

KEMIAN LAITOS
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

PRO GRADU -TUTKIELMA
Dikinaanirunkoisten luonnonaineiden synteesi

Pro gradu -tutkielma
Jyväskylän yliopisto
Kemian laitos
10.6.2022
Veera Bruce



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tiivistelmä

Tämän *pro gradu* -tutkielman kirjallinen osa käsittelee dikinaaniluonnonaineita ja niiden synteesejä. Jotta kokeellinen osa tukisi parhaiten kirjallista osaa, keskitytään siinä kehittämään synteeseireitti dikinaanirugolle, jota voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa käyttää osana humilisiini E luonnonaineen totaalisynteesiä.

Kahdesta fuusioituneesta syklopentaanista koostuvien dikinaanien laaja esiintyvyys luonnonaineissa on kasvattanut niiden kiinnostusta kemistien parissa. Vaikka dikinaaneille on löydetty useita synteesekeinoja, tutkimusta uusien ja tehokkaampien metodien löytämiseksi tehdään yhä. Työn kirjallisen osan alkupuolella käsitellään dikinaanirakenteeseen liittyvää teoriaa sekä niiden yleisimpiä synteestrategioita, mikä toimii johdantona kirjallisen osan loppuosaan. Koska suuri osa dikinaaniluonnonaineista kuuluu terpeeneihin ja terpenoideihin, halutaan tutkielman kirjallisessa osassa myös perehtyä niihin liittyvään teoriaan. Kirjallisen osan lopussa perehdytään yksinkertaisten sekä monimutkaisempien dikinaaniluonnonaineiden synteeseihin keskittyen erityisesti stereokemian muodostumiseen.

Työn kokeellisessa osassa pyritään suunnittelemaan ja toteuttamaan mahdollisimman tehokas synteeseireitti funktionalisoidulle dikinaanirugolle. Syntetisoitava rakenne valikoitiin toimivaksi humilisiini E:n totaalisynteesin yhtenä välituotteena. Dikinaanin synteesi esitetään työssä reaktio kerrallaan. Synteesin ideana oli valmistaa alifaattinen ketju, joka syklisoitaisiin Pauson–Khand-reaktiolla. Erityinen onnistuminen koettiin Claisen-toisiintumisen toimiessa suhteellisen miedoissa olosuhteissa, jolloin suunniteltu synteesi pystyttiin toteuttamaan pienemmällä määrällä välivaiheita. Useista yrityksistä huolimatta synteesin viimeinen vaihe, Pauson–Khand-reaktio ei toiminut eikä sykliisaatiota pystytty optioimaan aikataulullisista syistä johtuen.

Esipuhe

Tämä *pro gradu* -tutkielma suoritettiin Jyväskylän yliopiston kemian laitoksella orgaanisen kemian osastolla kevään 2022 aikana. Työn aihe valikoitui oman kiinnostukseni perusteella. Opintojeni myötä olen päässyt haastamaan itseäni luonnonainesynteesien parissa ja halusin *pro gradu* -tutkielmani käsittelevän aihetta. Kirjallisessa osassa perehdytään dikinaaniluonnonaineisiin sekä niiden synteeseihin ja kokeellinen osa käsittelee suunnittelemani dikinaanirungon synteesiä. Tutkielman tiedonhaussa käytettiin Google Scholaria, Reaxysiä sekä Organic Chemistry Data & info tietokantaa.

Tutkielmani ohjaajana toimi prof. Petri Pihko ja kokeellisen osan toisena ohjaajana toimi Dr. Prachi Verma. Haluan kiittää prof. Pihkoa sekä Dr. Vermaa tutkielmani ohjaamisesta sekä inspiroivista ja opettavaisista keskusteluista. Lisäksi haluan kiittää dos. Juhani Huuskosta mikroaaltouunin käytön ohjaamisesta, Dr. Anniina Kiesilää massaspektrien mittaamisesta sekä dos. Tanja Lahtista graduni toisena tarkastajana toimimisesta.

Opintoni ja tutkielman tekeminen ovat haastaneet minua, mutta samalla mielenkiinto kemiaa kohtaan on kasvanut. Kokeellisen osan suorittaminen vaati kärsivällisyyttä ja myös ajoittaisten pettymysten sietämistä. Onnistumiset kuitenkin motivoivat jatkamaan ja muistuttivat kemian kiehtovuudesta. Haluan kiittää kumppaniani, perhettäni ja ystäviäni saamastani tuesta ja uskosta onnistumistani kohtaan. Haluan myös välittää kiitokseni koko Pihko Groupille mukavista hetkistä sekä avusta ja neuvoista tulevaisuutta ajatellen.

Jyväskylässä

10.6.2022

Veera Bruce

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	iii
Esipuhe.....	iv
Sisällysluettelo.....	v
Käytetyt lyhenteet.....	viii
KIRJALLINEN OSA.....	1
1 Johdanto.....	2
2 Polykinaanit.....	3
2.1 Varhaiset polykinaanit.....	3
2.2 Polykinaanien rakenteet.....	4
2.3 Polykinaanit, jotka eivät ole luonnonaineita.....	5
3 Dikinaanit.....	7
3.1. Dikinaanien historiaa.....	7
3.2 Dikinaanien rakenteen stabiilisuus.....	9
4 Yleisiä dikinaanien synteesistrategioita.....	11
4.1 Annulaatioreaktiot dikinaanien synteeseissä.....	12
4.2 Transannulaariset reaktiot dikinaanien synteeseissä.....	14
4.3 Renkaiden toisiintumiset ja laajenemiset dikinaanien synteeseissä.....	16
5 Terpeneiden ja terpenoidien biosynteesi.....	17
5.1 Terpeenit ja terpenoidit.....	17
5.2 Biosynteesi.....	19
6 Yksinkertaisten dikinaaniluonnonaineiden synteesi.....	23
6.1 Ksestenonin totaalisynteesi.....	23
6.2 Ptykhanolidin synteesi.....	27
6.3 Sedreenin totaalisynteesi.....	30

7 Useampirenkaisten dikinaaniluonnonaineiden synteesi.....	32
7.1 Magellaniinin totaalisynteesi.....	32
7.2 Lykojaponikum C:n totaalisynteesi.....	35
7.3 Merrilaktoni A:n totaalisynteesi.....	37
7.4 Merokloriini A:n totaalisynteesi.....	40
8 Yhteenveto	45
KOKEELLINEN OSA	46
1 Johdanto	47
2 Työn suunnitelma.....	48
3 Synteesin toteutus.....	49
3.1 Karbokupraatio.....	50
3.2 Alkoholin suojaus, tosylointi.....	51
3.3 Ketoesterin valmistus	52
3.4 Dekarboksylaatio.....	53
3.5 Claisen-toisiintuminen	53
3.6 Grignard-reaktio	55
3.7 Tertiäärisen alkoholin suojaus.....	55
3.8 Pauson–Khand.....	56
4 Tulevaisuuden näkymiä.....	58
5 Yhteenveto	59
6 Kokeelliset menetelmät	60
6.1 3-metyyli-2-metyleeni-1-butanoli	61
6.2 3-metyyli-2-metyleenibutyyli-4-metyyllibentseenisulfonaatti.....	61
6.3 Dietyyli-2-asetyyli-5-metyyli-4-metyleeniheksanoaatti	62
6.4 6-metyyli-5-metyleeni-2-heptanoni	63

6.5 3,7-dimetyyli-6-metyleeni-1-oktyn-3-oli	64
6.6 (3,7-dimetyyli-6-metyleeni-1-oktyn-3-nyyli)trimetyylisilaani	64
6.7 3-metyyli-6-hepten-1-yn-3-oli	65
6.8 (4 <i>S</i> ,6 <i>AR</i>)-4-hydroksi-4-metyyli-4,5,6,6 <i>A</i> -tetrahydropentalen-2(1 <i>H</i>)-oni, päädiastereomeeri.....	66
6.9 Yritetyt reaktiot	67
6.9.1 6-metyyli-5-metyleeni-2-heptanoni	67
6.9.2 (4 <i>R</i> ,6 <i>AR</i>)-6 <i>A</i> -isopropyli-4-metyyli-4-((trimetyylisilyyli)okso)-4,5,6,6 <i>A</i> - tetrahydropentalen-2(1 <i>H</i>)-oni.....	68
6.9.3 (4 <i>R</i> ,6 <i>AR</i>)-4-hydroksi-6 <i>A</i> -isopropyli-4-metyyli-4,5,6,6 <i>A</i> -tetrahydropentalen- 2(1 <i>H</i>)-oni.....	68
Kirjallisuus	69
Liitteet	74

Käytetyt lyhenteet

AcOH	etikkahappo
ACN	asetonitriili
aq.	vesiliuos
B-Br-9-BBN	9-Bromo-9-borabisyklo[3.3.1]nonaani
BPP	bornyylidifosfaatti
BPPS	bornyylidifosfaatti syntaasi
BSA	bis(trimetyylisilyyli)asetamidi
Bu	butyyli
CBMG	2-kloori-1,3-bis(metoksikarbonyyli)guanadiini
CDCl ₃	kloroformi- <i>d</i> ₃
CD ₃ CN	asetonitriili- <i>d</i> ₃
CD ₃ OD	metanoli- <i>d</i> ₄
CSA	kamferisulfonihappo
d	dubletti
DBU	1,8-diatsabisykloundek-7-eeni
DCE	1,2-dikloorietaani
DCM	dikloorimetaani
DDA	dehydro-Diels-Alder
DIAD	di-isopropyliatsodikarboksyylaatti
DIBAL-H	di-jodibutyylialumiinihydridi
DIPT	di-isopropyylitartraatti
DMAP	4-(dimetyyliamino)pyridiini
DMAPP	dimetyyliallylipyrofosfaattia
DMDO	dimetyylidioksiraani
DME	dimetyylieetteri
DMF	dimetyyliformamidi
DMS	dimetyylisulfidi
DMSO	dimetyylisulfoksidi
<i>dr.</i>	diastereomeerien suhde
Ekviv.	ekvivalentti
Et	etyyli
EtOH	etanoli
FPP	farsenyylidifosfaatti

GGPP	geranyyligeranylidifosfaatti
GPP	geranylidifosfaatti
HMD	heksametyylidisilaani
HMPA	heksametyylifosforitriamidi
HPLC	korkean erotuskyvyn nestekromatografia (high performance liquid chromatography)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IPP	isopentenyylipyrofosfaatti
<i>i</i> -Pr	isopropyyli
LDA	litiumdi-isopropyyliamidi
LDBB	litium-4,4'-di-tert-butylibifenylidi
Liq.	nestemäinen
LPP	linalyylidifosfaatti
m	multiplatti
<i>m</i> -CPBA	metaklooribentsoehappo
Me	metyyli
MeOH	metanoli
MEP	metyylierytrolifosfaatti
MgBr	magnesiumbromidi
MgCl	magnesiumkloridi
MVA	mevalonaatti
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyylilitium
NMR	ydinmagneettinen resonanssispektroskopia (Nuclear magnetic resonance spectroscopy)
NMO	<i>N</i> -metyylimorfoliini- <i>N</i> -oksidi
NOE	ydintenvälinen Overhauser-ilmiö (Nuclear Overhauser Effect)
NOESY	ytimen Overhauser-ilmiöön perustuva spektroskopia (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)
ODPM	oksa-di- π -metaani
OMe	metoksi
PCC	pyridiinikloroformaatti
PDC	pyridiumdikromaatti
Ph	fenyylili
QM-NMR	kvanttimekaaninen ydinmagneettinen resonanssi
rt.	huoneenlämpötila (room temperature)

R	orgaaninen sivuketju
t	tripletti
TBAF	tetrabutyyliammoniumfluoridi
TBDMS	<i>tert</i> -butyylidimetyylisilylieetteri
TBHP	<i>tert</i> -butyylihydroperoksidi
TBP	tetrafenylibutadieeni
TBS	<i>tert</i> -butyylidimetyylisilyli
TBSCl	<i>tert</i> -butyylidimetyylisilylikloridi
TBSOTf	<i>tert</i> -butyylidimetyysilyylitrifluorimetaanisulfonaatti
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyyli
TC	terpeenisyklaasi
TDDFT	
-ECD	tiheysfunktionaaliteoria-elektroninen sirkulaarinen dikroismi
TESCl	klooritrietyylisilaani
Tf	triflaatti
TFAA	trifluoretikkahapon anhydridi
THF	tetrahydrofuraani
TIPSOTf	tri-isopropyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti
TLC	ohutlevykromatografia
TMAD	tetrametyyliatsodikarboksiamidi
TMSCl	trimetyylisilylikloridi
TMSOTf	trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti
TPAP	tetrapropyliammoniumperrutenaatti
Tr	trityyli
Ts	tosyyli
9-BBN	9-borabisyklo[3.3.1]nonaani

KIRJALLINEN OSA

1 Johdanto

Luonnonaineiksi kutsutaan elävistä organismeista kuten kasveista ja eläimistä eristettyjä yhdisteitä, jotka pitävät sisällään niin primääriset kuin sekundääriset metaboliitit. Primäärisiksi metaboliiteiksi kutsutaan organismien selviämisen kannalta välttämättömiä yhdisteitä, kuten hiilihydraatteja, proteiineja ja rasvoja. Sekundääriset metaboliitit eivät ole organismin selviytymisen kannalta välttämättömiä, mutta ne muodostavat tärkeän yhdistejoukon niiden laajemman ekologisen merkityksen vuoksi. Luonnonaineet pitävät sisällään yhdisteitä hyvin pienistä molekyyleistä, kuten ureasta hyvin kompleksisiin rakenteisiin, kuten taksoliini.¹

Luonnonaineet ovat usein biologisesti aktiivisia, mikä mahdollistaa niiden laajan käytön erilaisissa sovelluskohteissa sekä lisää kiinnostusta uusien yhdisteiden löytämiseksi ja syntetisoimiseksi. Suurin osa muun muassa tänä päivänä käytössä olevista lääkeaineista pohjautuu luonnonaineisiin tai niiden johdannaisiin. Esimerkiksi vuosien 1981 ja 2014 välillä yli 50 % lääkemolekyyleistä kehitettiin erilaisten luonnonaineiden pohjalta. Lisäksi luonnonaineita on käytössä muilla aloilla, kuten elintarviketeollisuudessa, maataloudessa sekä kosmetiikkateollisuudessa.²

Polysykliset viisirenkaista koostuvat polykinaanit muodostavat monen kasveista, mikrobeista ja merellisistä systeemeistä eristettyjen luonnonaineiden rungon.³ Polykinaanisiin kuuluvia kahdesta viisirenkaasta koostuvia dikinaaneja on löydetty esimerkiksi seskvi-, di- ja sesterpeeneistä sekä jopa steroideista.⁴ Dikinaanit ja muut polykinaanit toimivat lisäksi monen luonnonaineen synteessin kannalta tärkeinä välituotteina. Vuosien ajan erityisesti L. A. Paquette on perehtynyt polykinaanisiin ja tehnyt aktiivisesti kohteja niiden synteessimenetelmistä.

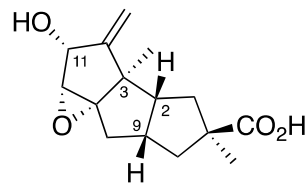
Dikinaaniluonnonaineet ovat kehittyneet miljoonien vuosien kuluessa yhä monimutkaisemmiksi yhdisteiksi, jotka sisältävät useita funktionaalisia ryhmiä sekä stereokeskuksia. Haastavien rakenteiden ja laajojen käyttömahdollisuuksien ansiosta dikinaaniluonnonaineet ja erityisesti niiden synteetit ovat jo vuosikymmeniä haastaneet kemistejä, joiden tavoitteena on ollut löytää luonnon synteeseille tehokkaampia ja taloudellisesti kannattavampia vaihtoehtoja.

2 Polykinaanit

2.1 Varhaiset polykinaanit

Viime vuosikymmenien ajan fuusioituneista viisirenkaista koostuvat polykinaanit ovat herättäneet kiinnostusta erityisesti synteettisen kemian parissa. Polykinaanija sisältävät yhdisteet ovat rakenteellisesti mielenkiintoisia sekä haastavia syntetisoida. Lisäksi suurella osalla polykinaanija esiintyy muiden luonnonaineiden tapaan laaja skaala erilaisia biologisia aktiivisuuksia.

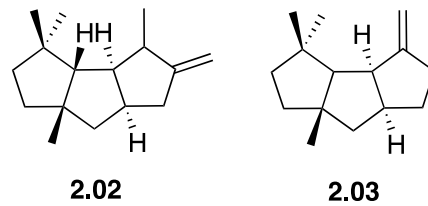
Vuonna 1966 Comer ja Totter⁵ määrittivät ensimmäisen polykinaanirungon sisältävän luonnonaineen, hirsutiinihappo-C:n **2.01** (kuva 1). Yhdiste on yksi *Stereum hirsutum* sienilajikkeesta eristetyistä metaboliiteista. Hirsutiinihappo-C kuuluu trisyklisiin seskviterpeeneihin, joilla on havaittu antitumoorista ja antibioottista aktiivisuutta. Trost ryhmään⁶ esitti ensimmäisenä (\pm)-hirsutiinihappo-C:n stereokontrolloidun synteessin vuonna 1978. Synteessin haasteena oli muodostaa neljä seitsemästä stereokeskuksesta (C-2, C-3-, C-9 ja C-11), koska ne kontrolloivat kolmen muun stereokeskuksen stereokemiaa. Trostin esittämän synteessin jälkeen kyseiselle yhdisteelle on löydetty useita erilaisia synteessireittejä.



2.01

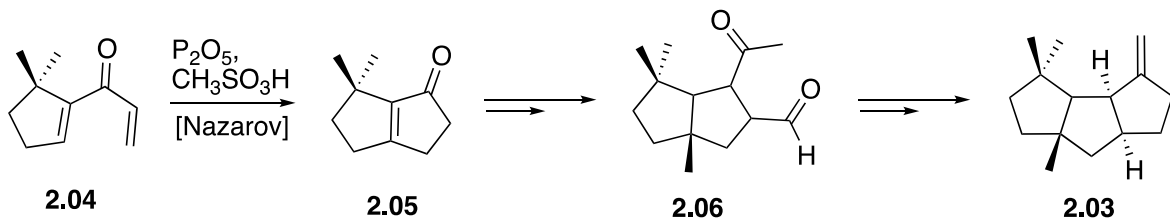
Kuva 1. Hirsutiinihappo-C:n rakenne.⁵

Toinen hyvin aikaisessa vaiheessa löydetty polykinaaniluonnonaine on kapnellaani **2.02**. *Capnella Imbrica*-korallilajista eristetty kolme syklopentaanirengasta sisältävä trikinaanirunko eristettiin ensimmäisen kerran Indonesiassa Djessarin tutkimusryhmän toimesta vuonna 1974. Tämä trikinaanirunko nimettiin kapnellaaniksi (kuva 2).⁷ Tämän jälkeen sama tutkimusryhmä eristi vuonna 1978 kapnellaanien ryhmään kuuluvan seskviterpeenihiiilivedyn, $\Delta^{9(12)}$ -kapnellaanin **2.03** (kuva 2), jonka epäiltiin toimivan yhdisteen alkoholianalogien prekursorina.⁸



Kuva 2. Kapnellaanin **2.02** ja $\Delta^{9(12)}$ -kapnellaanin **2.03** rakenteet.^{7,8}

Paquette ja Stevens⁹ esittivät ensimmäisen kerran $\Delta^{9(12)}$ -kapnellaanin **2.03** stereokontrolloidun synteessin vuonna 1981 (kaavio 1). Synteessin lähtöaineenä käytettiin yhden stereokeskuksen sisältävää dimetyloitua syklopentenyyliä, jolle tehtiin Nazarov-syklisaatio dikinaanirungon **2.05** muodostamiseksi. Kolmas syklopentaanirengas muodostettiin intramolekulaarisella aldolireaktiolla. Paquetten ja Stevensin esitettyä versionsa synteesistä on yhdisteelle kehitelty useita vaihtoehtoisia stereoselektiivisiä synteestrategoita.



Kaavio 1. Paquetten ja Stevensin esittämä $\Delta^{9(12)}$ -kapnellaanin **2.03** ensimmäinen stereokontrolloitu synteesi.⁹

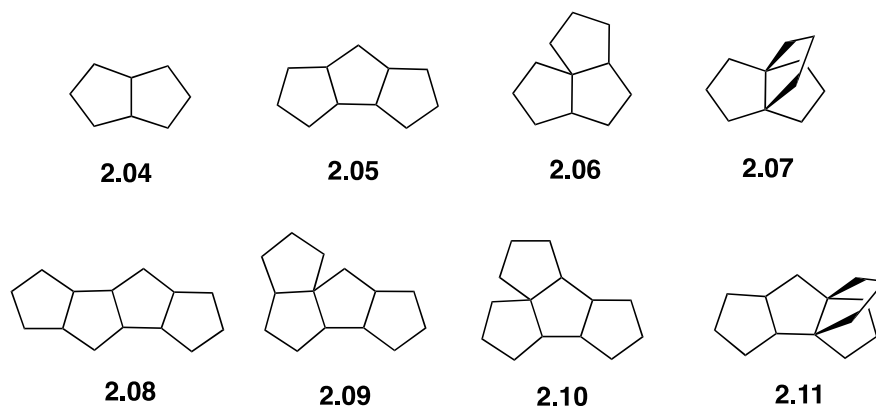
2.2 Polykinaanien rakenteet

Polysykliset fuusioituneista viisirengaista koostuvat polykinaanit jaetaan ryhmiin renkaiden lukumäärän perusteella. Lukumäärää merkitään etuliitteiden di, tri, tetra jne. avulla. Ryhmien sisällä esiintyy erilaisia fuusioitumistapoja, jotka vaikuttavat esimerkiksi rakenteiden stabiilisuuksiin. Renkaiden lukumäärän kasvaessa myös erilaisten fuusioitumistapojen määrä kasvaa.^{10,4}

Kaksi syklopentaanirengasta sisältävällä dikinaanilla eli bisyklo[3.3.0]oktaanilla on vain yksi fuusioitumistapa (kuva 3). Kolme viisirengasta sisältävillä trikinaaneilla on kolme fuusioitumistapaa: Ne voivat esiintyä joko lineaarisena eli cis, anti, cis-trisyklo[6.3.0.0]undekaanina **2.05**, mutkittlevina **2.06** tai [3.3.3]propellaanina **2.07** kuvan 3 mukaisesti. Näistä termodynaamisesti stabiilein on lineaarinen muoto ja siten sen esiintyvyys

on myös suurinta.³ Yksi esimerkki lineaarisesta trikinaanista on luvussa 2.1 mainittu hirsutiinihappo-C **2.01**.

Neljä viisirengasta sisältävillä tetrakinaaneilla on useita erilaisia fuusioitumismuotoja. Ne voivat trikinaanien tapaan esiintyä lineaarisina **2.08**, mutkittlevina **2.09**, **2.10** tai propellaaneina **2.11**, mutta renkaiden lukumäärän kasvaessa myös erilaisten fuusioitumisten mahdollisuudet lisääntyvät kuvan 3 mukaisesti. Viisi viisirengasta sisältävillä pentakinaaneilla esiintyy teoriassa edelleen useampia fuusioitumistapoja, mutta tähän mennessä luonnosta on löydetty enintään neljä viisirengasta sisältäviä tetrakinaaneja.³



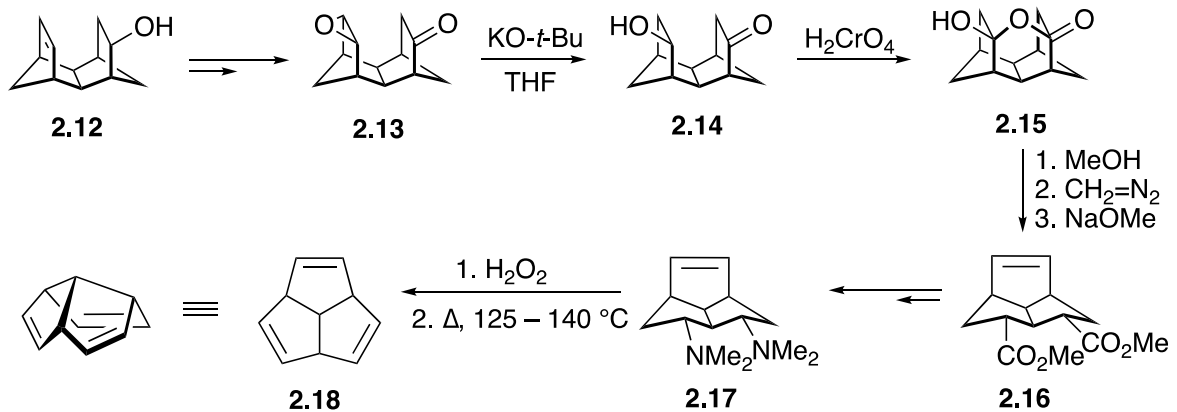
Kuva 3. Polykinaanien fuusioitumistapoja: dikinaani **2.04**, lineaarinen trikinaani **2.05**, mutkittleva trikinaani **2.06**, propellaani-trikinaani **2.07**, lineaarinen tetrakinaani **2.08**, mutkittlevat tetrakinaanit **2.09**, **2.10** ja propellaani-tetrakinaani **2.11**.³

2.3 Polykinaanit, jotka eivät ole luonnonaineita

Biologisen aktiivisuuden ja mielenkiintoisten sovelluskohteiden lisäksi polykinaanit ovat herättäneet kiinnostusta kemistien parissa myös pelkästään niiden esteettisen symmetrian vuoksi. Luonnosta on tähän mennessä löydetty vain neljä rengasta sisältäviä tetrakinaaneja, mutta jo 1960-luvulta lähtien kemistit ovat yrittäneet syntetisoida yhä mielenkiintoisempia polykinaanirakenteita tutkiakseen niiden avulla erilaisia ilmiöitä ja haastaakseen niin sanotusti luonnonlakeja.⁴

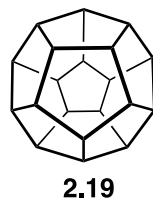
Yksi esimerkki mielenkiintoisesta polykinaanirakenteesta, joka ei ole luonnonaine on trikinaseeni **2.18**. Koska trikinaseeni sisältää kaksoissidoksia, se kuuluu tarkemmin ottaen tyydyttymättömiin polykinaaneihin eli polykineeneihin. Woodwardin ryhmä¹¹ syntetisoi

trikinaseenin ensimmäisen kerran vuonna 1964 (kaavio 2) tarkoituksenaan tutkia sen avulla homoaromaattisuutta ja sen vaikutusta alkeenien reaktiivisuuteen. Synteesissä trikinaanirunko muodostui, kun yhdiste **2.15** reagoi metanolin kanssa, mikä johti esterisillan katkeamiseen. Lopulta viimeisessä vaiheessa Cope-eliminaation avulla muodostettiin kaksi kolmesta kaksoissidoksesta.



Kaavio 2. Woodwardin ryhmän esittämä ensimmäinen trikinaseenin **2.18** kokonaissynteesi.¹¹

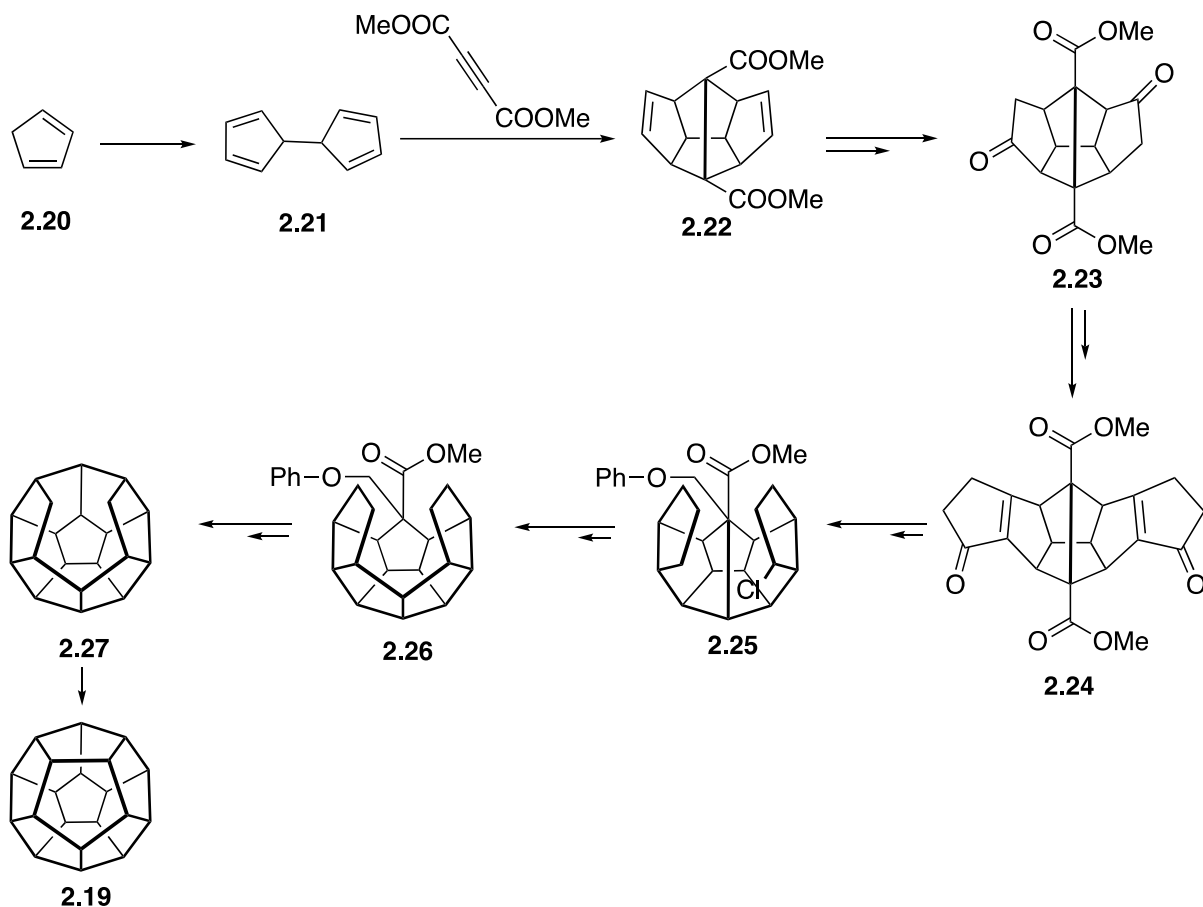
Toinen synteettisiä kemistejä pitkään kiinnostanut rakenne on 12 syklopentaanirengasta sisältävä dodekahedraani **2.19** (kuva 4). Woodward ryhmineen¹¹ on tutkinut myös trikinaseenin mahdollisia käyttömahdollisuuksia dodekahedraanin synteesin lähtöaineena. Vuonna 1983 Paquette¹² ryhmineen esitti dodekahedraanin ensimmäisen kokonaissynteesin, jossa yhdisteen runko koottiin pääsääntöisesti yksi rengas kerrallaan käyttäen lähtöaineena syklopentadieeniä (kaavio 3). Tämän jälkeen myös muut tutkimusryhmät ovat esittäneet omia versioitaan dodekahedraanin rakenteen synteesistä. Esimerkiksi vuonna 1987 Prinzbach¹³ ryhmineen esitti yhdisteen synteesin hyödyntäen pagodaani-rengasrakennetta lähtöaineena.



Kuva 4. Dodekahedraanin rakenne.¹²

Paquetten ryhmän esittämän dodekahedraanin synteesin (kaavio 3) ensimmäisessä vaiheessa kaksi syklopentadieeniä liitettiin yhteen, mitä seurasi domino Diels-Alder (DDA)-reaktio dimetyyliasetyleenidikarboksylaatin kanssa, jolloin saatiin symmetrinen tuote **2.22**. Tätä seuraavien useiden reaktioiden, kuten jodolaktonisaation avulla saatiin muodostettua välituote

2.23. Nukleofiilisen addition, radikaalisen substituution ja intramolekulaarisen Friedel-Crafts-alkylaation avulla muodostettiin diketoni **2.24**, joka sisälsi kaikki dodekahedraanin 20 hiiliatomia. Ensimmäinen dodekahedraanin rengasrakenteen C–C sidos muodostettiin Birch-alkylaation tyypisellä reaktiolla, jolloin saatiin syklinen välituote **2.25**. Toinen C–C sidos muodostettiin fotokemiallisella Norrish-reaktiolla, jonka seurauksena muodostunut alkoholi eliminoitiin ja saatiin välituote **2.26**. Loput C–C sidokset muodostettiin Norrish-reaktiolla lukuun ottamatta viimeistä, joka muodostettiin **2.27**:n dehydrogenaatiolla aikaansaaden dodekahedraanin **2.19**.¹²



Kaavio 3. Paquetten tutkimusryhmineen esittämä dodekahedraanin **2.19** synteesi.¹²

3 Dikinaanit

3.1. Dikinaanien historiaa

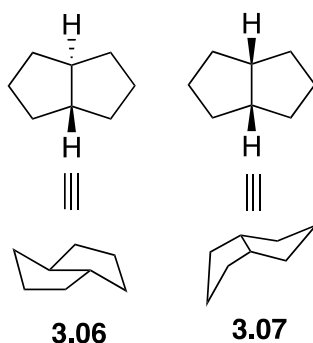
Dikinaanit eli bisyklo[3.3.0]oktaanit koostuvat kahdesta fuusioituneesta syklopentaanirenkaasta ja ovat siten yksinkertaisimpia polykinaaneja. Ensimmäisten

3.2 Dikinaanien rakenteen stabiilisuus

Yksi oleellinen yksityiskohta bisyklisten rakenteiden synteetikemiassa on rengasrakenteiden stabiilisuus, joka on riippuvainen funktionalisuuden lisäksi erityisesti renkaiden koosta. Rengasrakenteilla esiintyy erityyppisiä jännityksiä, jotka vaihtelevat renkaan koon mukaan. Pienemmillä renkailla sidoskulmat poikkeavat enemmän ideaalisista sidoskulmista, joten tällaisiin yhdisteisiin kohdistuu enemmän jännitystä. Viisi atomia sisältäville rengasrakenteille tyypillisin jännitys on Pitzer- eli vääntöjännitys. Jos sykloalkaani ei kykene asettumaan lomittaiseen konformaatioon, alkavat substituentit varjostamaan toisiaan, jolloin syntyy vääntöjännitystä. Rengasrakenteet pyrkivät siis asettumaan tilaan, jossa substituentit ovat mahdollisimman kaukana toisistaan ja varjostus on mahdollisimman vähäistä. Vääntöjännityksen lisäksi syklopentaanilla esiintyy kulmajännitystä eli jännitystä, joka aiheutuu sidoskulmien poiketessa ideaalisesta $109,5^\circ$:sta.¹⁷

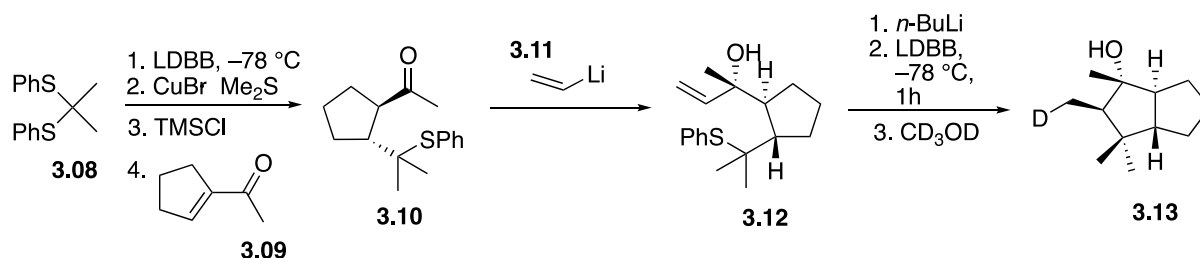
Tasomaisen syklopentaanin sidoskulmat ovat 108° eli hyvin lähellä ideaalisia $109,5^\circ$ tetrahedraalisia sidoskulmia. Tasomaisella syklopentaanilla ei esiinny lähes lainkaan kulmajännitystä. Syklopentaanin rakenne kuitenkin poikkeaa todellisuudessa tasosta ja se esiintyy pääasiassa kahdessa konformaatioissa: kirjekuori- ja puolituolikonformaatioissa. Tällöin sidoskulmat vaihtelevat 102° ja 106° :en välillä. Syklopentaanin stabiilein konformaatio on kirjekuorimuoto, jossa torsionaalinen jännitys on minimoitu. Kahden kirjekuorimuodossa olevan syklopentaanirenkaan fuusioituessa, syntyy dikinaani.¹⁷

Dikinaanin kaksi syklopentaanirengasta voivat esiintyä joko *cis*- tai *trans*-fuusioituneina. *Cis*- ja *trans*-dikinaanit (kuva 7) eroavat toisistaan niiden stabiilisuuksissa *cis*-dikinaanin **3.07** ollessa stabiilimpi pienemmän rengasjännityksen ja siten myös alhaisemman energian vuoksi. *Trans*-fuusioitunut dikinaani **3.06** onkin hyvin jännittynyt ja sen esiintyvyys onkin vähäisempää rakenteen epästabiilisuuden vuoksi. Cohenin tutkimusryhmineen suorittamien AM2 laskelmien mukaan *trans*-isomeeri on 4 kcal/mol korkeampi energialtaan *cis*-isomeeriin verrattuna.¹⁸



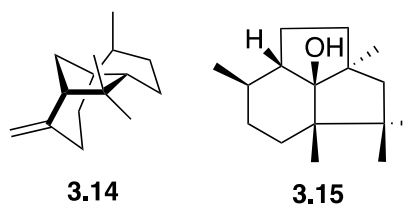
Kuva 7. *trans*-**3.06** ja *cis*-dikinaani **3.07**.

Trans-fuusioituneiden dikinaanien epästabiilisuudesta huolimatta niitä sisältäviä yhdisteitä ja luonnonaineita on pystytty sekä eristämään luonnosta että myös syntetisoimaan. Cohen tutkimusryhmineen¹⁸ onnistui syntetisoimaan *trans*-fuusioituneen dikinaanin vuonna 2006 (kaavio 4). Reaktion ensimmäisessä vaiheessa Michael-additiolla *trans*-diastereomeeria **3.10** saatiin 16:1 suhteessa. Varsinainen dikinaanilopputuote **3.13** saatiin aikaiseksi intramolekulaarisella alkyylilitiumin ja alkeenin välisellä additiolla 42 % kokonaissaannolla. Reaktion stereoselektiivisyyttä ja myös reaktionopeutta lisäsi reaktiossa deprotonoitunut hydroksiryhmä.



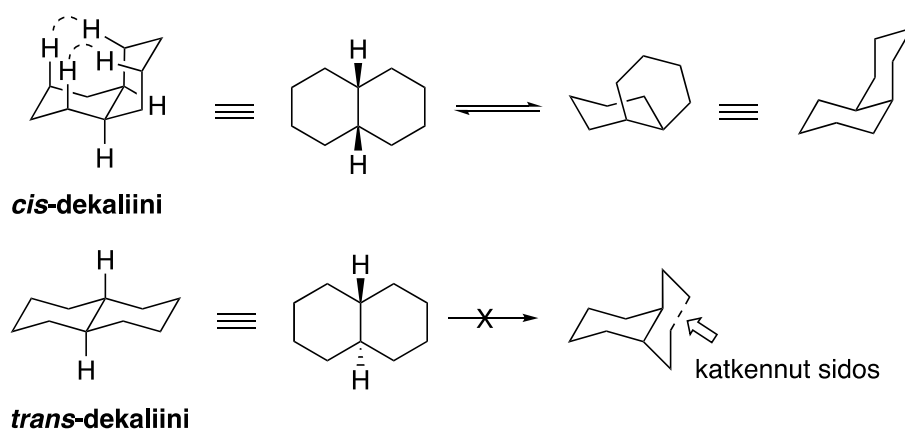
Kaavio 4. *trans*-dikinaanin **3.13** synteesi.¹⁸

Esimerkki syntetisoiduista *trans*-dikinaanin sisältävästä luonnonaineesta on β -funebreeni **3.14** (kuva 8), jonka Shenvi ja Pronin syntetisoivat vuonna 2012 hyödyntäen häntä-pää-tyylistä (tail-to-head) polysyklisaatiota.¹⁹ Toinen esimerkki on Snyderin ja Hun syntetisoima presilfiperfolaan-8 β -oli **3.15** (kuva 8), joka sisältää 5-5-6-trisyklisessä rungossa sijaitsevan *trans*-dikinaanin. Presilfiperfolaan-8 β -olin synteesi koostuu 13:sta välivaiheesta, joista tärkein on lyijyn katalysoima dominosyklisaatio.²⁰



Kuva 8. β -funebreeni **3.14** ja presilfiperfolaan-8 β -oli **3.15**.^{19,20}

Dekaliini eli bisyklo[4.4.0]dekaani koostuu kahdesta fuusioituneesta tuolikonformaatiosta olevasta sykloheksaanirenkaasta. Dekaliini esiintyy dikinaanin tapaan sekä *trans*- että *cis*-isomeereinä. *Cis*-dekaliinissa renkaiden liitoskohdan vedyt ovat renkaiden samalla puolella päinvastoin kuin *trans*-dekaliinissa. Näistä stereoisomeereistä ainoastaan *cis*-dekaliini kykenee kääntymään toisesta tuolikonformaatiosta toiseen, koska *trans*-dekaliinilla tämä aiheuttaisi sidoksen katkeamisen (kaavio 5).¹⁷ Päinvastoin kuin dikinaanien tapauksessa, *trans*-dekaliini on noin 1,75 kcal/mol stabiilimpi *cis*-isomeeriin verrattuna. Tämä johtuu pääasiassa *cis*-dekaliinin aksiaalisten vetyjen välisistä vuorovaikutuksista sekä kahdesta *gauche*-vuorovaikutuksesta, jotka kukin ovat energialtaan 0,9 kcal/mol.²¹



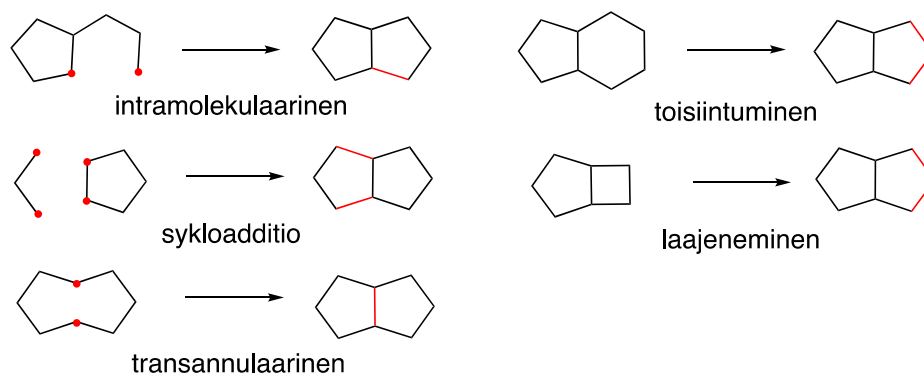
Kaavio 5. *cis*- ja *trans*-dekaliini.¹⁷

4 Yleisiä dikinaanien synteesistrategioita

Dikinaanit toimivat usein ratkaisevina välituotteina monimutkaisempien polykinaanien synteesissä. Lisäksi dikinaanien bisyklopentaanirunko mahdollistaa niiden toimimisen rakennuspalikkana myös monen muun orgaanisen yhdisteen ja luonnonaineen synteesissä. Tämä on kiihdyttänyt tutkimusta dikinaanien synteesipuolella ja muun muassa erilaiset katalyyttiset renkaansulkureaktiot ovat olleet tutkimuksen kohteena. Halutut lopputuotteet ovat

stereokemialtaan monimutkaisia yhdisteitä, joten tavoitteena on löytää mahdollisimman diastereo- tai enantioselektiivinen synteesi.¹⁰

Dikinaanien synteeissä hyödynnettyjä reaktioita voidaan luokitella erilaisiin ryhmiin reaktioiden tyypin mukaan. Yksi reaktioiden ryhmä on annulaatioreaktiot, jotka ovat tyypiltään joko intramolekulaarisia reaktioita tai sykloadditioita. Toinen ryhmä on transannulaariset reaktiot. Kolmannen ryhmän muodostavat renkaiden laajenemis- ja toisiintumisreaktiot. Kaaviossa 6 havainnollistetaan näiden reaktioiden eroa. Muun muassa L. A. Paquette ja A. M. Doherty ovat koonneet *'Polyquinane chemistry'* kirjaansa synteeissä hyödynnettyjä edellä mainittuja reaktioita.²² Lisäksi Li ryhmineen on koonnut kokoelma-artikkelin *'The Total Synthesis of Diquinane-Containing Natural Products'* samasta aiheesta.¹⁰



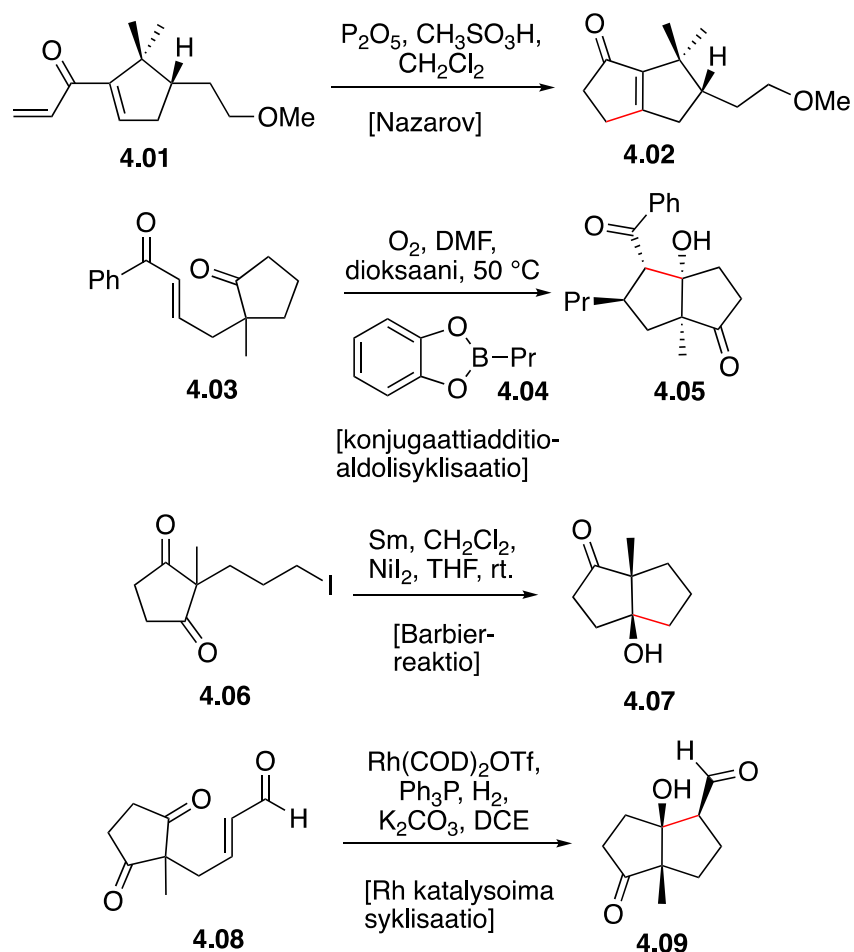
Kaavio 6. Havainnekuvat renkaanmuodostusreaktioista.

