetisoitua jopa 45 mg.



Kaavio 4.4. Reblastatiinin (**4.05**) kokonaissynteesissä makrolaktaamirenkaan muodostamiseen käytetty Buchwaldin aryylimidaatio. Reagenssit ja olosuhteet:

(a) CuI, *N,N'*-dimetyylietyleenidiamiini, K₂CO₃, tolueeni, 100 °C, 83 %.⁸⁴

4.2 Atsa–Claisen-toisiintuminen

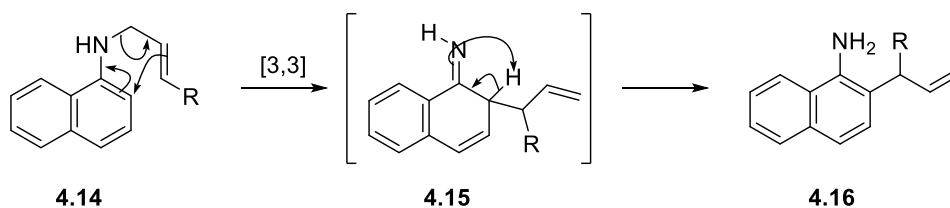
Atsa–Claisen-reaktio on Claisen-toisiintumisen erikoistapaus.⁸⁸ Claisenin sigmatrooppisessa toisiintumisessa allyylivinyylieetterin **4.12** kaksi kaksoissidosta muuttaa paikkaa, sekä yksi σ -sidoks muodostuu ja katkeaa (kaavio 4.5), jolloin tuotteeksi saadaan aldehydi tai ketoni **4.13**. Claisen-toisiintuminen on kehitetty⁸⁹ jo vuonna 1912.



Kaavio 4.5. Claisen-toisiintumisen mekanismi.

Atsa–Claisen-toisiintumisessa yksi reaktioon osallistuvista atomeista on tyyppi (esimerkiksi **4.14**, kaavio 4.6). Ensimmäinen atsa–Claisen-reaktio on raportoitu⁹⁰

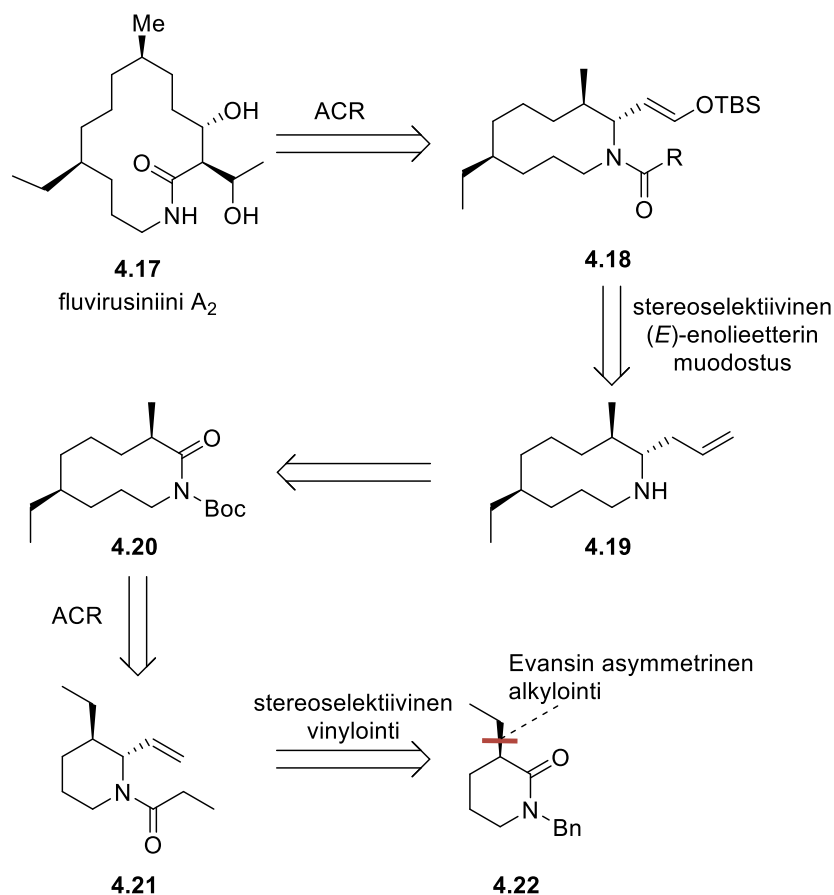
jo vuonna 1978, mutta reaktioiden käyttö on yleistynyt vasta myöhemmin, kun niiden mahdollisuudet tyyppä sisältävien heterorenkaiden synteesissä on todettu.



Kaavio 4.6. Amiinin **4.14** atsa-Claisen-toisiintumisen mekanismi.

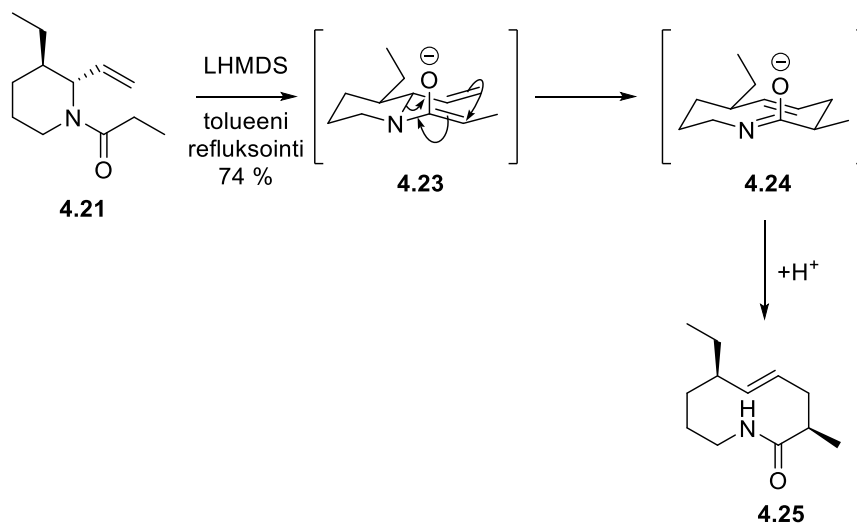
4.2.1 Fluvirusiniini A₂

Suhin tutkimusryhmä käytti jo vuonna 1999 julkaistussa⁵⁹ fluvirusiniini A₁:n synteesissä atsa-Claisen-toisiintumisreaktiota (ACR) yhden stereogeenisistä keskuksista luomiseen (luku 2.2.2). Vuonna 2010 julkaistussa⁵⁶ fluvirusiniini A₂:n kokonaissynteesissä hyödynnettiin tätä toisiintumisreaktiota kahdesti, kokonaissynteesin alkupuolen lisäksi myös synteesin loppuvaiheessa 14-renkaisen makrolaktaamin **4.17** valmistamiseen (kaavio 4.7). Kokonaissynteesissä käytettiin ACR:n lisäksi stereoselektiivistä (*E*)-enolieetterin muodostumista (**4.19** → **4.18**), stereoselektiivistä vinylointia (**4.22** → **4.21**), ja Evansin asymmetristä alkylointia.



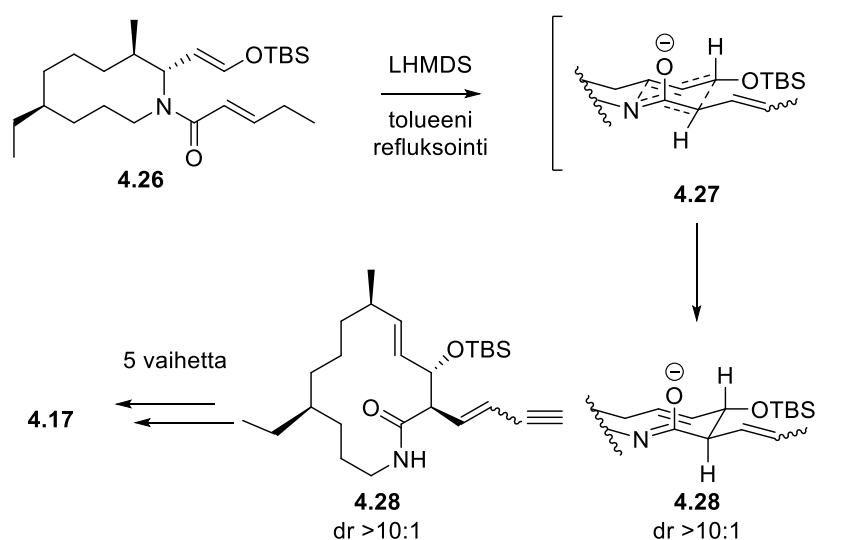
Kaavio 4.7. Suh:n ryhmän retrosynteesi fluvirusiniini A₂:lle (4.17).⁵⁶

Ensimmäinen synteesissä käytetty ACR (amidille 4.21, kaavio 4.8) oli ryhmän jo aikaisemminkin fluvirusiniinisynteesissä käyttämä. Tuotteen 4.25 saanto oli 74 %.



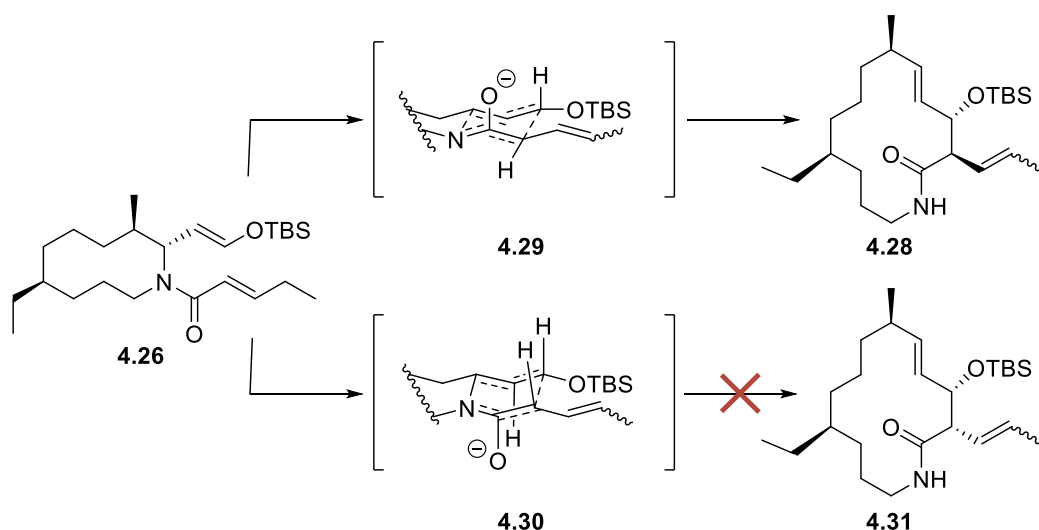
Kaavio 4.8. Ensimmäinen fluvirusiniini A₂:n synteesissä käytetty ACR.⁵⁶ Samaa toisiintumisreaktiota on aikaisemmin käytetty myös fluvirusiniini A₁:n kokonaissynteesissä.⁵⁹

Toinen fluvirusiniini A₂:n (**4.17**) kokonaissynteesissä käytetty ACR (kaavio 4.9) oli uusi reaktio, joka toteutettiin amidille **4.26** samoilla reagensseilla kuin ensimmäinen ACR. Myös tämän reaktion tuotteen **4.28** saanto oli 74 %. ACR-reaktion lähtöaine **4.26** saatiin ensimmäisen ACR-reaktion tuotteesta **4.25** kymmenen vaiheen kautta. Toisesta ACR-reaktiosta saadusta makrolaktaamista **4.28** muokattiin lopputuote fluvirusiniini A₂ (**4.17**) viiden vaiheen kautta.



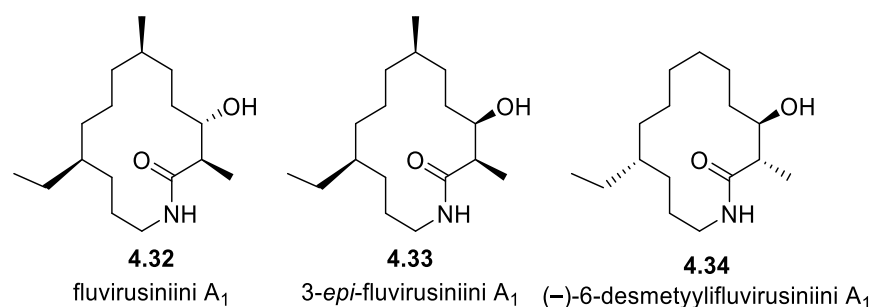
Kaavio 4.9. Toinen fluvirusiniini A₂:n (**4.17**) synteesissä käytetty ACR. Amidin **4.26** atsa-Claisen-toisiintumisesta saadusta makrolaktaamista muokattiin **4.17** viiden vaiheen kautta.⁵⁶

ACR-reaktio oli hyvin stereoselektiivinen (dr >10:1), mahdollisesti johtuen *syn*- ja *anti*-tuotteiden **4.31** ja **4.28** erilaisista siirtymätiloista (kaavio 4.10). Päätuotteena syntyvän *anti*-makrolaktaamin **4.28** siirtymätilassa **4.29** molekyyli on tuolimuodossa, kun taas *syn*-muodon **4.31** siirtymätilassa **4.30** se on vähemmän energiaedullisessa venemuodossa.



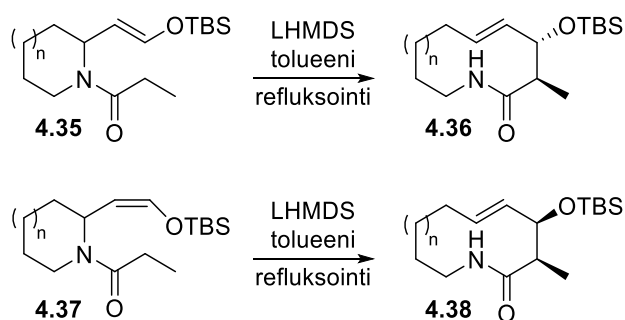
Kaavio 4.10. Amidin **4.26** ACR-reaktiossa syntyy *anti*-makrolaktaamia **4.28** >10:1 diastereoselektiivisyydellä.⁵⁶ Tämä selektiivisyys johtuu mahdollisesti siitä, että *anti*-makrolaktaamiin **4.28** johtavassa siirtymätilassa **4.29** molekyyli on energiaedullisemmassa tuoluimuodossa, kun taas *syn*-makrolaktaamin **4.31** siirtymätilassa **4.30** molekyyli on venemuodossa.

Myöhemmin Suh:n tutkimusryhmä käytti samaa synteesistrategiaa myös muihin fluvirusiniini-perheen luonnonaineisiin. He syntetisoivat⁹¹ ensin vuonna 2012 fluvirusiniini A₁:ta (**4.32**) sekä sen 3-*epi*-muotoa **4.33**, jossa hydroksyyli ryhmän stereokemia on päinvastainen kuin alkuperäisessä luonnonaineessa, ja sen jälkeen myös (–)-6-desmetyylifluvirusiniini A₁:ta (**4.34**) vuonna 2018⁶⁰ (kuva 4.2).



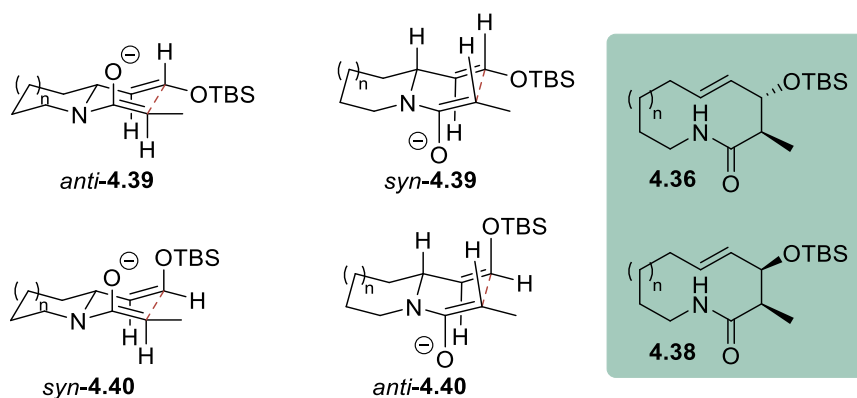
Kuva 4.2. Fluvirusiniini A₁ (**4.32**), 3-*epi*-fluvirusiniini A₁ (**4.33**) ja (–)-6-desmetyylifluvirusiniini A₁ (**4.34**).

4.32:n ja **4.33**:n kokonaissynteesiä kehitettäessä todettiin atsa–Claisen-reaktion lähtöaineen (**4.35** ja **4.37**, kaavio 4.11) kaksoissidoksen stereokemian määräävän, onko lopputuote (**4.36** ja **4.38**) *syn*- vai *anti*-muotoa.



Kaavio 4.11. Fluvirusiniini A₁:n kokonaissynteesissä käytetyn atsa–Claisen reaktion tuotteet *E*-ja *Z*-lähtöaineilla.⁹¹

Lopputuotteen **4.36/4.38** stereokemia johtuu mahdollisesti siirtymätilan konformaatiosta (kaavio 4.12); **4.39** kuvaa *trans*-yhdisteen **4.35** ACR-siirtymätilaa ja **4.40** *cis*-yhdisteen **4.37** ACR-siirtymätilaa. Tuolimuodon siirtymätilat (*anti*-**4.39** ja *syn*-**4.40**) ovat suositumpia kuin venemuotoinen siirtymätilat (*syn*-**4.39** ja *anti*-**4.40**), mistä johtuu tuotteissa **4.36** ja **4.38** havaittu reaktion selektiivisyys.

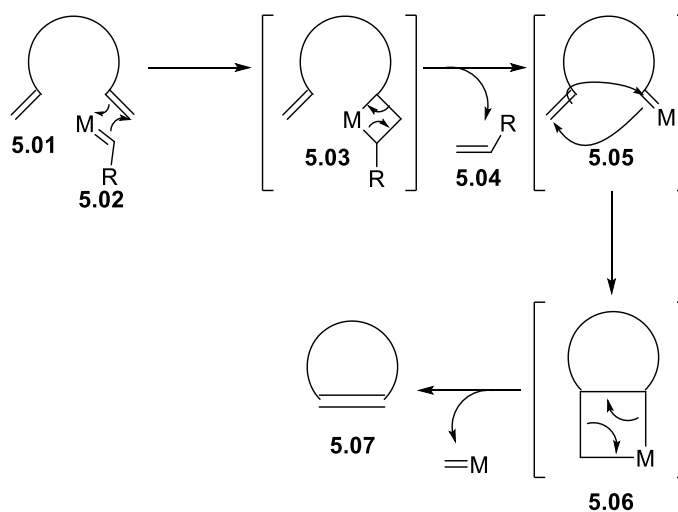


Kaavio 4.12. Fluvirusiniini A₁:n kokonaissynteesissä käytetyn⁹¹ ACR:n siirtymätilan konformaation vaikutus tuotteiden **4.36** ja **4.38** stereokemiaan. Tuolimuotoinen siirtymätila on energiaedullisempi, ja näin ollen suositumpi. *trans*-lähtöaineen siirtymätilan tuolimuoto *anti*-**4.39** vastaa tuotetta **4.38**, kun taas *cis*-lähtöaineen siirtymätilan tuolimuoto *syn*-**4.40** vastaa tuotetta **4.38**, mikä selittää kaksoissidoksen *cis/trans*-muodon vaikutuksen tuotteiden stereokemiaan.

5 MUUT SYKLISAATIOREAKTIOT

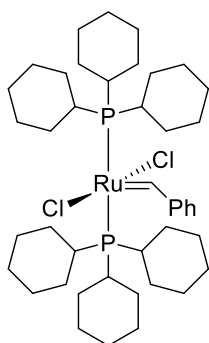
5.1 Renkaansulkumetateesi

Renkaansulkumetateesi (RCM) on olefiinimetateesin muunnos⁹², jossa molemmat reaktioon osallistuvat kaksoissidokset ovat samassa molekyyllisessä **5.01** (kaavio 5.1). Tällöin metateesin tuotteena saadaan syklinen yhdiste **5.08**. Katalyyttinä käytetyssä metalli-karbeenikompleksissa **5.02** oleva metalli M on siirtymämetalli, kuten rutenium tai molybdeeni. RCM lähtee liikkeelle yhdisteen **5.02** [2+2]-sykloadditiosta dieeniin **5.01**. Tätä seuraa välituotteen **5.03** sykloeliminaatio, josta syntyy tuotteena uusi alkeeni **5.04** sekä alkylideeni **5.05**. Tämä alkylideeni reagoi edelleen intramolekulaarisella [2+2]-sykloadditiolla muodostaen metallosyklobutaanin **5.06**. Reaktion viimeinen vaihe on metallosyklobutaanin sykloreversio, josta saadaan tuotteena syklinen alkeeni **5.07**.

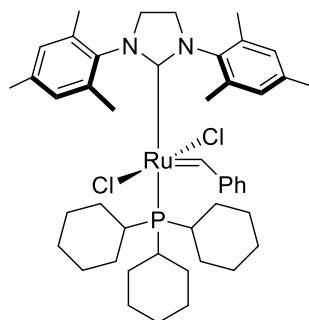


Kaavio 5.1. Renkaansulkumetateesin (RCM) mekanismi dieenille **5.01**. M = siirtymämetalli (yleensä Ru tai Mo).⁹²

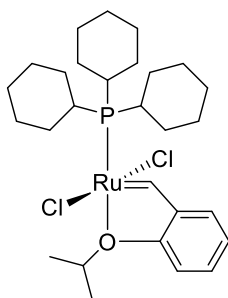
Yleisiä RCM:ssä käytettyjä ligandeja ovat Grubbs I (**5.08**) ja II (**5.09**), Grubbs-Hoveyda (**5.10**) ja Schrock (**5.11**, kuva 5.1). Grubbsin katalyyteissä käytetty metalli on rutenium, kun taas Schrock-tyypin katalyyteissä käytetään molybdeeniä.



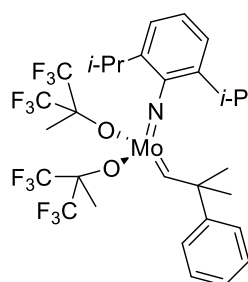
5.08 Grubbs I



5.09 Grubbs II



5.10 Hoveyda-Grubbs I

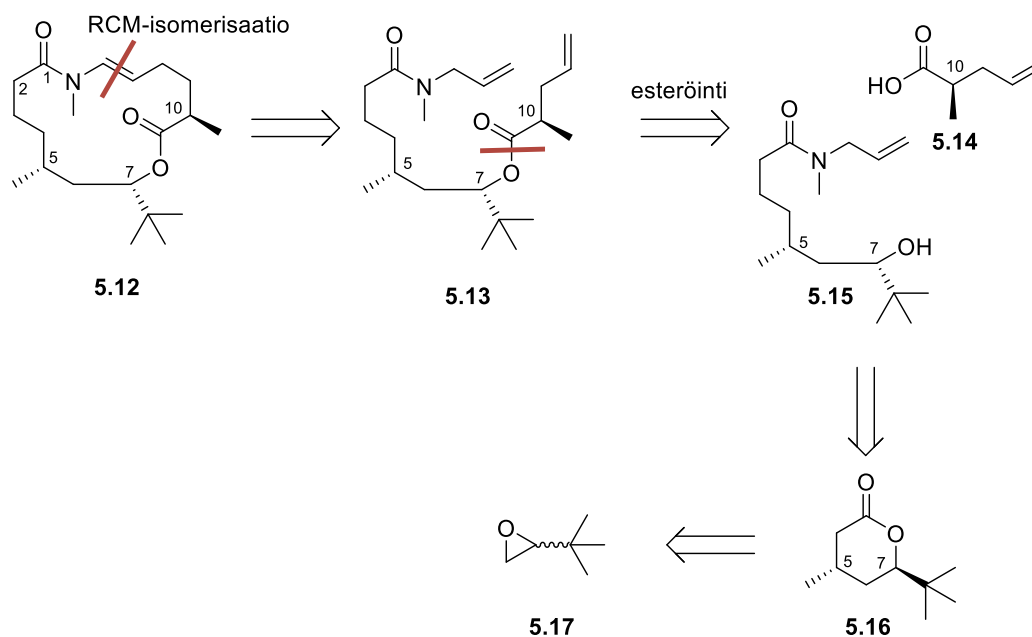


5.11 Schrock

Kuva 5.1. Yleisimpiä renkaansulkumetateesissa käytettyjä katalyyttejä.

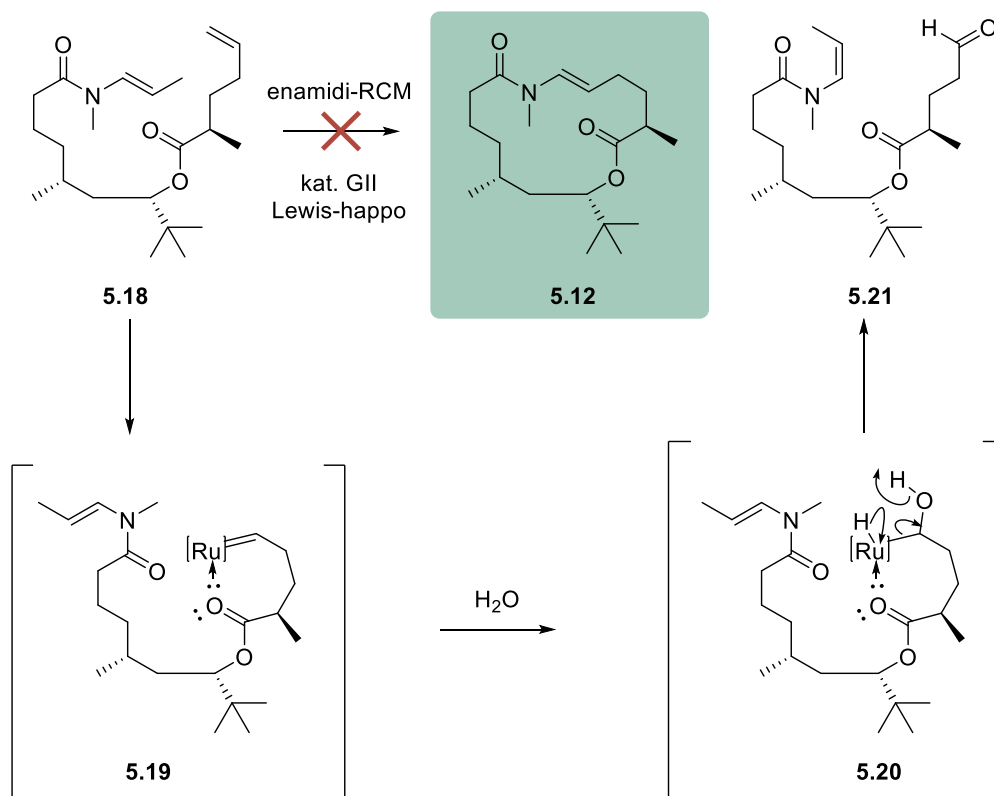
5.1.1 Palmyrolidi A

Palmyrolidi A (katso luku 3.2.1) on enamidi-makrolaktaami, jota Brimblen tutkimusryhmä on syntetisoinut^{93,94} käyttäen makrosyklisaatioon RCM:a. Brimblen palmyrolidi A:n kokonaissynteesissä (kaavio 5.2) dieenin **5.13** RCM-isomerisaatioreaktion lisäksi tärkeä vaihe on länsiosan **5.15** ja itäosan **5.14** yhdistäminen esteröintireaktiolla. Molekyylin C7-stereokemia luotiin raseemisen epoksidin **5.17** kineettisellä resoluutiolla, ja suhteellinen stereokemia ohjautui synteesin edetessä tämän C7-stereogeenisen keskuksen indusoimana.



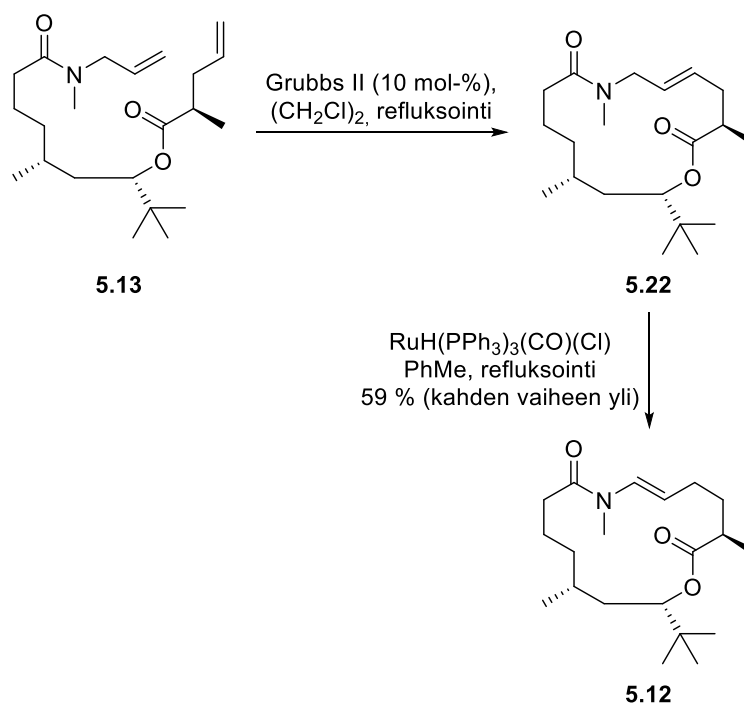
Kaavio 5.2. Brimblen retrosynteesi palmyrolidi A:lle.^{93,94}

RCM-reaktiolla yritettiin ensin tehdä enamidia **5.12** prekursorista **5.18**. Reaktio ei kuitenkaan toiminut lukuisista testatuista olosuhteista (mm. Grubbsin toisen sukupolven katalyytti GII, Grubbs–Hoveyda-toisen sukupolven katalyytti, katalyytin lataus 10–30 %, lämpötila 45–120 °C, liuotin DCM, 1,2-DCE tai toluene, lisätty ylimääräinen Lewis-happo) huolimatta – tällöin reaktioseoksesta eristettiin vain lähtöainetta **5.18**. Sen sijaan dieenin **5.18** reaktioissa, joissa käytettiin myös Lewis-happoa, havaittiin syntyvän vain aldehydiä **5.21** halutun makrolaktaamin **5.12** sijaan (kaavio 5.3).⁹⁴ Tämän reaktion ajateltiin johtuvan ruteniumkarbeenivälivaiheen **5.19** ruteniumin intramolekulaarisesta koordinaatiosta esterin karbonyyliryhmään. Kun välivaihetta **5.19** sisältävään reaktioseokseen lisätään vettä, syntyy aldehydi **5.21** alkoholivälivaiheen **5.20** kautta. Tämän tyyppisen aldehydisivutuotteen on myös aiemmin havaittu⁹⁵ syntyvän enamidien RCM-reaktioissa halutun tuotteen sijaan; lisäksi ruteniumbentsylideenin on todettu⁹⁶ tuottavan bentsaldehydiä ja (vesi)ruteniumkompleksin reaktiossa veden kanssa.



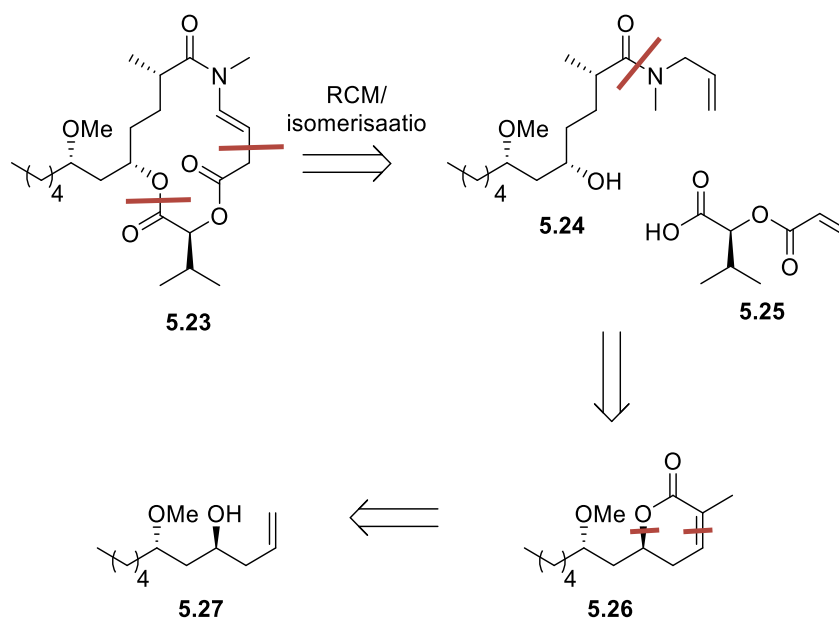
Kaavio 5.3. Epäonnistunut RCM enamidille **5.18**; G II = Grubbsin toisen sukupolven katalyytti. RCM-reaktiosta ei syntynyt lainkaan tuotteita pelkkää katalyyttiä käytettäessä. Kun reaktioseoksessa oli lisäksi Lewis-happoa, syntyi makrolaktaamin **5.13** sijaan aldehydiä **5.21**.⁹⁴

Kun enamidin RCM-reaktio oli todettu toimimattomaksi, päätettiin vaihtaa syklistaatiostrategiaa. RCM-reaktioon ei osallistuisi enamidi, vaan kaksoissidos lähtöaineessa **5.14** olisi kauempana amidiryhmästä. Palmyrolidi A:ssa (**5.13**) oleva amidiryhmä muodostettaisiin vasta RCM-reaktion jälkeisellä makrolaktaamin **5.22** isomerisaatiolla. Tämä RCM-isomerisaatio-sekvenssi on toiminut aikaisemmin 5–9-renkaisilla laktaameilla myös yhtenä vaiheena, käyttäen reagenssina sopivaa rutenium-katalyyttiä.⁹⁷ Brimblen kokonaissynteesissä RCM-reaktio ja isomerisaatio kuitenkin tehtiin kahdessa vaiheessa (kaavio 5.4), ja tuotetta **5.13** saatiin 59 %:n saannolla kahden vaiheen yli.



Kaavio 5.4. Brimblen palmyrolidi A:n (**5.13**) kokonaissynteesissä käytetty RCM-isomerisaatiosekvenssi.^{93,94}

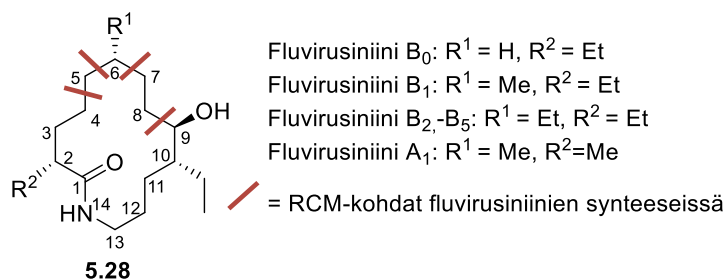
Brimblen tutkimusryhmä valmisti lisäksi samalla synteesimenetelmällä myös toista enamidi-luonnonainetta, 2*S*-sanktolidi A:ta (**5.23**, kaavio 5.5).⁹⁴



Kaavio 5.5. Brimblen 2*S*-sanktolidi A:n (**5.23**) retrosynteesi.⁹⁴

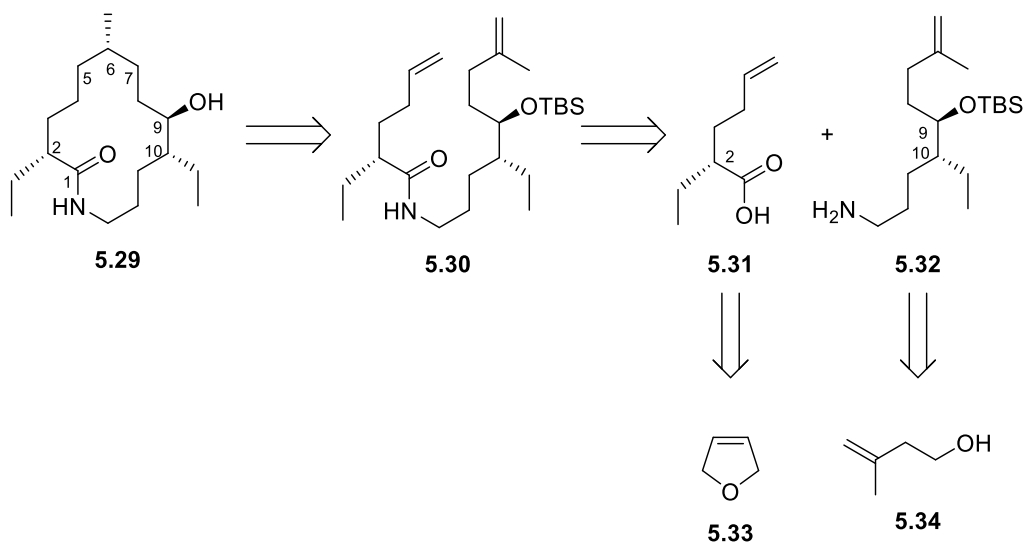
5.1.2 Fluvirusiniini B₁

Fluvirusiniineille (katso luku 2.2.2) on julkaistu useita kokonaissynteesejä, joissa 14-renkainen makrolaktaami on suljettu renkaansulkumetateesillä. Näissä eri synteesissä myös RCM-reaktion kohta renkaassa on vaihdellut (kuva 5.2).



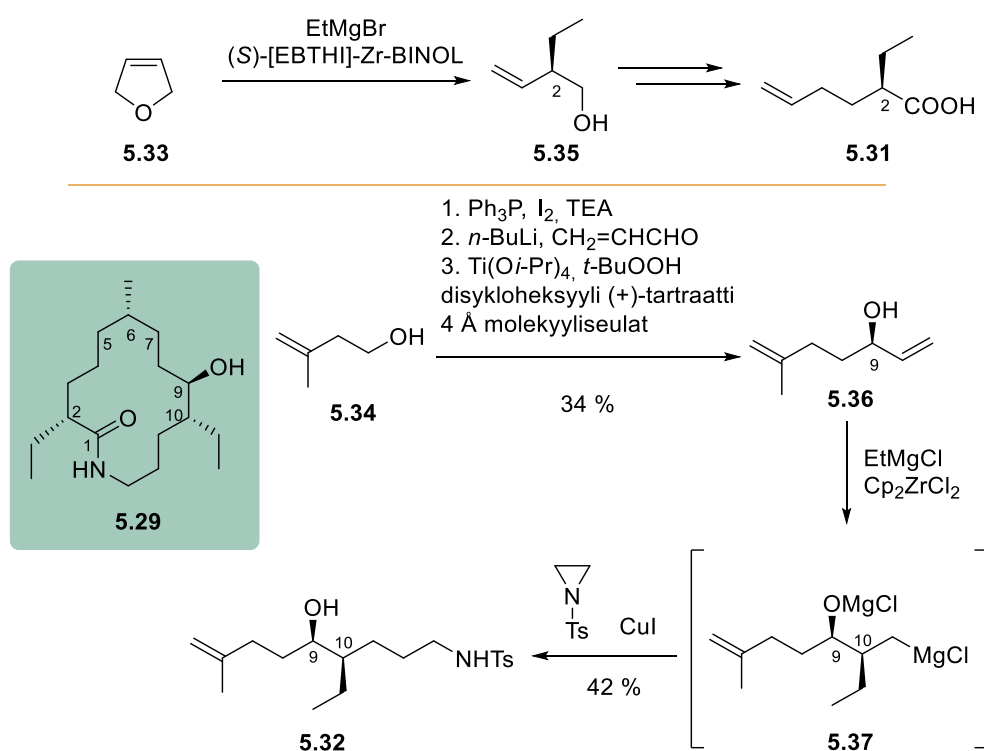
Kuva 5.2. Fluvirusiniineja, joiden kokonaissynteesissä on käytetty renkaansulkumetateesiä.

