

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Johana Neumannová

Využití levoglukosenonu v syntéze sloučenin s naftochinonovým skeletem
Using levoglucosenone in the synthesis of naphthoquinone containing compounds

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Eliška Matoušová, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 29. 5. 2020

Neumannová Johana

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou sloučenin s *o*-naftochinonovým skeletem s využitím levoglukosenonu jako výchozího materiálu. Levoglukosenon je všestranná a snadno dostupná látka, která se získává pyrolýzou obnovitelných materiálů obsahujících celulózu. Syntéza cílové sloučeniny začíná přípravou substrátu pro tandemovou reakci (propargyletheru) ve třech krocích. Následují klíčové kroky syntézy, kterými jsou palladiem katalyzovaná tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná Heckova reakce. Oxidací připraveného methoxy-substituovaného naftalenu byl získán *o*-naftochinon, který má podobnou strukturu jako některé přírodní látky s naftochinonovým skeletem, např. mansonon D a populen C.

Klíčová slova: *Syntéza, naftaleny, naftochinony, levoglukosenon, katalýza, polycyklické sloučeniny*

ABSTRACT

This bachelor thesis is focused on using levoglucosenone in the synthesis of the naphthoquinone containing compounds. Levoglucosenone is a versatile and easily available substance which can be prepared by pyrolysis of renewable cellulose-containing materials. The synthesis of the target compound begins with the preparation of the substrate for the tandem reaction (propargyl ether) in three steps. The following key steps of the synthesis include palladium-catalyzed tandem cyclization/Suzuki cross coupling and subsequent Heck reaction. Oxidation of the prepared methoxy-substituted naphthalene yields the *o*-naphthoquinone, which has a similar structure as some naturally occurring substances with naphthoquinone skeleton, e.g. mansonone D and populene C.

Key words: *Synthesis, naphthalenes, naphthoquinones, levoglucosenone, catalysis, polycyclic compounds*

OBSAH

ABSTRAKT	3
ABSTRACT.....	4
SEZNAM ZKRATEK.....	6
1. ÚVOD	7
1.1 Levoglukosenon a jeho zisk a význam v chemii	7
1.2 Naftochinony, biosyntéza naftochinonů	8
1.3 Přírodní látky s naftochinonovým uspořádáním.....	10
1.3.1 Isagarin.....	10
1.3.2 Populen C a mansonon D	12
1.3.3 Miltiron	14
1.3.4 Rhinakanthon.....	16
1.3.5 Biflorin.....	18
2. CÍLE PRÁCE.....	21
3. VÝSLEDKY A DISKUSE	22
3.1 Syntéza substrátu pro tandemovou reakci.....	23
3.2 Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná Heckova reakce	26
3.3 Oxidační reakce za vzniku o-naftochinonu	27
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	29
4.1 Obecné experimentální postupy	29
4.2 Příprava látek	30
5. ZÁVĚR.....	36
6. PODĚKOVÁNÍ.....	38
7. SEZNAM LITERATURY.....	39

SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
CAN	dusičnan amonno-ceričitý
CoA	koenzym A
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dikyano-1,4-benzochinon
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ekv	ekvivalent
Et	ethyl
GABA	kyselina γ -aminomáselná
Hex	hexan
IČ	infračervená spektroskopie
LDA	diisopropylamid lithný
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NAD	nikotinamidadenindinukleotid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NMO	<i>N</i> -methylmorfolin- <i>N</i> -oxid
NMR	nukleární magnetická rezonance
XPhosPdG2	chlorid [dicyklohexyl-(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfino](2'-aminobifenyl-2-yl)palladnatý
Ph	fenyl
PIFA	(bis(trifluoracetoxy))jod)benzen
RNA	ribonukleová kyselina
TBAF	tetrabutylamonium-fluorid
TBAI	tetrabutylamonium-jodid
TBDMS	<i>terc</i> -butyldimethylsilyl
TFE	2,2,2-trifluorethanol
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl
XPhos	dicyklohexyl-(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin

1. ÚVOD

1.1 Levoglukosenon a jeho zisk a význam v chemii

V současné době se podstatná část chemické výzkumné činnosti zabývá nalezením způsobů, jak přeměnit obnovitelnou biomasu na organické sloučeniny využitelné v syntéze.¹ Mezi biomasu se řadí mono- a oligosacharidy, hydroxy a aminokyseliny, lipidy a biopolymery, jako jsou celulóza, hemicelulóza, chitin, škrob, lignin a proteiny. Přibližně dvě třetiny obnovitelné biomasy tvoří sacharidy a jejich výzkum se zaměřuje na nalezení způsobu, kterým lze ze sacharidů získat průmyslově a ekonomicky rentabilní organické chemikálie.^{1,2} Sacharidy jsou tedy ceněné látky, které jsou velmi dobře dostupné (hlavní obnovitelná surovina) a přináší další výhody, jako jsou chiralita a strukturní rozmanitost.

Levoglukosenon **1** (6,8-dioxabicyklo[3.2.1]okt-2-en-4-on) se řadí mezi sacharidy a obvykle se získává pyrolýzou celulózy obsahujících materiálů (Schéma 1), případně mikrovlnným ozařováním mikrokrystalické celulózy.² Společnost Circa, sídlící v Melbourne, vyvinula první účinnou metodu pro přípravu levoglukosenonu z celulózového materiálu, která je použitelná v průmyslovém měřítku. Zmíněný proces konverze firmy Circa nese název Furacell™. Díky rozvoji procesu Furacell™ je možné syntetizovat prospěšné a biologicky významné deriváty levoglukosenonu.³

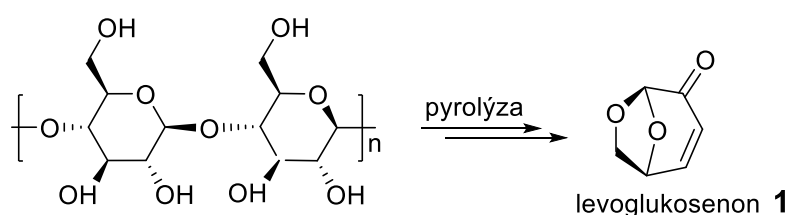


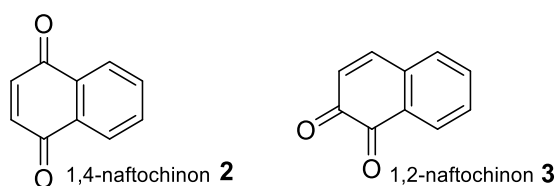
Schéma 1: Pyrolýza celulózy na levoglukosenon

Levoglukosenon je synteticky významnou látkou ze dvou hlavních důvodů. První důvod je takový, že v molekule levoglukosenonu jsou zachována dvě chirální centra z molekuly celulózy a tato chirální informace může být přenesena do dalších produktů syntézy. Druhým

důvodem je, že obsahuje dvě reaktivní funkční skupiny - α,β -nenasycený keton a také chráněnou aldehydovou skupinu.

1.2 Naftochinony, biosyntéza naftochinonů

Naftochinony jsou organické sloučeniny strukturně příbuzné naftalenu charakterizované svými dvěma karbonylovými skupinami, které se mohou vůči sobě nacházet v poloze para, jedná se o 1,4-naftochinony, a nebo v poloze ortho, pak se jedná o 1,2-naftochinony. Příkladem ortho a para naftochinonů je 1,4-naftochinon **2** a 1,2-naftochinon **3** (Obrázek 1).⁴ Deriváty naftochinonů jsou poměrně rozšířené přírodní látky, které se vyskytují jako produkty sekundárního metabolismu v rámci mnoha čeledí rostlin, a to například v čeledích *Plumbaginaceae*, *Verbenaceae*, *Dioncophyllaceae*. Dále je můžeme nalézt u hub a u mikroorganismů, např. rodů *Streptomyces*, *Fusarium*, *Penicillium*. Jedná se o látky, u kterých se vyskytují antifungální, cytotoxické, antivirální, antimikrobiální a antiparazitární vlastnosti.⁵ Tyto rozmanité farmakologické účinky závisí na oxidačně-redukčních vlastnostech jednotlivých derivátů, na druhu a počtu substituentů, které jsou navázány na naftochinonu, a také na acidobazických vlastnostech.⁴ Ve formě extraktů se přírodní látky s naftochinonovým skeletem používají v tradičních medicínách na léčbu rozmanitých nemocí, například v asijských zemích se za pomoci extraktů z rostliny rodu olověnc (*Plumbago*) léčí rakovina, revmatoidní artritida a zevně pak zhmožděniny a otoky, ve Francii se tyto extrakty používají ke zmírnění bolesti zubů.⁵



Obrázek 1: Izomery naftochinonu

Biosyntéza naftochinonů probíhá šesti různými biosyntetickými cestami, ale některé z možných cest jsou specifické jen pro určité čeledi a rody rostlin, případně pro určitý druh mikroorganismu. Bylo dokázáno, že kyselina šikimová **4** je základním prekurzorem pro většinu z biosyntetických cest naftochinonů, další možnou biosyntetickou cestou je

acetát-malonátová cesta.⁶ Jako příklad jedné z cest biosyntézy naftochinonů byla vybrána šikimová cesta, jelikož je úzce propojená s biosyntézou vitamínu K. Tato šikimová cesta biosyntézy naftochinonů probíhá dvěma obdobnými způsoby. První způsob biosyntézy počíná kondenzací molekuly kyseliny šikimové **4** a kyseliny α -ketoglutarové **5** za přítomnosti enzymu thiaminpyrofosfázy a *o*-sukcinylbenzoát syntázy, při které vzniká kyselina *o*-sukcinylbenzoová **6** (Schéma 2).⁶ Dále se za pomoci enzymu *o*-sukcinylbenzoát-CoA ligázy kyselina *o*-sukcinylbenzoová přeměňuje na *o*-sukcinylbenzoylCoA. Následně vzniká naftochinon **7** za přítomnosti enzymu naftoát syntázy.

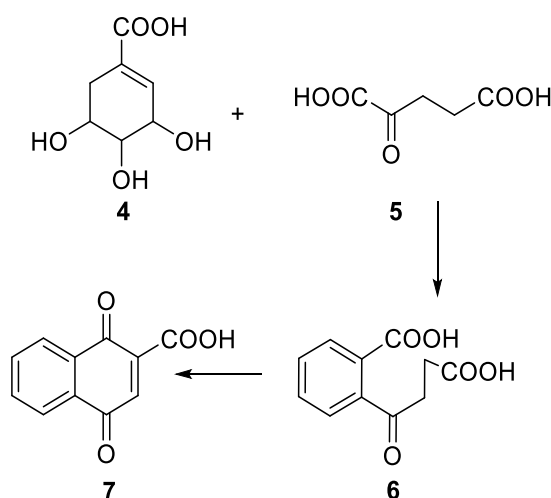


Schéma 2: Biosyntéza naftochinonu šikimovou cestou – první způsob

Druhý způsob biosyntézy naftochinonů šikimovou cestou probíhá pouze u rostlin a u mikroorganismů, u živočichů nikoliv, a je zahájen přeměnou kyseliny šikimové **4** na kyselinu 3-fosfošikimovou **8**, která následně reaguje s kyselinou 2-fosfoenolpyrohroznovou **9** a vzniká kyselina isochorismová **10**, která je v dalších několika krocích přeměněna na naftochinon (Schéma 3). Popsané syntézy probíhají např. u stromu *Catalpa ovata*, či u bakterie *Escherichia coli*, u které syntéza pokračuje dál až do vzniku vitamínu K₂.^{5,7,8,9}

