

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Kristýna Hubená

Využití furfurylalkoholu v syntéze polycyklických látek podobných přírodním alkaloidům
Using Furfuryl Alcohol in the Synthesis of Polycyclic Compounds Structurally Similar to
Natural Alkaloids

Bakalářská práce

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

Praha, 2024

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, 11.12.2024

Kristýna Hubená

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou polycyklických sloučenin vycházející z furfurylalkoholu, látky získávané z obnovitelných zdrojů. Důvodem využití této sloučeniny je nejen zvýšení udržitelnosti syntézy, ale také zavedení kyslíkatého substituentu do struktury cílových produktů s cílem zvýšit strukturní podobnost těchto látek přírodním alkaloidům.

V první části práce je popsán Piancatelliho přesmyk furfurylalkoholu na 4-hydroxy-cyklopent-2-en-1-on pomocí mikrovlnného záření a syntézou výchozích aminů za vzniku nitrilu jako intermediátu. Druhá část práce popisuje alternativní cestu přípravy aminů prostřednictvím Overmanova přesmyku. Naším hlavním cílem bylo ověřit proveditelnost této reakce na substrátech s různými substituenty a následně využít vzniklé produkty v dalších syntetických krocích.

Klíčová slova: syntéza, furfurylalkohol, polycyklické sloučeniny, alkaloidy, bioaktivita, Overmanův přesmyk

Abstract

The main aim of this bachelor thesis is the synthesis of polycyclic compounds starting from furfuryl alcohol, which is derived from renewable sources. The reason for using this starting material is not only to make the synthesis more sustainable, but also to introduce an oxygen substituent into the structure of the final products to increase the structural similarity to natural alkaloids.

In the first part of the thesis the Piancatelli shift of furfuryl alcohol to 4-hydroxycyclopent-2-en-1-one with microwave irradiation and the synthesis of initial amines through the formation of nitrile as an intermediate is discussed. The second part of the thesis describes an alternative route for the preparation of amines using Overman rearrangement. The main aim was to verify the functionality of this reaction on substrates with different substituents and then to use the resulting products in further synthetic steps.

Key words: synthesis, furfuryl alcohol, polycyclic compounds, alkaloids, bioactivity, Overman rearrangement

Poděkování

Ráda bych vyjádřila své poděkování vedoucí mé bakalářské práce, PharmDr. Elišce Matoušové, Ph.D., za její odborné vedení, trpělivost a ochotu, které mi věnovala během mé práce v jejím výzkumném týmu. Velký dík patří také MSc Pratibhě Choudhary, za její podporu a ochotu poradit mi během práce v laboratoři. V neposlední řadě bych ráda poděkovala i ostatním členům týmu za vytvoření přátelské a příjemné pracovní atmosféry.

Obsah

Abstrakt	3
Abstract	4
Seznam zkratk	7
1. Přehled problematiky	8
1.1 Využití furfurylalkoholu v zelené chemii.....	8
1.2 Furfurylalkohol.....	8
1.3 Piancatelliho reakce.....	9
1.4 Piancatelliho reakce ve vybraných syntézách	10
1.4.1 Syntéza rameswaralidu	10
1.4.2 Syntéza verrillinu	10
1.5 Achmatowiczova reakce.....	11
1.5.1 Využití Achmatowiczovy reakce v syntéze herboxidienu.....	12
1.6 Overmanův přesmyk.....	13
1.6.1 Využití Overmanova přesmyku k syntéze agelastatinu A	14
1.6.2 Využití Overmanova přesmyku k syntéze 3-amino-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyranu	14
2. Cíle práce.....	16
3. Výsledky a diskuse.....	18
3.1 Příprava výchozího jodovaného aminu 33	19
3.2 Propargylace aminu	21
3.3 Alternativní metoda syntézy aminů – Overmanův přesmyk	23
3.4 Overmanův přesmyk látek s různě substituovanou hydroxylovou skupinou.....	24
3.5 Propargylace látky 29	25
4. Experimentální část	27
4.1 Obecné postupy a chemikálie	27
4.2 Příprava látek	28
5. Závěr.....	37
6. Literatura	38

Seznam zkratek

Ac	acetyl
ADDP	1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
DPPA	difenylfosforyl azid
Et	ethyl
ESI	elektrosprejová ionizace
IČ	infračervená spektroskopie
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	spektroskopie nukleární magnetické resonance
MS	hmotnostní spektrometrie
Rf	retenční faktor
r.t.	laboratorní teplota
TBAI	tetrabutylamonium-jodid
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
Ts	tosyl, 4-methylfenylsulfonyl
UV	ultrafialové záření