Hoveyda julkaisi⁵² vuonna 1995, viisi vuotta molekyyliyhdyntämisen⁴⁹ jälkeen, ensimmäisen fluvirusiniinien synteesin. Tässä fluvirusiniini B₁:n (**5.29**) synteesissä RCM-reaktio tehdään hiilten C5 ja C6 kohdalta (kaavio 5.6). Dieeni **5.30** muodostetaan länsi- ja itäosan **5.31** ja **5.32** kytkentäreaktiolla. Nämä puolestaan on valmistettu 2,5-dihydrofuraanista (**5.33**) ja alkoholista **5.34** muun muassa metallikatalysoitujen reaktioiden kautta.



Kaavio 5.6. Hoveydan retrosynteesi fluvirusiniini B₁:lle (**5.29**).⁵²

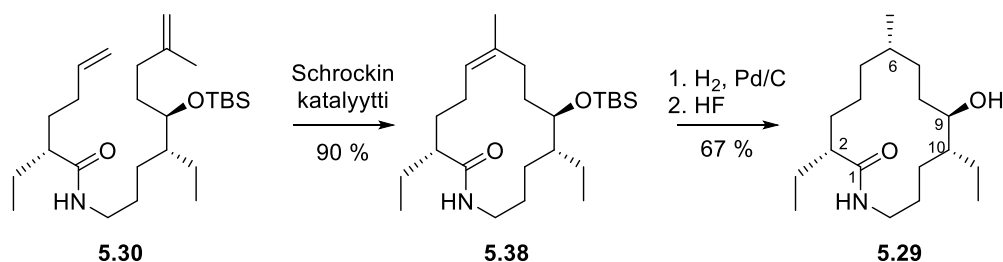
Hoveydan synteesireitissä fluvirusiniini B₁:n (**5.29**) C2-, C9- ja C10-stereogeeniset keskukset luotiin metallikatalysoiduilla reaktioilla (kaavio 5.7). Dihydrofuraanista **5.33** muokattiin enantioselektiivisellä Zr-katalysoidulla reaktiolla homoallyylinen alkoholi **5.35**. Tämän alkoholin annettiin reagoida ensin sopivan Grignard-reagenssin kanssa, minkä jälkeen se vielä hapetettiin Ru-katalysoidusti, jolloin saatiin fluvirusiniini B₁:n länsiosa, happo **5.31**. Molekyylin itäosa **5.32** ja siinä oleva C9-stereogeeninen keskus taas muodostettiin homoallyylinen alkoholin **5.34** kineettisen Sharpless-resoluution kautta. Tästä syntynyt allyylinen alkoholi **5.36** reagoi Zr-katalyyttisesti ja diastereoselektiivisesti etyyylimagnesiumkloridin kanssa. Reaktiossa muodostunut alkyylimagnesiumhalidi-välimuoto **5.37** reagoi edelleen *in situ* *N*-tosyyliatsiridiinin kanssa, mistä saatiin fluvirusiniini B₁:n itäosa **5.32**.



Kaavio 5.7. Hoveydan fluvirusiniini B₁:n (**5.29**) synteesissä käyttämiä metallikatalysoituja reaktioita. Fluvirusiniini B₁:n C2- ja C10-stereogeeniset keskukset muodostettiin Zr-katalysoiduilla Grignard-reaktioilla dihydrofuraanista **5.33** homoallyyilisestä alkoholista **5.36**. C9-stereokekus taas saatiin allyylinen alkoholin **5.34** kineettisellä Sharpless-resoluutiolla.⁵²

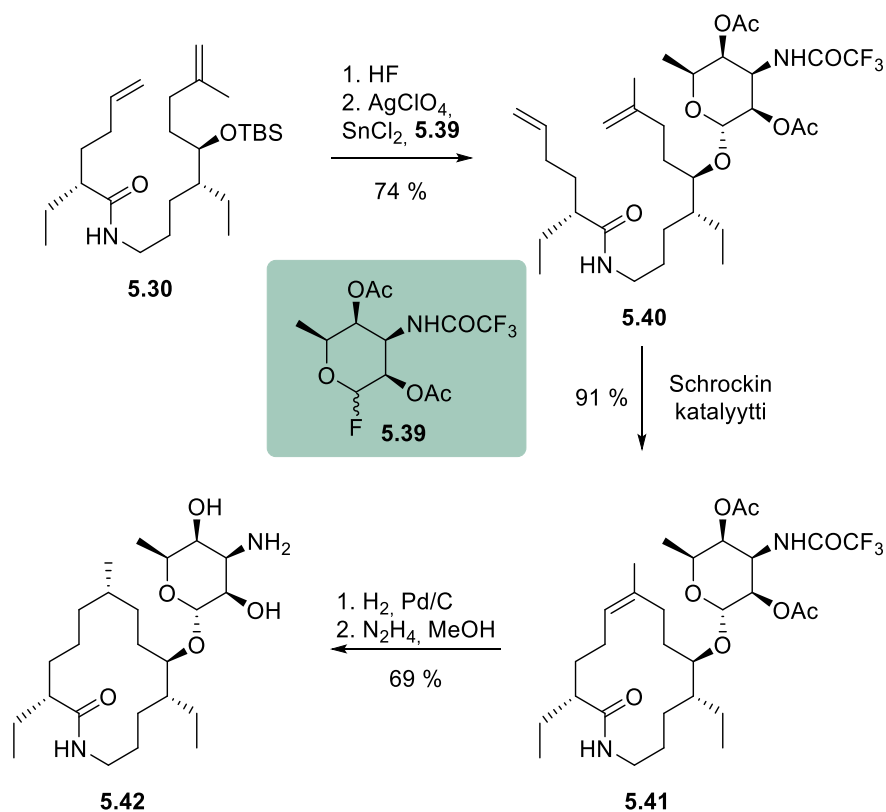
Syklisaatioprekursori **5.30** saatiin länsi- ja itäosien **5.31** ja **5.32** DCC-katalysoidulla kytkennällä. RCM toteutettiin dieenille **5.30** käyttäen Schrockin katalyyttiä, ja reaktiosta saatiin makrolaktamia **5.38** 90 % saannolla. Tämän jälkeen C6-

stereogeeninen keskus makrolaktaamissa **5.29** saatiin diastereomeerisen kontrollin avulla, kun alkeenin **5.38** kaksoissidos pelkistettiin (kaavio 5.8).



Kaavio 5.8. Hoveydan fluvirusiini B₁:n (**5.29**) kokonaissynteesin viimeiset vaiheet: dieenin **5.30** C5–C6 -RCM, alkeenin **5.38** pelkistys, jossa C6-stereokemia määräytyi diastereomeerisen kontrollin perusteella, sekä TBS-suojaryhmän poisto.⁵²

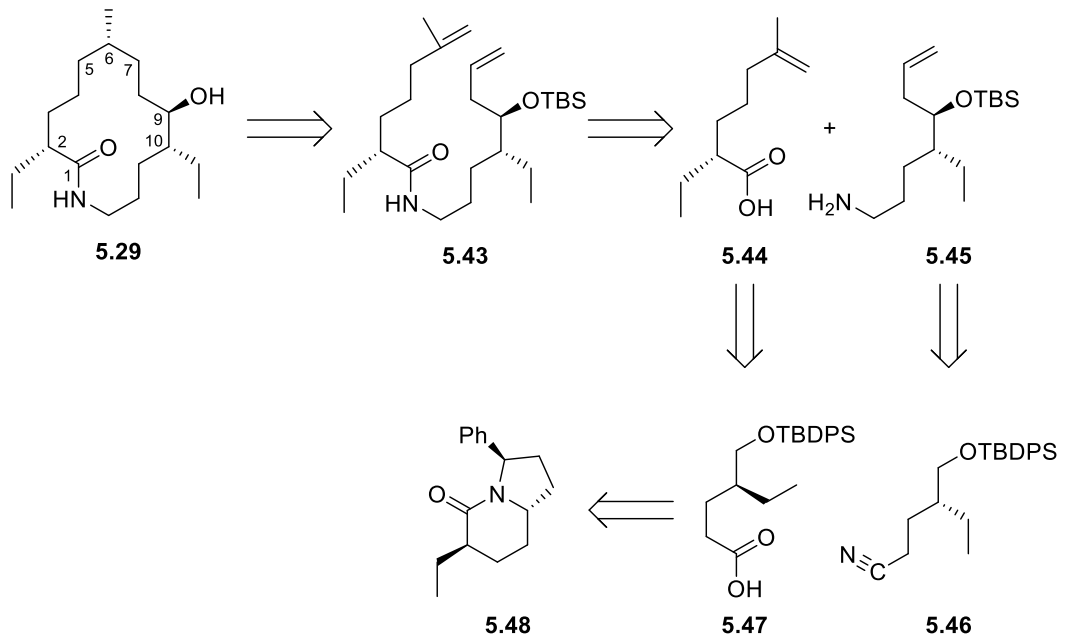
Hoveyda on myös tähän mennessä ainoana syntetisoinut fluvirusiini-ryhmän molekyylin sen hiilihydraattiosan kanssa.^{51,98} Tässä fluvirusiini B₁:n (**5.42**) kokonaissynteesissä makrolaktaamirunko syntetisoitiin samoin, kuin heidän kehittämässään, juuri esitellyssä fluvirusiini B₁:n (**5.29**) synteesissä. Hiilihydraattiosa yritettiin ensimmäisenä liittää RCM-reaktion jälkeen suojaryhmästä vapautettuun alkoholiin **5.29** glykosyloimalla, mutta reaktio todettiin toimimattomaksi. Tämä kierrettiin glykosyloimalla RCM-prekursori **5.30**, mikä onnistui hyvällä saannolla (kaavio 5.9). Myös RCM, kaksoissidoksen pelkistys ja suojaryhmien poisto toimivat tälle glykolysoidulle dieenille **5.40** hyvin, minkä jälkeen saatiin tuotteeksi fluvirusiini B₁ (**5.42**).



Kaavio 5.9. Fluvirusiini B₁:n (5.42) kokonaissynteesin viimeiset vaiheet.

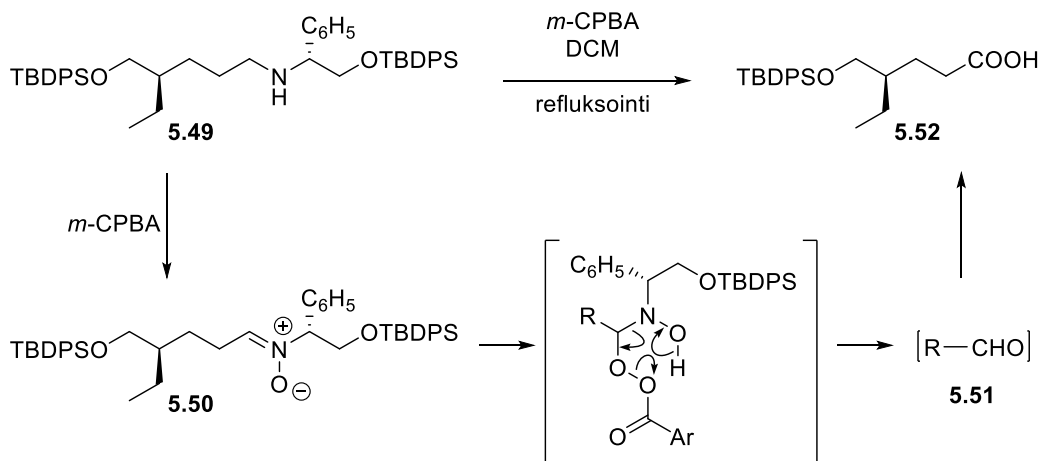
Suojaryhmästä vapautettu alkoholi 5.30 glykosyloitettiin, minkä jälkeen hiilihydraattidieeni 5.40 reagoi RCM:llä muodostaen alkeenin 5.41. Tästä saatiin makrolaktaami 5.42 kaksoissidoksen pelkistykseen ja amiinin suojaryhmän poiston jälkeen.⁹⁸

Fluvirusiini B₁:lle (5.29) on julkaistu⁹⁹ myös toinen kokonaissynteesi, jossa käytettiin RCM:a. Tässä Amat–Boschin ryhmän synteesissä dieenin 5.43 renkaansulkumetaatesillä yhdistettiin makrosyklin hiilet C6 ja C7 (kaavio 5.10). Tämä dieeni 5.43 saatiin karboksyylihapon 5.44 ja amiinin 5.45 EDCI/HOBt-kytkentäreaktiolla. Nämä yhdisteet taas olivat yhteisen lähtöaineen, fenyyliglysinolipohjaisesta laktaamista 4.48 (kaavio 5.10) johdannaisia.



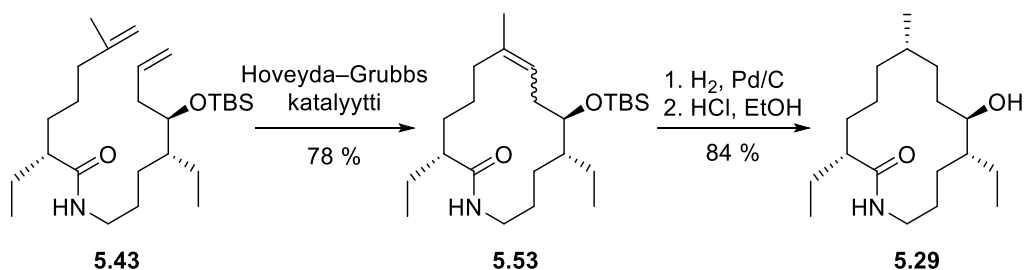
Kaavio 5.10. Amat–Boschin retrosynteesi fluvirusiniini B₁:lle (5.29).⁹⁹

Fluvirusiniini B₁:n länsiosan, karboksyylihapon **5.44**, synteesireittiä varten kehitettiin uusi tapa hapettaa sekundäärinen amiini **5.49** karboksyylihapoksi **5.53** *m*-klooriperbentsoehapolla (*m*-CPBA) (kaavio 5.11). Ehdotetun mekanismin mukaan amiinin **5.49** hapetus etenee konjugoitumattoman nitronin **5.50** oksidatiivisen hajottamisen kautta, mistä syntyvä aldehydi **5.51** hapettuu karboksyylihapoksi **5.52** *m*-CPBA:n läsnä ollessa. Vastaavalla *m*-CPBA-hapetuksella on aikaisemmin hapetettu primäärisiä amiineja nitroyhdisteiksi.¹⁰⁰



Kaavio 5.11. Fluvirusiniini B₁:n kokonaissynteessissä käytetty sekundäärisen amidin **5.49** hapetus karboksyylihapoksi **5.52** *m*-CPBA:lla sekä sille ehdotettu reaktiomekanismi.⁹⁹

Amat–Boschin fluvirusiniini B₁:n (**5.29**) kokonaissynteesin viimeisissä vaiheissa muodostettiin dieenin **5.43** RCM:llä C6–C7-sidos (kaavio 5.12). Katalyyttinä tässä käytettiin Hoveyda–Grubbs-katalyyttiä, ja tuotteen **5.53** saanto oli hiukan huonompi kuin Hoveydan käyttämässä RCM:ssä (78 % vs 90 %). Reaktio tuotti makrolaktaamia **5.53** sekä *E*- että *Z*-muotoina. Myös tässä kokonaissynteesissä makrolaktaamin **5.29** C6-stereogeeninen keskus saatiin alkeenin **5.53** kaksoissidoksen pelkistyksen diastereomeerisen kontrollin avulla.

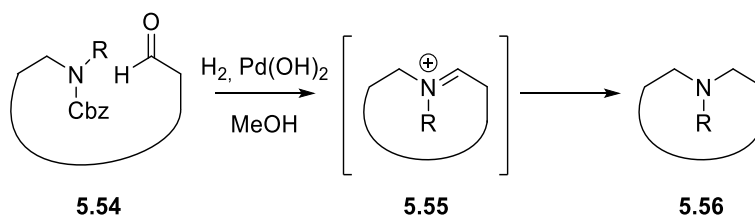


Kaavio 5.12. Amat–Boshin RCM fluvirusiniini B₁:n (**5.29**) kokonaissynteesin viimeiset vaiheet. C6–C7-sidos muodostettiin dieenin **5.43** RCM:llä, mistä syntyneestä alkeenista **5.53** muokattiin makrolaktaami **5.29** kaksoissidoksen pelkistyksellä ja TBS-suojaryhmän poistolla.⁹⁹

Renkaansulkumetateesia on käytetty makrosyklisaatiomenetelmänä myös fluvirusiniini B₀:n¹⁰¹, fluvirusiniini A₁:n^{53,54} ja fluvirusiniini B₂–B₅:n⁵⁵ kokonaissynteesissä.

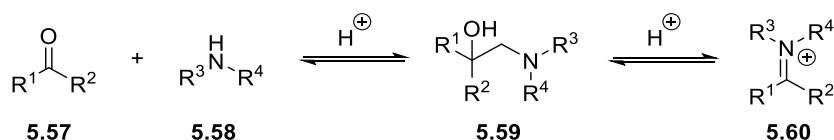
5.2 Aldehydin ja amiinin kondensaatio

Aldehydin ja amiinin intramolekulaarista kondensaatioreaktiota eli pelkistävää aminointia (kaavio 5.13) on käytetty makrosyklisaatioon muun muassa (–)-onkinotiinin kokonaissynteesissä.¹⁰²



Kaavio 5.13. Aldehydin ja amiinin **5.54** intramolekulaarinen kondensaatioreaktio, joka etenee iminium-ionivälituotteen **5.55** kautta tuotteeseen, sykliseen amiiniin **5.56**.¹⁰²

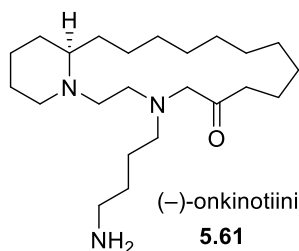
Kyseisessä kokonaissynteesissä reaktio eteni yhdessä vaiheessa lähtöaineen **5.54** Cbz-suojaryhmän poistamisen ja iminium-ionin muodostamisen kautta lopputuotteeseen **5.56**. Iminium-ionin **5.57** muodostuminen ketonin **5.58** ja amiinin **5.59** reagoidessa on kuvattu kaaviossa 5.14.



Kaavio 5.14. Iminium-ionin **5.60** muodostuminen ketonin **5.57** ja amiinin **5.58** reagoidessa.

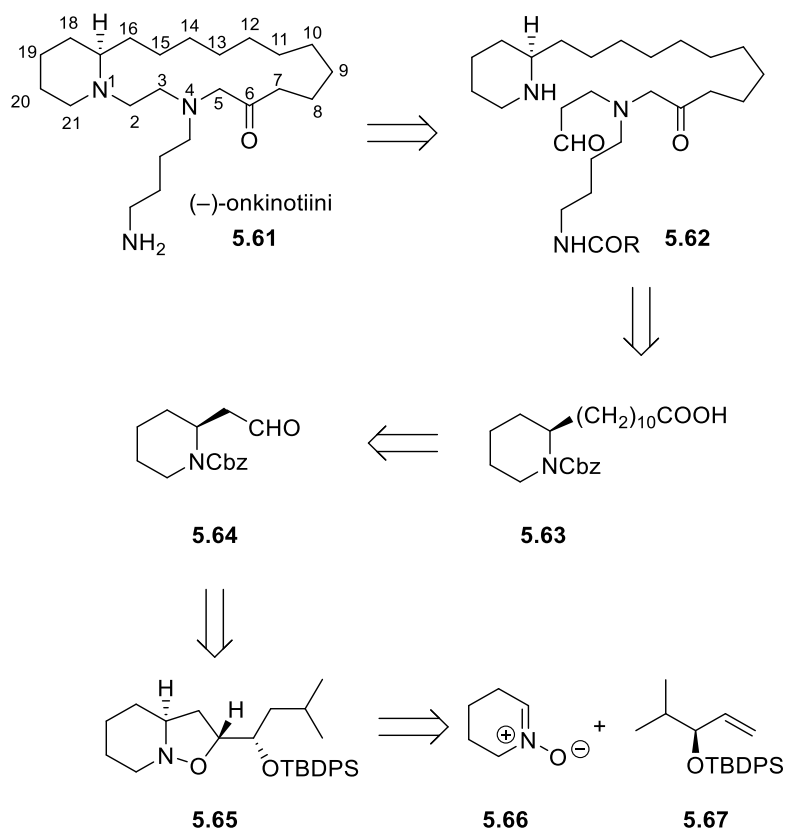
5.2.1 (-) -Onkinotiini

(-)-Onkinotiinia (**5.61**, kuva 5.3) on eristetty oleanterikasveihin kuuluvasta, Afrikassa kasvavasta *Oncinotis nitida* BENTH -kasvista. Sille on julkaistu useampi raseeminen synteesi, mutta tähän mennessä vain Kibayashin tutkimusryhmä on onnistunut valmistamaan¹⁰² optisesti aktiivista (-)-onkinotiinia (**5.61**).



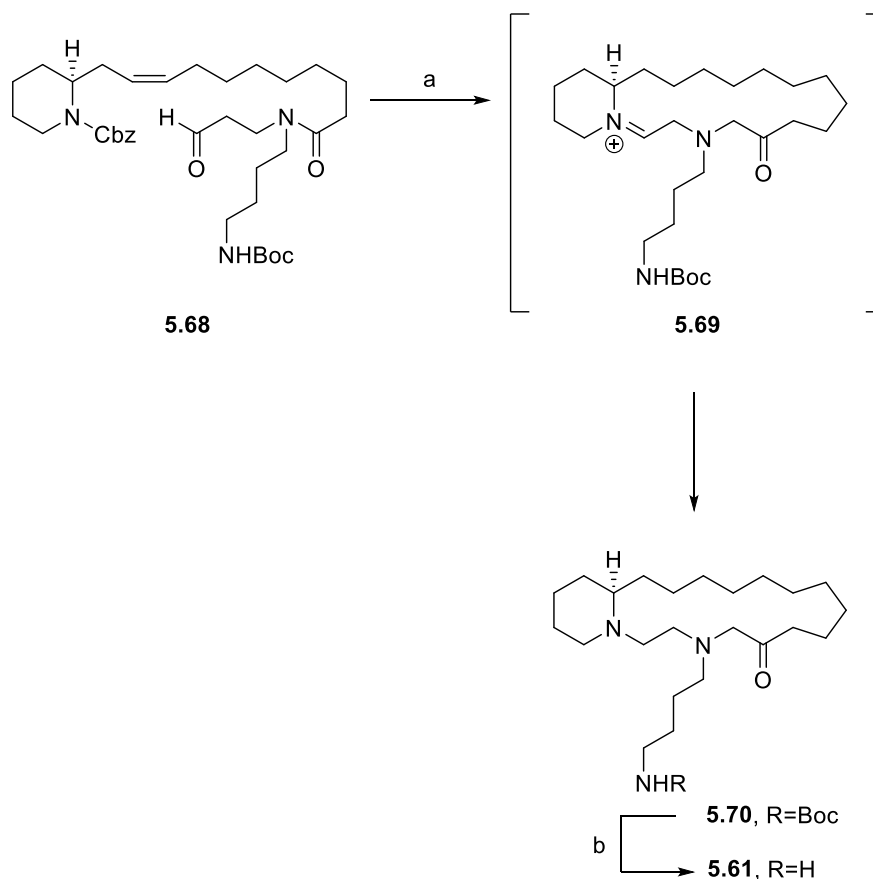
Kuva 5.3. (-)-Onkinotiini (**5.61**).

Kibayashin retrosynteessissä renkaanmuodostus tapahtuu N1–C2-typpi-hiilidoksen kohdalta (kaavio 5.15). Syklisaatioprekursori **5.62** valmistettiin (*S*)-2-piperidiiniasetaldehydistä (**5.64**), joka taas saatiin helposti ryhmän aiemmin kehittämällä, molekyylien **5.66** ja **5.67** nitronisykloadditiolla.¹⁰³ Sykloadditioprekursorin **5.67** stereogeeninen keskus on peräisin kokonaissynteisin lähtöaineena käytetystä L-valiinista.



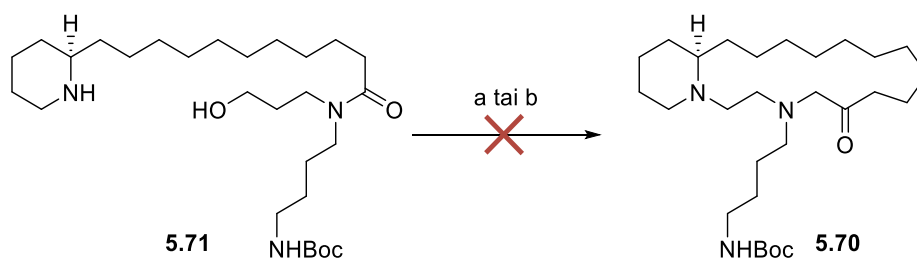
Kaavio 5.15. Kibayashin (-)-onkinotiinin (**5.61**) retrosynteesi.¹⁰²

Kokonaissynteessissä käytetty syklisaatioprekursorin **5.68** aldehydin ja amiinin kondensaatio päädyttiin toteuttamaan vetykaasun ja palladiumkatalyytin läsnä ollessa laimeissa, 4×10^{-3} M, olosuhteissa metanolissa (kaavio 5.16). Reagenssit poistivat ensin amiinin Cbz-suojaryhmän, minkä jälkeen reaktio eteni iminiumionivälivaiheen **5.69** kautta tuotteeseen **5.70**. Samalla myös lähtöaineessa **5.68** oleva kaksoissidos pelkistyi. Syklisaatiotuotteesta **5.70** Boc-suojaryhmän poistamalla saatiin kokonaissynteisin lopputuote (-)-onkinotiini (**5.61**).



Kaavio 5.16. (–)-Onkinotiinin (**5.61**) kokonaissynteesissä käytetty iminiumioni-välivaiheen **5.69** kautta etenevä syklisaatio. Reagenssit ja olosuhteet: (a) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH, 4 päivää, 66 %; (b) HCl/MeOH, 71 %.¹⁰²

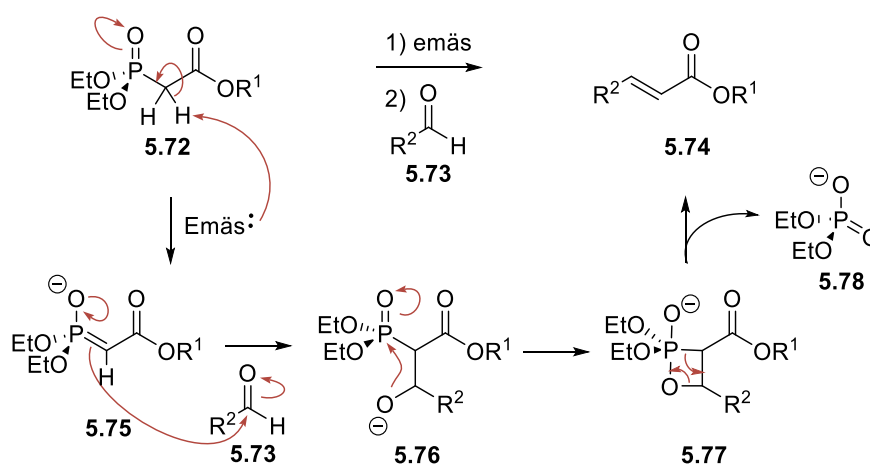
Makrosyklisaatiota oli yritetty ensin saada toimimaan eri syklisaatioprekursorin **5.71** suojaamattoman amiiniryhmän ja hydroksyyliiryhmän välille. Haluttua tuotetta **5.70** ei saatu Mitsunobun reaktio-olosuhteilla (PPh_3 /atsodikarboksyylaatti), PPh_3 /CBr₄/TEA-reagenssien yhdistelmällä, eikä muillakaan kokeilluilla C–N-kytkentäreaktioilla (kaavio 5.17).



Kaavio 5.17. Epäonnistunut syklistaatioreaktio, jota yritettiin käyttää (–)-Onkinotiinin kokonaissynteesissä. Tuotetta **5.70** ei muodostunut lainkaan testatuilla reaktio-olosuhteilla. Reagenssit ja olosuhteet: (a) PPh_3 , atsodikarboksylaatti (b) PPh_3 , CBr_4 , TEA.¹⁰²

5.3 Horner–Wadsworth–Emmons-makrosyklisaatio

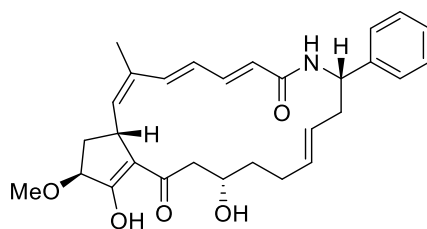
Horner–Wadsworth–Emmons-reaktio (HWE) on fosfonaattiesterin **5.72** ja aldehydin **5.73** välinen olefinaatioreaktio (kaavio 5.18). Se on Hornerin kehittämä¹⁰⁴ ja Wadsworthin ja Emmonsin muokkaama¹⁰⁵ Wittig-reaktion modifikaatio, jossa fosfoniumylidin sijaan käytetään fosfonaattiesteriä. Reaktiomekanismi on hyvin samankaltainen kuin Wittig-reaktiossa. Fosfonaattiesteristä **5.72** muodostetaan ensin karbanioni **5.75** emäksen avulla. Tämä karbanioni **5.75** hyökkää nukleofiilisesti aldehydiin **5.73**, mistä syntyy **5.76**, ja edelleen rengasrakenteinen väliaine **5.77**. Tämän väliaineen hajotessa saadaan tuotteena konjugoitunut alkeeni **5.74** sekä fosfaattiesteri **5.78**. HWE-reaktio toimii hyvin myös intramolekulaarisena, jolloin reaktion tuote **5.74** on luonnollisesti rengasmuotoinen.



Kaavio 5.18. Horner–Wadsworth–Emmons-reaktio ja sen reaktiomekanismi fosfonaattiesterin **5.72** ja aldehydin **5.73** välillä.

5.3.1 Hitachimysiini

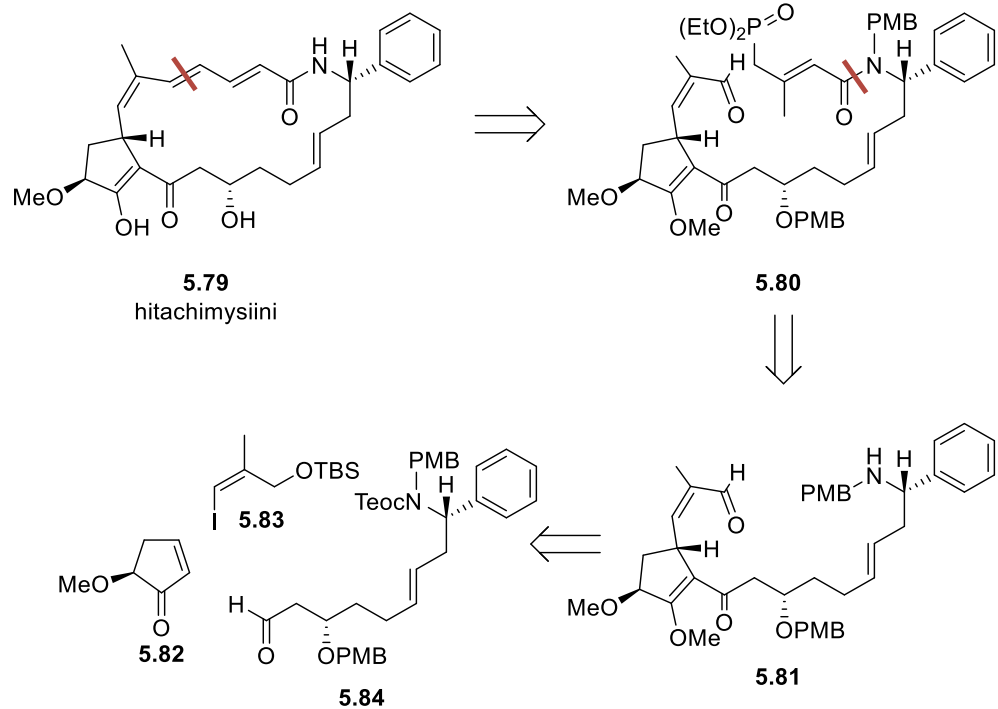
Hitachimysiini (**5.79**, kuva 5.4) on antibiootti, jota kaksi eri tutkimusryhmää, Ōmuran ja Umezawan ryhmät eristivät toisistaan tietämättä samoihin aikoihin 1980-luvun alussa.^{106,107} Umezawan ryhmä myös dokumentoi hitachimysiinin olevan sytotoksinen Ehrlich ascites-karsinooma-, P388 lymfosyyttinen leukemia-, ja HeLa S3-soluja vastaan.¹⁰⁷



5.79 hitachimysiini

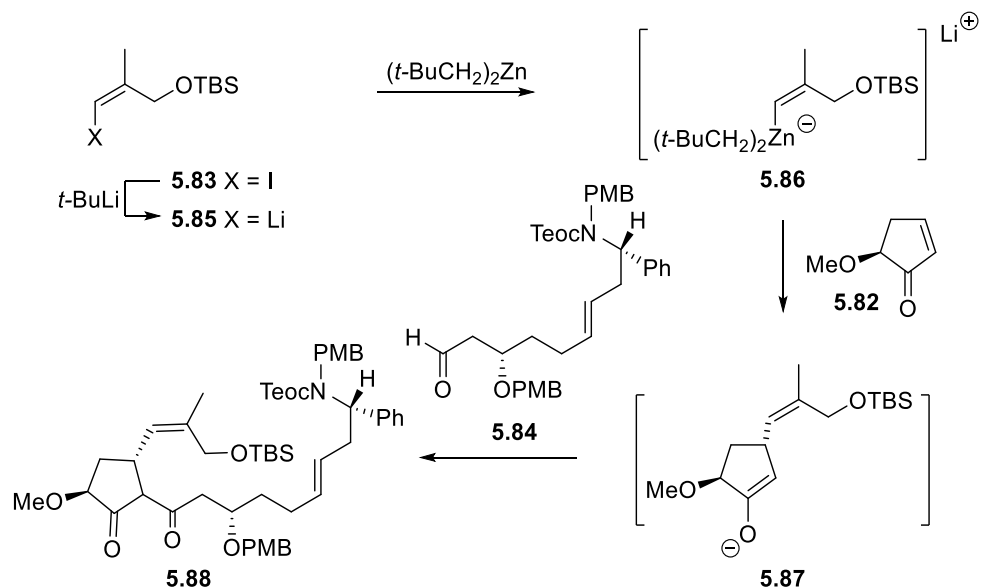
Kuva 5.4. Antibiootti hitachimysiini (**5.79**).

Smith III:n tutkimusryhmä on julkaissut^{108,109} tähän mennessä ainoan kokonaissynteesin hitachimysiinille (**5.79**) 1990-luvulla. Kokonaissynteesin avainreaktio on prekursorin **5.80** HWE-syklisaatioreaktion lisäksi kolmen komponentin **5.82**, **5.83** ja **5.84** kytkentäreaktio (kaavio 5.19).



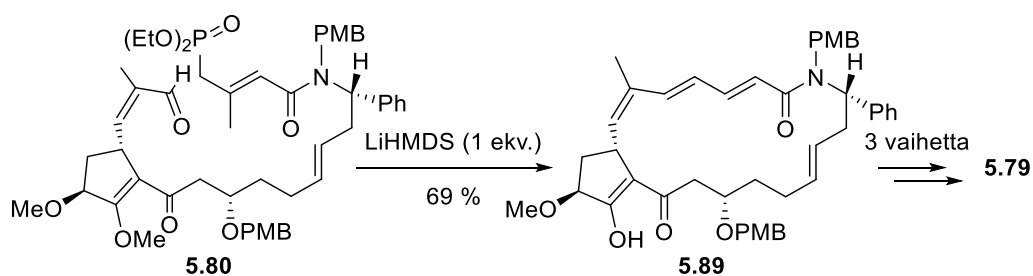
Kaavio 5.19. Hitachimysiinin (**5.79**) retrosynteesi.^{108,109}

Kolmen komponentin kytkentäreaktiota yritettiin ensin toteuttaa organosinkaatin **5.86** kupraattianalogin kautta, mutta tämä reaktio tuotti vain 5 % tuotetta **5.88**. Reaktiossa päädyttiin tämän takia käyttämään organosinkaattia **5.86** (kaavio 5.20). Reagenssina käytettiin ensin dimetyylisinkkiä, mutta reaktion todettiin tuottavan vähemmän sivutuotteita neopentyylisinkillä. Koko kytkentäreaktion saanto lähtien sinkaatin **5.86** muodostuksesta konjugaattiaddition kautta enolaatin **5.87** reaktioon aldehydin **5.84** kanssa oli 52 %.



Kaavio 5.20. Hitachimysiinin kokonaissynteessissä käytetty kolmen komponentin **5.85**, **5.82** ja **5.84** kytkentäreaktio. Kytkentäreaktiossa yhdisteestä **5.83** muokattiin sinkaatti **5.86**, joka hyökkäsi konjugaattiadditiolla aldehydiin **5.82**. Tästä syntynyt enolaatti reagoi edelleen aldehydin **5.84** kanssa, ja saatiin kytkentäreaktion lopputuote **5.88**.^{108,109}

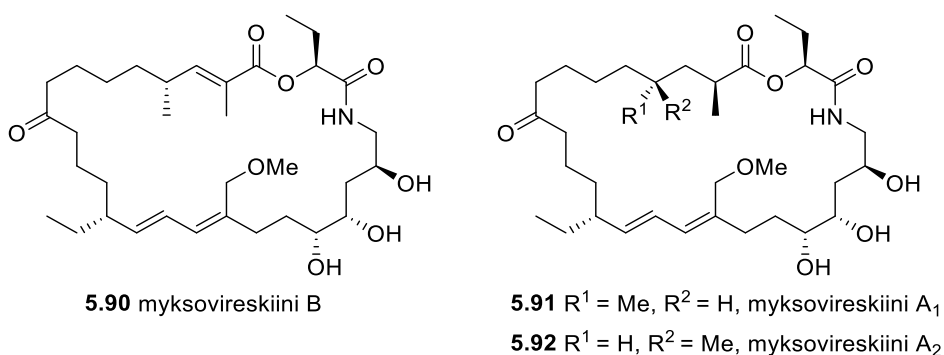
HWE-makrosyklisaatio oli yksi hitachimysiinin (**5.79**) kokonaissynteessin viimeisistä vaiheista (kaavio 5.21). Reaktio alkoi aldehydin **5.80** deprotonoisella litiumbistrimetyylisilyliamidilla (LiHMDS), ja sen tuotteena saatiin makrolaktaami **5.89** 69 % saannolla selektiivisesti yhtenä stereoisomeerinä. Kun tuotteesta **5.89** poistettiin suojaryhmät, saatiin lopputuote hitachimysiini **5.79**.