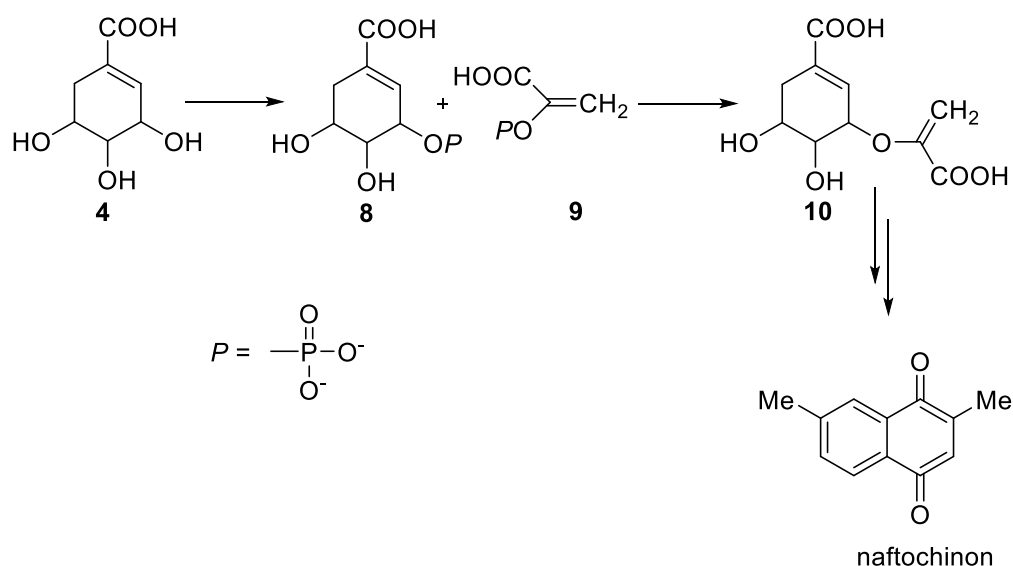
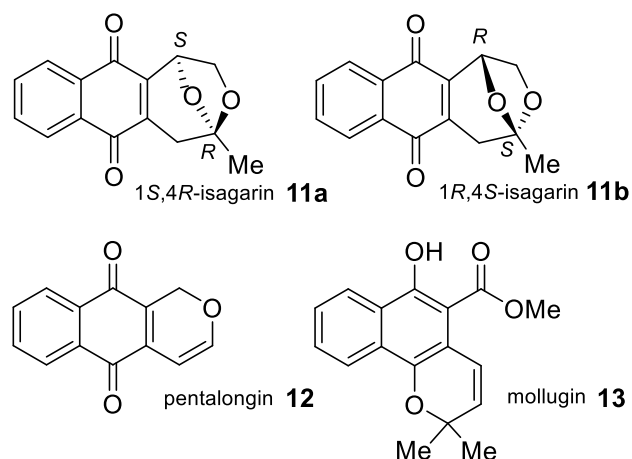


Schéma 3: Biosyntéza naftochinonu šikimovou cestou – druhý způsob

1.3 Přírodní látky s naftochinonovým uspořádáním

1.3.1 Isagarin

Mezi přírodní látky s naftochinonovým uspořádáním se řadí látka známá pod názvem isagarin. Porovnáním vlastností (optická otáčivost, teplota tání, aktivita proti *Mycobacterium tuberculosis*) obou syntetizovaných enantiomerních forem (Obrázek 2, **11a** a **11b**) a přirozeně se vyskytujícího isagarinu bylo zjištěno, že přirozeně se vyskytující isagarin nenáleží pouze jedné enantiomerní formě, ale je směsí obou forem v určitém poměru.¹⁰ Isagarin byl izolován z hexanového extraktu z kořenů dřevnaté byliny *Pentas longiflora* rostoucí v Africe.⁶ Ještě před jeho získáním byly z kořenové kůry izolovány jiné dvě látky, pentalongin **12** (řadí se mezi naftochinony) a mollugin **13**. Pentalongin má antimykotické účinky, jichž využívá tradiční medicína ve Rwandě, kde se míchá mast, jejíž účinnou složkou je prášek z rozemletých kořenů byliny *Pentas longiflora*. Tato mast se používá na léčbu svrabu a mykózy kůže (pityriasis versicolor).^{6,11}



Obrázek 2: Sloučeniny izolované z kůry kořenů byliny *Pentas longiflora*

Je známo několik možných syntéz isagarinu, první z nich popsal v roce 1999 Kimpe¹¹ (Schéma 4). Tato syntéza vychází z 1,4-dimethoxynaftaldehydu **14**, který je Wittigovou reakcí, za použití methyltrifenylfosfonium-bromidu v přítomnosti *n*-butyllithia, přeměněn na vinylnaftalen **15**. Vicinální dihydroxylací dvojně vazby látky **15** vzniká diol **16**, který je pomocí selektivního oxidačního činidla CAN oxidován na 1,4-naftochinon **17**. Následně je Michaelovou adicí za použití acetylmethylpyridinium-chloridu s jedním ekvivalentem triethylaminu v acetonitrilu získán isagarin. Meziproduktem této reakce je keton **18**, který ztrácí molekulu vody za vzniku acetalu, tedy isagarinu **11**.¹¹

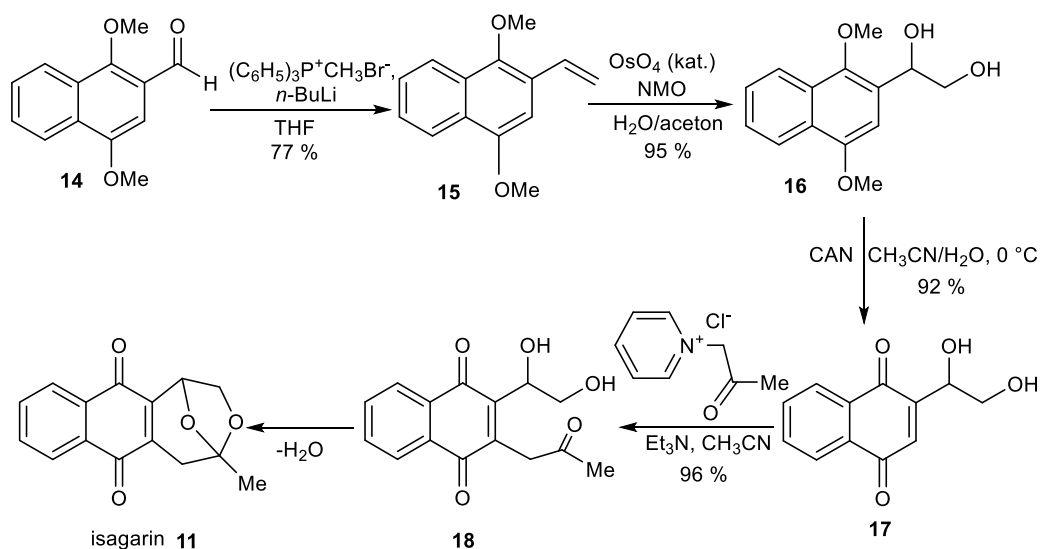


Schéma 4: Jedna z možných syntéz isagarinu, popsaná v roce 1999

Dalším příkladem syntézy isagarinu je syntéza popsaná v roce 2007¹² (Schéma 5). Jako výchozí látka byl použit 2-bromnaftochinon **19**, který byl nejprve převeden na naftalen **20** pomocí radikálové allylace kyselinou but-3-enovou, za použití peroxidisíranu amonného a dusičnanu stříbrného ve vodném acetonitrilu, a následné reduktivní methylace, za použití chloridu cínatého a dimethylsulfátu. Poté látka **20** reagovala s *n*-butyllithiem a s aldehydem **21**, který byl připraven pomocí ozonolýzy allyl(silyl)etheru, při teplotě -78 °C a vznikla látka **22**, která desilylací pomocí tetrabutylamonium-fluoridu (TBAF) poskytla klíčový meziprodukt **23**. Za pomoci Wackerovy oxidace a za katalýzy palladiem vznikla z látky **23** molekula **24**, jejíž oxidativní demethylací byla získána cílová molekula isagarinu **11**.

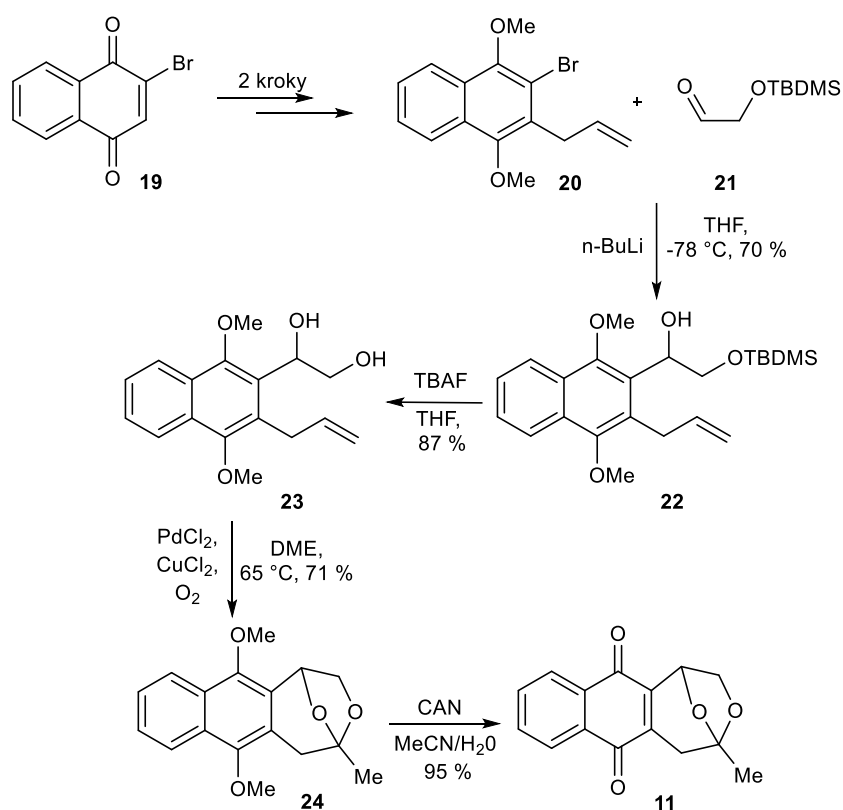
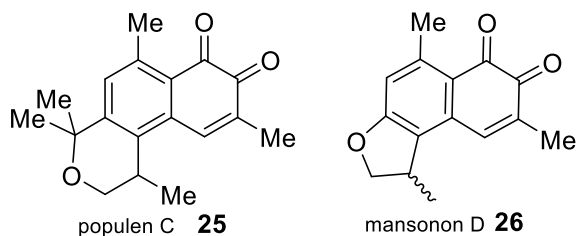


Schéma 5: Syntéza isagarinu pomocí Wackerovy oxidace

1.3.2 Populen C a mansonon D

Populen C **25** i mansonon D **26** jsou látky s *o*-naftochinonovým skeletem a s kondenzovaným nasyceným kruhem, patřící mezi seskviterpenoidy (Obrázek 3). Obě látky byly izolovány z kmene stromu *Thespesia populnea*, mansonon D se vyskytuje také

v kořenech rostliny *Hibiscus tiliaceus*.^{13,14} *Thespesia Populnea* je vyšší dvouděložná rostlina z čeledi slézovité (*Malvaceae*) a vykazuje spoustu léčivých vlastností, působí jako antioxidant, má antibakteriální, protizánětlivé a hepatoprotektivní vlastnosti.¹⁴

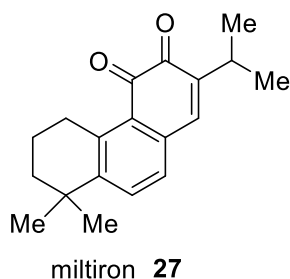


Obrázek 3: Strukturální vzorce populenu C a mansononu D

Populen C je bioaktivní látka, která vykazuje aktivitu proti čtyřem různým rakovinotvorným buněčným liniím, a to proti rakovině prsu (MCF-7), rakovině tlustého střeva (HT-29), rakovině děložního čípku (HeLa) a rakovině ústní dutiny (KB). Mansonon D je také bioaktivní a doposud bylo zjištěno, že inhibuje dělení buněk u dvou buněčných rakovinotvorných linií – rakovina prsu (MCF-7) a rakovina děložního čípku (HeLa). Inhibiční aktivita je způsobena schopností těchto naftochinonů se redukovat na semichinonový radikál pomocí redukce katalyzované enzymem NADPH-dependentní cytochrom P450 reduktáza. Za aerobních podmínek se semichinonový radikál účastní redoxní cyklizace za vzniku superoxidového aniontového radikálu a peroxidu vodíku.^{15,13} Superoxidový volný radikál poškozují mastné kyseliny (způsobuje změnu fluidity a propustnosti membrány), proteiny (způsobuje změny v transportu iontů a změny v aktivitě enzymů) a také poškozují DNA, díky čemuž může u rakovinné buňky dojít k inhibici proteosyntézy a následně k apoptóze.¹⁶ Naftochinony nepodstupují redukcí na semichinonový radikál u zdravých buněk, protože zdravé buňky mají velmi nízkou hladinu enzymu NADPH-dependentní cytochrom P450 reduktázy na rozdíl od rakovinných buněk, a tak u nich zmiňovaná redukční reakce neprobíhá.¹⁵ Obě látky, populen C i mansonon D, vykazují také antibakteriální aktivitu proti *Bacillus subtilis*, grampozitivní sporující aerobní bakterii.¹⁴