1. Přehled problematiky

1.1 Využití furfurylalkoholu v zelené chemii

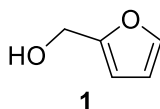
V současné době se společnost intenzivněji zabývá dopadem lidské činnosti na životní prostředí, což má vliv i na chemický výzkum. Proto zaznamenává významný rozvoj zelená chemie, jejímž cílem je snížit využívání látek nebezpečných pro zdraví a životní prostředí a nahradit je alternativami, které jsou ekologičtější.¹ Tento obor se zaměřuje na zavádění nových reakčních podmínek, které vedou k efektivnější syntéze organických látek, snížení spotřeby energie a celkové minimalizaci ekologické zátěže.² Z těchto důvodů jsme se rozhodli jako výchozí látku pro naši syntézu použít furfurylalkohol **1**, látku která pochází z obnovitelných zdrojů.

Tato sloučenina je vyráběna z lignocelulóзовé biomasy, která představuje obnovitelnou, environmentálně šetrnou, levnou a průmyslově využitelnou alternativu k neobnovitelným fosilním zdrojům, jako je například ropa.³ Příkladem lignocelulóзовé biomasy jsou dřevní piliny, kukuřičné klasy, rýžová sláma, odpad z cukrové třtiny, papírové kaly a recyklované noviny. Lignocelulóзова biomasa se skládá z ligninu, celulózy a hemicelulózy a dalších složek zastoupených v malém množství.⁴ Právě hemicelulóza, komplexní polymerní sacharid, slouží jako hlavní surovina pro výrobu furfuralu, což je klíčový prekurzor furfurylalkoholu.⁵

Furfural se vyrábí hydrolyzou hemicelulózy na pentóзовé cukry, které jsou při vyšších teplotách (200–230 °C) a kontrolovaném pH dehydratovány na furfural. Komerční výroba zahrnuje hydrolyzu minerálními kyselinami, přičemž biomasa je frakcionována na xylózu, která je následně dehydratována za optimální teploty udržované vstříkáváním páry a výsledný furfural je kontinuálně extrahován parní destilací.^{4,6}

1.2 Furfurylalkohol

Furfurylalkohol **1** je heterocyklická sloučenina obsahující zároveň primární hydroxylovou skupinu. V čisté formě to je bezbarvá nebo světle žlutá kapalina s charakteristickým mírným zápachem připomínajícím mandle. Při atmosférickém tlaku snadno tvoří azeotropní směs s vodou a je dobře rozpustný ve většině organických rozpouštědel.³



Obrázek 1: Struktura furfurylalkoholu

První laboratorní syntéza furfurylalkoholu byla zaznamenána v roce 1864, kdy byl připraven redukcí furfuralu za použití sodíku nebo amalgamu sodného.³ Následně roku 1902

popsal Erdmann jeho vlastnosti a účinky na laboratorní zvířata.⁷ Průmyslová výroba furfurylalkoholu byla poté zahájena roku 1929, hydrogenací furfuralu s použitím katalyzátoru na bázi mědi. V současné době je více než 65 % celkově vyrobeného furfuralu určeno právě na produkci furfurylalkoholu.⁸

1.3 Piancatelliho reakce

Furfurylalkohol představuje výchozí látku v Piancatelliho reakci, která je známá také jako Piancatelliho přesmyk. Tato reakce spočívá v přímé přeměně furfurylalkoholů na cyklopentenonové deriváty prostřednictvím otevření furanového kruhu a následné cyklizaci. Nejpravděpodobnější a nejrozšířenější mechanismus této reakce je založen na elektrocyklizaci (Schéma 1), jedná se nejspíše o podobu Nazarovovy cyklizace, avšak byly navrženy i dva alternativní mechanismy přesmyku.⁹ Proces začíná dehydratací furfurylalkoholu **1** katalyzovanou kyselinou, která vede ke vzniku reaktivních furanoxoniových intermediátů. Tyto intermediáty následně reagují s vodou, což způsobí otevření kruhu a tvorbu pentadienylového kationtu. Klíčovým krokem celé reakce je konrotační 4π -elektrocyklizace, která vede ke vzniku 4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu **2**. V případě substituovaného substrátu ovlivňuje elektrocyklizace stereoselektivitu reakce, což vede ke vzniku *trans*-4-hydroxy-5-substituovaného-cyklopent-2-en-1-onu.