Kaavio 5.21. Aldehydin **5.80** HWE -makrosyklisaatio hitachimysiinin (**5.79**) kokonaissynteessissä.^{108,109}

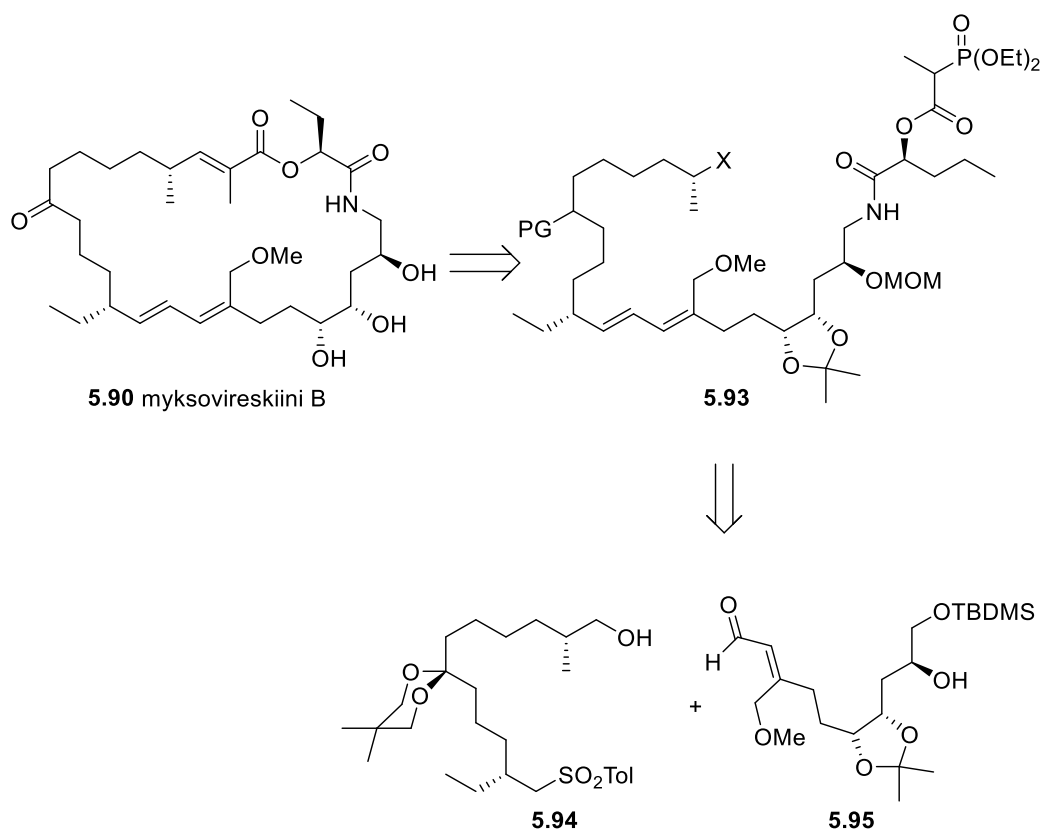
5.3.2 Myksovireskiini B

Myksovireskiinit (kuva 5.5) ovat 1980-luvulla myksobakteerista (*Myxococcus virescin* (Mx v 48)) eristettyjä antibiootteja, jotka pystyvät häiritsemään bakteerien soluseinien synteesiä estämällä *N*-asetyyli-glukosamidin käyttöä.¹¹⁰ Myksovireskiinejä eristettiin 31 erilaista, mutta eristetyn seoksen pääasiallinen komponentti oli 28-renkainen myksovireskiini A (**5.91** ja **5.92**). Myksovireskiini B:n **5.90** taas todettiin olevan myksovireskiini A:n yhden sidoksen osalta tyydyttymätön johdannainen.



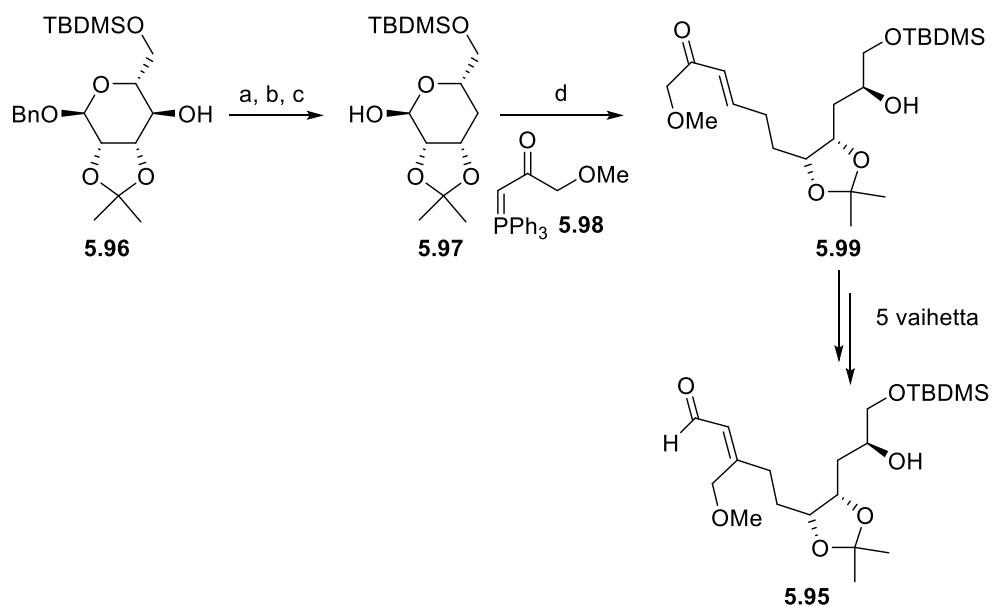
Kuva 5.5. Myksovireskiinit B (**5.90**), A₁ (**5.91**) ja A₂ (**5.92**).

Williams ja McGill julkaisivat ensimmäisinä kokonaissynteesin myksovireskiini B:lle (**5.90**).¹¹¹ Käytetty synteesistrategia oli konvergentti; siinä rakennettiin erikseen molekyylin itäosa **5.94** ja länsiosa **5.95**, jotka liitettiin yhteen Julia–Lythgoe -pelkistävällä kytkennällä (kaavio 5.22). Yhdisteen **5.93** sykklisaatioon käytettiin HWE-makrosyklisaatiota.



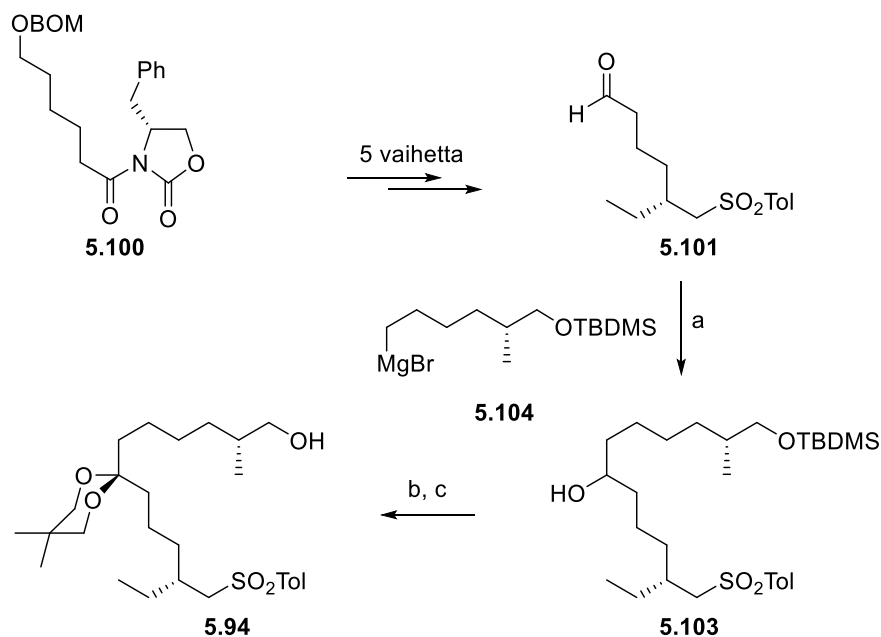
Kaavio 5.22. Williamsin ja McGillin myksovireskiini B:n (5.90) retrosynteesi.¹¹¹

Myksovireskiini B:n itäosan 5.95 synteesi aloitettiin α -D-mannopyranosidin asetonidiksi muokatulla ja silyloidulla versiolla 5.96 (kaavio 5.23). Sen deoksygenoinnilla ja debentsyloinnilla saatiin Wittig-prekursori 5.97. Modifioidulla Wittig-reaktiolla ylidin 5.98 kanssa saatiin enoni 5.99 81 % saannolla. 5.99 muokattiin vielä muun muassa HWE-kondensaatiolla trisubstituoiduksi olefiiniksi 5.95. Kokonaissaanto myksovireskiini B:n itäosalle 5.95 lähtien 5.96:sta oli 27 %.



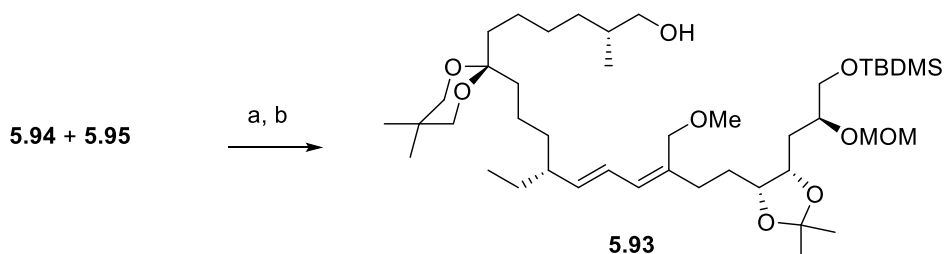
Kaavio 5.23. Myksovireskiini B:n itäosan **5.95** synteesi lähtien α -D-mannopyranosidijohdannaisesta **5.96**. Reagenssit ja olosuhteet: (a) $\text{Imd}_2\text{C}=\text{S}$, dikloorietaani, refluksointi, 82 %; (b) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, tolueni, refluksointi, 87 %; (c) Na , NH_3 , THF, 89 %; (d) **5.98**, THF, propaanihappo (2 tippaa), refluksointi, 81 %.¹¹¹

Myksovireskiini B:n länsiosan **5.94** synteesi lähti liikkeelle optisesti aktiivisesta yhdisteestä **5.100** (kaavio 5.24). Lähtöaineesta **5.100** muokattiin sulfoni **5.101** Evansin alkylaation, sulfonoinnin, sekä kiraalisen apuaineen poistamisen kautta. Tämän jälkeen aldehydiin **5.101** liitettiin vielä Grignard-reagenssi **5.104**, jolloin saatiin tuotteeksi alkoholi **5.103**. Tästä alkoholista saatiin suojaryhmien muokkauksella myksovireskiini B:n länsifragmentti **5.94**.



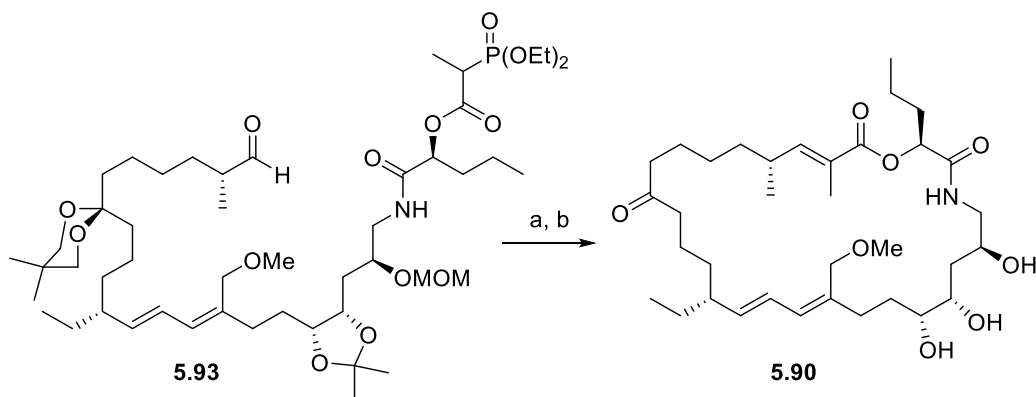
Kaavio 5.24. Myksovireskiini B:n länsiosan **5.94** synteesi lähtien oksatsolidinonista **5.100**. Reagenssit ja olosuhteet: (a) **5.104** eetterissä, 0 °C; (b) PCC/Al₂O₃, DCM, 97 %; (c) 2,2-dimetyyli-1,3-propaanidioli, PhH, TsOH (kat.), 80 °C, 86 %.¹¹¹

Itäosa **5.95** ja länsiosa **5.94** liitettiin yhteen Julia–Lythgoe -pelkistävällä kytkennällä, josta saatiin tuotetta **5.93** hyvällä 79 %:n saannolla (kaavio 5.25).



Kaavio 5.25. Myksovireskiini B:n kokonaissynteesissä käytetty sulfonin **5.94** ja aldehydin **5.95** Julia–Lythgoe -pelkistävä kytkentä. Reagenssit ja olosuhteet: (a) (i) *n*-BuLi (800 mol-%), THF, **5.94** (400 mol-%), –78 °C, 30 min.; (ii) **5.95** (100 mol-%); (b) Na(Hg) 6 %, THF/MeOH (2:1), KH₂PO₄ (2000 mol-%), 22 °C, 79 % kahdelle vaiheelle.¹¹¹

Aldehydin **5.93**. HWE-makrosyklisaatio eteni hyvällä, 92 % saannolla. HWE-tuotteesta saatiin suojaryhmien poiston jälkeen lopputuote myksovireskiini B (**5.90**, kaavio 5.26).

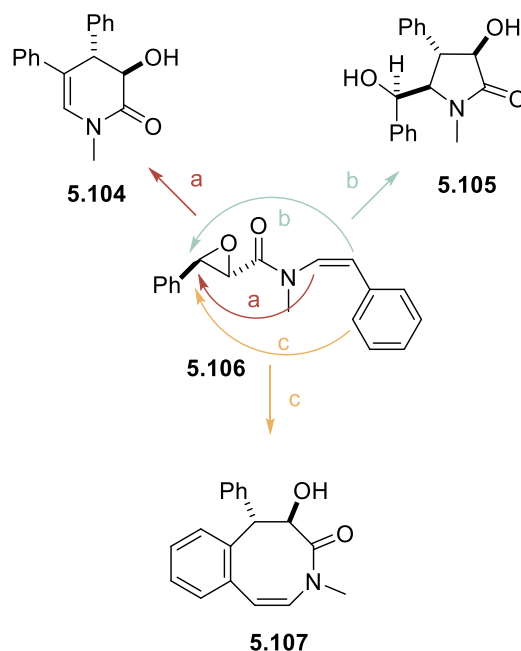


Kaavio 5.26. Myksovireskiini B:n (**5.90**) kokonaissynteessin viimeiset vaiheet: yhdisteen **5.93** HWE-makrosyklisaatio ja sen jälkeinen suojaryhmien poisto.

Reagenssit ja olosuhteet: (a) DBU (200 mol-%), CH₃CN, LiCl (5000 mol-%), **5.90**:n konsentraatio 6×10^{-4} M, 22 °C, 78 %; (b) CH₃OH, HClO₄, H₂O, THF, 22 → 60 °C, 70 %.¹¹¹

5.4 Areeni-epoksidisyklisaatio

Wangin tutkimusryhmä on kehittänyt¹¹² biosynteesiä muistuttavan synteesimenetelmän *klausena*-alkaloideille, joista erimerkkejä ovat **5.104**, **5.105** ja **5.107** (kaavio 5.27). Näillä alkaloideilla ajateltiin olevan yhteinen prekursori **5.106**, josta laboratoriossa reaktio-olosuhteita muuttamalla saatiin syntetisoitua useampia *klausena*-perheen 5-, 6- ja 8-renkaisia alkaloideja.

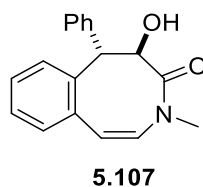


Kaavio 5.27. *Klausena*-perheen alkaloidit **5.104**, **5.105** ja **5.107** sekä Wangin niille kehittämä synteesistrategia yhteisestä prekursorista **5.106**.¹¹²

Tämä syklistaatiostrategia toimii harmillisesti vain hyvin rajatulle ryhmälle pienirenkaisia laktaameita.

5.4.1 ζ-Klausenamidi

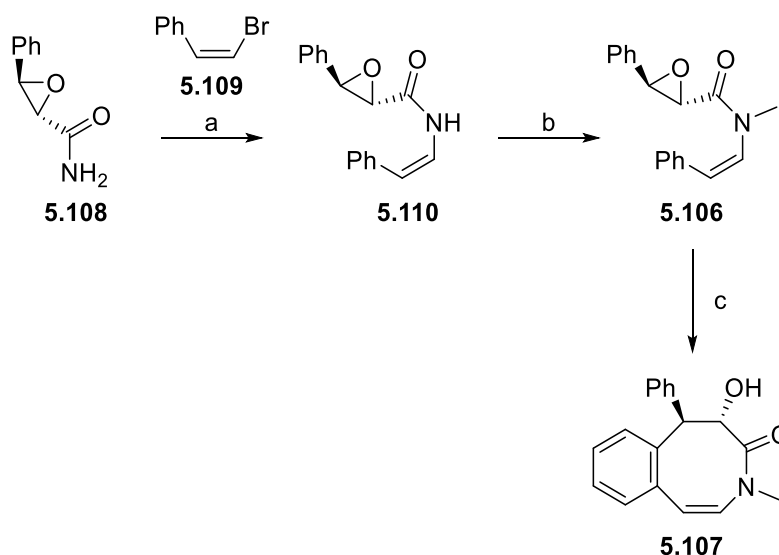
Klausenamideja on ensimmäisen kerran eristetty¹¹³ ruutakasvi *Clausena lansium*:sta 1980-luvulla, ja ζ-klausenamidi **5.107** (kuva 5.6) on eristetty samasta kasvista vuonna 1991¹¹⁴. Tämän Etelä-Kiinassa esiintyvän puun lehtiä ja hedelmiä on perinteisesti käytetty kansanlääketieteessä hoitamaan muun muassa astmaa, influenssaa ja hepatiittia.¹¹⁵



Kuva 5.6. ζ-Klausenamidi (**5.107**).

Wangin ryhmän kehittämä¹¹² kokonaissynteesi ζ-klausenamidille (**5.107**) lähti liikkeelle fenyylioksiraanikarboksamidista **5.108** (kaavio 5.28). Tämä lähtöaine oli

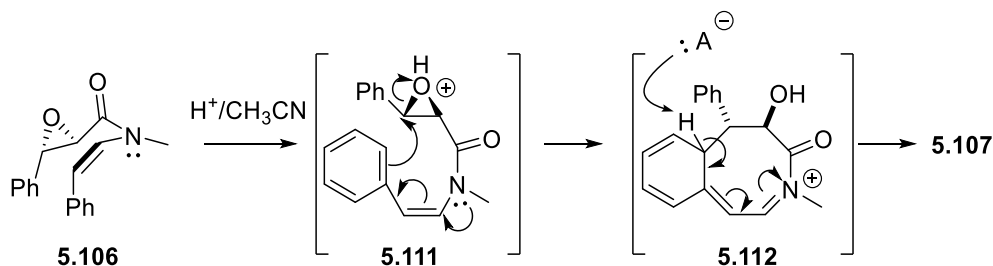
valmistettu sinnamyylialkoholista Sharplessin epoksidaatiolla, hapetuksella, esteröinnillä ja ammonolyysillä. Lähtöaine, amidi **5.108** *N*-styryloitiin *Z*-styrylibromidilla **5.109**, mistä syntyy tuote **5.110** *N*-metyloitiin. Näin saatiin areeni-epoksidi **5.106**, joka toimi syklisaatioprekursorina myös muiden klausenamidien synteeseissä. Viimeinen vaihe ζ -klausenamidin **5.107** synteesissä oli yhdisteen **5.106** syklisaatio *p*-tolueenisulfonihapon (*p*-TSA) välityksellä.



Kaavio 5.28. ζ -klausenamidin (**5.107**) kokonaissynteesi. Reagenssit ja olosuhteet:

- (a) **5.109**, CuI/DMG/Cs₂CO₃, 1,4-dioksaani, 3h refluksointi, 76 %; (b) MeI, NaH/DMF, 0 °C, 94 %; (c) *p*-TSA (200 mol-%), CH₃CN, hlt, 86 %.¹¹²

Syklisaation ajateltiin mahdollisesti etenevän kaaviossa 5.29 esitetyn mekanismin mukaan. Happo katalysoi reaktiossa areenin hyökkäystä oksiraanirenkaaseen **5.111**, minkä jälkeen hapon vastinemäs hyökkää muodostuneen 8-renkaan **5.112** vetyyn palauttaen bentseenirenkaan aromaattisuuden, jolloin saadaan tuotteeksi ζ -klausenamidi **5.107**.

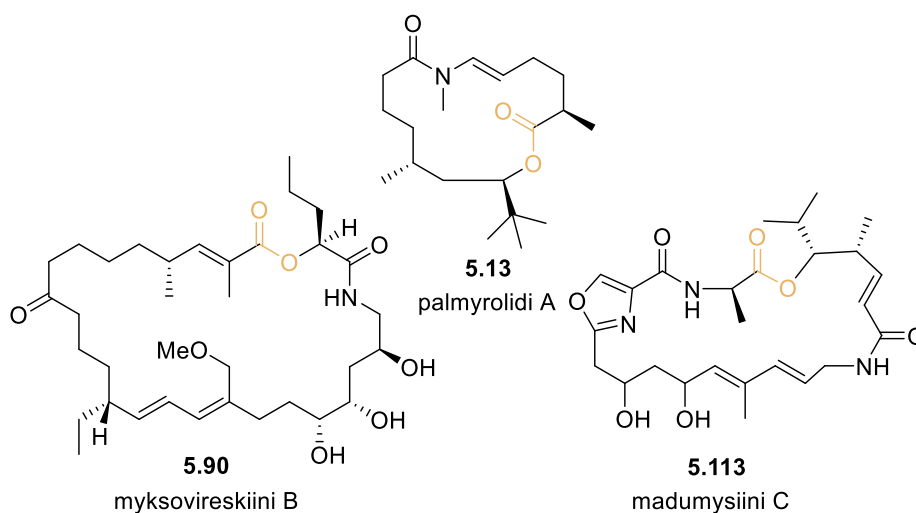


Kaavio 5.29. Mahdollinen mekanismi ζ -klausenamidin (**5.107**) kokonaissynteesissä käytetylle syklisaatioreaktiolle. Reaktiossa happo katalysoi

areenin hyökkäystä oksiraanirenkaaseen välituotteessa **5.111**. Hapon vastinemäs hyökkää syklisen välivaiheen **5.112** vetyyn, mikä palauttaa bentseenirenkaan aromaattisuuden, ja saadaan tuote **5.107**.¹¹²

5.5 Makrolaktonisaatio

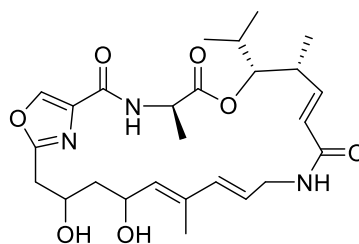
Makrosyklisiä luonnonaineita, joiden rengas sisältää sekä amidi- että esteriryhmän on löydetty runsaasti. Esimerkkejä näistä aineista ovat madumysiini C (**5.113**), palmyrolidi A (**5.13**) sekä myksoviresiini B (**5.90**, kuva 5.7). Osa näistä luonnonaineista on syntetisoitu myös siten, että makrosyklisaatio tapahtuu laktonisidoksen muodostuksen kautta.



Kuva 5.7. Makrolaktaameja, jotka sisältävät myös laktonisidoksen.

5.5.1 Madumysiini C

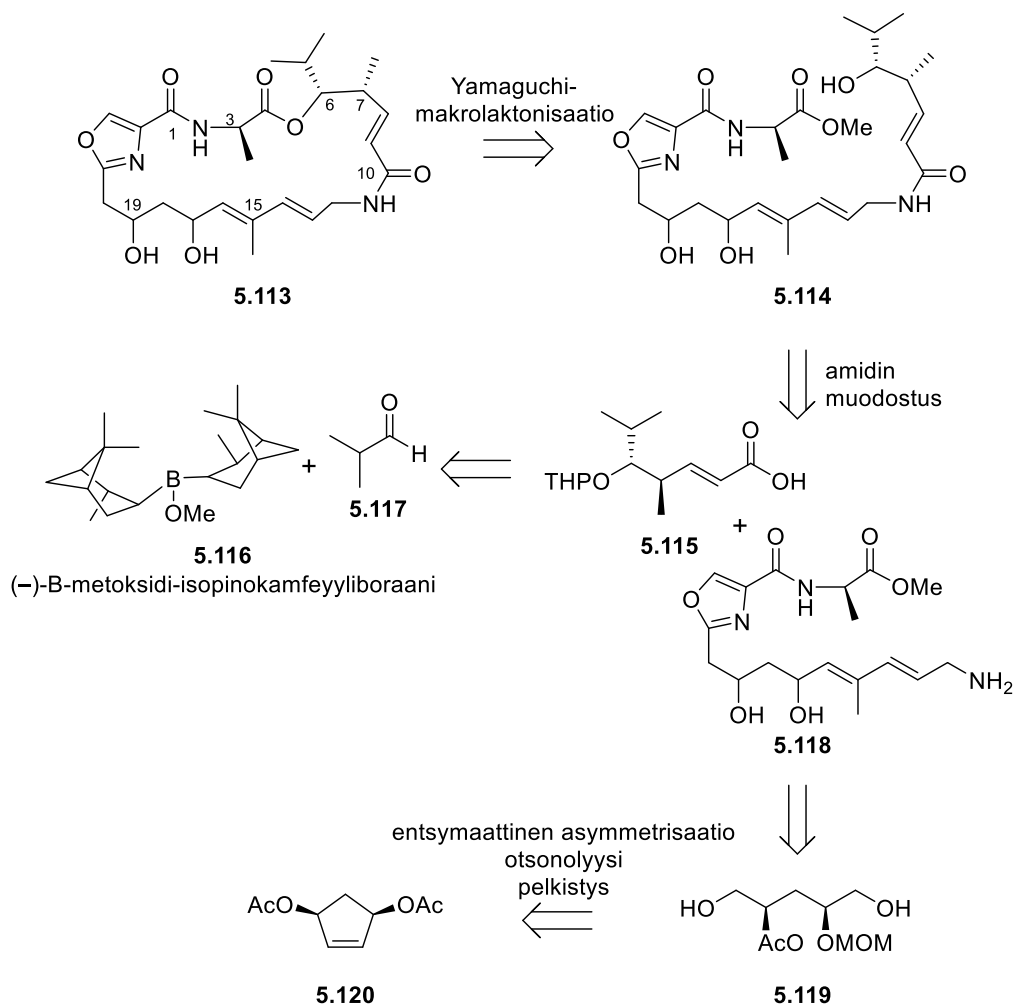
Streptogramiinit ovat syklisiä, polytyydyttymättömiä antibiootteja, jotka inhiboivat bakteerien proteiinisynteesiä. Vaikka ne on löydetty jo 1950-luvulla, kaupallista streptogramiini-antibioottia alettiin käyttää lääkkeenä vasta vuonna 1999 muille antibiooteille erityisen vastustuskykyisen enterokokki-bakteerin seurauksena.¹¹⁶ Madumysiini C (**5.113**, kuva 5.8) on yksi yksinkertaisimmista streptogramiineista.



5.113
madumysiini C

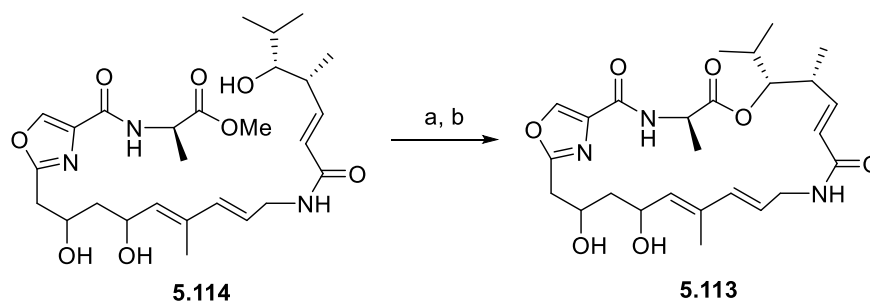
Kuva 5.8. Madumysiini C (**5.113**).

Ensimmäisessä madumysiini C:n (**5.113**) kokonaissynteesissä syklistaatioon käytettiin DCC-katalysoitua makrolaktaamisaatiota, ja siinä vaiheita oli 20.¹¹⁷ Vain vuosi myöhemmin julkaistussa¹¹⁸ kokonaissynteesissä sen sijaan käytettiin Yamaguchin makrolaktonisaatiota (eli reagensseina 2,4,6-triklooribentsoylikloridia, trietyyliamiinia ja DMAP:ia), joka eteni 63 %:n saannolla. Muutoin kokonaissynteesi oli pitkä, yli 30 vaihetta, ja siinä useissa vaiheissa lisättiin vain pieniä osia kerrallaan. Hydroksyyli ryhmien stereokemia luotiin mesoyhdisteestä **5.120** entsymaattisella reaktiolla, kun taas metyyli- ja isopropyyliryhmien stereokemia oli peräisin kiraalisesta reagenssista **5.116**. (kaavio 5.30). Tähän mennessä madumysiini C:lle ei kuitenkaan ole julkaistu muita kokonaissynteesejä.



Kaavio 5.30. Retrosynteesi Ghoshin ja Liun madumysiini C:n (5.113) kokonaissynteesille.¹¹⁸

Madumysiini C:n (5.113) kokonaissynteesin viimeisinä vaiheina olivat yhdisteen 5.114 esteriryhmän hydrolysointi karboksyylihapoksi ja sitä seuraava makrolaktonisaatio (kaavio 5.31). Makrolaktonisaatiossa käytetyt Yamaguchin olosuhteet toimivat hyvin, ja näiden kahden reaktion lopputuotetta 5.113 saatiin 63 % saannolla.



Kaavio 5.31. Madumysiini C:n (**5.113**) kokonaissynteesissä Yamaguchin makrolaktonisaatio ja sitä edeltävä esterin **5.114** hydrolysointi. Reagenssit ja olosuhteet: (a) LiOH (aq.), THF; (b) (i) Cl₃C₆H₂COCl, TEA, PhMe, 23 °C, 4 h; (ii) DMAP, 23 °C, 12 h, 63% kahden vaiheen yli.¹¹⁸

6 YHTEENVETO

Makrolaktaamien, kuten muidenkin syklisten luonnonaineiden, kokonaissynteesin synteestrategiaa päätettäessä yksi olennaisista kysymyksistä on syklistaatiomenetelmä. Yksinkertaisimpia ja myös käytetyimpiä syklistaatiomenetelmiä makrolaktaameille ovat makrolaktaamisaatioreaktiot. Niiden puolesta puhuu, että amidisidoksen muodostus on hyvin tutkittu reaktio, ja erilaisten reaktio-olosuhteiden suuren määrän joukosta löytyy sopiva vaihtoehto melkein kaikille makrolaktaameille. Tämä vähentää kokonaissynteesin riskiä epäonnistua aivan sen viimeisissä vaiheissa, makrosyklisaation tapahtuessa yleensä kokonaissynteesin loppupuolella.

Toisaalta makrosyklisaatiota voi myös ajatella mahdollisuutena lisätä molekyylin stereogeenisiä keskuksia tai aihioita uusille substituenteille. Lisäksi, kun syklistaatioon käyttää jotakin muuta reaktiota, kuin laktaamisaatiota, amidinmuodostustusta voidaan käyttää kokonaissynteesissä esimerkiksi kahden pienemmän osan yhdistämiseen. Myös esimerkiksi renkaansulkumetaatesi, Horner–Wadsworth–Emmons-olefinaatio, ja aryylimidaatio ovat suosittuja reaktioita makrolaktaamien kokonaissynteseissä. Innovatiivisten syklistaatiomenetelmien mahdollisuuksia makrolaktaamien luonnonainesynteesissä

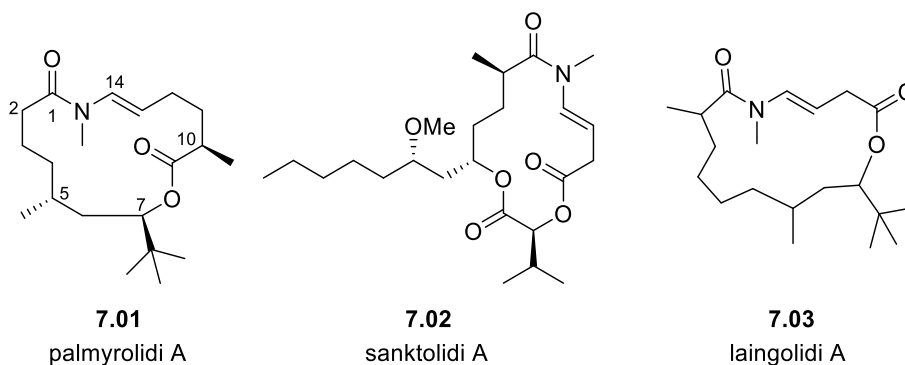
ei sovi unohtaa, mutta myös perinteinen makrolaktaamisaatioreaktio on osoittanut käyttökelpoisuutensa.

KOKEELLINEN OSA

7 TYÖN TARKOITUS

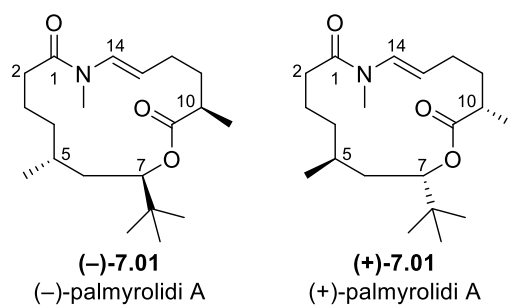
7.1 Palmyrolidi A

Palmyrolidi A (**7.01**) on makrolaktaami, jota on eristetty Palmyran atolleilta kerätystä *Leptolyngbya* ja *Oscillatoria* -syanobakteerikokoelmasta vuonna 2010.¹¹⁹ Rakenteellisesti se erottuu muista makrolaktaami-tyyppisistä luonnonaineista pohjoisella *N*-metyyliamidiryhmällä sekä eteläisellä *tert*-butyyliiryhmällä, joka estää viereisen makrolaktonin hydrolyyttisen avautumisen. Samantyyppinen *N*-metyyliamidi esiintyy myös muutamissa muissa levästä löydettyissä yhdisteissä (kuva 7.1). Palmyrolidi A:n (**7.01**) rakenteellinen ainutlaatuisuus yhdistettynä sen neuroaktiivisiin ominaisuuksiin ovat tehneet siitä houkuttelevan synteesikohteen.



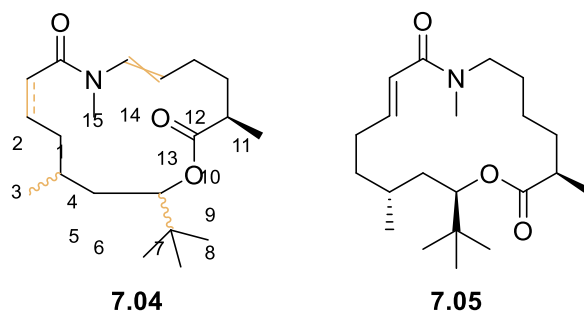
Kuva 7.1. Kohdemolekyylit palmyrolidi A (**7.01**) sekä muita rakenteellisesti samankaltaisia makrolideja.

Palmyrolidi A:n ensimmäisenä eristäneet tutkijat totesivat¹¹⁹ sen hidastavan aivosolujen natriumkanavien toimintaa – tämän tyyppisiä aineita voidaan käyttää esimerkiksi neurologisten sairauksien hoitoon. Myöhemmin Maion tutkimusryhmä selvitti¹²⁰ palmyrolidi A:n ja sen 10 synteettisten johdannaisten avulla tarkemmin, mikä osa yhdisteestä osallistuu natriumkanavien toiminnan inhibointiin. Tärkeimmiksi todettiin palmyrolidi A:n syklistyys, C5–C7 -substituenttien *anti*-stereokemia ja *N*-metyylisubstituentti.



Kuva 7.2. Luonnonaine (-)-palmyrolidi A (**7.01**) sekä sen enantiomeeri (+)-palmyrolidi A (**7.01**).