4.1 Annulaatioreaktiot dikinaanien synteeissä

Dikinaanien synteeissä hyödynnetään usein intramolekulaarisia annulaatioreaktioita, eli molekyyllinsisäisiä rengasrakenteita muodostavia reaktioita. Yhtenä reaktioiden ryhmänä voidaankin pitää reaktioita, joissa muodostuu yksi tai useampi sidos. Dikinaanien synteeseille tyypillisiä ovat myös erilaiset dominosyklisaatiot, joissa useat erilaiset reaktiot tapahtuvat peräkkäin. Esimerkkejä dikinaanien synteeissä käytetyistä annulaatioreaktioista, joissa muodostuu vain yksi sidos ovat intramolekulaarinen aldolisyklisaatio, Nazarov-syklisaatio sekä intramolekulaariset radikaaliset annulaatioreaktiot. Tähän ryhmään kuuluvat myös eri siirtymämetallien katalysoimat renkaansulkureaktiot.^{14,10}

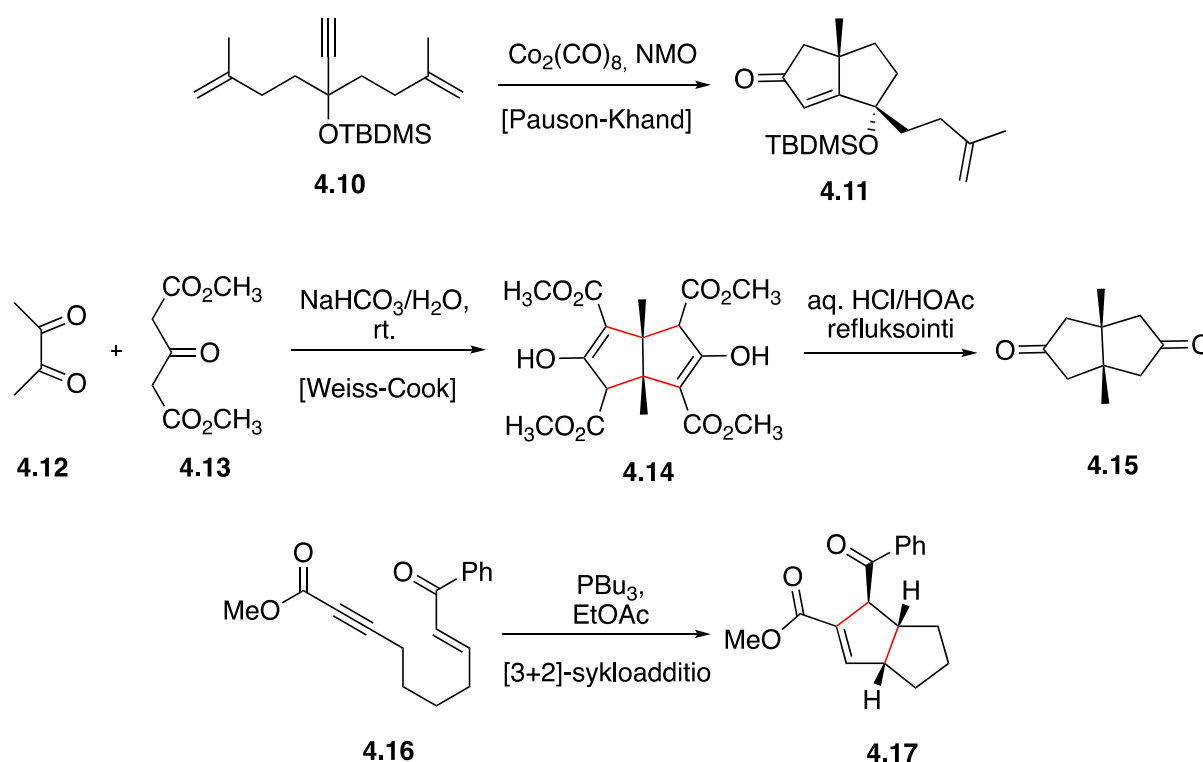
Srikrishna tutkimusryhmineen²³ hyödynsi vuonna 2010 Nazarov-syklisaatiota dikinaanien ja lineaaristen trikinaanien enantiospesifisessä synteesissään (kaavio 7). Reaktion kiraalisena lähtöaineena käytettiin dienonia **4.01**, ja lopputuotteen **4.02** toimimista syklopentanoidi luonnonaineiden synteesien lähtöaineina tutkittiin. Renaud tutkimusryhmineen²⁴ hyödynsi puolestaan radikaalikonjugaattiaddition ja intramolekulaarisen aldolisyklisaation yhdistelmää bisyklisten rakenteiden, kuten dikinaanien renkaiden sulkemiseen erinomaisella diastereoselektiivisyydellä. *B*-alkyylikatekoliboraani **4.04** toimi radikaalikonjugaattiaddition säätelijänä.

Kaaviossa 3 on esitetty myös Molanderin ryhmään²⁵ kehittämä samariumjodidin, SmI₂ välitteinen intramolekulaarinen Barbier-reaktio, joka on esimerkki radikaalisesta annulaatioreaktiosta. Reaktiolla oli hyvä, 94 %:n saanto ja tuotteena saatiin dikinaania **4.07**. Esimerkkinä siirtymämetallien katalysoimasta syklisaatiosta on Krischen ja Koechin esittämä kationisen Rh(I)-katalysoima keto-enaalien aldoli-syklopekistys. Synteesin lopputuotteena saatiin kolme stereokeskusta sisältävä dikinaani **4.09** 72 %:n saannolla (kaavio 7).²⁶



Kaavio 7. Yhden sidoksen muodostavia annulaatioreaktioita.²³⁻²⁶

Esimerkkejä dikinaanien synteesissä hyödynnetyistä annulaatioreaktioista, joissa muodostuu useampia sidoksia ovat Pauson–Khand-reaktio (PK), Weiss–Cook-reaktio sekä [3+2]-additio.¹⁰ Keesen ryhmä²⁷ esitti vuonna 2011 fenestraanin synteesin hyödyntäen PK-reaktiota dikinaanirungon **4.11** muodostamiseen. PK-reaktio on alkeenin, alkyynin ja hiilimonoksidin välinen [2+2+1]-sykloadditio. Weissin ryhmä²⁸ esitti puolestaan vuonna 2003 *cis*-1,5-dimetylibisyklo[3.3.0]oktaani-3,7-dionin **4.15** synteesin hyödyntäen Weiss–Cook-reaktiota. Weiss–Cook-reaktio koostuu aldolikondensaatiosta sekä Michael-additiosta. Synteesin ensimmäisessä vaiheessa muodostettiin tetraesteri **4.14**, jonka dekarboksylaation avulla muodostui bisyklinen diketoni **4.15**. Kolmas esimerkki useita sidoksia muodostavista annulaatioreaktioista on Krischen ryhmän hyödyntämä fosforin katalysoima [3+2]-sykloadditio dikinaanirungon **4.17** syntetisoimiseksi.²⁹ Kaikki edellä mainitut reaktiot ovat esitetty kaaviossa 8.



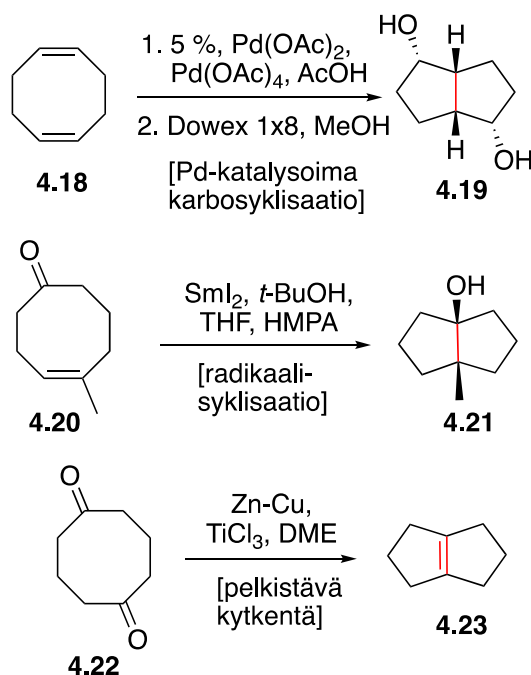
Kaavio 8. Useita sidoksia muodostavia annulaatioreaktioita.²⁷⁻²⁹

4.2 Transannulaariset reaktiot dikinaanien synteesissä

Transannulaariset reaktiot ovat molekyylin läpi tapahtuvia reaktioita, joissa rengasrakenteen vastakkaisilla puolilla olevat kaksi funktionaalista ryhmää reagoivat muodostaen sidoksen

rengasrakenteen sisälle. Transannulaariset reaktiot ovat kilpailukykyinen vaihtoehto perinteisemmille annulaatio- ja sykloadditioreaktioille. Transannulaariset reaktiot ovatkin hyvin hyödyllisiä dikinaanien synteeseissä. Bisyklo[3.3.0]oktaanirakenteiden synteeseissä syklo-oktaanirengas toimii usein transannulaarisien reaktioiden lähtöaineena sen sisältäessä oikean määrän hiiliatomeja. Kaaviossa 6 on esitetty erilaisia transannulaarisia reaktioita.¹⁴

Laschatin ryhmä³⁰ hyödynsi transannulaarista Pd-katalysoimaa renkaansulkureaktiota bisyklo[3.3.0]oktaani-prekursorin valmistamisessa sylindramidin totaalisynteesissä. Lähtöaineena reaktiossa toimi syklo-okta-1,5-dieeni **4.18** ja reaktiotuotteena saatiin dioli **4.19** (kaavio 9). Samankaltaista reaktiota on hyödynnetty myös esimerkiksi pepluanoli B:n totaalisynteesissä dikinaanirungon rakentamiseen.³¹ Molanderin ryhmä²⁵ esitti puolestaan vuonna 2007 SmI₂-välitteisen transannulaarisen ketoni-olefiinin radikaalisyklisaation, jonka tuotteena saatiin *cis*-dikinaani **4.21** (kaavio 9). Lähtöainerenkaan kokoa kasvattamalla tai pienentämällä oli mahdollista rakentaa myös muita bisyklisiä rengasrakenteita. Kolmas esimerkki transannulaarisesta reaktiosta on Okarman ryhmän esittämä 1,5-syklo-oktadionin intamolekulaarinen pelkistävä kytkentä.³²



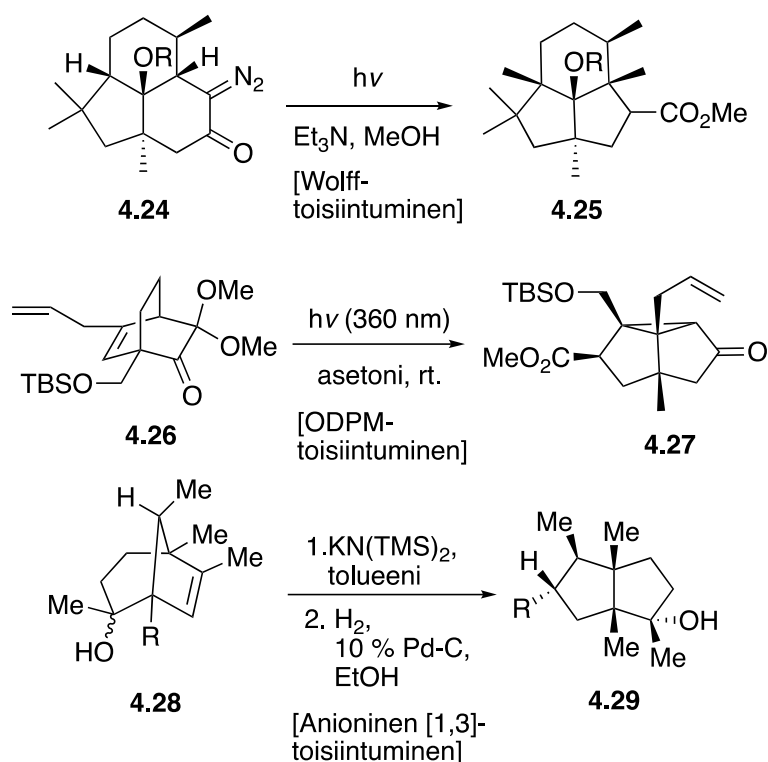
Kaavio 9. Transannulaarisia reaktiota.³⁰⁻³²

4.3 Renkaiden toisiintumiset ja laajenemiset dikinaanien synteeseissä

Toisiintumiset ja renkaiden laajenemisreaktiot ovat tärkeässä roolissa dikinaanien synteestrategioissa, koska kyse on rengasrakenteista. Toisiintumisreaktiossa molekyylin hiilirunko järjestäytyy uudelleen alkuperäisen molekyylin rakenteelliseksi isomeeriksi. Renkaan laajenemisreaktiossa nimensä mukaisesti renkaan koko kasvaa. Dikinaanien yhteydessä laajenemiset tapahtuvat usein nelirenkaasta. Dikinaanien synteeseissä käytettyjä toisiintumisreaktioita ovat esimerkiksi semipinakoli-toisiintuminen, anioninen [1,3]-toisiintuminen, Wolff-toisiintuminen ja oksa-di- π -metaani (ODPM)-toisiintuminen. Esimerkki laajenemisreaktiosta on Lewis-hapon säätelämä renkaanlaajeneminen.^{22,10}

Vuonna 2017 Snyder ja Hu²⁰ esittivät (–)-presifiperfolaan-8-olin totaalisynteesin, jossa dikinaanirunko **4.25** muodostettiin valon indusoimalla Wolff-toisiintumisella (kaavio 10). Toisiintumisen seurauksena α -diatsoketonista muodostui keteeni, joka puolestaan epästabiilisuudensa seurauksena reagoi edelleen nukleofiilisessä additiossa. Snyderin ja Hun (–)-presifiperfolaan-8-olin totaalisynteesin dikinaanirungon muodostus onnistui hyvällä, 83 %:n saannolla.²⁰

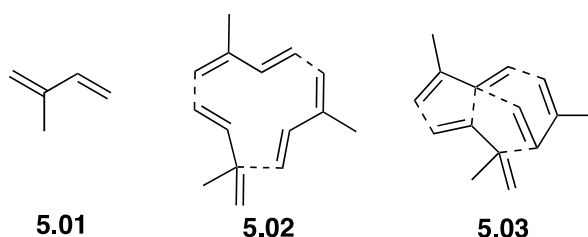
Chuang tutkimusryhmineen³³ esitti vuonna 2019 pentalenonilaktoni A:n metyyliesterin synteessin, jossa dikinaanirungon **4.27** valmistamisessa hyödynnettiin valon indusoimaa ODPM-toisiintumista (kaavio 10). Reaktiossa käytettiin 360 nm aallonpituutta. ODPM on variaatio di- π -metaani toisiintumisesta ja se on mahdollinen β , γ -tyydyttymättömille ketoneille. Toisiintuminen koostuu 1,2-asyylimigraatiosta ja kolmen renkaan muodostumisesta.³⁴ Kolmas esimerkki dikinaanien valmistukseen käytetyistä toisiintumisreaktiosta on anioninen [1,3]-toisiintuminen (kaavio 10). Seki tutkimusryhmineen³⁵ hyödynsi kyseistä toisiintumista valmistukseen dikinaaniprekursorin **4.29** stereosektiivisesti ptykhanolidin totaalisynteesiä varten. Synteesi on esitetty kokonaisuudessaan luvussa 6.2.

Kaavio 10. Toisiintumisreaktiot. ^{20,33,35}

5 Terpeenien ja terpenoidien biosynteesi

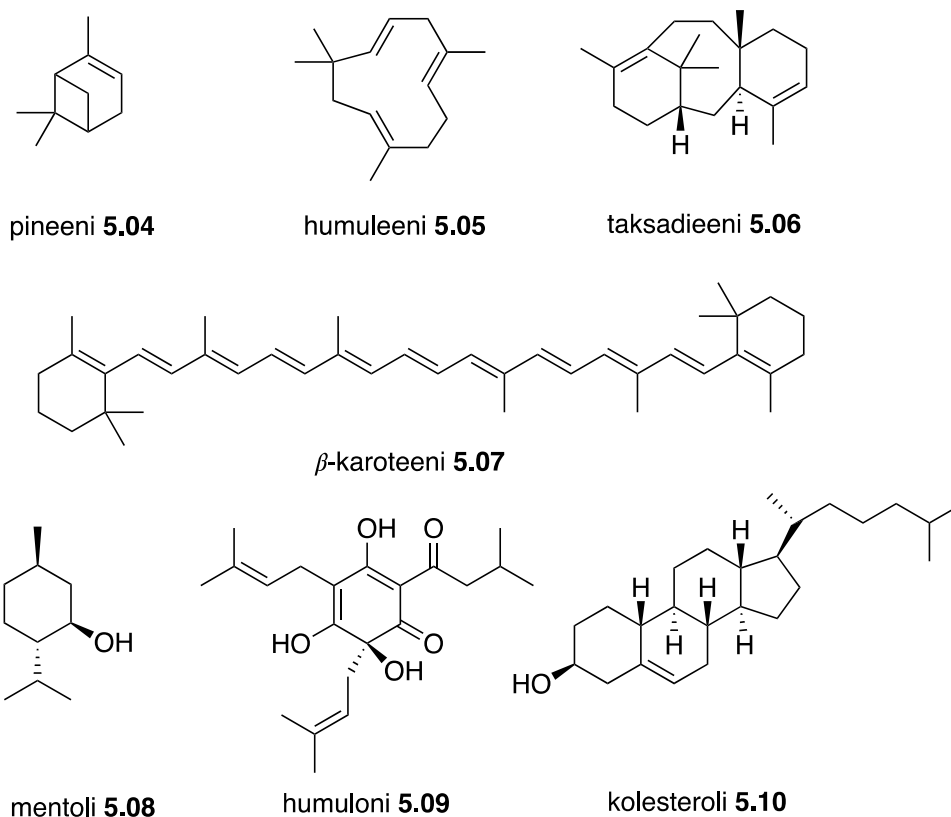
5.1 Terpenit ja terpenoidit

Terpenit ovat luonnonaineita, jotka koostuvat isopreeniyksiköistä **5.01** (C₅H₈)_n (kuva 9) eli toisin sanoen ne noudattavat isopreenisääntöä. Kuvassa 9 on esitetty terpeeneihin kuuluvan humuleenin ja sedraanin mahdollinen jako isopreeniyksiköihin. Terpenit luokitellaan hiilien lukumäärän mukaan hemi- (C₅), mono- (C₁₀), seskvi- (C₁₅), diterpeeneihin (C₂₀) jne. Terpenit muodostavat yhden suurimmista pienimokelyylisten luonnonaineiden ryhmistä ja niitä esiintyykin kaikilla elämän alueilla. Kuten aiemmin mainittiin, myös suurin osa dikinaaniluonnonaineista kuuluu terpeeneihin.³⁶

Kuva 9. Isopreeni **5.01** ja humuleenin **5.02** sekä sedraanin **5.03** mahdolliset isopreeniyksiköt.

Terpeenirakenteita, jotka sisältävät hiilen ja vedyn lisäksi myös muita alkuaineita, yleisimmin happea, kutsutaan terpenoideiksi. Kaikki terpenoidit eivät kuitenkaan noudata isopreenisääntöä. Terpenoideja voidaan luokitella terpeenien tapaan isopreeniyksiköiden lukumäärän mukaan esimerkiksi mono-, seskvi- ja diterpenoideiksi. Terpenoidit muodostavat terpeenien kaltaisesti suuren ja rakenteellisesti hyvin monipuolisen luonnonaineiden ryhmän. Tähän mennessä jopa 70 000 erilaista terpenoidiyhdistettä on pystytty eristämään. Monet terpenoideista ovat myös biologisesti aktiivisia ja niitä voidaan käyttää esimerkiksi malarian ja syövän hoidossa.³⁷

Kuten edellä mainittiin, terpenoidit ja myös terpeenit muodostavat hyvin moninaisen joukon rakenteeltaan erilaisia luonnonaineita, joilla on hyvin laajasti erilaisia toiminnallisuksia. Kuvassa 10 on esitetty erilaisia terpeeni- ja terpenoidirakenteita. Monoterpeeneihin kuuluva pineeni **5.04** esiintyy luonnossa kahtena isomeerinä, α - ja β -pineeninä. Pineenit ovat mäntypuiden öljyjen tärkeimpiä komponentteja ja niitä saadaan erityisesti fraktioimalla tärpättiä.³⁸ Humuleeni **5.05** on puolestaan esimerkki tulehdusta estävästä seskviterpeenistä, jota saadaan pääasiassa kannabiskasvista.³⁹ Tetraterpeeneihin kuuluva β -karoteeni **5.07** taas toimii esimerkiksi fotosynteesissä pigmenttinä ja aiheuttaa myös porkkanan oranssin värin. Diterpeeneihin kuuluva taksadieeni **5.06** on kompleksisen terpenoidin, taksolin, välituote.³⁶ Monoterpenoideihin kuuluva mentoli **5.08** puolestaan on yksi yksinkertaisimmista terpenoideista. Sillä on viilentäviä ominaisuuksia sekä se toimii antibakteerisena aineena.³⁶ Seskviterpenoideihin kuuluvaa humulonia **5.09** käytetään sen kitkerän maun takia esimerkiksi oluen valmistuksessa.⁴⁰ Se muistuttaa nimeltään aiemmin mainittua humuleenia, mutta niiden rakenteet eroavat toisistaan radikaalisti. Steroleihin kuuluva kolesteroli **5.10** luokitellaan triterpenoidiksi ja sitä löytyy esimerkiksi solukalvoista.³⁶



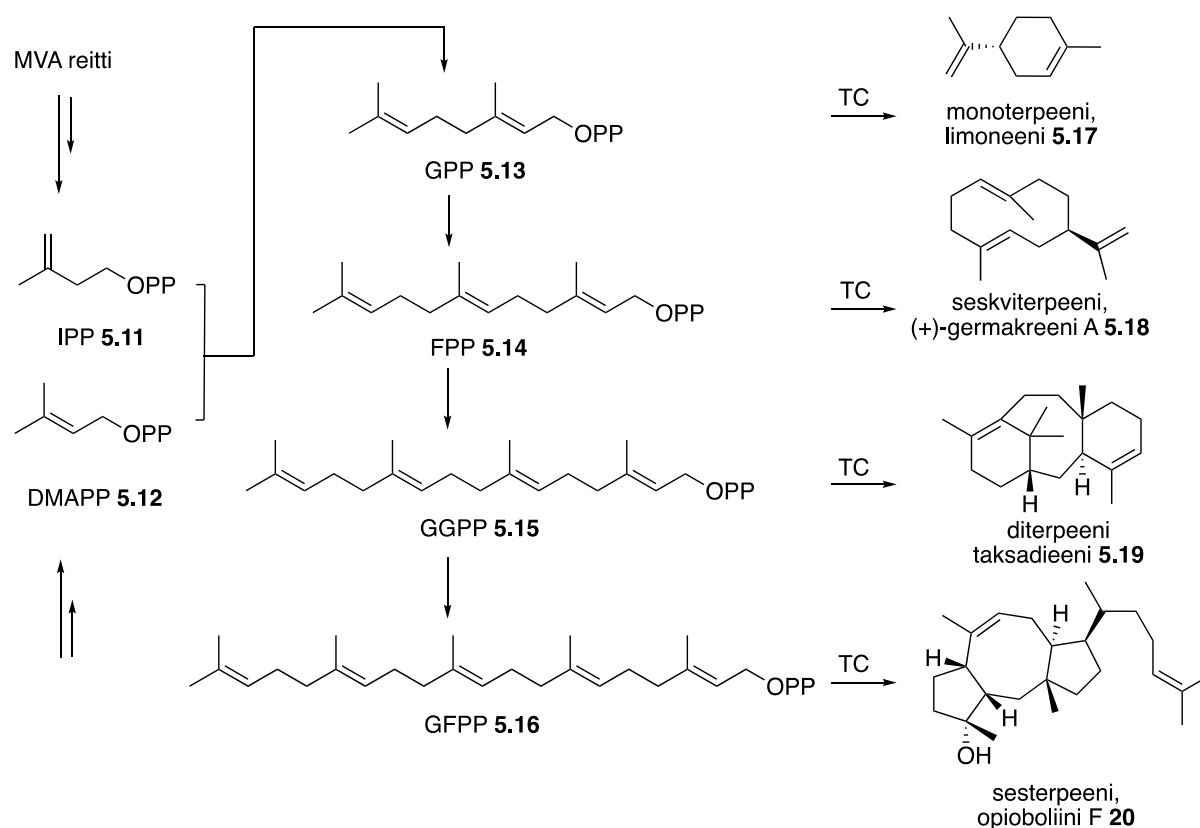
Kuva 10. Erilaisia terpeeni- ja terpenoidirakenteita.^{38,39,36,40}

5.2 Biosynteesi

Terpeenien ja terpenoidien biosynteesi on yleisesti tunnettu ja paljon tutkittu. Kaksi metabolista reittiä, mevalonaattipolku (MVA) ja metyylierytrollifosfaattipolku (MEP), tuottavat terpeenien biosynteesin kahta lähtöainetta, isopentenyylipyrofosfaattia **5.11** (IPP) ja dimetyyliallyylipyrofosfaattia **5.12** (DMAPP) kaavion 11 mukaisesti. Nämä yhdisteet sisältävät halutun isopreeniyksikön.³⁶

Poikkeuksia lukuun ottamatta suurin osa eukaryooteista, kuten myös ihmiset, hyödyntävät MVA-polkua tuottaakseen IPP:tä. Bakteerit puolestaan hyödyntävät MEP-polkua DMAPP:n tuotannossa. Kasvit hyödyntävät molempia reittejä solun eri osissa: MEP-polku tapahtuu niiden plastideissa, kun taas MVA-polku sytosolissa. Eri reittien kautta muodostuvissa lopullisissa biosynteesin tuotteissakin on eroja. Tyypillisesti sterolit muodostuvat MVA-polun kautta, kun taas kartenoidit sekä hemi-, mono- ja diterpenit muodostuvat MEP-polun kautta.^{36,37}

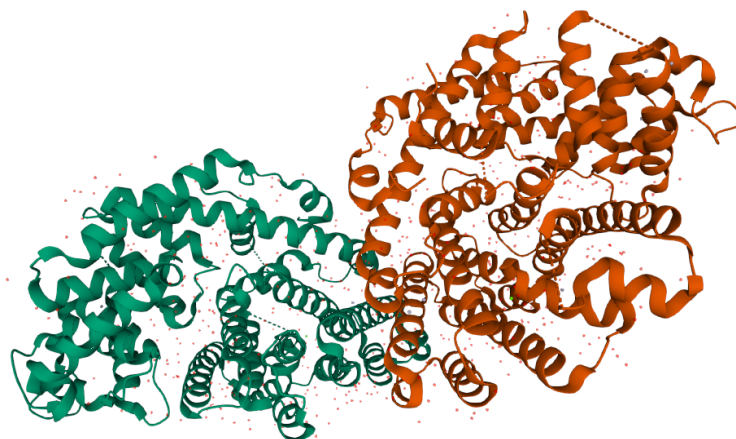
Terpeenien biosynteesissä toimiva oligoprenyylisyntetaasientsyymi muodostaa isopreenipolymeerejä liittämällä DMAPP ja IPP yksiköitä toisiinsa pääasiassa pää-häntä–tyylisesti (head-to-tail). Tällöin muodostuu (C_{10}) geranyylidifosfaatteja **5.13** (GPP), (C_{15}) farsenyylidifosfaatteja **5.14** (FPP) ja edelleen (C_{20}) geranyyligeranyylidifosfaatteja **5.15** (GGPP) sekä (C_{25}) geranyylifarsenyylidifosfaatteja **5.16** (GFPP). Näitä voidaan edelleen liittää toisiinsa, jolloin saadaan yhä pidempiä polymeerejä. Hiilivetyrunгон muodostumista seuraa syklisaatio, jossa entsyyminä toimii terpeenisyklaasi (TC). Tuotteena saadaan esimerkiksi mono-, seskvi-, di- sekä sesterpeenejä **5.17** – **5.20** riippuen rungon pituudesta kaavion 11 mukaisesti.^{36,37}



Kaavio 11. Terpeenien biosynteesi.³⁷

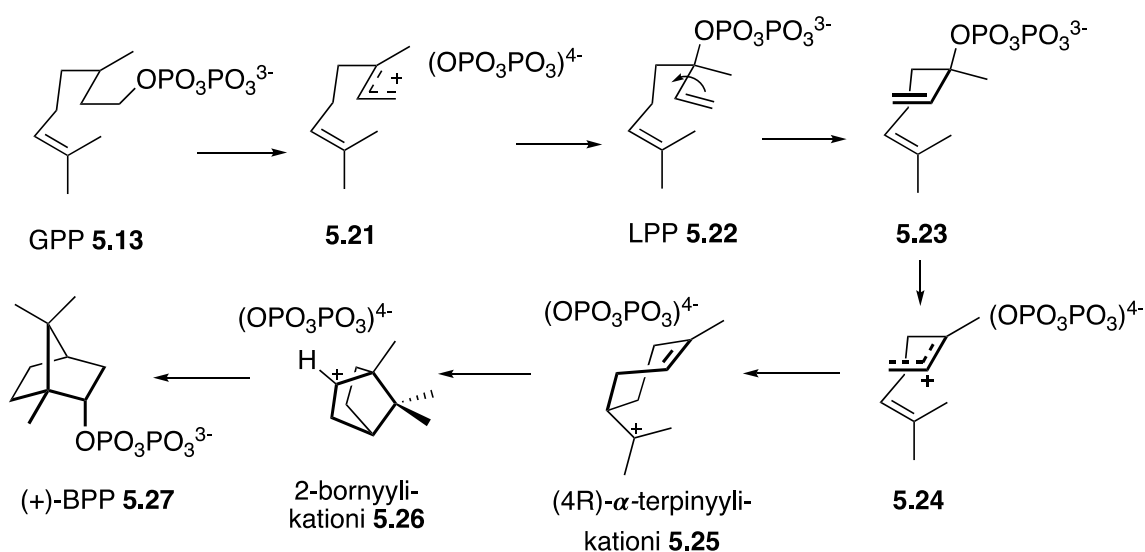
Kuten aiemmin mainittiin, terpeenisyklaasit (syntaasit) ovat vastuussa biosynteesin katalyyttisestä syklisaatiosta. Selvittämällä syklaasien kiderakenteet pystytään myös määrittämään syklisaatiomekanismit. Bornyylidifosfaattisyntaasi (BPPS) (kuva 11) on yksi esimerkki monoterpeenisyklaasista, joka katalysoi (+)-bornyylidifosfaatin (BPP) syklisaatiota. BPPS-monomeeri sisältää kaksi α -kierteistä domeenia: C-terminaalisen domeenin ja N-terminaalisen domeenin. N-terminaalisen domeenin N-terminaalisen domeenilla ei ole selkeää tehtävää, mutta C-

terminaalinen domeeni katalysoi GPP:n syklistaatiota suuntaamalla ja stabiloimalla useita karbokationiväliaineita.⁴¹



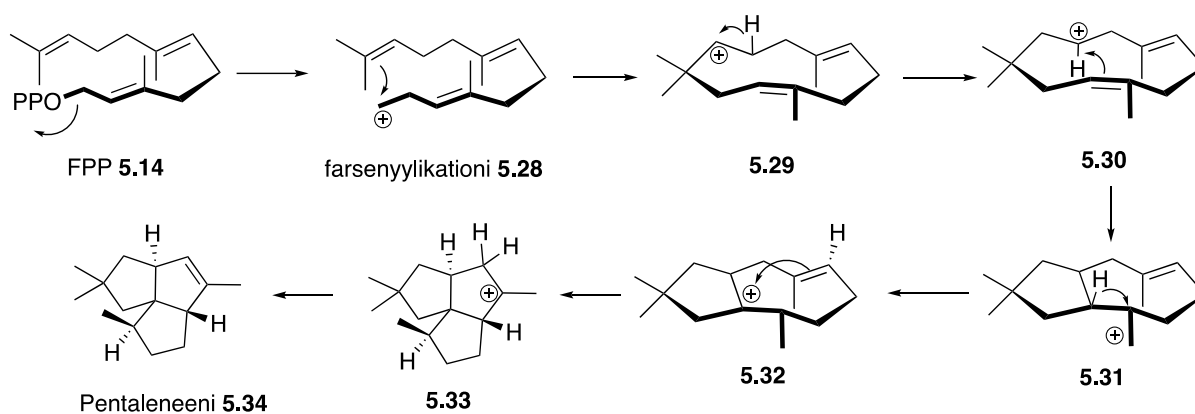
Kuva 11. Bornyylidifosfaattisyntaasi, 1N1B.⁴²

(+)-BPP:n syklistaatiokaskadissa (kaavio 12) BPPS-homodimeeri katalysoi GPP:n **5.13** isomerisaatiota BPP:ksi. Kaskadin ensimmäisessä vaiheessa difosfaattiryhmä irtoaa ja GPP isomerisoituu linalyylidifosfaatiksi (LPP) **5.22**. LPP:n C–C sidoksen pyörähtämisen jälkeen difosfaattiryhmä irtoaa uudelleen, mitä seuraa syklistaatio (4*R*)- α -terpinyyli-kationiksi **5.25**. Tämän jälkeen tapahtuu kaskadin toinen syklistaatio 2-bornyylidifosfaattiksi **5.26**. Kationi stabiloituu difosfaattiryhmän uudelleen liittyessä molekyyliin, jolloin muodostuu haluttu lopputuote, (+)-BPP **5.27**.⁴¹



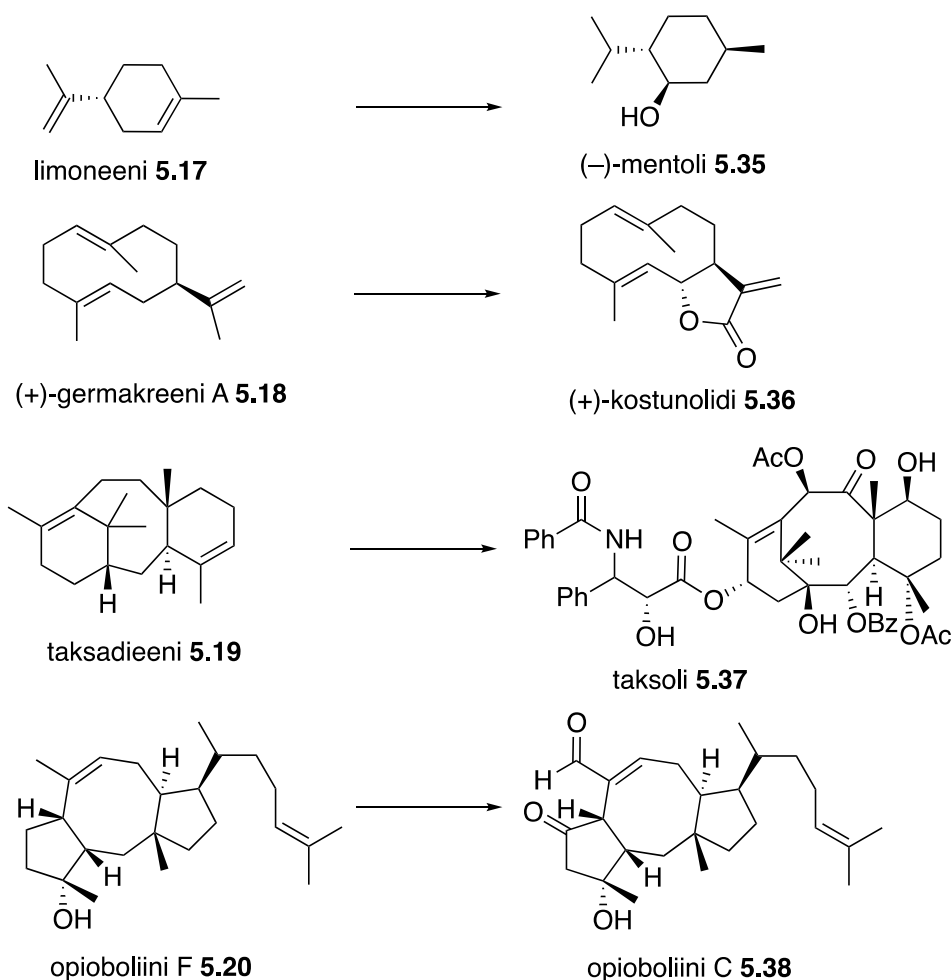
Kaavio 12. (+)-bornyylidifosfaatin **5.27** synteesi.⁴¹

Pentaleneeni on dikinaanirungon sisältävän pentalenonilaktonin kulmikas trikinaani hiilivetyprekursori. Gutta ja Tantillo⁴³ esittivät kvanttikemiallisiin laskelmiin pohjautuvan pentaleneenin biosynteesin vuonna 2006 (kaavio 13). Pentaleneenin mahdollisen biosynteesin lähtöaineena toimi FPP **5.14** ja syklistaatiokaskadia katalysoi pentaleneeni syntaasi. Biosynteesi alkaa difosfaattiryhmän irtoamisella, mitä seuraa useita vedyn siirtoja ja lopulta deprotonaatio, joka tuottaa pentaleneenin **5.34**.



Kaavio 13. Pentaleneenin **5.34** biosynteesi.⁴³

Terpenoidit muodostetaan edelleen muokkaamalla terpeenien rakenteita esimerkiksi liittämällä niihin erilaisia funktionaalisia ryhmiä ja poistamalla tai siirtelemällä metyyliryhmiä räätälöintientsyymien avulla. Yleisimpiä ovat happea sisältävät ryhmät. Näin muodostuu yhä monimutkaisempia rakenteita, jotka eivät välttämättä enää noudata isopreenisääntöä. Kaaviossa 14 on esitetty esimerkkejä terpenoidien **5.35** – **5.38** muodostumisesta niiden terpeenianalogeistaan.³⁷



Kaavio 14. Terpenoidien biosynteesi vastaavista terpeeneistä.³⁷

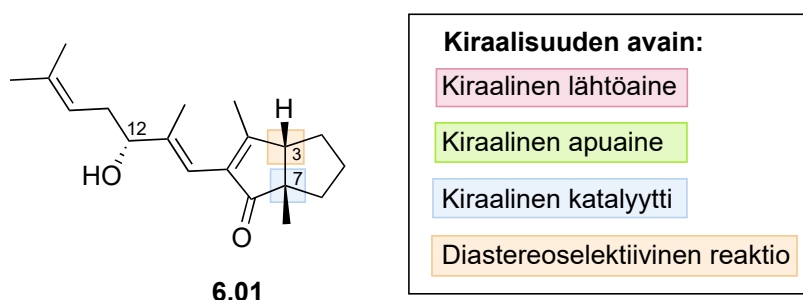
6 Yksinkertaisten dikinaaniluonnonaineiden synteesi

6.1 Kستنونin totaalisynteesi

Xestospongia vanilla-sienestä eristetty norditerpenoideihin kuuluva kستنونni (kuva 12) koostuu kahdesta *cis*-fuusioituneesta syklopentaanirenkaasta. Kuten aiemmin mainittiin, se on yksi harvoista yksinkertaisista bisyklo[3.3.0]-rungosta koostuvista luonnonaineista. Kستنونnilla ei ole havaittu biologista aktiivisuutta toisin kuin monella muulla samasta sienilajista eristetyllä yhdisteellä.¹⁵

Miyaokan ryhmä⁴⁴ esitti vuonna 2009 kستنونnin totaalisynteessin hyödyntäen aiemmin julkaisemaansa stereokontrolloitua syklopentaanijohdannaisten yhden astian synteesiään sekä aldolikondensaatiota dikinaanirungon sulkemiseen. Synteessin stereokemian kannalta tärkeitä

vaiheita olivat kiraalisen β -epoksialkoholin muodostus asymmetrisellä Sharpless-epoksidoinnilla, stereokontrolloitu intramolekulaarinen syklisaatio sekä diastereoselektiivinen hydroboraatio-hapetus. Ksestenonin dikinaanirungon liitoskohdan *cis*-stereokemia muodostettiin yhdisteeseen jo ennen dikinaanirungon sulkemista. Tutkimusryhmä ei onnistunut kuitenkaan löytämään stereoselektiivistä tapaa muodostaa sivuketjun stereokemiaa, vaan lopputuotteena saatiin diastereomeerien seos. Yhdisteen stereokemiaa on tarkasteltu tarkemmin kuvassa 12.