Reakce byla objevena koncem 70. let 20. století Giovanni Piancatellim¹⁰ a jeho spolupracovníky na Římské univerzitě, avšak své pojmenování „Piancatelliho reakce“ získala až v roce 2004.¹¹ Vznikající cyklopentenonové deriváty obsahují nenasycené ketony, což jsou strukturální prvky běžné v biologicky aktivních přírodních látkách. Proto, ačkoli byla reakce dlouhou dobu málo využívána, v posledních letech získává opět pozornost.⁹

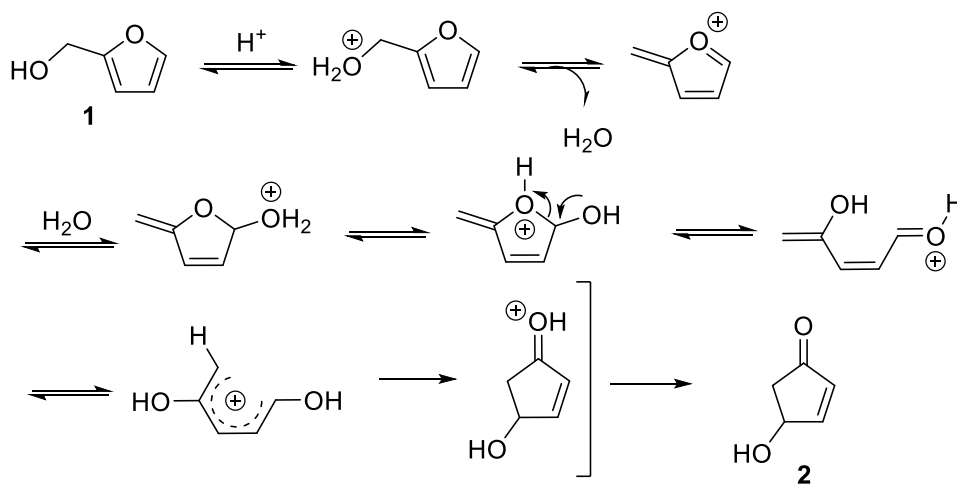


Schéma 1: Mechanismus Piancatelliho reakce

1.4 Piancatelliho reakce ve vybraných syntézách

Piancatelliho reakce, která je výchozím krokem námi navržené syntézy, byla již dříve úspěšně využita při syntéze biologicky aktivních látek, například při přípravě rameswaralidu a verrillinu.

1.4.1 Syntéza rameswaralidu

Příklad syntézy využívající Piancatelliho přesmyk furfurylalkoholu na 4-hydroxy-cyklopent-2-en-1-on zahrnuje syntézu rameswaralidu publikovanou roku 2019.¹²

Rameswaralid patří do skupiny cembranoidních diterpenů, které mají tricyklické skeletální uspořádání. Řada těchto diterpenů je produkována z měkkých korálů rodu *Simularia*. Kvůli omezené dostupnosti těchto korálů nebyla dosud dostatečně prozkoumána bioaktivita této látky. Přesto byla zaznamenána cytotoxicita rameswaralidu **3** vůči epitelialním buňkám lidského plicního karcinomu A549.¹³ Na základě těchto poznatků byla syntéza rameswaralidu navržena tak, aby vycházela z 5,5,7-jádra, což je klíčový strukturální motiv zodpovědný za bioaktivitu této třídy diterpenoidů.

Klíčovými kroky syntézy je Piancatelliho přesmyk furfurylalkoholu **1** na 4-hydroxy-cyklopent-2-en-1-on **2**, dále Diels–Alderova laktonizační organokaskáda vedoucí k vytvoření 5,5,6-jádra a následná expanze kruhu umožňující přístup k jádru 5,5,7. Z toho dále vzniká rameswaralid **3**.¹²