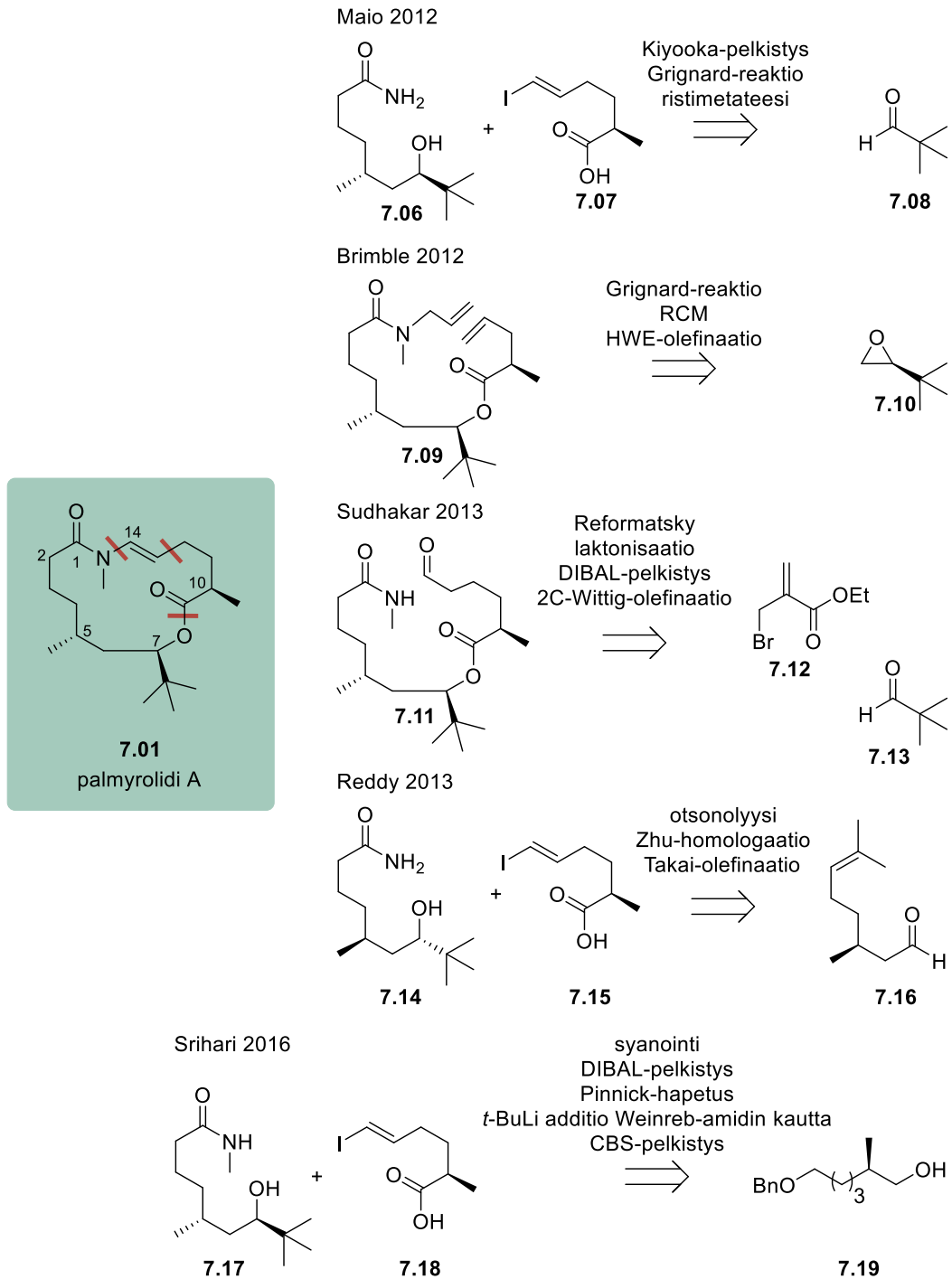
Sekä palmyrolidin A:n luonnosta eristetyn muodon (-)-**7.01**, että sen enantiomeerin (+)-**7.01** (kuva 7.2) todettiin toimivan natriumkanavissa samalla tavoin. Tutkimuksissa havaittiin myös, että molekyylin tulee olla syklinen, mutta enamidi-kaksoissidos ei ole juurikaan merkitystä natriumkanavien sulkemisen kannalta. Laskennallisessa mallinnuksessa taas todettiin stereogeenisten keskusten keskinäisen konfiguraation (C5–C7-*anti*, C7–C10-*syn*) antavan molekyyllille sekä sen kolmiulotteisen muodon että pinnan elektrostaattisen potentiaalilin, joilla on vaikutusta sitoutumiseen.¹²⁰



Kuva 7.3. Reddyn tutkimat palmyrolidijohdannaiset. Kaksoissidoksella ei ollut vaikutusta yhdisteen **7.04** aktiivisuuteen, mutta sen sijaan aktiivisuudelle edullisia olivat *N*-metyyliryhmä ja C5–C7 *anti*-stereokemia. 16-renkainen **7.05** todettiin aktiivisemmaksi kuin **7.04**.⁸⁰

Myös Reddyn tutkimusryhmä tutki molekyylin rakenteen vaikutusta sen toimintaan.⁸⁰ Heidän kokeissaan todettiin, että kaksoissidos ei vaikuta aktiivisuuteen (silloinkaan, kun se sijaitsee amidiryhmän toisella puolella). Lisäksi todettiin aktiivisuudelle edullisia olevan *N*-metyyliryhmä, *anti*-stereokemia C5–C7- substituenttien välillä, sekä renkaan koon kasvattaminen 15:sta (**7.04**) 16:een (**7.05**, kuva 7.3).

7.2 Aikaisemmin julkaistut palmyrolidi A:n kokonaissynteetit



Kaavio 7.1. Yhteenveto aikaisemmin julkaistuista palmyrolidi A:n (7.01) kokonaissynteeseistä.

Palmyrolidi A:lle (**7.01**) on tähän mennessä julkaistu 5 kokonaissynteesiä (kaavio 7.1). Lukuun ottamatta Brimblen kokonaissynteesiä, kaikissa näistä molekyylillä on jaettu etelä- ja pohjoisosaan katkaisten se laktaami- ja laktonisidosten kohdalta. Näiden sidosten muodostaminen oli näin ollen synteeseissä avainreaktiona. Makrosyklisaatiomenetelmänä lähes kaikki käyttivät Buchwaldin makrolaktaamisaatiota. Sudhakaran synteessissä käytettiin aldehydillä ja amidin dehydratiivista syklisaatiota yhdisteelle **7.11**, kun taas Brimble käytti renkaan sulkemiseen dieenin **7.09** metateesireaktiota. Esterin muodostamiseen käytettiin kaikissa synteeseissä Yamaguchin esterifikaatiota.

Maion tutkimusryhmä julkaisi synteeseittensä ensimmäisenä, noin kaksi vuotta molekyylin alkuperäisen eristämisen jälkeen. He myös varmistivat palmyrolidi A:n (**7.01**) oikean stereokemiallisen konfiguraation työnsä yhteydessä. Osoittautui, että oikea stereokemia ei ollutkaan aivan sama kuin eristyksen yhteydessä oli tulkittu.^{78,120,121}

Myös Brimblen ryhmä ehti julkaista kokonaissynteesinsä jo vuonna 2012. Heidän synteestrategiansa poikkesi muista sillä, että syklisaatioon käytettiin laktaamin muodostamisen sijaan renkaansulkumetateesia yhdisteelle **7.09**. Kokonaissynteesi tehtiin kokonaan raseemisena, ja diastereomeerit eroteltiin toisistaan vasta viimeisessä vaiheessa. Tämän jälkeen synteesi toteutettiin myös toisen kerran, käyttäen enantiopuhdasta lähtöainetta **7.10**.^{93,94}

Sudhakaran ryhmä julkaisi oman kokonaissynteesinsä vuonna 2013. Heidän reitissään palmyrolidi A:n stereokemia saatiin aikaan Evansin apuaineella. Sudhakar raporoit myös kaikkien muiden palmyrolidi A:n stereoisomeerien kokonaissynteesit.⁷³

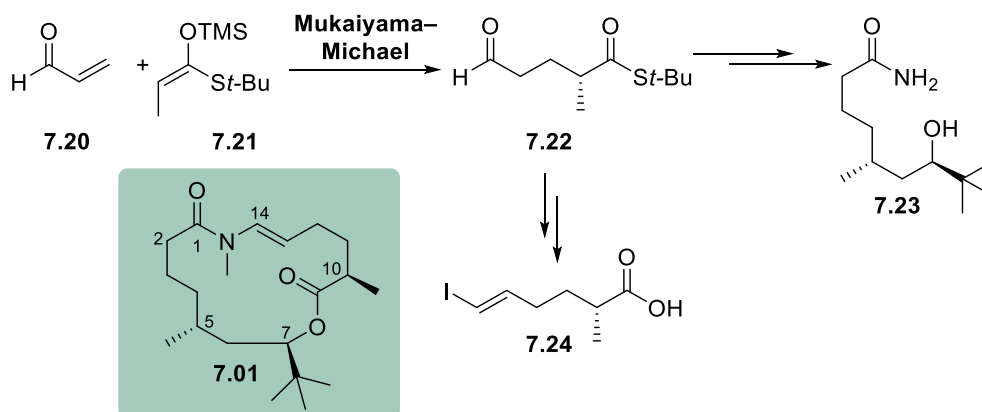
Lyhyin palmyrolidi A:lle julkaistu kokonaissynteesi on Reddyn vuoden 2013 julkaisu, joka tosin nojaa lähtöaineen (sitronellaali, **7.14**) stereokemiaan. Lisäksi helpommin saatavilla olevan (*S*)-sitronellaalin stereokemian vuoksi syntetisoitiin palmyrolidi A:n ei-luonnollista enantiomeeria (+)-**7.01**. C7-hiilen stereokemia saatiin aikaiseksi CBS-pelkistyksellä.^{72,80}

Viimeisimpänä, vuonna 2016, kokonaissynteesin palmyrolidi A:lle on julkaissut Sriharin ryhmä. Reitti oli ensimmäinen, jossa muodostettiin sekä etelä- että pohjoisosan C5 ja C10 stereogeeniset keskuksat yhdellä reaktiolla. Tästä kaksi

stereogeenistä keskusta yhdellä reaktiolla-lähestymistavasta huolimatta synteesi oli pitkä; lähtöaineen **7.19** synteesissä oli neljä vaihetta, etelä- ja pohjoisosien **7.17** ja **7.18** synteesissä oli yhdeksän vaihetta lähtien alkoholista **7.19**. Myös tässä reitissä C7-hiilen stereokemia saatiin CBS-pelkistyksellä. Makrolaktamisaatioprekursorissa taas sisälsi jo *N*-metyyliryhmän muista reiteistä poiketen.^{81,82}

7.3 Kokeellisen osan lähtökohta

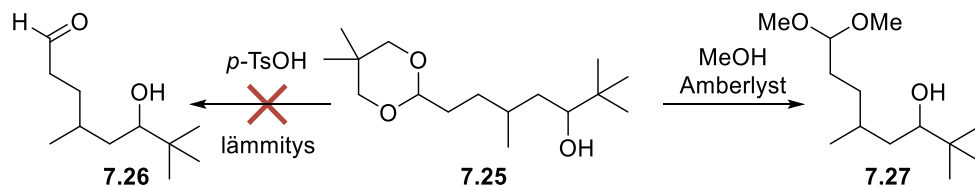
Tämän työn lähtökohtana on Suvi Holmstedtin aiemmin prof. Pihkon ryhmässä tekemä erikoistyö palmyrolidi A:n kokonaissynteesistä.¹²² Tällöin kokonaissynteesin strategiaksi otettiin stereoselektiivisellä Mukaiyama–Michael-reaktiolla synnyttävä metyyliiryhmien stereokemia (kaavio 7.2). Tämän reaktion tuotteesta **7.22** oli tarkoitus syntetisoida sekä palmyrolidi A:n eteläpuoli **7.23** että pohjoispuoli **7.24**. Projekti päätettiin aloittaa kemiallisesti kiinnostavamman eteläosan **7.23** synteesillä.



Kaavio 7.2. Mukaiyama–Michael-reaktiolla luotavat palmyrolidi A:n etelä- (**7.23**, C1-C7) ja pohjois- (**7.24**, C9-C14) osat.¹²²

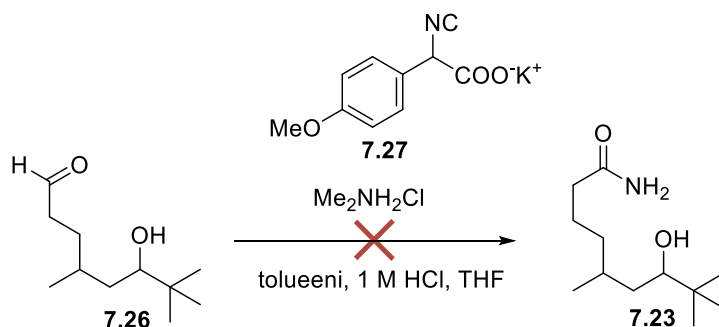
Ensimmäinen ongelma Holmstedtin reitissä kohdattiin aldehydin **7.22** suojaryhmän kanssa. Ensin käytettyä neopentyyliglykolisuojaryhmää (molekyylissä **7.25**, kaavio 7.3) ei saatu poistettua kirjallisuuden reaktio-olosuhteilla (*p*-TsOH ja lämmitys).^{123–125} Vaikka sen poisto onnistui MeOH ja Amberlyst- yhdistelmällä, ei tuotteeksi saatu haluttua aldehydiä **7.26** vaan vastaavaa yhdiste **7.27** suojattuna

dimetyyliasetaalilla. Koska neopentyyli glykolisuojaryhmän poisto ei onnistunut yhdellä reaktiolla, päätettiin käyttää dimetyyliasetaalisojasta alusta asti.



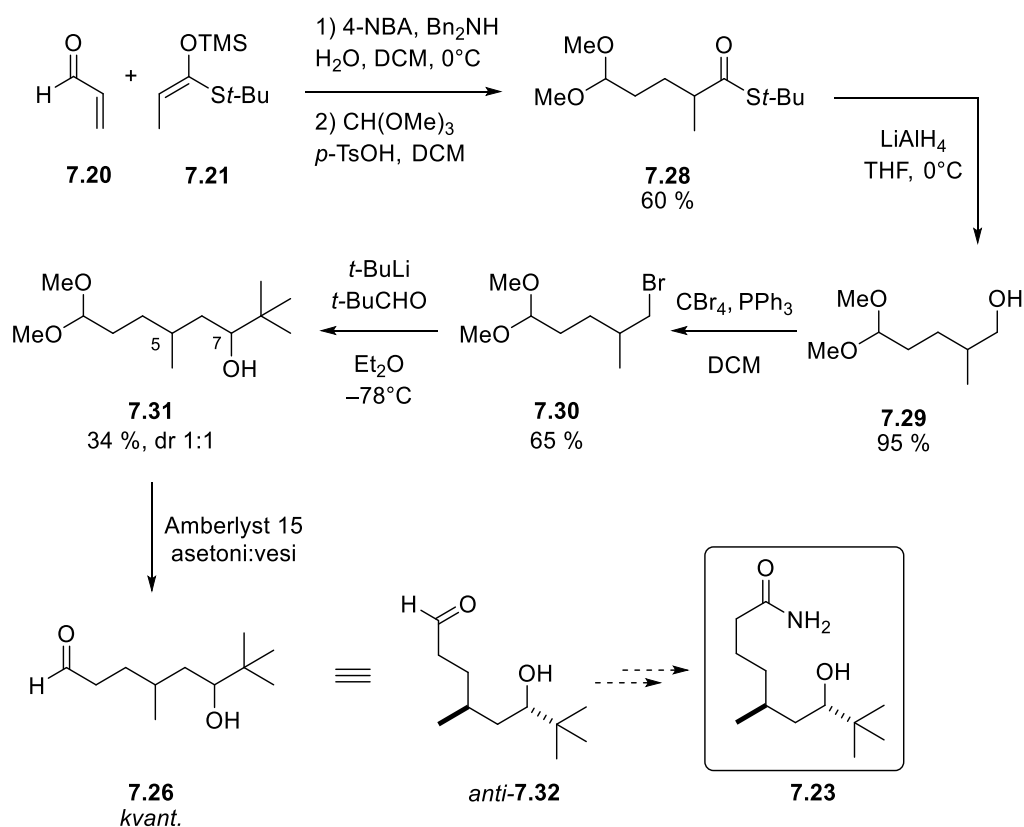
Kaavio 7.3. Yhdisteelle **7.25** epäonnistunut neopentyyli glykolisuojaryhmän poisto. *p*-TsOH ei toiminut suojarahmän poistossa lainkaan, ja MeOH/Amberlyst-reagensseilla saatiin dimetyyliasetaalisojattu aldehydi **7.27**.¹²²

Holmstedtin reitin merkittävin ongelma oli, kun kirjallisuudessa samoilla lähtöaineilla toiminut⁷² aldehydin **7.26** Zhun homologointireaktio (kaavio 7.4) osoittautui sekä haastavaksi toteuttaa että toimimattomaksi.



Kaavio 7.4. Aldehydin **7.26** hapettava homologointireaktio.¹²²

Holmstedtin *pro gradu*-työssä saatiin lopulta aikaan palmyrolidi A:n eteläosan **7.23** raseeminen formaali synteesi (kaavio 7.5). Viimeisen homologointireaktion (**7.26** → **7.23**) toimimattomuuden takia todettiin kuitenkin, että eteläosalle **7.23** täytyy kehittää uusi synteesistrategia.



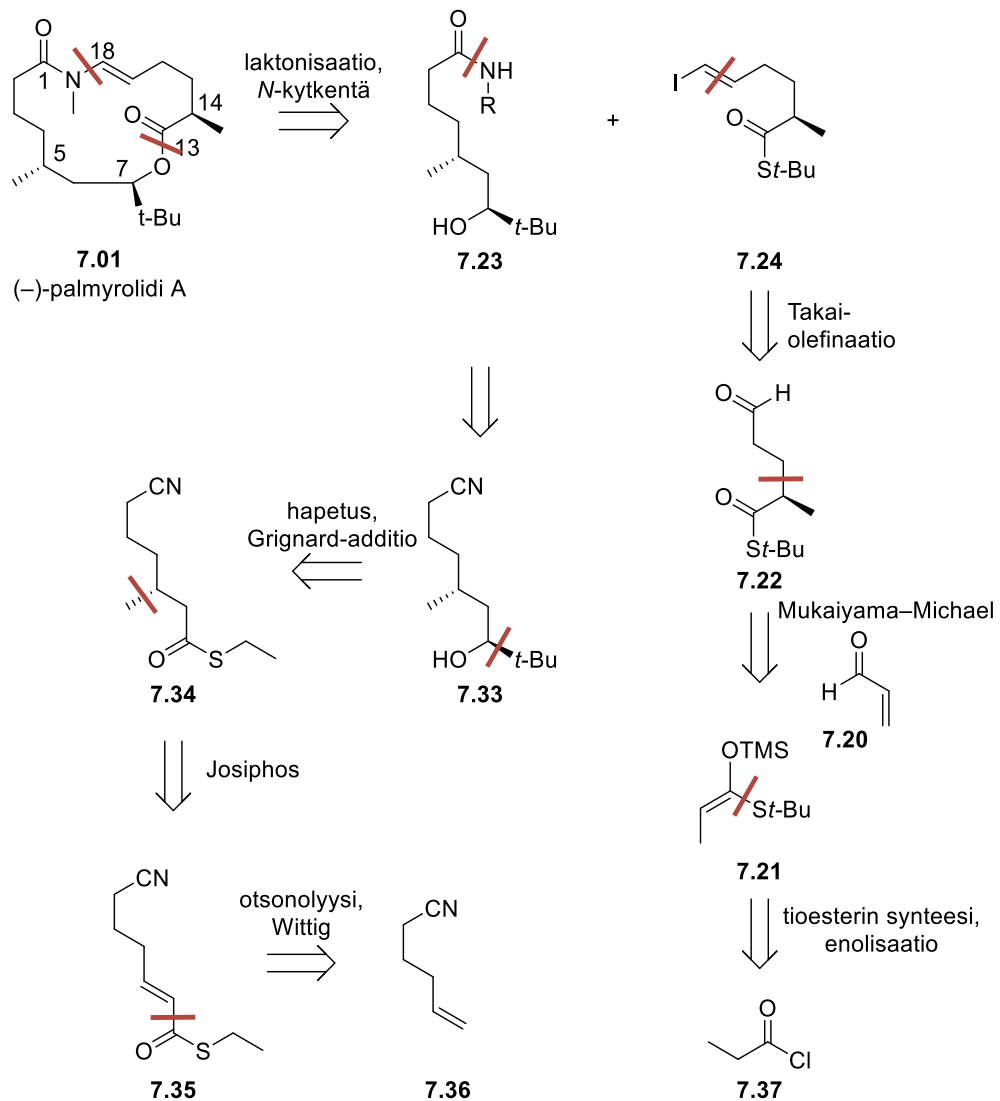
Kaavio 7.5. Suvi Holmstedin *pro gradu*-työssä toteutettu synteesireitti.¹²²

7.4 Työn suunnitelma

Tutkimusprojektissa päätettiin aikaisempien palmyrolidi A:n (**7.01**) kokonaissynteesien tapaan valmistaa sen eteläosa **7.23** ja pohjoisosan **7.24** erikseen, ja yhdistää ne viimeisissä vaiheissa (kaavio 7.6). Tähän ajateltiin käyttää ensin Buchwaldin amidointia, jonka avulla luotaisiin ensin N-C18-sidos, ja sen jälkeen palmyrolidi A:n **7.01** laktonisidos O-C13 muodostettaisiin esimerkiksi kuparitriflaatilla.^{126,127} Koska tioesteri on esteriä reaktiivisempi laktonisidoksen muodostuksessa, voisi optimoiduissa olosuhteissa olla myös mahdollista muodostaa fragmenttien yhteen liittämässä tarvittavat laktaami- ja laktonisidokset vain yhdellä reagenssilla.

Palmyrolidi A:n pohjoisosan **7.24** synteesi noudatti jo aikaisemmin tehtyä suunnitelmaa: jodiolefiini **7.24** saataisiin aldehydistä **7.22** Takai-olefinaatiolla, ja tämä aldehydi puolestaan muodostettaisiin silyylieniolitioesterin **7.21** ja akroleiinin (**7.20**) stereoselektiivisellä Mukaiyama–Michael-reaktiolla. Molekyylin eteläosalle **7.23** kehitettiin täysin uusi synteesireitti. Amidi **7.23** muodostettaisiin syanoryhmän

hydrataatiolla¹²⁸ syanoalkoholista **7.33**, joka puolestaan olisi valmistettu tioesteristä **7.34** Grignard-addition ja hapetuksen kautta. Yhdisteen **7.34** C3-metyylin stereokemia suunniteltiin saatavan stereoselektiivisen, Josiphos-katalysoidun metyylin additioreaktion tioesteriin **7.35** kautta. Tämä konjugoitunut tioesteri **7.35** pystyttäisiin taas valmistamaan otsonoinnilla ja Wittig-reaktiolla kaupallisesti saatavilla olevasta lähtöaineesta **7.36**.

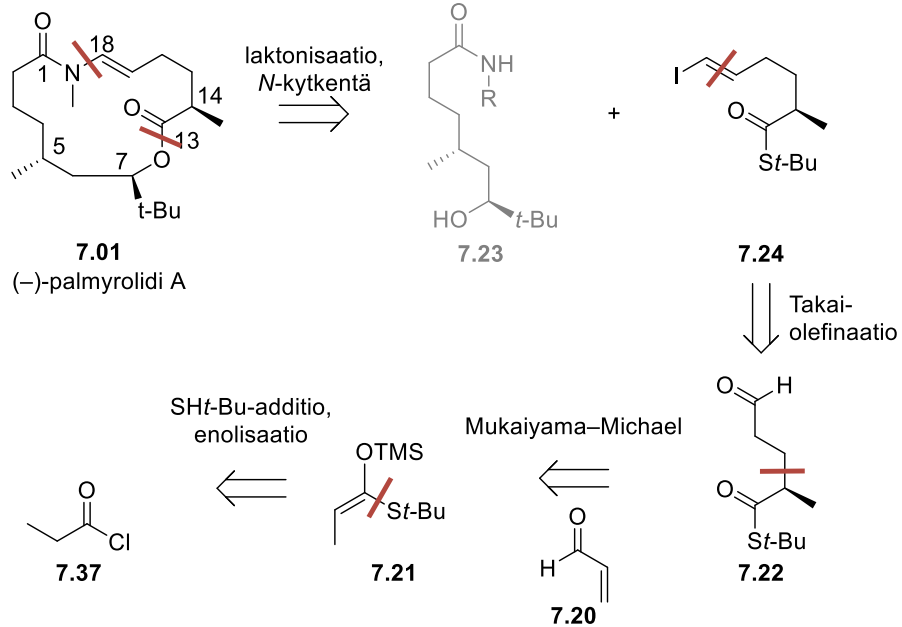


Kaavio 7.6. Palmyrolidi A:n (**7.01**) retrosynteesi.

Tämän synteesireitin etuja ovat suojaryhmättömyys sekä enantioselektiivisyyden saavuttaminen katalyyttisillä reaktioilla. Molekyylin pohjoisosan **7.24** synteesi on hyvin lyhyt, ja myös eteläosan **7.23** synteesi on kuudella vaiheella lyhyehkö.

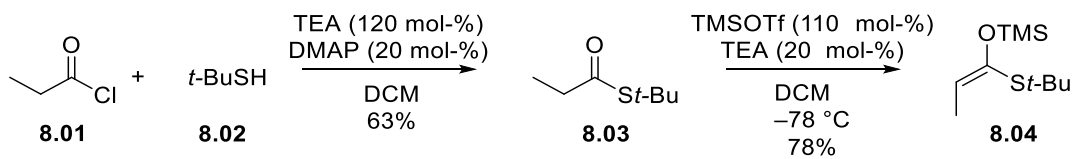
8 PALMYROLIDI A:N POHJOISOSAN SYNTEESI

Palmyrolidi A:n (7.01) kokonaissynteesi aloitettiin sen pohjoisosan 7.24 valmistamisesta (retrosynteesi kaaviossa 8.1).



Kaavio 8.1. Palmyrolidi A:n (7.01) pohjoisosan 7.24 retrosynteesi.

8.1 Silyylienolieetterin valmistus

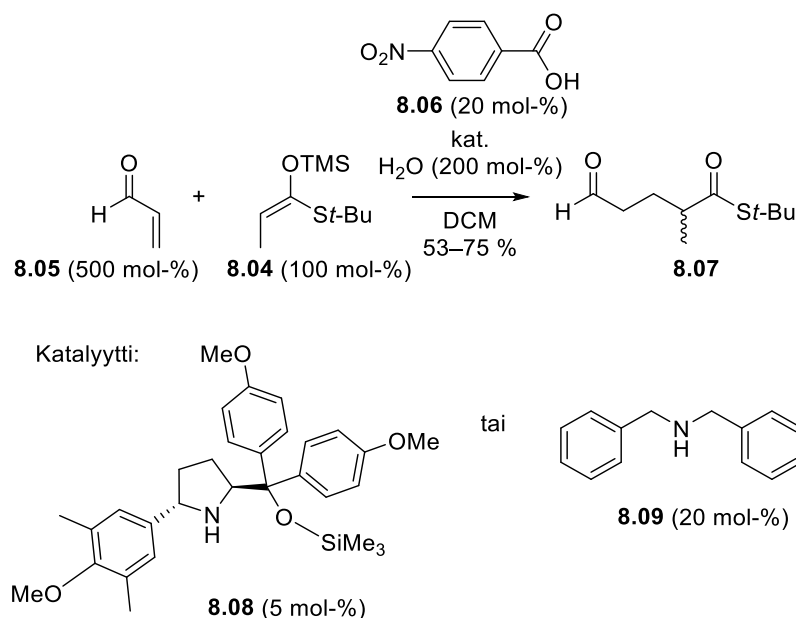


Kaavio 8.2. Silyylienolieetterin 8.04 valmistus.

Palmyrolidi A:n pohjoisosan synteesi aloitettiin valmistamalla Mukaiyama–Michael-reaktioon tarvittavaa silyylienolieetteriä 8.04 (kaavio 8.2). Tioesterin valmistus *tert*-butyylioliolista 8.02 ja propionyylikloridista 8.01 toimi kuten kirjallisuudessa¹²⁹, tosin tuotteen 8.03 saanto (63 %) jäi kirjallisuuden saantoa (85 %) alhaisemmaksi. Silyylienolieetterin 8.04 muodostamisreaktio toimi korkealla saannolla, mutta reaktio ei edennyt loppuun saakka. Tätä ei huomattu ennen reaktion sammuttamista. Koska tioesterin 8.03 ja silyylienolieetterin 8.04

kiehumispisteet ovat lähellä toisiaan, vakuumitislauksella puhdistetun tuotteen **8.04** joukkoon jäi noin 5 % lähtöainetta **8.03**. Lähtöaine ja tuote yritettiin erottaa silikapylväällä (SiO_2), mutta tuote **8.04** hajosi täysin pylväässä. Tämä johtui silikan happamuudesta, ja olisi mahdollisesti ollut korjattavissa trietyyliamiinilla deaktivoitulla silikalla. Tuotteesta saadut spektrit ovat tämän takia epäpuhtaasta tuotteesta, ja korjattu saanto on laskettu vähentämällä punnitusta massasta ^1H -NMR-spektrin mukaisen mooliekvivalentin lähtöaineen massa.

8.2 Mukaiyama–Michael-reaktio



Kaavio 8.3. Tioesterifragmentin **8.07** valmistaminen akroleiinin (**8.05**) ja silyylienoletterin **8.04** välisellä Mukaiyama–Michael-reaktiolla.¹³⁰

Tioesteri **8.07** valmistettiin silyylienoletteristä **8.04** Mukaiyama–Michael-reaktiolla sekä raseemisena että enantiorikastettuna (kaavio 8.3). Dibentsyyliamiinilla **8.09** katalysoidusta Mukaiyama–Michael reaktiosta saatiin tuotteeksi raseemista tioesteriä **8.07**. Tästä reaktiosta saanto 500 mg mittakaavassa oli vain 33%, mutta kun reaktio tehtiin 5 g:lla lähtöainetta **8.04**, saatiin saannoksi 53% (taulukko 8.1). Kumpikaan reaktioista ei edennyt täysin loppuun asti vaan lähtöainetta jäi reagoimatta hiukan vielä 4 tunnin reaktioajankin jälkeen. Reaktio sammutettiin 1 M kaliumvetysulfaatilla, minkä jälkeen faasit erotettiin ja

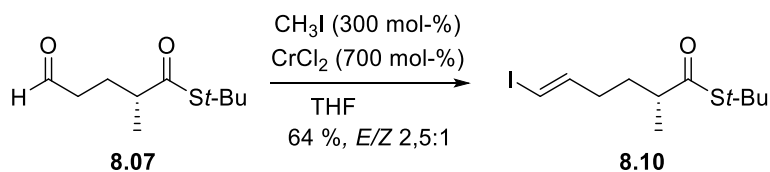
orgaaninen faasi haihdutettiin. Tässä vaiheessa kuitenkin huomattiin 5 g:n mittakaavassa puhdistamattoman tuotteen raakasaannon jääneen todella alhaiseksi, joten vesifaasi uutettiin vielä DCM:lla. Tämä nosti tuotteen **8.07** saantoa huomattavasti, joten jatkossa reaktiota toistettaessa vesifaasin huolellinen uutaminen on tärkeää. Pienemmässä mittakaavassa olleen reaktion esifaasia ei uutettu, ja tuote jouduttiin puhdistamaan pylväällä kahdesti epäpuhtauksien takia – nämä molemmat syyt todennäköisesti vaikuttivat huonompaan saantoon.

Myös kiraalisella katalyytillä **8.08** reaktio¹³⁰ toistettiin kahdesti: ensin 200 mg skaalassa 24 tunnin reaktioajalla, jolloin tuotteen **8.07** saanto oli 75%, ja sitten 500 mg:lla lähtöainetta 48 tunnin reaktioajalla, jolloin tuotteen **8.07** saanto oli vain 55% (taulukko 8.1). Kumpikaan reaktioista ei edennyt loppuun asti, ja TLC-seurannan perusteella lähtöainetta oli runsaammin jäljellä, kuin dibentsyyliamidilla katalysoidussa reaktiossa oli. Myöskään reaktioajan kasvattaminen 48 tuntiin ei merkittävästi edistänyt reaktion etenemistä. Toisen reaktion huonompi saanto johtuikin todennäköisesti turhan pitkästä reaktioajasta. Reaktio oli kuitenkin hyvin enantioselektiivinen: tuotteelle **8.07** mitattiin enantiopuhdasta katalyyttiä käytettäessä er 94:6. Työn kannalta saannot olivat riittävän hyviä, joten reaktion loppuun etenemistä ja saantoa ei lähdetty optimoimaan enempää.

Taulukko 8.1. Toteutetut Mukaiyama–Michael-reaktiot

| Reaktio | Katalyytti | Mittakaava | Reaktioaika | Saanto |
|---------|-------------|------------|-------------|--------|
| 1 | 8.09 | 500 mg | 4 h | 33 % |
| 2 | 8.09 | 5 g | 4 h | 53 % |
| 3 | 8.08 | 200 mg | 24 h | 75 % |
| 4 | 8.08 | 500 mg | 48 h | 55 % |

8.3 Takai-olefinaatio



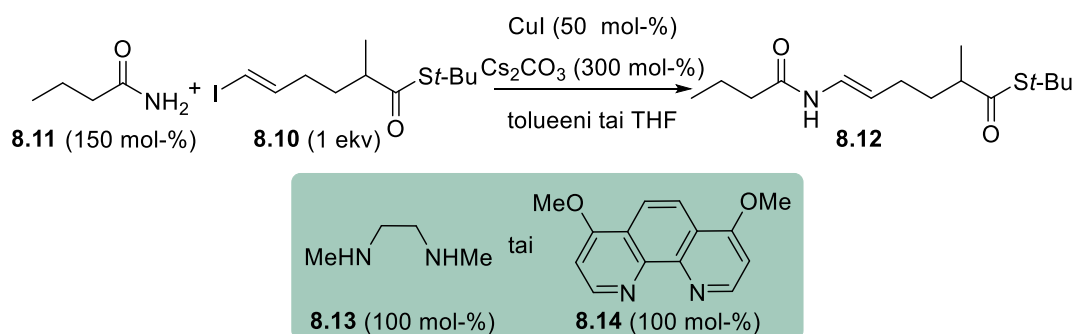
Kaavio 8.4. Aldehydin **8.07** Takai-olefinaatio jodiolefiiniksi **8.10**.

Viimeinen vaihe palmyrolidi A:n pohjoisosan **8.10** synteesissä oli Takai-olefinaatio, jossa Mukaiyama–Michael-reaktiolla valmistettu aldehydi **8.07** jodattiin ja muodostettiin kaksoissidos (kaavio 8.4). Suurimmalla osalla toistoista tuotteen **8.10** saannoksi saatiin 40% (kun lähtöainetta **8.07** käytettiin 150–250 mg), mutta käytettäessä 1 g raseemista lähtöainetta *rac*-**8.07** saatiin saannoksi 64 %. Reaktiossa käytetty CrCl₂ oli erittäin ilma- ja kosteusherkkää: sen punnitus täytyi tehdä hanskakaapissa (itse reaktio tehtiin Schlenk-putkessa argonin alla), ja reaktion seurannan TLC-näytteet otettiin neulalla ja ruiskulla septumin läpi. Kromin hapettumisen reaktioseoksessa huomasi värinmuutoksesta: mikäli seos muuttui tummanvihreäksi, vähintään osa kromidikloridista oli pilalla. Tällöinkin reaktiosta tosin oli mahdollista saada jopa 20 % saanto. Reaktion saannolle tärkeää oli myös lyhyehkö, maksimissaan 2 tunnin reaktioaika, vaikka kaikki lähtöaine ei olisikaan kulunut loppuun. Reaktioseoksen puhdistus uuttamalla oli haastavaa, ja erityisesti jodia jäi herkästi tuotteen joukkoon.

Tuotetta **8.10** muodostui 2,5:1 seoksena *E*- ja *Z*- isomeerejä, jotka eivät olleet erotettavissa pylväskromatografialla. Reaktiota ei lähdetty optimoimaan *E/Z*-selektiivisyyden parantamiseksi, sillä enamidin muodostuksen on todettu¹³¹ toimivan sekä *E*- että *Z*-muodoilla, molempien antaen tuotteeksi halutun *E*-enamidin. Yhdisteen **8.10** epimerisoinnin selvittämisessä kohdattiin ongelmia: **8.10** ei pystytty analysoimaan kiraalisella kaasukromatografialla, sillä se oletettavasti hajosi injektorin korkeassa lämmössä. Stereogeenisen keskuksen kuitenkin voitiin olettaa säilyvän reaktion läpi, ja yhdisteen havaittiin olevan optisesti aktiivinen.

Käytetyt reaktio-olosuhteet (100 mol-% **8.07**, 300 mol-% CH₃I, 700 mol-% CrCl₂, hlt) erosivat hiukan kirjallisuudessa käytetyistä. Takain alun perin julkaisemat reaktiosuhteet olivat 200 mol-%, CH₃I, 600 mol-% CrCl₂, ja 0°C.¹³² Myöhemmin olefinaatiota on tehty myös pienemmällä määrällä reagensseja, vain 300 mol-% CH₃I ja 800 mol-% CrCl₂.¹³³ Myös muissa viime aikoina toteutetuissa Takai-olefinaatioissa lämpötila on yleensä ollut 0°C, ja kromidikloridia on käytetty vähintään 800 mooliprosenttia.^{80,134,135} Näin ollen kirjallisuuden perusteella reaktion saannon parantamiseksi jatkossa kromidikloridin määrää voinee nostaa vähintään 800 mooliprosenttiin, ja lämpötilaa laskea 0°C:een.

8.4 Enamidin muodostus malliaineen kanssa

Kaavio 8.5. Enamidin muodostus malliamidilla **8.11**.

Palmyrolidi A:n (**7.01**) kokonaissynteesissä suunniteltiin olevan pohjois- ja eteläosien **8.10** ja **7.23** enamidinmuodostusreaktio. Koska jodiyhdisteessä **8.10** on aikaisemmista palmyrolidi A:n synteeseistä poiketen tioesteriryhmä, päätettiin toteuttaa testireaktio sen ja malliamidin **8.11** välillä (kaavio 8.5). Reaktiossa käytettiin Reddyn palmyrolidi A:n kokonaissynteesissä käyttämää⁷² versiota Buchwaldin amidaatio-olosuhteista¹³⁶. Testireaktioita tehtiin kolme (taulukko 8.2), ja tuotetta **8.12** saatiin parhaimmillaan 14% saannolla.

Taulukko 8.2. Malliamidin **8.11** ja enamidin **8.10** välisten testireaktioiden olosuhteet

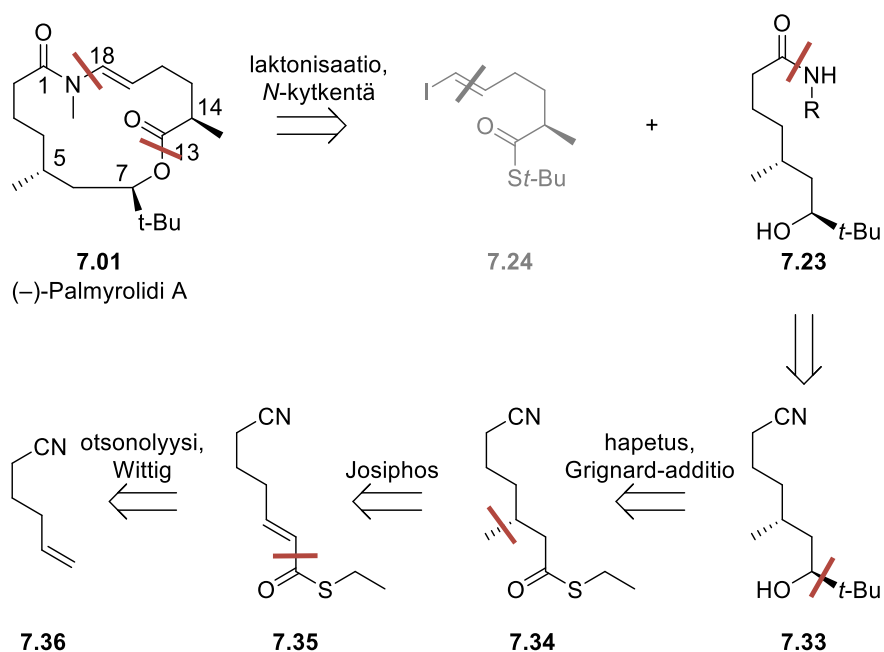
| Testi | Emäs | Liuotin | Saanto |
|-------|-------------|----------|---|
| 1 | 8.13 | Tolueeni | 0,00 % |
| 2 | 8.13 | Tolueeni | 14 % Erona testi 1:n liekkikuivatut astiat, vakuumikuivatut kiinteät aineet, ja kuplitettu liuotin. |
| 3 | 8.13 | THF | n. 5 % liuotin haihtui yön aikana |
| 4 | 8.14 | THF | n. 5 % liuotin haihtui yön aikana |

Olosuhteita ei lähdetty optimoimaan enempää malliaineen kanssa, kun palmyrolidi A:n eteläosaa ei ollut vielä syntetisoitu. Reaktiota testattiin käyttäen liuottimena sekä Buchwaldin käyttämää tolueenia että Reddyn käyttämää THF:a, mutta THF haihtui Schlenk-kolvista yön aikana: tästä syystä sen liuotinvaikutuksista ei saatu näyttöä. Reaktion saantoa voisi mahdollisesti parantaa liuottimen vaihdolla tai ligandin vaihdolla, esimerkiksi ligandista **8.13** ligandiin **8.14** (mitä testattiinkin, mutta liuottimena testissä käytettiin THF:a, jolloin tuloksista ei voitu sanoa mitään).