1.3.3 Miltiron

Miltiron **27** (Obrázek 4) patří mezi diterpeny a je získáván extrakcí z šalvěje červenokořenné (*Salvia miltiorrhiza*), vytrvalé byliny z čeledi hluchavkovité (*Lamiaceae*). Tato bylina má původ v Koreji, v Mongolsku a v Číně, kde má mnohostranné využití v tradiční medicíně. Mezi farmakologické účinky této byliny patří kardioprotektivní, antioxidační, protinádorové a protizánětlivé účinky. Odvar z kořene se používá vnitřně na léčbu např. aterosklerózy, anginy pectoris, cirhózy jater, k zevnímu použití se vyrábí mast ze sušeného kořene, která slouží k léčbě zánětlivých onemocnění a působí proti bolestem kloubů.¹⁷



Obrázek 4: Strukturní vzorec miltironu

Miltiron byl poprvé popsán v sedmdesátých letech 20. století a od té doby jsou postupně zkoumány a odhalovány jeho bioaktivní vlastnosti. Je schopný regulovat GABA_A-benzodiazepinové receptory a dále vykazuje antitrypanozomální, antimalarické, cytostatické a antioxidační vlastnosti.¹⁸ Miltiron způsobuje inhibici růstu akutní lymfoblastické leukemické buněčné linie a dokonce může u této buněčné linie dojít až k zastavení buněčného cyklu v G2 fázi, kdy se rozhoduje o vstupu buňek do M fáze (mitóza). Několik studií naznačuje, že inhibuje růst i jiných rakovinných buněčných linií, ale tyto protinádorové účinky indukované miltironem nebyly doposud podrobně prozkoumány.^{19,18} Dále dokáže miltiron narušit mitochondriální membránový potenciál (MMP) a tím indukovat mitochondriální apoptózu v CCRF-CEM buňkách. CCRF-CEM buňky jsou lidské lymfoblasty (nezralé lymfocyty), které se vyskytují v periferní krvi lidí (dětí) trpících akutní lymfoblastickou leukémií. Tento druh leukémie nejvíce postihuje především děti v mladém věku.¹⁸

Bylo publikováno více možných způsobů syntézy miltironu. Jedním z nich je syntéza popsaná v roce 2006²⁰ (Schéma 6), kde jako výchozí látka byl použit 6-isopropyl-7-methoxy-1-tetralon **28**, který nejprve reakcí s hydroxylamin-hydrochloridem poskytl oxim **29**. Dále byla použita Semmler–Wolfova aromatizační reakce za vzniku naftylaminu **30** a diazotační reakce se Sandmeyerovou reakcí, díky nimž byl získán chlorid **31**. V dalším kroku byla pomocí couplingu s Grignardovým činidlem odvozeným z 1-brom-4-methylpent-3-enu syntetizována látka **32**. Sloučenina **33** byla získána Friedel–Craftsovou cyklizací sloučeniny **32** za přítomnosti chloridu hlinitého. Vzniklá sloučenina **33** následně reagovala s bromidem boritým za vzniku naftolu **34**. V posledním kroku probíhá oxidace za použití Dess–Martinova činidla, produktem této reakce je miltiron **27**.²⁰

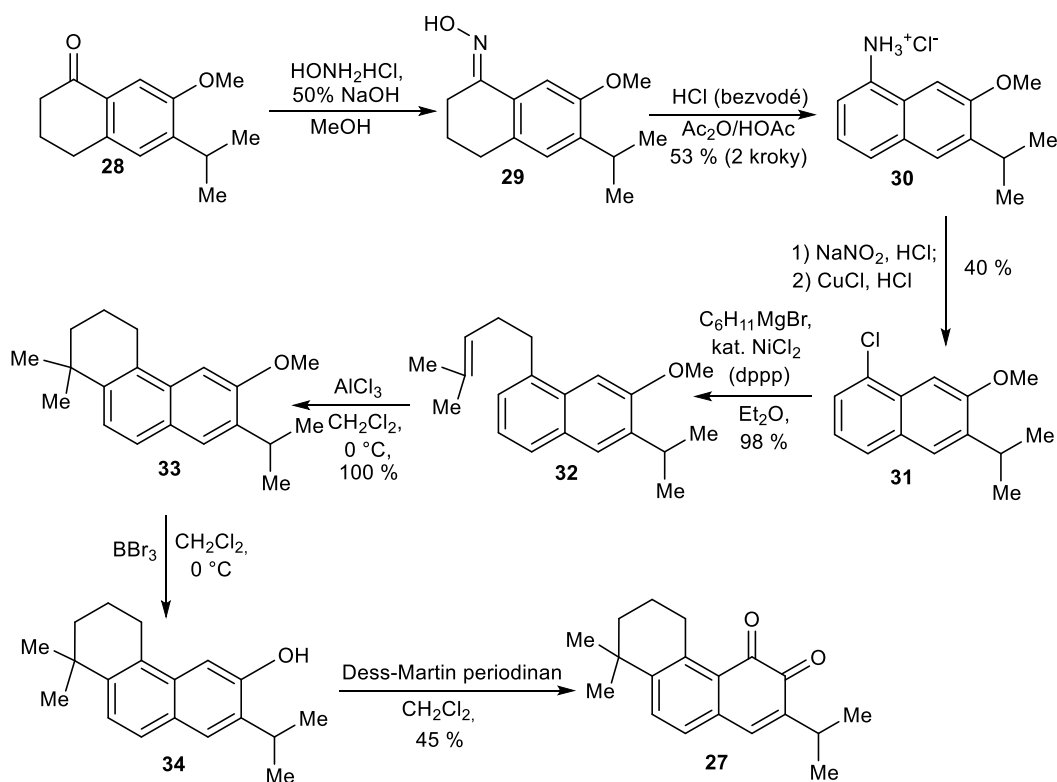


Schéma 6: Totální syntéza miltironu

Knappova výzkumná skupina dokázala syntetizovat miltiron **27** v jednom kroku pomocí Diels–Alderovy cykloadice (Schéma 7).²¹ Jako dienofil byl využit 3-isopropyl-*o*-benzochinon **35** a jako dien 6,6-dimethyl-1-vinylcyklohexen **36**. Reakce dosahovala nízkých výtěžků (maximálně 30 %), a to z důvodu nestability *o*-chinonu **35** za podmínek reakce. Při reakci

vznikají nejprve primární produkty **37** a ve stopovém množství také **38**. Primární produkt **37** se ale ihned po vzniku spontánně oxiduje na miltiron **27** a primární produkt **38** podléhá oxidaci za vzniku sloučeniny **39**. Díky regioselektivě cykloadiční reakce je získaná látka **27** ve velkém nadbytku oproti izomeru **39**.

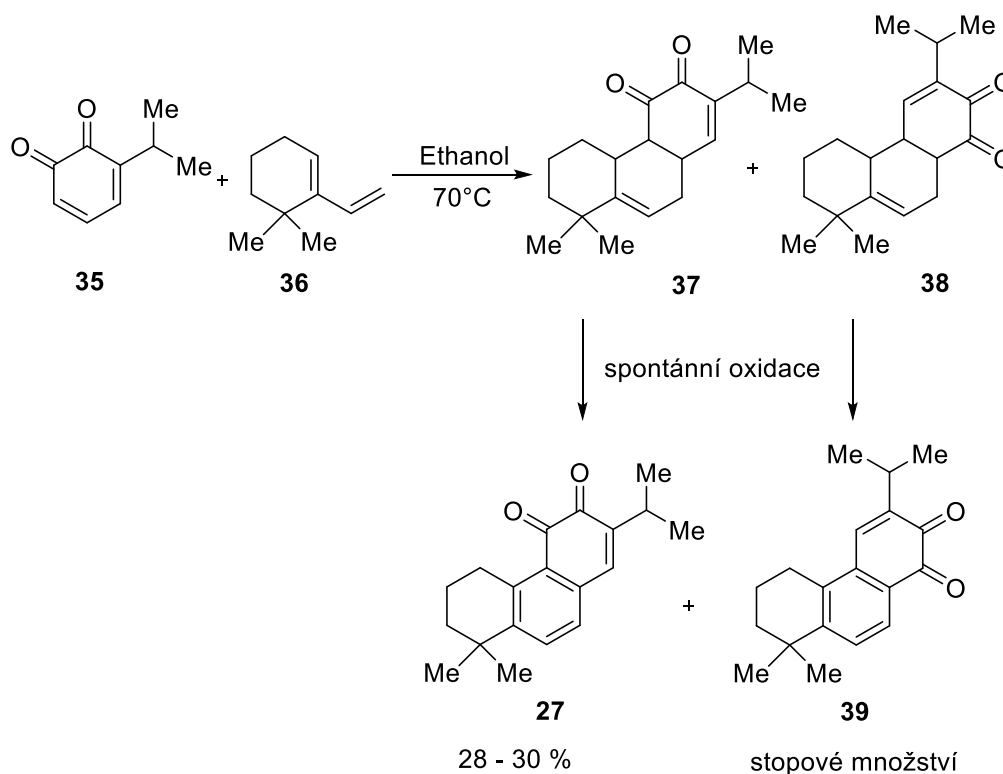


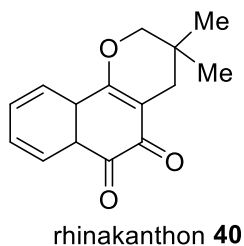
Schéma 7: Syntéza miltironu podle Knappa

Lee a kolektiv roku 1990 optimalizovali podmínky pro výše uvedenou Diels–Alderovu cykloadici. Při použití oxidu stříbrného a za podpory reakce ultrazvukem získali výtěžky nad 90 %.²²

1.3.4 Rhinakanthon

Rhinakanthon **40** (Obrázek 5) je bioaktivní naftochinon izolovaný z kořenů byliny *Rhinacantus nasutus* (čeleď *Acanthaceae*). Tato bylina se používá v tradiční thajské medicíně na léčbu rakoviny, hepatitidy a různých kožních chorob (má antimykotické účinky).²³ Izolované sloučeniny z byliny také dokážou inhibovat aktivitu neuraminidázy, která hraje

důležitou roli u viru chřipky. Jedná se o povrchový antigen viru chřipky, který umožňuje virionům snadněji vstoupit přímo do buněk.²⁴ Rhinakanthon má také protinádorovou aktivitu proti Daltonovu ascitickému lymfomu in vivo (testováno na myši).²³ Látky obsažené v surovém methanolovém extraktu z byliny *Rhinacanthus nasutus*, jsou cytotoxicky aktivní proti buněčným liniím lidského karcinomu ústní dutiny (KB), proti buněčným liniím rakoviny prsu (MCF-7) a rakoviny plic (NCI-H187).²⁵



Obrázek 5: Strukturální vzorec rhinakanthonu

Jednou z popsaných syntéz rhinakanthonu **40** je syntéza vycházející z kyseliny 1-hydroxy-2-naftoové **41** (Schéma 8).²³ Tato syntéza je sice mnohakroková, ale s velmi dobrými výtěžky. Reakcí látky **41** s methyljodidem byl získán methylester **42**, který byl následně zredukován tetrahydridohlinitanem lithným na alkohol **43**. Ten byl poté převeden na bromid **44**, jehož alkylací methylesterem kyseliny isomáselné byla získána látka **45**. Demethylací za pomoci chloridu hlinitého v chlorbenzenu byl získán lakton **46**, který byl redukován na diol **47** a následně oxidován pomocí Fremyho soli ($K_2[NO(SO_3)_2]$) za vzniku směsi dvou naftochinonů **48** a **49**. Cyklizační reakcí této směsi za přítomnosti DDQ byl získán rhinakanthon **40**.