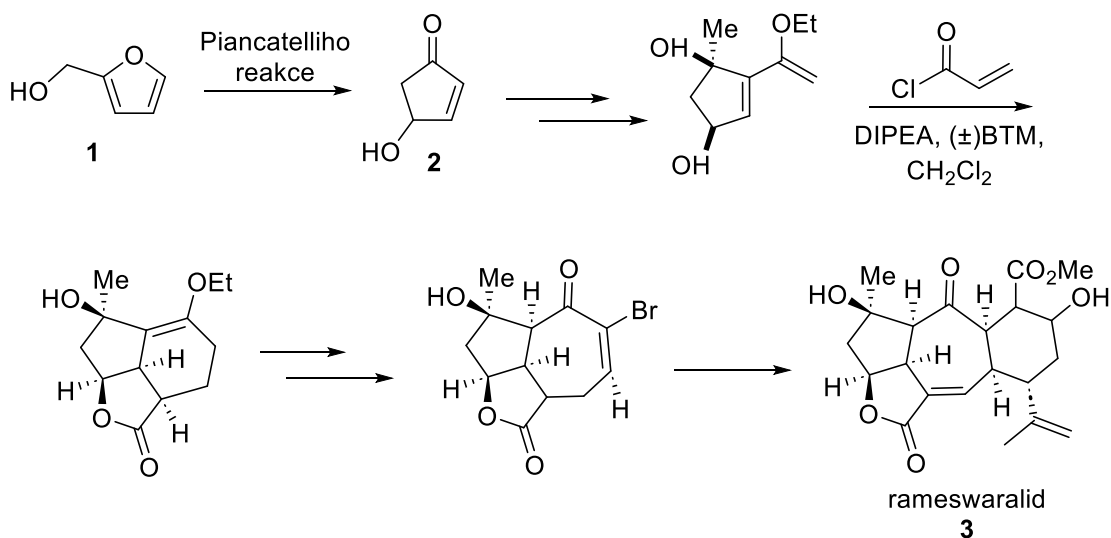


Schéma 2: Syntéza rameswaralidu z furfurylalkoholu

1.4.2 Syntéza verrillinu

Další příklad syntézy, ve které hraje důležitou roli Piancatelliho přesmyk je stereoselektivní syntéza furanoverrillinu **5**, ze kterého lze dále připravit verrillin **6**.¹⁴

Cílem této syntézy bylo vytvoření základních struktur pro vysoce funkcionalizované polycyklické cembranoidy, mezi něž verrillin **6** patří. Navzdory biologickému potenciálu strukturně podobných cerebranoidů nebyla bioaktivita této látky doposud podrobně studována.¹⁵

Klíčovými kroky syntézy jsou Piancatelliho přesmyk furfurylalkoholu **1** pomocí mikrovlnného záření a konstrukce bicyklického laktonu **4** s využitím Eschenmoserova-Claisenova přesmyku, při němž dochází ke spojení allylového alkoholu a amidacetalu. Tento proces umožňuje vytvoření základního skeletu cílové molekuly. Následuje makrocyclizace pomocí Nozaki-Hiyama-Kishiho reakce, která uzavírá požadovaný cyklus a dochází ke tvorbě furanoverrillinu **5**. V průběhu syntézy bylo zjištěno, že přítomnost methylové skupiny na C4 u furanového kruhu zvyšuje náchylnost k oxidační degradaci, což zdůrazňuje její roli v oxidačních přeměnách, které jsou charakteristické pro cembranoidy.¹⁴

Tento syntetický postup umožnil poprvé syntetizovat úplný uhlíkový skelet verrillinu a nabídl tak možnost dalších chemických modifikací vedoucích k přírodním produktům a jejich analogům.