C3: Diastereoselektiivinen hydroboraatio-hapetus

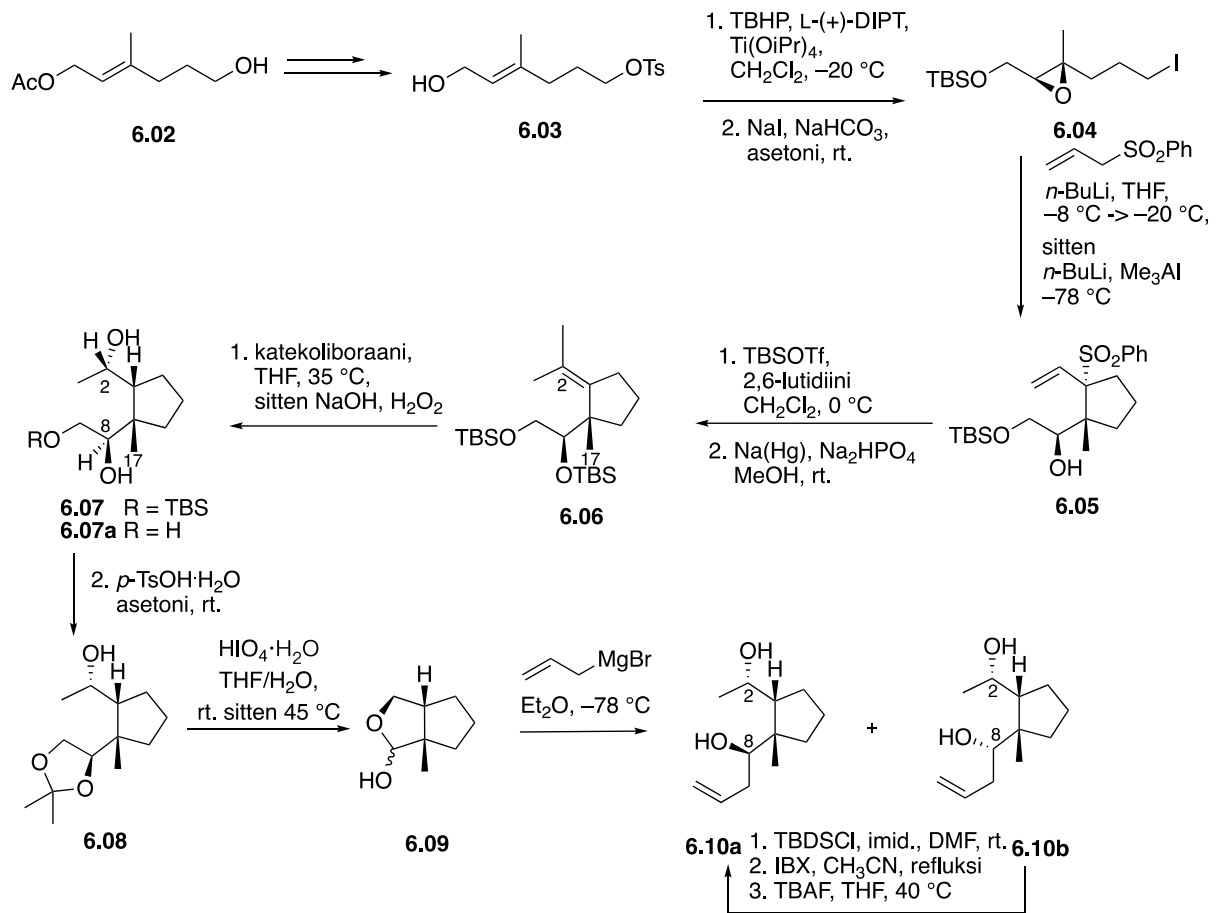
C7: Sharpless-epoksidointi + intramolekulaarinen syklisaatio

C12: hapetusreaktio, huono selektiivisyys

Kuva 12. Ksestenonin synteesin stereokemian muodostuminen Miyaokan ryhmän esittämässä synteesissä.⁴⁴

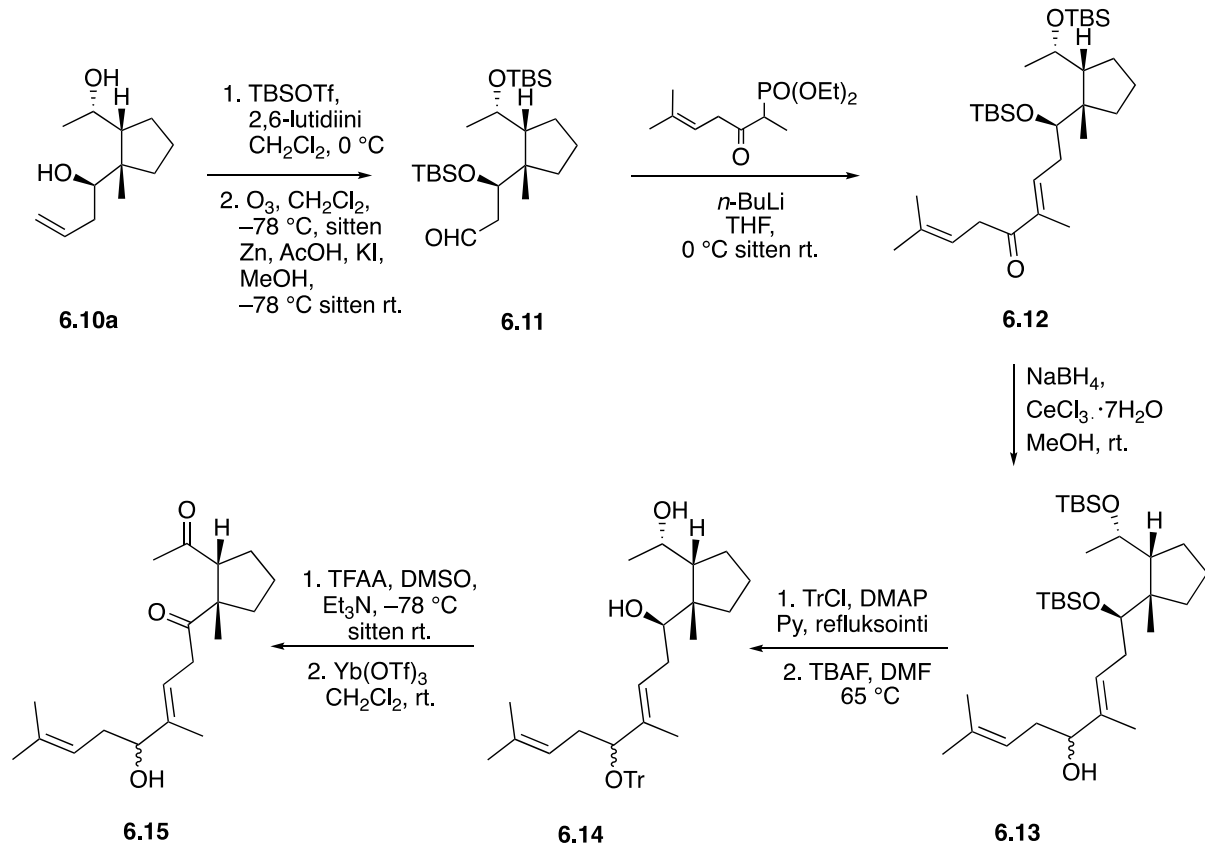
Ksestenonin totaalisynteesi alkoi epoksidididien muodostamisella hyödyntäen asymmetristä Sharpless-epoksidointia, jota seurasi synteesissä tärkeässä roolissa oleva stereokontrolloitu syklopentaanin **6.05** muodostaminen kolmivaiheisella intramolekulaarisella syklisaatiolla 98 % saannolla. Ensin muodostettiin epoksisulfoni, mitä seurasi anionin muodostaminen deprotonoinnilla ja edelleen lopullinen syklisaatio. Syklisaation stereoselektiivisyys oli oletettavasti seurausta fenyylisulfonyylin ja 1-hydroksi-2-silyylioksietyyliryhmän välisestä steerisestä esteestä. Renkaan *trans*-konfiguraatio määritettiin C-2 hiilen protonin ja C-17 metyyliiryhmän ydintenvälisen Overhauser-ilmiön (NOE) korrelaation avulla. Yhdisteen **6.04** epoksidin stereokemia vaikutti puolestaan OH-ryhmän ja metyyliiryhmän stereokemiaan. (*E*)-olefiinin **6.06** muodostumista seurasi diastereoselektiivinen hydroboraatio-hapetus katekoliboraanilla, jolloin saatiin diolin **6.07** ja triolin **6.07a** seos, jonka käsittely asetonilla tuotti asetonidin **6.08**. Asetonidin suojauksen poisto sekä 1,2-diolin hapettava lohkeaminen saivat aikaan hemiasetaalin **6.09**, jonka reaktio allyylimagnesiumbromidin kanssa tuotti homoallyylisien alkoholien **6.10a** (50 %) ja **6.10b** (36 %) seoksen. Seuraavaksi alkoholi **6.10b**

muutettiin alkoholiksi **6.10a** 69 % saannolla. Kaaviossa 15 on esitetty ksestenonin synteesin alkuosa.⁴⁴



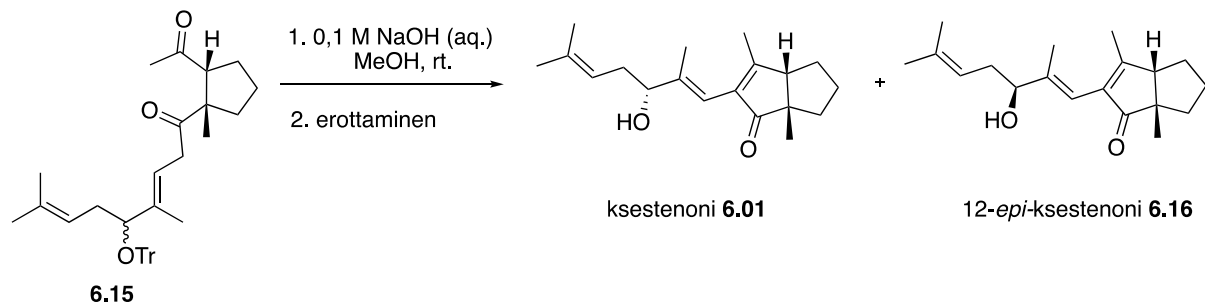
Kaavio 15. Miyaokan ryhmän esittämän ksestenonin totaalisynteesin alkuosa.⁴⁴

6.10a diolin hydroksyyliyhjän suojausta seurasi otsonolyysi, jolloin saatu aldehydi **6.11** reagoi edelleen fosfonaatin kanssa Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-reaktiossa, jolloin muodostui α,β -tyydyttymätön ketoni **6.12** 49 % saannolla. Ketonin pelkistystä seurasi muodostuneen alkoholin **6.13** suojaus sekä desilylaatio, joiden seurauksena saatiin dioli **6.14**, joka hapetettiin edelleen diketoniksi. Seuraavaksi allyylisen alkoholin suojaus poistettiin, jolloin tuotteena saatiin diastereomeerien erottamaton seos **6.15** 79 % saannolla (kaavio 16).⁴⁴



Kaavio 16. Miyaokan ryhmän esittämän kvestenonin totaalisynteesin loppuosa.⁴⁴

Dikinaanirungon sulkeminen tapahtui synteesin lopussa (kaavio 17) intramolekulaarisella aldolikondensaatiolla, kun tarvittavat sivuryhmät olivat paikallaan. Tuotteena saatiin kvestenonin **6.01** ja 12-*epi*-kvestenonin **6.16** diastereomeerien seos 88 %:n saannolla. Diastereomeerit pystyttiin erottamaan toisistaan HPLC:n avulla ja 12-*epi*-kvestenoni **6.16** oli mahdollista muuttaa kvestenoniksi Mitsunobu-reaktion avulla.⁴⁴

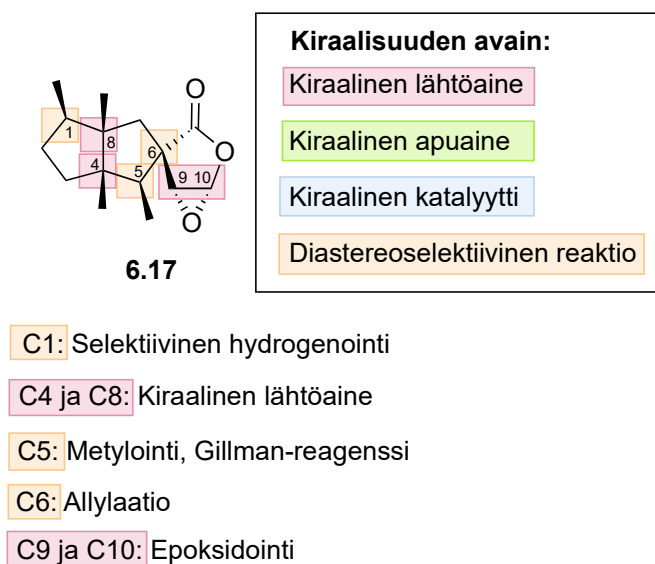


Kaavio 17. Dikinaanirungon sulkeminen aldolikondensaatiolla ja kvestenonin muodostuminen Miyaokan ryhmän esittämässä synteesissä.⁴⁴

6.2 Ptykhanolidin synteesi

Takeda ryhmineen⁴⁵ eristi vuonna 1981 ensimmäisen kerran seskviterpenoidi ptykhanolidin **6.17** (kuva 13) *Ptychanthus striatus*-lajista. Yhdisteen trisyklinen rakenne koostuu viisi stereokeskusta sisältävästä dikinaanirungosta, jonka C-7 hiileen on liittynään epoksilaktonirengas. Kaikki yhdisteen neljä metyyliiryhmää ovat *cis*-suuntautuneet, mikä luo haasteita ptykhanolidin synteesissä.

Vuonna 1983 Dreidingin ryhmä⁴⁶ esitti yhden ptykhanolidin diastereomeerin synteesin, joka hyödynsi α -alkynonisyklisaatiota dikinaanirungon sulkemiseen. Oikean stereokemian aikaansaamiseksi synteesissä hyödynnettiin kiraalista lähtöainetta, joka sisälsi valmiiksi kaksi *cis*-asemassa olevaa metyyliiryhmää. C-5 hiilen metylointiin sekä sitä seuraavan C-6 hiilen allylaation stereoselektiivisyyteen vaikuttivat jo paikallaan *syn*-asemassa olevat metyyliiryhmät. Synteesin aivan lopussa epoksirenkaan stereokemia säilyi metaklooribentsoehapon (*m*-CPBA) ansiosta. Ptykhanolidin stereokemian muodostumisen yhteenveto on esitetty kuvassa 13.

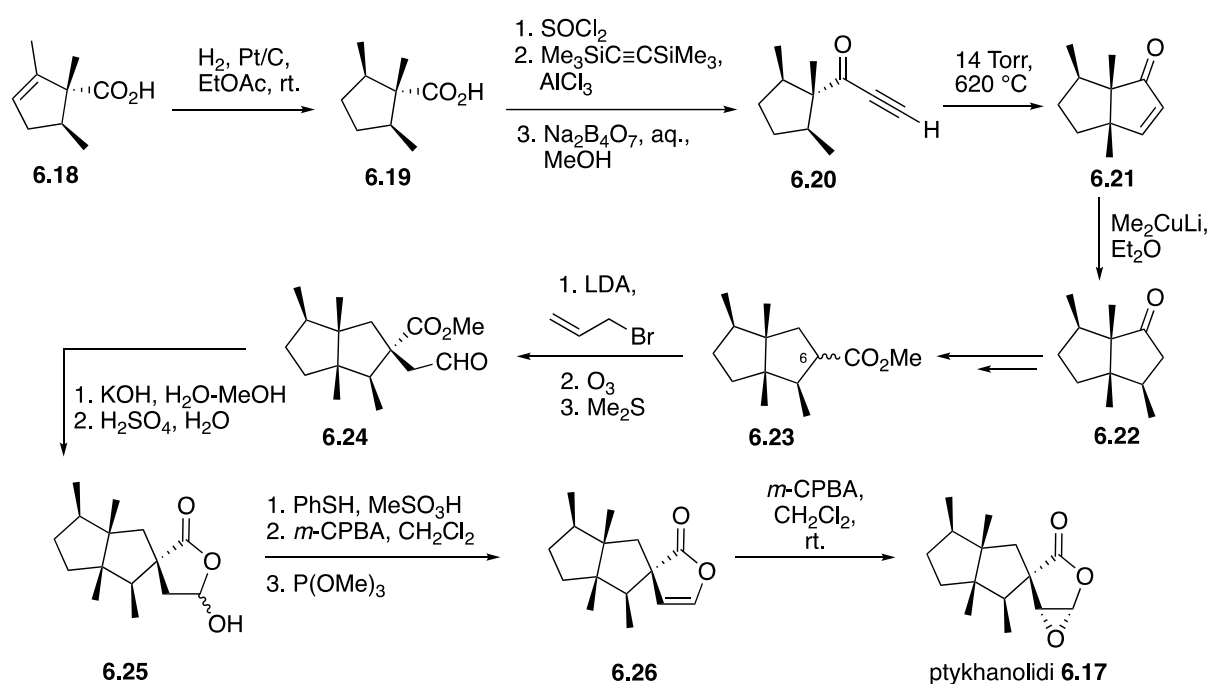


Kuva 13. Dreidingin tutkimusryhmineen esittämän ptykhanolidin diastereomeerin synteesin stereokemian muodostuminen.⁴⁶

Dreidingin tutkimusryhmineen esittämä synteesi (kaavio 17) alkoi kiraalisen lähtöaineen **6.18** stereoselektiivisellä hydrogenoinnilla, jolloin saatu välituote **6.19** sisälsi kolme lopputuotteen stereokeskuksista. Seuraavaksi muodostetun ketonin **6.20** α -alkynonisyklisaatio sai aikaan dikinaanirungon **6.21** muodostumisen 76 %:n saannolla. Lopulta kaksoissidoksen metylointi

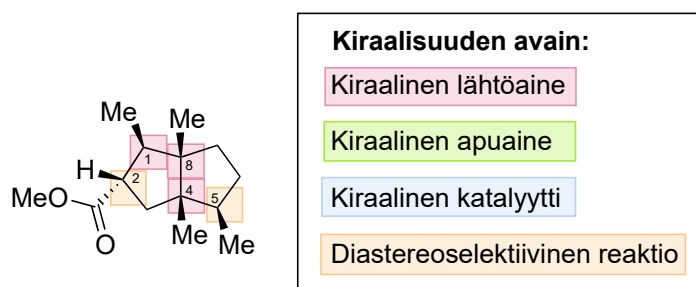
Gilmanin-reagenssilla muodosti dikinaanin **6.22** neljännen stereokeskuksen regioselektiivisesti.⁴⁶

Rungon valmistamisen jälkeen alkoi epoksilaktonirenkaan rakentaminen (kaavio 17) metoksykarbonylaatiolla ja ketoniryhmän poistamisella. Saadun tuotteen **6.23** allylaatio johti diastereomeerien seoksen (86:14) muodostumiseen C-6-hiilessä. Seos otsonolysoitiin ja saatiin vastaava aldehydi **6.24**. Hydroksilaktoni **6.25** muodostettiin esterin **6.24** alkalilla hydrolyysillä, mitä seurasi hapetus sulfoksidiksi ja terminen eliminaatio, jolloin tuotteena saatiin haluttu tyydyttymättömän laktonin **6.26** diastereomeeri 66 %:n saannolla 93:7 suhteella. Totaalisynteesin viimeisessä vaiheessa epoksidoinnilla muodostettiin haluttu ptykhanolidin diastereomeeri **6.17** 96 %:n saannolla. Epoksidoinnissa laktonirenkaan *cis*-stereokemia säilyi ja siten muodostui *cis*-epoksidi.⁴⁶



Kaavio 17. Dreidingin tutkimusryhmään kehittämä ptykhanolidin synteesi.⁴⁶

Sittemmin myös muut tutkimusryhmät ovat esittäneet erityisesti ptykhanolidin rungon synteesiä. Esimerkiksi Seki tutkimusryhmään³⁵ esitti vuonna 2002 yhdisteen dikinaanirungon **6.27** valmistamisen hyödyntäen pinakoli- sekä anionista [1,3]-toisiintumista (kaavio 18). C-2 hiilen stereokemia muodostettiin selektiivisen hydrogenoinnin avulla ja C-5 hiilen stereokeskus diastereoselektiivisen Birch-pelkistyksen avulla. Stereokemian muodostumiseen vaikutti myös kiraalisen lähtöaineen käyttäminen. Kuvassa 14 on esitetty tarkemmin synteesin lopputuotteen stereokemian muodostuminen.



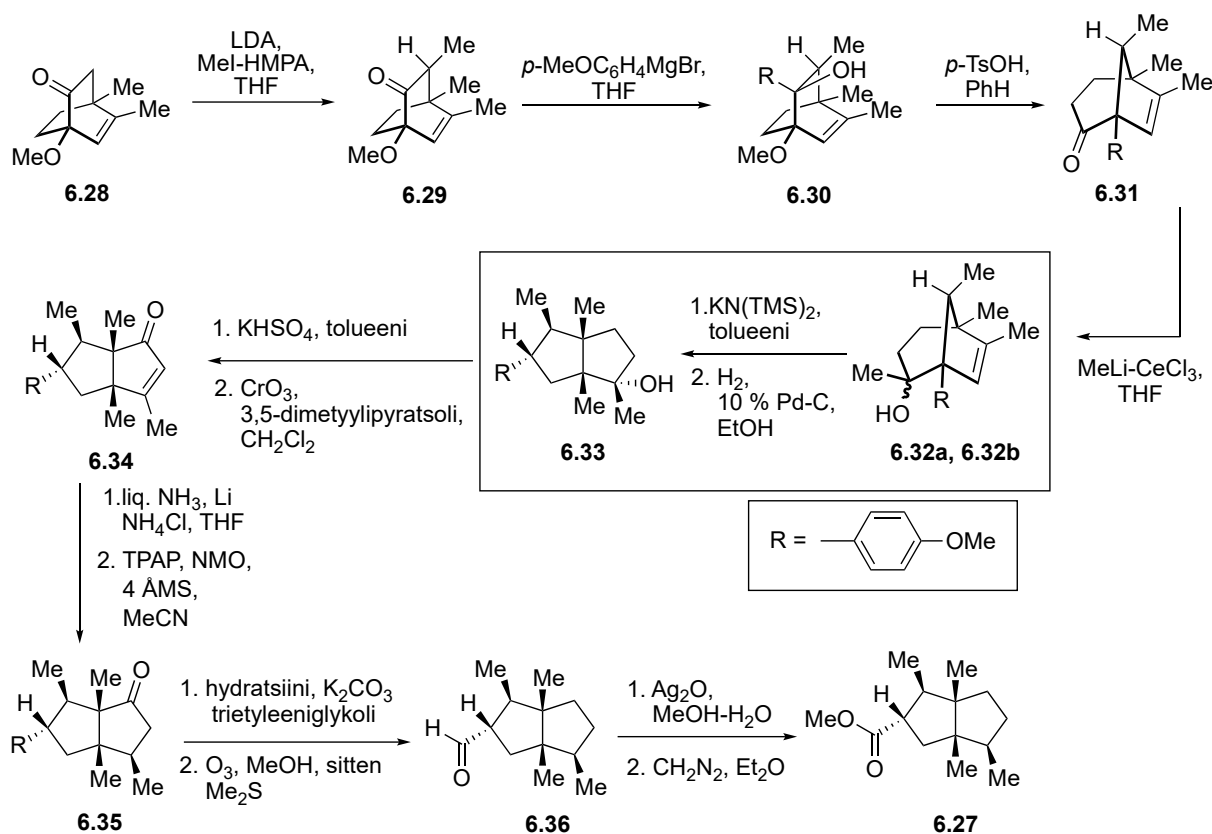
C2: Selektiivinen hydrogenointi

C1, C4, C8: Pinakoli- ja [1,3]-toisiintuminen

C5: Birch-pelkistys

Kuva 14. Sekin tutkimusryhmineen esittämän ptykhanolidin synteesin stereokemian muodostuminen.³⁵

Sekin ryhmän kehittämä synteesi on esitetty kaaviossa 18. Lähtöaine **6.28** sisälsi valmiiksi jo kaksi metyyliryhmää oikeissa asemissa. litiumdi-isopropyylimidikäsitteilyn (LDA) seurauksena muodostunut litiumenolaatti reagoi jodimetaanin kanssa, jonka tuloksena saatiin ketoni **6.29** stereoselektiivisesti. Tätä seurasi ketonin **6.29** käsittely *p*-metoksisfenyyylimagnesiumbromidilla, joka tuotti alkoholin **6.30** yhtenä isomeerina 94 %:n saannolla. Alkoholin **6.30** metoksibentseeni-sivuryhmä oli tärkeässä roolissa seuraavien toisiintumisien onnistumisessa. Pinakoli-tyyppisen toisiintumisen avulla saatiin ketoni **6.31**, jonka metylointi tuotti alkoholien **6.32a** ja **6.32b** diastereomeerien seoksen 80 %:n saannolla. Tätä seurasi stereoselektiivinen anioninen [1,3]-toisiintuminen sekä selektiivinen hydrogenointi, joiden seurauksena saatiin dikinaani **6.33** yhtenä isomeerinä. Dikinaanin **6.33**:n dehydraation jälkeen seurasi hapetus α, β -konjugoituneeksi ketoniksi **6.34**. Seuraavaksi Birch-pelkistys sekä hapetus tuottivat ketonin **6.35** 71 %:n saannolla muodostaen samalla neljännen stereokeskuksen. Ketonin **6.35**:n suhteellinen stereokemia määritettiin ytimen Overhauser-ilmioon perustuvalla spektroskopialla (NOESY), jonka perusteella neljä metyyliryhmää esiintyi *syn*-suhteessa toisiinsa. Seuraavaksi Wolff–Kishner-pelkistys, otsonointi sekä pelkistys tuottivat aldehydin **6.36** 47 %:n saannolla, jonka hapetus vastaavaksi karboksyylihapoksi sekä esteröinti metyyliesteriksi tuottivat lopputuotteen **6.27** 54 %:n saannolla.³⁵

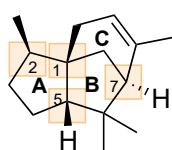


Kaavio 18. Sekin ja tutkimusryhmän esittämä pykahanolidin dikinaanirungon synteisi.³⁵

6.3 Sedreenin totaalisynteesi

Sedreeni on trisyklinen seskviterpeeni, joka sisältää dikinaanisyksikön ja neljä kvaternääristä stereokeskusta. Yhdisteen eristi ensimmäisen kerran Walter vuonna 1841. α - ja β -sedreeni on sen jälkeen pystytty eristämään *Juniperus thurifera*- ja *Juniperus cedrus*-puulajeista usean muun saman tyyppisen trisyklisen seskviterpeenin kanssa.⁴⁷

Sedreenin eristämisen jälkeen (1953) se on onnistuttu syntetisoimaan erilaisin strategioin. Vuonna 1998 Leen ryhmä⁴⁸ esitti α -sedreenin **6.37** totaalisynteesin, jossa hyödynnettiin domino *N*-atsiridiyliimiinin radikaalisyklisaatiota (kaavio 19). Reaktiosta stereoselektiivisyys oli seurausta ensimmäisen radikaalisyklisaation aikaansaamasta [3.2.1]bisyklisen rakenteen muodostumisesta. Ensimmäisessä syklisaatiossa butenyyliketju suosi vähemmän steerisesti estynyttä *ekso*-asemaa. C-1 ja C-2 välinen C–C sidos muodostettiin aivan synteessin lopussa, jolloin jo muodostetut **B** ja **C** renkaat ohjasivat C-1 hiilen stereokemiaa. Kuvassa 15 on esitetty tarkemmin α -sedreenin stereokemian muodostuminen Leen ryhmän kehittämässä synteessissä.



6.37

Kiraalisuuden avain:

Kiraalinen lähtöaine

Kiraalinen apuaine

Kiraalinen katalyytti

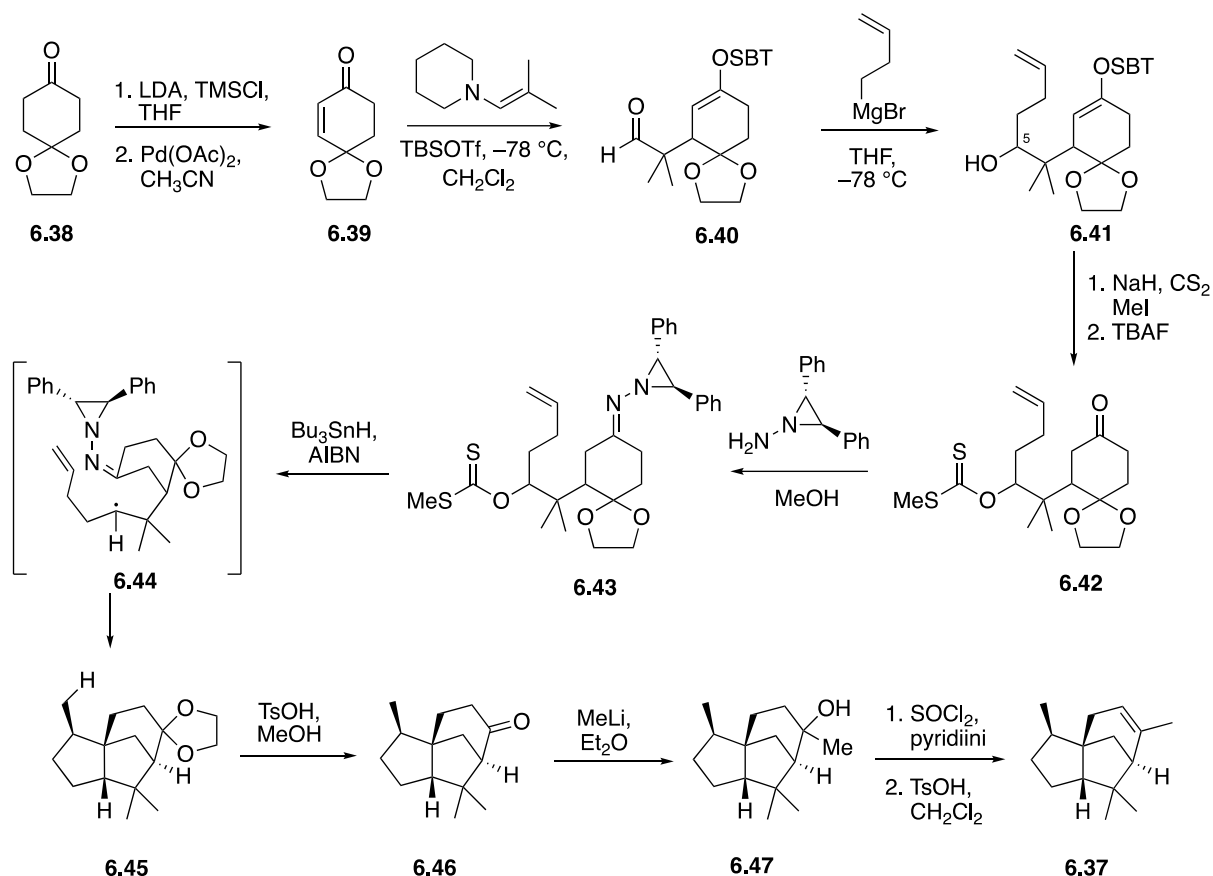
Diastereoselektiivinen reaktio

C1, C2 ja C5: Tandem radikaalisyklisaatio

C7: konjugaattiadditio ja radikaalisyklisaatio

Kuva 15. α -sedreenin stereokemian muodostuminen Leen ryhmän esittämässä synteesissä.⁴⁸

Leen tutkimusryhmineen kehittämä synteesi (kaavio 19) alkoi Saegusa-hapetuksella, jonka jälkeen enoni **6.39** suojattiin. Piperidiinienamiinin konjugaattiadditiolla saatiin väliaine **6.40**, joka reagoi edelleen butenyylimagnesiumbromidin kanssa muodostaen alkoholin **6.41** yhtenä diastereomeerinä 63 %:n saannolla. Seuraavaksi C-5 hiilen hydroksyyliiryhmä muutettiin radikaaliprekursoriksi, ksantaaniksi **6.42**, jonka jälkeen ketoni muutettiin *N*-atsiridiyliimiiniksi **6.43**. Kun prekursori oli valmiina, seurasi synteesin tärkein vaihe eli domino radikaalisyklisaatio, joka eteni siirtymätilan **6.44** kautta. Syklisaation seurauksena saatiin haluttu väliaine **6.45** 45 %:n saannolla. Kun α -sedreenin runko oli muodostettu, poistettiin asetaalisuojaus ja suoritettiin metylointi sekä dehydraatio. Lopulta isomerisaation avulla saatiin haluttu lopputuote, α -sedreeni **6.37**, 74 %:n saannolla.⁴⁸



Kaavio 19. Leen tutkimusryhmineen kehittämä α -sedreenin synteesi.⁴⁸

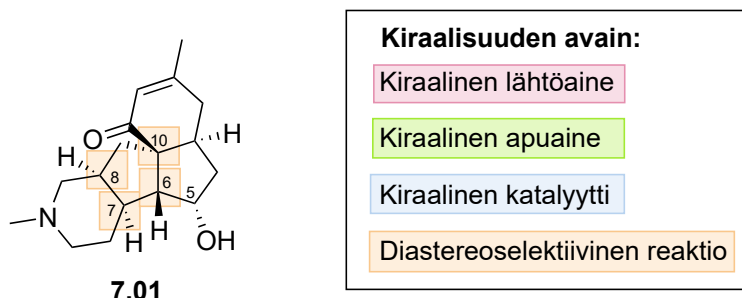
7 Useampirenkaisten dikinaaniluonnonaineiden synteesi

7.1 Magellaniinin totaalisynteesi

Lycopodium-alkaloideihin kuuluva (-)-magellaniini eristettiin ensimmäisen kerran *Lycopodium magellanicum*-liekokasvista vuonna 1976.⁴⁹ Magellaniini jakaa saman rakenteen panikulatiinin ja magellaninoniinin kanssa ainoan eron ollessa hapetusaste. Magellaniinin rakenne sisältää viisi stereokeskusta, joista kaksi on viisirenkaiden fuusiokohdassa. Ensimmäisen enantioselektiivisen totaalisynteesin yhdisteelle esitti Overman tutkimusryhmineen 1993.⁵⁰

Barriaultin ryhmä⁵¹ esitti vuonna 2017 (\pm)-magellaniinin **7.01** 11-vaiheisen totaalisynteesin (kaavio 21), jossa dikinaanirakenne muodostettiin Au(I)-katalysoimalla DDA-reaktiolla.⁵¹ Stereoisomerian kannalta synteesin tärkeitä vaiheita olivat Lemieux–Johnson-hapetus ja sitä seuraava aldolikondensaatio C-7 ja C-8 hiilten stereokeskusten muodostamiseksi, 1,4-additio

C-6 hiilen stereokeskuksen rakentamiseksi ja erityisesti Au(I)-katalysoima DDA-reaktio. C-5 hiilen stereokemiaa ei pystytty muodostamaan selektiivisesti, vaan jouduttiin hyödyntämään ylimääräistä Mitsunobu-reaktiota. Kuvassa 16 on esitetty (\pm)-magellaniinin stereokemian muodostumisen yhteenveto.



C5: radikaalinen hapettava dekarboksylaatio, huono selektiivisyys

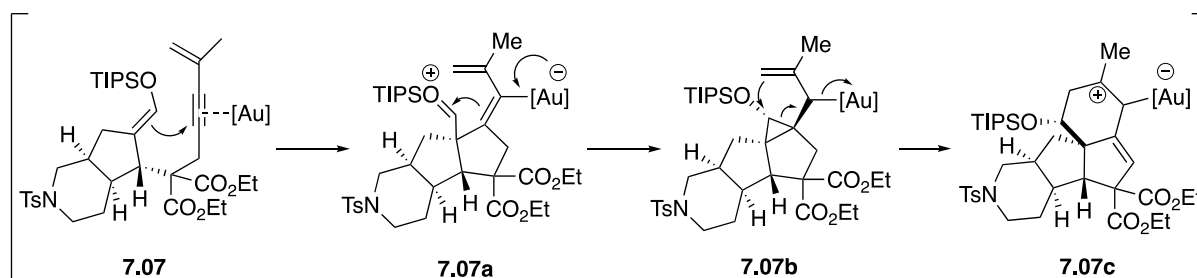
C6: Michael-additio

C7 ja C8: Lemieux–Johnson-hapetus ja aldolikondensaatio

C10: Au(I)-katalysoitu Dehydro-Diels–Alder-reaktio

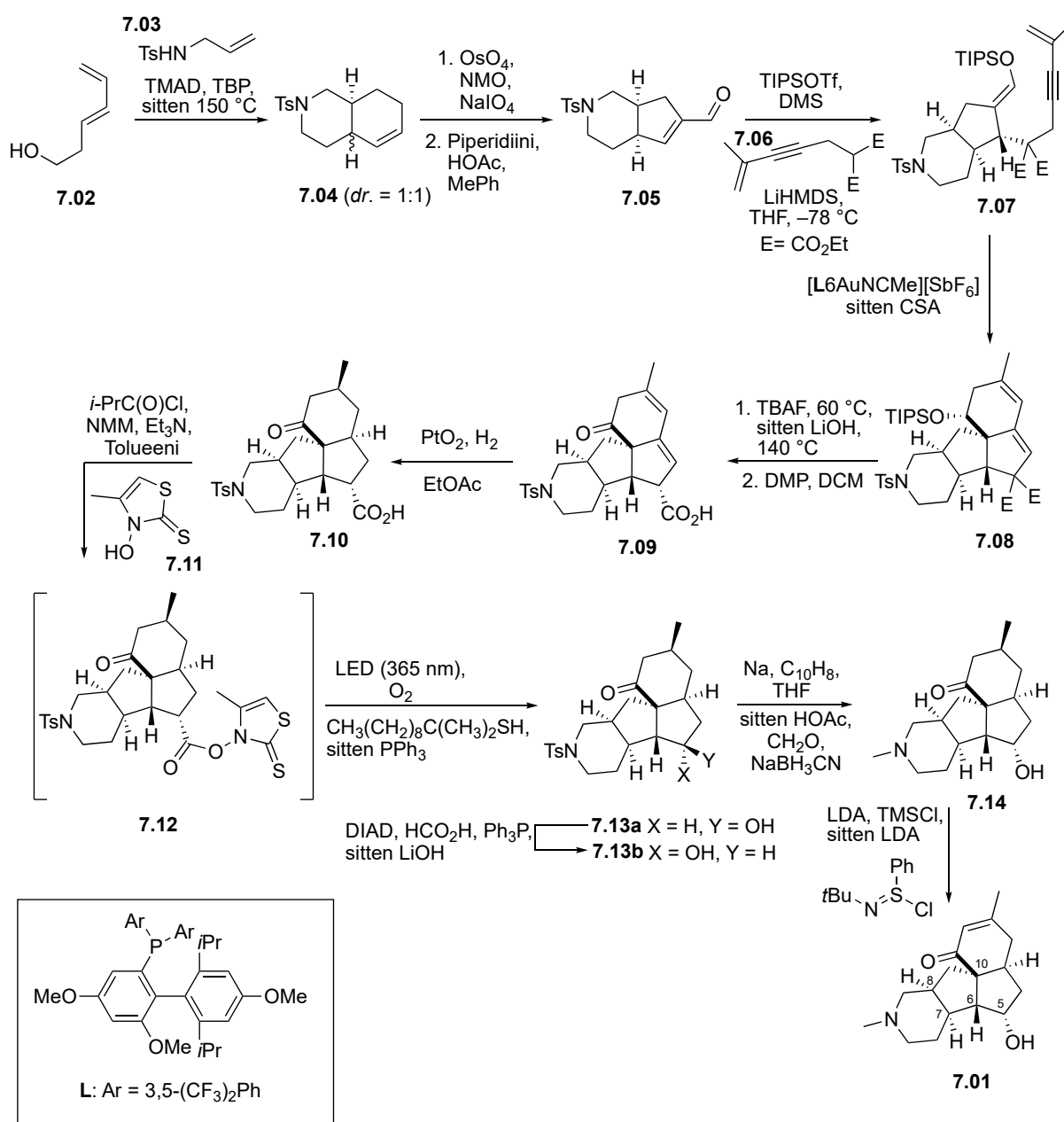
Kuva 16. (\pm)-magellaniinin stereokemian muodostuminen Barriaultin ryhmän esittämässä synteesissä.⁵¹

(\pm)-magellaniinin synteesi (kaavio 21) alkoi yhdisteiden **7.02** ja **7.03** välisellä yhden astian Diels–Alder-reaktiolla, jolloin saatiin bisyklinen yhdiste **7.04** 1:1 diastereomeerien seoksena 70 %:n saannolla. Kaksoissidoksen Lemieux–Johnson-hapetus ja sitä seuraava aldolikondensaatio johti aldehydin **7.05** muodostumiseen sisältäen kaksi lopputuotteen stereokeskuksista. Aldehydin **7.05** ja esterin **7.06** välinen 1,4-additio tuotti haluttua diastereomeeriä **7.07** 81 % saannolla. Tätä seurasi synteesin tärkein vaihe, Au(I)-katalysoima DDA-reaktio. Reaktio oli erittäin regio- ja diastereoselektiivinen (>95:5) ja tuotteena saatiin nelirenkainen yhdiste **7.08** 92 %:n saannolla. Kaaviossa 20 on tarkemmin esitetty syklisaation mekanismi.⁵¹



Kaavio 20. Au(I) katalysoiman DDA-reaktion mekanismi.⁵¹

Synteesi (kaavio 21) jatkuu karboksyylihapon **7.09** muodostumisella yhden astian desilylaation, saponifikaation ja dekarboksylaation sekä Dess–Martin-hapetuksen avulla. Adamin katalyytin katalysoimaa kaksoissidosten hydrogenaatiota seuraava karboksyyliyhdyntymän pelkistys hydroksyyliyhdyntymäksi tuotti hankaluuksia tutkimusryhmälle. Lopulta päädyttiin Bartonin ja Zardin kehittämään radikaaliseen hapettavaan dekarboksylaatioon, jonka avulla saatiin 1:1 diastereomeerien **7.13a** ja **7.13b** erottamaton seos 55 %:n saannolla. diastereomeeri **7.13a** muutettiin edelleen **7.13b**:ksi Mitsunobu-reaktiolla. Lopulta *N*-metyyliyhdyntymä liitettiin yhden astian detosylaation ja pelkistävän aminaation avulla, mitä seurasi hapetus Mukayama-suolan avulla, jolloin saatiin lopputuote (\pm)-magellaniini **7.01** 64 %:n saannolla.⁵¹

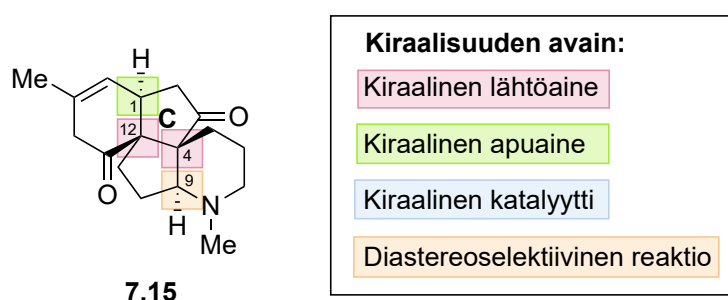


Kaavio 21. Barriaultin ja tutkimusryhmän kehittämä (\pm)-magellaniinin totaalisynteesi.⁵¹

7.2 Lykojaponikum C:n totaalisynteesi

Lykojaponikum C eristettiin vuonna 2012 *Lycopodium japonicum*-lajista yhdessä lykojaponikum A:n ja B:n kanssa. Sen on havaittu toimivan inhibiittorina lipopolysakkaridien indusoimille pro-inflammatorisille tekijöille.⁵² Vuonna 2013 Tu tutkimusryhmineen⁵³ esitti (–)-lykojaponikum C:n ensimmäisen enantioselektiivisen totaalisynteesin, jossa hyödynnettiin kuparin indusoimaa intramolekulaarista karbeeniadditiota ja syklisaatiota sekä Tsuji–Trost-allylaatiota. Sittemmin luonnonaineelle on löydetty muitakin synteesireittejä.

Vuonna 2017 Yangin ryhmä⁵⁴ esitti (±)-lykojaponikum C:n **7.15** formaalin totaalisynteesin, jossa avainroolissa oli kaksi stereokeskusta sisältävän dikinaanirungon muodostaminen Rh-katalysoidulla [3+2]-sykloadditiolla. Stereokemian kannalta tärkeitä reaktioita olivat myös amiinirenkaan muodostaminen Staudingerin pelkistävällä aminaatiolla sekä γ -OH:n ohjaama 1,4-additio. Kuvassa 17 on esitetty yhteenvetona lykojaponikum C:n stereokemian muodostuminen.