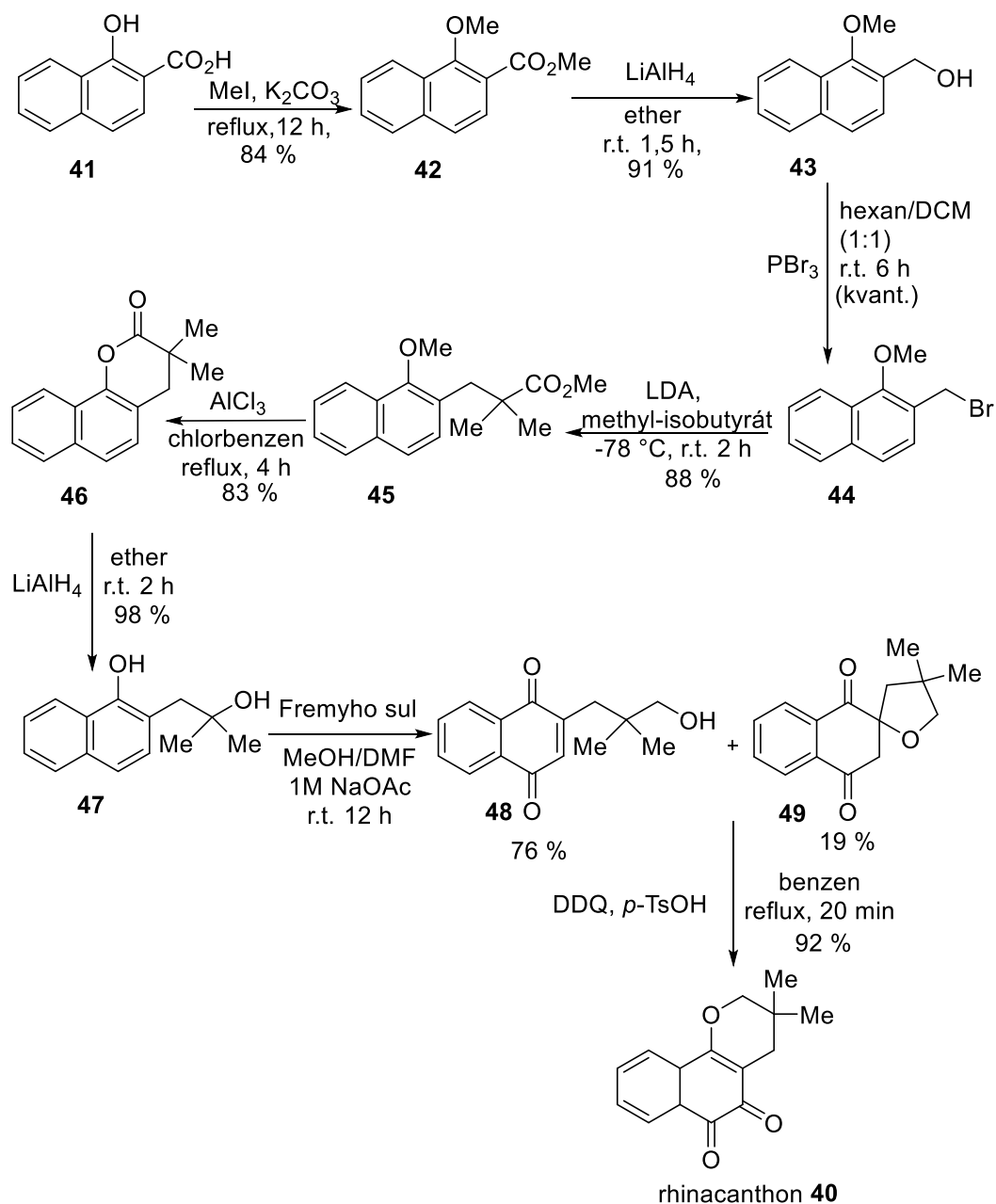
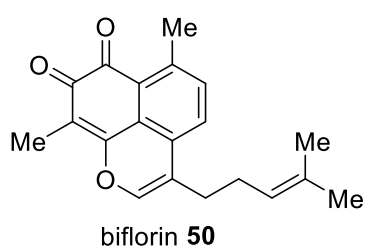


Schéma 8: Syntéza rhinakanthonu

1.3.5 Biflorin

Biflorin **50** (Obrázek 6) je perspektivní bioaktivní látka s rozmanitým farmakologickým využitím, díky čemuž je v posledních desetiletích velmi hojně studována. Biflorin je získáván extrakcí z vytrvalé kvetoucí byliny *Capraria biflora* z čeledi krtičníkovité (*Scophulariaceae*). Tato bylina má obrovský význam v lidovém léčitelství v zemích tropické Ameriky, kde se za pomoci vodného extraktu z listů léčí horečka, chřipka, problémy

se zažívacím traktem, a dokonce i kožní onemocnění (např. svrab).²⁶ Farmakologické studie však u vodných extraktů z listů prokázaly pouze analgetické účinky, zatímco extrakt z kořene vykazuje antimikrobiální aktivitu. Biflorin, izolovaný z kořenů *Capraria biflora* ve formě čisté látky, má protizánětlivé, antimikrobiální a analgetické účinky. Velmi významná je jeho antibiotická aktivita proti grampozitivním a alkohol-rezistentním bakteriím.²⁷ Dále bylo prokázáno, že biflorin je silně aktivní vůči kultivovaným nádorovým buňkám, inhibuje proliferaci na pěti nádorových buněčných liniích. Na prokázání protinádorové aktivity biflorinu in vivo byl využit Ehrlichův karcinom (transplantabilní tumor z hrudního karcinomu myši).²⁸



Obrázek 6: Strukturální vzorec biflorinu

Bestova výzkumná skupina poprvé provedla první totální syntézu biflorinu **50** pomocí intramolekulární Diels–Alderovy adice benzynů na furany (Schéma 9).²⁹ Tato syntéza vycházela z klíčového ketonu **51**, který byl nejprve připraven mnohakovou syntézou. Substituovaný fenol **52** reagoval s furanem **53** ve dvou krocích za vzniku anthranilové kyseliny **54**, jejíž diazotací vznikl benzendiazonium-chlorid **55** (prekurzor benzynu). Tepelným rozkladem látky **55** došlo k dekarboxylaci a k uvolnění dusíku za vzniku benzynu **56**. Následnou intramolekulární Diels–Alderovou adicí získaného benzynu **56** vznikl již zmiňovaný keton **51**.²⁹

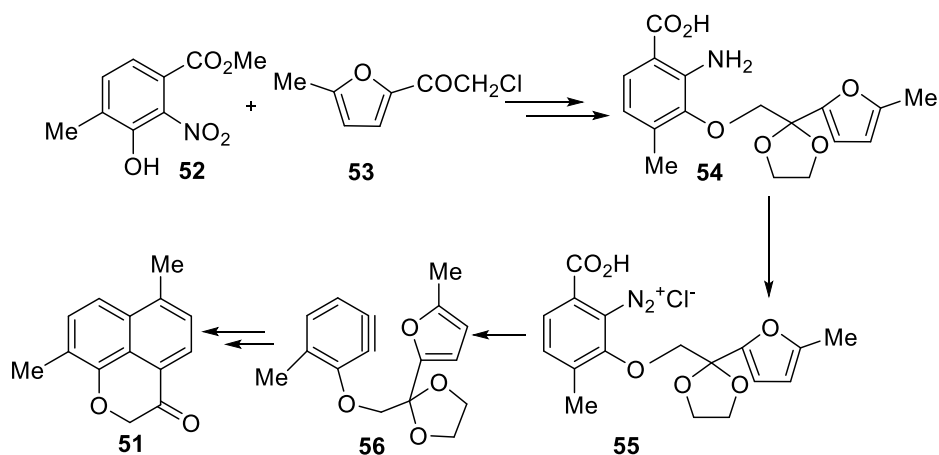


Schéma 9: Syntéza klíčového meziproduktu pro syntézu biflorinu

Získaný keton **51** následně reaguje s Grignardovým činidlem za vzniku terciárního alkoholu **57** (Schéma 10). Látka **57** je následně nitrována (**58**) a redukována na amin **59** pomocí katalytické hydrogenace. Amin je nejprve oxidován Fremyho solí na *o*-chinon a poté dehydratován kyselinou sírovou v ethanolu za vzniku cíleného produktu biflorinu **50**. Výtěžek poslední reakce (dehydratace) syntézy biflorinu **50** je 42 %.²⁹

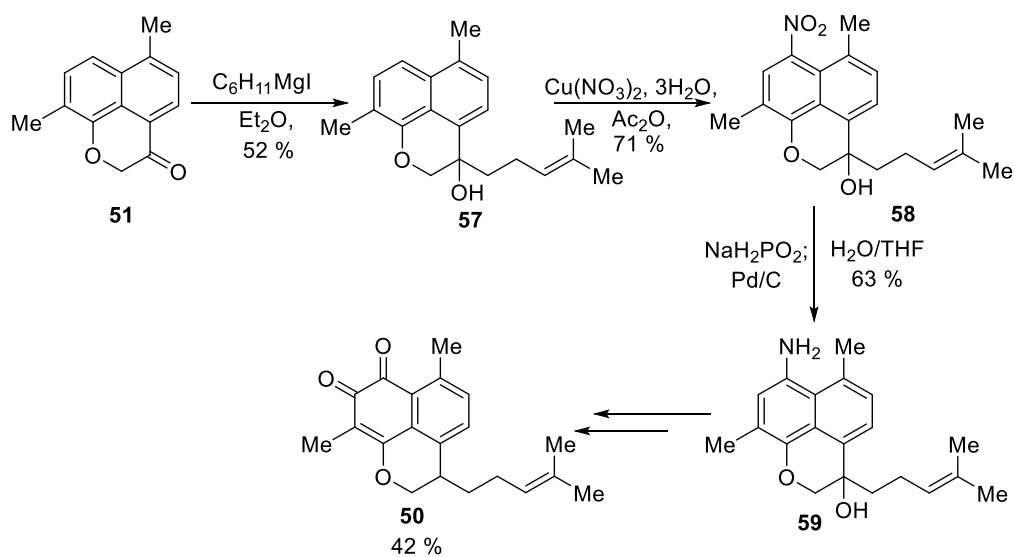
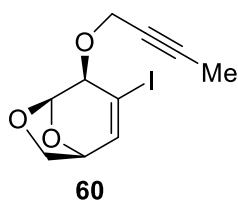


Schéma 10: Syntéza biflorinu **50** z klíčového meziproduktu **51**

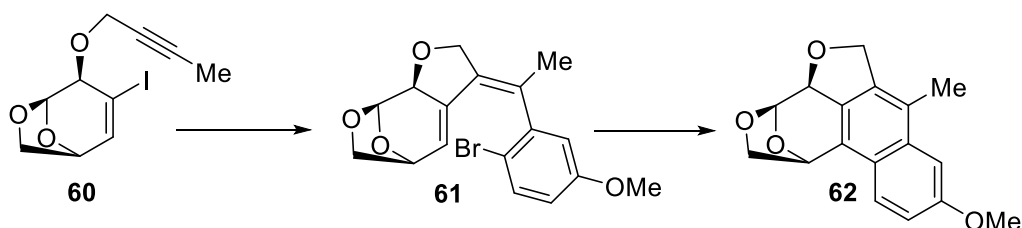
2. CÍLE PRÁCE

Cílem této bakalářské práce byla syntéza sloučeniny s naftochinonovým skeletem pomocí palladiem katalyzované tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a následné Heckovy reakce za využití levoglukosenonu jako výchozího materiálu. Tento obecný cíl zahrnuje následující dílčí cíle:

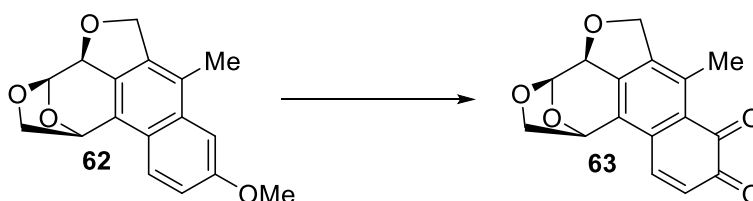
1. Syntéza substrátu **60** vycházející z levoglukosenonu.