Myös reagenssien ainemäärien suhteiden muokkaus voisi auttaa: esimerkiksi Buchwaldin alkuperäisjulkaisussa sekä Maion palmyrolidi A:n kokonaissynteesissä käyttämässä reaktiossa⁷⁸ kuparijodidia oli käytetty vain viisi mooliprosenttia, kun tässä käytettiin 50 mooliprosenttia.

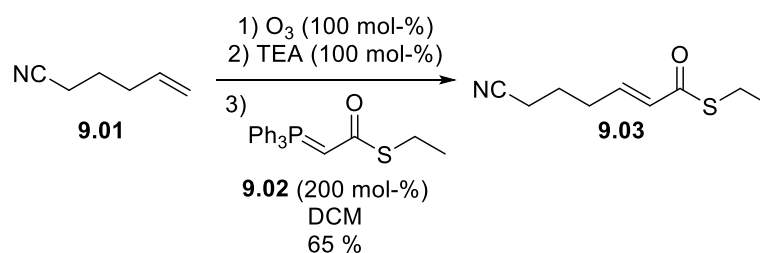
9 PALMYROLIDI A:N ETELÄOSAN SYNTEESI

Kun palmyrolidi A:n (7.01) pohjoisosaa 7.24 oli saatu onnistuneesti syntetisoitua, siirryttiin eteläosan 7.23 synteesiin (retrosynteesi kaaviossa 9.1).



Kaavio 9.1. Palmyrolidi A:n (7.01) eteläosan 7.23 retrosynteesi.

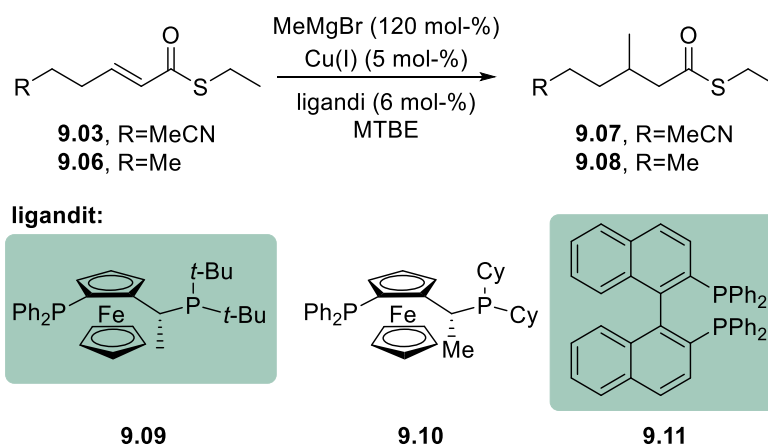
9.1 Otsonolyysi ja Wittig-reaktio



Kaavio 9.2. Otsonolyysi ja Wittig-reaktio syanohekseenille **9.01**.

Palmyrolidi A:n eteläosan synteesi aloitettiin valmistamalla tioesteriä **9.03** kaupallisesti saatavan nitriliin **9.01** otsonoinnilla ja sitä seuraavalla Wittig-reaktiolla, jotka toteutettiin yhden astian (one pot) reaktiona (kaavio 9.2). Alkeenin **9.01** otsonoinnin etenemisen seuraamiseen käytettiin indikaattorina sudaninpunaista, mutta sen todettiin olevan epäluotettava. Ensimmäisellä toistokerralla indikaattori vaihtoi väriä arvioidun otsonivirran mukaan odotetusti 4,5 minuutin kohdalla, mutta toisella kerralla värinmuutos tapahtui jo kahden minuutin kohdalla. Myös tällä toistokerralla päätettiin jatkaa otsonointia indikaattorin aikaisesta värinmuutoksesta huolimatta 4,5 minuutin ajan. Tyydyttymättömän tioesterin **9.03** kokonaissaanto kahden vaiheen yli oli molemmilla kerroilla noin 65 %. Otsonivirtauksen tarkemman konsentraation määrittäminen juuri ennen reaktiota mahdollistaisi reaktion keston tarkemman määrittämisen, ja todennäköisesti parantaisi tuotteen **9.03** saantoa. Lisäksi reaktion raakatuote oli erittäin jäykkä ja kiinteähkö öljy, joka ei liuennut dikloorimetaaniin kokonaan eikä heksaaniin lainkaan. Raakatuotteen haihduttaminen pylväskromatografiaa varten celiten kanssa helpottaisi tätä vaihetta, ja todennäköisesti myös parantaisi tuotteen **9.03** saantoa.

9.2 Stereoselektiivinen 1,4-metylointi



Kaavio 9.3. Metyylin Grignard-additio tioesteriin **9.03/9.06**.

Eteläosan C5-metyyli-stereogeeninen keskus pyrittiin muodostamaan Feringan kehittämällä Grignard-reagenssin ja kupari (I):n muodostaman kupraatin stereoselektiivisellä Michael-additiolla tioesteriin **9.03** (kaavio 9.3).^{137,138} Reaktioon elektrofiilinä käytettiin tioesteriä esterin sijaan, sillä se on reaktiivisempi konjugaattiadditiossa.

Taulukko 9.1. Testatut Grignard-reaktiot. Raakasaannot arvioitu ¹H-NMR-spektrien perusteella. * = eristetty saanto, x = raakasaantoa ei pystytty arvioimaan.

| Testi | Ligandi | Cu(I) | Liuotin | Tioesteri | Raakasaanto | er |
|-------|-------------|-----------------------|---------|-------------|-------------|------------|
| 1,8 | - | CuBr | DCM | 9.03 | 18 %* | 0 |
| 2-6 | 9.09 | CuBr·SMe ₂ | MTBE | 9.03 | 5 % | 98:2 |
| 7 | 9.11 | CuI | MTBE | 9.03 | 5 % | 98:2 |
| 8 | - | CuBr | DCM | 9.03 | 0 % | - |
| 9 | 9.09 | CuBr·SMe ₂ | MTBE | 9.06 | x | ei mitattu |

Yllä on esitetty testireaktioiden yleinen reaktiokaava (kaavio 9.3) sekä taulukoitu testatut reagenssit (taulukko 9.1). Ensimmäinen testireaktio tehtiin ilman ligandia ja kuparibromidilla kuparibromididimetyylisulfidin sijaan. Reaktio eteni loppuun asti, vaikka tioesteri **9.03** lisättiin nopeahkosti n. 10 minuutin aikana (Feringan menetelmässä 1–2 h aikana) ja reaktio tehtiin ilman ligandia. Eristetyn tuotteen **9.07** saannoksi saatiin 18 %. Tätä raseemista reaktiota ei kuitenkaan onnistuttu toistamaan, ja toistokerralla tuotetta **9.07** ei syntynyt lainkaan.

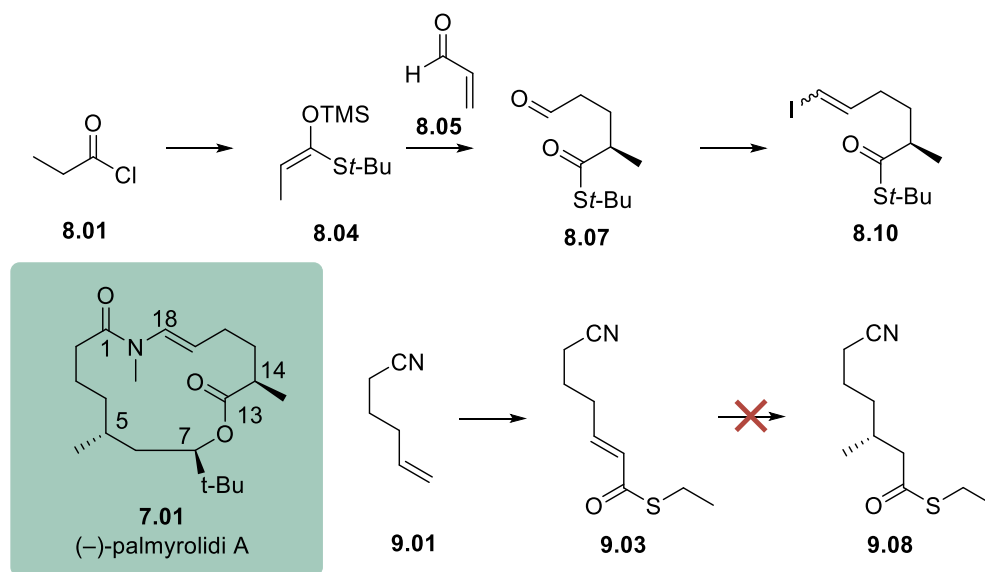
Enantioselektiivinen reaktio toteutettiin muutoin Feringan julkaisun mukaisesti, mutta ligandina käytettiin Josiphos SL-001-1 (**9.10**) sijasta Josiphos SL-002-1-ligandia (**9.09**). Reaktiota ei kuitenkaan saatu onnistuneesti toistettua: NMR-spektrien mukaan raakatuotteen **9.07** saanto oli n. 5 % kaikilla yrityksillä. Reaktiosta otettiin kaasukromatografiaa varten näyte, jonka perusteella määritettiin tuotetta **9.07** muodostuneen huonosta saannosta huolimatta hyvällä enantioselektiivisyydellä er 98:2. Raakatuotetta yritettiin myös puhdistaa, mutta puhdistus pylväällä ei onnistunut: tuote mahdollisesti hajosi pylväässä tai ei näkynyt lainkaan TLC-levyillä.

Testireaktiossa 4 kaikki tioesteri **9.03** lisättiin kerralla, jolloin tuotetta **9.07** ei muodostunut ollenkaan. Käytettäessä ligandina *rac*-BINAP:ia, raakatuotteen saanto ¹H-NMR-spektrin mukaan oli n. 5 %. Tuotetta yritettiin eristää CombiFlash pylväskromatografialaitteistolla, mutta lähtöainetta **9.03** ja tuotetta **9.07** ei saatu eroamaan. Lisäksi testattiin rasemaatin valmistusta korkeamman kertaluvun Me₂Cu(CN)Li₂-kupraatilla¹³⁹, jolloin tuotteen **9.07** saanto oli n. 15 %. Viimeisenä kokeiltiin reaktion toimivuutta tioesterillä **9.06**, jossa ei ollut lainkaan syanoryhmää. Tästäkin reaktiosta vaikutti syntyneen tuotetta **9.08** ¹H-NMR-spektrin mukaan, ja suurin osa lähtöaineesta **9.06** oli kulunut reaktiossa. Spektristä ei pystytty arvioimaan tarkkaa saantoa toistensa päälle menevien piikkien takia. Harmillisesti myöskään kyseistä metyloitua tioesteriä **9.08** ei onnistuttu eristämään.

Reaktio voisi olla mahdollista saada toimimaan tarpeeksi hyvin esimerkiksi tioesterillä ilman syanoryhmää, hanskakaapissa tehtynä, eri kuparin lähteellä tai eri ligandeilla. Hyvästä enantioselektiivisyydestä huolimatta reaktion saannon ja toistettavuuden todettiin olevan liian huonoja optimoitavaksi, etenkin kun yhtä vahvoja optimoitavia parametreja oli useita ja yksi niistä oli synteesireitille olennainen syanoryhmä. Metyloinnin ollessa vasta synteesireitin kolmas vaihe, ja myös loppureitin sisältäessä uusia, testaamattomia reaktioita, päätettiin hylätä kyseinen reitti kokonaan.

10 YHTEENVETO

Työn kokeellisessa osassa suunniteltiin palmyrolidi A:n kokonaissynteesi ja toteutettiin sen pohjoisosan **8.10** synteesi kokonaisuudessaan enantiopuhtaana. Eteläosan synteesi ei ollut toteutettavissa suunnitellulla strategialla kahta ensimmäistä vaihetta pidemmälle, eikä uutta synteesistrategiaa työn aikataulun asettamissa rajoissa pystytty kehittämään. Alla on esitettyä työssä toteutunut synteesireitti (kaavio 10.1).



Kaavio 10.1. Erikoistyössä toteutunut synteesireitti.

Työssä saavutettiin uusi, lyhyt ja enantioselektiivinen, vain katalyyttisiä määriä kiraalisia aineita käyttävä synteesi palmyrolidi A:n pohjoisfragmentille **8.10**. Lisäksi kehitetty synteesireitti eteläfragmentille todettiin toimimattomaksi sen alkuvaiheessa, ennen kuin siihen oli käytetty määrättömästi aikaa. Kaiken kaikkiaan tutkimusta palmyrolidi A:n uutta kokonaissynteesiä kohti olisi helppoa jatkaa uudella strategialla eteläfragmentille, ja pohjoisosalle kehitetty synteesi on hyvin toistettavissa ja sovellettavissa kokonaissynteesiin.

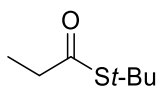
11 KOKEELLISET MENETELMÄT

11.1 Yleiset menetelmät

Reaktiot tehtiin argonkaasun alla, ellei toisin mainita. Reaktioissa käytettiin uunikuivattuja (120 °C, väh. 3h) lasiastioita ja *p.a.*-laatuisia kemikaaleja suoraan valmistajalta. DCM ja THF kuivattiin MBraun SPS-800-liuotinkuivauslaitteella, muut liuottimet olivat HPLC-laatuisia. Analyttiset TLC-ajot tehtiin käyttäen Merck silica gel F254 (200–400 mesh) levyjä, ja tulosten analysointiin on käytetty vanilliini- (6 g vanilliini, 5 ml väk. H₂SO₄, 3 ml väk. etikkahappo, 250 ml EtOH) ja KMnO₄- (1 g KMnO₄, 6,7 g K₂CO₃, 1,7 ml 1 M NaOH, 100 ml H₂O) värjäysliuoksia. Tuotteiden puhdistukset tehtiin flash-kromatografialla käyttäen Merck silica gel 60 (230–400 mesh) silikaa. Otsonolyysi tehtiin Pacific Ozone G21 (230 V) -otsonigeneraattorilla seuraavilla asetuksilla: happikaasun virtaus 5 l/min, nominaalinen otsonikonsentraatio 75%.

NMR-mittaukset tehtiin Bruker Avance III 300 MHz -spektrometrillä. Kemialliset siirtymät on ilmoitettu ppm:inä suhteessa CHCl₃:n arvoihin (¹H NMR: δ 7,26) tai CDCl₃:n arvoihin (¹³C NMR: δ 77,0). Yhdisteiden tarkat massat määritettiin MicroMass LCT Premier -massaspektrometrillä. IR-spektrien mittaukseen käytettiin Bruker Tensor 27 FTIR -spektrometriä. GC-mittaukset tehtiin Agilent technologies 7820A kaasukromatografialla käyttäen kolonnia SUPELCO Astec CHIRALDEX B-DM. Optinen rotaatio mitattiin Perkin Elmer 341/343-polarimetrillä huoneenlämmössä käyttäen natrium D-lamppua ($\lambda = 589$ nm) ja 10 cm kyvettä. Rotaatio on annettu mittayksikössä deg cm² g⁻¹ dm⁻¹.

11.2 *S*-(*tert*-Butyyli)-propanioaatti

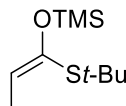


8.03

Trietyyliamiini (13,5 g, 18,6 ml, 133 mmol, 120 mol-%) ja 4-dimetyyliaminopyridiini (2,71 g, 22,2 mmol, 20 mol-%) lisättiin 150 ml:n DCM:a. Seos viilennettiin 0 °C:een. Lisättiin *tert*-butyylioli (10,0 g, 12,5 ml, 111 mmol, 100 mol-%), minkä jälkeen lisättiin tipoittain propionyylikloridi (10,3 g, 9,70 ml, 111 mmol, 100 mol-%). Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja sekoitettiin n. 12 h. Reaktio sammutettiin lisäämällä 80 ml kylläistä NaHCO₃ vesiliuosta. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:llä, ja konsentroidiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin vakuumitislauksella (14 mbar, 47–49 °C). Saanto 10,2 g (63%).

¹H NMR (Liite 1, 300 MHz, CDCl₃) δ 2,47 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). Tuotteen spektri vastasi kirjallisuusarvoja.¹²⁹

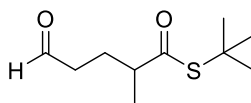
11.3 (Z)- ((1-(*tert*-Butyyliolio)prop-1-en-1-yyli) oksi)-trimetyylisilaani



8.04

Tioaatti **8.03** (10,2 g, 69,7 mmol, 100 mol-%) lisättiin 100 ml:n DCM:a, ja seos viilennettiin -78 °C:een. TEA (14,1 g, 19,4 ml, 140 mmol, 200 mol-%) lisättiin seokseen, minkä jälkeen lisättiin tipoittain trimetyylisilyyli trifluorimetaanisulfonaatti (TMSOTf) (17,1 g, 13,9 ml, 76,7 mmol, 110 mol-%). Reaktioseosta sekoitettiin -70 °C:ssa 1 h, minkä jälkeen sekoitusta jatkettiin ja seoksen annettiin lämmetä hitaasti huoneenlämpöön yön ajan. Reaktio sammutettiin käyttäen 100 ml kylläistä NaHCO₃-vesiliuosta. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:lla, ja konsentroidiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin vakuumitislauksella (0,1–0,3 mbar, 44–48 °C). Saanto 12,5 g (josta 5 % epäpuhtauksia; korjattu saanto 11,9 g, 78 %).

¹H NMR (Liite 2, 300 MHz, CDCl₃) δ 5,28 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,21 (s, 9H). Tuotteen spektri vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁴⁰

11.4 *S*-(*tert*-Butyyli) 2-metyyli-5-okso-pentaanitiaatti

rac-8.07

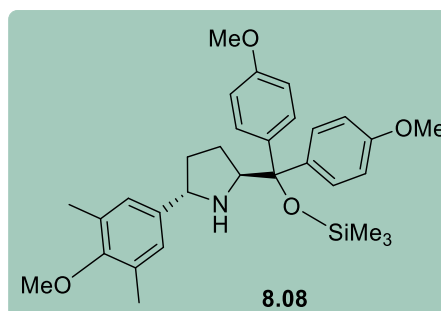
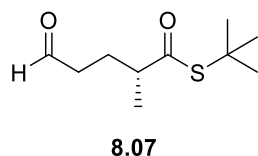
Dibentsyyliamiinia (1,23 g, 1,20 ml, 6,24 mmol, 20 mol-%) ja 4-nitrobentsoehappoa (4-NBA) (1,04 g, 6,24 mmol, 20 mol-%) sisältävään kolviin lisättiin 65 ml DCM:a ja sekoitettiin. Kun katalyytti ja 4-NBA olivat liuenneet, lisättiin vettä (1,10 g, 1,12 ml, 62,4 mmol, 200 mol-%), jäädytettiin seos 0 °C:een ja sekoitettiin 5 minuuttia. Lisättiin akroleiini (8,74 g, 10,4 ml, 156 mmol, 500 mol-%) ja sekoitettiin 10 minuuttia. Lisättiin enolisilaani **8.04** (5,00 g, 31,2 mmol, 100 mol-%), ja sekoitettiin 0 °C:ssa 4 h. Reaktio sammutettiin lisäämällä 60 ml 1 M KHSO₄-vesiliuosta 0 °C:ssa, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämmössä. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:llä, ja konsentroidtiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (SiO₂, EtOAc/hex 5:95). Saanto 3,39 g (54 %), er 51:49.

$R_f(\text{EtOAc/hex } 5:95) = 0,39$.

¹H NMR (Liite 3, 300 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,46 (dt, $J = 11,7$; 4,3 Hz, 2H), 2,02–1,85 (m, 1H), 1,84–1,68 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). Tuotteen spektri vastasi kirjallisuusarvoja.¹³⁰

GC (Liite 4, SUPELCO Astec CHIRALDEX B-DM, 150 °C isoterminen): $t_R(R) = 13,8$ min, $t_R(S) = 14,3$ min

11.5 *S*-(*tert*-Butyyli) (*R*)-2-metyyli-5-oksopentaanitioaatti

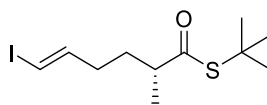


Katalyyttiä (**8.08**) (52,0 mg, 0,100 mmol, 5 mol-%) ja 4-NBA:a (16,7 mg, 0,100 mmol, 5 mol-%) sisältävään kolviin DCM (5 ml) ja sekoitettiin. Kun katalyytti ja 4-NBA olivat liuenneet, lisättiin vettä (72,0 μ l, 4,00 mmol, 200 mol-%), jäädytettiin seos 0 °C:een ja sekoitettiin 5 minuuttia. Lisättiin akroleiini (561 mg, 668 μ l, 10,0 mmol, 500 mol-%) ja sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin enolisilaani **8.04** (437 mg, 2,00 mmol, 100 mol-%). Saatua seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 48 h (ei merkittävää muutosta TLC:ssä 14 h jälkeen). Reaktio sammutettiin lisäämällä 10 ml 1 M KHSO₄-vesiliuosta ja 350 mg NaF, ja annettiin seoksen lämmitä huoneenlämpöön. Seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämmössä, minkä jälkeen lisättiin 10 ml vettä ja 20 ml Et₂O. Kerrokset erotettiin ja vesikerrosta uutettiin Et₂O:lla (2 \times 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaCl-vesiliuoksella (40 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:lla, ja konsentroidiin alipaineessa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (SiO₂, pentaani/Et₂O 85:15). Saanto 314 mg (77%), er 94:6.

R_f (EtOAc/hex 5:95) = 0,37.

¹H NMR (Liite 5, 300 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 2,61–2,53 (m, 1H), 2,47 (dt, J = 7,5; 3,8 Hz, 2H), 1,99–1,90 (m, 1H), 1,79–1,74 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Tuotteen spektri vastasi kirjallisuusarvoja.¹³⁰

GC (Liite 6, SUPELCO Astec CHIRALDEX B-DM, 150 °C isoterminen): $t_R(R)$ = 13,8 min, $t_R(S)$ = 14.4 min

11.6 *S*-(*tert*-Butyyli)(*R,E*)-6-jodo-2-metyyliheks-5-eenitioaatti

8.10

CrCl₂ (1,03 g, 8,41 mmol, 700 mol-%) siirrettiin Schlenk-kolviin hanskakaapissa ja kolviin lisättiin THF:a (10 ml). Tioetteri **8.07** (243 mg, 1,20 mmol, 100 mol-%) ja jodoformi (1,42 g, 3,60 mmol, 300 mol-%) liuotettiin 10 ml:n THF:a 25 ml:n kolvissa ja lisättiin Schlenk-kolviin tipoitain. 25 ml:n kolvin huuhteluun käytettiin 1 ml THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 3,5 h huoneenlämmössä. Reaktio sammutettiin lisäämällä 18 ml vettä. Seokseen lisättiin 20 ml EtOAc ja kerrokset erotettiin. Vesifaasia uutettiin 3 × EtOAc. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:lla, ja liuotin haihdutettiin. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:lla, ja liuotin haihdutettiin varovasti pitäen hauteen lämpötila alle 30 °C:ssa. Raakatuote liuotettiin heksaaniin ja puhdistettiin flash-kromatografiolla (SiO₂, EtOAc/hex 0:100→5:95) Kun fraktioiden vaaleanpunainen väri alkoi haalistua, gradienttia lisättiin, minkä jälkeen tuote eluoitui nopeasti. Saanto 168 mg (43%, *E/Z* 2,5:1). Tuotteelle ei saatu mitattua *er*-arvoa GC:llä eikä HPLC:llä.

R_f (EtOAc/hex 10:90) = 0,73.

E-isomeeri: ¹H NMR (Liite 7, 300 MHz, CDCl₃) δ 6,48 (dt, *J* = 14,3; 7,1 Hz, 1H), 6,04 (dt, *J* = 14,4, 1,4 Hz, 1H), 2,56–2,49 (m, 1H), 2,07 (qd, *J* = 1,13; 7,32, 2H), 1,89–1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (Liite 8, 75 MHz, CDCl₃) δ 204,1; 140,4; 75,4; 47,9; 47,8; 33,6; 32,2; 29,8; 17,8.

Z-isomeeri: ¹H NMR (Liite 7, 300 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (dt, *J* = 7,7 Hz; 1,15 Hz, 1H), 6,16 (app. q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,56–2,49 (m, 1H), 2,17 (dd, *J* = 14,9; 7,7 Hz, 2H), 1,54–1,46 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

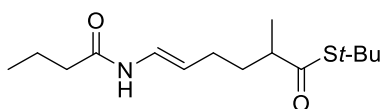
¹³C NMR (Liite 8, 75 MHz, CDCl₃) δ 204,2; 145,4; 83,0; 48,2; 47,8; 32,5; 32,5; 29,8; 17,7.

IR (Liite 9, cm^{-1}): 2963, 2923, 1677, 1454, 1363, 1159, 955, 699.

HRMS (Liite 10, ESI+): m/z laskettu $[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{IOSNa}]^+$ 349,0094; mitattu 349,0080; $\Delta = -1,4$ mDa.

$([\alpha]_D^{20} = -50^\circ (c = 0,17, \text{DCM}))$.

11.7 *S*-(*tert*-Butyyli)-(*E*)-6-butyramido-2-metyyliheks-5- eenitioaatti



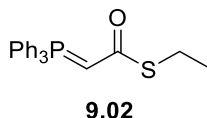
8.12

Butyramidi (16,0 mg, 184 μmol , 150 mol-%), CuI (11,7 mg, 61 μmol , 50 mol-%) ja Cs_2CO_3 (120 mg, 368 μmol , 300 mol-%) lisättiin Schlenk-kolviin ja pidettiin korkeavakuudessa 15 minuuttia. *N,N'*-dimetyylietyleenidiamiini (10,8 mg, 123 μmol , 100 mol-%) lisättiin 1 ml:ssa tolueenia. Reaktioseokseen kuplitettiin argonia 5 minuutin ajan. Tioesteri **8.10** (40,0 mg, 123 μmol , 100 mol-%) lisättiin ja lisäysruisku huuhdottiin 0,1 ml:lla tolueenia. Reaktioseokseen kuplitettiin uudelleen argonia 3 min ajan. Reaktioseos lämmitettiin 74 °C:een ja sekoitettiin 8 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämmössä. Koska reaktio ei ollut edennyt loppuun asti, reaktioseos lämmitettiin jälleen 74 °C:een, lisättiin 1 ml tolueenia, ja sekoitettiin vielä 24 h. Reaktioseokseen lisättiin 1 ml EtOAc ja suodatettiin lyhyen SiO_2 patsaan läpi. Patsas huuhdeltiin EtOAc:lla (5 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, ja konsentroidiin alipaineessa. Näin saatu raakatuote (valkoinen, vihertävä kiinteä aine) puhdistettiin flash-kromatografiolla (SiO_2 , EtOAc/hex 5:95 kunnes lähtöaine **8.10** eluoitui, minkä jälkeen EtOAc/hex 50:50). Saanto 5 mg (14 %). Tuote hajosi kloroformissa, joten $^1\text{H-NMR}$ -mittausta lukuun ottamatta muita mittauksia ei pystytty tekemään.

$R_f(\text{EtOAc/hex } 50:50) = 0,68$.

^1H NMR (Liite 11, 300 MHz, CDCl_3) δ 6,84–6,71 (m, 1H), 5,07 (dt, $J = 14,1$; 7,2 Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 14,1$; 6,9 Hz, 1H), 2,20–2,15 (m, 2H), 2,04–2,02 (m, 2H), 1,62–1,82 (m, 4 H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

11.8 S-Etyyli-2-(trifenyyli- λ 5-fosfanylideeni)etaanitiaatti

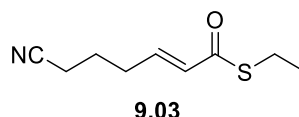


Bromietikkahappo (3,50 g, 25,2 mmol, 100 mol-%) ja DMAP (308 mg, 2,52 mmol, 10 mol-%) liuotettiin 110 ml:aan kuivaa DCM:a. Lisättiin etaanitioli (2,03 g, 2,40 ml, 32,8 mmol, 130 mol-%), jäädytettiin reaktioseos 0 °C:een ja sekoitettiin 10 minuuttia. *N,N'*-disykloheksyylikarbodi-imidi (DCC) (5,46 g, 26,5 mmol, 105 mol-%) lisättiin kolmessa erässä 5 minuutin aikana, minkä seurauksena kirkas liuos muuttui valkoiseksi ja heterogeeniseksi massaksi. Reaktioseosta sekoitettiin 20 h, jolloin se lämpeni hitaasti huoneenlämpöön. Seos suodatettiin celitepatsaan läpi, ja celitepatsas pestiin DCM:lla (2 × 20 ml). Suodosta pestiin 2 M NaHCO_3 -liuoksella, vedellä ja kylläisellä NaCl -liuoksella (kutakin 1 × 20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja reaktioseos konsentroidiin alipaineessa huoneenlämmössä. Haihdutusjäännökseen lisättiin PPh_3 (6,57 g, 25,2 mmol, 100 mol-%) 38 ml:ssa bentseeniä. Tämän reaktioseoksen annettiin seistä huoneenlämmössä kaksi vuorokautta. Muodostunut valkoinen suolamainen tuote suodatettiin ja sakka pestiin toluenilla 2 x 20 ml. Kiteet liuotettiin DCM:iin (30 ml) lämmittämällä noin 30 °C:ssa. Seokseen lisättiin 10% Na_2CO_3 :n vesiliuosta (25 ml) ja sekoitettiin voimakkaasti puolen tunnin ajan. Orgaaninen ja vesikerros erotettiin toisistaan ja vesikerrosta uutettiin DCM:lla (2 × 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit konsentroidiin, kunnes liuoksen tilavuus oli n. 10 ml, ja tuote saostui. Tämän jälkeen lisättiin pentaania, ja syntynyt sakka suodatettiin. Saanto 6,13 g (67 %).

$R_f(\text{EtOAc}/\text{hex } 10:90) = 0,65$

^1H NMR (Liite 12, 300 MHz, CDCl_3) δ 7,68–7,42 (m, 15H), 3,66 (d, $J = 22,1$ Hz, 1H), 2,84 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tuotteen spektri vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁴¹

11.9 S-Etyyli-(E)-6-syanoheks-2-eenitioaatti



5-Hekseeninitriili (800 mg, 8,41 mmol, 100 mol-%) liuotettiin DCM:iin (48,0 ml) ja jäädytettiin -78 °C:een. Liuoksen läpi kuplitettiin otsonivirtaa 4,5 min. Otsonikuplitus lopetettiin ja reaktioseokseen lisättiin TEA (851 mg, 1,20 ml, 8,41 mmol, 100 mol-%). Seoksen annettiin lämmetä hitaasti huoneenlämpöön normaali-ilmakehän alla, minkä jälkeen sitä sekoitettiin 1,5 h. Reaktioseokseen lisättiin Wittig-reagenssi **9.02** (6,13 g, 16,8 mmol, 200 mol-%) ja seosta refluksoitiin 16 h, 7 h jälkeen lisättiin liuotinta (DCM) n. 15 ml korvaamaan haihtunutta liuotinta. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa huoneenlämmössä (ei lämmitystä). Tuote puhdistettiin flash-kromatografialla (SiO_2 , EtOAc/hex 10:90). Saanto 960 mg (62 %).

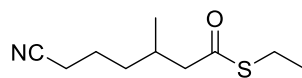
R_f (EtOAc/hex 30:70) = 0,37.

^1H NMR (Liite 13, 300 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (dt, $J = 15,5; 7,0$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,96 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,45–2,31 (m, 4H), 1,91–1,81 (tt, $J = 7,2$ Hz; 2H), 1,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (Liite 14, 75 MHz, CDCl_3) δ 189,7; 141,3; 130,3; 118,8; 30,6; 23,8; 23,2; 16,6; 14,7.

IR (Liite 15, cm^{-1}): 2963, 2928, 2871, 1668, 1632, 1453, 1363, 1264, 1160, 962, 802.

HRMS (Liite 16, ESI+): m/z laskettu $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOSNa}]^+$ 206,0610; mitattu 206,0600; $\Delta = 1$ mDa.

11.10 **S-Etyyli-6-syano-3-metyyliheksaanitioaatti***rac-9.07*

CuBr (3,90 mg, 27,3 μ mol, 5 mol-%) liuotettiin 4 ml DCM:a, minkä jälkeen reaktioseos viilennettiin $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:een. MeMgBr (78,1 mg, 3 M, 218 μ l, 120 mol-%) lisättiin tipoitain ja sekoitettiin 15 minuuttia, jolloin seoksen väri muuttui keltaiseksi. Tioesteri **9.03** (100 mg, 546 μ mol, 100 mol-%) lisättiin 0,5 ml:ssa DCM:a. Reaktioseosta sekoitettiin tämän jälkeen 2 h $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Reaktio sammutettiin lisäämällä 4 ml metanolia ja annettiin lämmetä huoneenlämpöön. Lisättiin 5 ml kylläistä NH_4Cl -vesiliuosta, mikä aiheutti suuren määrän valkoista sakkaa. Faasit erotettiin toisistaan ja vesifaasia uutettiin dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 2×10 ml:lla kylläistä NH_4Cl -vesiliuosta ja 3×10 ml:lla vettä sakan poistamiseksi. Pesusta jääneet vesifaasit uutettiin eetterillä (3×20 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä Na_2SO_4 :llä, ja konsentroidtiin alipaineessa. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (SiO_2 , Et_2O /pentaani 30:70). Saanto 20 mg (18 %), er 50:50.

$R_f(\text{EtOAc}/\text{hex } 30:70) = 0,65$.

^1H NMR (Liite 17, 300 MHz, CDCl_3) δ 2,88 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,57–2,37 (m, 2H), 2,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,06 (app. dq, $J = 13,8; 7,0$ Hz, 1H), 1,78–1,58 (m, 2H), 1,53–1,45 (m, 1H), 1,41–1,29 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

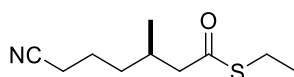
^{13}C NMR (Liite 18, 75 MHz, CDCl_3) δ 198,7; 119,5; 50,9; 35,4; 30,3; 23,4; 22,9; 19,4; 17,3; 14,7.

IR (Liite 19, cm^{-1}): 3366, 2968, 2931, 2875, 2247, 1683, 1456, 1424, 1379, 1265, 1087, 1047, 880, 754.

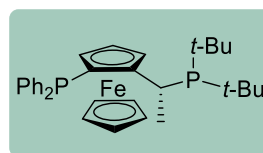
HRMS (Liite 20, ESI+): m/z laskettu $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOSNa}]^+$ 222,0923; mitattu 222,0909; $\Delta = -1.4$ mDa.

GC (Liite 21, SUPELCO Astec CHIRALDEX B-DM, 180 °C isoterminen): $t_R(1) = 3,7$ min, $t_R(2) = 7,1$ min

11.11 S-Etyyli-6-syano-3-metyyliheksaanitioaatti



9.07

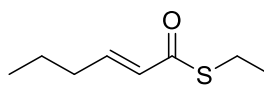


9.09

CuBr·SMe₂ (1,00 mg, 5,00 μmol, 5 mol-%) ja ligandi **9.09** (3,30 mg, 6,00 μmol, 6 mol-%) liuotettiin 0,9 ml:aan tert-butyylimetyylieetteriä (MTBE), ja seos viilennettiin –78 °C:een. MeMgBr (14,3 mg, 2,28 M, 43,0 μl, 120 mol-%) lisättiin tipoitain ja sekoitettiin 20 minuuttia. Tioesteri **9.03** (18,3 mg, 100 μmol, 100 mol-%) lisättiin 1 ml:ssa MTBE ruiskupumpulla 2 h aikana. Reaktioseosta sekoitettiin tämän jälkeen 3 h –78 °C:ssa. Reaktio sammutettiin 1 ml:lla metanolia ja annettiin lämmitä huoneenlämpöön. Lisättiin 1 ml kylläistä NH₄Cl-vesiliuosta, mikä aiheutti suuren määrän valkoista sakkaa. Sakan poistamiseksi lisättiin kaliumnatriumtartraatin vesiliuosta. Faasit erotettiin toisistaan ja vesifaasia uutettiin 3 × 2 ml:lla dietyylieetteriä. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä MgSO₄:lla, ja konsentroidiin alipaineessa. Raakatuote puhdistettiin Combiflashilla, eluenttina EtOAc/hex gradientilla 20:80 → 70:30. Karakteristinen dubletti havaittiin ¹H NMR-spektreissä kemiallisen siirtymän arvolla δ = 0,97 (liite 22). Sen integraalin perusteella raakatuotteen joukossa laskettiin olevan n. 5,7 % haluttua tuotetta suhteessa lähtöaineeseen. Lähtöaineen ja tuotteen puhdistetussa seoksessa oli 66,7 % tuotetta verrattuna lähtöaineeseen. Raakatuotteesta mitattiin er GC:lla. Mitattu er oli 98:2.

$R_f(\text{EtOAc/hex } 30:70) = 0,46$.

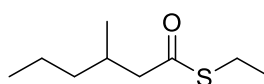
GC (Liite 23, SUPELCO Astec CHIRALDEX B-DM, 180 °C isoterminen): $t_R(1) = 3,6$ min, $t_R(2) = 7,1$ min

11.12 **S-Etyyli-(E)-heks-2-eenitioaatti****9.06**

Butanaali (36,1 mg, 0,500 mmol, 100 mol-%), Wittig- reagenssi **9.02** (237 mg, 0,650 mmol, 130 mol-%) ja 5 ml DCM lisättiin paineputkeen. Reaktioseos lämmitettiin 30 °C:een ja sekoitettiin yön yli. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa (ei lämmitystä). Tuote puhdistettiin flash-kromatografialla (SiO₂, pentaani/Et₂O 50:1). Saanto 75 mg (95 %).

R_f (EtOAc/hex 20:80) = 0,63.

¹H NMR (Liite 24, 300 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (dt, $J = 15,5$; 7,1, 1H), 6,10 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,94 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,52 (dt, $J = 18,3$, 7,3 Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). Tuotteen spektri vastasi kirjallisuusarvoja.¹³⁷

11.13 **S-Etyyli-3-metyyliheksaanitioaatti****9.08**

Tuote syntetisoitiin **9.07** synteesin ohjeiden mukaisesti (lähtöainetta **9.06** käytettiin 50,0 mg, 316 μmol). Karakteristinen dubletti havaittiin selkeästi spektreistä siirtymällä δ 0,92 (liite 25), minkä perusteella voitiin arvioida tuotetta syntyneen. Lähtöainetta raakatuotteessa oli enää hyvin vähän jäljellä. Tuotetta yritettiin puhdistaa flash-kromatografialla (SiO₂, EtOAc/hex 10:90 → 10:70), mutta fraktioissa ei havaittu tuotetta lainkaan.

R_f (EtOAc/hex 20:80) = 0,20.