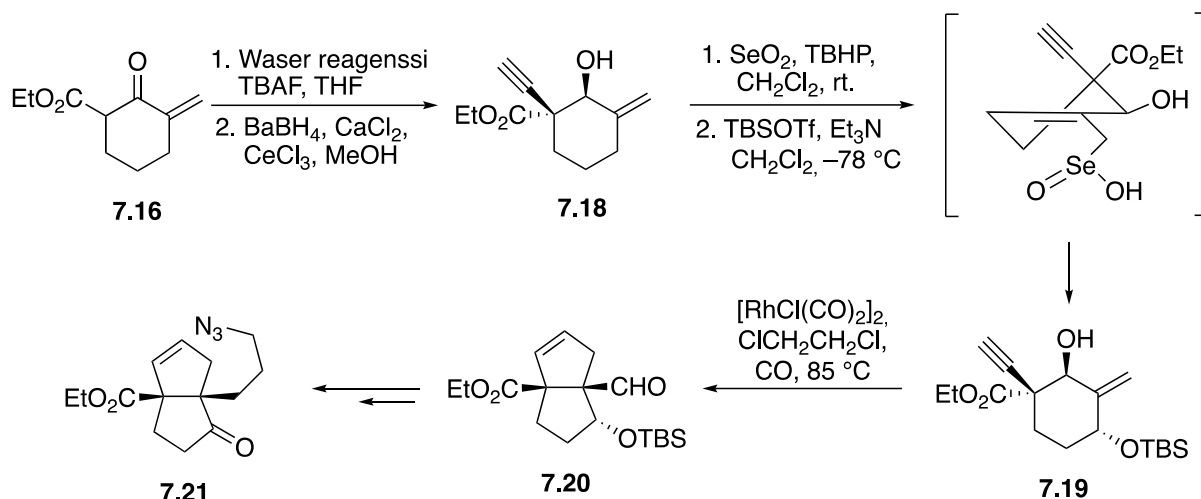
C1: 1,4-additio

C4 ja C12: Rh-katalysoitu [3+2]-sykloadditio

C9: Staudingerin pelkistävä aminaatio

Kuva 17. (±)-lykojaponikum C:n stereokemian muodostuminen Yangin ryhmän esittämässä synteesissä.⁵⁴

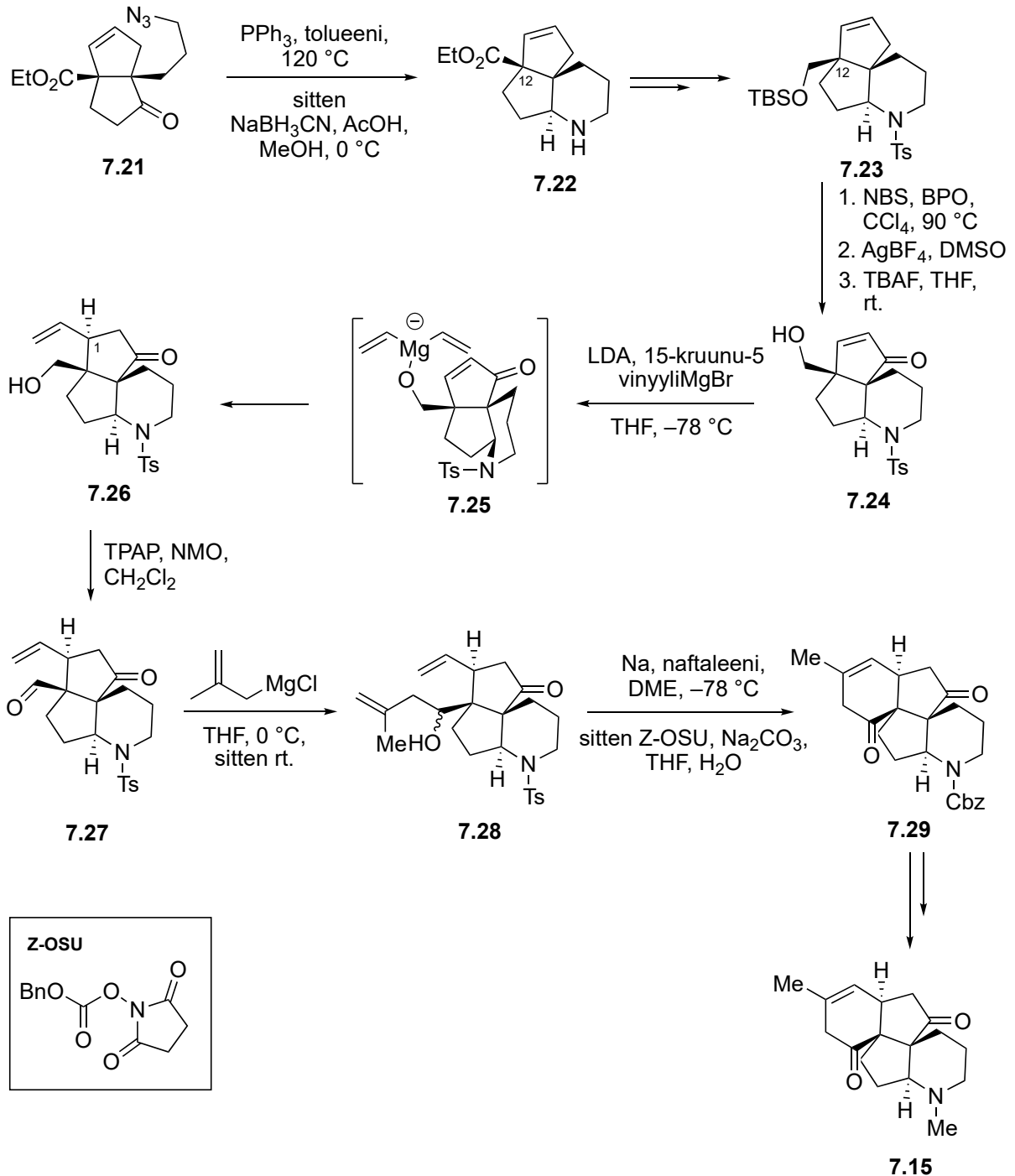
Synteesi (kaavio 22) alkoi ennyynin **7.19** valmistamisella. Välituotteen **7.18** stereokeskukset muodostettiin Waser-alkynyylaatiolla ja Luche-pelkistyksellä. Tätä seurasi Riley-hapetus ja OH-ryhmän suojaus, jotka tuottivat ennyynin **7.19**. Seuraavaksi Rh-katalysoimalla [3+2]-sykloadditiolla muodostettiin onnistuneesti dikinaanirunko **7.20** yhtenä diastereomeerinä 88 %:n saannolla. Yhdiste **7.21** puolestaan muodostettiin usean välivaiheen kautta.⁵⁴



Kaavio 22. Dikinaanirungon muodostaminen [3+2]-sykloadditiolla Yangin ryhmän esittämässä synteesissä.⁵⁴

Synteesi jatkui (kaavio 23) sykloheksaanirenkaiden muodostamisella. Ensimmäisenä muodostettiin piperidiinirengas Staudingerin pelkistävällä aminaatiolla: Atsidi **7.21** pelkistettiin PPh_3 :lla, jonka tuloksena muodostunut imiinifosforaani reagoi edelleen C-9 hiilen ketonin kanssa. Lopulta pelkistys NaBH_3CN :llä tuotti amiinin **7.22** yhtenä diastereomeerinä. Pelkistyksen diastereoselektiivisyys oli luultavasti seurausta hydridin hyökkäyksestä vähemmän steerisesti estyneeltä puolelta. Karbonyyliryhmän liittäminen usean välivaiheen kautta muodostettuun välituotteeseen **7.23** tuotti tutkimusryhmälle haasteita. Lopulta siinä onnistuttiin pelkistämällä C-12 hiilen esteri suojatuksi alkoholiksi, jonka jälkeen Thomsonin yhden astian bromaus-Kornblum-hapetuksen yhdistelmällä aikaansaatiin ketoni ja lopulta välituote **7.24**.⁵⁴

Välituotteen **7.27** stereoselektiivinen synteesi sisälsi myös omat haasteensa. Erityisesti kaksi kvaternääristä stereokeskusta sisältävän C renkaan steerinen este tuotti hankaluuksia samoin kuin välituotteen **7.26** C-1 hiilen steerisesti ahdas stereokeskus. Whiten ryhmän kehittämä γ -OH:n ohjaama 1,4-additio sai aikaan välituotteen **7.26** 60 %:n saannolla. C-1 hiilen stereokemian muodostumiseen vaikutti todennäköisesti reaktiivisen kvaternäärisen ate-kompleksin **7.25** muodostuminen, joka kuljetti vinyyliryhmän C-1 hiileen. Lopullinen aldehydi **7.27** muodostettiin Ley-hapetuksella 77 %:n saannolla. Kun kaikki stereokeskukset olivat paikallaan, rakennettiin viimeinen sykloheksanonirengas renkaansulkumetateesillä, jonka jälkeen (\pm)-lykojaponikum C:n **7.15** runko oli valmis.⁵⁴



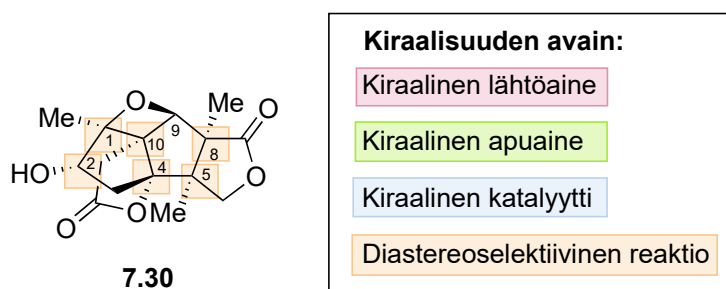
Kaavio 23. Yangin tutkimusryhmineen esittämän (\pm)-lykojaponikum C:n totaalisynteesin loppuosa.⁵⁴

7.3 Merrilaktoni A:n totaalisynteesi

Merrilaktoni A **7.30** on neutrooppinen seskviterpeeni, jonka eristi ensimmäisen kerran Fukuyaman ryhmä vuonna 2000 *Illicium merrilianium*-perrikarpista. Yhdisteen dikinaanirunko sisältää yhteensä seitsemän stereokeskusta, joista viisi on kvaternääristä. Lisäksi

dikinaanirunkoon on fuusioitunut kaksi γ -laktonirengasta sekä oksetaanirengas.⁵⁵ Muun muassa Mehtan ryhmä on innostunut kehittämään merrilaktoni A:lle totaalisynteesin.⁵⁶

Greaney'n ryhmä⁵⁷ esitti vuonna 2012 uuden merrilaktoni A:n **7.30** formaalin synteesin, jossa hyödynnettiin konjugaattiaddition ja aldolisyklisaation dominoreaktiota (kaavio 20). Aiemmin vuonna 2010 tutkimusryhmä esitti merrilaktoni A:n synteesin, jossa avainasemassa oli pelkistävä epoksidi-syklisaatio.⁵⁷ Uudemman synteesin stereokemian kannalta tärkeä vaihe oli syanidi-konjugaattiadditiosta ja aldolisyklisaatiosta koostuva dominoreaktio, jolla muodostettiin dikinaanirungon liitoskohdan stereokeskukset. Dikloorieteenin [2+2]-fotosykloadditiolla muodostettiin C-5 ja C-8 metyyli ryhmien stereokeskukset. Loput stereokeskuksista muodostettiin Mehtan ryhmään kehittämän synteesin (kaavio 21) mukaisesti stereoselektiivisen epoksidoinnin ja homo-Payne-toisiintumisen avulla.⁵⁷ Kuvassa 18 on esitetty yhteenvedon merrilaktoni A:n stereokemian muodostuminen.



C1, C2 ja C9: Stereoselektiivinen epoksidointi ja homo-Payne-toisiintuminen

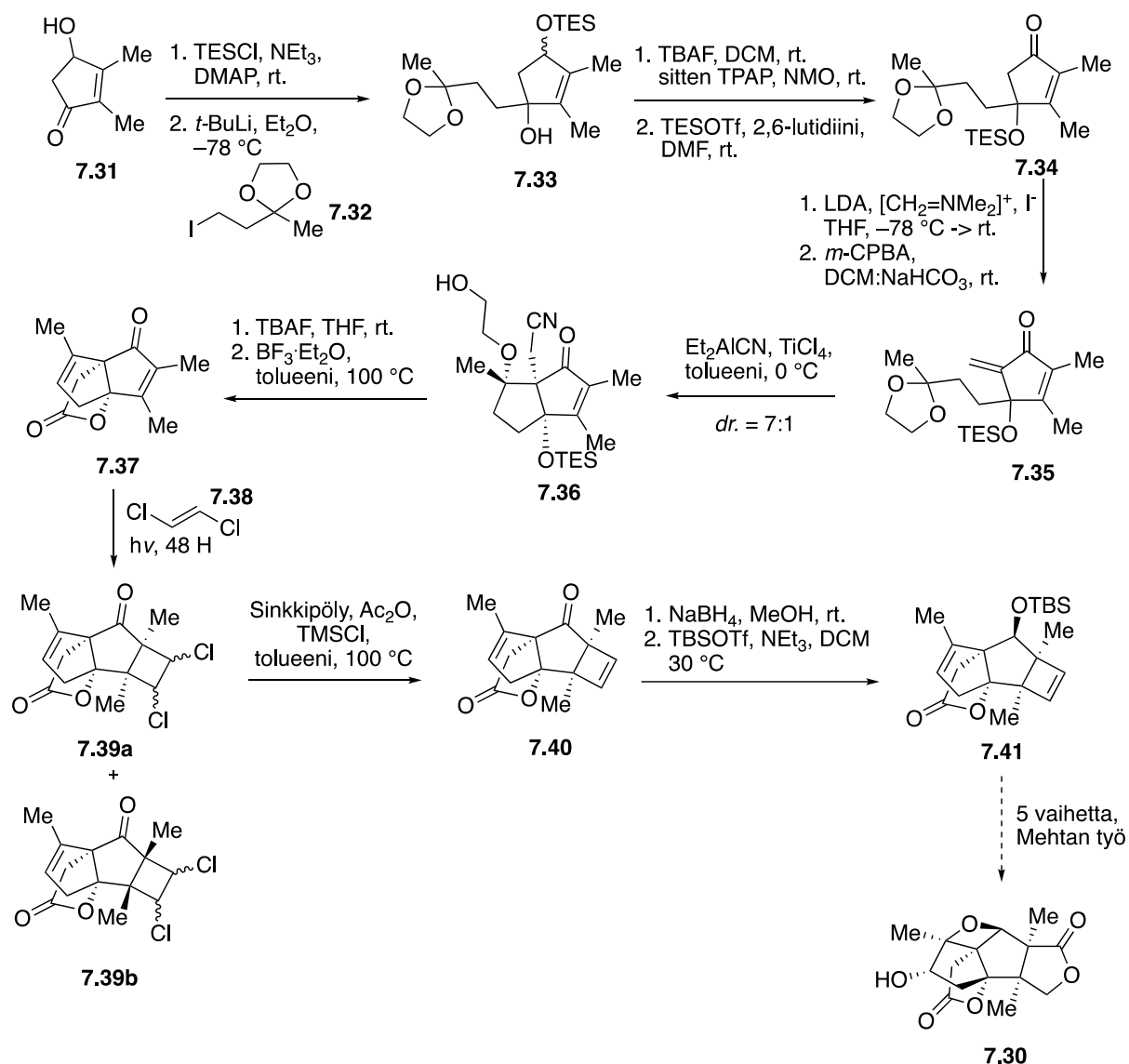
C4 ja C10: Domino-syanidi-konjugaattiadditio-aldolisyklisaatio

C5 ja C8: [2+2]-fotosykloadditio

Kuva 18. Merrilaktoni A:n stereokemian muodostuminen Greaney'n ryhmän esittämässä synteesissä.⁵⁷

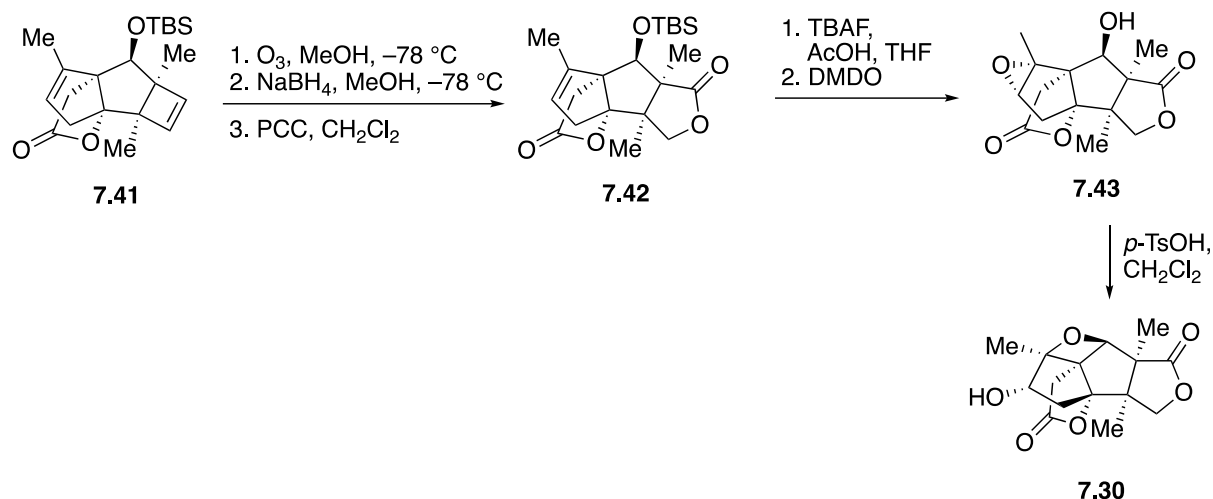
Merrilaktoni A:n synteesi (kaavio 24) alkoi iodidista **7.32** valmistetun organolitiumyhdisteen additiolla, jolloin saatiin tertiäärinen alkoholi **7.33**. Tarvittavien suojausten ja hapetuksen jälkeen välituote **7.34** metyloitiin käyttäen Eschenmoser-reagenssia sekä *m*-CPBA:a, jolloin saatiin ketoni **7.35** 65 %:n saannolla. Tätä seurasi synteesin tärkein vaihe eli syanidi-konjugaattiadditiosta ja aldolisyklisaatiosta koostuva dominoreaktio, joka tuotti haluttua dikinaanin diastereomeeria **7.36** 7:1 suhteella 70 %:n yhteissaannolla. Seuraavaksi muodostettiin merrilaktoni A:n oksotrikinaanirunko **7.37** $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$:n avulla 100 °C:ssa. Dikloorieteenin **7.38** ja alkeenin **7.37** [2+2]-fotosykloaddition seurauksena muodostui syklobutaanin diastereomeerien seos **7.39a** ja **7.39b** (2:1). Seuraavaksi sinkkipolykäsittelyllä

7.39a:sta lohkaistiin HCl ja toinen C–Cl-sidos pelkistyi, jonka jälkeen muodostunut ketoni **7.40** pelkistettiin stereoselektiivisesti vastaavaksi alkoholiksi. Lopulta alkoholi suojattiin *tert*-butyylidimetyysilyylitrifluorimetaanisulfonaatilla (TBSOTf), jolloin saatiin Greanyn ryhmän kehittämän synteesin lopputuote **7.41** 66 %:n saannolla.⁵⁷



Kaavio 24. Greanyn tutkimusryhmineen esittämä merrilaktone A:n synteesi.⁵⁷

Synteesin loppu noudatti Mehtan ja Singin kehittämää merrilaktone A:n synteesin loppuosaa (kaavio 25), jossa muodostettiin γ -laktone- sekä oksetaanirengas. Otsonolyysin, *in situ*-pelkistykseen sekä pyridiinikloroformaatti (PCC)-hapetuksen avulla valmistettiin laktone **7.42**, jonka kaksoissidos epoksidoitiin stereoselektiivisesti, jolloin saatiin välituote **7.43**. Tätä seurasi synteesin viimeinen vaihe, homo-Payne-toisiintuminen, jonka seurauksena saatiin synteesin lopputuote, merrilaktone A **7.30**.⁵⁶

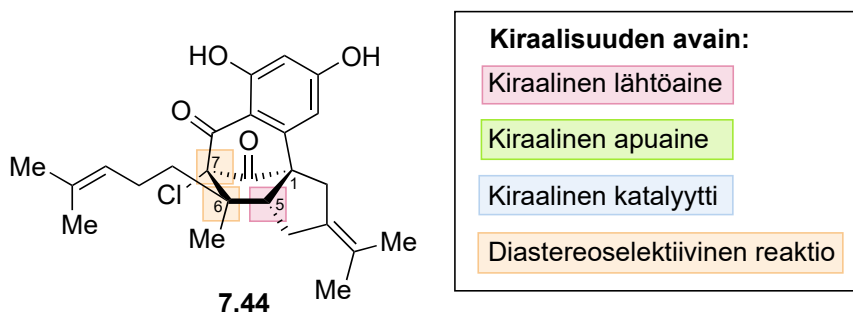


Kaavio 25. Mehtan ja Singhin merrilaktone A:n synteesin loppuosa.⁵⁶

7.4 Merokloriini A:n totaalisynteesi

Merokloriini A on kloorattu meroterpenoidi, joka kuuluu merellisen bakteerin *Streptomyces sp.*-lajikkeeseen. Fenical ja Moore tutkimusryhmineen⁵⁸ eristivät sen ensimmäisen kerran meren sedimentistä Kalifornian lähetyviltä vuonna 2012. Merokloriini A:lla on uudentyyppinen tetrasyklinen rakenne, jonka keskiössä on neljä stereokeskusta sisältävä bisyklo[3.3.0]oktaani. Lisäksi rakenteessa on resorsinolifragmentti ja kloorisubstituentti.

Vuonna 2018 Carreiran ryhmä⁵⁹ esitti (–)-merokloriini A:n **7.44** ensimmäisen asymmetrisen totaalisynteesin (kaaviot 26–27). Synteesin pohjana oli enantiospesifinen Au(I)-katalysoima 1,3-migraation, Nazarov-reaktion ja aldolireaktion yhdistävä dominoreaktio, jolla muodostettiin dikinaanirunko. (–)-Merokloriini A:n stereokemian kannalta oleellisia vaiheita olivat Au(I)-katalysoima Nazarov- ja aldolisyklisaatio, joissa hyödynnettiin kiraalista lähtöainetta, syanokupraattiadditio sekä pelkistävä toisiintuminen. Kuvassa 19 on esitetty (–)-merokloriini A:n stereokeskusten muodostuminen.



C1: Au(I)-katalysoima aldolisyklisaatio

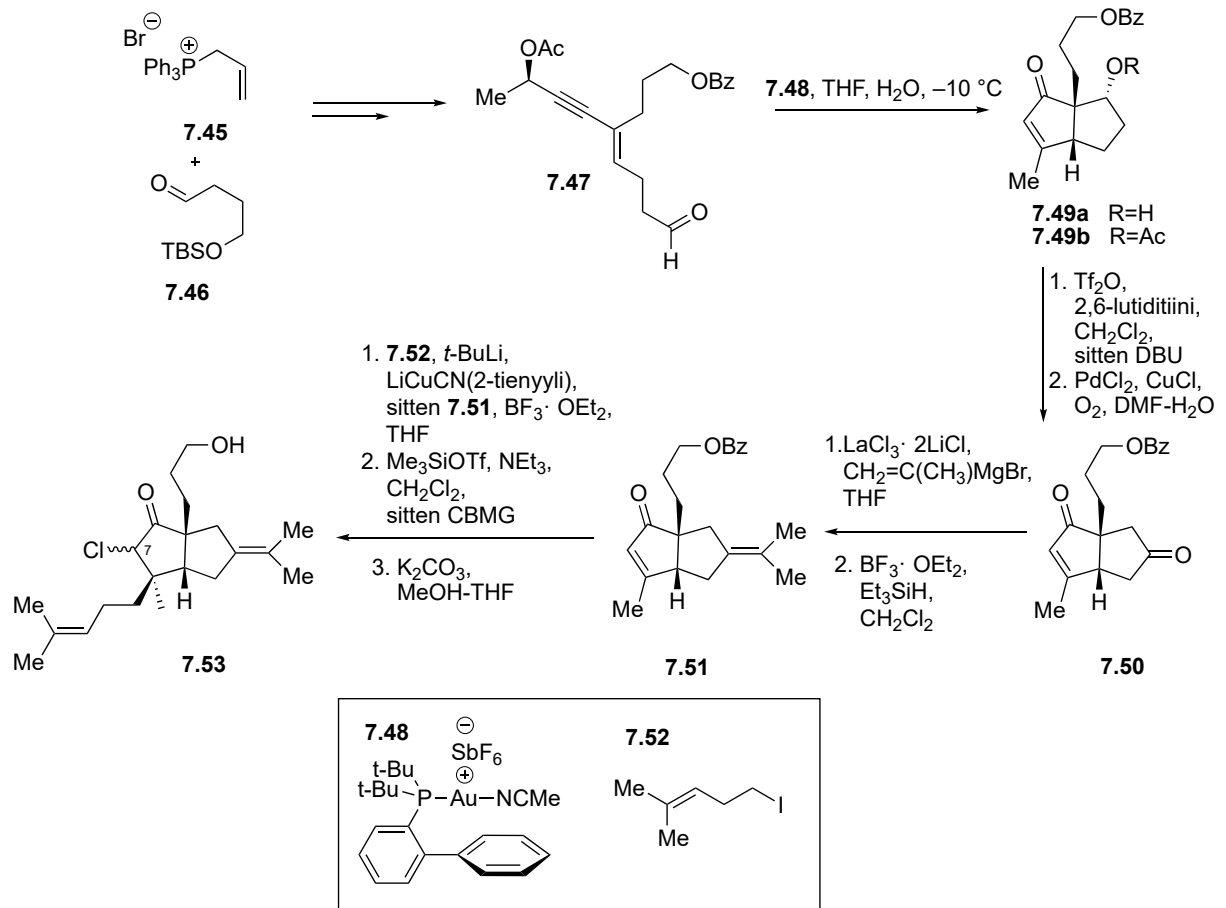
C6: Syanokupraattiadditio

C5: Nazarov-syklisaatio

C7: pelkistävä toisiintuminen

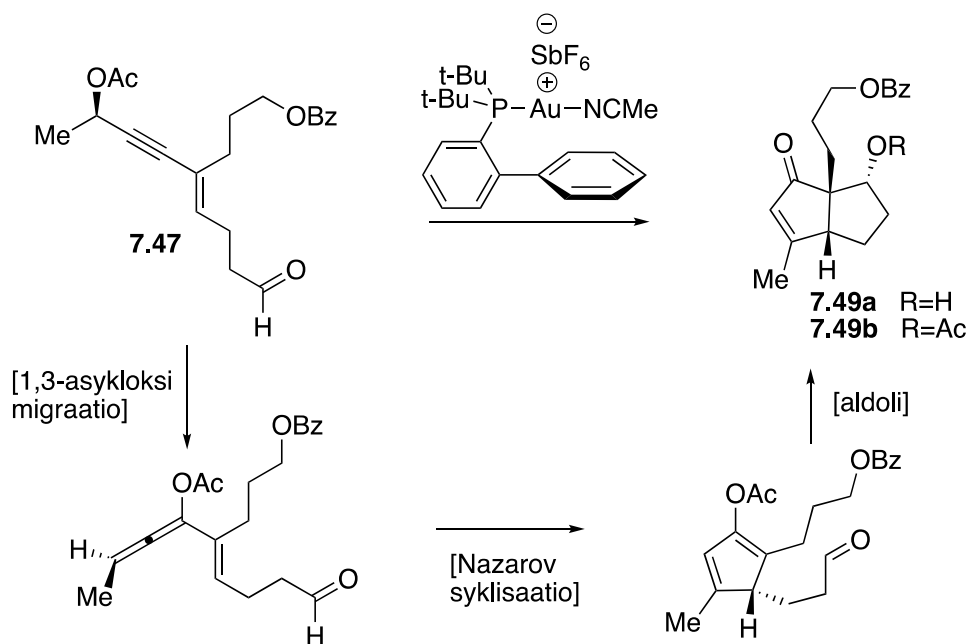
Kuva 19. Merokloriini A:n stereokemian muodostuminen Carreiran ryhmän esittämässä
totaalisynteessissä.⁵⁹

Synteesi (kaavio 26) alkoi asyklisen prekursorin **7.47** valmistamisella kiraalisesta lähtöaineesta usean reaktion avulla. Seuraavaksi Echavarrenin katalyytti katalysoi dominoreaktiota, joka koostui 1,3-migraatiosta, Nazarov-reaktiosta ja aldolisyklisaatiosta. Tällä avainreaktiolla muodostettiin dikinaanirunko. Reaktiossa muodostui enonia **7.49a** (73 %) ja vastaavaa asetaattia **7.49b** (11 %). Lähtöaineen stereokemia säilyi reaktiossa erinomaisesti ja enonia **7.49a** saatiin 97 %:n enantioylimäärällä. Kun runko oli valmiina, sekundäärinen alkoholi eliminoitiin, jonka jälkeen regioselektiivisen Tsuji–Wacker-hapetuksen avulla tuotettiin diketoni **7.50**. Seuraavaksi lantaaniavusteisella Grignard-additiolla ja pelkistyksellä saatiin enoni **7.51**, jota seurasi kolmannen stereokeskuksen muodostaminen enonin **7.51**:n ja Lipshutzin syanokupraatin välisellä additiolla. Dikinaanirungon kuperuus johti kupraatin liittymiseen *ekso*-puolelta. Kloorauksen jälkeen ketoni **7.53** eristettiin C-7 hiilen diastereomeerien seoksena (*dr.* 3:1).⁵⁹



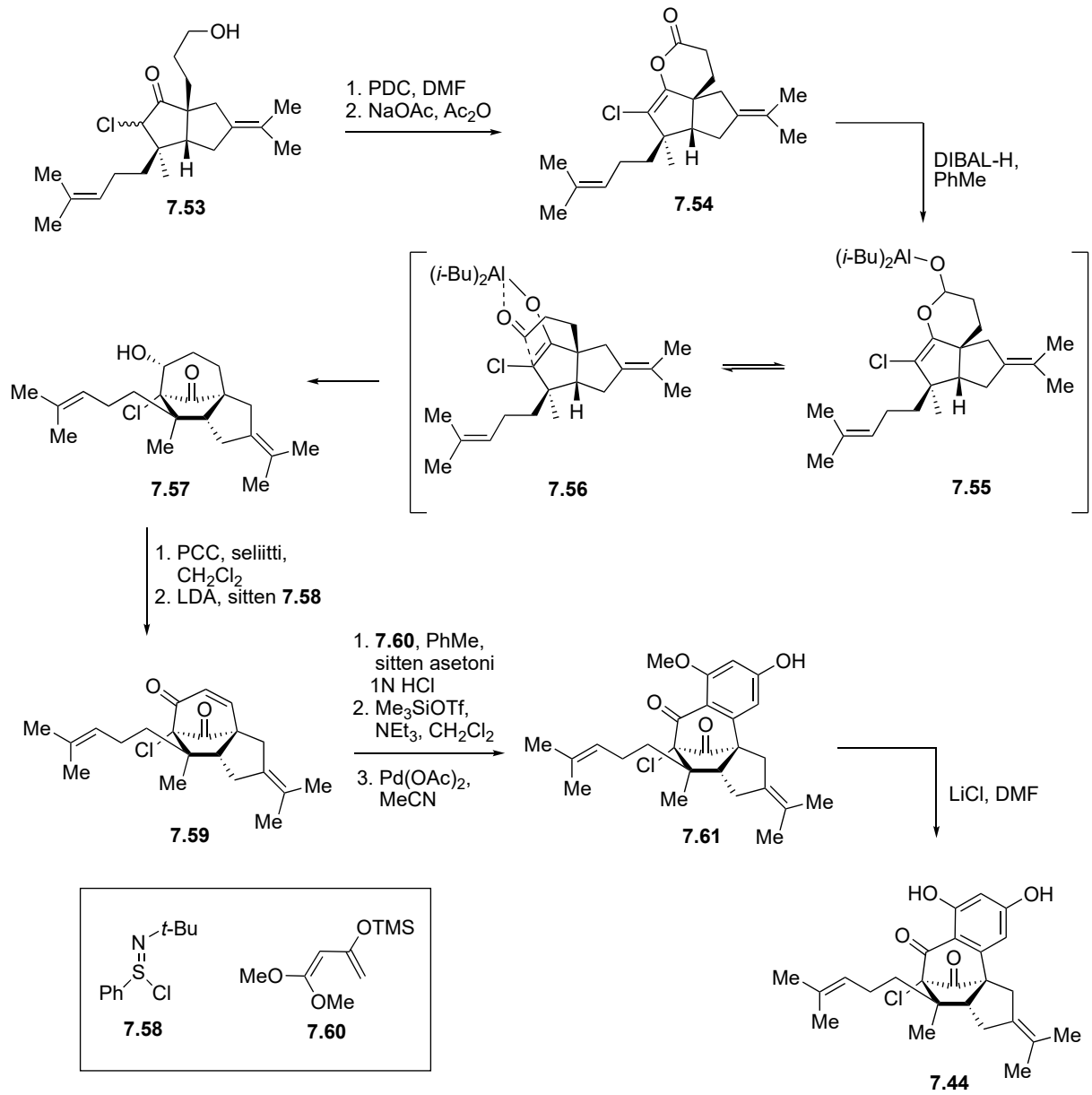
Kaavio 26. Dikinaanirungon muodostus Carreiran ryhmän totaalisynteesissä.⁵⁹

Kaaviossa 27 esitetään tarkemmin dikinaanirungon muodostuminen ja stereokemian säilyminen synteesin kannalta keskeisessä dominoreaktiossa. Tutkimusryhmä havaitsi Au(I)-katalyytin olevan tarpeeksi Lewis-hapan intramolekulaarisen aldolisyklisaation aikaansaamiseksi. Syklisaatio perustui Fensterbankin ja Malacrian aiemmin julkaisemaan Au(I)-katalysoimaan syklisaatiokaskadiin.⁵⁹



Kaavio 27. Synteesin avainvaihe, 1,3-migraation, Nazarov-reaktion ja aldolireaktion yhdistävä dominoreaktio.⁵⁹

Rungon muodostamisen jälkeen alkoholi **7.53** hapetettiin karboksyylihapoksi, jonka jälkeen NaOAc-käsittely tuotti enolilaktonin **7.54** 68 %:n saannolla. Seuraavaksi diiodidibutyylialumiinihydridin (DIBAL-H) aikaansaaman intramolekulaarisen pelkistävän toisiintumisen ansiosta muodostui trisyklinen ketoli **7.57** yhtenä diastereomeerinä 85 %:n saannolla. Enolin pelkistyminen sai todennäköisesti aikaan välituotteen **7.55**, jonka happiatomit koordinoituivat alumiinin kanssa tuottaen tuolikonformaatiota muistuttavan siirtymätilan **7.56**. Siirtymätilan purkautuminen johti trisyklisen välituotteen **7.57** stereoselektiiviseen muodostumiseen. Resorsinoli-yksikkö liitettiin rakenteeseen Diels–Alder-sykloaddition ja aromatisaation avulla. Lopulta välituotetta **7.61** kuumennettiin LiCl:n läsnäollessa, jolloin saatiin lopputuote, merokloriini A **7.44**, 70 %:n saannolla.⁵⁹ Edellä mainitut vaiheet ovat esitetty kaaviossa 24.



Kaavio 28. Carreiran ryhmän kehittämän merokloriini A:n synteesin loppuosa.⁵⁹

8 Yhteenveto

Luonnonaineet eli elävistä organismeista kuten kasveista ja eläimistä eristetyt yhdisteet pitävät sisällään useita erilaisia yhdisteluokkia. Polykinaaneihin kuuluvia kahdesta viisirenkaasta koostuvia dikinaaneja löytyy monen tällaisen luonnonaineen rungosta. Dikinaaniyhdisteet vaihtelevat hyvin yksinkertaisista rakenteista kuten kloriolin A:sta, hyvinkin monimutkaisiin funktionalisoiituihin rakenteisiin kuten merokloriini A:an. Kemistit ovat myös havainneet dikinaanirungon toimivan hyödyllisenä välituotteena ja rakennuspalikkana osana syklisten ei-dikinaaniluonnonaineiden synteesejä. Dikinaanin rengasrakenteen muokkaaminen (pienentäminen, funktionalisointi, toisiintuminen) on suhteellisen tunnettua ja sen ympärille on helppo rakentaa yhä monimutkaisempia hiilirakenteita.

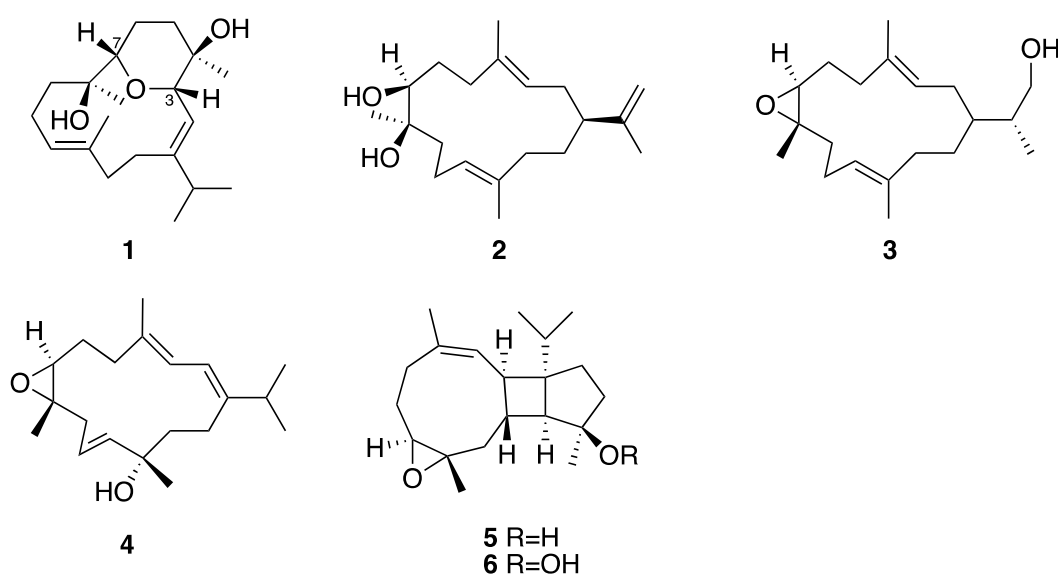
Aikanaan 1980-luvulla L. A. Paquette oli dikinaanitutkimuksen uranuurtaja kirjoittamalla monipuolisia kokoelmateoksia aiheesta ja siten innostamalla tulevia kemistejä perehtymään aiheeseen. Suuren esiintyvyydensä ansiosta, dikinaanit ovat vakiinnuttaneet paikkansa orgaanisen synteetikemian tutkimuskentän kohteina. Dikinaanien valmistamiseksi on kehitetty useita erilaisia intra- ja intermolekulaarisia reaktioita, jotka pyrkivät tuottamaan dikinaanirungon mahdollisimman tehokkaasti ja stereoselektiivisesti. Tyypillisimpiä reaktioita ovat annulaariset intermolekulaariset reaktiot tai sykloadditiot, syklo-oktaanien transannulaariset reaktiot sekä renkaiden toisiintumiset.

Kiinnostus dikinaaniluonnonainesynteesejä kohtaan ei ole tulevaisuudessa ainakaan laskemassa. Kiinnostusta lisäävät yhdisteiden ainutlaatuiset rakenteet sekä laajat käyttömahdollisuudet. Kemistit kilpailevat synteetikemian herruudesta etsiessään yhä taloudellisempia ja tehokkaampia synteetireittejä yhä monimutkaisemmille molekyyyleille. Monet ottavat mallia luonnonaineiden kuten terpeenien ja terpenoidien jo tunnetuista biosynteeseistä ja toiset yrittävät kehittää uniikkeja ja mahdollisimman lyhyitä totaalisynteesejä niin sanotusti päihittääkseen luonnon.

KOKEELLINEN OSA

1 Johdanto

Etelä-Kiinan meren pehmeästä korallilajista, *Sinularia humilisista* eristettiin vuonna 2021 kuusi uutta diterpeeniä, humilisiinit A–F (1–6) (Kuva 1). Humilisiiniperheen yhdisteiden harvinaiset hiilirunkojen rakenteet ovat todiste ympäristön vaikutuksesta merellisten luonnonaineiden monimuotoisuuteen. Humilisiini A on ensimmäinen sembranoidi, jolla on havaittu eetterisidos C-3 ja C-7 hiilien välillä. Humilisiini E:llä ja F:llä puolestaan on diterpenoideille harvinainen tetradekahydrosyklopenta[3',4']syklobuta[1',2':4,5]-syklonona-[1,2-b]oksireeni-rengassysteemi.⁶⁰



Kuva 1. Humilisiinit A–F (1–6).⁶⁰

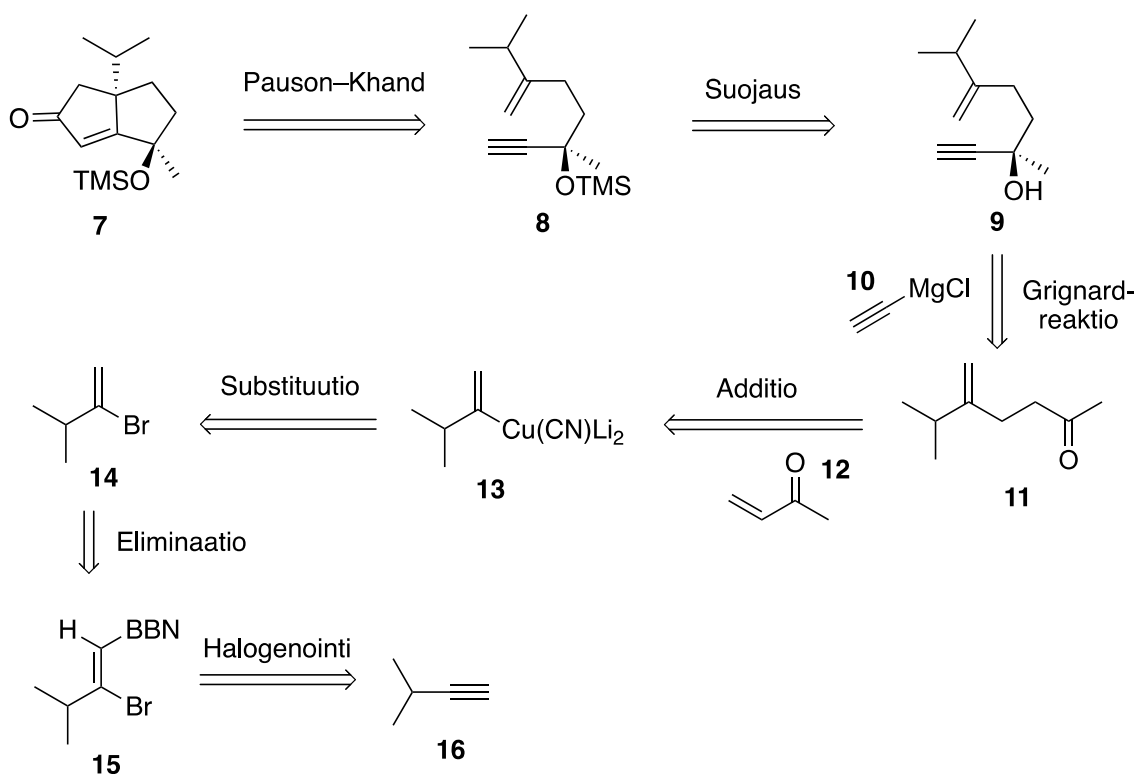
Li ja Guo tutkimusryhmineen⁶⁰ määrittivät humilisiiniperheen yhdisteiden rakenteet ja absoluuttiset konfiguraatiot laajoilla spektroskopisilla mittauksilla, kemiallisilla reaktioilla sekä kvanttikemiallisilla laskelmilla. He käyttivät esimerkiksi kvanttimekaanista ydinmagneettista resonanssia (QM-NMR) sekä aikariippuvaista tiheysfunktionaaliteoria-elektronista sirkulaarista dikroismia (TDDFT-ECD). Lisäksi he arvioivat yhdisteiden biologisia aktiivisuuksia. Humilisiini F:llä havaittiin tulehdusta estäviä ominaisuuksia, vaikkakin toiminnallisuuden mekanismia ei vielä tunneta.

Koska humilisiiniperheen molekyylit on eristetty varsin hiljattain, molekyylien syntetisoimiseksi ei ole vielä kehitetty synteesistrategioita. Humilisiini E:n mielenkiintoinen erikokoisista fuusioituneista renkaista koostuva rakenne on kuitenkin herättänyt kiinnostusta tutkijoissa kehittämään sille totaalisynteesireitin. Haasteena rakenteessa on erityisesti neli- ja

viisirenkaan liitoskohdan substituenttien stereokemia, sekä hyvin jäykän yhdeksänrenkaan rakentaminen sivuryhmineen. Tämän *pro gradun* -tutkielman kokeellisen osan tarkoituksena on valmistaa dikinaanirunko, jota voidaan mahdollisesti hyödyntää humilisiini E:n totaalisynteesissä yhtenä välituotteena.

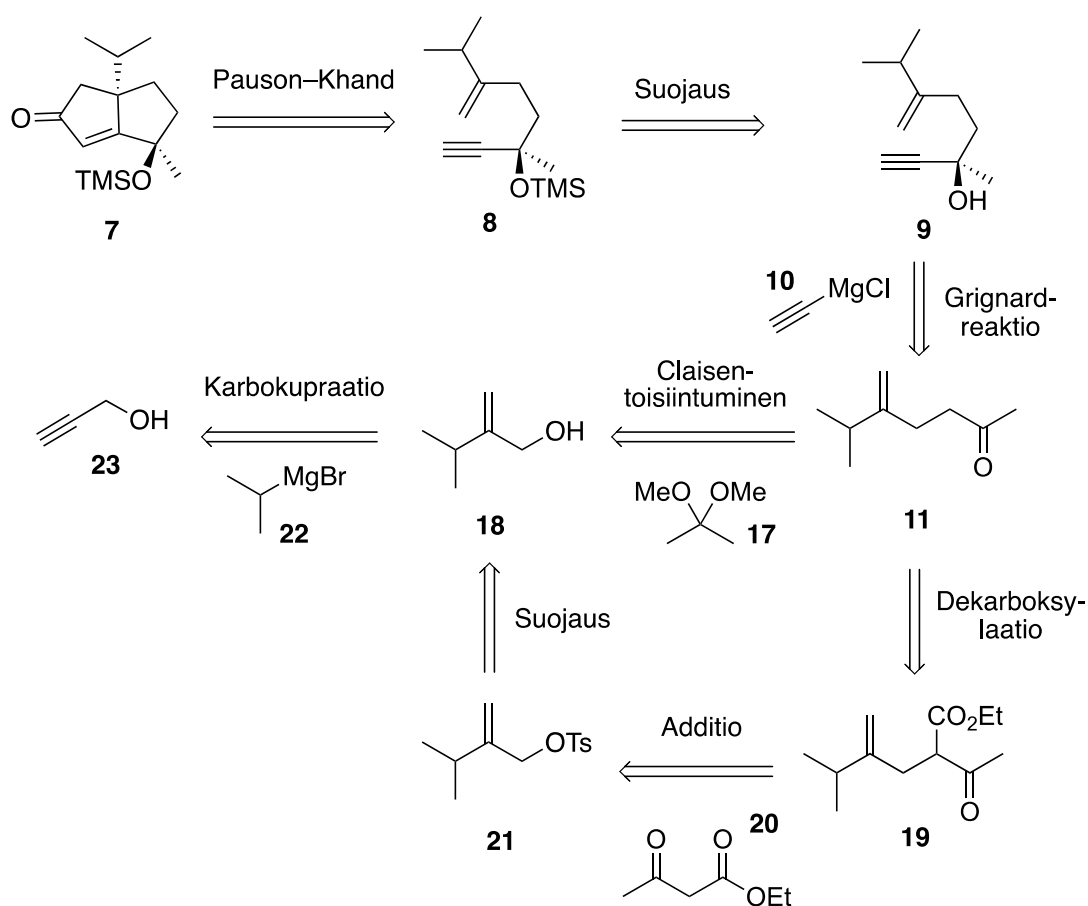
2 Työn suunnitelma

Dikinaanin **7** valmistamiseksi hahmoteltiin useampia erilaisia synteesireittejä. Alkuperäisen suunnitelman (kaavio 1) mukaan dikinaanirunko muodostettaisiin Pauson–Khand-reaktiolla suojatusta tertiäärisestä alkoholista **8**. Tertiäärinen alkoholi aikaansaataisiin puolestaan vastaavasta ketonista **11** Grignard-reaktiolla. Ketonin **11** valmistamiseksi pohdittiin erilaisia vaihtoehtoja, joista päädyttiin additioon kupraatin **13** ja 3-buten-2-onin **12** välillä. Kupraatti valmistettaisiin vastaavasta haloalkeenista **14**, joka puolestaan muodostettaisiin B-Br-9-BBN:n ja 3-metyyli-1-butyynin **16** välisellä halogenoinnilla. Tämän retrosynteettisen reitin ongelmaksi kuitenkin osoittautui B-Br-9-BBN reagenssin valmistaminen 9-borabisyklo[3.3.1]nonaanista (9-BBN) sekä lähtöaineen korkea hinta, minkä vuoksi synteesisuunnitelmaa päädyttiin muokkaamaan.