2. Provedení tandemové cyklizace/Suzukiho couplingu a následné Heckovy reakce za vzniku naftalenu **62**.



3. Provedení a optimalizace podmínek oxidační reakce na cílový *o*-naftochinon **63**.



3. VÝSLEDKY A DISKUSE

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou *o*-naftochinonů za využití levoglukosenonu jako výchozí látky. Použitý způsob syntézy je založen na výsledcích z dříve vyzkoušených a publikovaných reakcí naší výzkumné skupiny, kdy byla provedena syntéza polycyklických sloučenin s kvartérním uhlíkovým centrem z výchozích látek obsahujících pětičlenný cyklus (Schéma 11).³⁰

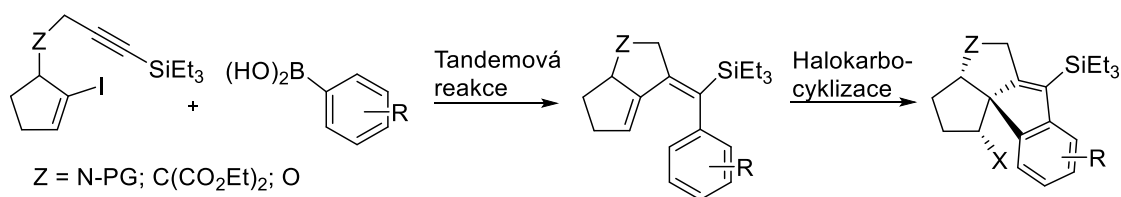


Schéma 11: Dříve publikovaná syntéza polycyklických sloučenin s kvartérním uhlíkovým centrem

V této práci je použita obdobná reakční sekvence s výchozí látkou se šestičlenným kruhem (levoglukosenonem **1**). Oproti publikované syntéze byla v této práci použita Heckova reakce místo halokarbocyclizace a namísto kvartérního centra vznikal naftalenový skelet. Klíčovými kroky syntézy *o*-naftochinonu, která je předmětem této práce, jsou tedy palladiem katalyzovaná tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná Heckova reakce, posledním reakčním krokem je oxidační reakce získaného methoxy-substituovaného naftalenu za vzniku cílové sloučeniny – *o*-naftochinonu **63** (Schéma 12). Substrátem pro tandemovou cyklizaci/Suzukiho coupling je alkyln **60**, který lze připravit ve třech krocích z komerčně dostupného levoglukosenonu **1**.

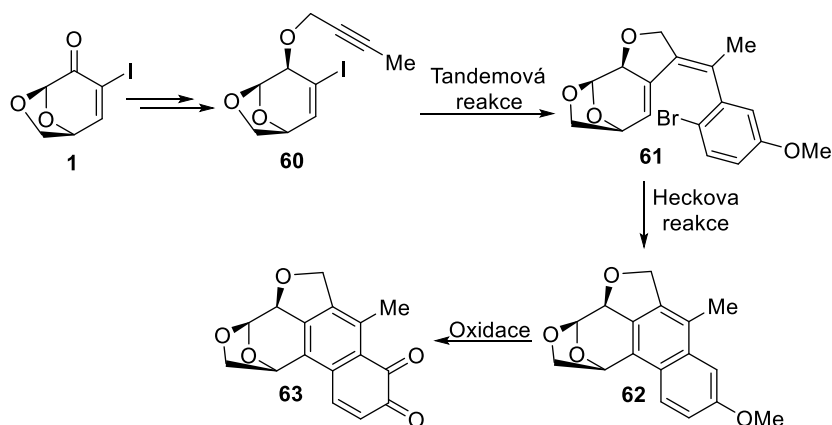


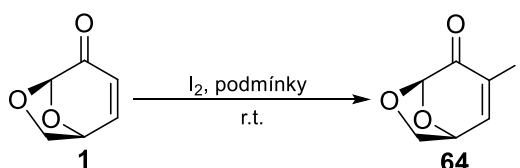
Schéma 12: Navržená syntéza o-naftochinonu založená na tandemové cyklizaci a Heckově reakci

3.1 Syntéza substrátu pro tandemovou reakci

Prvním krokem syntézy substrátu **60** pro tandemovou reakci a Heckovu reakci byla selektivní jodace dvojných vazeb šestičlenného kruhu levoglukosenonu **1**. Bohužel, za standardních podmínek používaných ve skupině, kdy levoglukosenon reagoval s jódem, K_2CO_3 a dimethylaminopyridinem (DMAP) ve vodném THF, vznikal při jodaci produkt pouze v 20% výtěžku (Tabulka 1, řádek 1). To nebylo uspokojivé a bylo tedy třeba upravit a optimalizovat podmínky. Nejprve byly vyzkoušeny podmínky, které se od předchozích lišily pouze v přidání množství DMAP a v použité extrakci (Tabulka 1, řádek 2), kdy v prvním případě bylo použito 0,3 ekvivalentu DMAP a extrakce byla provedena mezi roztok solanky a ethyl-acetátu (20% výtěžek), v druhém případě bylo použito 0,5 ekvivalentu DMAP a extrakce byla provedena mezi roztok solanky a dichlormethanu (v tomto případě se produkt rozkládal). Dále byly použity podmínky uvedené v tabulce 1 v řádku 3 (s jódem a pyridinem v dichlorethanu), kdy se ale produkt z reakční směsi nepodařilo vůbec izolovat. Následně byl do reakční směsi místo pyridinu přidán dimethylaminopyridin, v tomto případě produkt z reakční směsi izolován byl, ale jen ve 12% výtěžku. Jodace pomocí jódu a pyridinu (jako rozpouštědlo byl zvolen dichlormethan) poskytovala obecně o něco lepší výtěžky. Tyto reakční podmínky s drobnými obměnami byly zopakovány vícekrát a produkt byl získán v každém z provedených případů, ačkoliv výtěžky byly stále nízké (řádky 5, 6, 7, 8, 9). Rozdíly u těchto reakcí byly pouze v reakčním čase, v použitém roztoku pro extrakci, či v přidání činidla PIFA (Obrázek 7) do reakční směsi. Z literatury bylo zjištěno, že PIFA je velmi dobrým

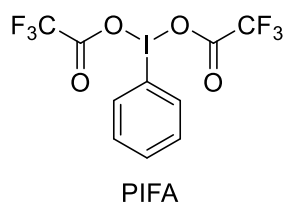
čínidlem pro jodaci aromatických sloučenin v roztoku chloroformu nebo tetrachlormethanu, při použití tohoto činidla vzniká *in situ* CF_3COOI .³¹ Tudiž jsme chtěli vyzkoušet, jestli se díky přidání PIFA do reakční směsi výtěžek jodace nezvýší, bohužel se tak ale nestalo. Také bylo vyzkoušeno před přidáním jódu do reakční směsi jód nejprve rozdrtit ve třecí misce za pomoci tloučku (Tabulka 1, řádek 7), dle výsledků uvedených v tabulce ale tento krok neměl žádný patrný vliv na průběh reakce. Při jodaci za podobných, již výše zmíněných, podmínek se ani při použití acetonitrilu jako rozpouštědla nepodařilo izolovat produkt (Tabulka 1, řádek 10).

Tabulka 1: Optimalizace podmínek jodace levoglukosenonu



	I ₂ (ekv)	Podmínky	Rozpouštědlo	Reakční čas [h]	Výtěžek [%]	Extrakce
1	2	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv), DMAP (0,3 ekv)	THF/H ₂ O (1:1)	2	20	EtOAc/solanka
2	2	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv), DMAP (0,5 ekv)	THF/H ₂ O (1:1)	2	-	DCM/solanka
3	1,4	pyridin (1,1 ekv)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	1,5	-	EtOAc/solanka
4	1,4	DMAP (1,1 ekv)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	16	12	DCM/solanka
5	1,5	pyridin (1,1 ekv)	CH ₂ Cl ₂	45	11	DCM/solanka
6	1,5	pyridin (1,1 ekv)	CH ₂ Cl ₂	24	20	DCM/H ₂ O
7	1,5*	pyridin (1,1 ekv)	CH ₂ Cl ₂	42	18 - 25	DCM/H ₂ O
8	0,6	pyridin (1,2 ekv), PIFA (0,6 ekv)	CH ₂ Cl ₂	24	32	DCM/H ₂ O
9	1,5	pyridin (1,1 ekv)	CH ₂ Cl ₂	48	36	EtOAc/H ₂ O
10	1,5	pyridin (1,1 ekv)	CH ₃ CN	3	-	DCM/H ₂ O

*před přidáním jódu do reakce byly kuličky jódu nejprve rozdrčeny za použití třecí misky s tloučkem



Obrázek 7: Použité činidlo pro oxidační reakci

Pozorováním průběhu jodačních reakcí pomocí TLC byl získán vždy obdobný výsledek – vznikal pouze jediný chtěný produkt, ale vždy bylo v reakční směsi pozorováno malé množství nepřeměněné výchozí látky, prodloužením reakčního času nedošlo ke zlepšení. Po extrakci reakční směsi byla opět provedena kontrola pomocí TLC, v porovnání s TLC provedenému před extrakcí nebyly zaznamenány žádné významné změny. Díky tomu bylo ale zjištěno, že se produkt pravděpodobně nerozkládá při extrakci.

Získané výtěžky byly i přes snahu optimalizovat podmínky nízké. Důvodem tohoto nezdaru byla nejspíše nestabilita jodovaného produktu **64** na silikagelu při chromatografické separaci. Později bylo v naší skupině zjištěno, že za použití reakčních podmínek uvedených v tabulce 1 v řádku 1 je možné získat produkt až v 82% výtěžku. Důležitý rozdíl od dříve provedené reakce je v nahrazení klasické chromatografické separace (čištění) rychlou filtrací přes krátký sloupec silikagelu, dalším rozdílem je reakční čas (pouze 15 minut).

Druhým krokem syntézy substrátu pro tandemovou cyklizaci byla Lucheho redukce ketonu **64** za vzniku alkoholu **65**. Keton **64** reagoval s $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ a s NaBH_4 při $0\text{ }^\circ\text{C}$ a jako rozpouštědlo byl použit methanol. Výtěžky této reakce se pohybovaly kolem 90 % (Schéma 13).

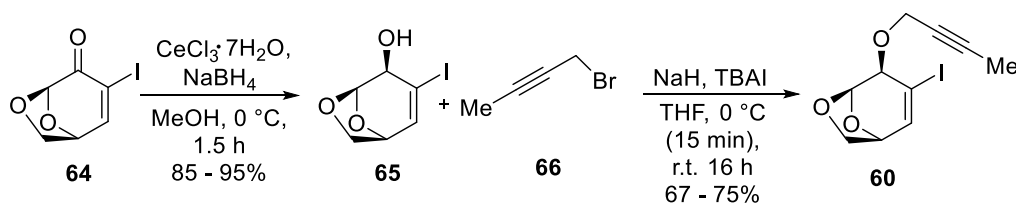


Schéma 13: Syntéza substrátu 59 pro tandemovou cyklizaci a následnou Heckovu reakci

Použitá Lucheho reakce je selektivní redukce nenasycených ketonů na allylalkoholy, konkurenční 1,4–redukce je potlačena. Chemoselektivita reakce je vysvětlena na základě

Lewisovy teorie tvrdých a měkkých kyselin a zásad. Tetrahydridoboritan sodný reaguje s methanolem, který je aktivován koordinací s ceritým kationtem, za vzniku alkoxyborohydridů. Alkoxyborohydridy jsou „tvrdé“ reagenty, které vedou k selektivní 1,2–adici hydridu na aktivovaný karbonyl, čímž se získá finální allylalkohol **65**.^{32,33} U substituovaných cyklohexanonů navíc Lucheho reakce probíhá obvykle s vysokou diastereoselektivitou. Na diastereoselektivitu má u našeho substrátu **64** pravděpodobně vliv především -CH₂O- můstek, jehož kyslík je umístěn vedle reakčního místa a mohlo by tak docházet ke koordinaci ceritého kationtu mezi tímto a karbonylovým kyslíkem, což blokuje přístup redukčního činidla z této strany a vede k selektivní redukci. U získaného produktu jsme měřili optickou otáčivost a následně byla naměřená hodnota porovnána s literaturou (viz experimentální část). Získaný alkohol **65** je opticky aktivní, jedná se o levotočivou látku a naměřená hodnota specifické otáčivosti je v dobré shodě s literaturou.

Posledním krokem syntézy substrátu je alkylace alkoholu **65** (Schéma 13). Alkohol byl alkylován brombutynem **66** za přítomnosti tetrabutylamonium-jodidu při 0 °C. Výtěžky izolovaného produktu byly vždy kolem 70 %.

3.2 Tandemová cyklizace/Suzukiho coupling a následná Heckova reakce

Úspěšně připravená sloučenina **60** byla dále podrobena palladiem katalyzované tandemové cyklizaci/Suzukiho couplingu a následné Heckově reakci (Schéma 14).

Pro tandemovou reakci byla vybrána (2-brom-5-methoxyfenyl)boronová kyselina **67** a jako katalyzátor byl použit Pd(PPh₃)₄. Tato reakce poskytovala produkt **61** ve výtěžku 73 %. V ¹³C NMR spektru a ¹H NMR spektru byly u produktu **61** pozorovány zdvojené signály – jedná se tedy o směs atropoizomerů. Atropoizomery jsou stereoizomery, které vznikají v důsledku bráněné rotace kolem jednoduché vazby, v případě syntetizovaného produktu **61** brání rotaci pravděpodobně stericky náročný brom v ortho poloze.