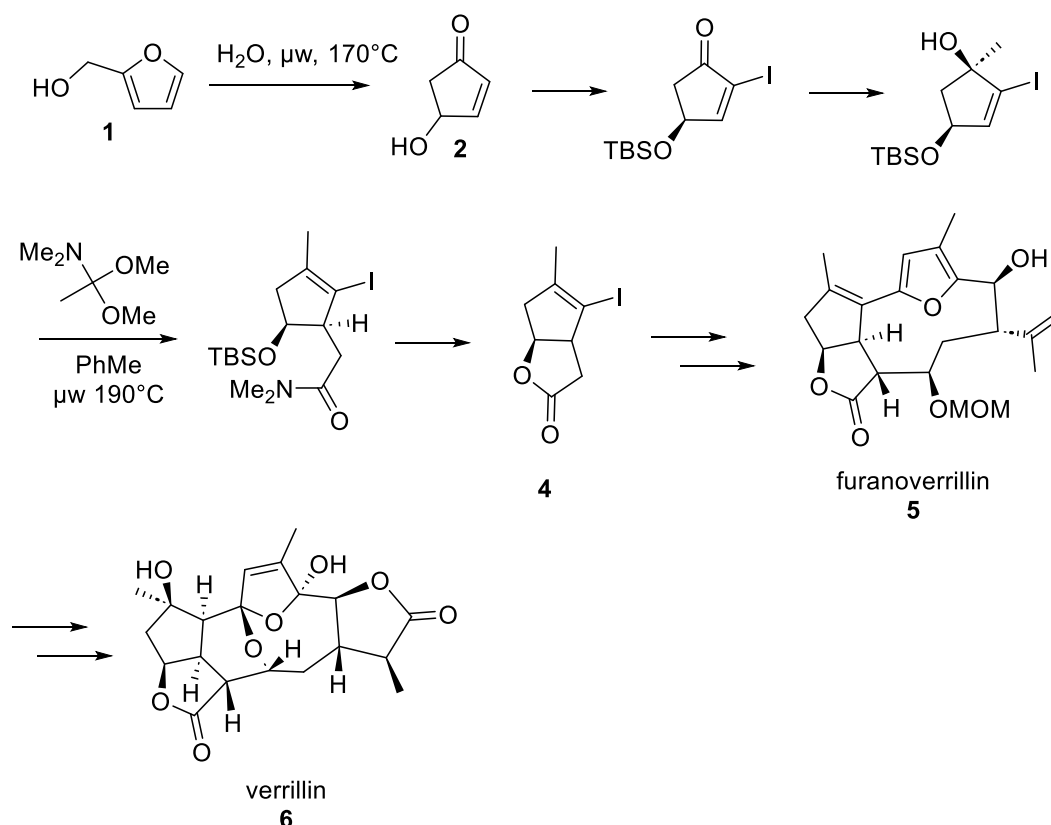


Schéma 3: Syntéza verrillinu z furfurylalkoholu

1.5 Achmatowiczova reakce

Achmatowiczova reakce je další příklad přesmyku furfurylalkoholu **1**, v tomto případě dochází k přeměně na dihydropyranonacetal. Tyto dihydropyranoacetyaly lze dále převést na

funkcionalizované tetrahydropyran, dihydropyranony, δ -laktony, sacharidy a příbuzné deriváty.¹⁶

Achmatowiczova reakce byla vyvinuta na přelomu 60. a 70. let 20. století na základě studií, kdy Clauson-Kaas a jeho spolupracovníci provedli konverzi furanových derivátů na 2,5-dialkoxy-2,5-dihydrofuran v přítomnosti bromu a methanolu jako rozpouštědla.¹⁷

Přesmyk z furfurylalkoholu **1** v rámci Achmatowiczovy reakce probíhá v několika fázích, prvním krokem je reakce furfurylalkoholu s bromem nebo NBS. Vzniklý intermediát **7**, reaguje s methanolem, čímž vzniká acetalový meziprodukt **8**, který je následně hydrolyzován za kyselých podmínek na dikarboxylový alkohol **9**. Tento alkohol poté podléhá intramolekulární cyklizaci, za vzniku 6-hydroxy-2H-pyran-2(3H)-onu **10**.¹⁶