Kaavio 1. Alkuperäinen dikinaanin **7** retrosynteesi.

Vaihtoehtoinen retrosynteesi alkaa samalla tavalla kaavion 2 mukaisesti. Ketonille **11** on kuitenkin esitetty kaksi vaihtoehtoista synteesireittiä. Lyhyemmän reitin mukaan se voitaisiin valmistaa alkoholista **18** Claisen-toisintumisella. Alkoholista puolestaan valmistettaisiin propargyylialkoholin **23** karbokupraatiolla. Seurattaessa pidempää reitti valmistettaisiin ketoni **11** ketoesteristä **19** dekarboksylaation avulla. Ketoesteri puolestaan voitaisiin muodostaa alkoholista **18** valmistetun tosylaatin **21** ja etyyliasetoasetaatin **20** välisellä additiolla.



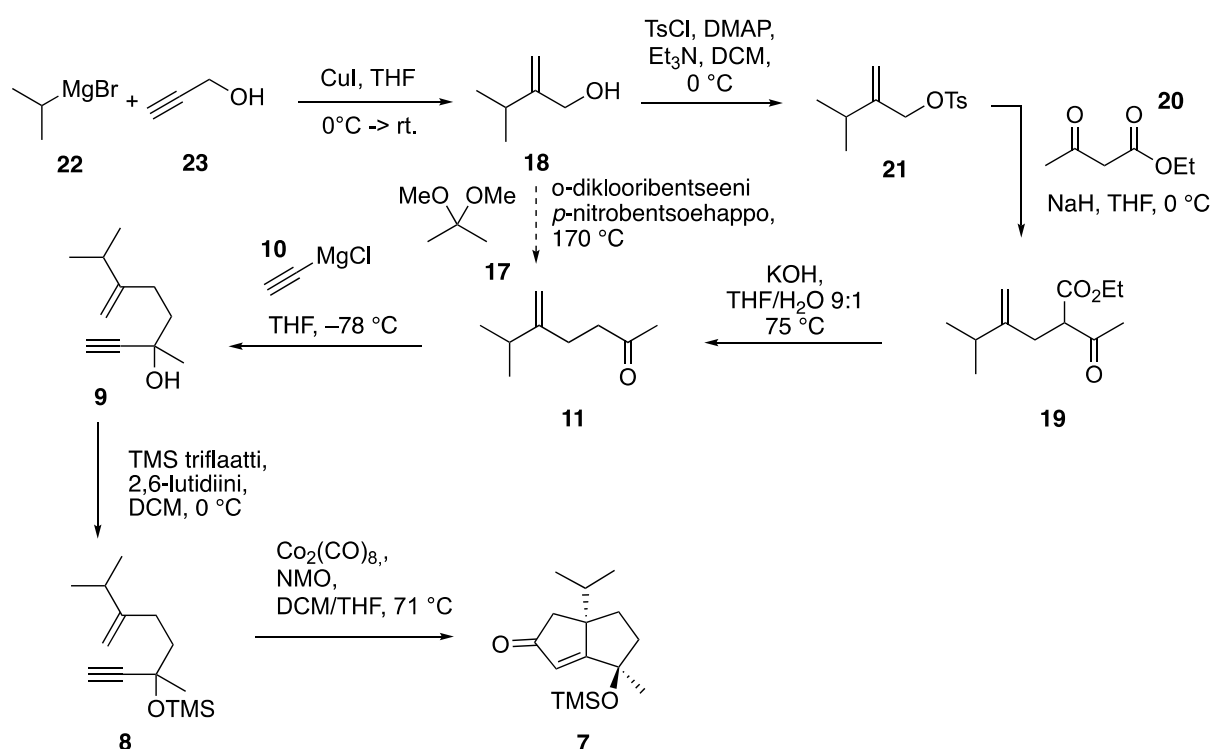
Kaavio 2. Vaihtoehtoinen retrosynteesi.

3 Synteesin toteutus

B-Br-9-BBN-reagenssin valmistamisen hankaluudesta johtuen päädyttiin synteesissä seuraamaan vaihtoehtoista reittiä, joka sisälsi kaksi mahdollisuutta 6-metyyli-5-metyleeniheptan-2-onin **11** valmistamiseksi (kaavio 3). Pidempi reitti alkoi 3-metyyli-2-metyleen-1-butanolin **18** valmistuksella karbokupraation avulla, jonka jälkeen hydroksyyli-ryhmä tosyloitiin paremman lähtevän ryhmän muodostamiseksi. Tätä seurasi

tosylaatin **21** additio etyyliasetoasetaatin kanssa ja lopulta dekarboksylaatio, jonka tuloksena saatiin haluttu ketoni **11**.

Yhtäaikaisesti pidemmän synteisireitin kanssa, tutkittiin mahdollisuutta hyödyntää mikroaaltouunia Claisen-toisiintumisen aikaansaamiseksi. Vaihtoehtoisessa lyhyemmässä synteisireitissä (kaavio 3) alkoholista **18** muodostettiin ketoni **11** Claisen-toisiintumisella, jolloin reitti samalla lyheni. Mikroaaltouunilla pystyttiin säätämään painetta sekä saavuttamaan tarpeeksi korkea lämpötila reaktion käynnistämiseksi. Molemmat reitit päättyivät Grignard-reaktion ja alkoholin suojauksen jälkeen Pauson–Khand-syklisaatioon.



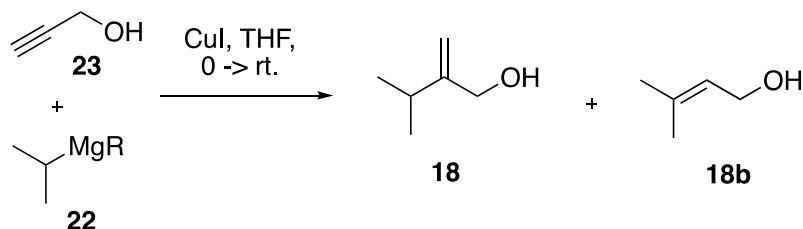
Kaavio 3. Dikinaanin **7** synteisi.

3.1 Karbokupraatio

Dikinaanin synteisi aloitettiin 3-metyyli-2-metyyleeni-1-butanolin **18** valmistamisesta propargyylialkoholin **23** ja isopropyylimagnesiumbromidista **22** ja CuI:sta valmistetun kupraatin välisellä karbokupraatiolla. Reaktiion saannot jäivät kuitenkin hyvin alhaisiksi maksimisaannon ollessa 37 %. Aiemmin tekemäni tutkimusprojektin työselostuksessa on tarkemmin kuvattu reaktiion olosuhteiden vaikutusta saantoon (taulukko 1). Esimerkiksi liuottimen määrän lisääminen havaittiin parantavan tuotteen saantoa, koska tämä esti

lähtöaineiden sakkaantumisen reaktion aikana. Grignard-reagenssin tyypillä ei havaittu olevan suurta vaikutusta saantoon.

Taulukko 1. 3-metyyli-2-metyyleeni-1-butanolin **18** synteesi



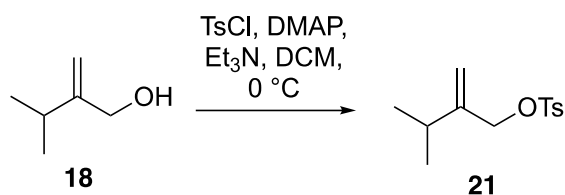
Reaktio	R	Ekviv.	Liuotin	Lämpötila (°C)	Reaktioaika (h)	Saanto (%)
1	Cl	5,0	THF (20 ml)	0	48	22
2	Cl	2,5	THF (50 ml)	0	48	37
3	Br	2,5	Et ₂ O (10 ml)	-30	48	–
4	Br	2,5	THF (50 ml)	0	24	34
5	Br	2,5	THF (50 ml)	0	72	28

Reaktion suorittaminen suuremmalla mittakaavalla osoittautui haastavaksi. Mittakaavan kasvattaminen johti ei-halutun regioisomeerin **18b** (taulukko 1) muodostumiseen. 2 gramman mittakaavalla tehdyssä reaktiossa regioisomeerin muodostuminen oli vähäistä, mutta 3 gramman mittakaavalla isomeerin suhde oli jo huomattava (30 %, NMR-saanto). Regioisomeerien erottaminen osoittautui hankalaksi yhtäsuurien R_f -arvojen vuoksi. Isomeerit eluoituivat samalla tavalla silikageelissä, jolloin pylväspuhdistuksen jälkeenkin ei-haluttu isomeeri jäi tuotteen joukkoon häiritsemään seuraavia jatkoreaktioita.

3.2 Alkoholin suojaus, tosylointi

Aiemmin tekemäni tutkimusprojektin työselostuksessa on tarkemmin esitetty alkoholin **18** tosylointireaktion optimointia, jonka lopputuotteena saatiin 3-metyyli-2-metyleenibutyryyli-4-metyyllibentseeni **21** (kaavio 4). Reaktiossa emäksenä käytettiin trietyyliamiinin sekä 4-dimetyyliaminopyridiinin (DMAP) yhdistelmää. Tosylointireaktion havaittiin olevan suhteellisen nopea, koska kaikki lähtöaine oli kulunut 2 tunnin kuluessa. Tosylaatti oli kuitenkin hyvin epästabiili altistaessa se lievästi happamalle silikalle, joten raakatuotetta

päädyttiin käyttämään sellaisenaan jatkoreaktioissa. Pylväskromatografisen puhdistuksen jälkeen saanto laski hyvin alhaiseksi (12 %).

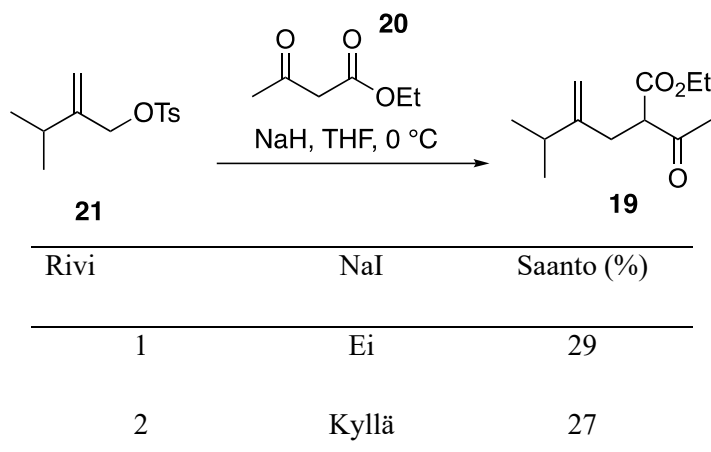


Kaavio 4. Alkoholin **18** tosylointi.

3.3 Ketoesterin valmistus

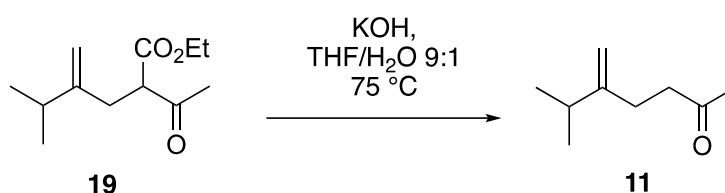
Ketoesteri **19** valmistettiin tosylaatin **21** ja etyyliasetoasetaatin **20** välisellä additiolla. Reaktio suoritettiin kerran natriumjodidin, NaI, läsnäollessa sekä kerran ilman. NaI:lla ei havaittu olevan suurta vaikutusta reaktion saannon kannalta (taulukko 2). Saannot jäivät yleisesti hyvin mataliksi ja syyksi epäiltiin raakatuotteena käytetyn tosylaatin sisältämiä epäpuhtauksia, jotka vääristivät kokeellisen saannon määrää. Reaktiota ei päädytty kuitenkaan optimoimaan, koska samanaikaisesti Claisen-toisiintumisen havaittiin toimivan ja siten vähentävän synteesissä tarvittavien välivaiheiden määrää.

Taulukko 2. Ketoesterin valmistus



3.4 Dekarboksyylaatio

Claisen-toisiintumisen onnistuttua, yritettiin kuitenkin suorittaa etyyli-2-asetyyli-5-metyyli-4-metyleeniheksanoatin **19** dekarboksyylaatio (kaavio 5). Reaktio suoritettiin tetrahydrofuraanin (THF) ja veden 9:1 seoksessa kaliumhydroksidin, KOH, toimiessa emäksenä. Seosta lämmitettiin 75 °C:ssa kahden vuorokauden ajan. Tässä ajassa ohutlevykromatografiolla (TLC) ei havaittu muutosta reaktioseoksessa, joten tuote päädyttiin puhdistamaan. Dekarboksyylaatio ei kuitenkaan tuottanut haluttua tuotetta, joten pidempi synteisireitti päädyttiin hylkäämään.

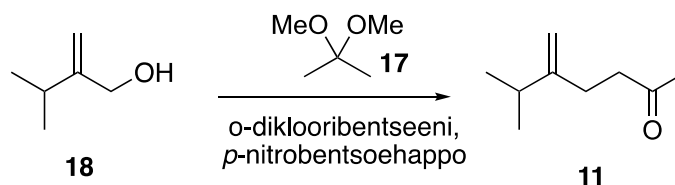


Kaavio 5. Dekarboksyylaatio.

3.5 Claisen-toisiintuminen

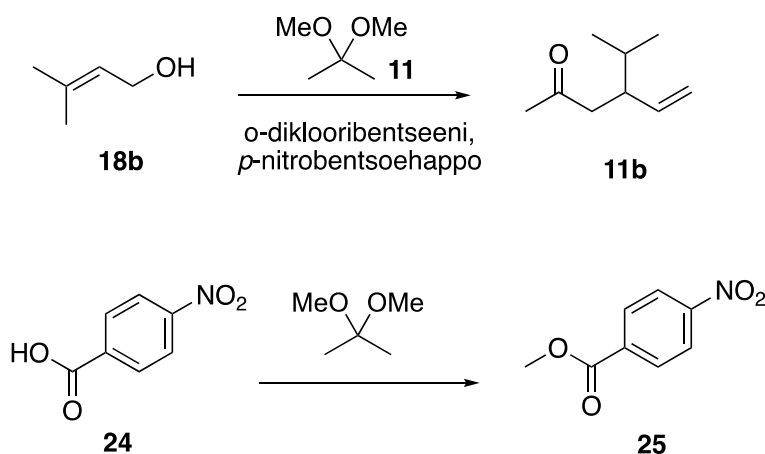
6-metyyli-5-metylenei-2-heptanoni **11** valmistettiin 3-metyyli-2-metylenei-1-butanolin **18** ja 2,2-dimetoksipropanin **17** välisellä Claisen-toisiintumisella hyödyntäen mikroaaltouunia. Taulukossa 3 on esitetty reaktiossa käytetyt olo- ja mittasuhteet sekä saannot. Reaktiossa happona toimi *p*-nitrobensoehappo, koska sen pK_a -arvo osoittautui sopivaksi Claisen-toisiintumiselle. Liuottimena käytettiin 1,2-diklooribentseeniä, koska sen kiehumispiste on korkeampi kuin reaktiossa käytetty lämpötila. Mikroaaltouunilla saavutettavan maksimilämpötilan havaittiin olevan suoraan verrannollinen reaktiossa käytetyn liuottimen tilavuuteen. Liuottimen määrää kasvattamalla saavutettiin korkeampia lämpötiloja mikroaaltouunin tehon kasvaessa. Reaktion havaittiin toimivan alimmillaan 150 °C:ssa. Reaktion seurannan avulla myös reaktioaika pystyttiin lyhentämään kolmeen tuntiin, ilman merkittävää vaikutusta saantoon.

Taulukko 3. Claisen-toisiintumisen optimointi



Reaktio	Mittakaava (mg)	Liuottimen määrä (ml)	Lämpötila (°C)	Reaktioaika (h)	Saanto (%)
1	100	1	165	18	90
2	100	1	165	24	73
3	200	1,5	170	3	76
4	500	0,5	150	3	61

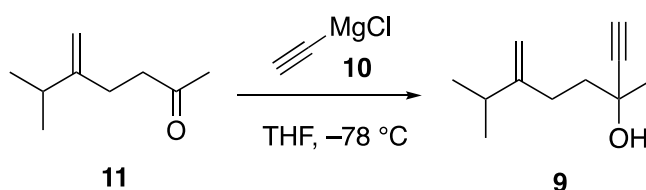
Reaktion mittakaavan kasvattamisen havaittiin alentavan saantoa, koska samalla kilpailevan sivureaktion suhde kasvoi. Reaktiossa käytetty *p*-nitrobensoehappo **24** reagoi sivureaktiolla 2,2-dimetoksipropanin kanssa, jolloin muodostui ei-haluttu UV-aktiivinen sivutuote, metyyli-4-nitrobensoaatti **25** (kaavio 6) (5 %, NMR-saanto). Sivutuotteen R_f -arvo oli hyvin lähellä tuotteen arvoa, jolloin sen erottaminen pylväskromatografialla oli hankalaa. Vain erittäin hitaalla puhdistuksella metyyli-4-nitrobensoaatin määrä tuotteen joukossa pystyttiin minimoimaan. 6-metyyli-5-metyleeniheptan-2-onin synteesissä muodostuneen regioisomeerin havaittiin myös reagoivan Claisen-toisiintumisessa, mikä johti uuden regioisomeerin **11b** muodostumiseen (25 %, NMR-saanto) (kaavio 6). Regioisomeerin määrä pystyttiin kuitenkin minimoimaan käyttämällä 3-metyyli-2-metyleni-1-butanolin **18** synteesissä pientä mittakaavaa.

Kaavio 6. 6-metyyli-5-metyleni-2-heptanonin **11** synteesissä muodostuneet sivutuotteet.

3.6 Grignard-reaktio

3,7-dimetyyli-6-metyyleeni-1-oktyn-3-oli **9** valmistettiin 6-metyyli-5-metyyleeni-2-heptanonin **11** ja etynyylimagnesiumbromidin **10** välisellä Grignard-reaktiolla (taulukko 4). Ennen **10** lisäystä tuli reaktioseos jäähdyttää $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ksi reaktion onnistumiseksi. Reaktioajat vaihtelivat 3 h ja 21 h välillä riippuen reaktion mittausuhteesta sekä lähtöaineen kulumisesta. Mittakaavan tai reaktioajan kasvattaminen eivät selkeästi vaikuttaneet reaktion saantoon. Huomattavaa on kuitenkin, että mittasuhteen kasvaessa myös reaktioaika piteni.

Taulukko 4. 3,7-dimetyyli-6-metyyleeni-1-oktyn-3-olin **9** synteesin optimointi



Reaktio	Mittakaava (mg)	Reaktioaika (h)	Saanto (%)
1	100	3	69
2	200	20	43
3	400	21	66
4	200	20	68

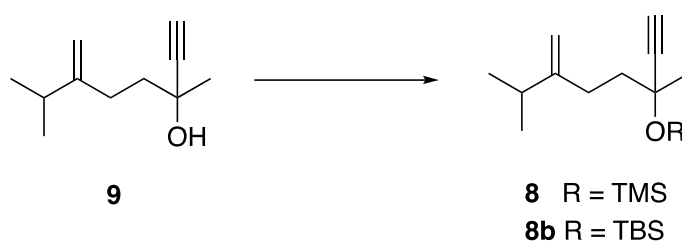
Saantoa kuitenkin alensi synteesin edellisissä vaiheissa muodostuneet sivutuotteet ja regioisomeerit, jotka eivät erottuneet tuotteesta halutulla tavalla. Puhdistettaessa 3,7-dimetyyli-6-metyyleeni-1-oktyn-3-olia **9** pylväskromatografian avulla esimerkiksi 6-metyyli-5-metyyleeni-2-heptanonin **11** synteesissä muodostunut lähes saman R_f -arvon omaava aromaattinen esteri **25** eluoiutui tuotteen kanssa samanaikaisesti. Koska esteri ei reagoanut synteesin seuraavassa vaiheessa ei sen läsnäolo haitannut tuotteen käyttöä jatkoreaktioissa.

3.7 Tertiäärisen alkoholin suojaus

Reaktion viimeistä vaihetta, Pauson–Khand-reaktiota, varten tuli tertiäärinen alkoholi suojata. Alkoholin ollessa hyvin steerisesti estynyt sen suojaaminen osoittautui ennalta arvattua hankalammaksi. Esimerkiksi *tert*-butyylidimetyylisilyylitrifluorometaanisulfonaatti (TBS-

triflaatti) ja *tert*-butyylidimetyylisilyylkloridi (TMSCl) eivät reagoineet lainkaan alkoholin kanssa (taulukko 5). Suojaus onnistui ainoastaan käyttämällä bis(trimetyylisilyyli)asetamidia (BSA) sekä trimetyylisilyylitrifluorometaanisulfonaattia (TMSOTf) (taulukko 5). BSA:lla reaktio oli kuitenkin erittäin hidas ja saanto jäi hyvin alhaiseksi. TMSOTf:n ja 2,6-lutidiinin yhdistelmä dikloorimetaanissa (DCM) osoittautui parhaimmaksi vaihtoehdoksi, koska kaikki lähtöaine oli kulunut 2 tunnin kuluessa. Silikan ollessa hapanta tuli tuote (**8**) puhdistaa nopeasti pylväskromatografian avulla yhdisteen hajoamisen välttämiseksi. Varovaisuudesta huolimatta osa tuotteesta hajosi puhdistuksen aikana ja reaktion saanto oli parhaimmillaan 69 %.

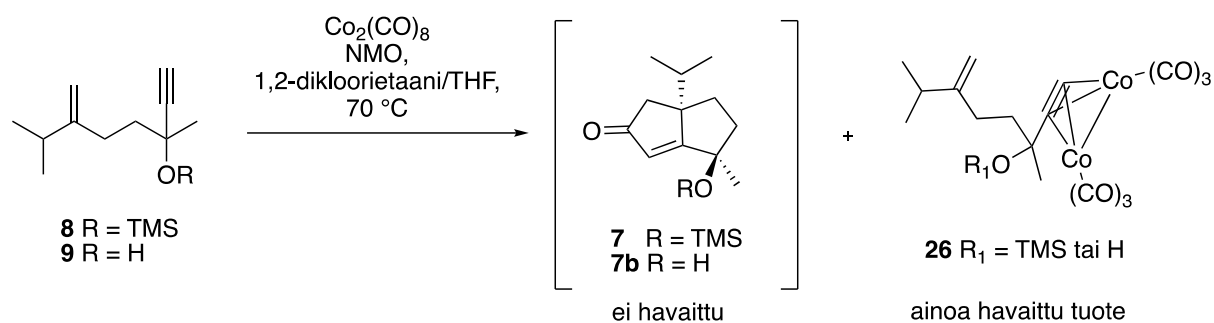
Taulukko 5. Tertiäärisen alkoholin **9** suojaus



Rivi	Suojareagenssi	Emäs	Liutotin	Reaktioaika (h)	Lämpötila (°C)	Tuote	Saanto (%)
1	TBSOTf	-	THF	24	0	8b	-
2	TBSCl	Imidatsoli	DCM	24	0	8b	-
3	BSA	-	ACN	48	0 → 40	8	10
4	TMSOTf	2,6-lutidiini	DCM	2	0	8	69

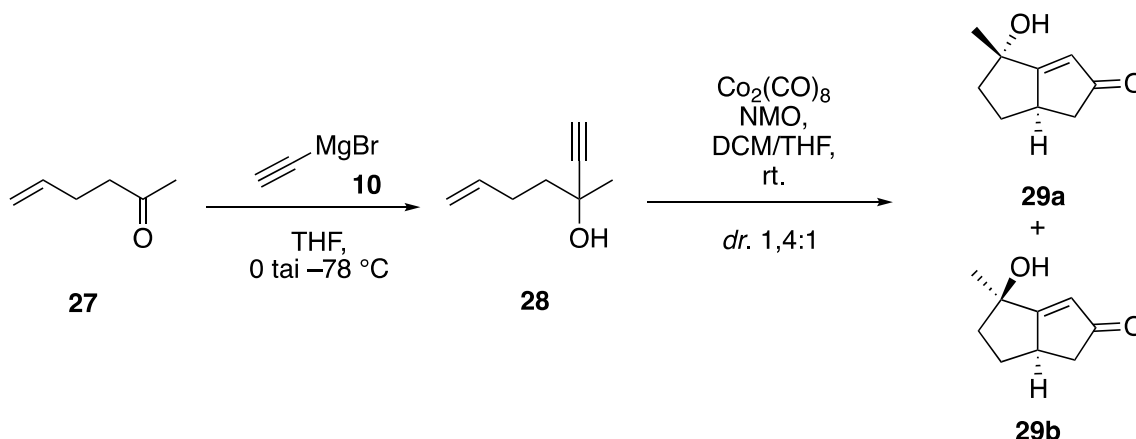
3.8 Pauson–Khand

Alkoholin suojauksen jälkeen seurasi synteessin viimeinen vaihe, Pauson–Khand-reaktio, joka osoittautui niin ikään haastavaksi toteuttaa. Reaktiota yritettiin sekä suojaamattomalla **9** sekä suojatulla alkoholilla **8** (kaavio 7). Lähtöaine reagoi lähes välittömästi $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ lisäyksen jälkeen, mutta reaktiotuotteessa ei havaittu muutosta lisättäessä *N*-metyylimorfoliini-*N*-oksidia (NMO). Reaktion etenemistä yritettiin edesauttaa myös lämmityksellä, mutta yritykset epäonnistuivat tuottamaan haluttua tuotetta **7**.



Kaavio 7. Pauson–Khand-reaktio.

Reaktion haasteeksi osoittautui reaktion pysähtyminen enyyni-kobolttikarbonyylikompleksin **26** (kaavio 7) muodostumiseen, eikä koboltti pystynyt koordinoitumaan kaksoissidokseen katalyyttisen syklin jatkamiseksi. Yksi mahdollinen osatekijä reaktion epäonnistumisessa oli isopropyyliryhmän aiheuttama steerinen este. Reaktion ongelmaa pyrittiin selvittämään suunnittelemalla malliainesynteesi (kaavio 8), jonka lähtöaineena toimiva ketoni **27** ei sisältänyt isopropyyliryhmää. Alkoholin **28** muodostaminen Grignard-reaktiolla tuotti kuitenkin haasteita. Reaktio suoritettiin sekä -78°C ja 0°C :ssa, joista vain 0°C :ssa tehty reaktio onnistui tuottamaan haluttua tuotetta **28**. Seuraavaksi Pauson–Khand-syklisaatiolla muodostettiin mallidikinaanin diastereomeerien **29a** ja **29b** seos. TLC:llä tarkasteltaessa NMO:n lisäyksen jälkeen enyyni-kobolttikarbonyylikompleksi hävisi täysin jo 1,5 h kuluttua eikä reaktioseoksen lämmitystä tarvittu. Tuotteena saatiin dikinaaniyhdisteen diastereomeerien seos **29a** ja **29b** (1,4:1) päädiastereomeerin ollessa **29a**. Päädiastereomeerin stereokemia perustuu kirjallisuudessa kuvattuun vastaavaan reaktioon, joka eroaa tässä työssä kuvatusta vain siten, että renkaassa olevan metyyliiryhmän tilalla on allyyliiryhmä.⁶¹ Koska syklisaatio toimi mallialkoholilla **28**, alkuperäisen reaktion pysähtyminen enyyni-kobolttikarbonyylikompleksiin **26** on todennäköisesti seurausta isopropyyliryhmän aiheuttamasta steerisestä esteestä.

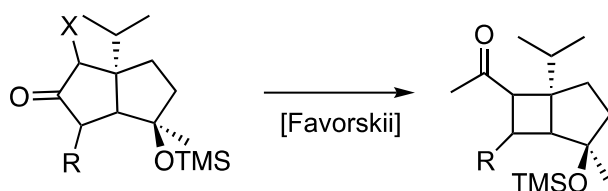


Kaavio 8. Diastereomeerien **29a** ja **29b** kaksivaiheinen synteesi.

4 Tulevaisuuden näkymiä

Synteesin kannalta hyvin ratkaiseva tekijä oli Claisen-toisiintumisen onnistuminen, koska sen avulla synteesireitti lyheni kahdella reaktiolla, mikä vaikutti myös nostavasti lopputuotteen kokonaissaantoon. Claisen-toisiintumisen ongelmaksi nousi kuitenkin ei-halutun sivutuotteen **25** muodostuminen 2,2-dimetoksipropanin reagoiessa *p*-nitrobentsoehapon kanssa. Tämän ehkäisemiseksi tulisi reaktiossa käytettävä happo vaihtaa. Hapon kiehumispisteen tulisi olla korkea, yli 150 °C:sta ja lisäksi sen pK_a -arvon tulisi olla lähellä *p*-nitrobentsoehapon pK_a -arvoa eli noin 3,5. Hyviä vaihtoehtoja *p*-nitrobentsoehapon korvaajaksi ovat esimerkiksi o-klooribentsoehappo, sitruunahappo ja 1,2-dikloorietikkahappo. Näitä happoja käytettäessä mahdollisesti syntyvän sivutuotteen R_f -arvo eroaisi tarpeeksi tuotteen R_f -arvosta, jolloin niiden erottaminen olisi mahdollista.

Kuten aiemmin mainittiin, humilisiini E:n totaalisynteesissä yhtenä haasteena on muodostaa neli- ja viisirenkaan liitoskohdassa oleva oikean stereokemian omaava isopropyyliryhmä. Jos Pauson–Khand-reaktiolla pystytään tulevaisuudessa tuottamaan dikinaaniyhdistettä **7**, on sen ketonin sisältävälle viisirenkaalle mahdollista suorittaa Favorskii-toisiintuminen (kaavio 9). Näin pystyttäisiin valmistamaan humilisiini E:n rakenteen nelirengas ja renkaiden fuusiokohdan isopropyyliryhmä. Ennen Favorskii-toisiintumista rakenteeseen tulisi kuitenkin liittää toinen funktionaalisuus R yhdeksänrenkaan valmistusta varten ja lisäksi renkaan *orto*-asema tulisi halogenoida.

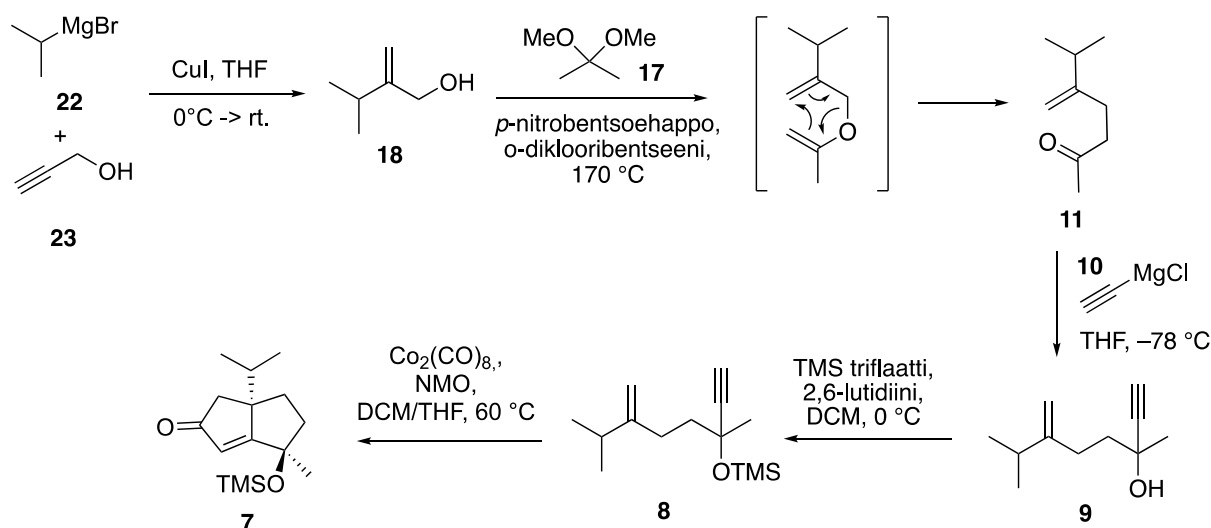


X = Halogeeni

Kaavio 9. Favorskii-toisiintuminen.

5 Yhteenveto

Pro Gradu-tutkielman kokeellisessa osassa kehitettiin synteesireitti dikinaanirakenteelle **7**, joka tarjoaisi mahdollisuuden uuteen lähestymistapaan humilisiini E:n kokonaisynteesissä. Rakenteen synteesille hahmoteltiin useita erilaisia vaihtoehtoisia reittejä, joissa kaikissa oli tarkoituksena ensin valmistaa alifaattinen ketju, joka lopussa syklisoitaisiin. Suunnitelmista yksi (kaavio 10) valikoitui parhaaksi sen suoraviivaisuuden vuoksi. Suunnitelma alkoi karbokupraatiolla, jota seurasi Claisen-toisiintuminen, joka tuotti ketonin **11**. Erityisesti Claisen-toisiintumisen onnistuminen suhteellisen miedoissa olosuhteissa lyhensi synteesireittiä huomattavasti. Seuraavaksi alkoholi **9** muodostettiin Grignard-reaktiolla, jonka jälkeen se suojattiin. Suunnitelman viimeisenä vaiheena oleva Pauson–Khand-syklisaatio kuitenkin epäonnistui tuottamaan haluttua tuotetta **7**.



Kaavio 10. Lopullinen synteesisuunnitelma.

Haasteeksi synteesissä osoittautui välituotteiden herkkä haihtuvuus sekä epästabiilisuus puhdistuksen aikana, mikä alensi reaktioiden saantoa. Lisäksi karbokupraation sekä Claisen-

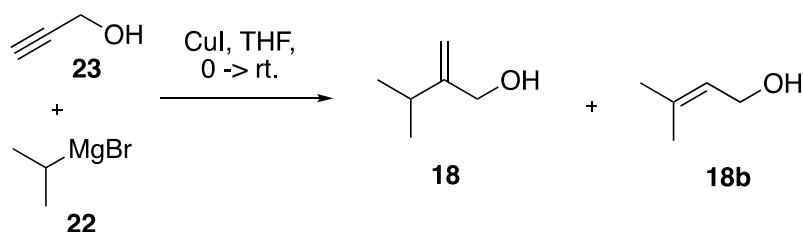
toisiintumisen mittakaavan kasvattaminen osoittautui odotettua hankalammaksi, mikä hidasti myöhempien välivaiheiden suorittamista. Myös synteessin viimeisenä vaiheena olevan Pauson–khand-reaktion optimointi, olisi vaatinut lisää aikaa. Reaktio pysähtyi koboltti-enyyni-kompleksin muodostumiseen, eikä dikinaanilopputuotetta **7** havaittu. Syyksi reaktion epäonnistumiseen epäiltiin isopropyyliryhmän aiheuttamaa steeristä estettä. Luvussa 3.8 esitetyn malliainesynteessin toimiessa pystyttiin todistamaan, että Pauson–Khand-reaktion pysähtyminen kompleksivaiheeseen oli juuri steerisen esteen syytä.

6 Kokeelliset menetelmät

Kaikki kokeellisen osan reaktiot suoritettiin ilmalta ja kosteudelta suojassa argon kaasukehän alla, ellei toisin mainita. Kaikissa reaktioissa käytettiin kuumailmapuhaltimella kuivattuja lasiastioita sekä MBraun SPS-800 -liuotinkuivausjärjestelmästä otettuja kuivia liuottimia. Liuottimien poisto tehtiin haihduttamalla huoneilmassa, ellei toisin mainita. Reaktioiden TLC-seurannassa ja R_f -arvojen laskemisessa käytettiin Merck silica gel F254 (200-400 mesh) -levyjä, jotka värjättiin kaliumpermanganaatin (4 g KMnO_4 , 30 g K_2CO_2 , 7,5 ml 1 M NaOH, 450 ml H_2O) liuoksella. Tuotteiden puhdistukset tehtiin flash-kromatografisesti Merck silica gel 60 (230–400 mesh) -silikalla.

NMR-mittaukset suoritettiin Bruker Avance III 300 MHz -spektrometrillä 30°C lämpötilassa ja siirtymät ilmoitettiin ppm:na suhteessa käytetyn deuteroidun liuottimen siirtymiin. IR-spektrit mitattiin Bruker Tensor 27 FTIR -spektrometrillä. Yhdisteiden tarkat massat määritettiin Agilent 6560 Ion Mobility Q-TOF -massaspektrometrillä. Mikroaaltouunia vaativissa reaktioissa käytettiin CEM Discovery-S -mikroaaltouunia. Tuotteiden sulamispisteet määritettiin Bibby-Stuart Scientific SMP3 -sulamispistelaitteella.

6.1 3-metyyli-2-metyyleeni-1-butanoli



CuI (509 mg, 3,0 mmol, 0,15 ekviv.) ja kuivan THF (45 ml) joukkoon lisättiin huoneenlämmössä propargyylialkoholia **23** (1,08 g, 17,8 mol, 1,00 ekviv.) THF:ssä (5 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 min. Isopropyylimagnesiumbromidiliuosta **22** (14,9 ml, 3 M, 44,6 mmol 2,50 ekviv.) lisättiin pisaroittain seoksen joukkoon 0 °C:ssa, jonka jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 24 h huoneenlämmössä, minkä jälkeen reaktio sammutettiin kyllästetyllä NH₄Cl liuoksella. Seosta uutettiin dietyylieetterillä (2x50 ml) ja pestiin brinellä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (20 % dietyyli eetteri/pentaani).

Vihertävä öljy, 663 mg (37 %)

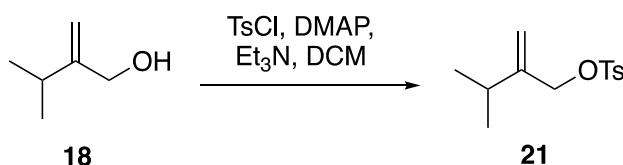
R_f(EtOAc/*n*-heksaani 1:1): 0,7;

IR (KBr): 696, 747, 895, 1026, 1462, 1650, 2872, 2961, 3318 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz 6H, 2 x -CH₃), 2,19 – 2,28 (m, 1H, CH), 3,90 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, -CH₂) 4,69 (t, *J* = 5,7 Hz 1H, -OH), 4,76 (s, 1H, -CH), 4,92 (s, 1H, -CH);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 21,3, 29,8, 62,4, 105,2, 155,3.

6.2 3-metyyli-2-metyleenibutyryli-4-metyylibentseenisulfonaatti



3-metyyli-2-metyyleeni-1-butanolin **18** (100 mg, 1,0 mmol, 1,00 ekviv.) ja DCM (10 ml) joukkoon lisättiin 0 °C:ssa trietyyliamiinia (0,3 ml, 2,0 mmol, 2,00 ekviv.) ja DMAP:ia (24 mg,

0,2 mmol 0,20 ekviv.). Seosta sekoitettiin 30 min ajan, jonka jälkeen lisättiin TsCl (209 mg, 1,1 mmol, 1,10 ekviv.). Seosta sekoitettiin 2 h ajan, jonka jälkeen reaktio sammutettiin NaHCO₃:lla. Seosta uutettiin DCM:llä (2x10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuotin haihdutettiin.

Kellertävä öljy, 10,3 mg (112 %, massatase)

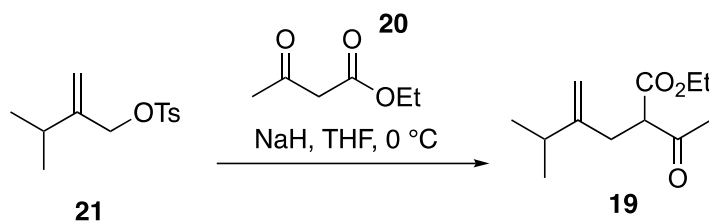
R_f(EtOAc/*n*-heksaani 3:7): 0,7;

IR (KBr): 560, 677, 800, 1008, 1117, 1190, 1578, 1647, 2960, 3091 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1,03 (d, 6H, 2 x -CH₃), 2,29 – 2,35 (m, 1H, CH), 2,51 (s, 3H, Ar-CH₃) 4,55 (s, 2H, -CH₂) 5,05 (s, 2H, -CH), 5,38 (s, 1H, -CH), 7,42 (d, 2H, Ar-H), 7,83 (d, 2H, Ar-H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21,4, 46,3, 72,2, 108,3, 126,1, 128,6, 129,9, 139,3.

6.3 Dietyyli-2-asetyyli-5-metyyli-4-metyleenihexanoaatti



NaH:n (61,5 mg, 1,5 mmol, 2,00 ekviv.) THF:ssä (5 ml) joukkoon lisättiin 0 °C:ssa etyyliasetoasetaattia **20** (100 mg, 0,8 mmol, 1,00 ekviv.), minkä jälkeen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 min ajan. Tosylaatti **18** (243 mg, 0,9 mmol, 1,20 ekviv.) THF:ssä (2 ml) lisättiin seoksen joukkoon, mitä seurasi NaI:n (115 mg, 0,8 mmol, 1,00 ekviv.) lisäys. Reaktioseoksen annettiin lämmitä hitaasti huoneenlämpöön, jonka jälkeen seosta sekoitettiin 24 h ajan. Reaktio sammutettiin NH₄Cl:llä. Seosta uutettiin dietyylieetterillä (2x10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (5 % dietyyli eetteri/pentaani).

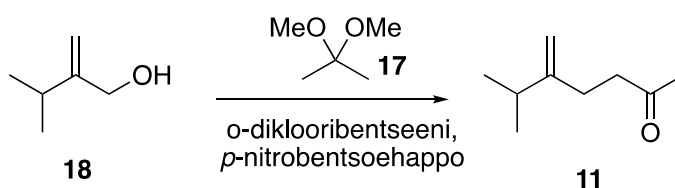
Punertava öljy, 45 mg (27 %);

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4): 0,4;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,01 (d, J = 5,7 Hz, 6H, 2 x $-\text{CH}_3$), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,19 – 2,25 (s ja m, 4H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}$) 2,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 3,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H, $-\text{CH}$), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$) 4,64 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4,79 (s, 1H, $-\text{CH}$);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 14,3, 21,8, 29,1, 32,6, 34,2, 58,6, 61,6, 108,3, 152,3, 169,7, 202,9.

6.4 6-metyyli-5-metyyleeni-2-heptanoni



3-metyyli-2-metyyleeni-1-butanolin **18** (100 mg, 1,0 mmol, 1,00 ekviv.) 1,2-diklooribentseenissä (1 ml) lisättiin 2,2-dimetoksipropania **17** (0,4 ml, 3,0 mmol, 3,00 ekviv.) ja *p*-nitrobentsoehappoa (16 mg, 1,0 mmol, 0,10 ekviv.). Koeputkea kuumennettiin mikroaaltouunissa 170 °C:ssa 3 h ajan suljetussa systeemissä pitämällä lämpötilaa vakiona. Lämpötilaa tarkkailtiin ulkoisella sensorilla. Reaktio sammutettiin NaHCO_3 :lla. Seosta uutettiin dietyylieetterillä (2x10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja liuottimet haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (5 % dietyylieetteri/pentaani).

Kellertävä öljy, 126 mg (90 %);

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4): 0,6;

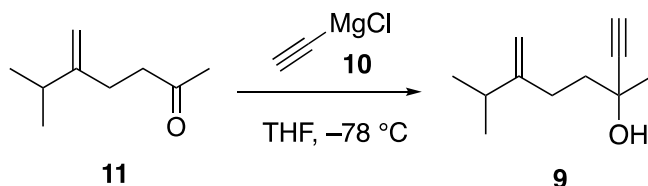
IR (KBr): 540, 684, 888, 1161, 1280, 1322, 1716, 2873, 2962 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 6H, $-\text{CH}_3$), 2,29 – 2,35 (m, 1H, CH), 2,16 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) 2,20 – 2,33 (m, 3H, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$) 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 4,63 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4,78 (s, 1H, $-\text{CH}$);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 21,9, 28,0, 30,0, 34,3, 42,4, 106,6, 154,7, 208,6.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ laskettu $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ONa}]^+$ 163,1093; mitattu 163,1084; Δ = 0,9 mDa.

6.5 3,7-dimetyyli-6-metylenei-1-oktyn-3-oli



6-metyyli-5-metylenei-2-heptanonin **11** (100 mg, 0,7 mmol, 1,00 ekviv.) joukkoon THF:ssä (2 ml) lisättiin $-78\text{ }^\circ\text{C}$:ssa pisaroitain etynyylimagnesiumbromidia **10** (111 mg, 0,5 M, 0,9 mmol, 1,20 ekviv.). Reaktioseosta sekoitettiin 3 h ajan, minkä jälkeen reaktio sammutettiin NH_4Cl :llä. Seosta uutettiin dietyylieetterillä (2x10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja liuottimet haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (5 % dietyylieetteri/pentaani).

Kellertävä öljy, 82 mg (69 %)

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 2:3): 0,4;

IR (KBr): 633, 888, 1044, 1239, 1373, 1739, 2962, 3302, 3465 cm^{-1} ;

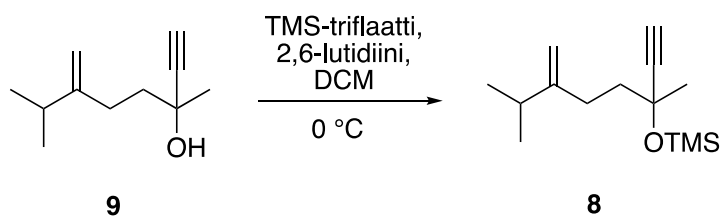
^1H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 1,01$ (d, $J = 6,9$ Hz 6H, $-\text{CH}_3$), 1,35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,60 – 1,66 (m, 2H, $-\text{CH}_2$) 2,11 – 2,23 (m, 3H, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$), 3,21 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4,64 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4,72 (s, 1H, $-\text{CH}$), 5,25 (s, 1H, $-\text{OH}$);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): 22,3, 29,2, 30,3, 34,0, 66,4, 73,3, 89,5, 106,8, 155,8.