12 LÄHTEET

1. D. H. Williams, M. J. Stone, P. R. Hauck ja S. K. Rahman, Why are secondary metabolites (Natural Products) biosynthesized, *J. Nat. Prod.*, **1989**, 52 (6), 1189–1208.
2. D. J. Newman ja G. M. Cragg, Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010, *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75 (3), 311–335.
3. H. Sato, H. Kawagishi, T. Nishimura, S. Yoneyama, Y. Yoshimoto, S. Sakamura, A. Furusaki, S. Katsuragi ja T. Matsumoto, Serotobenine, a Novel Phenolic Amide from Safflower Seeds (*Carthamus tinctorius* L.), *Agric. Biol. Chem.*, **1985**, 49 (10), 2969–2974.
4. H. Zhang, S. Qiu, P. Tamez, G. T. Tan, Z. Aydogmus, N. Van Hung, N. M. Cuong, C. Angerhofer, D. Doel Soejarto, J. M. Pezzuto ja H. H. S. Fong, Antimalarial Agents from Plants II. Decursivine, A New Antimalarial Indole Alkaloid from *Rhaphidophora decursiva*, *Pharm. Biol.*, **2002**, 40 (3), 221–224.
5. H. Sato, H. Kawagishi, T. Nishimura, S. Yoneyama, Y. Yoshimoto, S. Sakamura, A. Furusaki, S. Katsuragi ja T. Matsumoto, Serotobenine, a Novel Phenolic Amide from Safflower Seeds (*Carthamus tinctorius* L.), *Agric. Biol. Chem.*, **1985**, 49 (10), 2969–2974.
6. Y. Koizumi, H. Kobayashi, T. Wakimoto, T. Furuta, T. Fukuyama ja T. Kan, Total Synthesis of (–)-Serotobenine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (50), 16854–16855.
7. W. Kurosawa, T. Kan ja T. Fukuyama, An Efficient Synthesis of Optically Active trans-2-Aryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylic Acid Esters via C-H Insertion Reaction, *Synlett*, **2003**, 2003 (7), 1028–1030.
8. W. Kurosawa, T. Kan ja T. Fukuyama, An Efficient Synthesis of Optically Active trans-2-Aryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylic Acid Esters via C-H Insertion Reaction, *Synlett*, **2003**, 2003 (7), 1028–1030.
9. K. Liang, T. Wu ja C. Xia, Concise total synthesis of (±)-serotobenine, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14 (20), 4690–4696.
10. H. Qin, Z. Xu, Y. Cui ja Y. Jia, Total Synthesis of (±)-Decursivine and (±)-Serotobenine: A Witkop Photocyclization/Elimination/O-Michael Addition Cascade Approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50 (19), 4447–4449.

11. L. Guo, F. Zhang, W. Hu, L. Li ja Y. Jia, Palladium-catalyzed synthesis of benzofurans via C–H activation/oxidation tandem reaction and its application to the synthesis of decursivine and serotobenine, *Chem. Commun.*, **2014**, 50 (25), 3299.
12. Kozikowski, Alan P., S. Wang, Ma, Dawei, J. Yao, S. Ahmad, R. I. Glazer, K. Bogi, P. Acs, S. Modarres, N. E. Lewin ja P. M. Blumberg, Modeling, Chemistry, and Biology of the Benzolactam Analogues of Indolactam V (ILV). 2. Identification of the Binding Site of the Benzolactams in the CRD2 Activator-Binding Domain of PKC δ and Discovery of an ILV Analogue of Improved Isozyme Selectivity, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40 (9), 1316–1326.
13. Y. Endo, K. Shudo, A. Itai, M. Hasegawa ja S. Sakai, Synthesis and stereochemistry of indolactam-v, an active fragment of teleocidins. Structural requirements for tumor-promoting activity, *Tetrahedron*, **1986**, 42 (21), 5905–5924.
14. S. E. de Laszlo, S. V. Ley ja R. A. Porter, Synthestic approaches to the teleocidin-related tumour promoters: a total synthesis of (\pm)-indolactam V, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 0 (4), 344–346.
15. S. ichi Nakatsuka, T. Masuda, K. Sakai ja T. Goto, Synthetic studies on teleocidin IV. An efficient synthesis of (-)-indolactam V, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27 (47), 5735–5738.
16. T. P. Kogan, T. C. Somers ja M. C. Venuti, A Regio- and stereocontrolled total synthesis of (-)-indolactam-V, *Tetrahedron*, **1990**, 46 (19), 6623–6632.
17. M. F. Semmelhack ja H. Rhee, A synthesis of (-)-indolactam V, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34 (9), 1395–1398.
18. B. Meseguer, D. Alonso-Díaz, N. Griebenow, T. Herget ja H. Waldmann, Natural Product Synthesis on Polymeric Supports—Synthesis and Biological Evaluation of an Indolactam Library, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38 (19), 2902–2906.
19. Z. Xu, F. Zhang, L. Zhang ja Y. Jia, Total synthesis of (-)-indolactam V, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9 (7), 2512.
20. M. Mascal, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin ja D. J. Williams, Synthesis of (-)-indolactam V, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 0 (7), 823–830.
21. S. M. Bronner, A. E. Goetz ja N. K. Garg, Overturning Indolyne Regioselectivities and Synthesis of Indolactam V, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 3832–3835.

22. A. Banerji, P. L. Majumder ja A. Chatterjee, Occurrence of geissoschizine and other minor biogenetically related alkaloids in *Rhazya stricta*, *Phytochemistry*, **1970**, *9* (7), 1491–1493.
23. H. H. A. Linde, Die Alkaloide aus *Melodinus australis* (Apocynaceae), *Helv. Chim. Acta*, **1965**, *48* (8), 1822–1842.
24. T. Varea, C. Kan, F. Remy, T. Sevenet, J. C. Quirion, H. P. Husson ja H. A. Hadi, Indole alkaloids from *kopsia teoi*, *J. Nat. Prod.*, **1993**, *56* (12), 2166–2169.
25. B. David, T. Sévenet, M. Morgat, D. Guénard, A. Moisand, Y. Tollon, O. Thoison ja M. Wright, Rhazinilam mimics the cellular effects of taxol by different mechanisms of action, *Cell Motil. Cytoskeleton*, **1994**, *28* (4), 317–326.
26. P. B. Schiff, J. Fant ja S. B. Horwitz, Promotion of microtubule assembly in vitro by axol, *Nature*, **1979**, *277* (5698), 665–667.
27. A. H. Ratcliffe, G. F. Smith ja G. N. Smith, The synthesis of rhazinilam, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14* (52), 5179–5184.
28. Z. Gu ja A. Zakarian, Total Synthesis of Rhazinilam: Axial to Point Chirality Transfer in an Enantiospecific Pd-Catalyzed Transannular Cyclization, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (19), 4224–4227.
29. K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda ja H. Tokuyama, Protecting-Group-Free Total Synthesis of (–)-Rhazinilam and (–)-Rhazinicine using a Gold-Catalyzed Cascade Cyclization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52* (28), 7168–7171.
30. D. Dagoneau, Z. Xu, Q. Wang ja J. Zhu, Enantioselective Total Syntheses of (–)-Rhazinilam, (–)-Leucomidine B, and (+)-Leuconodine F, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55* (2), 760–763.
31. V. Magné, C. Lorton, A. Marinetti, X. Guinchard ja A. Voituriez, Short Enantioselective Total Synthesis of (–)-Rhazinilam Using a Gold(I)-Catalyzed Cyclization, *Org. Lett.*, **2017**, *19* (18), 4794–4797.
32. J.-B. Gualtierotti, D. Pasche, Q. Wang ja J. Zhu, Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization of Bicyclic Bislactones Bearing an All-Carbon Stereogenic Center: Total Syntheses of (–)-Rhazinilam and (–)-Leucomidine B, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53* (37), 9926–9930.

33. Z. Liu, A. S. Wasmuth ja S. G. Nelson, Au(I)-Catalyzed Annulation of Enantioenriched Allenes in the Enantioselective Total Synthesis of (-)-Rhazinilam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128* (32), 10352–10353.
34. J. A. Johnson ja D. Sames, C–H Bond Activation of Hydrocarbon Segments in Complex Organic Molecules: Total Synthesis of the Antimitotic Rhazinilam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122* (26), 6321–6322.
35. J. A. Johnson, N. Li ja D. Sames, Total synthesis of (-)-rhazinilam: Asymmetric C-H bond activation via the use of a chiral auxiliary, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124* (24), 6900–6903.
36. K. Jomon, Y. Kuroda, M. Ajisaka ja H. Sakai, A New Antibiotic, Ikarugamycin, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1972**, *25* (5), 271–280.
37. R. Popescu, E. H. Heiss, F. Ferk, A. Peschel, S. Knasmueller, V. M. Dirsch, G. Krupitza ja B. Kopp, Ikarugamycin induces DNA damage, intracellular calcium increase, p38 MAP kinase activation and apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells, *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.*, **2011**, *709–710*, 60–66.
38. B. Malcomson, H. Wilson, E. Veglia, G. Thillaiyampalam, R. Barsden, S. Donegan, A. El Banna, J. S. Elborn, M. Ennis, C. Kelly, S.-D. Zhang ja B. C. Schock, Connectivity mapping (ssCMap) to predict A20-inducing drugs and their antiinflammatory action in cystic fibrosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, **2016**, *113* (26), E3725–E3734.
39. K. Hasumi, C. Shinohara, S. Naganuma ja A. Endo, Inhibition of the uptake of oxidized low-density lipoprotein in macrophage J774 by the antibiotic ikarugamycin, *Eur. J. Biochem.*, **1992**, *205* (2), 841–846.
40. T. Luo, A. Endo, K. Hasumi, J. V. Garcia ja B. L. Fredericksen, Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nef-Induced CD4 Cell Surface Downregulation Is Inhibited by Ikarugamycin, *J. Virol.*, **2002**, *75* (5), 2488–2492.
41. H. Li, X. Ye, X. Guo, Z. Geng ja G. Wang, Effects of surface ligands on the uptake and transport of gold nanoparticles in rice and tomato, *J. Hazard. Mater.*, **2016**, *314*, 188–196.
42. S. R. Elkin, N. W. Oswald, D. K. Reed, M. Mettlen, J. B. MacMillan ja S. L. Schmid, Ikarugamycin: A Natural Product Inhibitor of Clathrin-Mediated Endocytosis, *Traffic*,

- 2016**, *17* (10), 1139–1149.
43. R. K. Boeckman, C. H. Weidner, R. B. Perni ja J. J. Napier, An Enantioselective and Highly Convergent Synthesis of (+)-Ikarugamycin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111* (20), 8036–8037.
 44. L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson ja J. Wright, A triply convergent enantioselective total synthesis of (+)-ikarugamycin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111* (20), 8037–8039.
 45. L. A. Paquette, J. L. Romine, H. S. Lin ja J. Wright, Total synthesis of (+)-ikarugamycin. 1. Stereocontrolled construction of the decahydro-as-indacene subunit, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (25), 9284–9292.
 46. W. R. Roush ja C. K. Wada, Application of η^4 -Diene Iron Tricarbonyl Complexes in Acyclic Stereocontrol: Asymmetric Synthesis of the as-Indacene Unit of Ikarugamycin (A Formal Total Synthesis), *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116* (5), 2151–2152.
 47. C. Greunke, A. Glöckle, J. Antosch ja T. A. M. Gulder, Biocatalytic Total Synthesis of Ikarugamycin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56* (15), 4351–4355.
 48. R. N. Lacey, Derivatives of acetoacetic acid. Part VII. α -Acetyltetramic acids, *J. Chem. Soc.*, **1954**, *1* (1), 850–854.
 49. V. R. Hegde, M. G. Patel, V. P. Gullo, A. K. Ganguly, O. Sarre, M. S. Puar ja A. T. Mcphail, ChemInform Abstract: Macrolactams: A New Class of Antifungal Agents, *ChemInform*, **1990**, *21* (49), 6403–6405.
 50. N. Naruse, T. Tsuno, Y. Sawada, M. Konishi ja T. Oki, Fluvirucins A1, A2, B1, B2, B3, B4 and B5, new antibiotics active against influenza a virus. II. Structure determination., *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1991**, *44* (7), 741–755.
 51. Zhongmin Xu, Charles W. Johannes, A. Sarri S. Salman ja A. H. Hoveyda, Enantioselective Total Synthesis of Antifungal Agent Sch 38516, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118* (44), 10926–10927.
 52. A. F. Houry, Z. Xu, D. A. Cogan ja A. H. Hoveyda, Cascade Catalysis in Synthesis. An Enantioselective Route to Sch 38516 (and Fluvirucin B1) Aglycon Macrolactam, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117* (10), 2943–2944.

53. B. Liang ja E. Negishi, Highly Efficient Asymmetric Synthesis of Fluvirucinine A₁ via Zr-Catalyzed Asymmetric Carboalumination of Alkenes (ZACA)–Lipase-Catalyzed Acetylation Tandem Process, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *44* (2), 25.
54. P. Radha Krishna ja K. Anitha, Total synthesis of fluvirucinine A₁, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52* (35), 4546–4549.
55. E. Llàcer, F. Urpí ja J. Vilarrasa, Efficient Approach to Fluvirucins B₂–B₅, Sch 38518, and Sch 39185. First Synthesis of their Aglycon, via CM and RCM Reactions, *Org. Lett.*, **2009**, *11* (15), 3198–3201.
56. Y.-S. Lee, J.-W. Jung, S.-H. Kim, J.-K. Jung, S.-M. Paek, N.-J. Kim, D.-J. Chang, J. Lee ja Y.-G. Suh, First Total Synthesis and Structural Confirmation of Fluvirucinine A₂ via an Iterative Ring Expansion Strategy, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (9), 2040–2043.
57. B. M. Trost, M. A. Ceschi ja B. König, Palladium-Catalyzed Additions of Alkenyl Epoxides to Pronucleophiles: A Synthesis of the Macrolactam Aglycone of Fluviricin B₁, *Angew. Chem. Int. Ed. English*, **1997**, *36* (1314), 1486–1489.
58. M. Martín, G. Mas, F. Urpí ja J. Vilarrasa, High-Yielding Enantioselective Synthesis of the Macrolactam Aglycon of Sch 38516 from Two Units of (2R)-2-Ethyl-4-penten-1-ol, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38* (20), 3086–3089.
59. Y.-G. Suh, S.-A. Kim, J.-K. Jung, D.-Y. Shin, K.-H. Min, B.-A. Koo ja H.-S. Kim, Asymmetric Total Synthesis of Fluvirucinine A₁, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38* (23), 3545–3547.
60. Moon, H. Yoon, C. Lim, J. Jang, J.-J. Yi, J. K. Lee, J. Lee, Y. Na, W. S. Son, S.-H. Kim ja Y.-G. Suh, Asymmetric Synthesis of (–)-6-Desmethyl-Fluvirucinine A₁ via Conformationally-Controlled Diastereoselective Lactam-Ring Expansions, *Molecules*, **2018**, *23* (9), 2351.
61. S. M. Kupchan, H. P. J. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, M. W. Cass, W. A. Court ja M. Yatagai, Celacinnine, a novel macrocyclic spermidine alkaloid prototype, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, *0* (9), 329.
62. S. M. Kupchan, H. P. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, M. W. Cass, W. A. Court ja M. Yatagai, Macrocyclic spermidine alkaloids from *Maytenus serrata* and *Tripterygium wilfordii*, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42* (23), 3660–3664.

63. H. Wagner ja J. Burghart, Macrocyclische Spermidinalkaloide aus *Pleurostylija africana* LOES. 9. Mitteilung über Celastraceen-Inhaltsstoffe, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64* (1), 283–296.
64. R. Hocquemiller, A. Cavé ja H.-P. Husson, Alcaloides du *peripterygia marginata* (baill.) lues. (célastracées)—I : Révision de la structure de la périphylline, *Tetrahedron*, **1977**, *33* (6), 645–651.
65. H. Yamamoto ja K. Maruoka, Total Synthesis of (±)-Celacinnine, (±)-Celallocinnine, (±)-Celafurine, and (±)-Celabenzine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103* (20), 6133–6136.
66. J. S. McManis ja B. Ganem, Chemistry of Naturally Occurring Polyamines. 1. Total Synthesis of Celacinnine, Celabenzine, and Maytenine, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2041–2042.
67. H. Matsuyama, N. Itoh, A. Matsumoto, N. Ohira, K. Hara, M. Yoshida ja M. Iyoda, Conjugate addition of 6-membered hydrazine to chiral tert-butyl (E)-2-(p-tolylsulfinyl)cinnamates. Synthesis of (S)-celacinnine, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, *0* (22), 2924–2930.
68. H. H. Wasserman, R. P. Robinson ja H. Matsuyama, Transamidation reactions in the formation of macrocyclic lactams. A total synthesis of celacinnine, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21* (36), 3493–3496.
69. D. Klein, J.-C. Braekman, D. Dalozé, L. Hoffmann ja V. Demoulin, Laingolide, a novel 15-membered macrolide from *Lyngbya bouillonii* (cyanophyceae), *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37* (42), 7519–7520.
70. D. Klein, J. C. Braekman, D. Dalozé, L. Hoffmann, G. Castillo ja V. Demoulin, Madangolide and laingolide A, two novel macrolides from *Lyngbya bouillonii* (Cyanobacteria), *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62* (6), 934–936.
71. G. Pomey ja P. Phansavath, Total Synthesis of Laingolide A Diastereomers, *Synthesis (Stuttg.)*, **2015**, *47*, 1016–1023.
72. S. C. Philkhana, B. Seetharamsingh, Y. B. Dangat, K. Vanka ja D. S. Reddy, Synthesis of palmyrolide A and its cis-isomer and mechanistic insight into trans–cis isomerisation of the enamide macrocycle, *Chem. Commun.*, **2013**, *49* (32), 3342.
73. G. Sudhakar, K. J. Reddy ja J. B. Nanubolu, Total synthesis of palmyrolide A and its

- 5,7-epi isomers, *Tetrahedron*, **2013**, 69 (11), 2419–2429.
74. J. S. Yadav, B. Suresh ja P. Srihari, Stereoselective Total Synthesis of the Marine Macrolide Sanctolide A, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015 (26), 5856–5863.
75. G. Evano, N. Blanchard ja M. Toumi, Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis, *Chem. Rev.*, **2008**, 108 (8), 3054–3131.
76. T. Ogawa, T. Kiji, K. Hayami ja H. Suzuki, Stereospecific One-pot Synthesis of Enamides and Enimides by the Copper Iodide Promoted Vinylic Substitution, *Chem. Lett.*, **1991**, 20 (8), 1443–1446.
77. A. R. Pereira, Z. Cao, N. Engene, I. E. Soria-Mercado, T. F. Murray ja W. H. Gerwick, Palmyrolide A, an Unusually Stabilized Neuroactive Macrolide from Palmyra Atoll Cyanobacteria, *Org. Lett.*, **2010**, 12 (20), 4490–4493.
78. R. Tello-Aburto, E. M. Johnson, C. K. Valdez ja W. A. Maio, Asymmetric Total Synthesis and Absolute Stereochemistry of the Neuroactive Marine Macrolide Palmyrolide A, *Org. Lett.*, **2012**, 14 (8), 2150–2153.
79. A. Klapars ja S. L. Buchwald, Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (50), 14844–14845.
80. S. C. Philkhana, S. Mehrotra, T. F. Murray ja D. S. Reddy, Synthesis and biological evaluation of palmyrolide A macrocycles as sodium channel blockers towards neuroprotection, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14 (36), 8457–8473.
81. J. S. Yadav, B. Suresh ja P. Srihari, Expedient Synthesis of Large-Ring *trans*-Enamide Macrolides by CuI-Mediated Intramolecular Coupling of Vinyl Iodide with Amide: Total Synthesis of Palmyrolide A, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2016 (14), 2509–2513.
82. S. Borra, S. K. Amrutapu, S. Pabbaraja ja Y. J. Singh, Stereoselective total synthesis of palmyrolide A via intramolecular *trans* N-methyl enamide formation, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57 (40), 4456–4459.
83. J. P. Wolfe, R. A. Rennels ja S. L. Buchwald, Intramolecular palladium-catalyzed aryl amination and aryl amidation, *Tetrahedron*, **1996**, 52 (21), 7525–7546.
84. Iwona E. Wrona, Ana E. Gabarda, A. Gwilherm Evano ja J. S. Panek, Total Synthesis of

- Reblastatin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (43), 15026–15027.
85. C. Bian, R. Yan ja X. Yu, Total synthesis of reblastatin: convenient preparation of coupling partners and scaled assembly, *Tetrahedron*, **2014**, *70* (18), 2982–2991.
86. T. Takatsu, M. Ohtsuki, A. Muramatsu, R. Enokita ja S.-I. Kurakata, Reblastatin, a Novel Benzenoid Ansamycin-type Cell Cycle Inhibitor., *J. Antibiot. (Tokyo)*., **2012**, *53* (11), 1310–1312.
87. P. Stead, S. Latif, A. P. Blackaby, P. J. Sidebottom, A. Deakin, N. L. Taylor, P. Life, J. Spaul, F. Burrell, R. Jones, J. Lewis, I. Davidson ja T. Mander, Discovery of Novel Ansamycins Possessing Potent Inhibitory Activity in a Cell-based Oncostatin M Signalling Assay., *J. Antibiot. (Tokyo)*., **2012**, *53* (7), 657–663.
88. A. M. M. Castro, Claisen rearrangement over the past nine decades, *Chem. Rev.*, **2004**, *104* (6), 2939–3002.
89. L. Claisen, Rearrangement of phenol allyl ethers into C-allylphenols, *Chem. Ber.*, **1912**, *45*, 3157–3166.
90. S. Jolidon ja H.-J. Hansen, Untersuchungen über aromatische Amino- Claisen - Umlagerungen, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60* (3), 978–1032.
91. Y.-G. Suh, Y.-S. Lee, S.-H. Kim, J.-K. Jung, H. Yun, J. Jang, N.-J. Kim ja J.-W. Jung, A stereo-controlled access to functionalized macrolactams via an aza-Claisen rearrangement, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10* (3), 561–568.
92. M. Schuster ja S. Blechert, Olefin Metathesis in Organic Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed. English*, **1997**, *36* (19), 2036–2056.
93. A. D. Wadsworth, D. P. Furkert, J. Sperry ja M. A. Brimble, Total synthesis of the initially reported and revised structures of the neuroprotective agent palmyrolide A, *Org. Lett.*, **2012**, *14* (20), 5374–5377.
94. A. D. Wadsworth, D. P. Furkert ja M. A. Brimble, Total Synthesis of the Macrocyclic *N*-Methyl Enamides Palmyrolide A and 2 *S* -Sanctolide A, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (22), 11179–11193.
95. M. Toumi, F. Couty ja G. Evano, Total Synthesis of Paliurine F, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46* (4), 572–575.

96. M. Kim, M. S. Eum, M. Y. Jin, K. W. Jun, C. W. Lee, K. A. Kuen, C. H. Kim ja C. S. Chin, Reactions of ruthenium benzylidenes with H₂O to give benzaldehyde and (aqua)ruthenium complex, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689 (22), 3535–3540.
97. S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, D. Jiménez, J. F. Sanz-Cervera, C. Del Pozo ja J. L. Aceña, Role of the gem-difluoro moiety in the tandem ring-closing metathesis-olefin isomerization: Regioselective preparation of unsaturated lactams, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (7), 2706–2714.
98. Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Hourii, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena ja A. H. Hoveyda, Applications of Zr-Catalyzed Carbomagnesation and Mo-Catalyzed Macrocyclic Ring Closing Metathesis in Asymmetric Synthesis. Enantioselective Total Synthesis of Sch 38516 (Fluvirucin B₁), *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (43), 10302–10316.
99. G. Guignard, N. Llor, E. Molins, J. Bosch ja M. Amat, Enantioselective Total Synthesis of Fluvirucin B₁, *Org. Lett.*, **2016**, 18 (8), 1788–1791.
100. K. E. Gilbert ja W. T. Borden, Peracid oxidation of aliphatic amines: general synthesis of nitroalkanes, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (4), 659–661.
101. A. W. Baltrusch ja F. Bracher, Enantioselective Synthesis of 6-nor-Fluvirucin B₁, *Synlett*, **2002**, 2002 (10), 1724–1726.
102. H. Ina, M. Ito ja C. Kibayashi, Enantioselective Total Synthesis of the Macrocyclic Spermidine Alkaloid (–)-Oncinotine, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (3), 1023–1029.
103. M. Ito, M. Maeda ja C. Kibayashi, Diastereofacial selectivity in intermolecular nitrono cycloadditions to chiral allyl ethers. Application to Chiral Synthesis of Coniine, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33 (26), 3765–3768.
104. L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel ja G. Klahre, Phosphororganische Verbindungen, XX. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien, *Chem. Ber.*, **1959**, 92 (10), 2499–2505.
105. W. S. Wadsworth ja W. D. Emmons, The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83 (7), 1733–1738.
106. S. Ōmura, A. Nakagawa, K. Shibata ja H. Sano, The structure of hitachimycin, a novel macrocyclic lactam involving β-phenylalanine, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23 (45), 4713–

- 4716.
107. I. Umezawa, H. Takeshima, K. Komiyama, Y. Koh, H. Yamamoto ja M. Kawaguchi, A new antitumor antibiotic, stubomycin., *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1981**, *34* (3), 259–265.
 108. A. B. Smith, T. A. Rano, N. Chida ja G. A. Sulikowski, Total Synthesis of (+)-Hitachimycin, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55* (4), 1136–1138.
 109. A. B. Smith, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski ja J. L. Wood, Total synthesis of the cytotoxic macrocycle (+)-hitachimycin., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114* (11), 8008–8022.
 110. K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach and W. Trowitzsch, The myxovirescins, a family of antibiotics from *Myxococcus virescens* (Myxobacterales), *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1982**, *35* (11), 1454–1459.
 111. D. R. Williams ja J. M. McGill, Total Synthesis of Myxovirescin B, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3457–3459.
 112. L. Yang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, J. Pan, Z.-T. Huang ja M.-X. Wang, Highly efficient and concise synthesis of both antipodes of SB204900, clausenamide, neoclausenamide, homoclausenamide and ζ -clausenamide. Implication of biosynthetic pathways of clausena alkaloids, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7* (12), 2628.
 113. M-H. Yang, Y-H. Cao, W-X. Li, Y-Q. Yang, Y-Y. Chen ja L. Huang, Isolation and structural elucidation of clausenamide from the leaves of *Clausena lansium* (Lour.) Skeels, *Acta Pharm. Sin.*, **1987**, *22* (1), 33–40.
 114. M. H. Yang, Y.-Y. Chen ja L. Huang, Studies on the chemical constituents of *Clausena lansium* (Lour.) Skeels. III. The structural elucidation of homo- and ζ -clausenamide, *Chin. Chem. Lett.*, **1991**, *2* (4), 291.
 115. L. Huang, L. Dai ja C. Du, Chemistry and Biology of Chiral Drugs, *Chem. Ind. Press*, **2002**, 112–129.
 116. T. A. Mukhtar ja G. D. Wright, Streptogramins, Oxazolidinones, and Other Inhibitors of Bacterial Protein Synthesis, *Chem. Rev.*, **2005**, *105* (2), 529–542.
 117. F. Tavares, J. P. Lawson ja A. I. Meyers, Total Synthesis of Streptogramin Antibiotics. (–)-Madumycin II, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118* (13), 3303–3304.

118. A. K. Ghosh ja W. Liu, A convergent, enantioselective total synthesis of streptogramin antibiotic (-)-madumycin II, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (23), 7908–7909.
119. A. R. Pereira, Z. Cao, N. Engene, I. E. Soria-Mercado, T. F. Murray ja W. H. Gerwick, Palmyrolide A, an Unusually Stabilized Neuroactive Macrolide from Palmyra Atoll Cyanobacteria, *Org. Lett.*, **2010**, 12 (20), 4490–4493.
120. S. Mehrotra, B. M. Duggan, R. Tello-Aburto, T. D. Newar, W. H. Gerwick, T. F. Murray ja W. A. Maio, Detailed Analysis of (-)-Palmyrolide A and Some Synthetic Derivatives as Voltage-Gated Sodium Channel Antagonists, *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77 (11), 2553–2560.
121. R. Tello-Aburto, T. D. Newar ja W. A. Maio, Evolution of a Protecting-Group-Free Total Synthesis: Studies en Route to the Neuroactive Marine Macrolide (-)-Palmyrolide A, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77 (14), 6271–6289.
122. S. Holmstedt, *Mukaiyama-Michael –reaktiot luonnonainesynteesissä*, Pro gradu -tutkielma, Jyväskylän yliopisto, kemian laitos, Jyväskylä, 2015.
123. A. Piasecki, Acetals and Ethers. XVI [1] Hydrolysis of 2-[2-(?-Hydroxyalkoxy)alkyl]-substituted 1,3-Dioxolanes and 1,3-Dioxanes in Aqueous Solution of Hydrochloric Acid, *J. fur Prakt. Chemie*, **1985**, 327 (5), 731–738.
124. V. Nalr, R. J. Offerman, G. A. Turner, A. N. Pryor ja N. C. Baenzlger, Fluorescent 1,4-Dihydropyridines: The Malondlaldehyde connection, *Tetrahedron*, **1988**, 44 (10), 2793–2803.
125. A. B. Smith, N. Kanoh, H. Ishiyama, N. Minakawa, J. D. Rainier, R. A. Hartz, Y. S. Cho, H. Cui ja W. H. Moser, Tremorgenic indole alkaloids. The total synthesis of (-)-penitrem D, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (27), 8228–8237.
126. J. Huang ja J. Meinwald, Synthesis of Crobarbatine Acetate. A Macrocyclic Pyrrolizidine Alkaloid Ester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103 (4), 861–867.
127. S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali ja D. S. Garvey, Total synthesis of 6-deoxyerythronolide B, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103 (6), 1568–1571.
128. J. Lee, M. Kim, S. Chang ja H.-Y. Lee, Anhydrous Hydration of Nitriles to Amides using Aldoximes as the Water Source, *Org. Lett.*, **2009**, 11 (24), 5598–5601.
129. I. Paterson ja A. N. Hulme, Total Synthesis of (-)-Ebelactone A and B, *J. Org. Chem.*,

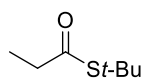
- 1995**, 60 (11), 3288–3300.
130. A. Claraz, G. Sahoo, D. Berta, Á. Madarász, I. Pápai ja P. M. Pihko, A Catalyst Designed for the Enantioselective Construction of Methyl- and Alkyl-Substituted Tertiary Stereocenters, *Angew. Chem.*, **2016**, 128 (2), 679–683.
131. A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel ja G. Blanda, Total Synthesis of (–)-Salicylihalamide, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7 (24), 5286–5298.
132. K. Takai, K. Nitta ja K. Utimoto, Simple and selective method for aldehydes (RCHO) to (E)-haloalkenes (RCH:CHX) conversion by means of a haloform-chromous chloride system, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108 (23), 7408–7410.
133. J. S. Panek ja P. Liu, Total synthesis of the actin-depolymerizing agent (–)-mycalolide A: Application of chiral silane-based bond construction methodology, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122 (45), 11090–11097.
134. T. Kawamata, A. Yamaguchi, M. Nagatomo ja M. Inoue, Convergent Total Synthesis of Asimicin via Decarbonylative Radical Dimerization, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24 (71), 18907–18912.
135. E. Sato, Y. Tanabe, N. Nakajima, A. Ohkubo ja K. Suenaga, Total Synthesis of Biselyngbyolide B, *Org. Lett.*, **2016**, 18 (9), 2047–2049.
136. L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars ja S. L. Buchwald, Copper-catalyzed coupling of amides and carbamates with vinyl halides, *Org. Lett.*, **2003**, 5 (20), 3667–3669.
137. R. Des Mazery, M. Pullez, F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard ja B. L. Feringa, An iterative catalytic route to enantiopure deoxypropionate subunits: Asymmetric conjugate addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated thioesters, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (28), 9966–9967.
138. B. M. Ruiz, K. Geurts, M. Á. Fernández-Ibáñez, B. Ter Horst, A. J. Minnaard ja B. L. Feringa, Highly versatile enantioselective conjugate addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated thioesters, *Org. Lett.*, **2007**, 9 (24), 5123–5126.
139. B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm ja J. A. Kozlowski, The chemistry of higher order organocuprates, *Tetrahedron*, **1984**, 40 (24), 5005–5038.
140. K. Takai, Y. Nawate, T. Okabayashi, H. Nakatsuji, A. Iida ja Y. Tanabe, Practical and

robust method for stereoselective preparations of ketene silyl (thio)acetal derivatives and NaOH-catalyzed crossed-Claisen condensation between ketene silyl acetals and methyl esters, *Tetrahedron*, **2009**, 65 (28), 5596–5607.

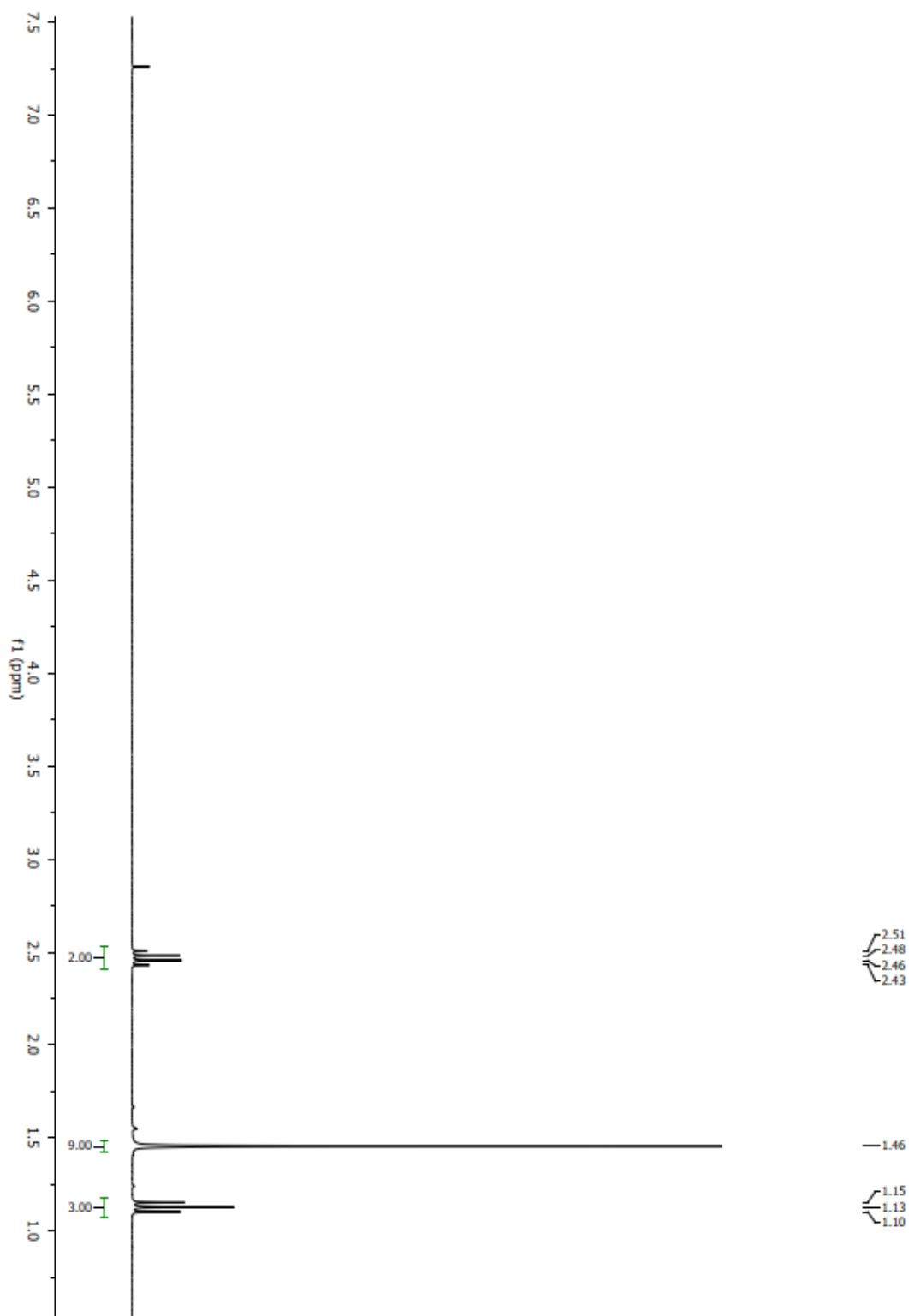
141. G. E. Keck, E. P. Boden ja S. A. Mabury, A useful Wittig reagent for the stereoselective synthesis of trans- α,β -unsaturated thiol esters, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50 (5), 709–710.