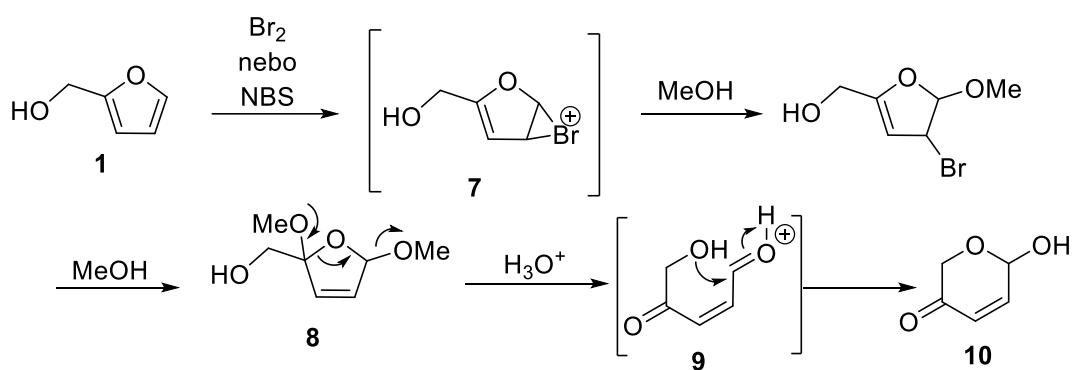


Schéma 4: Achmatowiczova reakce

1.5.1 Využití Achmatowiczovy reakce v syntéze herboxidienu

Příklad syntézy, kde hraje Achmatowiczova reakce důležitou roli, je syntéza herboxidienu. Herboxidien je přírodní látka, která byla poprvé izolována ze *Streptomyces chromofuscus* roku 1992.¹⁸ Následně byly zjištěny biologické účinky této látky, jako je snížení hladiny plazmatického cholesterolu a podpora buněčného cyklu v lidské fibroblastové linii.¹⁹

Tato syntéza byla zahájena z aldehydu **11**, který byl přeměněn na opticky aktivní alkohol **12**. Tento alkohol byl dále podroben Achmatowiczově reakci, čímž vznikl přeuspořádaný hemiketal **13**. Ten byl následně redukován a transformován na tetrahydrofuranový derivát, který byl pomocí několika kroků přeměněn na cyklopropanový derivát. Nakonec došlo k vytvoření vinyljodidu **14**. Pomocí Suzukiho reakce propojen vzniklý vinyljodid **14** a boritan, čímž došlo ke vzniku herboxidienu **15**.¹⁶

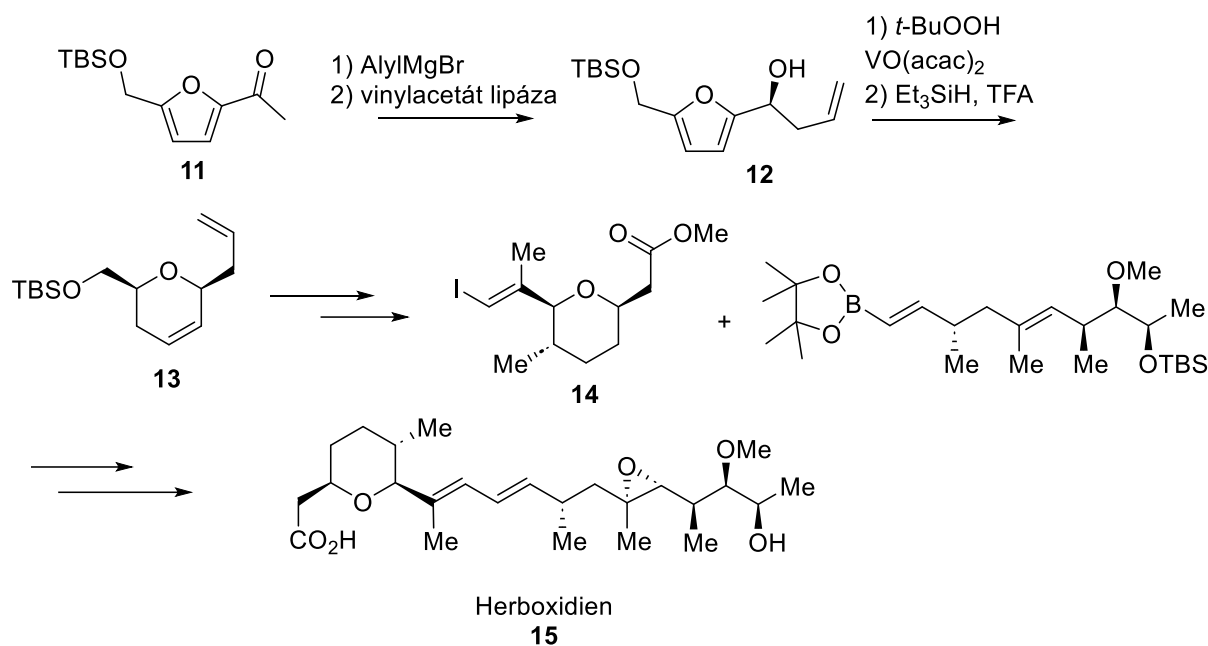


Schéma 5: Syntéza herboxidienu pomocí Achmatowiczovy reakce

1.6 Overmanův přesmyk

Overmanův přesmyk, kterému se věnuje druhá část této práce, představuje alternativní postup v syntézách sloučenin obsahující dusík. Stal se důležitým nástrojem v syntetické organické chemii díky své schopnosti regiospecificky transformovat hydroxylové funkce na aminoskupiny. Tento proces umožňuje syntézu různých primárních, sekundárních a terciárních aminů, což je obzvláště užitečné v oblasti syntézy biologicky aktivních sloučenin a přírodních látek.²⁰