Pro následnou cyklizaci látky **61** byla použita Heckova reakce, při které reaguje halogenid s alkenem v přítomnosti báze a palladiového katalyzátoru za vzniku nové vazby uhlík–uhlík.³⁴ Podmínky této reakce byly naší skupinou optimalizovány na substrátu podobném látce **61**. Pro cyklizaci látky **61** byla mým kolegou nejprve vyzkoušena Heckova

reakce za použití katalyzátoru Pd₂(dba)₃ a ligandu XPhos, jako báze byl použit K₂CO₃. Reakce za těchto podmínek probíhala bez problémů s 60% výtěžkem. Následně byly mnou vyzkoušeny druhé reakční podmínky, kdy reakce byla katalyzována XPhosPdG2 a jako ligand byl znovu použit XPhos (Obrázek 8). Reakce probíhala ve vodném dimethylformamidu při 110 °C a cyklizovaný produkt **62** vznikl v 64% výtěžku.

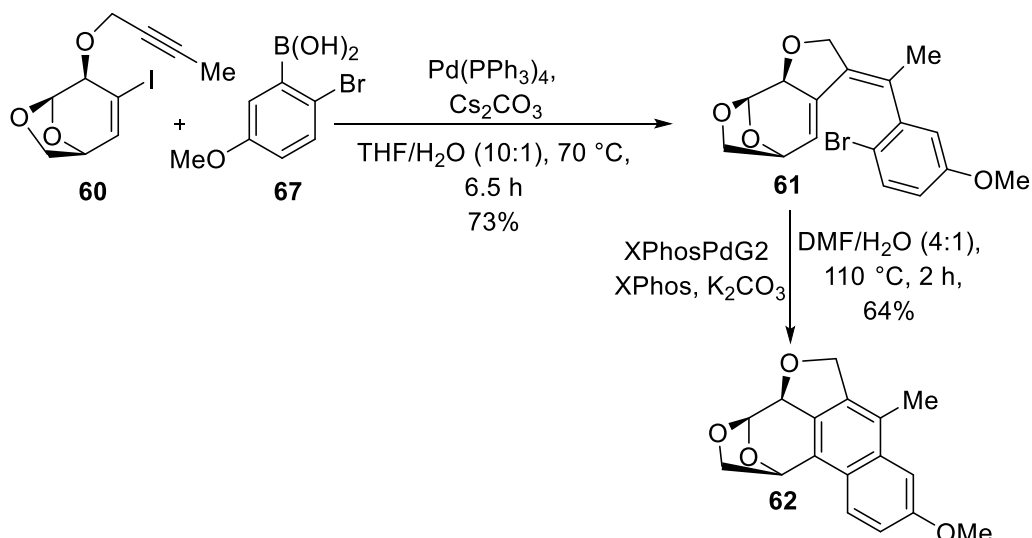
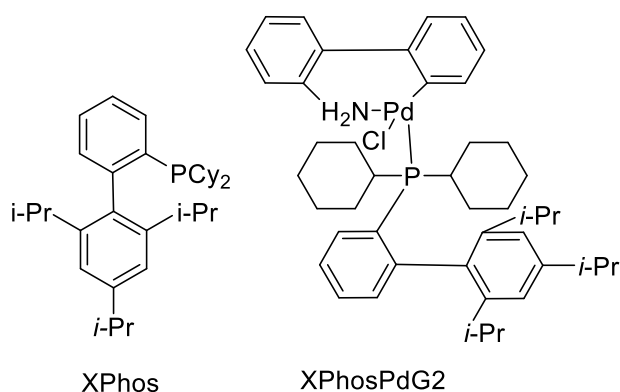


Schéma 14: Tandemová cyklizace (Suzukiho coupling) a následná Heckova reakce



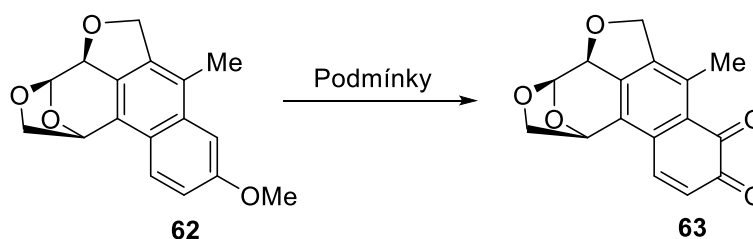
Obrázek 8: Ligand Xphos a katalyzátor XPhosPdG2 použité při Heckově reakci

3.3 Oxidační reakce za vzniku *o*-naftochinonu

Pro získání cílené sloučeniny, *o*-naftochinonu **63**, bylo třeba naftalen **62** oxidovat. Byly vyzkoušeny dva obdobné způsoby oxidace (Tabulka 2). Nejprve byla vyzkoušena oxidace za pomoci činidla PIFA (2 ekvivalenty) a kyseliny sírové (6 ekvivalentů), jako rozpouštědlo byla

použita směs acetonitrilu s vodou, kdy reakční směs byla míchána pod argonovou atmosférou při $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu jedné hodiny. Touto cestou byl získán 48% výtěžek. Následně byl vyzkoušen další způsob oxidace, který se od předchozího způsobu lišil použitým rozpouštědlem a reakční teplotou. Pro tuto reakci byla jako rozpouštědlo použita směs trifluorethanolu s vodou a reakční směs byla míchána při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu jedné hodiny. Výtěžek této oxidační reakce byl 54 %. Oxidace *o*-naftochinonu byla zcela regioselektivní, regioselektivita je zde určena polohou methoxy skupiny u sloučeniny **62**.

Tabulka 2: Reakční podmínky použité pro oxidační reakci



	Ligand	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Reakční teplota ($^{\circ}\text{C}$)	Reakční čas [h]	Výtěžek [%]	Extrakce
1	PIFA (2 ekv)	H_2SO_4 (6 ekv)	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1)	-35	1	48	$\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$
2	PIFA (2 ekv)	H_2SO_4 (6 ekv)	$\text{TFE}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1)	-50	1	54	$\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$

Syntetizovaný cílový naftochinon **63** byl získán v enantiomerně čisté formě a následně bude testován na biologickou aktivitu, jelikož je velmi strukturně podobný přirozeně se vyskytujícím biologicky aktivním terpenoidním chinonům, ke kterým se řadí např. mansonon D, populen C (viz kapitola 1.3 Přírodní látky s naftochinonovým uspořádáním).¹⁴

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Obecné experimentální postupy

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny z běžně dostupných zdrojů (např. Sigma Aldrich, Acros Organics) a byly použity bez dalšího čištění. Všechna použitá rozpouštědla byla před použitím destilována. Tetrahydrofuran (THF) byl přečištěn, destilován a sušen pomocí systému sodík/benzofenon. Dichlormethan (DCM) a *N,N*-dimethylformamid (DMF) byly použity v komerční formě.

NMR spektra byla měřena pomocí spektroskopu Bruker AVANCE III HD 400. Měření byla uskutečněna při 25 °C. Chemické posuny měřené v deuterovaném chloroformu byly referencovány u spekter ¹H pro $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm a u spekter ¹³C pro $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm a jsou uvedeny v jednotkách ppm. Získaná data byla zpracována použitím programu MestReNova.

Infračervená spektra byla měřena v KBr spektrometrem Thermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR metodou difúzní reflektance (DRIFT) nebo metodou ATR. Vlnočty jsou uvedeny v cm^{-1} ve střední infračervené oblasti 4000-400 cm^{-1} .

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením byla měřena na přístroji Q-Tof micro (Waters). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena pomocí hybridního hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) vybaveného zdrojem elektrosprejového iontu. Hmotnostní spektra EI (elektronová ionizace) byla měřena za použití hmotnostního spektrometru s ortogonální akcelerací GCT Premier (Waters) spojeného s plynovým chromatografem 7890A (Agilent).

Pomocí přístroje AUTOMATIC POLARIMETER Autopol III (Rudolph research) byla stanovena optická otáčivost ($[\alpha]_D^{25}$). Jednotlivé hodnoty specifické otáčivosti jsou uvedené v jednotkách $\text{deg} \cdot \text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ s přesností ± 2 . Hmotnostní koncentrace je označena písmenem *c* a je uvedena v jednotkách $\text{g}/100 \text{ ml}$.

Pro přehlednost jsou ve výpisech všech spekter použity tečky místo desetinných čárek.

Průběh reakcí byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na deskách Merck TLC silikagel 60 F₂₅₄. Vizualizace TLC desek byla provedena pomocí UV záření (o vlnové

délce 254 nm). Dále byla k detekci použita níže uvedená činidla, do kterých se TLC desky ponořily a následně byly zahřáty horkovzdušnou pistolí.

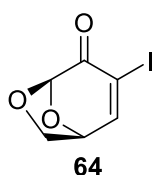
Detekční činidla:

- a) Anisaldehyd: CH_3COOH (99%)(6 ml), anisaldehyd (8 ml), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (400 ml), H_2SO_4 (20 ml)
- b) Vanilin: Vanilin (15 g), ethanol (250 ml), koncentrovaná H_2SO_4 (2,5 ml)

Sloupcová chromatografie použitá pro separaci produktů byla provedena s použitím silikagelu Acros Organics 60A (0,035 – 0,070 mm). Pro odpaření rozpouštědel a reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka. Produkty byly dosušené za sníženého tlaku pomocí vakuové olejové vývěvy.

4.2 Příprava látek

(1*S*,5*R*)-3-Jod-6,8-dioxabicyklo[3.2.1]okt-2-en-4-on (64)



1. způsob:

V předem vysušené baňce pod argonovou atmosférou byl v dichlormethanu (6,3 ml) rozpuštěn levoglukosenon **1** (630 mg, 1,9 mmol). Následně byl do baňky přidán jód (1,89 g, 7,5 mmol) a hned poté byl přidán pyridin (0,4 ml, 5,5 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu dvou dnů. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (7:3 hexan/EtOAc). Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku thiosíranu sodného (12 ml) a reakční směs byla následně po dobu pěti minut míchána při laboratorní teplotě. Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 40 ml), spojené organické fáze byly sušeny pomocí Na_2SO_4 . Získaný filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce. Získaný surový produkt byl následně přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití mobilní fáze Hex/EtOAc (85:15). Téměř shodným způsobem, pouze s drobnými obměnami podmínek, byla reakce zopakována vícekrát. Upřesněné podmínky pro jednotlivé reakce a výtěžky jsou uvedeny v kapitole „Výsledky a komentáře“ v Tabulce 1.

Výtěžek: 0,45 g (36 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.³⁵

¹H NMR (400 MHz, CdCl₃): δ_{H} = 7.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.93 (ddd, J = 5.1, 4.5, 0.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 7.1, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ_{C} = 183.3, 155.7, 101.1, 100.0, 74.4, 66.7 ppm.

2. způsob:

V baňce pod argonovou atmosférou byl v dichlormethanu (0,2 ml) rozpuštěn jód (60 mg, 0,24 mmol) a do reakční směsi byl přidán pyridin (39 μ l, 0,48 mmol). Následně bylo do reakční směsi přidáno činidlo PIFA a reakční směs byla míchána po dobu jedné hodiny. Poté byl do baňky pod argonovou atmosférou přidán levoglukosenon **1** (50 mg, 0,40 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku thiosíranu sodného (2 ml) a reakční směs byla následně po dobu pěti minut míchána při laboratorní teplotě. Směs byla vytřepána do dichlormethanu (3 \times 6 ml), spojené organické fáze byly sušeny pomocí Na₂SO₄. Získaný filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce a produkt byl dosušen za sníženého tlaku pomocí vakuové olejové vývěvy.

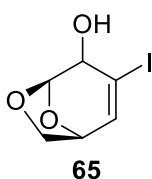
Výtěžek: 0,15 g (32 %), nažloutlá olejovitá kapalina.

3. způsob:

Do baňky byl navážen levoglukosenon **1** (50 mg, 0,4 mmol), který byl posléze rozpuštěn v roztoku THF/H₂O (1:1; 2 ml). Následně bylo do baňky v tomto přesném pořadí přidáno: K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol), I₂ (202 mg, 0,8 mmol) a DMAP (15 mg, 0,12 mmol). Takto připravená směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (7:3 hexan/EtOAc). Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku thiosíranu sodného (4 ml). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 \times 6 ml), spojené organické fáze byly sušeny pomocí Na₂SO₄. Získaný filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce a produkt byl dosušen za sníženého tlaku pomocí vakuové olejové vývěvy.

Výtěžek: 20 mg (20 %), nažloutlá olejovitá kapalina.