^{13}C NMR-spektrissä havaittiin myös pieni määrä etyyliasetaattia ($\delta = 14,6, 21,2, 60,2, 170,8$)

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ laskettu $[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}]^+$ 167,1430; mitattu 167,1421; $\Delta = 0,9$ mDa.

6.6 (3,7-dimetyyli-6-metylenei-1-oktyn-3-nyyli)trimetyylisilaani



3,7-dimetyyli-6-metylenei-1-oktyn-3-olin **9** (100 mg, 0,6 mmol, 1,00 ekviv.) DCM:ssä (5 ml) joukkoon lisättiin 0 °C:ssa 2,6-lutidiinia (129 mg, 0,9 mmol, 2,00 ekviv.). Reaktioseosta sekoitettiin 15 min 0 °C:ssa, minkä jälkeen joukkoon lisättiin TMSOTf:ä (201 mg, 0,2 mmol, 1,50 ekviv.). Reaktioseosta sekoitettiin 2 h ajan, minkä jälkeen reaktio sammutettiin NH₄Cl:llä. Seosta uutettiin DCM:llä (2x10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuotin haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (10 % dietyylieetteri/pentaani).

Vihertävä öljy, 99 mg (69 %);

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 7:93): 0,8;

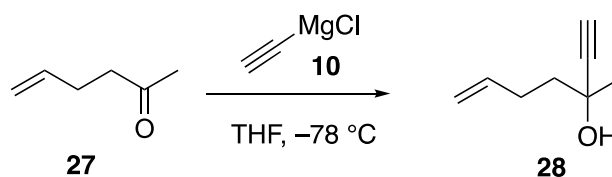
IR (KBr): 627, 754, 862, 996, 1110, 1249, 1642, 2959, 3309 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ = 0,17 (s, 9H, -CH) 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, -CH₃), 1,46 (s, 3H, -CH₃) 1,69 – 1,75 (m, 2H, -CH₂) 2,17 – 2,28 (m, 3H, -CH₂, -CH), 2,75 (s, 1H, -CH), 4,67 (s, 1H, -CH), 4,75 (s, 1H, -CH);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): 2,0, 22,2, 30,0, 31,5, 34,9, 44,7, 70,2, 74,1, 88,6, 106,9, 157,0.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ laskettu [C₁₄H₂₆OSiNa]⁺ 261,1645; mitattu 261,1635; Δ = 1,0 mDa.

6.7 3-metyyli-6-hepten-1-yn-3-oli



5-heksen-2-onin **27** (200 mg, 2,0 mmol, 1,00 ekviv.) joukkoon THF:ssä (2 ml) lisättiin 0 °C:ssa pisaroittain etynyylimagnesiumbromidia **10** (5 ml, 0,5 M, 2,5 mmol, 1,20 ekviv.). Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 h ajan, minkä jälkeen reaktio sammutettiin NH₄Cl:llä, uutettiin dietyylieetterillä (2x10 ml) ja kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (5 % dietyylieetteri/pentaani).

Väritön öljy, 203 mg (80 %);

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4) = 0,4;

IR (KBr): 463, 557, 632, 908, 1115, 1370, 1450, 1641, 2858, 2932, 2979, 3302, 3386 cm^{-1} ;

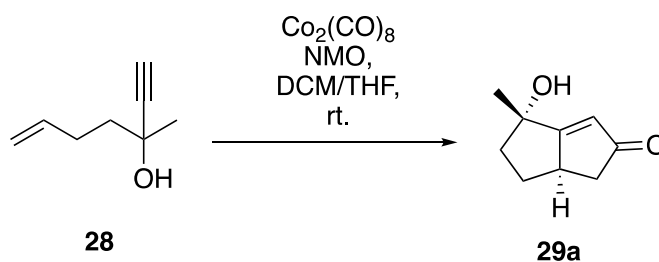
^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1,33 (s, 3H, - CH_3) 1,56 – 1,63 (m, 2H, - CH_2), 2,14 – 2,20 (m, 2H, - CH_2) 3,20 (s, 1H, - CH) 4,88 (d, J = 10,2 Hz, 1H, - CH), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H, - CH), 5,25 (s, 1H, - OH), 5,79 – 5,89 (m, 1H, - CH);

^1H NMR-spektrissä havaittiin myös pieni määrä THF 1,74 – 1,78 (m, 2H, 2 x - CH), 3,58 – 3,62 (m, 2H, 2 x - CH) ja pentaania 1,24 – 1,29 (m, 3H, - CH_2), 0,86 (t, 3H, - CH_3);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): 29,1, 30,3, 42,9, 66,3, 73,1, 89,3, 114,9, 139,1;

^{13}C NMR-spektrissä havaittiin myös pieni määrä THF (δ = 25,6, 67,5) ja pentaania (δ = 14,3, 22,2, 34,0).

6.8 (4*S*,6*AR*)-4-hydroksi-4-metyyli-4,5,6,6*A*-tetrahydropentalen-2(1*H*)-oni, päädiastereomeeri



3-metyyli-6-hepten-1-yn-3-olin **9** (50 mg, 0,4 mmol, 1,00 ekviv.) joukkoon THF:DCM (1:1) seoksessa lisättiin $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (190 mg, 0,6 mmol, 1,50 ekviv.) kerta-annoksena. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 h ajan, jonka jälkeen joukkoon lisättiin NMO (195 mg, 1,7 mmol, 4,50 ekviv.) THF:DCM (1:1) seoksessa. Seosta sekoitettiin 1,5 h huoneenlämmössä. Reaktioseos suodatettiin seliittikerroksen läpi, konsentroidiin ja näin saatu raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (100 % dietyyli eetteri).

Valkoinen kiinteä, 70 mg (120 % massatase)

Sp. 58–59 °C;

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 7:3) = 0,3;

IR (KBr): 509, 640, 828, 999, 1129, 1372, 1618, 1674, 2956, 2973, 3352 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): $\delta = 1,11 - 1,22$ (m, 1H, $-\text{CH}_2$), 1,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) 2,00 – 2,14 (m, 4H, 3x $-\text{CH}_2$), 2,58 (dd, $J = 18,9, 6,4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2$) 3,01 – 3,09 (m, 1H, $-\text{CH}$) 3,27 (s, 1H, $-\text{OH}$), 5,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $-\text{CH}$);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): 26,4, 28,8, 29,7, 43,4, 44,5, 73,7, 122,9, 193,2, 211,3.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ laskettu $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}]^+$ 175,07295; mitattu 175,0729; $\Delta = 0,5$ mDa

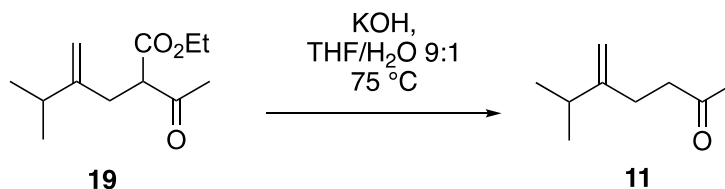
Sivudiastereomeerin NMR-karakteriosinti:

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): $\delta = 1,11 - 1,22$ (m, 1H, $-\text{CH}_2$), 1,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) 2,00 – 2,14 (m, 4H, 3x $-\text{CH}_2$), 2,55 (dd, $J = 17,8, 6,5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2$) 3,19 – 3,24 (m, 1H, $-\text{CH}$) 3,27 (s, 1H, $-\text{OH}$), 5,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $-\text{CH}$);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): 28,2, 29,7, 30,5, 43,0, 44,3, 75,6, 122,9, 197,0, 210,6.

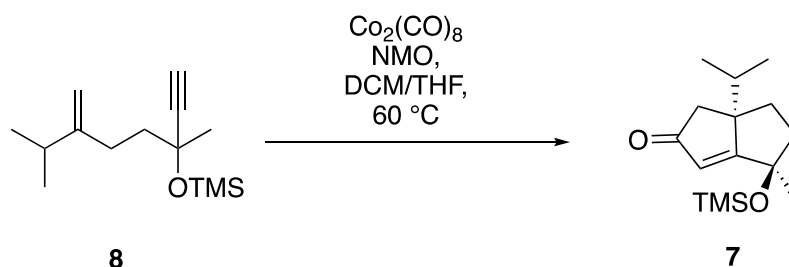
6.9 Yritetyt reaktiot

6.9.1 6-metyyli-5-metyyleeni-2-heptanoni



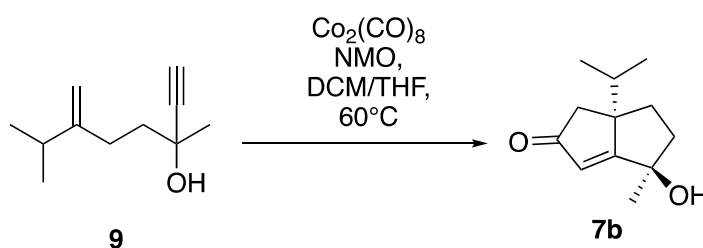
Dietyyli-2-asetyyli-5-metyyli-4-metyleeniheksanoaatin **19** (80 mg, 0,4 mmol, 1,00 ekviv.) joukkoon THF:H₂O (9:1, 5 ml) seoksessa lisättiin KOH:a (11 mg, 0,2 mmol, 0,50 ekv.). Seosta refluksoitettiin 75 °C:ssa 48 h ajan, minkä jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Seos happamoitiin 1 M HCl:llä ja uutettiin dietyylieetterillä (2x10 ml). Orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuottimet haihdutettiin. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla (5 % dietyyli eetteri/pentaani).

6.9.2 (4*R*,6*AR*)-6*A*-isopropyyli-4-metyyli-4-((trimetyylisilyyli)okso)-4,5,6,6*A*-tetrahydropentalen-2(1*H*)-oni



(3,7-dimetyyli-6-metyleen-1-oktyn-3-nyyli)trimetyylisilaanin **8** (50 mg, 0,2 mmol, 1,00 ekviv.) joukkoon THF:DCM (1:1) seoksessa lisättiin $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (108 mg, 0,3 mmol, 1,50 ekviv.) kerta-annoksena. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 h ajan, jonka jälkeen joukkoon lisättiin NMO (111 mg, 0,9 mmol, 4,50 ekviv.) THF:DCM (1:1) seoksessa. Seosta kuumennettiin 22 h 60 °C:ssa ja seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseos suodatettiin seliittikerroksen läpi ja raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (10 % dietyyli eetteri/pentaani).

6.9.3 (4*R*,6*AR*)-4-hydroksi-6*A*-isopropyyli-4-metyyli-4,5,6,6*A*-tetrahydropentalen-2(1*H*)-oni



3,7-dimetyyli-6-metyleen-1-oktyn-3-olin **9** (50 mg, 0,3 mmol, 1,00 ekviv.) joukkoon THF:DCM (1:1) seoksessa lisättiin $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (154 mg, 0,5 mmol, 1,50 ekviv.) kerta-annoksena. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 h ajan, jonka jälkeen joukkoon lisättiin NMO (159 mg, 1,4 mmol, 4,50 ekviv.) THF:DCM (1:1) seoksessa. Seosta kuumennettiin 22 h 60 °C:ssa ja seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseos suodatettiin seliittikerroksen läpi ja puhdistettiin pylväskromatografialla (80 % dietyylieetteri/pentaani).

Kirjallisuus

1. Dewick, P. M., *Medicinal Natural Products*, 3. painos, Wiley, 2009.
2. Sorokina, M. ja Steinbeck, C., Review on natural products databases: Where to find data in 2020, *J. Cheminform.*, **2020**, *12*, 1–51.
3. Srikrishna, A.; Gowri, V. ja Neetu, G., Enantioselective syntheses of diquinane and (cis, anti, cis)-linear triquinanes, *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, *21*, 202–207.
4. Mehta, G. ja Srikrishna, A., Synthesis of polyquinane natural products: An update, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 671–719.
5. Comer, F. W. ja Trotter, J., The Structure of Hirsutic Acid. X-Ray Analysis of the p-Bromophenacyl Ester, *J. Chem. Soc. B Phys. Org.*, **1966**, 11–18.
6. Trost, B. M.; Shuey, C. D.; DiNinno, F. ja McElvain, S. S., A Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Hirsutic Acid C, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1284–1285.
7. Kaisin, M.; Sheikh, Y. M.; Durham, L. J.; Djessari, C. D.; Tursch, B.; Daloze, D.; Braekman, J. C.; Losman, D. ja Karlsson, R., Capnellane - a new tricyclic sesquiterpene skeleton from the soft coral *Capnella Imbricata*, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, 2239–2242.
8. Ayanoglu, E.; Gebreyesus, T.; Beechan, C.; Djerassi, C. ja Kaisin, M., Terpenoids LXXV. $\Delta^9(12)$ -Capnellene, a new sesquiterpene hydrocarbon from the soft coral *Capnella Imbricata*, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 1671–1674.
9. Stevens, K. E. ja Paquette, L. a, Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-a -Capnellene, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4393–4396.
10. Li, H.; Zhang, J. ja She, X., The Total Synthesis of Diquinane-Containing Natural Products, *Chem. - A Eur. J.*, **2021**, *27*, 4839–4858.
11. Woodward, R. B.; Fukunaga, T. ja Kelly, R. C., Triquinacene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3162–3164.
12. Paquette, L. A.; Ternansky, R. J.; Balogh, D. W. ja Kentgen, G., Total Synthesis of Dodecahedrane, *Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5446–5450.
13. Fessner, W. -D; Murty, B. A. R. C.; Wörth, J.; Hunkler, D.; Fritz, H.; Prinzbach, H.; Roth, W. D.; Schleyer, P. von R.; McEwen, A. B. ja Maier, W. F., Dodecahedranes from [1.1.1.1]Pagodanes, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1987**, *26*, 452–454.
14. Paquette, L. A., The development of polyquinane chemistry, *Org. Chem.*, **2006**, *79*, 41–165.
15. Northcote, P. T. ja Andersen, R. J., Xestenone, a new bicyclic C₁₉ terpenoid from the marine sponge *Xestospongia Vanilla*, **1988**, *29*, 4357–4360.
16. Cheng, X. C.; Varoglu, M.; Abrell, L.; Crews, P.; Lobkovsky, E. ja Clardy, J.,

- Chloriolins A–C, Chlorinated Sesquiterpenes Produced by Fungal Cultures Separated from a Jaspis Marine Sponge, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6344–6348.
17. Dragojlovic, V., Conformational analysis of cycloalkanes, *ChemTexts*, **2015**, *1*, 1–30.
 18. Cohen, T.; Deng, K.; Bensari-Bouguerra, A. ja Whetstone, J., Cyclization by intramolecular carbolithiation of alkyl- and vinylolithiums prepared by the action of aromatic radical anions on phenyl thioethers. High stereoselectivity in the cyclization accelerated by an allylic lithium oxyanion, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2360–2372.
 19. Pronin, S. V. ja Shenvi, R. A., Synthesis of highly strained terpenes by non-stop tail-to-head polycyclization, *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 915–920.
 20. Hu, P. ja Snyder, S. A., Enantiospecific Total Synthesis of the Highly Strained (-)-Presilphiperfolan-8-ol via a Pd-Catalyzed Tandem Cyclization, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 5007–5010.
 21. Ashenhurst, J., Fused Rings - Cis-Decalin and Trans-Decalin, <https://www.masterorganicchemistry.com/2014/08/05/fused-rings/> (9.5.2022).
 22. Paquette, L. A. ja Doherty, A., *Polyquinane Chemistry: Syntheses and Reactions*, Springer, 1987.
 23. Srikrishna, A. ja Neetu, G., Chiral synthons from campholenaldehyde: Enantiospecific synthesis of diquinane and linear triquinanes, *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, *21*, 2067–2071.
 24. Beauseigneur, A.; Ericsson, C.; Renaud, P. ja Schenk, K., B-alkylcatecholborane-mediated tandem radical conjugated addition-aldol cyclization, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3778–3781.
 25. Molander, G. A.; Czakó, B. ja Rheam, M., Construction of bicyclic ring systems via a transannular SmI₂-mediated ketone-olefin cyclization strategy, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1755–1764.
 26. Koech, P. K. ja Krische, M. J., Catalytic addition of metallo-aldehyde enolates to ketones: A new C-C bond-forming hydrogenation, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 691–694.
 27. Weyermann, P. ja Keese, R., Synthesis and reactions of two stereoisomeric [4.5.5.5]fenestranes with bridgehead substituents, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3874–3880.
 28. Bertz, S. H.; Cook, J. M.; Gawish, A. ja Weiss, U., Condensation of Dimethyl 1,3-Acetonedicarboxylate with 1,2-Dicarbonyl Compounds: cis-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones, *Org. Synth.*, **2003**, *64*, 27–37.
 29. Wang, J. C.; Ng, S. S. ja Krische, M. J., Catalytic diastereoselective synthesis of diquinanes from acyclic precursors, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3682–3683.
 30. Cramer, N.; Buchweitz, M.; Laschat, S.; Frey, W.; Baro, A.; Mathieu, D.; Richter, C. ja

- Schwalbe, H., Total synthesis and NMR investigations of cylindramide, *Chem. - A Eur. J.*, **2006**, *12*, 2488–2503.
31. Zhang, J.; Liu, M.; Wu, C.; Zhao, G.; Chen, P.; Zhou, L.; Xie, X.; Fang, R.; Li, H. ja She, X., Total Synthesis of (–)-Pepluanol B: Conformational Control of the Eight-Membered-Ring System, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2020**, *59*, 3966–3970.
 32. Okarma, P. J. ja Caringi, J. J., A convenient, two-step synthesis of bicyclo[3.3.0]oct-1,5-ene, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, *17*, 212–214.
 33. Niu, G. H.; Liu, P. H.; Hung, W. C.; Tseng, P. Y. ja Chuang, G. J., Formal Synthesis of (±)-Pentalenolactone A Methyl Ester, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 10172–10182.
 34. Hixson, S. S.; Mariano, P. S. ja Zimmerman, H. E., The Di- π -methane and Oxa-di- π -methane Rearrangements, *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 531–551.
 35. Hashimoto, H.; Abe, Y.; Mayuzumi, Y.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K. ja Uyehara, T., A novel method for the synthesis of diquinanes based on anionic [1,3] rearrangement of bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-ols, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 265–267.
 36. Oldfield, E. ja Lin, F. Y., Terpene biosynthesis: Modularity rules, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1124–1137.
 37. Helfrich, E. J. N.; Lin, G. M.; Voigt, C. A. ja Clardy, J., Bacterial terpene biosynthesis: Challenges and opportunities for pathway engineering, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2019**, *15*, 2889–2906.
 38. Editors of Encyclopaedia, Pinene, *Britannica*, 2008.
 39. Richter, G.; Hazzah, T.; Hartsel, J. A.; Eades, J.; Hickory, B. ja Makriyannis, A., Cannabis sativa: an overview. Teoksessa: *Nutraceuticals*, 2. painos, Academic Press, 2021, ss. 603–624.
 40. Izawa, K.; Yusuke Amino; Kohmura, M.; Ueda, Y. ja Kuroda, M., Human–Environment Interactions – Taste. Teoksessa: Elsevier (toim.), *Comprehensive Natural Products II*, 2010, ss. 631–671.
 41. Whittington, D. A.; Wise, M. L.; Urbansky, M.; Coates, R. M.; Croteau, R. B. ja Christianson, D. W., Bornyl diphosphate synthase: Structure and strategy for carbocation manipulation by a terpenoid cyclase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2002**, *99*, 15375–15380.
 42. Whittington, D. A.; Wise, M. L.; Urbansky, M.; Coates, R. M.; Croteau, R. B. ja Christianson, D. W., Crystal Structure of (+)-Bornyl Diphosphate Synthase from Sage, <https://www.rcsb.org/structure/1n1b> (5.9.2022).
 43. Gutta, P. ja Tantillo, D. J., Theoretical studies on farnesyl cation cyclization: Pathways to pentalenene, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6172–6179.

44. Ota, K.; Kurokawa, T.; Kawashima, E. ja Miyaoka, H., Total synthesis and absolute configuration of the marine norditerpenoid xestenone, *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 654–671.
45. Takeda, R.; Naoki, H.; Iwashita, T. ja Hirose, Y., Ptychanolide, a sesquiterpenoid with a new type skeleton from the liverwort *ptychanthus striatus* (lehm. et lindenb.) nees, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5307–5310.
46. Huguet, J.; Karpf, M. ja Dreiding, A. S., Synthesis of a stereoisomer of Ptychanolide, **1983**, *24*, 4177–4180.
47. Barrero, A. F.; del Moral, J. Q. ja Lara, A., Sesquiterpenes from *Juniperus thurifera* L. Stereochemistry in unusual cedrane and duprezianane series, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3717–3723.
48. Lee, H.; Lee, S.; Kim, D.; Kim, B. K.; Bahn, J. S. ja Kim, S., Total Synthesis of α -Cedrene: A New Strategy Utilizing N-Aziridinylimine Radical Chemistry, **1998**, *39*, 7713–7716.
49. Castillo, M.; Loyola, L.; Morales, G.; Singh, I.; Calvo, C.; Holland, H. ja Maclean, D., The alkaloids of *L. magellanicum* and the structure of magellanine, *Can. J. Chem*, **1976**, *54*, 2893–2899.
50. Hirst, G. C.; Johnson, T. ja Overman, L. E., First Total Synthesis of Lycopodium Alkaloids of the Magellanane Group. Enantioselective Total Syntheses of (-) -Magellanine and (+)-Magellaninone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2992–2993.
51. McGee, P.; Bétournay, G.; Barabé, F. ja Barriault, L., A 11-Steps Total Synthesis of Magellanine through a Gold(I)-Catalyzed Dehydro Diels–Alder Reaction, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2017**, *56*, 6280–6283.
52. Wang, X. J.; Zhang, G. J.; Zhuang, P. Y.; Zhang, Y.; Yu, S. S.; Bao, X. Q.; Zhang, D.; Yuan, Y. H.; Chen, N. H.; Ma, S. G.; Qu, J. ja Li, Y., Lycojaponicumins A-C, three alkaloids with an unprecedented skeleton from *lycopodium japonicum*, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2614–2617.
53. Hou, S. H.; Tu, Y. Q.; Liu, L.; Zhang, F. M.; Wang, S. H. ja Zhang, X. M., Divergent and efficient syntheses of the Lycopodium alkaloids (-)-Lycojaponicum C, (-)-8-deoxyserratinine, (+)-fawcettimine, and (+)-fawcettidine, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11373–11376.
54. Zheng, N.; Zhang, L.; Gong, J. ja Yang, Z., Formal Total Synthesis of (\pm)-Lycojaponicum C, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2921–2924.
55. Huang, J. M.; Yokoyama, R.; Yang, C. S. ja Fukuyama, Y., Merrilactone A, a novel neurotrophic sesquiterpene dilactone from *Illicium merrillianum*, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6111–6114.

56. Mehta, G. ja Singh, S. R., Total synthesis of (\pm)-merrilactone A, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2006**, *45*, 953–955.
57. Nazef, N.; Davies, R. D. M. ja Greaney, M. F., Formal synthesis of merrilactone a using a domino cyanide 1,4-addition-aldol cyclization, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3720–3723.
58. Kaysser, L.; Bernhardt, P.; Nam, S. J.; Loesgen, S.; Ruby, J. G.; Skewes-Cox, P.; Jensen, P. R.; Fenical, W. ja Moore, B. S., Merochlorins A-D, cyclic meroterpenoid antibiotics biosynthesized in divergent pathways with vanadium-dependent chloroperoxidases, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11988–11991.
59. Brandstätter, M.; Freis, M.; Huwyler, N. ja Carreira, E. M., Total Synthesis of (–)-Merochlorin A, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2019**, *58*, 2490–2494.
60. Sun, L. L.; Li, W. S.; Li, J.; Zhang, H. Y.; Yao, L. G.; Luo, H.; Guo, Y. W. ja Li, X. W., Uncommon Diterpenoids from the South China Sea Soft Coral *Sinularia humilis* and Their Stereochemistry, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 3367–3376.
61. Marco-Contelles, J.; Ruiz-Caro, J.; Mainetti, E.; Devin, P.; Fensterbank, L. ja Malacria, M., Selective transformations of differently functionalized 4-ethynyl-octa-1,7-dienes and 5-ethynyl-nona-1,8-dienes via intramolecular Pauson-Khand reaction: Preparation of new and useful building blocks for the synthesis of angularly fused triquinanes, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1147–1158.

Liitteet

LIITE 1: Alkoholin **18** ^1H NMR-spektri

LIITE 2: Alkoholin **18** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 3: Alkoholin **18** DEPT135 NMR-spektri

LIITE 4: Alkoholin **18** IR-spektri

LIITE 5: Tosylaatin **21** ^1H NMR-spektri

LIITE 6: Tosylaatin **21** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 7: Tosylaatin **21** IR-spektri

LIITE 8: Ketoesterin **19** ^1H NMR-spektri

LIITE 9: Ketoesterin **19** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 10: Ketonin **11** ^1H NMR-spektri

LIITE 11: Ketonin **11** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 12: Ketonin **11** DEPT135 NMR-spektri

LIITE 13: Ketonin **11** IR-spektri

LIITE 14: Tertiäärisen alkoholien **9** ^1H NMR-spektri

LIITE 15: Tertiäärisen alkoholien **9** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 16: Tertiäärisen alkoholien **9** IR-spektri

LIITE 17: TMS suojatun tertiäärisen alkoholien **8** ^1H NMR-spektri

LIITE 18: TMS suojatun tertiäärisen alkoholien **8** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 19: TMS suojatun tertiäärisen alkoholien **8** DEPT135 NMR-spektri

LIITE 20: TMS suojatun tertiäärisen alkoholien **8** IR-spektri

LIITE 21: Enyyni-kobolttikarbonyylikompleksin **26** ^1H NMR-spektri

LIITE 22: Enyyni-kobolttikarbonyylikompleksin **26** ^{13}C NMR-spektri

LIITE 23: Enyyni-kobolttikarbonyylikompleksin **26** IR-spektri

LIITE 24: Mallialkoholien **28** ^1H NMR-spektri

LIITE 25: Mallialkoholien **28** ^{13}C NMR-spektri

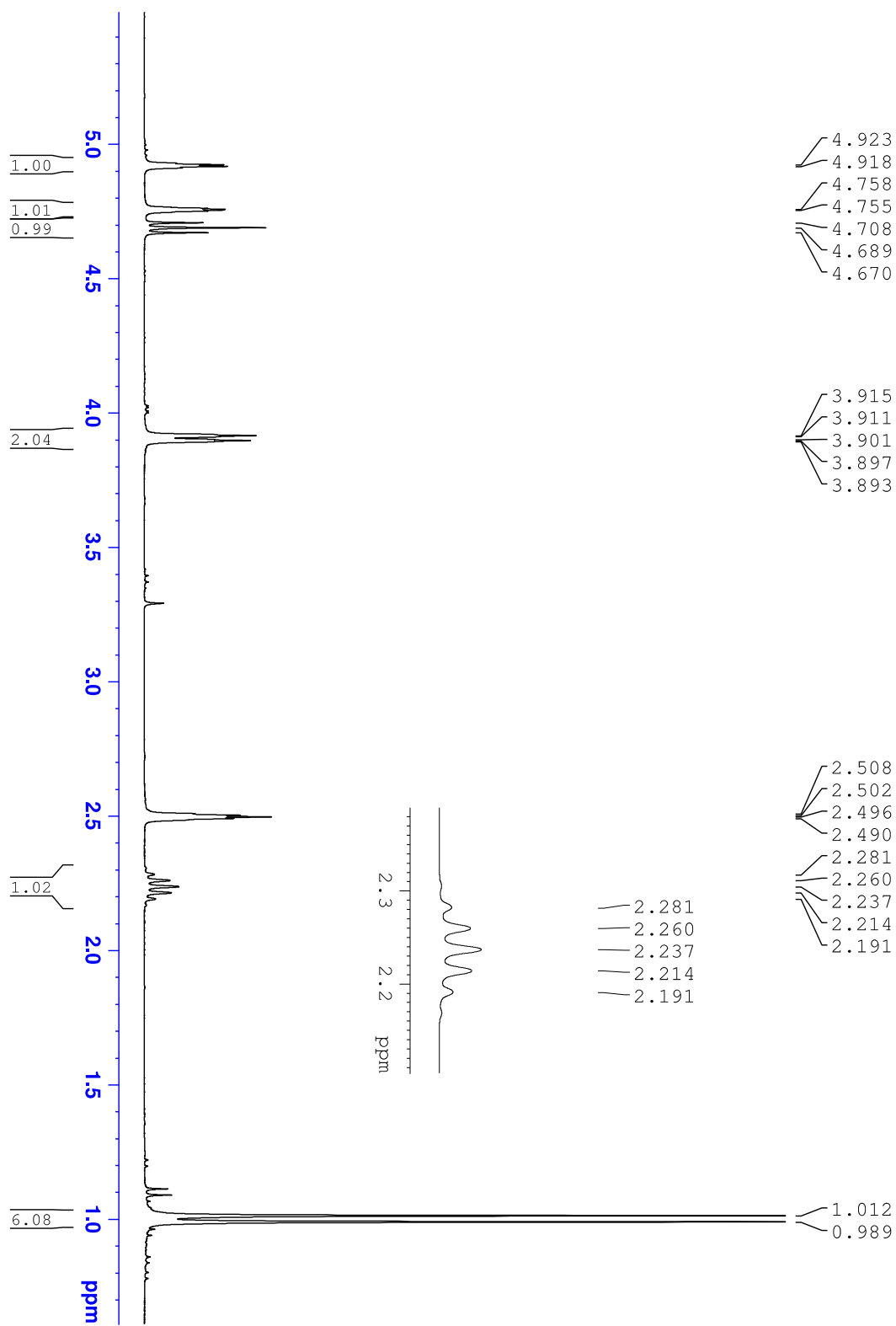
LIITE 26: Mallialkoholien **28** IR-spektri

LIITE 27: Mallidikinaanin diastereomeerien **29a** ja **29b** seoksen ^1H NMR-spektri

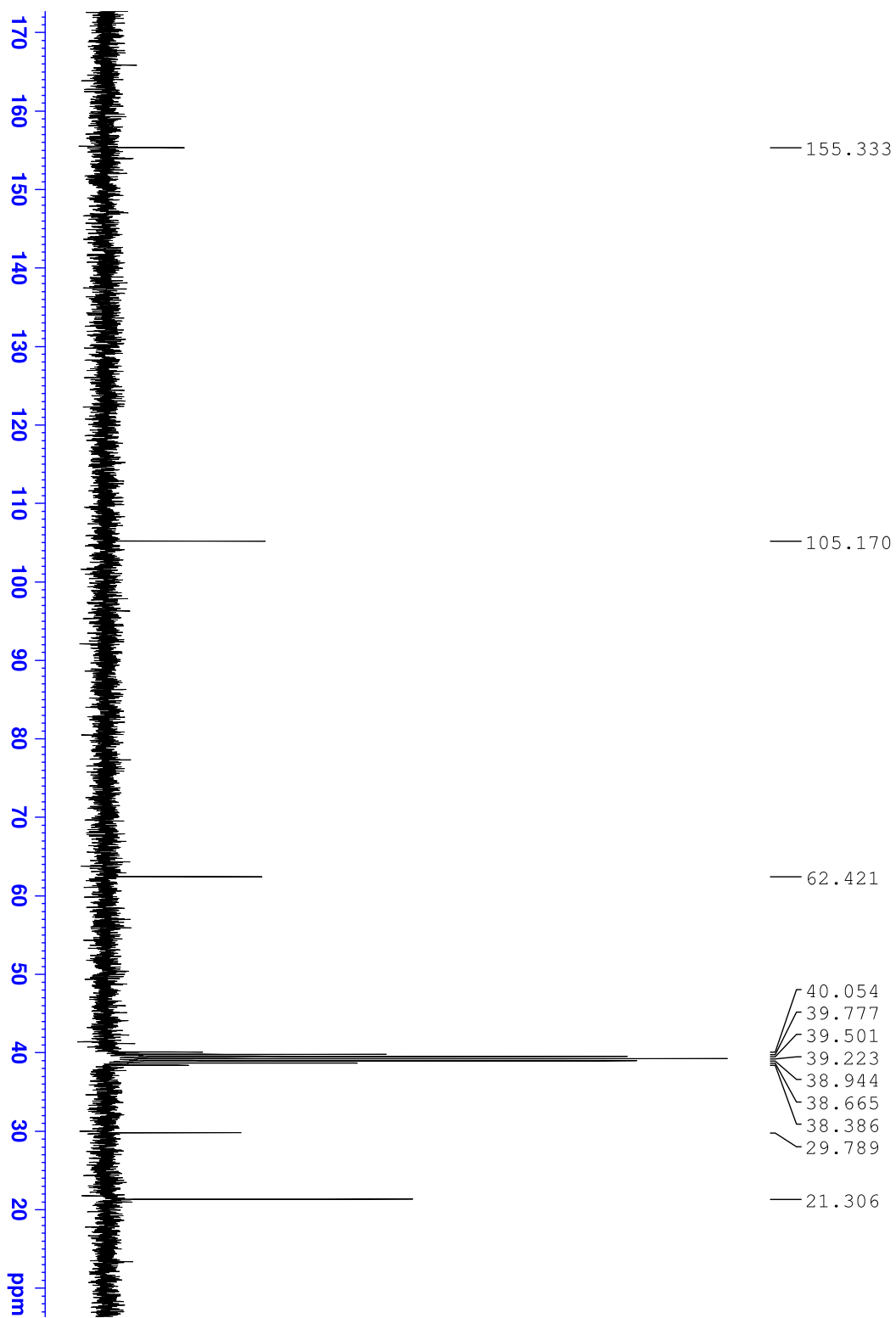
LIITE 28: Mallidikinaanin diastereomeerien **29a** ja **29b** seoksen ^{13}C NMR-spektri

LIITE 29: Mallidikinaanin diastereomeerien **29a** ja **29b** seoksen IR-spektri

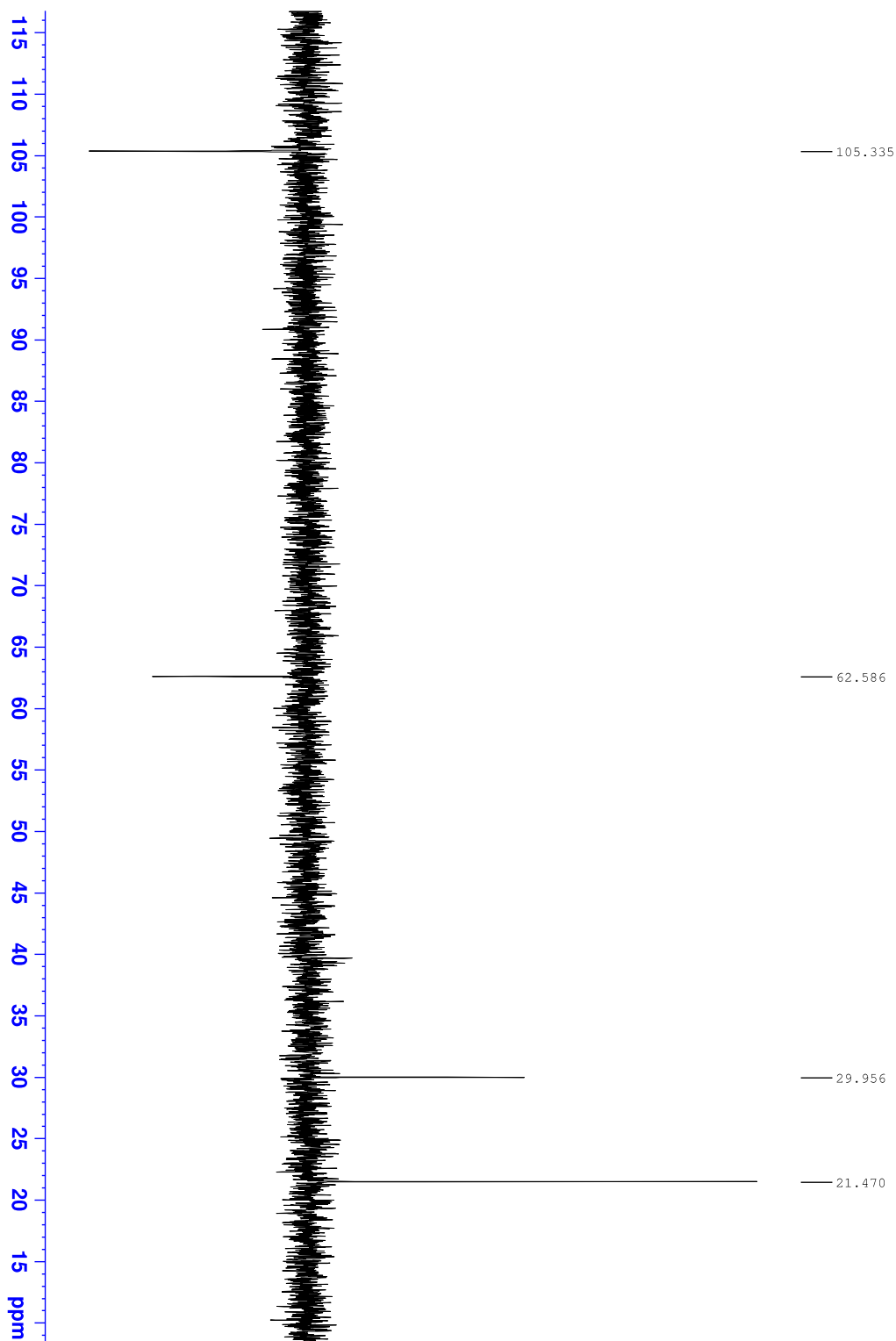
LIITE 1

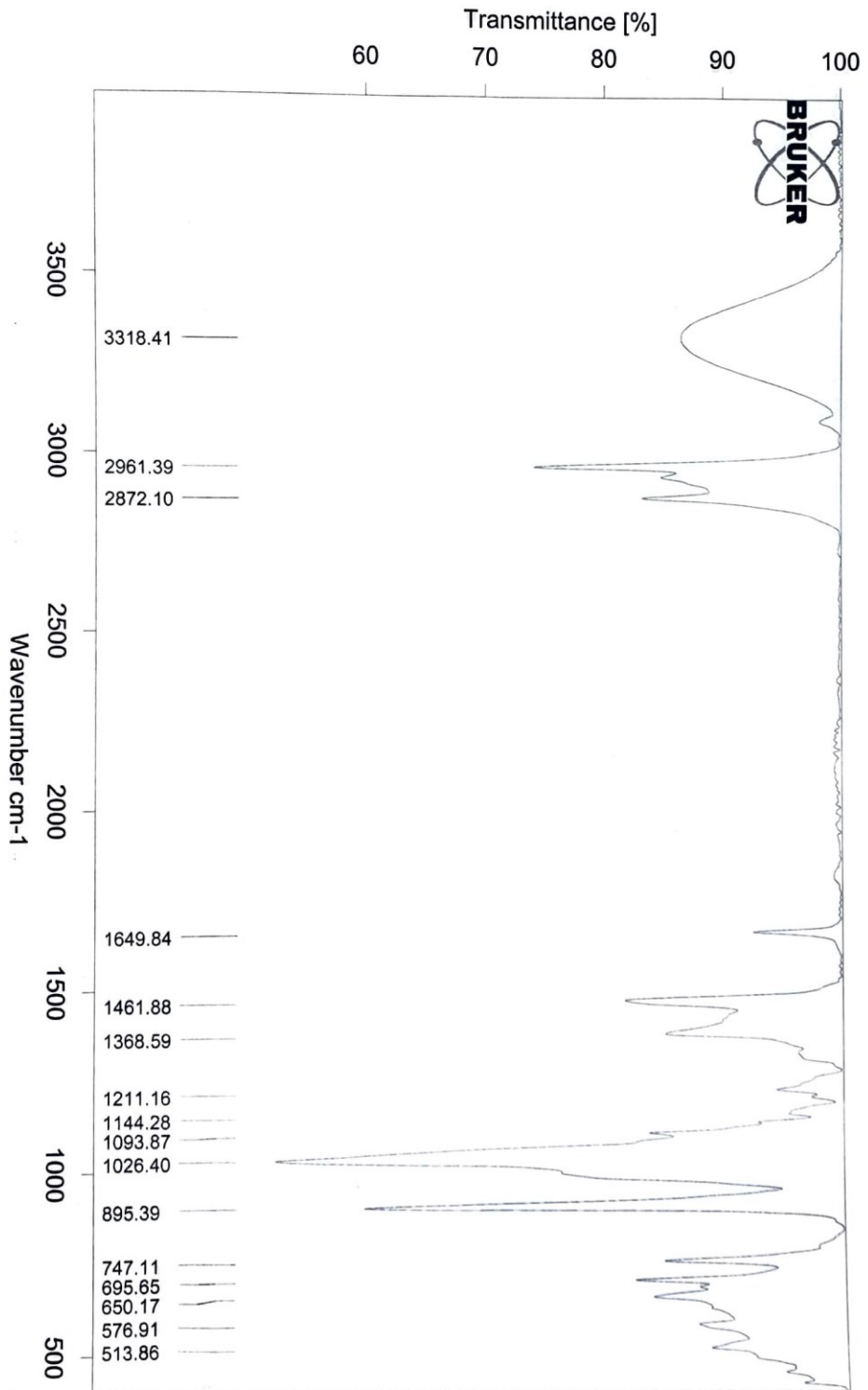


LIITE 2



LIITE 3

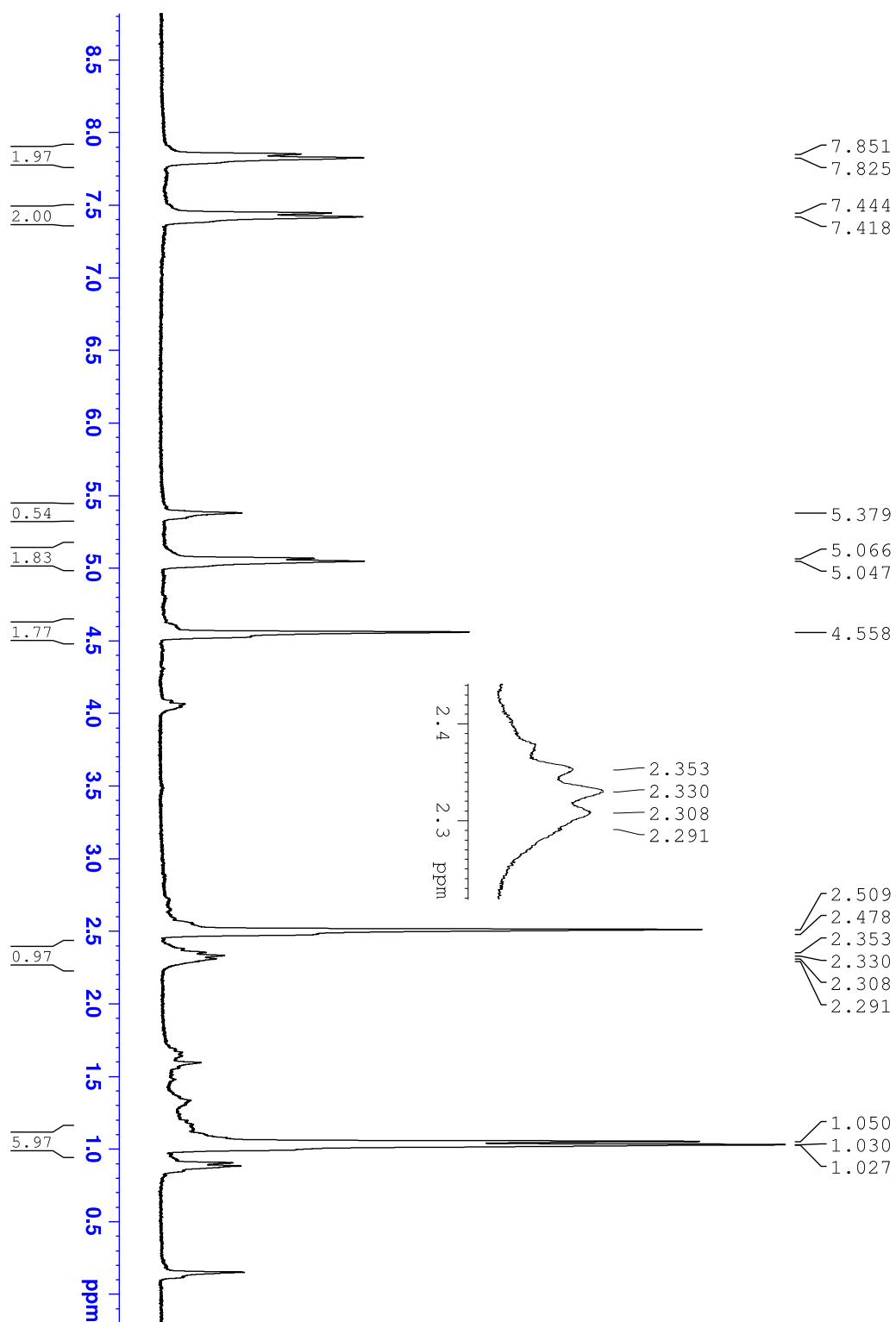




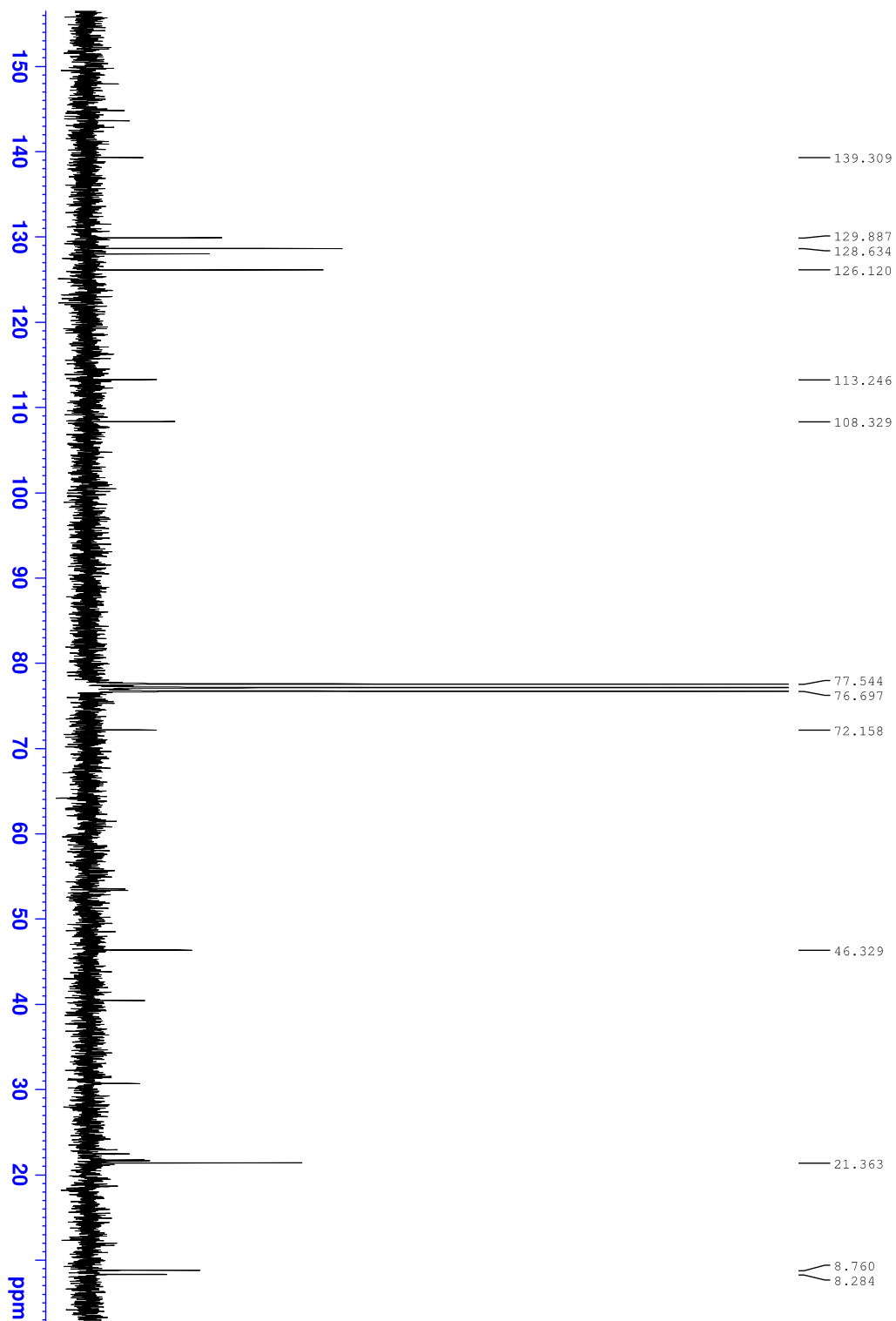
D:\Temp\Student_ATR\Kemia-aineopinnot\1536_0 TJB-isoprop. alcohol