Nejprve dochází k reakci allylových alkoholů s trichloroacetonitrilem **16**, což vede k tvorbě allylových trichloroacetimidových esterů **17**. Následným krokem je termolýza těchto imidátů, probíhající při teplotě 25-140 °C, při které dochází k přesmyku a vzniku odpovídajících trichloroacetamidů **18**, jedná se o [3,3]-sigmatropní proces. Pokud je tato přeměna, katalyzována rtuťnatými nebo zlatými kationty, dochází k výraznému zrychlení reakce a k zisku vyšších výtěžků.^{20,21}

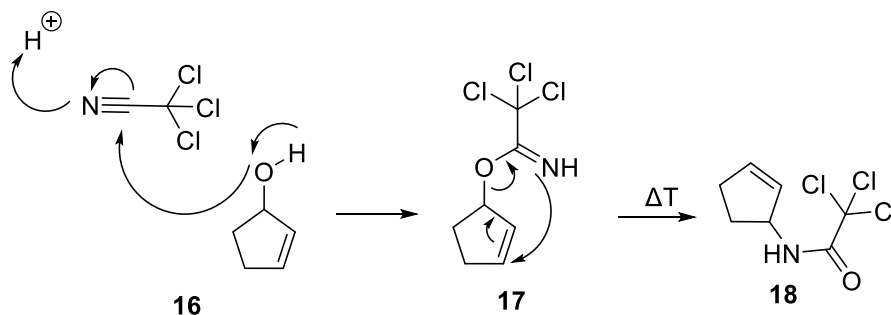


Schéma 6: Mechanismus Overmanova přesmyku

1.6.1 Využití Overmanova přesmyku k syntéze agelastatinu A

Příkladem syntézy s využitím Overmanova přesmyku je syntéza agelastatinu A. Agelastatiny jsou malé, ale biologicky velmi aktivní alkaloidy, které byly izolovány z mořské houby *Agelas dendromorpha*²² a vyznačují se silným antineoplastickým účinkem a selektivní inhibicí glykogensyntázy-3, což je potenciální cíl pro léčbu Alzheimerovy nemoci a bipolární poruchy.²³

Syntéza agelastatinu A **22** začíná přípravou cyklopentenonu **19**, na který je dále pomocí Overmanova přesmyku zavedena trichloroacetamidová skupina **20**. Po několika krocích vzniká *N*-methylmočovina **21**. V dalších krocích dochází k vytvoření klíčového pyrrolketopiperazinového kruhu a dojde ke vzniku agelastatinu A.²⁴