(1*S*,5*R*)-3-Iod-6,8-dioxabicyklo[3.2.1]okt-2-en-4-ol (65)

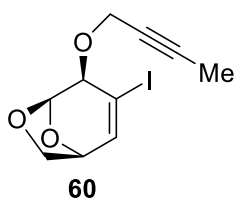


Připravená sloučenina **64** a $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5,37 g, 14,4 mmol) byly rozpuštěny v MeOH (64 ml) a směs byla ochlazena na 0 °C. Poté byl do reakční směsi pomalu přidáván NaBH_4 (0,30 g, 8 mmol) a směs byla míchána po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (7:3 hexan/EtOAc). Následně byla reakce ukončena přidáním H_2O (64 ml) a byla míchána po dobu 15 minut za laboratorní teploty. Methanol byl odpařen na vakuové rotační odparce. Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 50 ml), spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 , zakonzentrovány na rotační vakuové odparce a dosušeny za sníženého tlaku pomocí vakuové olejové vývěvy.

Výtěžek: 1,54 g (95 %), nažloutlá olejovitá kapalina. Tato reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 85 – 95 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.³⁶

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 6.78$ (dd, $J = 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 6.9, 4.1, 1.1$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 140.5, 103.6, 100.8, 74.3, 73.7, 70.6$ ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.0$ ($c = 0.5$; CHCl_3); hodnota z literatury $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -56.7$ ($c = 0.224$; CHCl_3).³⁶

(1*S*,4*R*,5*R*)-4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-iod-6,8-dioxabicyklo[3.2.1]okt-2-en (60)



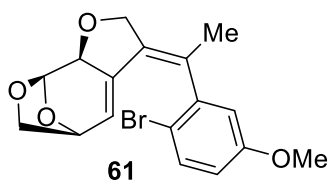
Do předem vysušené baňky byla pod argonovou atmosférou navážena látka **65** (0,97 g, 3,8 mmol) a tetrabutylamonium jodid (0,14 g, 0,38 mmol). Následně byl do reakční směsi přidán bezvodý THF (11 ml) a hned poté 1-brombut-2-yn (0,92 g, 6,9 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a po malých dávkách byl do baňky přidáván hydrid sodný (60% disperze v oleji; 0,28 g, 6,9 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a následně byla míchána 16 hodin při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (8:2 hexan/ Et_2O). Poté byla reakce ukončena přidávkem nasyceného roztoku NH_4Cl (15 ml) a směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (3 × 30 ml). Organické fáze byly vysušeny pomocí MgSO_4 a získaný filtrát byl zakonzentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové

odparce. Získaný surový produkt byl následně přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití mobilní fáze Hex/Et₂O (75:25).

Výtěžek: 0,87 g (75 %), žlutohnědá olejovitá kapalina. Tato reakce byla provedena vícekrát s výtěžky v rozmezí 67 – 75 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 6.77 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 6.8, 4.0, 1.3 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ_C = 141.1, 100.4, 99.7, 83.8, 80.0, 74.9, 73.7, 71.0, 59.1, 3.8 ppm; IČ (KBr): ν_{max} = 3485, 3354, 1646, 1625, 1329, 1129, 1087, 1048, 985, 893, 854 cm⁻¹; LRMS (EI) *m/z* (%): 306.0 (18, *M*⁺), 253.8 (56), 207.9 (100), 206.9 (41), 179.9 (16), 133.1 (28), 97.0 (16); HRMS (EI) *m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₁O₃ 305.9753; nalezeno 305.9754; [α]_D²⁵ = -39.3 (c = 1; CHCl₃).

(5*S*,8*R*,8*aS*,*E*)-3-(1-(2-Brom-5-methoxyfenyl)ethyliden)-2,3,5,6,8,8*a*-hexahydro-5,8-epoxyfuro[2,3-*c*]oxepin (61)



Sloučenina **60** (689 mg, 2,25 mmol), (2-brom-5-methoxyfenyl)boronová kyselina (779 mg, 3,38 mmol) a uhlíčan cesný (1,47 g, 4,5 mmol) byly rozpuštěny ve směsi THF a vody (10:1, 24,8 ml). Směs byla následně degasována za

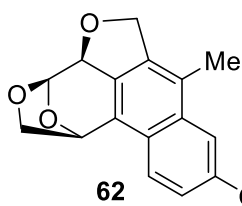
pomocí vakua, při sníženém tlaku byla směs míchána a plyn se tak stával méně rozpustným, a poté byla degasována druhým způsobem, a to probubláváním roztoku čistým inertním plynem (argon), který uvolňuje ve směsi rozpuštěné plyny (především kyslík a oxid uhlíčitý). Tyto dvě metody byly třikrát za sebou opakovány. Následně byl do reakční směsi přidán Pd(PPh₃)₄ (104 mg, 0,09 mmol) a směs byla znovu degasována a poté míchána 6,5 hodiny při teplotě 70 °C. Dále byla směs míchána po dobu 15 hodin při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (1:1 hexan/Et₂O). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (2 × 50 ml). Organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a získaný filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce. Získaný surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze DCM/Et₂O (98:2).

Výtěžek: 0,60 g (73 %), žlutohnědá olejovitá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; směs atropoizomerů, jsou uvedeny signály obou atropoizomerů): δ_H = 7.50–7.42 (m, 1H, 1H[#]), 6.75–6.62 (m, 2H, 2H[#]), 5.72 (s, 1H), 5.71 (s, 1H[#]), 4.86–4.80 (m,

1H, 1H[#]), 4.76–4.67 (m, 1H, 1H[#]), 4.60–4.55 (m, 1H, 1H[#]), 4.54–4.44 (m, 2H, 2H[#]), 3.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H[#]), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H[#]) 3.77–3.71 (m, 1H, 1H[#]), 1.92 (s, 3H), 1.90 (s, 3H[#]) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃; směs atropoizomerů, jsou uvedeny signály obou atropoizomerů): δ_C = 159.8, 159.1[#], 144.2, 143.7[#], 135.2, 134.5[#], 134.3, 133.4[#], 131.8, 131.5[#], 130.5, 129.9[#], 120.3, 119.4[#], 114.9, 114.9[#], 114.5 (1C, 1C[#]), 112.8, 112.1[#], 100.1, 100.0[#], 80.3, 80.3[#], 74.2 (1C, 1C[#]), 72.7 (1C, 1C[#]), 71.4, 71.3[#], 55.7 (1C, 1C[#]), 21.6, 21.3[#] ppm (#signály atropoizomeru – signály jsou zdvojené, ale nelze je přiřadit ke konkrétnímu atropoizomeru, jeden signál z páru je vždy označen znakem #); IČ (KBr): ν_{max} = 3482, 3464, 3416, 2920, 2851, 1712, 1619, 1464, 1299, 1225, 1180, 1126, 1066, 988 cm⁻¹; LRMS (EI) *m/z* (%): 366.0 (8, *M*⁺), 364.0 (11, *M*⁺), 302.0 (13), 278.1 (46), 277.1 (100), 239.1 (17), 211.1 (12), 201.1 (15), 199.0 (20), 183.0 (18), 152.1 (16); HRMS (EI) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₇O₄Br 364.0310; nalezeno 364.0319; [α]_D²⁵ = - 32 (c = 1; CHCl₃).

(1*S*,4*R*,4*aS*)-9-Methoxy-7-methyl-1,2,4*a*,6-tetrahydro-4*H*-1,4-epoxybenzo[*f*]oxepino[3,4,5-*cd*]isobenzofuran (62)



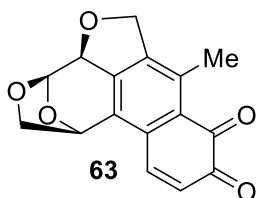
Do baňky byla přidána sloučenina **61** (365 mg, 1,0 mmol), XPhosPdG2 (78,7 mg, 0,1 mmol), XPhos (95,3 mg, 0,2 mmol) a K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol). Poté bylo do baňky přidáno rozpouštědlo DMF (8 ml) a H₂O (2 ml). Reakční směs byla třikrát za sebou degasována obdobným způsobem jako u syntézy látky **61**. Následně byla směs míchána po dobu dvou hodin při teplotě 110 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (9:1 DCM/Et₂O). Směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (2 × 30 ml). Organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄ a získaný filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce. Získaný surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze DCM/Et₂O (97:3).

Výtěžek: 0,18 g (64 %), světle žlutá práškovitá látka.

¹H NMR (400 MHz, CdCl₃): δ_H = 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.19 – 4.99 (m, 2H), 4.06 (ddd, *J* = 6.7, 3.8, 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ_C = 157.6, 138.0, 135.4, 132.1, 126.8, 125.8, 124.2, 123.3, 117.8, 104.6, 101.1, 81.1, 76.2, 72.6, 72.5, 55.5, 16.3 ppm; IČ (KBr): ν_{max} = 2968, 2884, 1622,

1231, 1126, 1048, 1027, 934, 839 cm^{-1} ; **LRMS** (ESI) m/z (%): 308.1 (18), 307.1 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 285.1 (26, $[\text{M}+\text{H}]^+$); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4$ 285.1121; nalezeno 285,1122; $[\alpha]_D^{25} = +119.7$ ($c = 1$; CHCl_3).

(1*S*,4*R*,4*aS*)-7-Methyl-1,2,4*a*,6-tetrahydro-4*H*-1,4-epoxybenzo[*f*]oxepino[3,4,5-*cd*]isobenzofuran-8,9-dion (63)



Sloučenina **62** (147 mg, 0,5 mmol) byla v baňce pod argonovou atmosférou rozpuštěna v 2,2,2-trifluoethanolu (3 ml). Reakční směs byla umístěna do acetonové lázně s ledem a chlazená na teplotu $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Následně byla do baňky přidána směs H_2SO_4 (304 mg, 3,1 mmol) a H_2O (1 ml) a hned poté PIFA (430 mg, 1,0 mmol). Reakce byla míchána po dobu 1 hodiny, dokud teplota v reakční směsi nedosáhla $0\text{ }^\circ\text{C}$. Před ukončením reakce byla baňka s reakční směsí vložena do vodní lázně s ledem a teplota reakční směsi byla dále udržována na $0\text{ }^\circ\text{C}$. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (9:1 DCM/ Et_2O). Reakce byla ukončena přidávkem nasyceného roztoku NaHCO_3 (8 ml) a směs byla vytřepána do ethyl-acetátu (2 \times 20 ml). Organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a získaný filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce. Získaný surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s využitím mobilní fáze DCM/ Et_2O (96:4 \rightarrow 94:6).

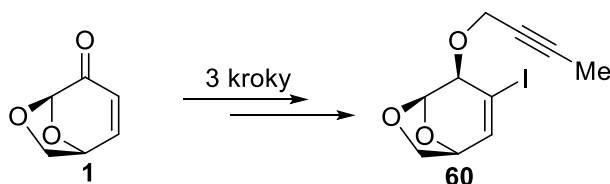
Výtěžek: 80 mg (54 %), červená práškovitá látka.

Tato reakce byla provedena vícekrát obdobnými způsoby viz Tabulka 2 v kapitole 3.3 „Oxidační reakce za vzniku *o*-naftochinonu“.

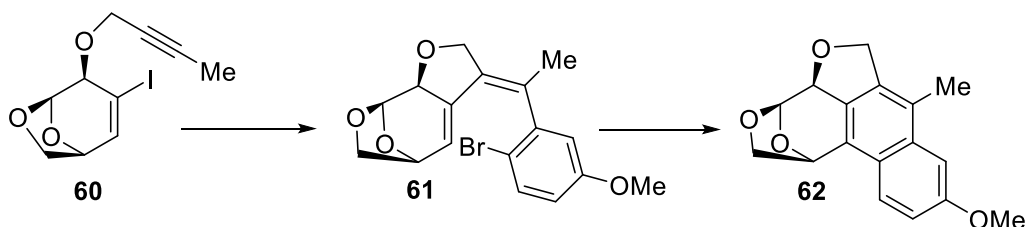
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 7.49$ (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.20 – 4.99 (m, 3H), 4.09 (dd, $J = 7.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 181.0, 145.1, 144.1, 139.9, 139.7, 131.9, 130.9, 129.4, 127.8, 101.2, 82.02, 76.5, 72.8, 71.9, 19.6$ ppm; **IČ** (KBr): $\nu_{\text{max}} = 2920, 2860, 1670, 1293, 1141, 1060, 964\text{ cm}^{-1}$; **LRMS** (ESI) m/z (%): 591.1 (20, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 309.0 (20), 308.0 (23), 307.0 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 285.0 (22, $[\text{M}+\text{H}]^+$); **HRMS** (ESI) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_5$ 285.0758; nalezeno 285.0756; $[\alpha]_D^{25} = -241.5$ ($c = 1$; CHCl_3).