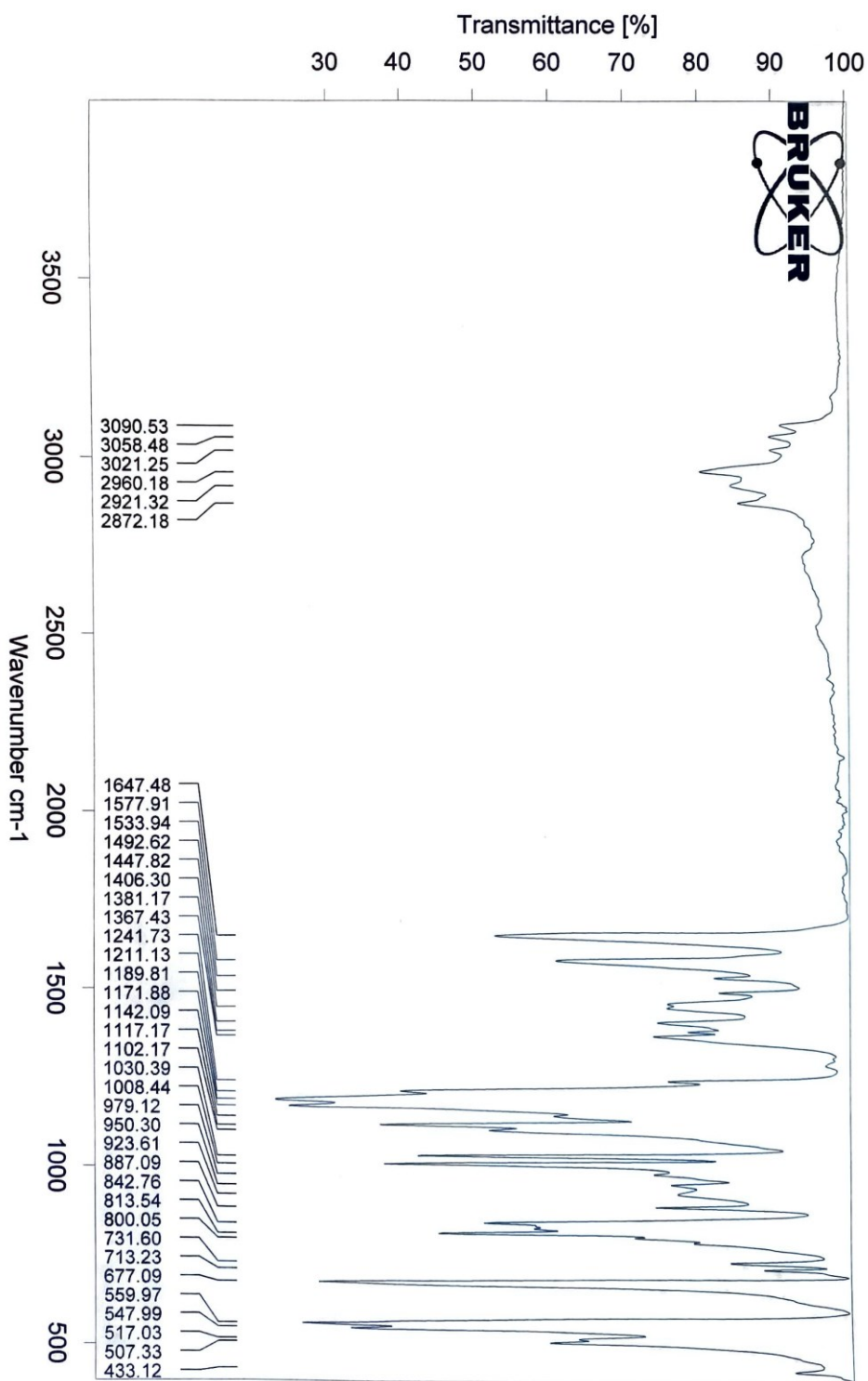
Veera Bruce

17/03/2022

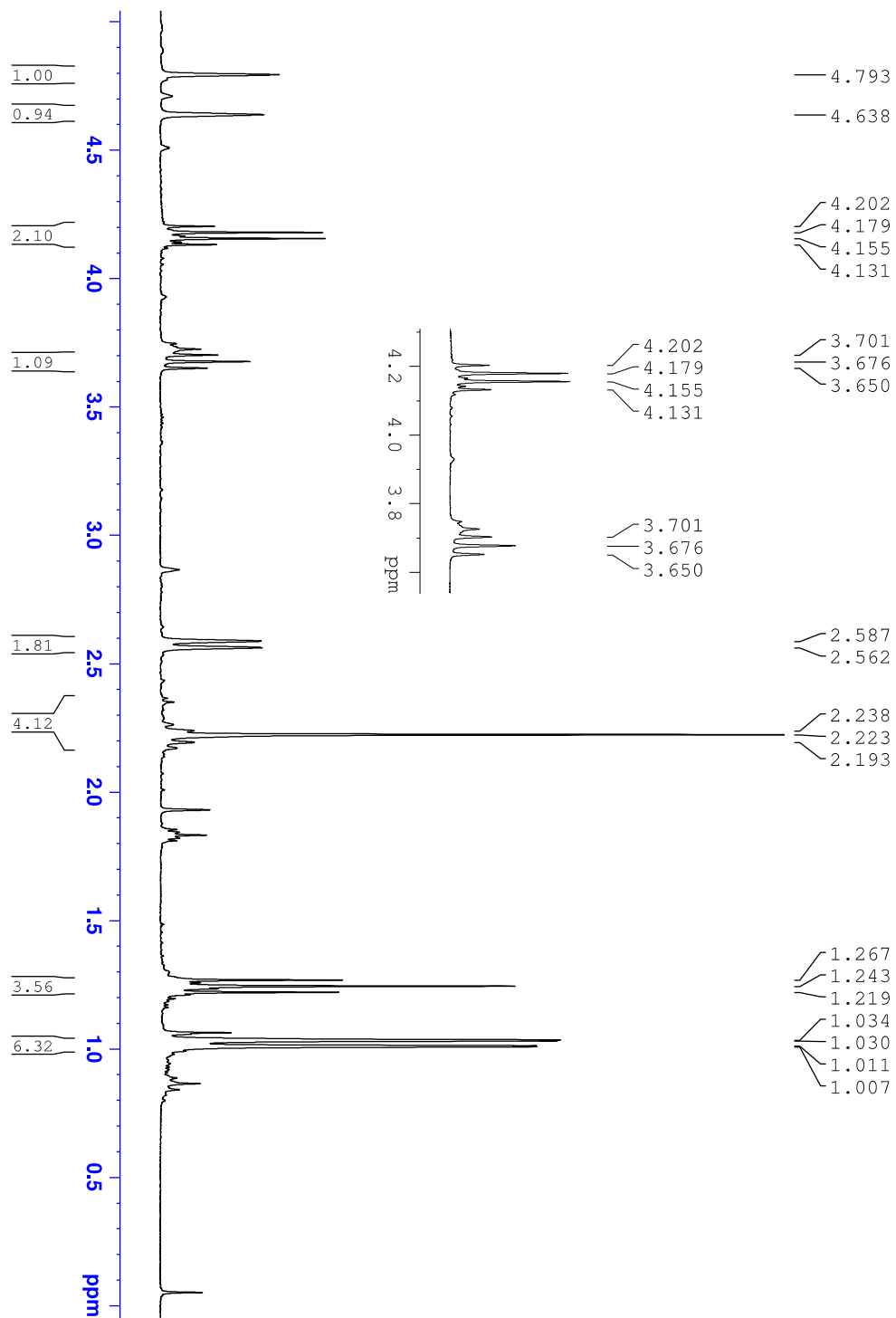


LIITE 6

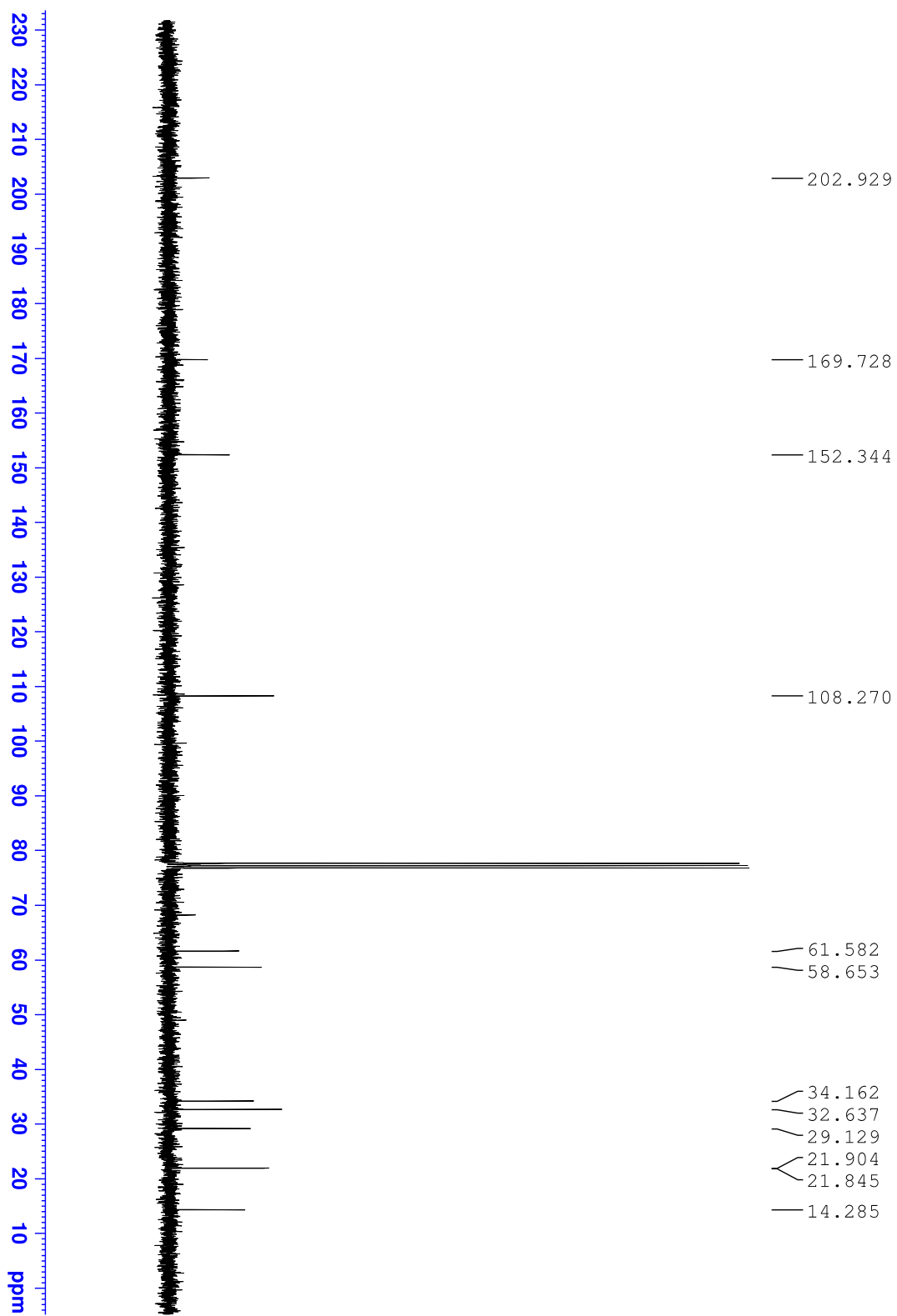


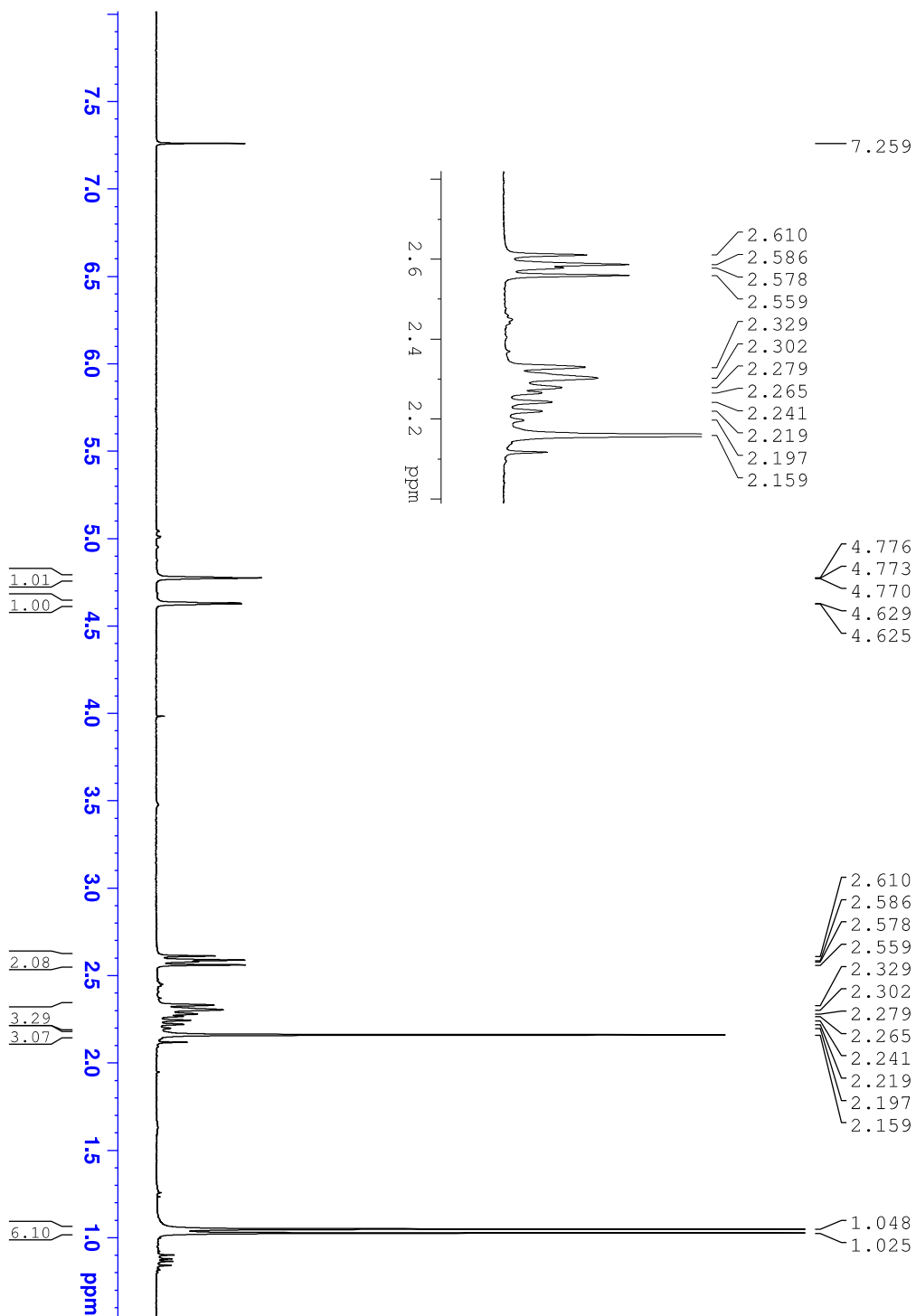


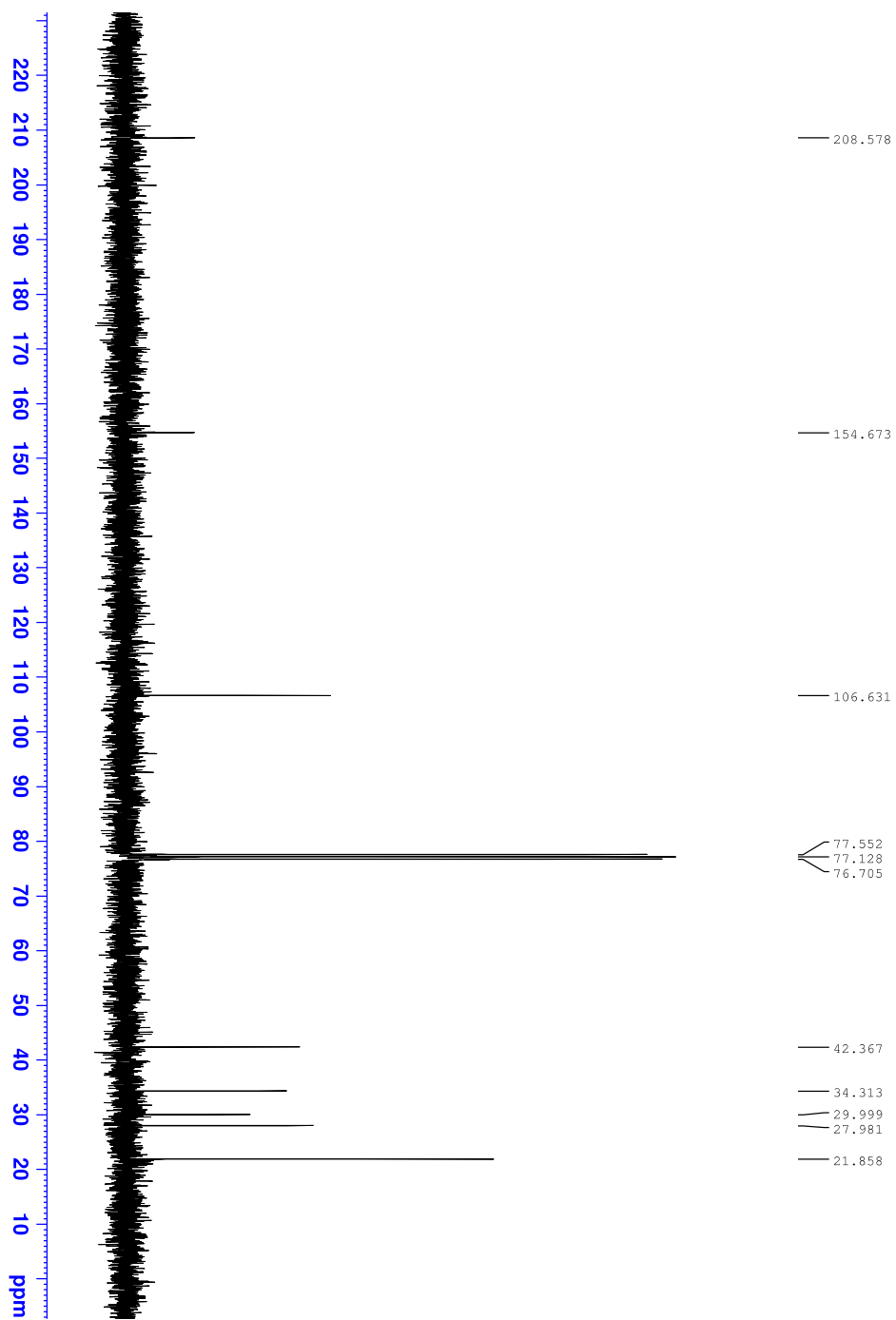
C:\OPUS_7.0.129\MEAS\Louhelainen\Ttest601 fjp-ots Instrument type and / or accessory