LIITTEET

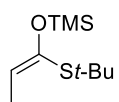
LIITE 1
¹H-NMR 300 MHz



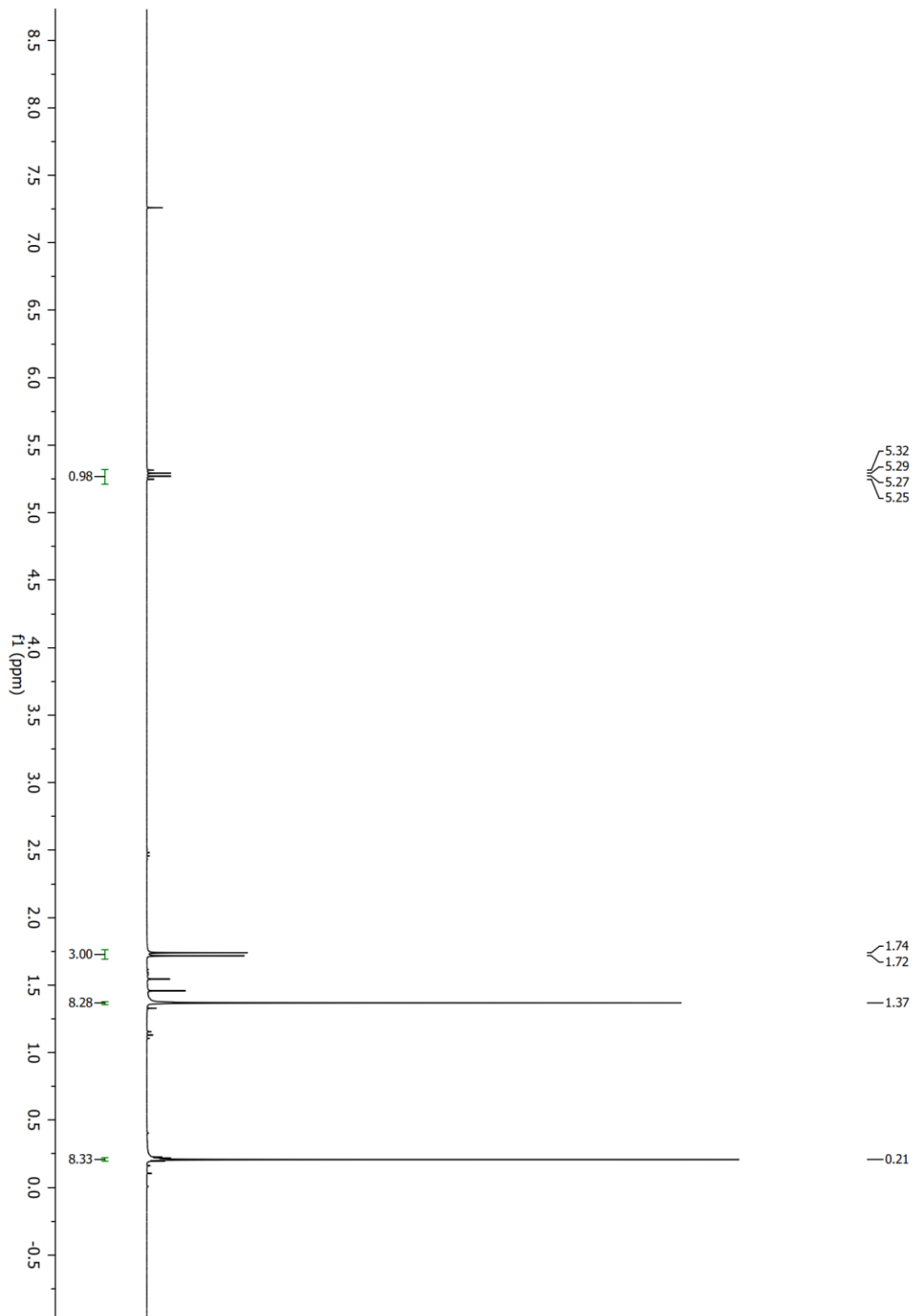
8.03



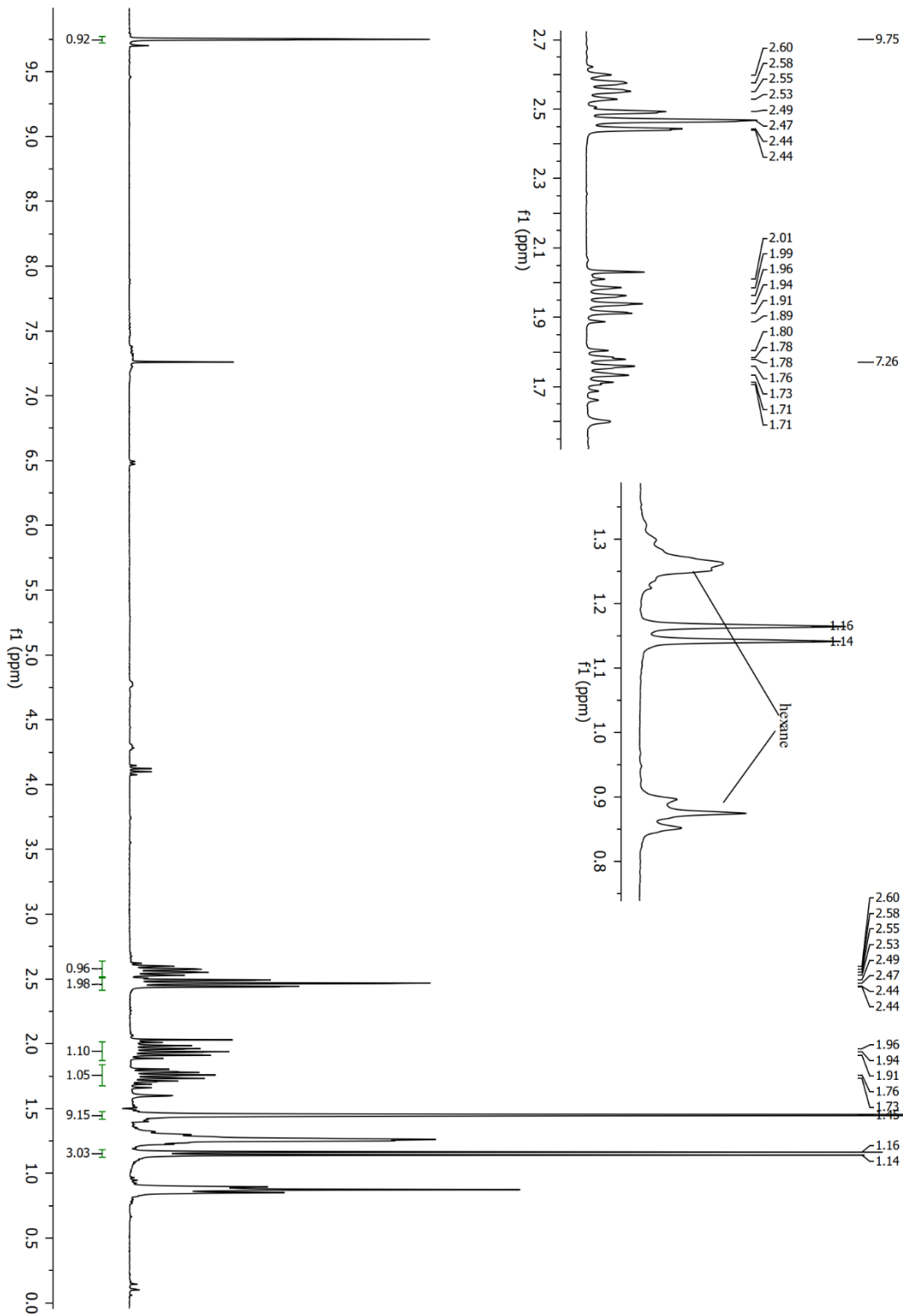
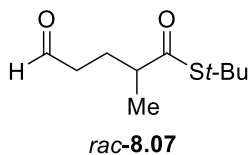
LIITE 2
¹H-NMR 300 MHz



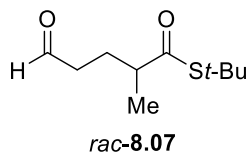
8.04



LIITE 3
¹H-NMR 300 MHz



LIITE 4
GC

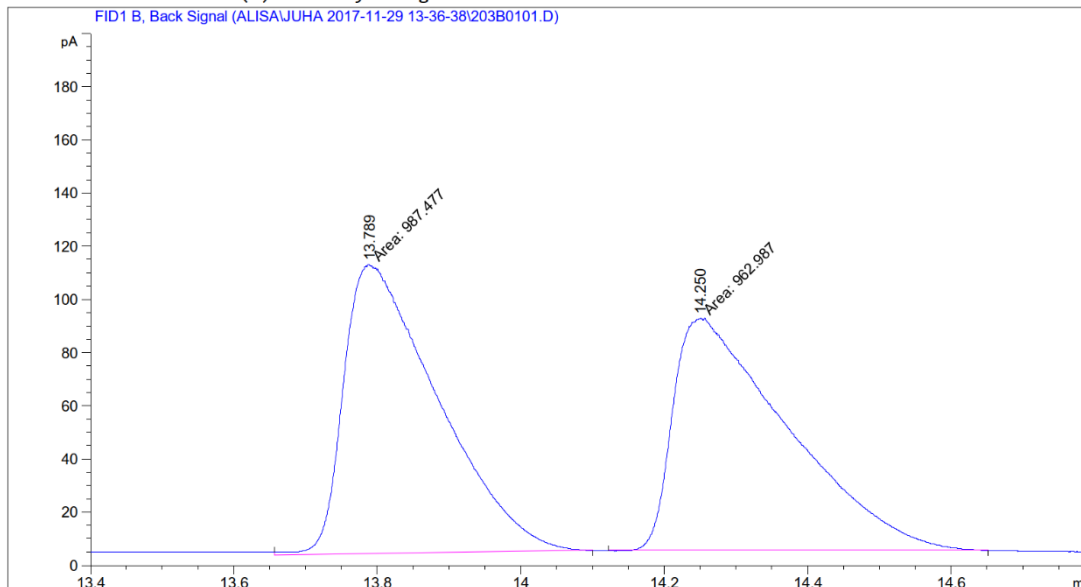


Data File C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\JUHA 2017-11-29 13-36-38\203B0101.D
Sample Name: TGT-023

```
=====
Acq. Operator   : Alisa                      Seq. Line :    1
Acq. Instrument : Instrument 1                Location  : Vial 203
Injection Date  : 11/29/2017 1:38:48 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 1 µl

Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\JUHA 2017-11-29 13-36-38\AURELIE-SAHOO 100C 25MIN B-DM.M
Last changed    : 10/23/2013 1:14:59 PM by Aurelie
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\JUHA\JUHA 2014-10-10 14-17-56\EEVA 150C 15MIN B-DM.M
Last changed    : 11/30/2017 11:40:10 AM by JUHA
                  (modified after loading)
Sample Info     : Rasemic aldehyde
=====
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



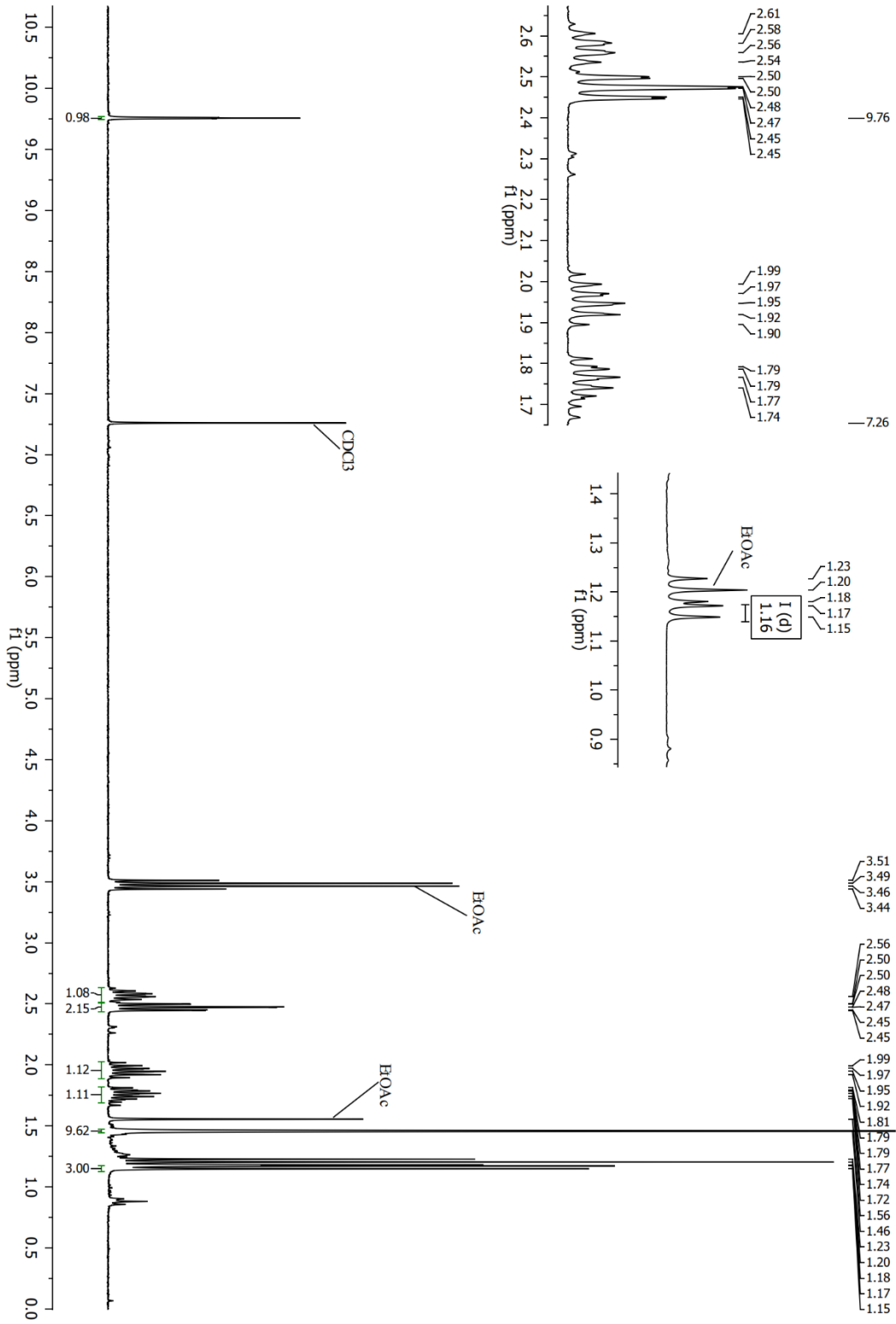
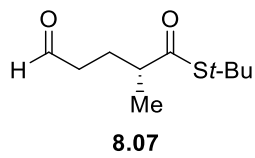
=====
Area Percent Report
=====

```
Sorted By      :      Signal
Multiplier:    :      1.0000
Dilution:      :      1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

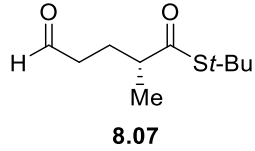
Signal 1: FID1 B, Back Signal

| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Height [pA] | Area % |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 13.789 | MM | 0.1512 | 987.47717 | 108.81355 | 50.62781 |
| 2 | 14.250 | MM | 0.1840 | 962.98694 | 87.24880 | 49.37219 |