5. ZÁVĚR

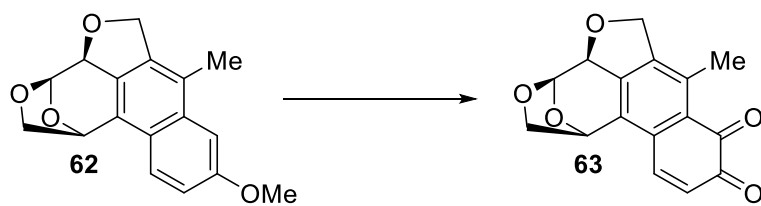
V rámci této bakalářské práce byl úspěšně připraven cílový *o*-naftochinon **63** s využitím levoglukosenonu jako výchozího materiálu. Nejdříve byl připraven substrát **60** pomocí tříkrokové syntézy. V prvním kroku byl levoglukosenon jodován, reakce poskytovala nízké výtěžky, a proto jsem se pokusila optimalizovat podmínky reakce. Nejvyšší získaný výtěžek ale bohužel byl, i přes optimalizaci, poměrně nízký (36 %). Zbylé dva kroky k získání substrátu **60** probíhaly již bez komplikací a s dobrými výtěžky. Celkový výtěžek tříkrokové syntézy substrátu **60** byl 26 %.



Dále byla úspěšně provedena palladiem katalyzovaná tandemová cyklizace/Suzukiho coupling, kdy byla připravena látka **61** v 73% výtěžku. Následovala Heckova reakce katalyzovaná pomocí XPhosPdG2 za vzniku naftalenu **62** v 64% výtěžku.



V poslední části bakalářské práce se povedlo připravit *o*-naftochinon **63** pomocí oxidace naftalenu **62** s využitím činidla PIFA. Produkt **63** byl získán v enantiomerně čisté formě a výtěžek reakce činil 54 %.



Produkt syntézy bude následně testován na biologickou aktivitu, neboť je strukturně velmi podobný přírodně se vyskytujícím bioaktivním látkám – terpenoidním chinonům, mezi které se řadí např. mansonon D, populen C.

6. PODĚKOVÁNÍ

Na závěr bych ráda poděkovala své školitelce Dr. Elišce Matoušové za vedení této bakalářské práce a za cenné rady a její ochotu jak během sepisování práce, tak během výzkumu. Dále bych chtěla poděkovat Dr. Antonovi A. Nechaevovi za jeho velikou pomoc a trpělivost během mé práce v laboratoři. Díky patří také všem členům laboratoře za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

V neposlední řadě bych zde chtěla vyjádřit díky mé rodině a nejbližším za jejich neutuchající podporu, pomoc a trpělivost během celého studia.

7. SEZNAM LITERATURY

- (1) Lichtenthaler, F. W. Unsaturated *O* - and *N* -Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 728–737. <https://doi.org/10.1021/ar010071i>.
- (2) M. Sarotti, A.; M. Zanardi, M.; A. Spanevello, R. Recent Applications of Levoglucosenone as Chiral Synthons. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9* (4), 439–459. <https://doi.org/10.2174/157017912802651401>.
- (3) Levoglucosenone <https://www.circagroup.com.au/levoglucosenone> (accessed Oct 9, 2019).
- (4) López López, L. I.; Nery Flores, S. D.; Silva Belmares, S. Y.; Sáenz Galindo, A. Naphthoquinones: Biological Properties and Synthesis of Lawsone and Derivatives - a Structured Review. *Vitae* **2014**, *21* (3), 248–258.
- (5) Babula, P.; Mikelová, R.; Potěšil, D.; Kizek, R.; Havel, L.; Sladký, Z. *Naftochinony - výskyt v přírodě, biologické vlastnosti.*; Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně, 2004.
- (6) Van Puyvelde, L.; El Hady, S.; De Kimpe, N.; Feneau-Dupont, J.; Declercq, J.-P. Isagarin, a New Type of Tetracyclic Naphthoquinone from the Roots of *Pentas Longiflora*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61* (8), 1020–1021. <https://doi.org/10.1021/np970589o>.
- (7) Hiroyuki, I.; Shinichi, U.; Kenichiro, I.; Yoshinori, S. (2R)-Catalponone, a Biosynthetic Intermediate for Prenylnaphthoquinone Congeners of the Wood of *Catalpa Ovata*. *Phytochemistry* **1981**, *20* (7), 1707–1710. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)98559-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)98559-5).
- (8) Ogasawara, Y.; Dairi, T. Searching for Potent and Specific Antibiotics against Pathogenic *Helicobacter* and *Campylobacter* Strains. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2019**, *46* (3), 409–414. <https://doi.org/10.1007/s10295-018-2108-3>.
- (9) Seigler, D. S. *Plant Secondary Metabolism*; Springer Science & Business Media, 1998.

- (10) Jacobs, J.; Claessens, S.; De Mol, E.; El Hady, S.; Minguillón, C.; Álvarez, M.; De Kimpe, N. First Enantioselective Synthesis of Isagarin, a Natural Product Isolated from *Pentas Longiflora* Oliv. *Tetrahedron* **2010**, *66* (27), 5158–5160. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.105>.
- (11) Kesteleyn, B.; Puyvelde, L. V.; Kimpe, N. D. Synthesis of Isagarin, a New Type of Tetracyclic Naphthoquinone from *Pentas Longiflora*. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (2), 438–440. <https://doi.org/10.1021/jo9813888>.
- (12) Ploysuk, C.; Kongkathip, B.; Kongkathip, N. Synthesis of Isagarin, a Tetracyclic Naphthoquinone via a Palladium-Catalyzed Cyclization. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (9), 1463–1471. <https://doi.org/10.1080/00397910701227432>.
- (13) Ali, S.; Singh, P.; Thomson, R. H. Naturally Occurring Quinones. Part 28. Sesquiterpenoid Quinones and Related Compounds from *Hibiscus Tiliaceus*. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, No. 0, 257–259. <https://doi.org/10.1039/P19800000257>.
- (14) Boonsri, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Kanjana-opas, A. Cytotoxic and Antibacterial Sesquiterpenes from *Thespesia Populnea*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71* (7), 1173–1177. <https://doi.org/10.1021/np800055q>.
- (15) Johnson, J.; Gandhidasan, InbarajR.; Murugesan, R. Cytotoxicity and Superoxide Anion Generation by Some Naturally Occurring Quinones. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, *26* (9), 1072–1078. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00318-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00318-9).
- (16) Klaus–Heinrich, K. J., Röhm. *Barevný atlas biochemie - Překlad 4. vydání*; Grada Publishing a.s., 2012.
- (17) Navrátilová, Z.; Patočka, J. Bioaktivní Látky Šalvěje Červenokořenné (*Salvia Miltiorrhiza* Bunge) a Jejich Využití v Medicíně. *Prevence Úrazů Otrav Násilí Odb. Věd. Časopis* **2013**, *9* (2), 181–189.
- (18) Wu, C.-F.; Efferth, T. Miltirone Induces G2/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis in CCRF-CEM Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (6), 1339–1347. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00158>.

- (19) Murakami, H.; Okayama, H. Cell Cycle Checkpoint Control. *Exp. Mol. Med.* **1997**, *29* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/emm.1997.1>.
- (20) Huang, W. G.; Li, Y. F.; Lu, W.; Aisa, H. A. Total Synthesis of Miltirone. *Chem. Nat. Compd.* **2006**, *42* (6), 665–667. <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0247-7>.
- (21) Knapp, S.; Sharma, S. Synthesis of the Naturally Occurring Antioxidant Rosmariquinone. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (24), 4996–4998. <https://doi.org/10.1021/jo00224a078>.
- (22) Lee, J.; Mei, H. S.; Snyder, J. K. Synthesis of Miltirone by an Ultrasound-Promoted Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (17), 5013–5016. <https://doi.org/10.1021/jo00304a010>.
- (23) Kongkathip, N.; Kongkathip, B.; Siripong, P.; Sangma, C.; Luangkamin, S.; Niyomdecha, M.; Pattanapa, S.; Piyaviriyagul, S.; Kongsaree, P. Potent Antitumor Activity of Synthetic 1,2-Naphthoquinones and 1,4-Naphthoquinones. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (14), 3179–3191. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(03\)00226-8](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00226-8).
- (24) Johnson, W. G. Chapter 33 - Disorders of Glycoprotein Degradation: Sialidosis, Fucosidosis, α -Mannosidosis, β -Mannosidosis, and Aspartylglycosaminuria. In *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)*; Rosenberg, R. N., Pascual, J. M., Eds.; Academic Press: Boston, 2015; pp 369–383. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410529-4.00033-4>.
- (25) Boonyaketguson, S.; Rukachaisirikul, V.; Phongpaichit, S.; Trisuwan, K. Naphthoquinones from the Leaves of *Rhinacanthus Nasutus* Having Acetylcholinesterase Inhibitory and Cytotoxic Activities. *Fitoterapia* **2018**, *124*, 206–210. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.11.011>.
- (26) Fonseca, A. M.; Pessoa, O. D. L.; Silveira, E. R.; Monte, F. J. Q.; Braz-Filho, R.; Lemos, T. L. G. Total Assignments of ^1H and ^{13}C NMR Spectra of Biflorin and Bis-Biflorin from *Capraria Biflora*. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41* (12), 1038–1040. <https://doi.org/10.1002/mrc.1295>.
- (27) Silva, M. S. de L.; Santos, J. de A.; Alves, A. J.; Silva, R. M. F. da; Santos, B. S.; Lorena, V. M. B. de; de Oliveira, G. G.; Melo, C. M. L. de; Góes, A. J. da S. Evaluation of the

- Immunomodulatory Effect against Splenocytes of Balb/c Mice of Biflorin Obtained from *Capraria Biflora* by a New Isolation Method. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2019**, *29* (4), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.01.010>.
- (28) de Vasconcellos, M. C.; Bezerra, D. P.; Fonseca, A. M.; Pereira, M. R. P.; Lemos, T. L. G.; Pessoa, O. D. L.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Alves, A. P. N. N.; Costa-Lotufo, L. V. Antitumor Activity of Biflorin, an o-Naphthoquinone Isolated from *Capraria Biflora*. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30* (8), 1416–1421. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1416>.
- (29) Best, W.; Wege, D. Intramolecular Diels-Alder Additions of Benzynes to Furans. Application to the Total Synthesis of Biflorin, and the Mansonone-E, I and F. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 647. <https://doi.org/10.1071/CH9860647>.
- (30) Mikušek, J.; Jansa, P.; Jagtap, P. R.; Vašíček, T.; Císařová, I.; Matoušová, E. Enantioselective Synthesis of All-Carbon Quaternary Centers Structurally Related to Amaryllidaceae Alkaloids. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (40), 10069–10072. <https://doi.org/10.1002/chem.201802493>.
- (31) Merkushev, E. B.; Simakhina, N. D.; Koveshnikova, G. M. A New, Convenient Iodination Method of Aromatic Compounds. *Synthesis* **1980**, *1980* (6), 486–487. <https://doi.org/10.1055/s-1980-29066>.
- (32) Šťastná, E.; Černý, I.; Pouzar, V.; Chodounská, H. Stereoselectivity of Sodium Borohydride Reduction of Saturated Steroidal Ketones Utilizing Conditions of Luche Reduction. *Steroids* **2010**, *75* (10), 721–725. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.04.010>.
- (33) Fruhmann, P.; Hametner, C.; Mikula, H.; Adam, G.; Krska, R.; Fröhlich, J. Stereoselective Luche Reduction of Deoxynivalenol and Three of Its Acetylated Derivatives at C8. *Toxins* **2014**, *6* (1), 325–336. <https://doi.org/10.3390/toxins6010325>.
- (34) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3009–3066. <https://doi.org/10.1021/cr9903048>.

- (35) Stockton, K. P.; Merritt, C. J.; Sumby, C. J.; Greatrex, B. W. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura, Heck and Hydroarylation Reactions on (–)-Levoglucosenone and Application to the Synthesis of Chiral γ -Butyrolactones. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (32), 6999–7008. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501083>.
- (36) Bamba, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Stereoelectronic and Steric Control in Chiral Cyclohexane Synthesis toward (–)-Tetrodotoxin. *Tetrahedron* **1998**, 54 (24), 6639–6650. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00331-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00331-7).