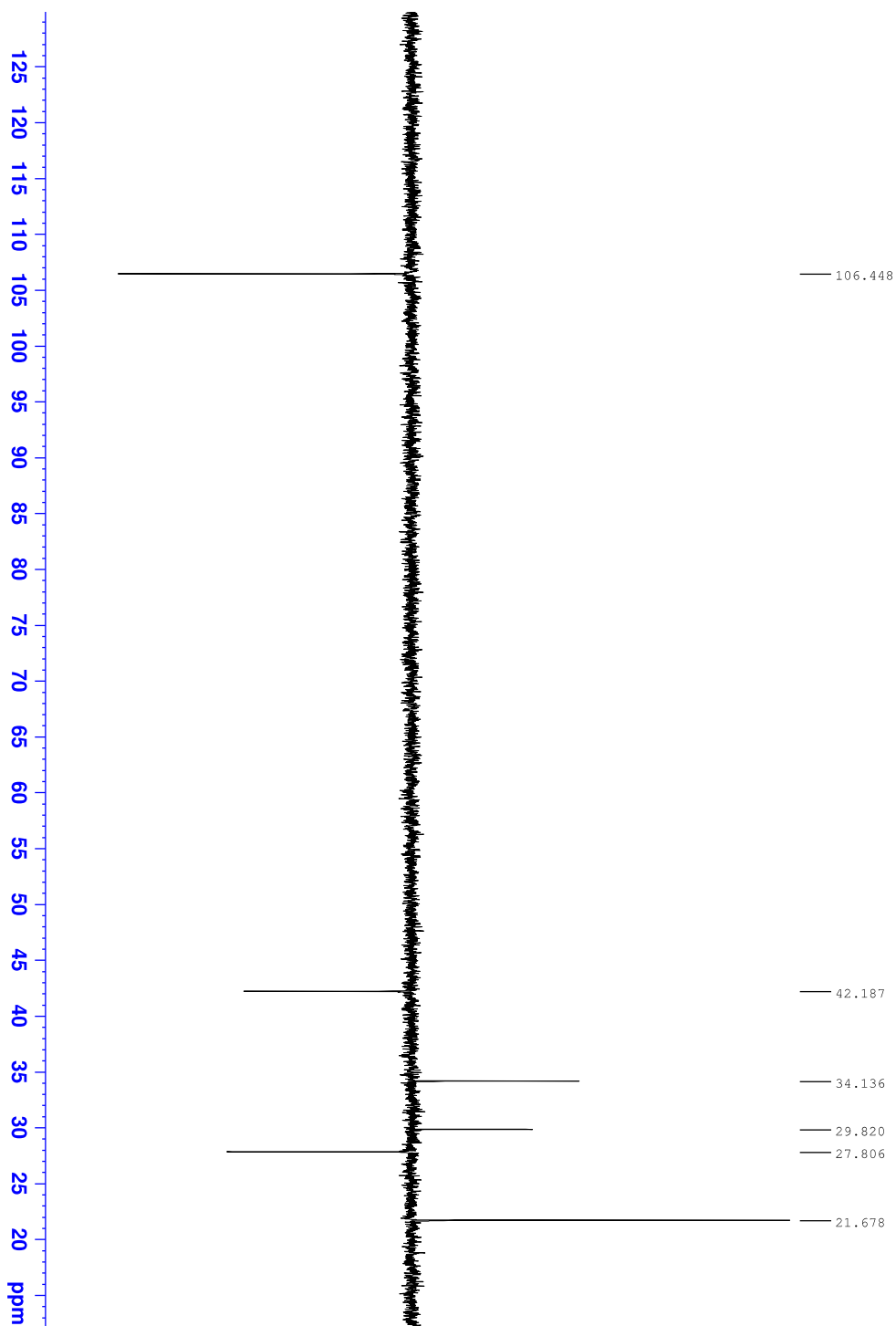


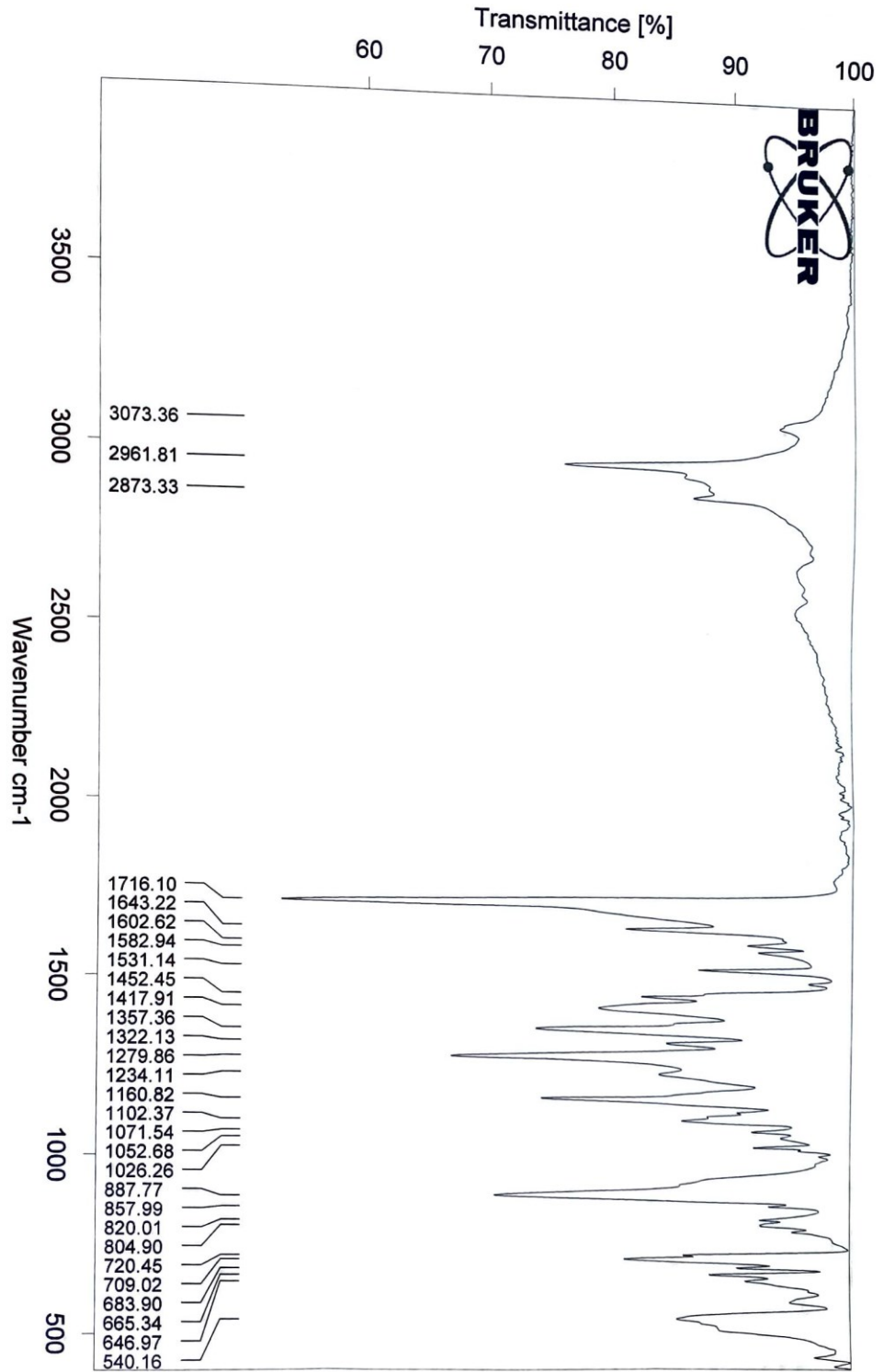
LIITE 9









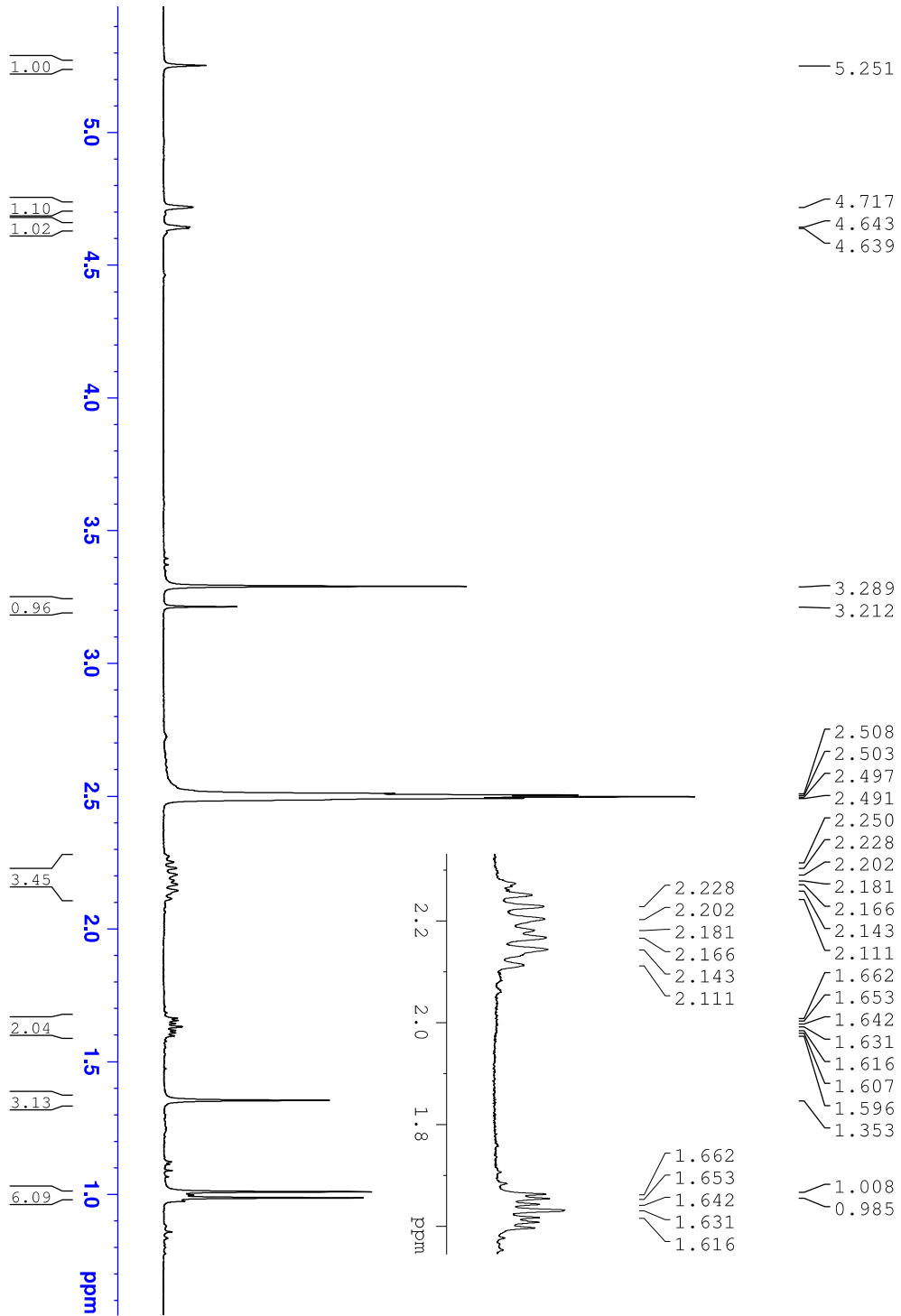


C:\OPUS_7.0.129\MEAS\Louhelainen\JTtest.607

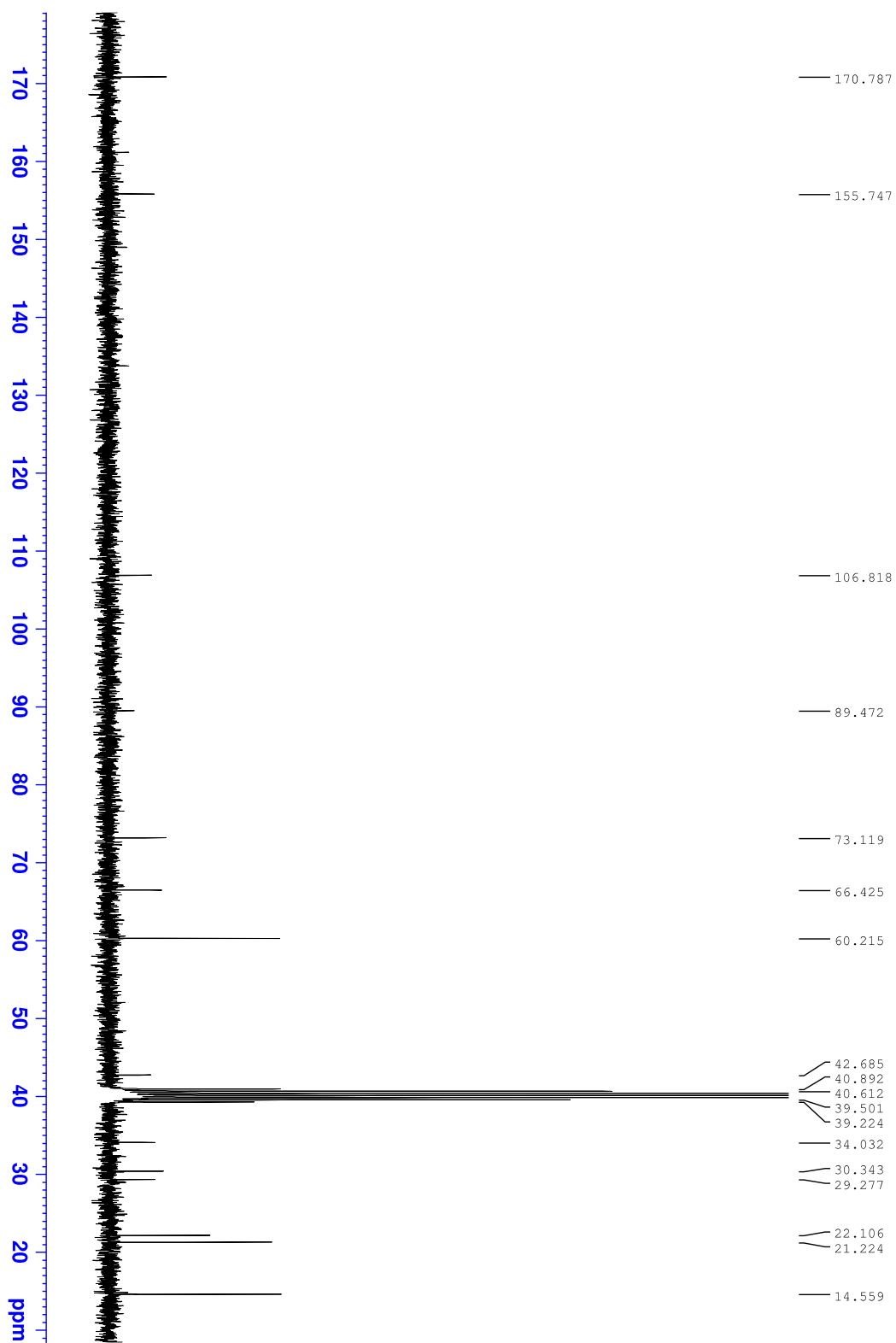
fib-claisen ketone

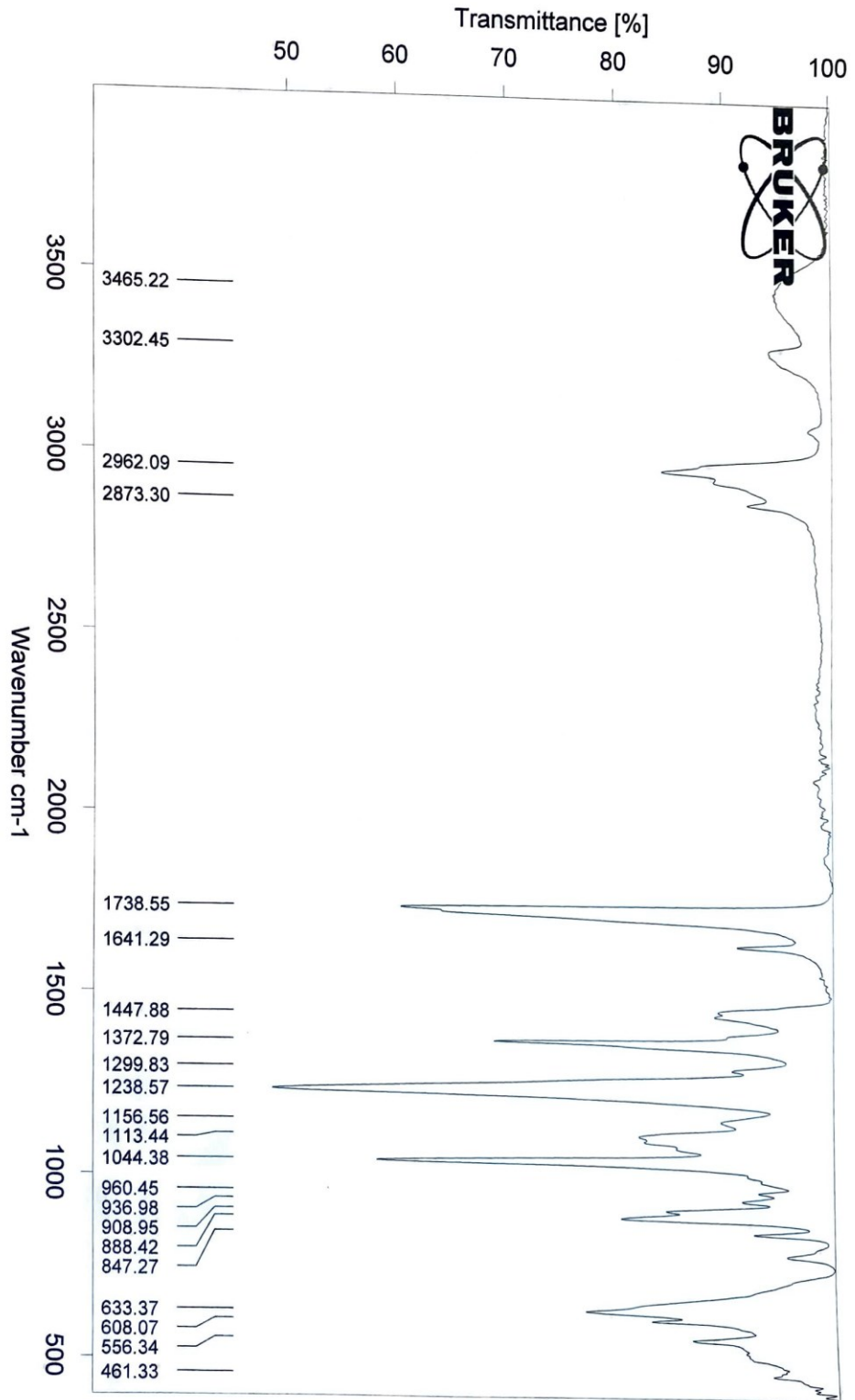
Instrument type and / or accessory

20.4.2022



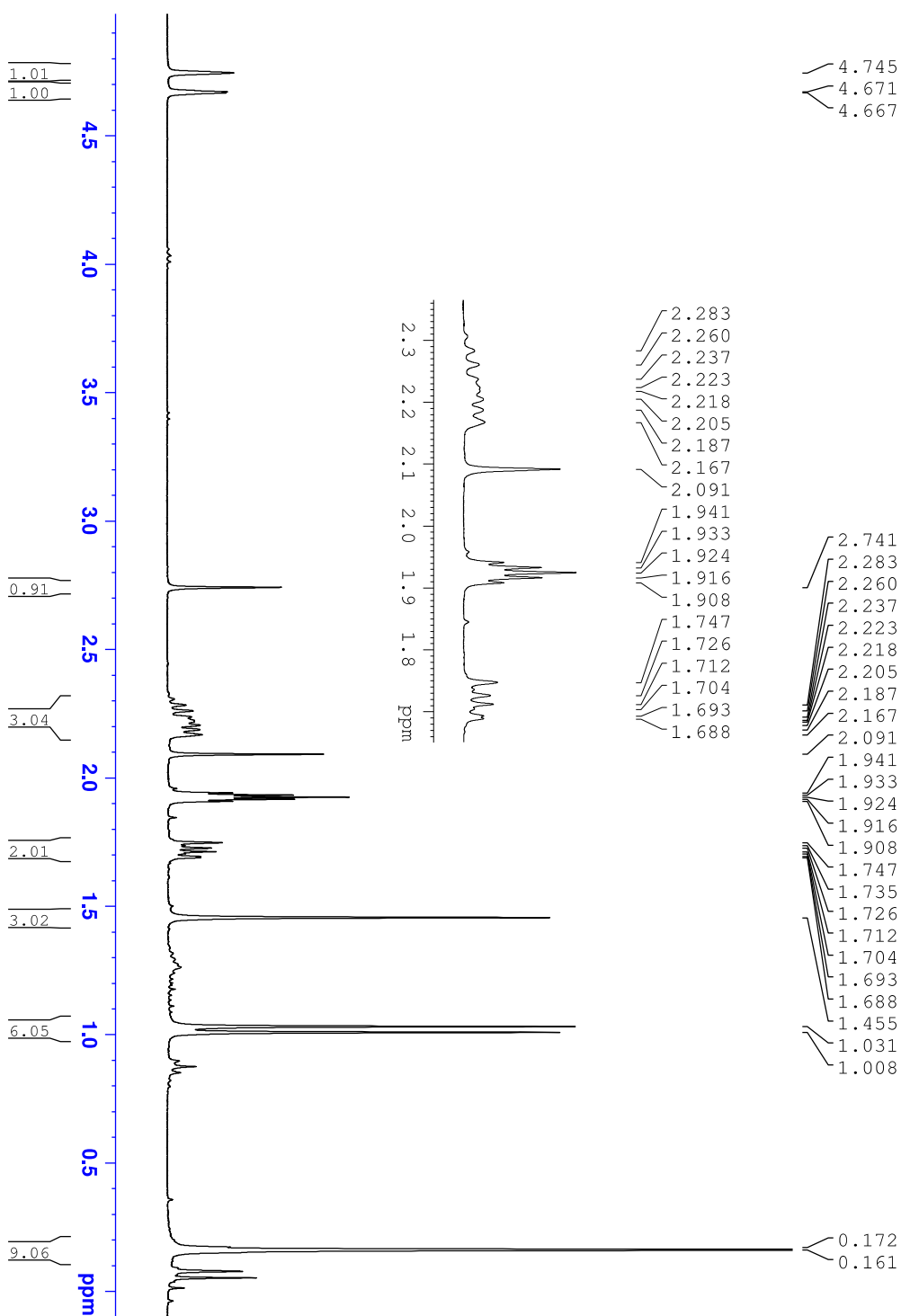
LIITE 15

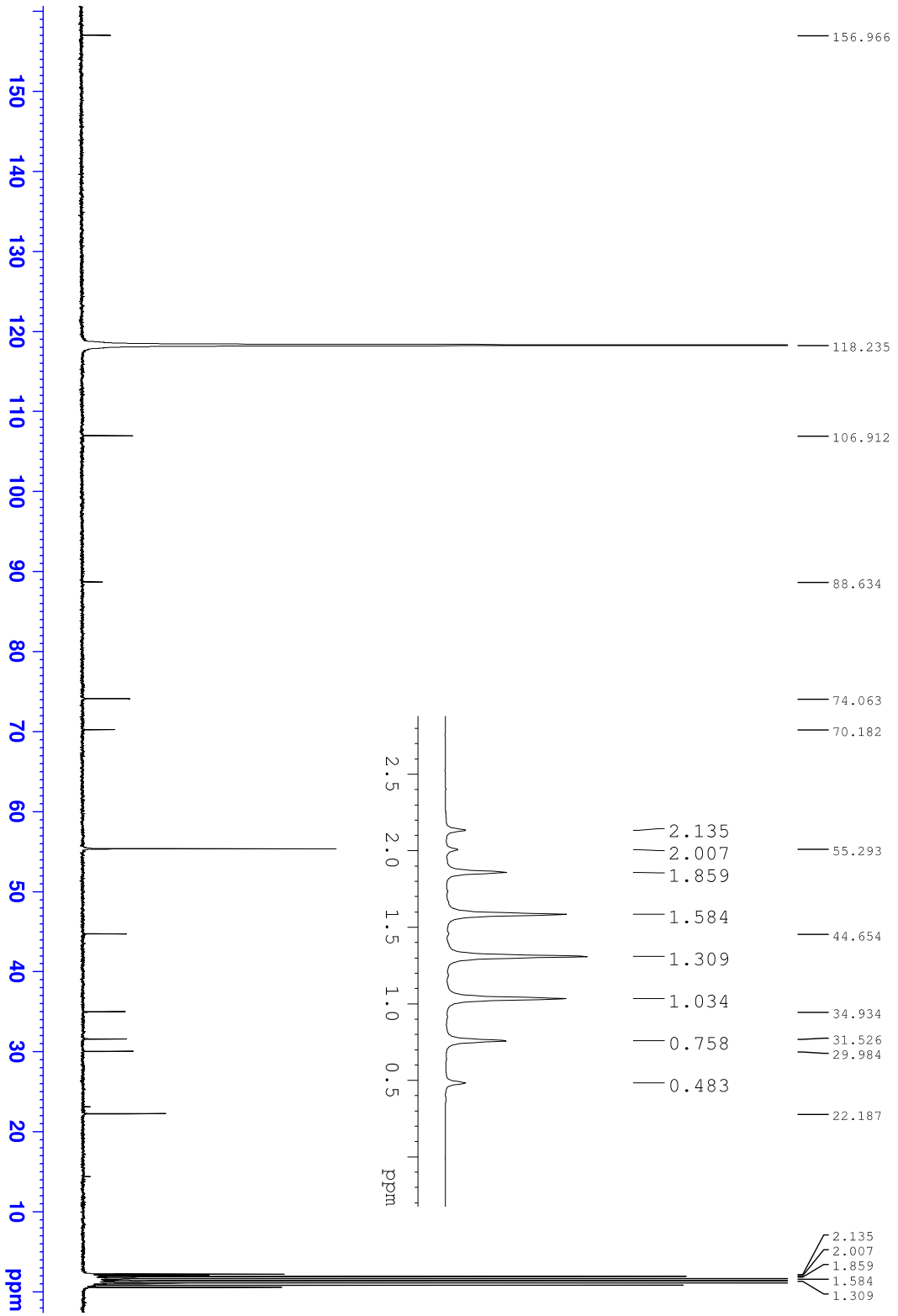


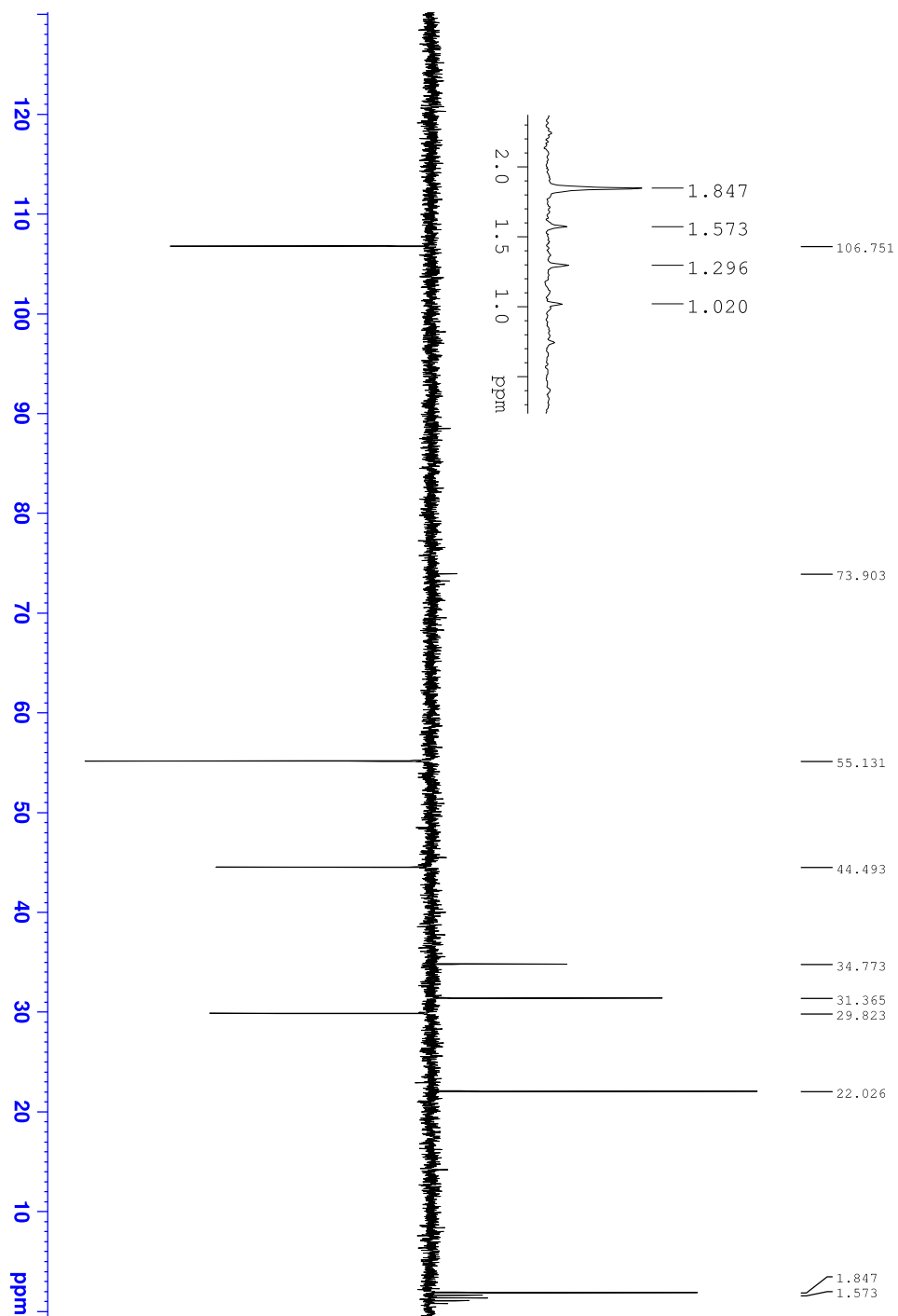


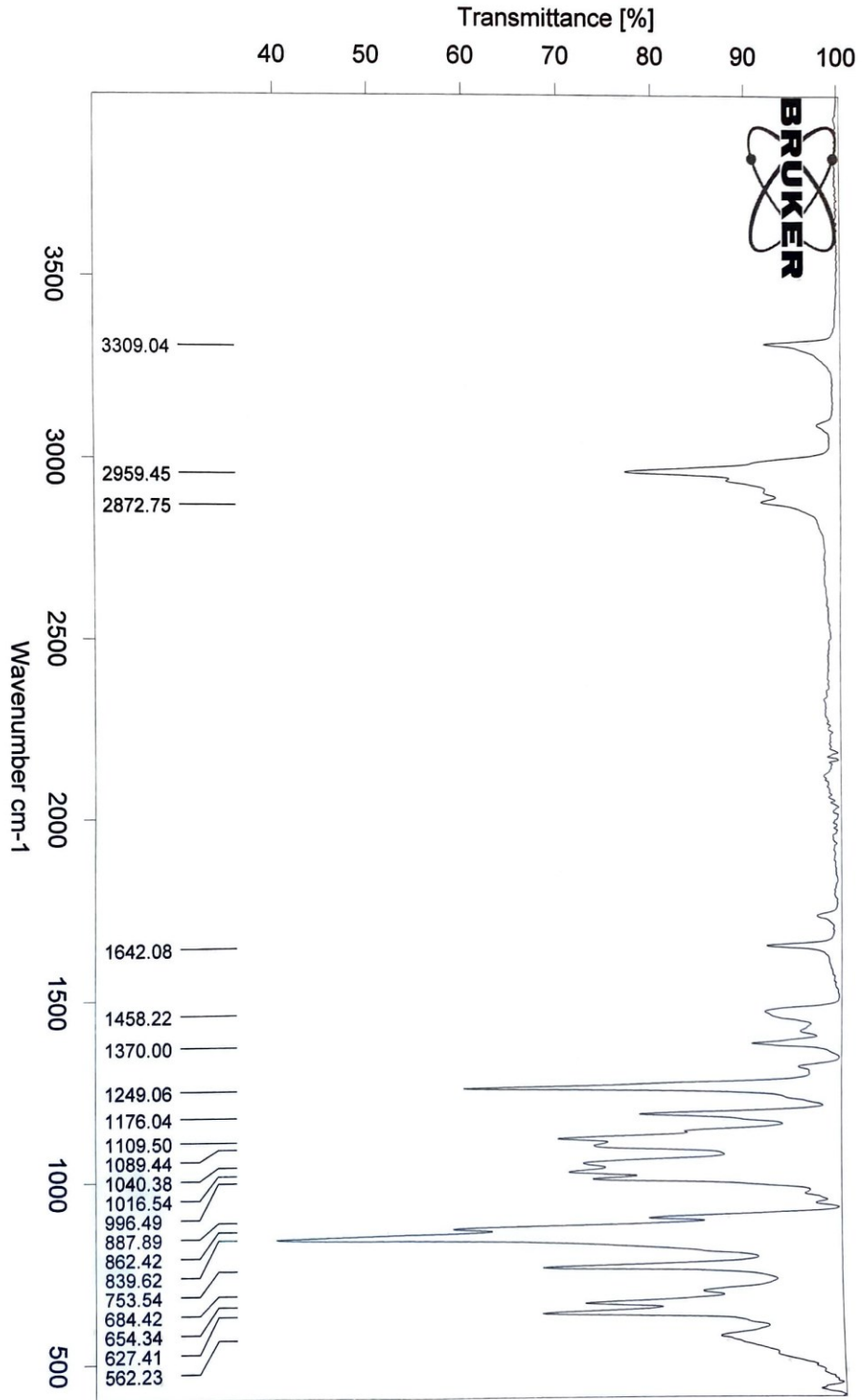
C:\OPUS_7.0.129\MEAS\Louhelainen\ITest.602 fj-b-girgnard ethynyl Instrument type and / or accessory

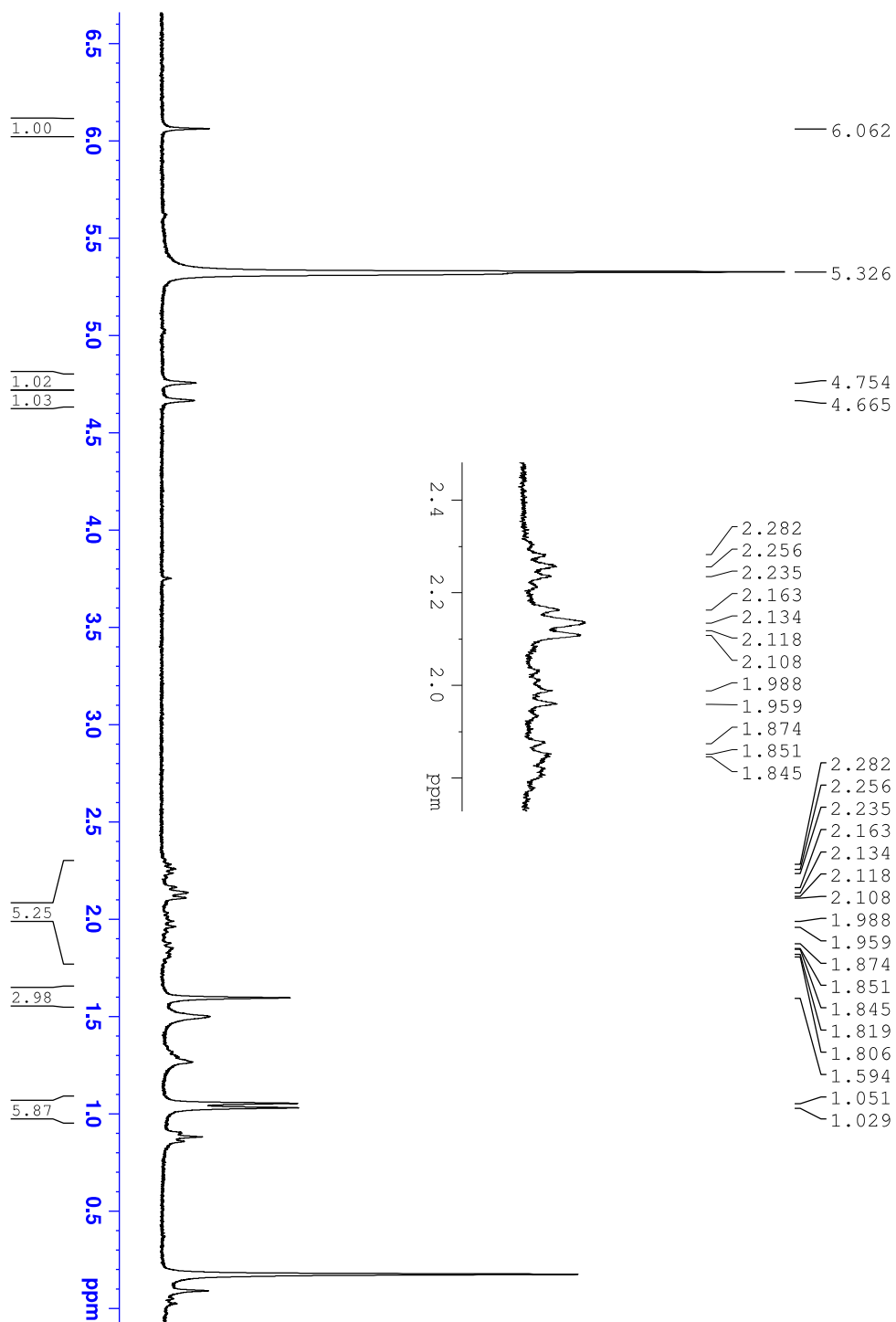
20.4.2022



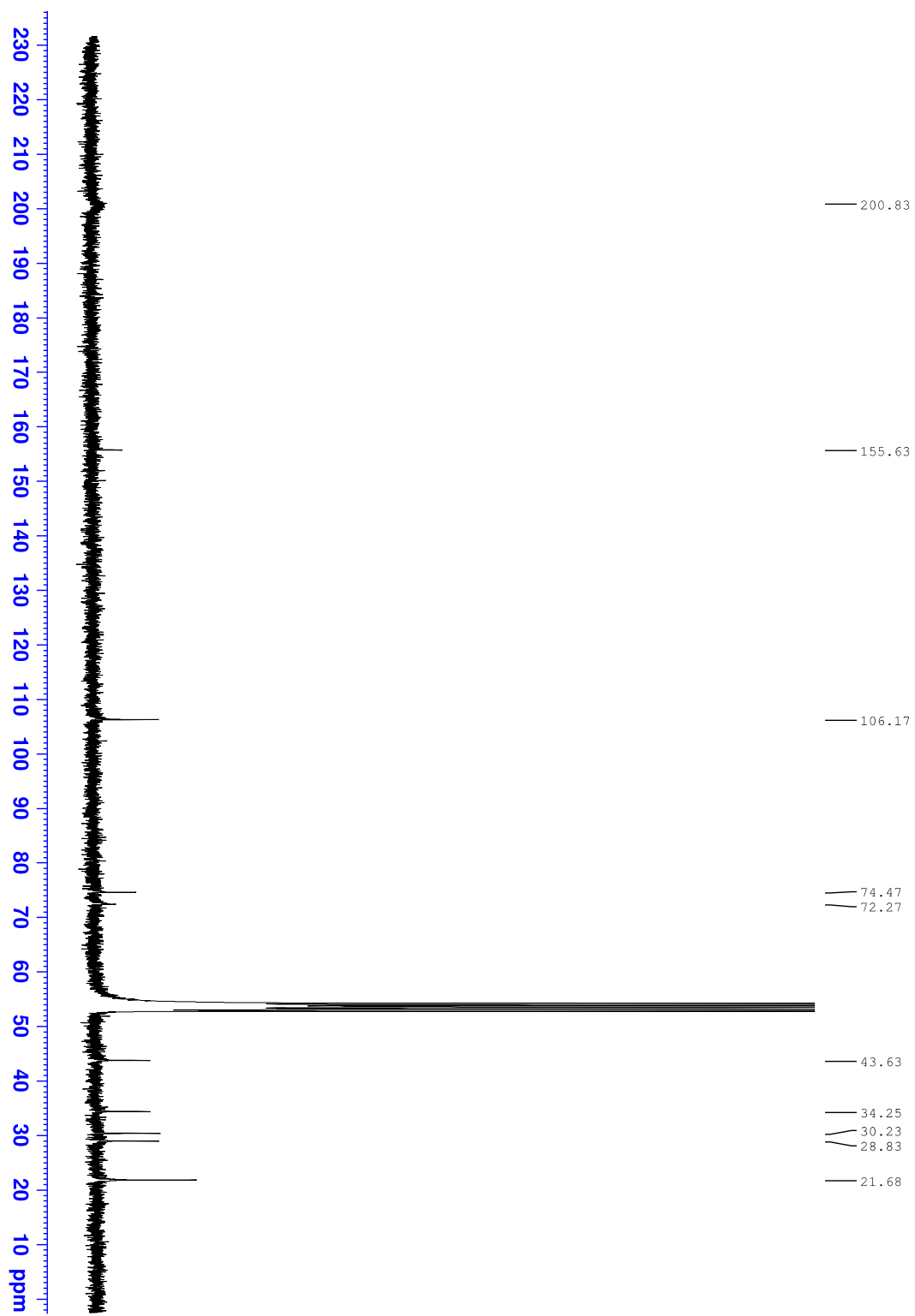


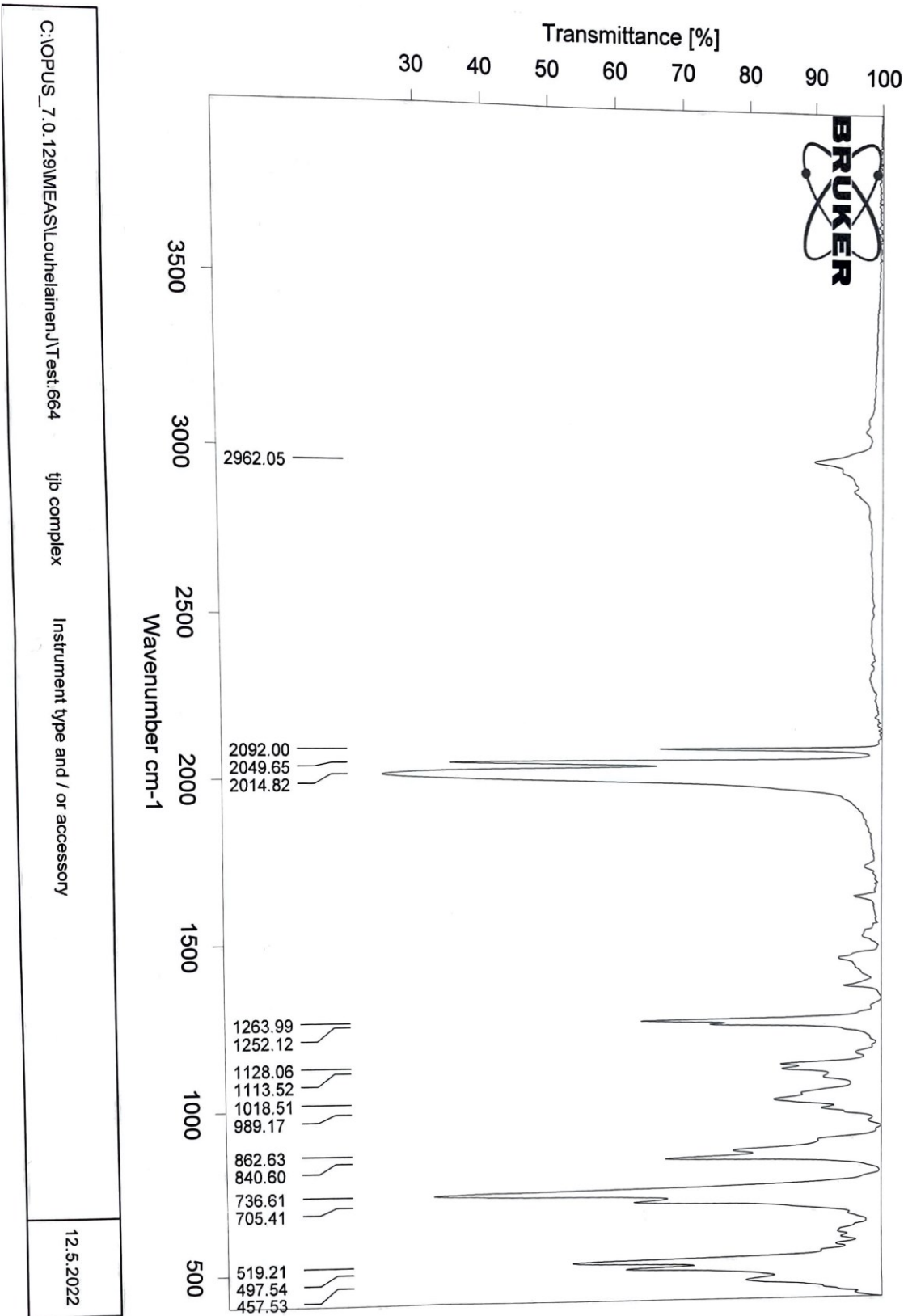






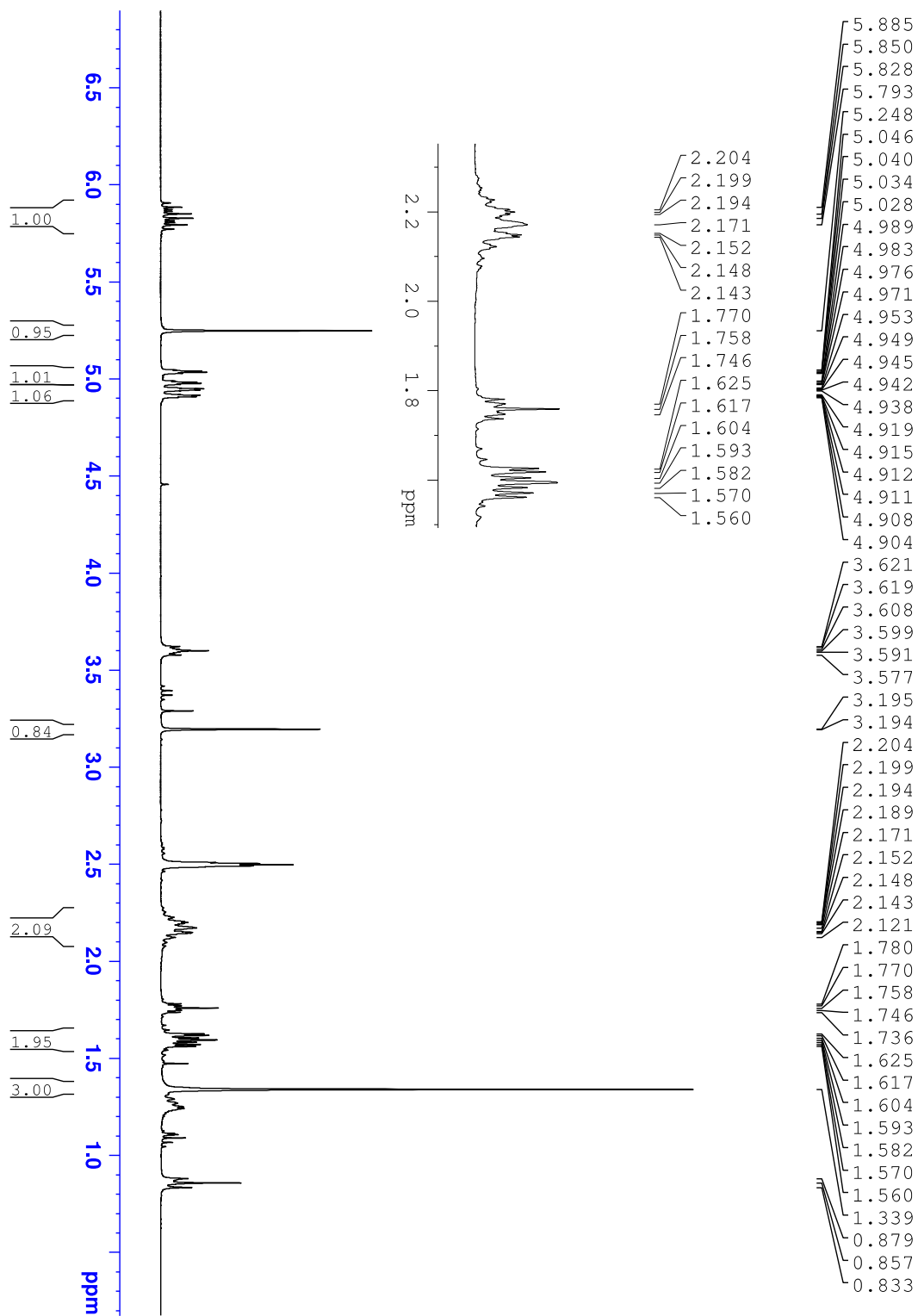
LIITE 22

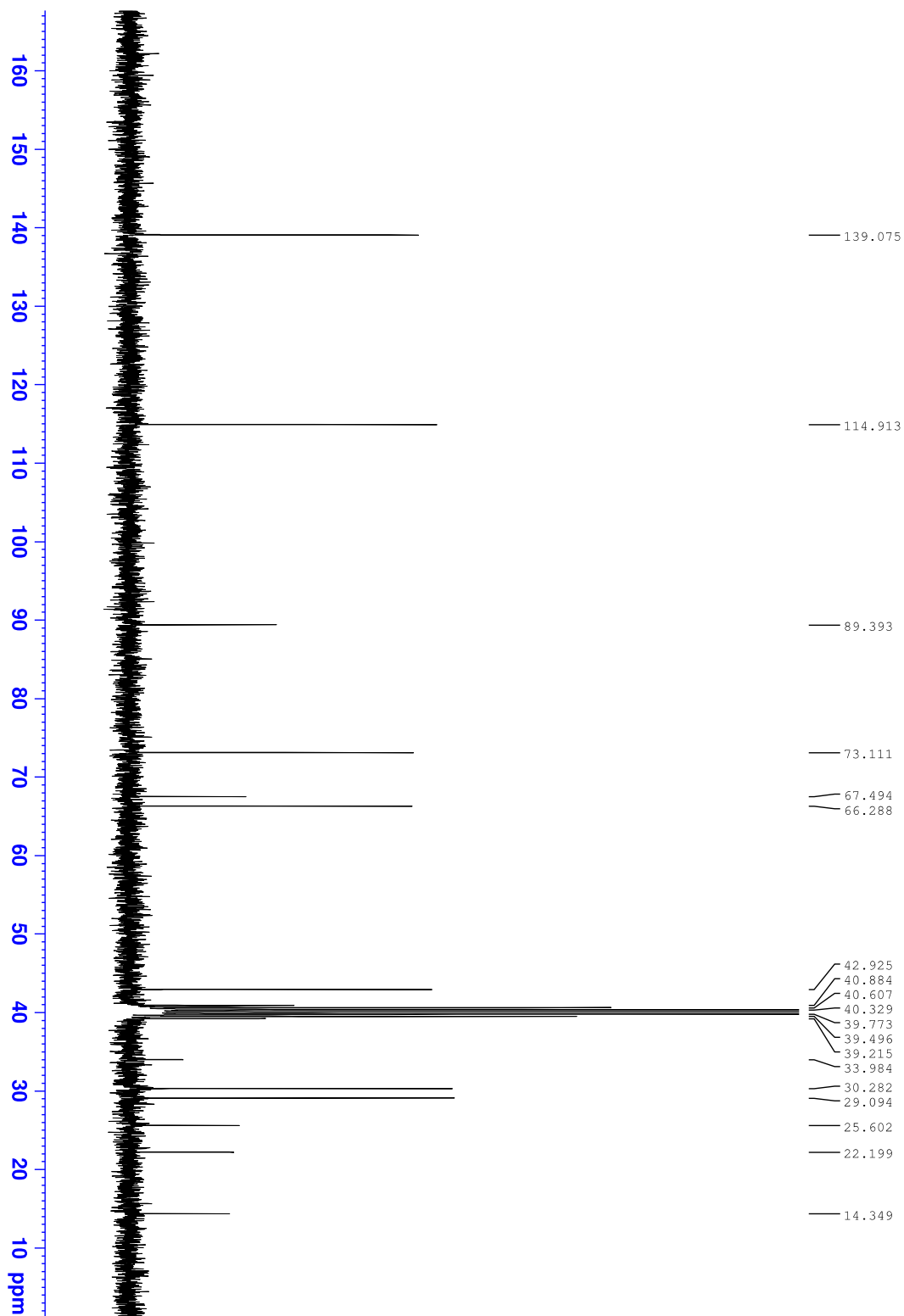


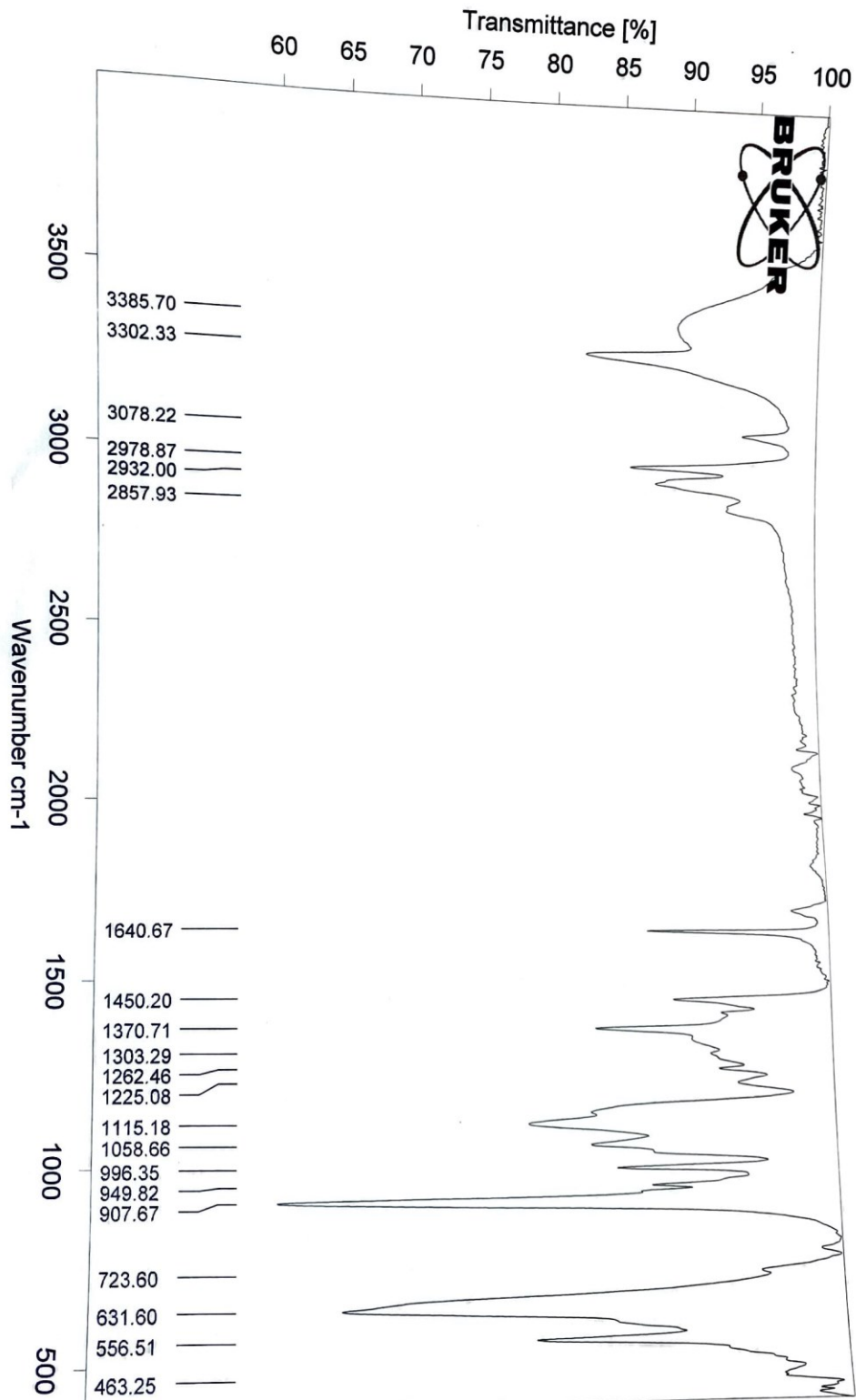


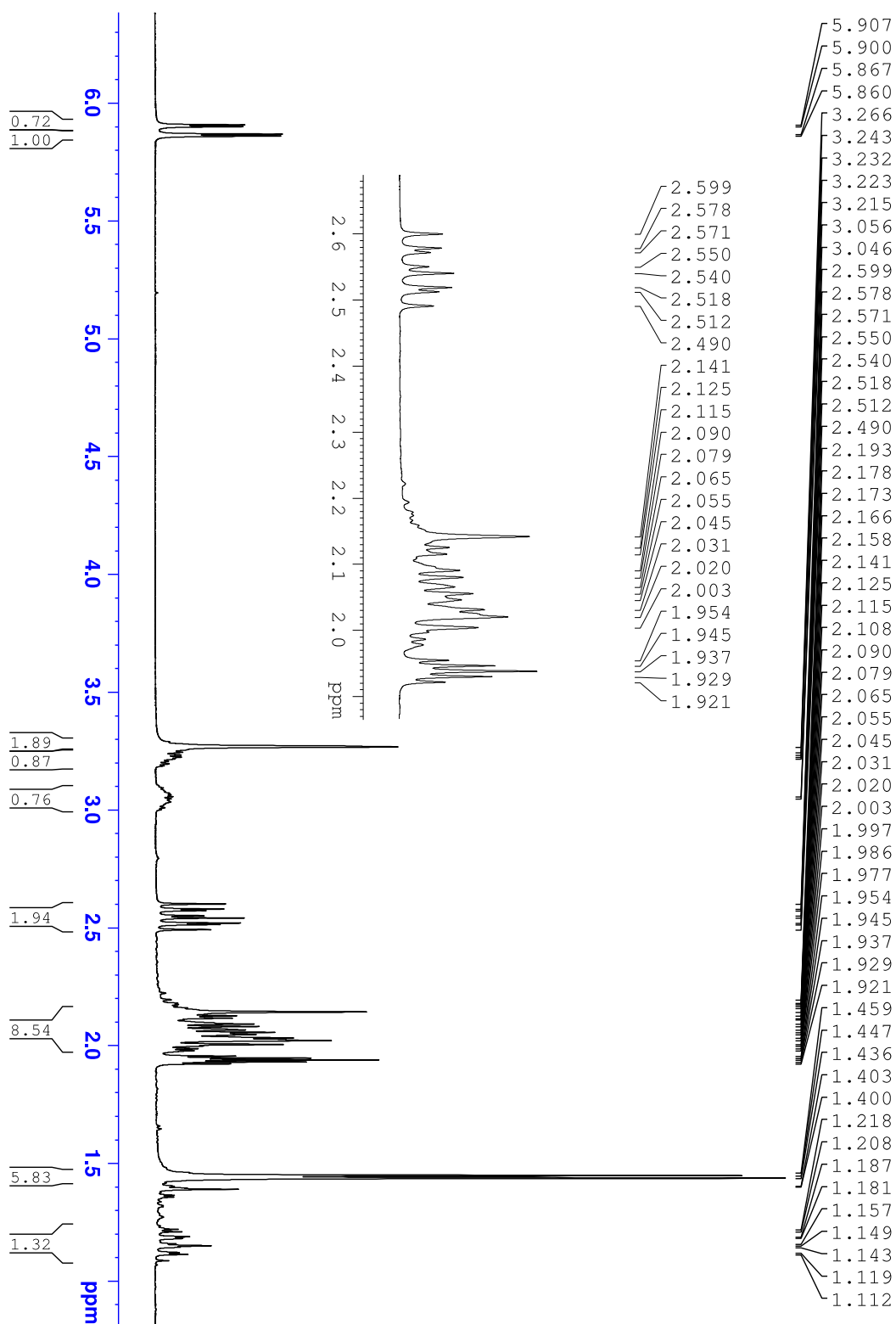
C:\OPUS_7.0.129\MEAS\Louhelainen\JTtest:664 fib complex Instrument type and / or accessory

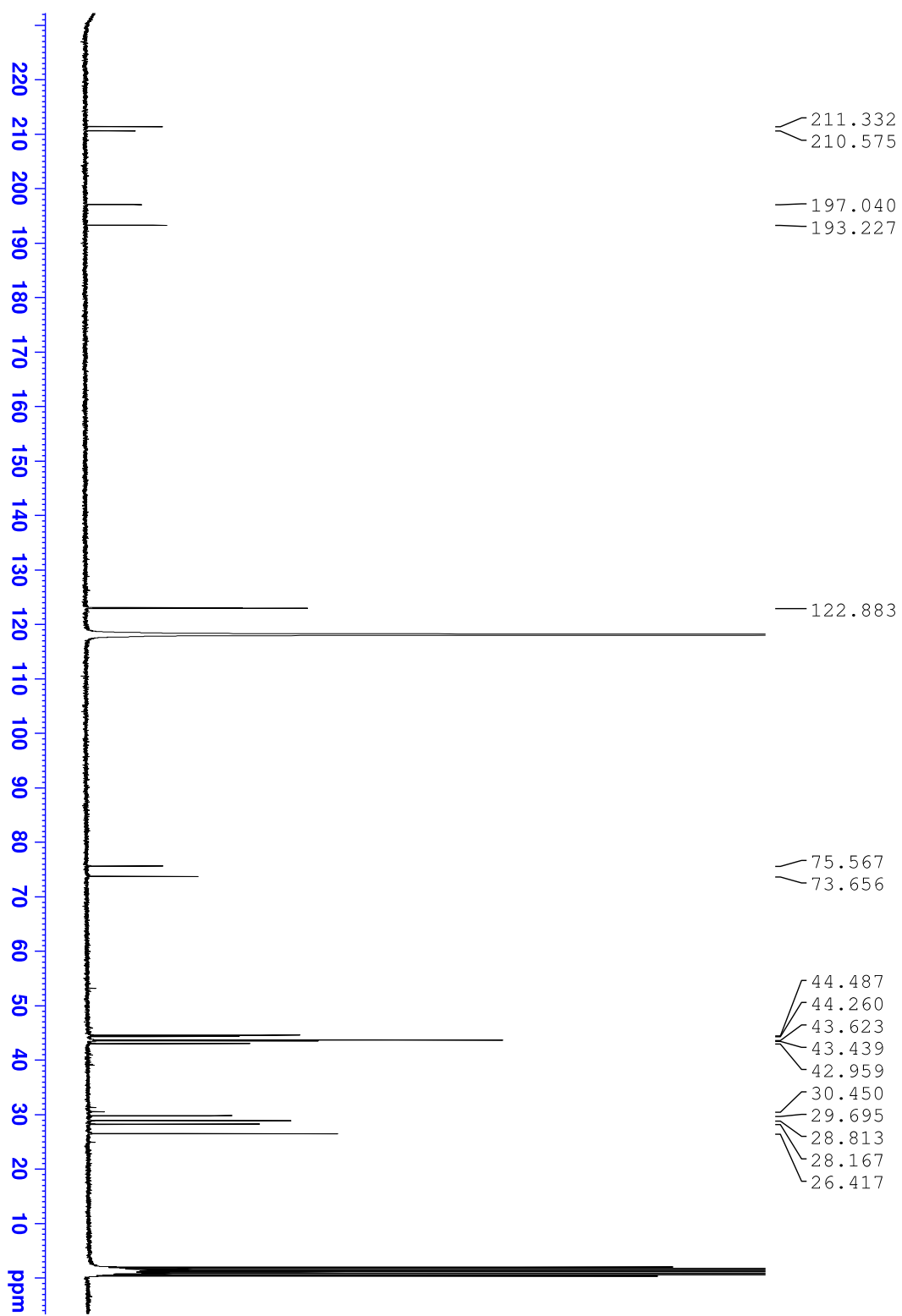
12.5.2022

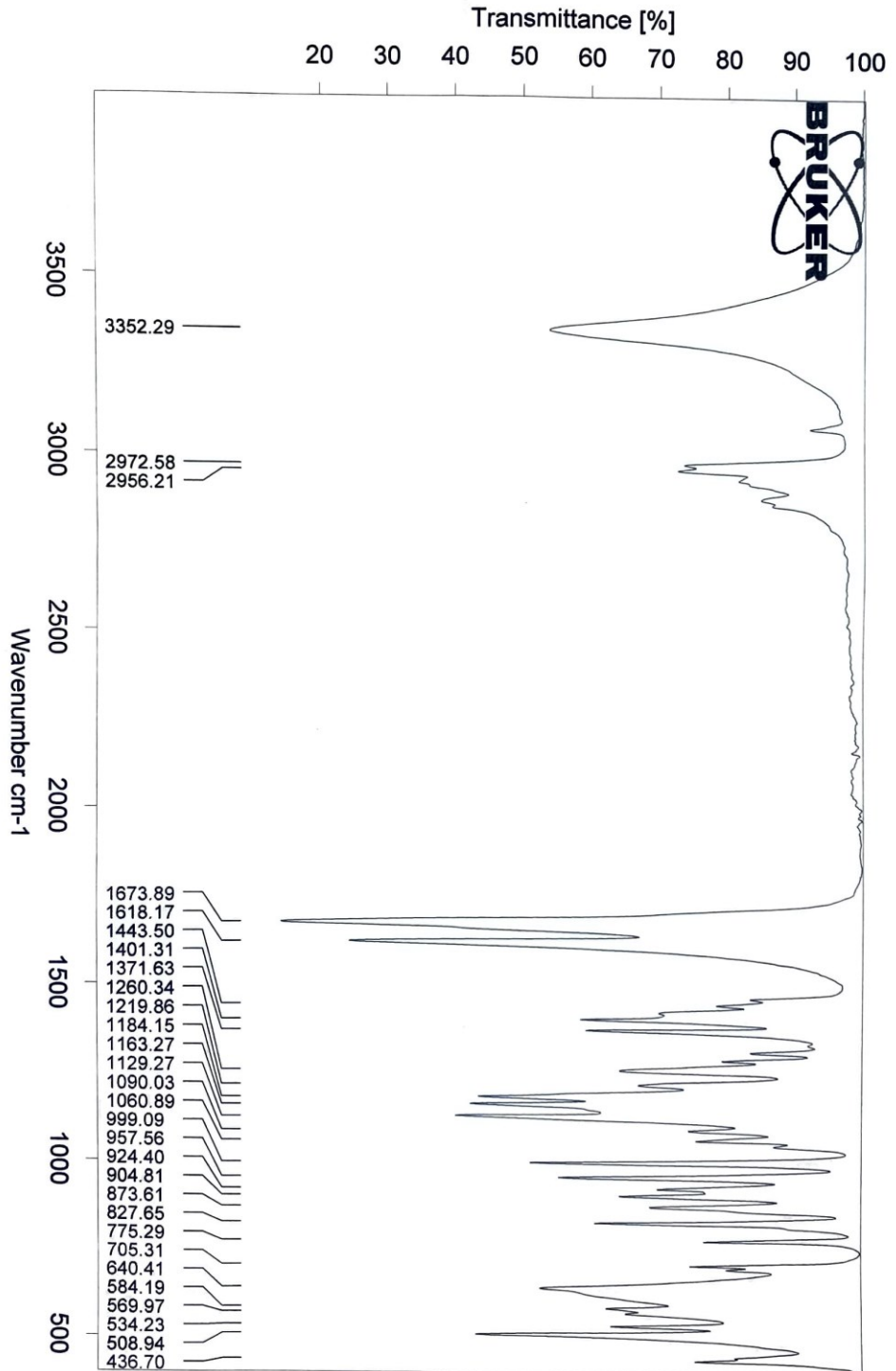












C:\OPUS_7.0.129\MEAS\Luohelainen\T est.676

TJB-PK

Instrument type and / or accessory

24.5.2022