LIITE 5
¹H-NMR 300 MHz



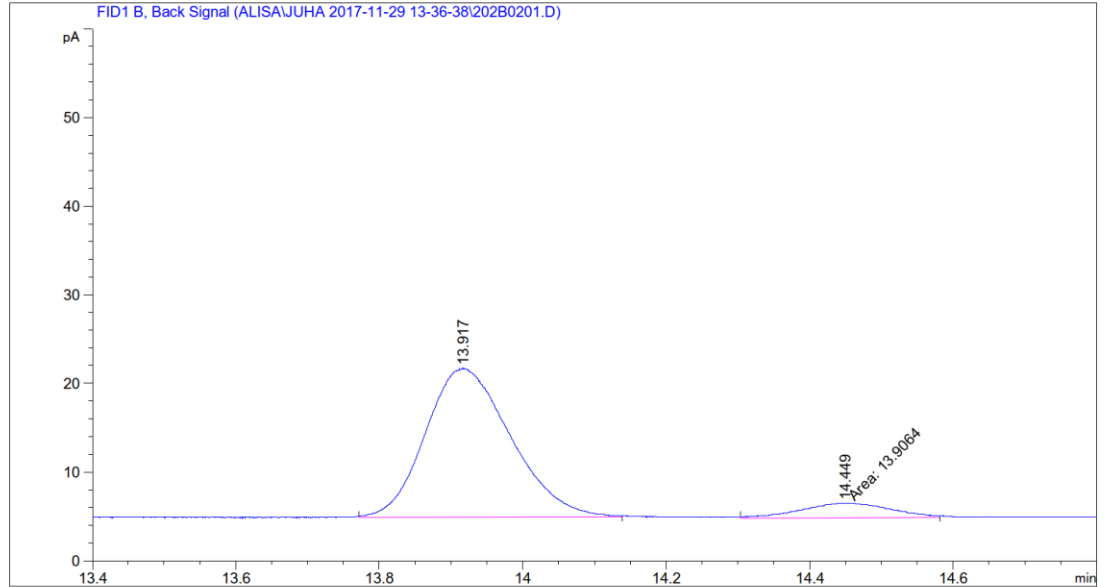
LIITE 6
GC



Data File C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\JUHA 2017-11-29 13-36-38\202B0201.D
Sample Name: TGT-028-2

```
=====
Acq. Operator   : Alisa                      Seq. Line :    2
Acq. Instrument : Instrument 1                Location  : Vial 202
Injection Date  : 11/29/2017 2:05:07 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 1 µl
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\JUHA 2017-11-29 13-36-38\AURELIE-SAHOO 100C 25MIN B-
DM.M
Last changed    : 10/23/2013 1:14:59 PM by Aurelie
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\JUHA 2014-10-10 14-17-56\EEVA 150C 15MIN B-DM.M
Last changed    : 11/30/2017 11:37:50 AM by JUHA
                 (modified after loading)
Sample Info     : Enantiopure aldehyde
=====
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



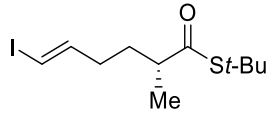
=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

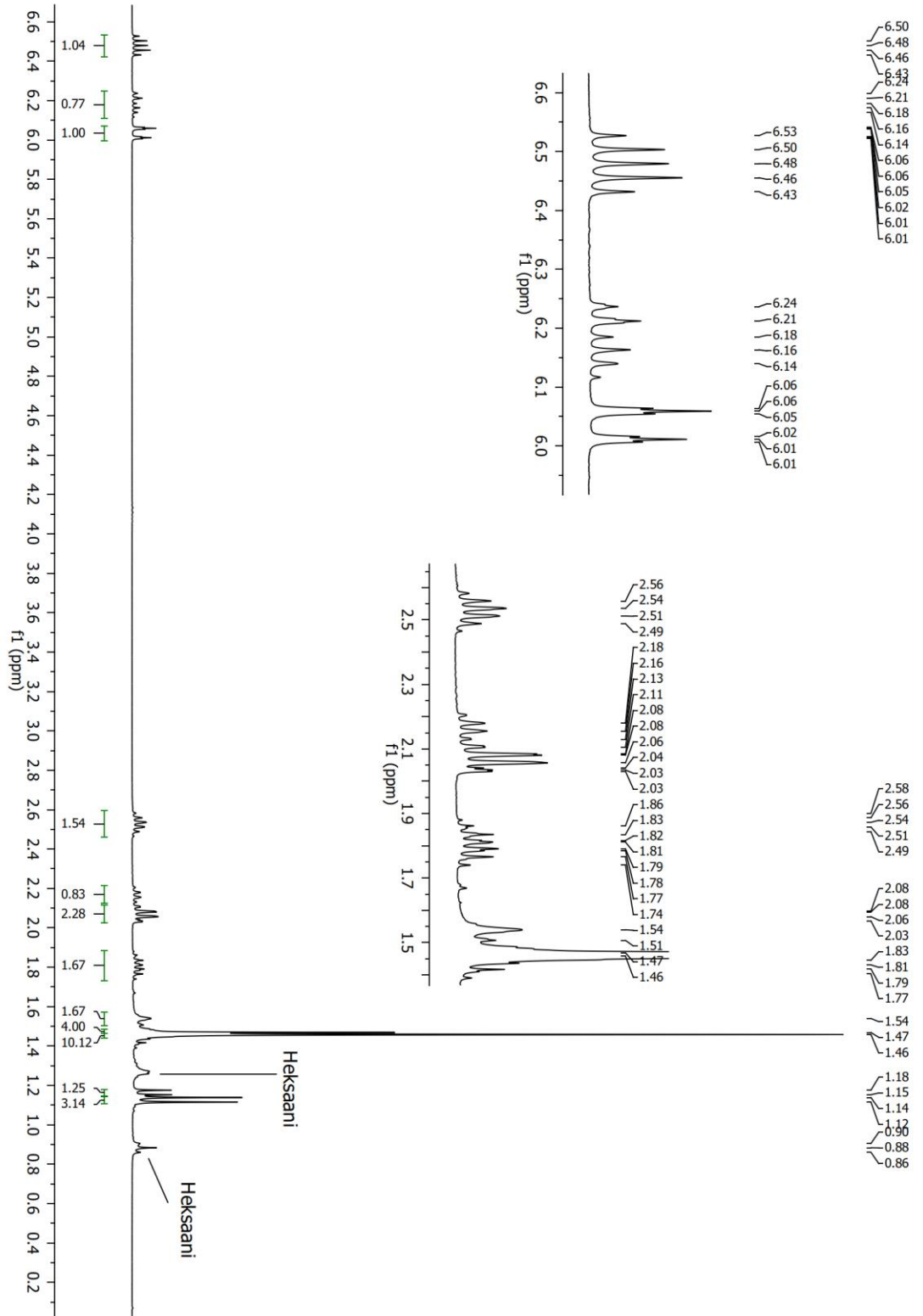
Signal 1: FID1 B, Back Signal

| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Height [pA] | Area % |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 13.917 | BB | 0.1288 | 138.58899 | 16.70395 | 90.88077 |
| 2 | 14.449 | MM | 0.1442 | 13.90641 | 1.60710 | 9.11923 |

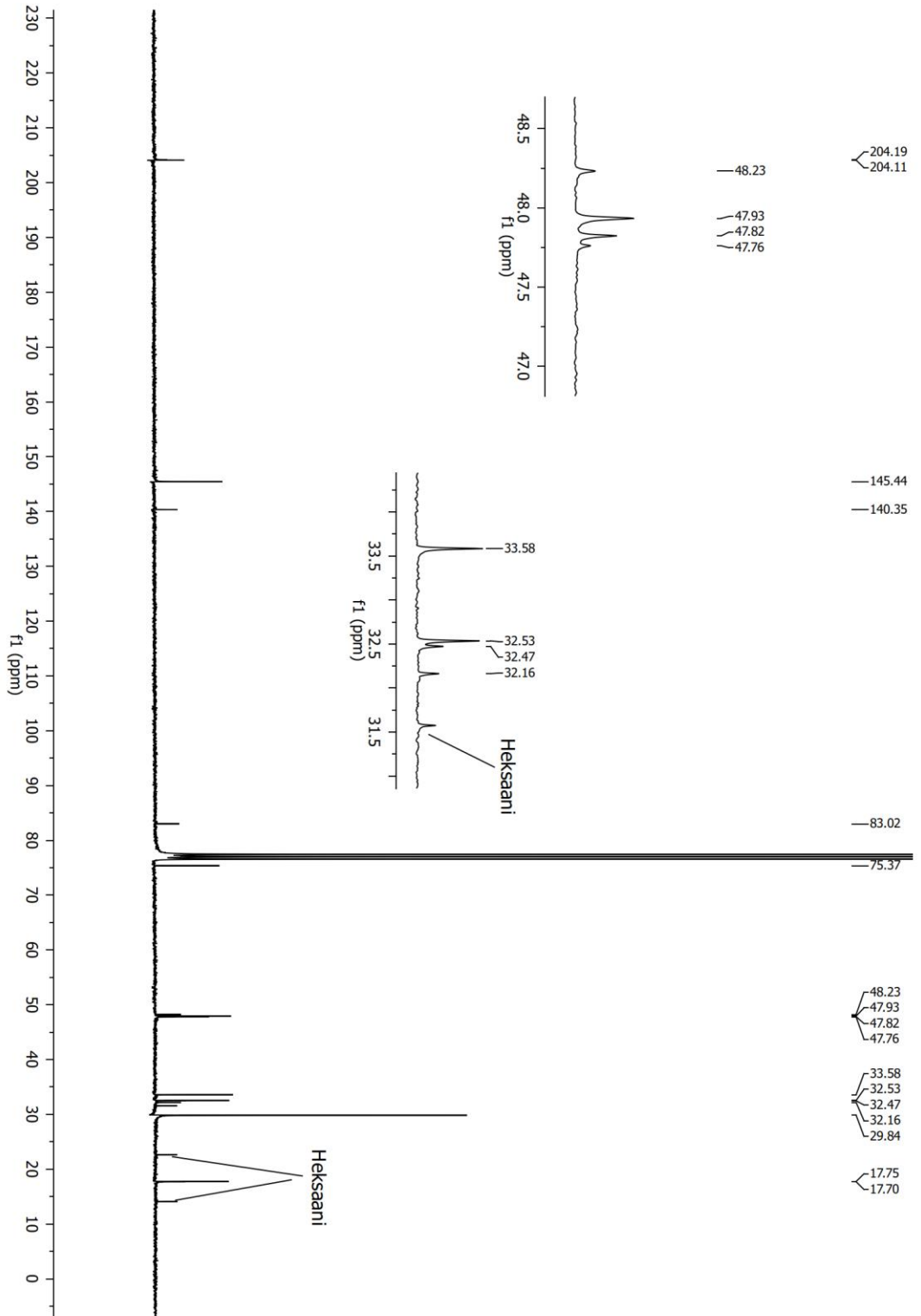
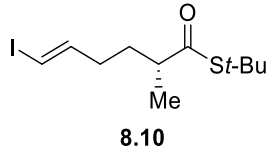
LIITE 7
¹H-NMR 300 MHz



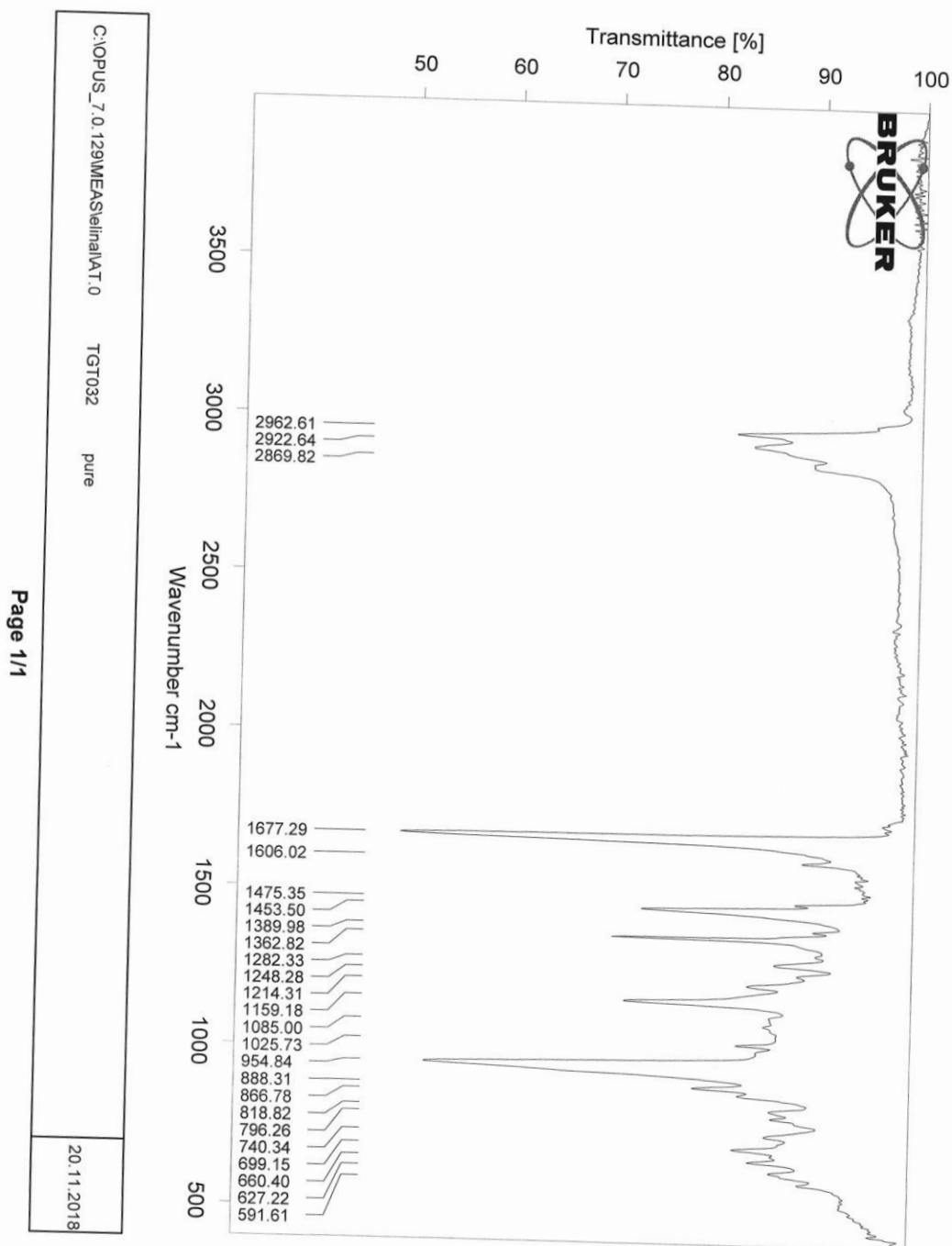
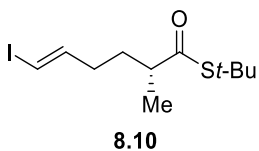
8.10



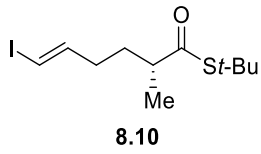
LIITE 8
¹³C-NMR 75 MHz



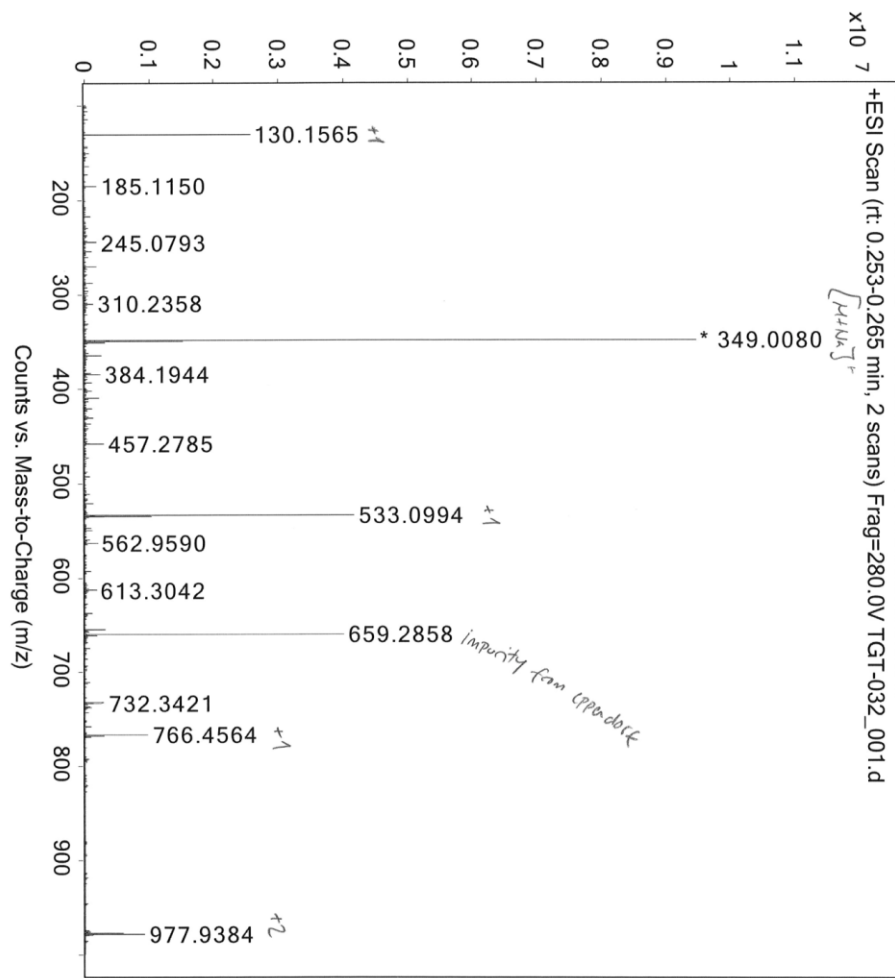
LIITE 9
IR



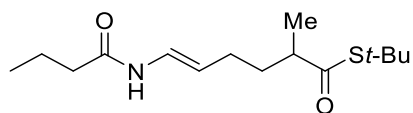
LIITE 10
MS



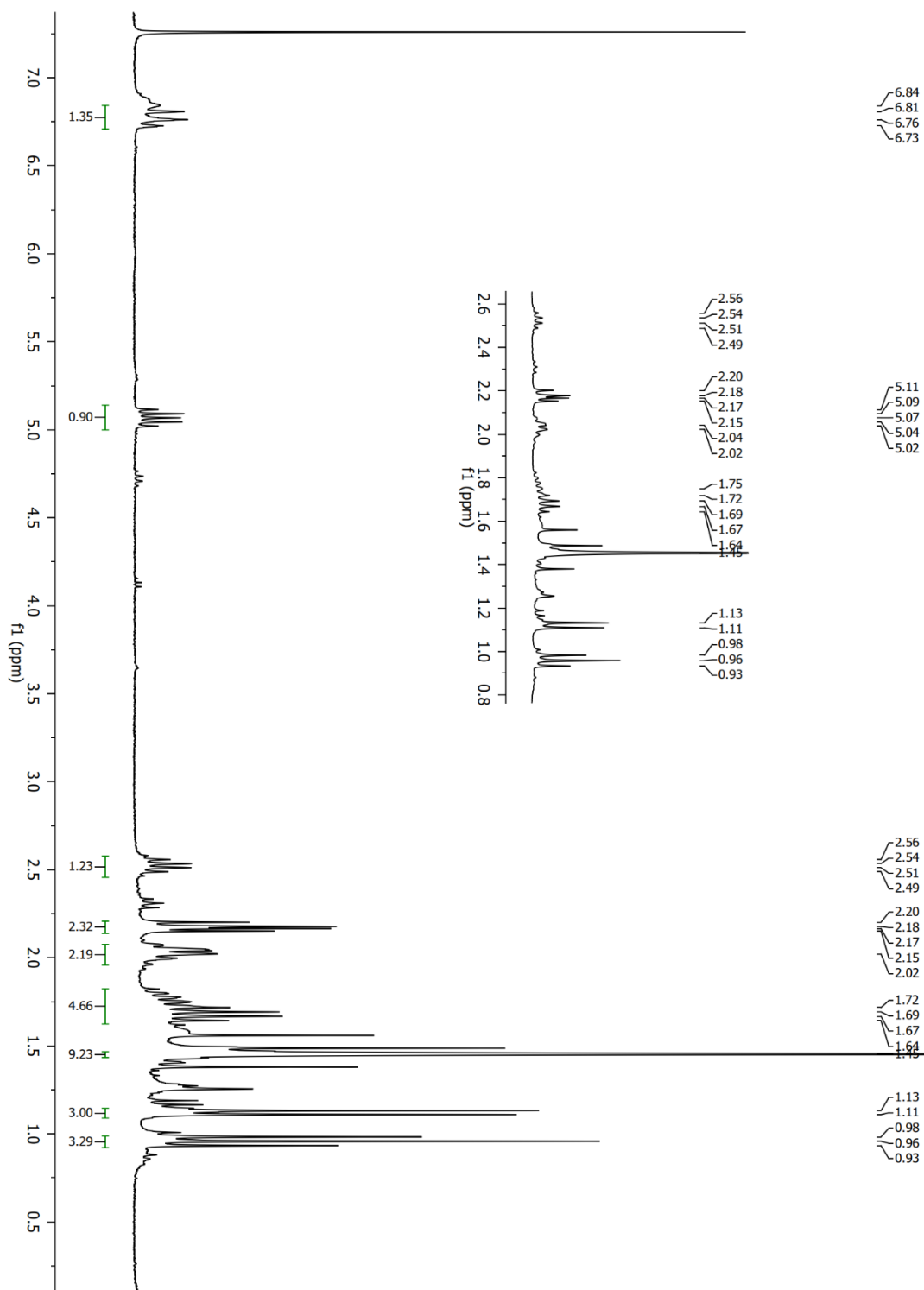
Positive



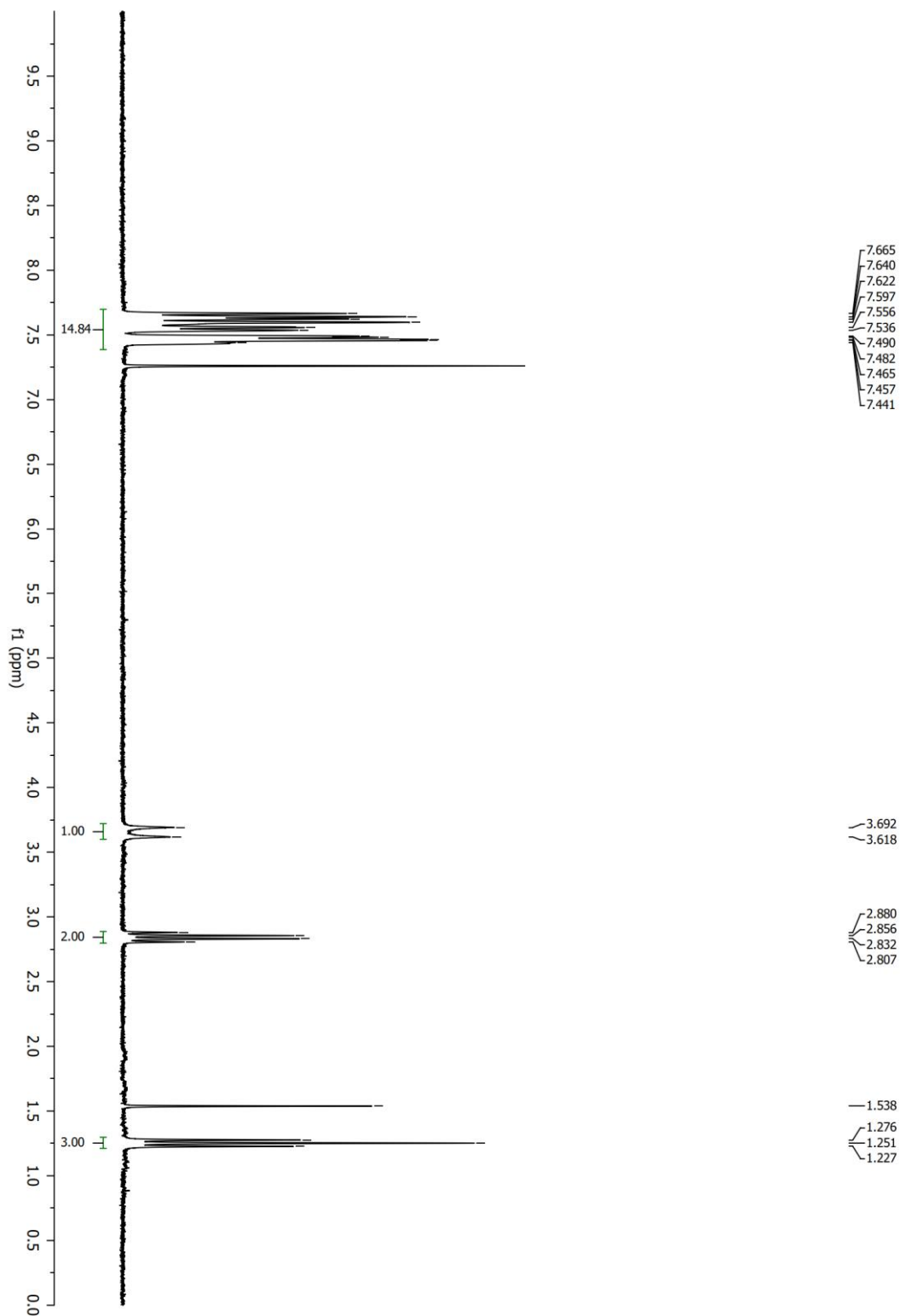
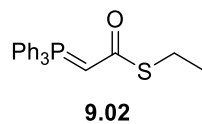
LIITE 11
¹H-NMR 300 MHz



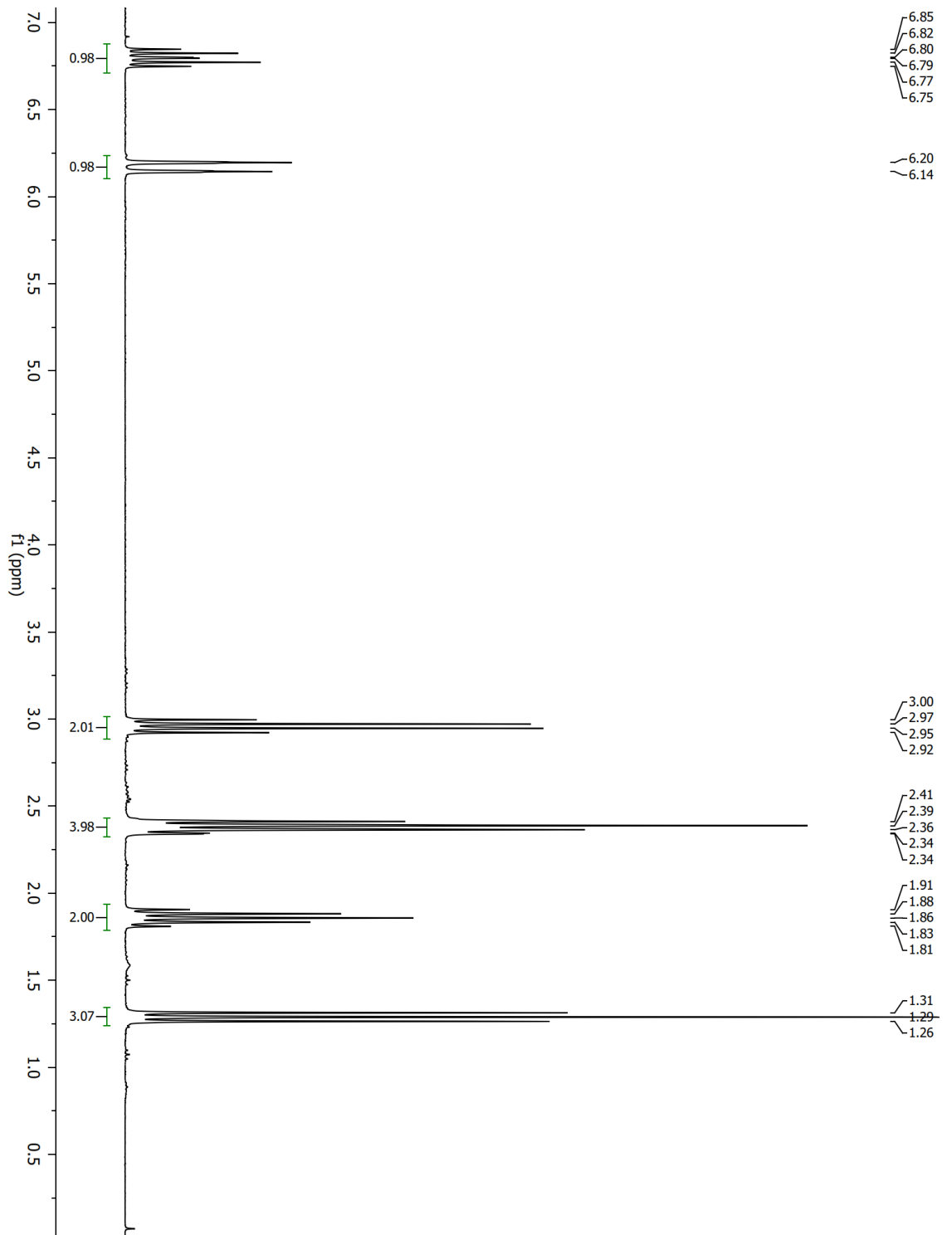
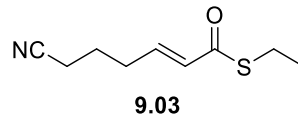
8.12



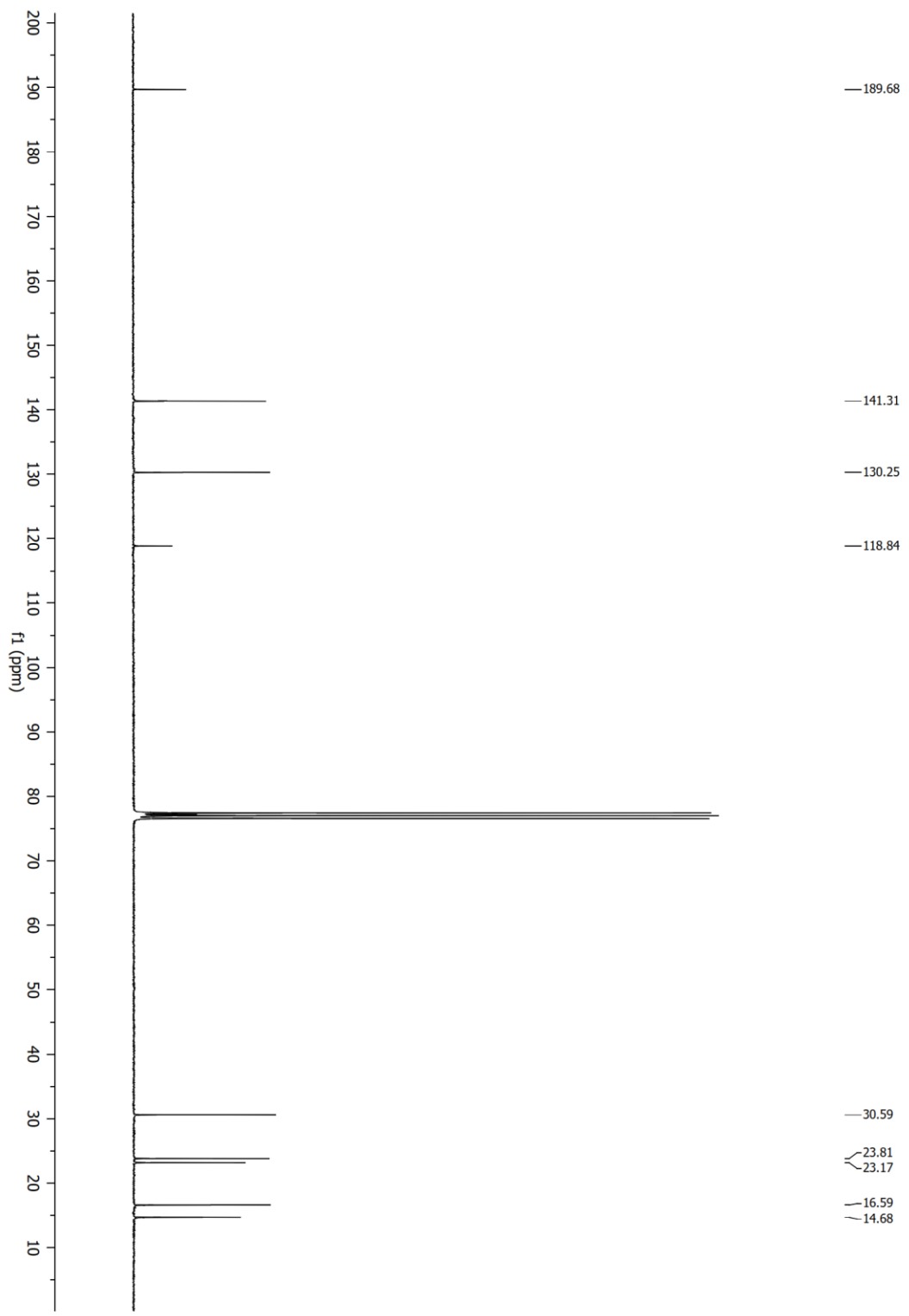
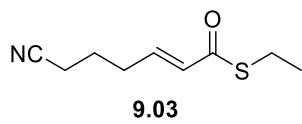
LIITE 12
¹H-NMR 300 MHz



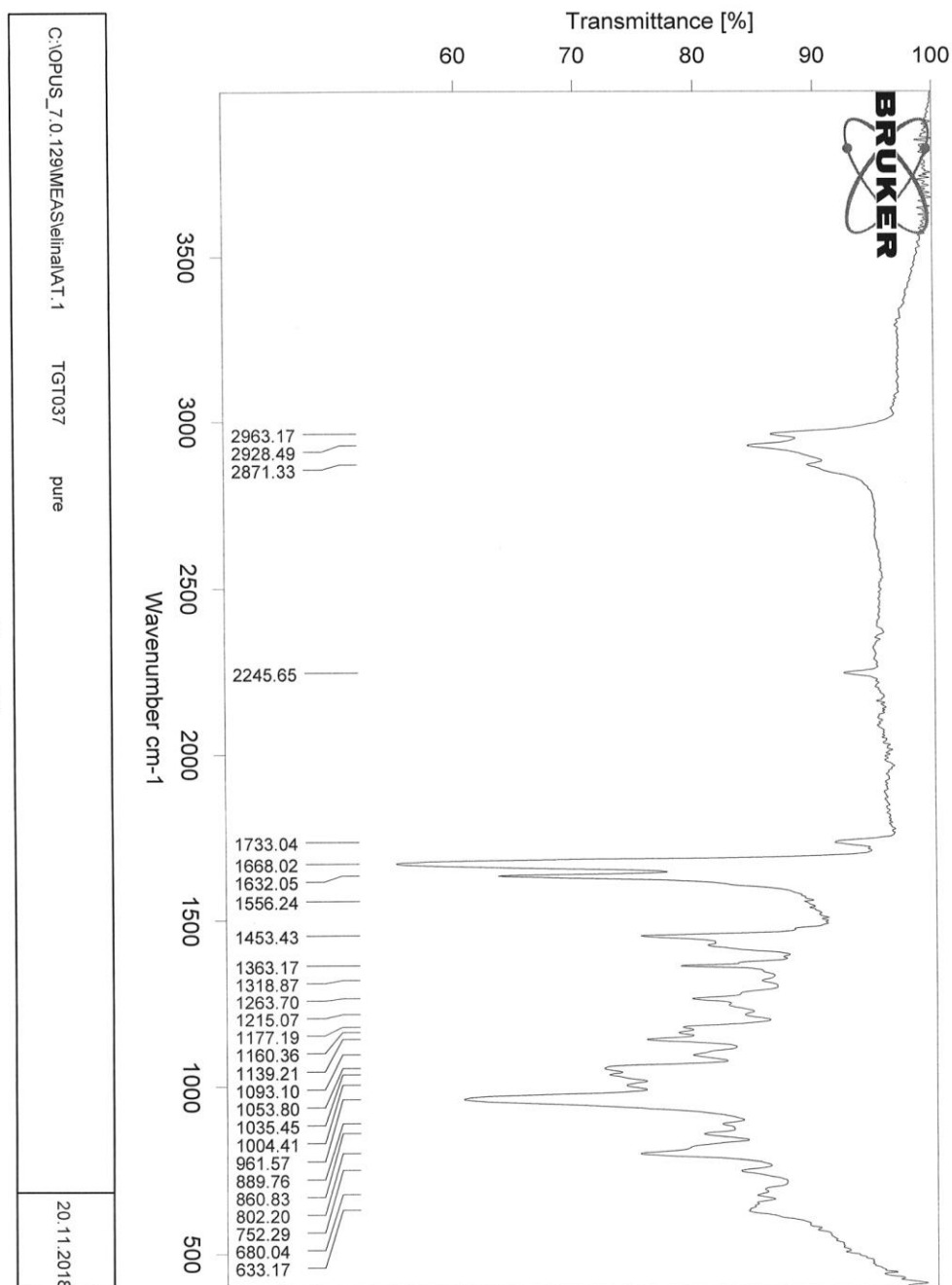
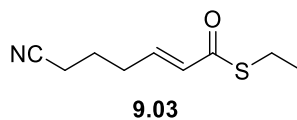
LIITE 13
¹H-NMR 300 MHz



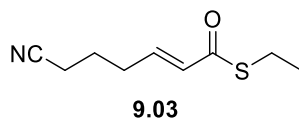
LIITE 14
¹³C-NMR 75 MHz



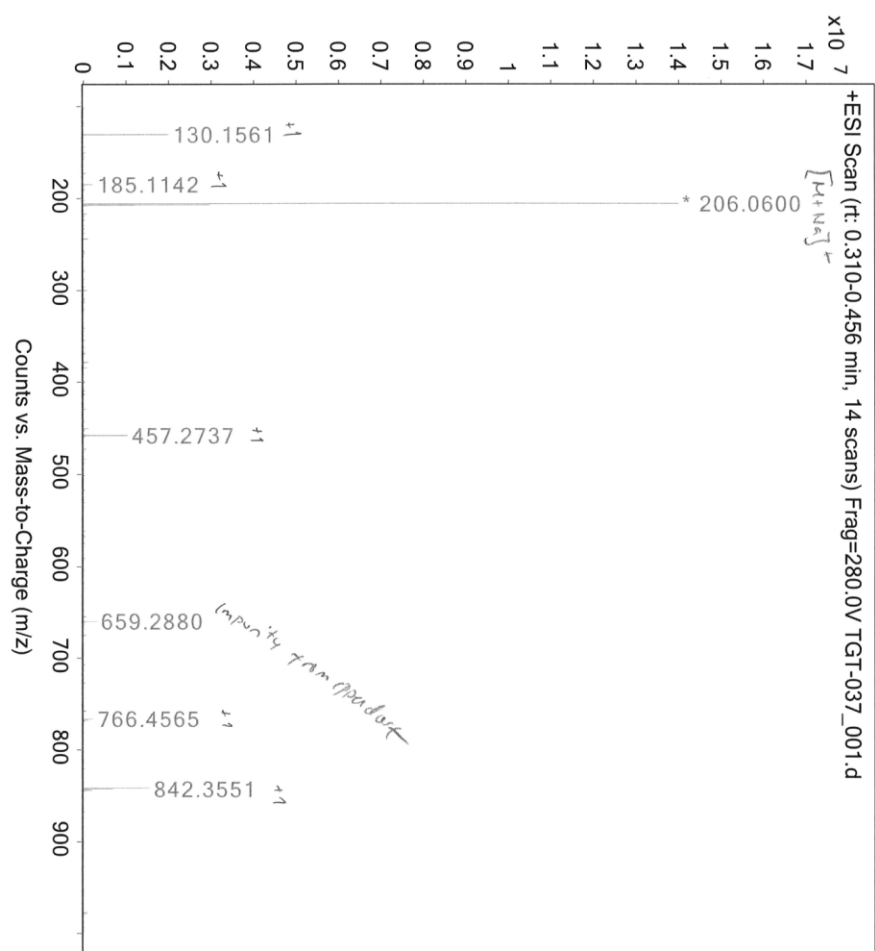
LIITE 15
IR



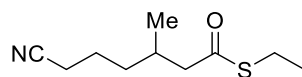
LIITE 16
MS



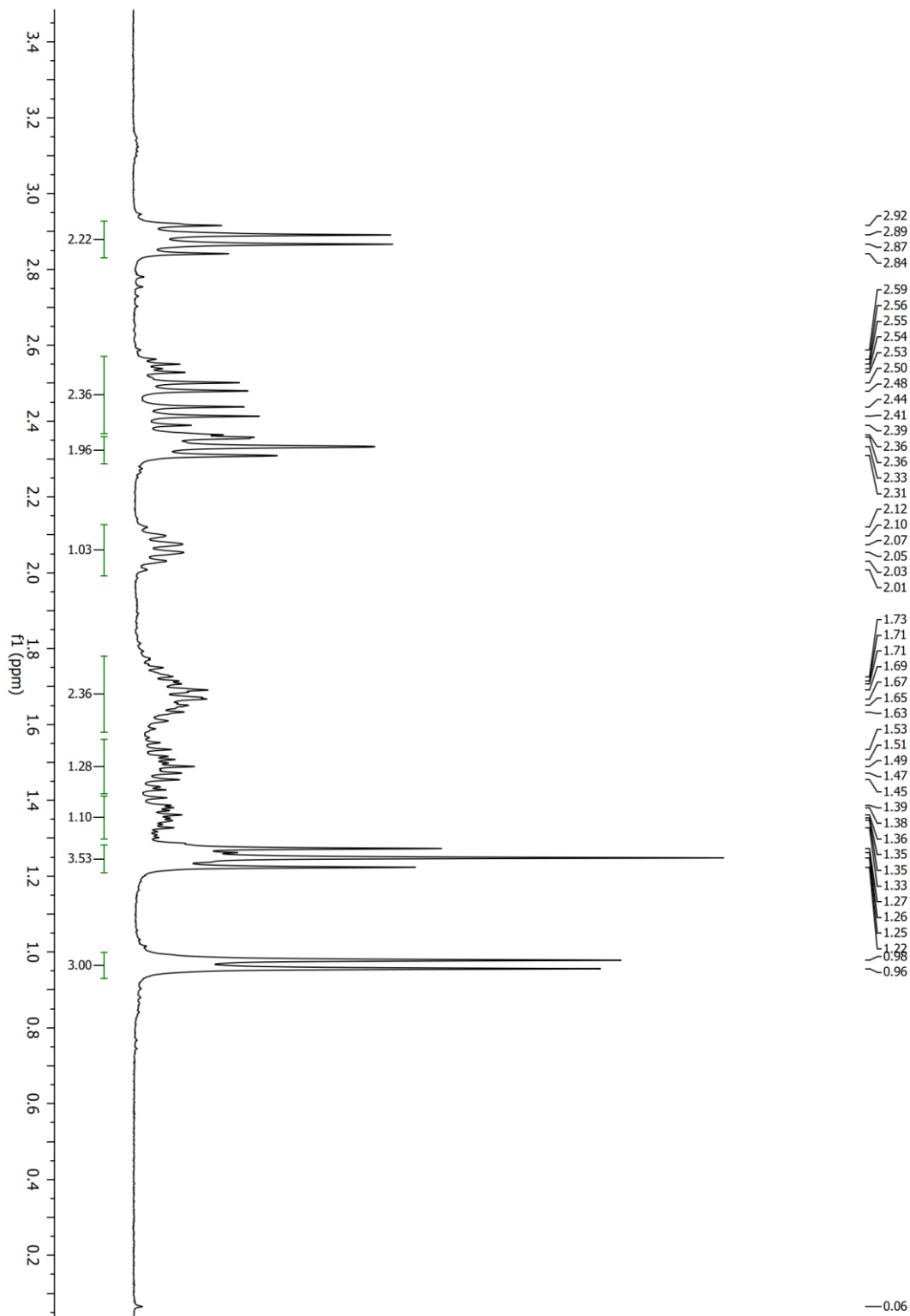
Profile



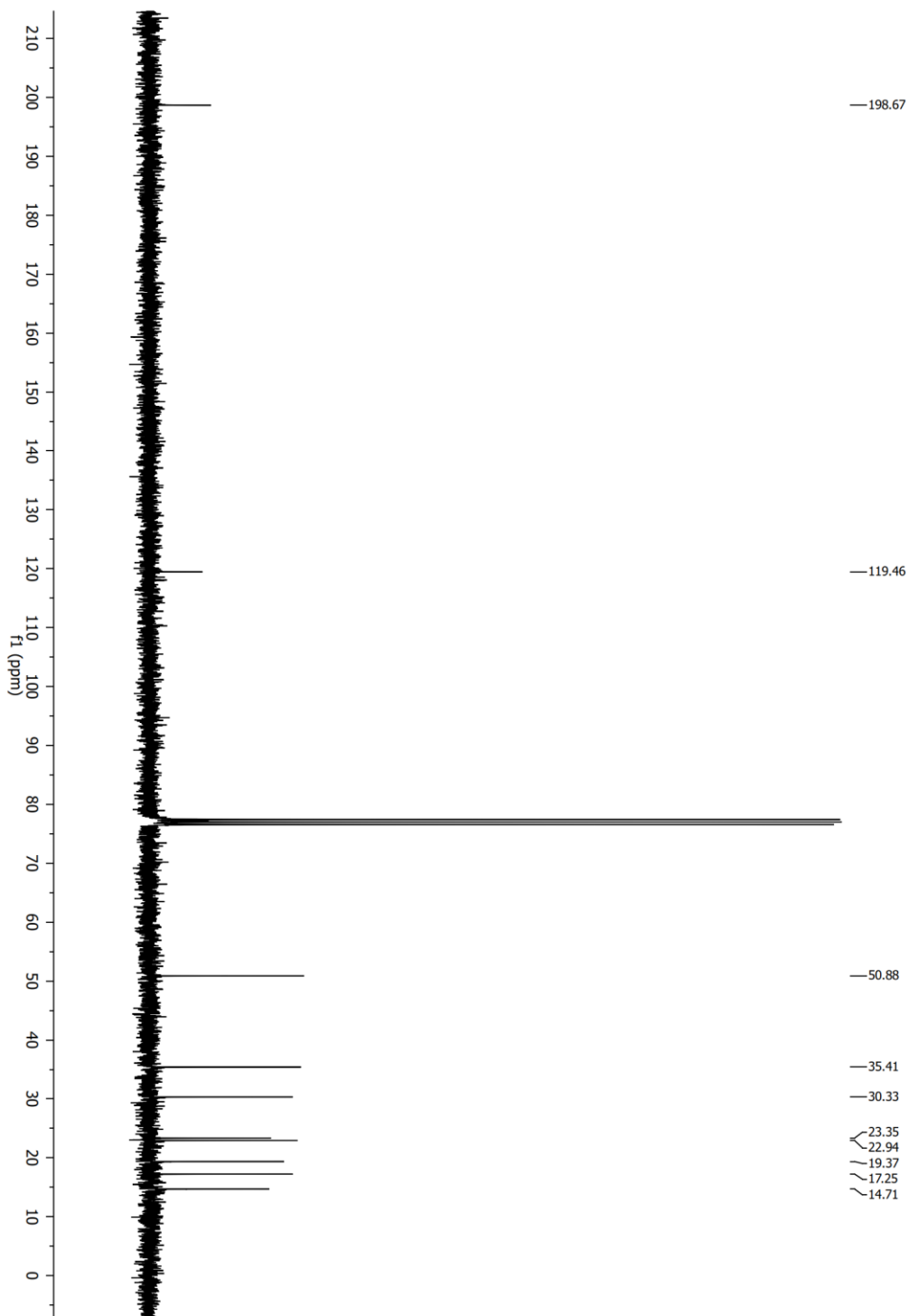
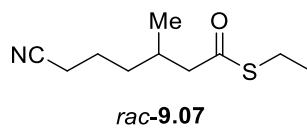
LIITE 17
¹H-NMR 300 MHz



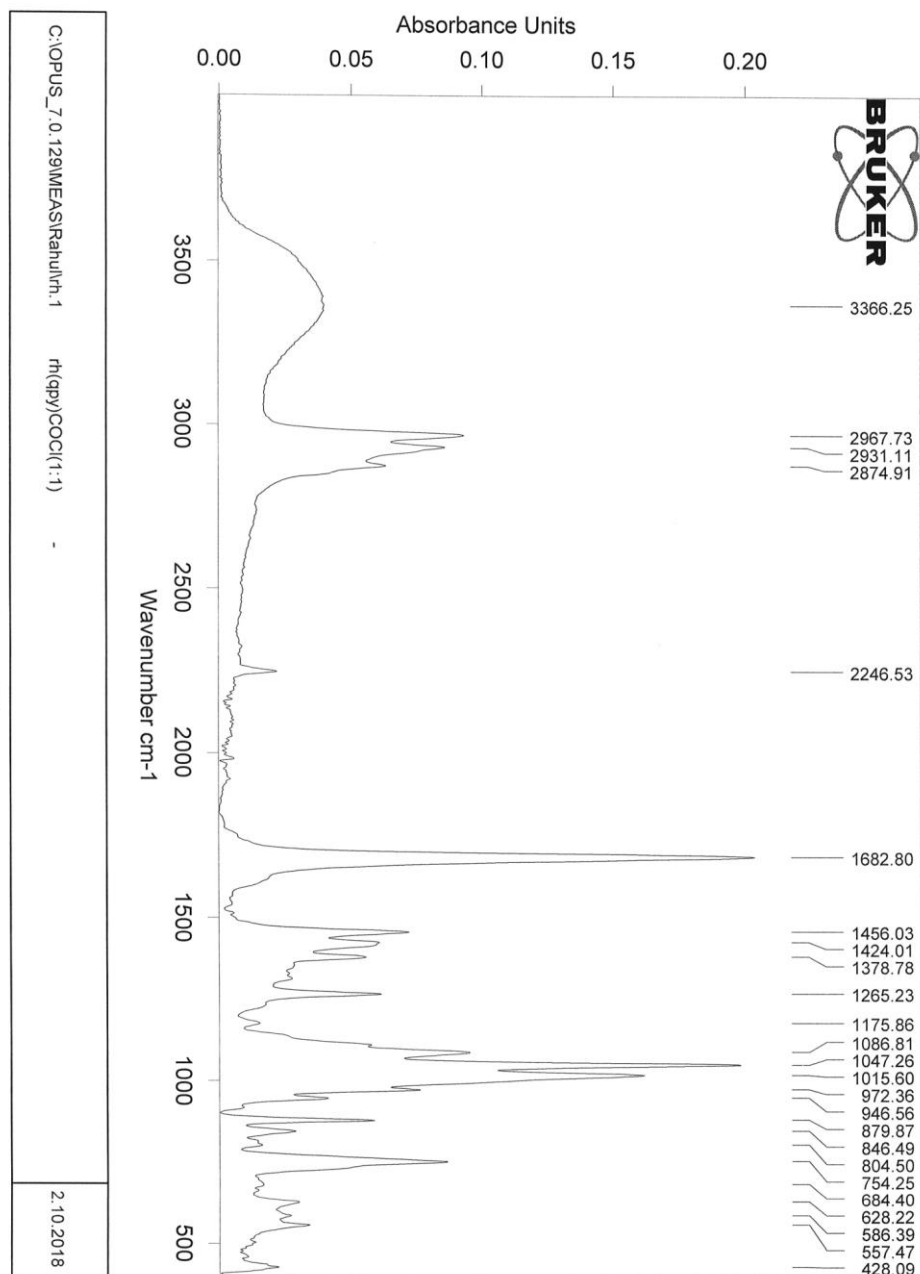
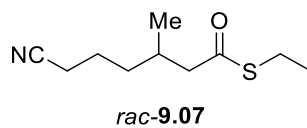
rac-9.07



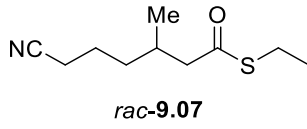
LIITE 18
 ^{13}C -NMR 75 MHz



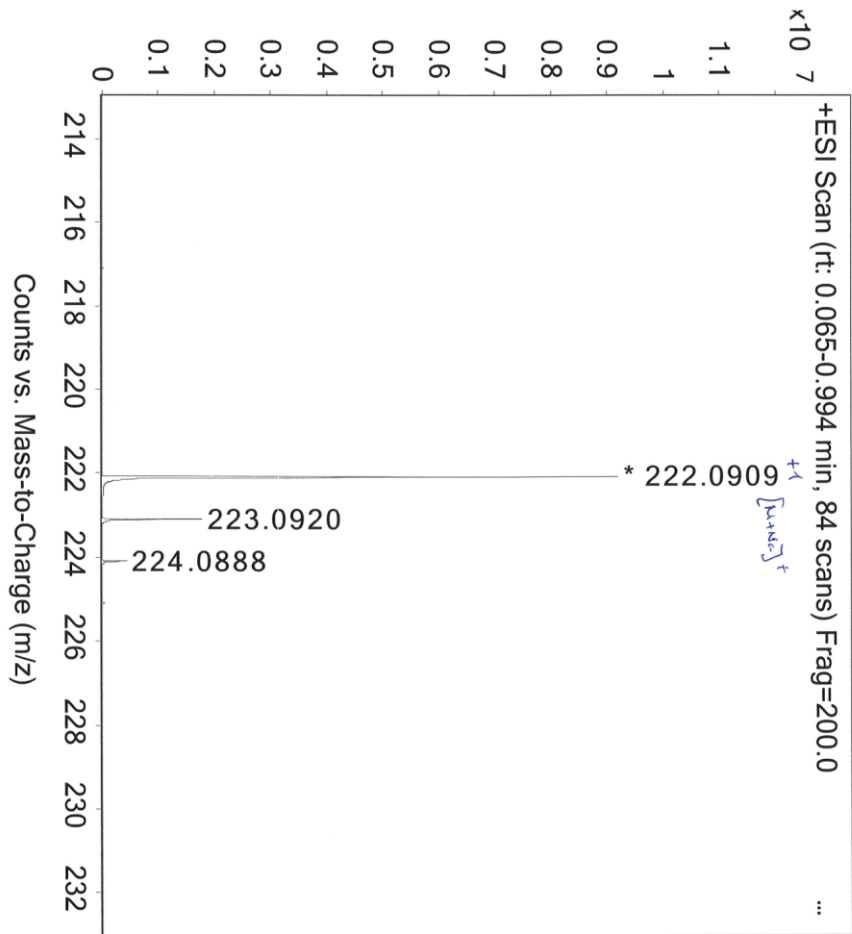
LIITE 19
¹H-NMR 300 MHz



LIITE 20
MS

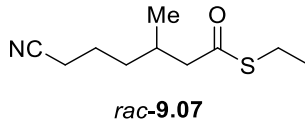


TGT - 034
Acc. Mass:
Est. CID



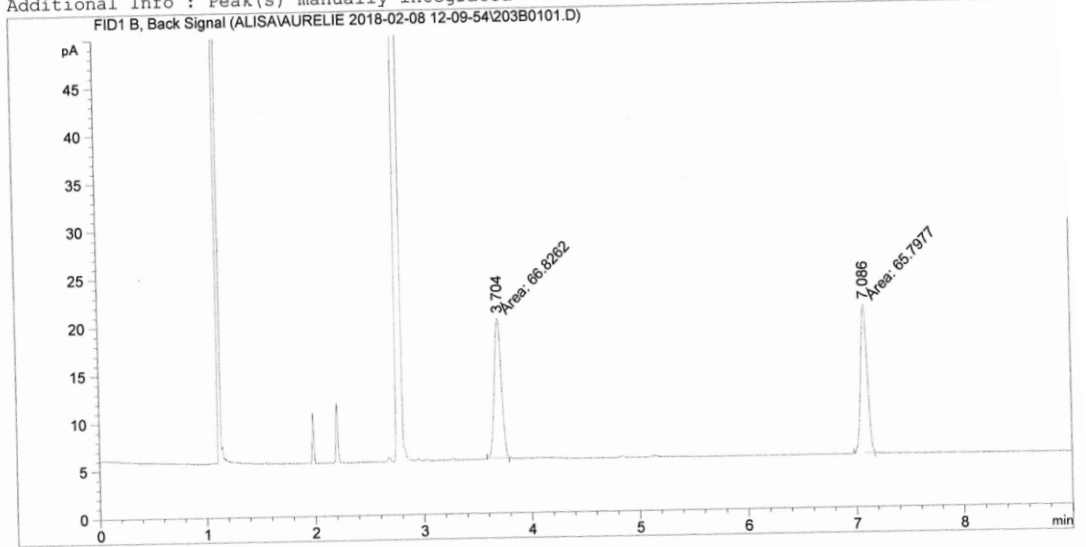
Acc. Mass: 144.0618

LIITE 21
GC



Data File C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\AURELIE 2018-02-08 12-09-54\203B0101.D
Sample Name: TGT-034

```
=====
Acq. Operator   : Alisa                               Seq. Line : 1
Acq. Instrument : Instrument 1                         Location  : Vial 203
Injection Date  : 2/8/2018 12:13:34 PM                Inj       : 1
                                                    Inj Volume: 1 µl
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\ALISA\AURELIE 2018-02-08 12-09-54\SARIN 180C 20MIN B-DM.M
Last changed    : 2/4/2014 3:25:48 PM by Aurelie
Analysis Method : C:\CHEM32\1\METHODS\SAHCO 120C 60MIN B-DM.M SARIN 180C 20MIN B-DM.M
Last changed    : 2/9/2018 12:08:52 PM by Alisa
                (modified after loading)
Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
```



Area Percent Report

```
Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

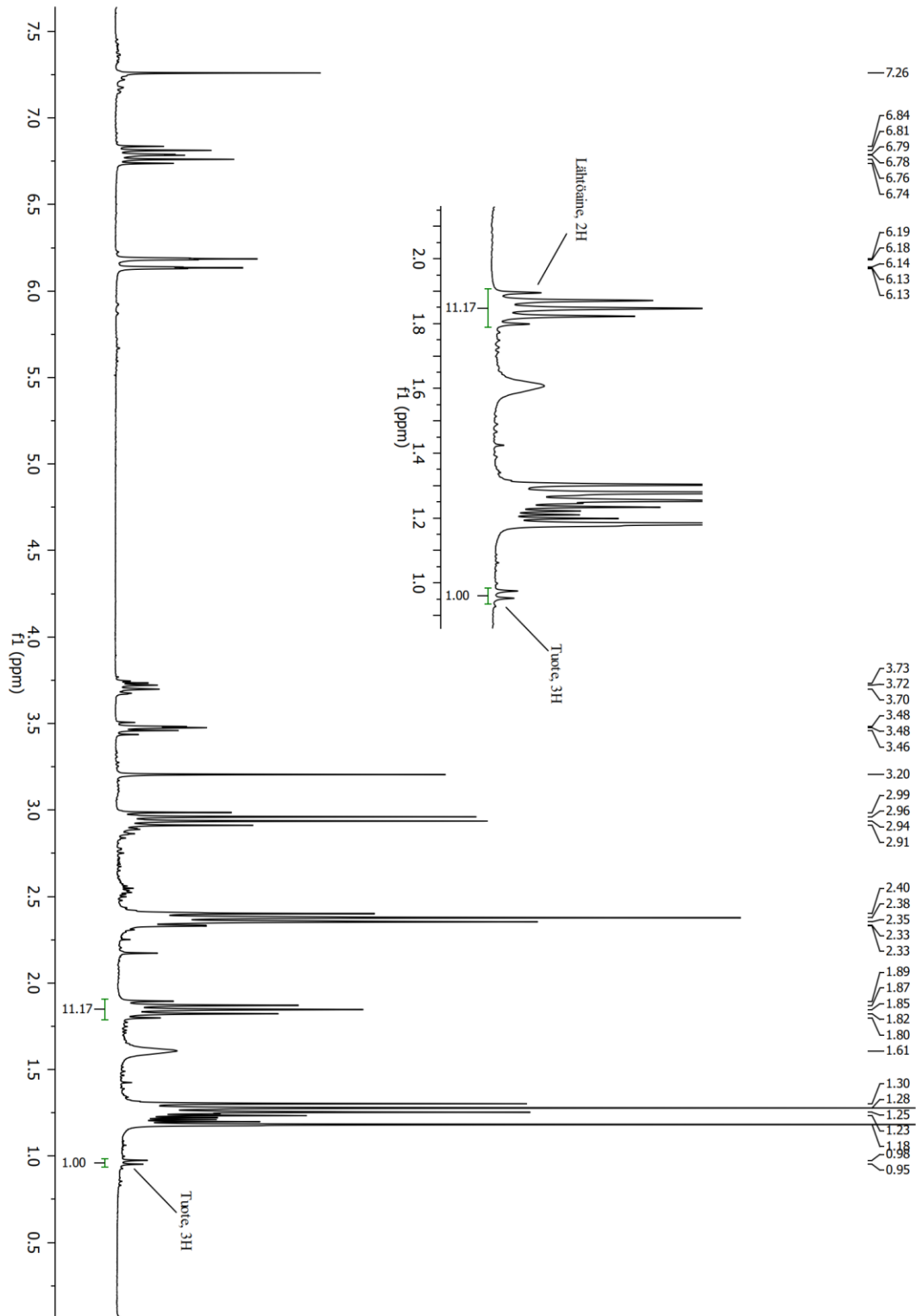
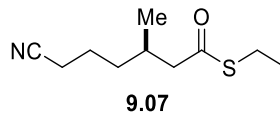
Signal 1: FID1 B, Back Signal

| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Height [pA] | Area % |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 3.704 | MM | 0.0760 | 66.82617 | 14.65615 | 50.38776 |
| 2 | 7.086 | MM | 0.0705 | 65.79765 | 15.54908 | 49.61224 |

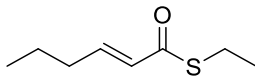
Totals : 132.62383 30.20523

*** End of Report ***

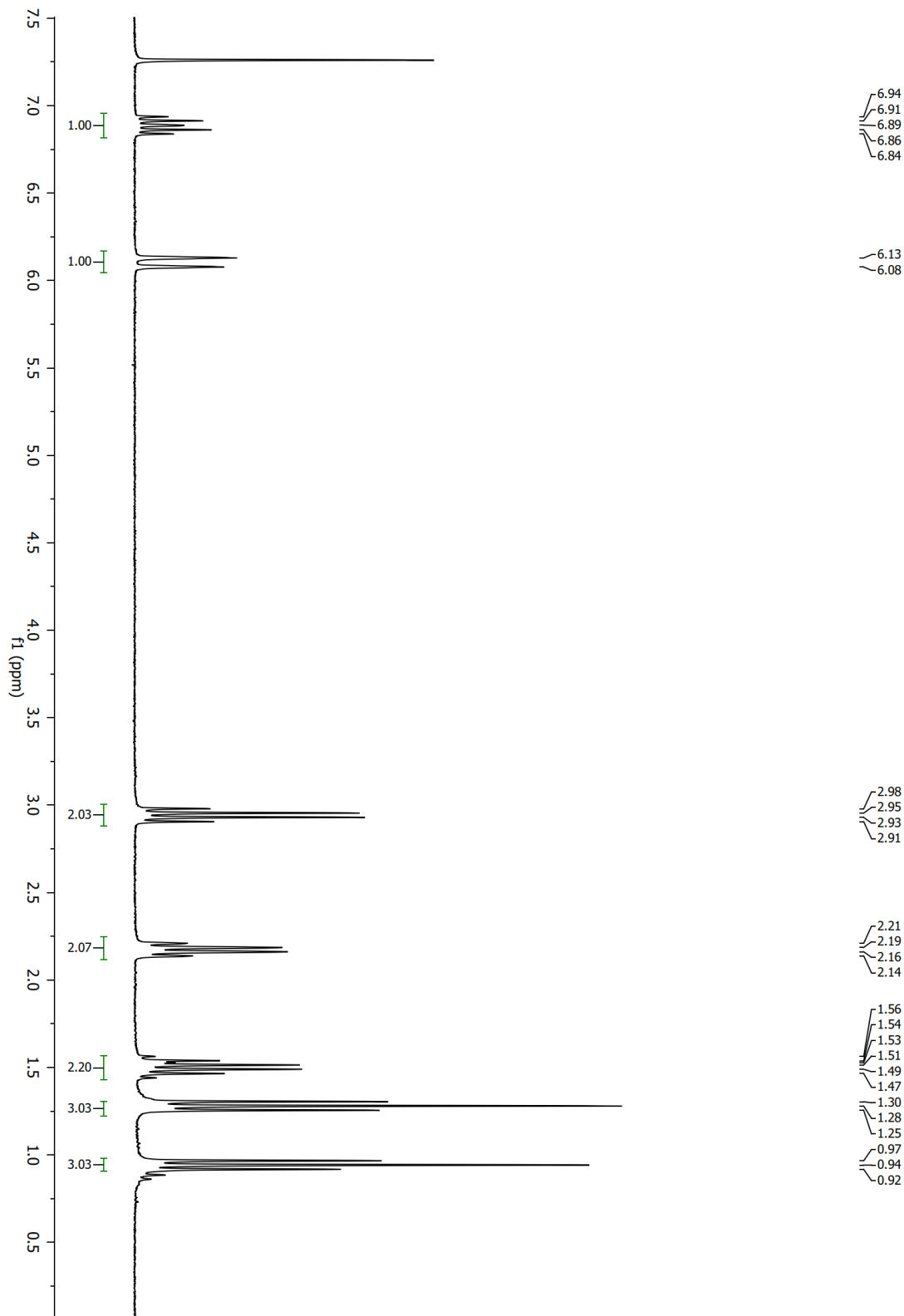
LIITE 22
¹H-NMR 300 MHz



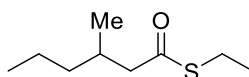
LIITE 24
¹H-NMR 300 MHz



9.06



LIITE 25
¹H-NMR 300 MHz



9.08