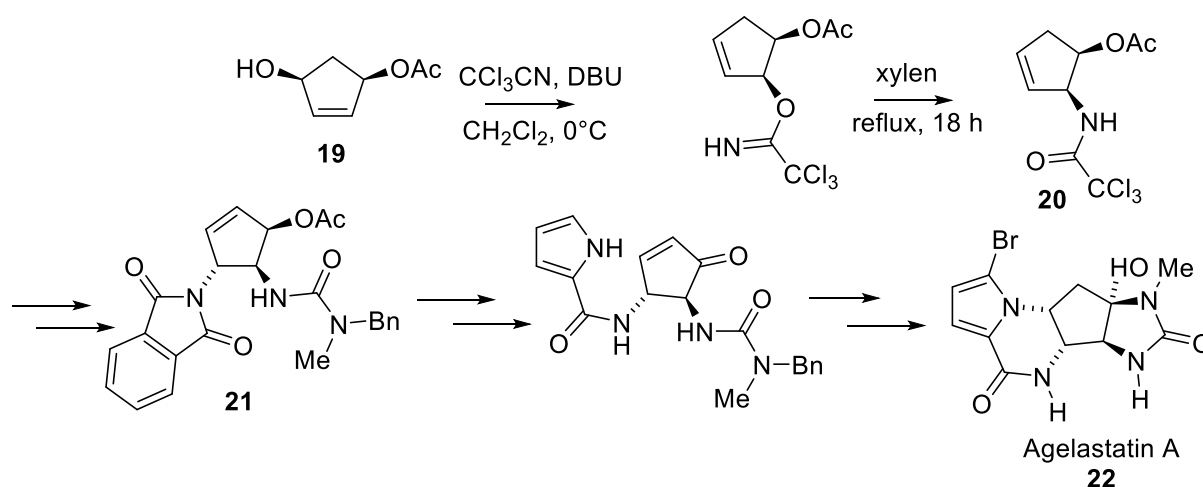


Schéma 7: Syntéza agelastatinu A pomocí Overmanova přesmyku

1.6.2 Využití Overmanova přesmyku k syntéze 3-amino-3,6-dihydro-2*H*-pyranu

Dalším příkladem syntézy využívající Overmanův přesmyk je stereoselektivní syntéza 3-amino-3,6-dihydro-2*H*-pyranu **26**, který slouží jako základní kostra pro přípravu peptid-sacharidových hybridů. Tyto hybridy byly testovány jako inhibitory kalpainu, což je cysteinová proteáza, která se podílí na řadě degenerativních onemocnění a její inhibice může mít významný terapeutický potenciál.

Syntéza 3,6-dihydro-2*H*-pyranu byla zahájena přípravou allylového alkoholu **24** z komerčně dostupného 3,4,6-tri-*O*-triacetyl-D-glukalu **23**. Allylový alkohol **24** byl následně přeměněn pomocí Overmanova přesmyku na trichloroacetamid **25**. Po desylizaci a dalších chemických transformacích, byl získán nenasycený aminoazid **26**. Tento produkt byl dále využit při syntéze peptid-sacharidových hybridů, přičemž výsledné sloučeniny vykazovaly středně silnou inhibiční aktivitu vůči kalpainu.²⁵

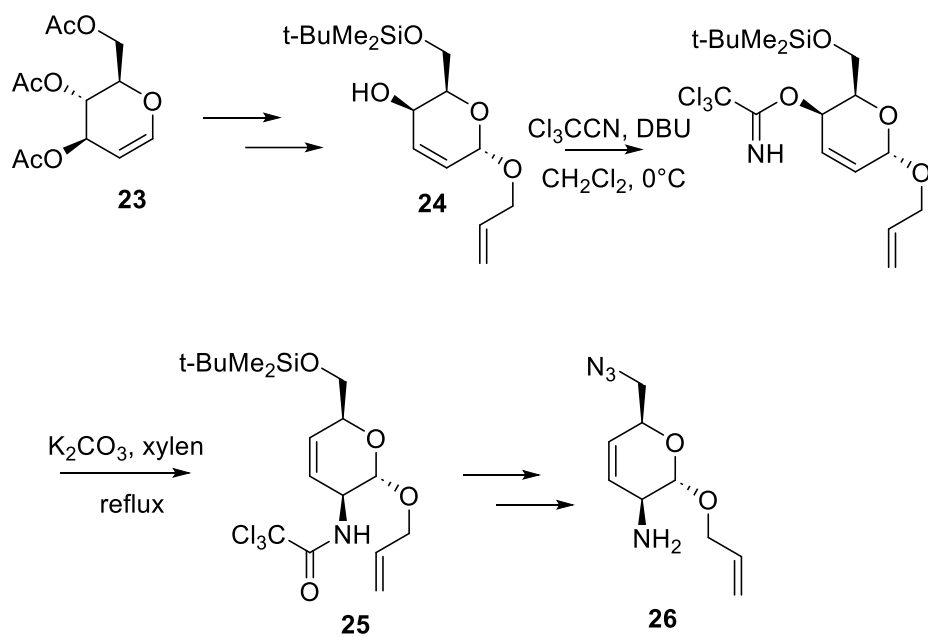


Schéma 8: Syntéza 3-amino-3,6-dihydro-2H-pyranu pomocí Overmanova přesmyku

2. Cíle práce

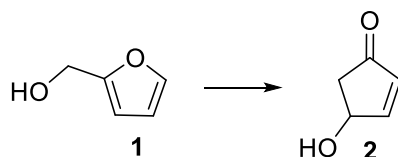
Cílem této bakalářské práce byla organická syntéza polycyklických sloučenin vycházející z furfurylalkoholu, látky získávané z obnovitelných zdrojů. Naším původním záměrem bylo získat látky strukturně podobné přírodním alkaloidům s potenciální bioaktivitou.

První část práce se zabývá Piancatelliho přesmykem furfurylalkoholu na 4-hydroxycyklopent-2-en-1-on pomocí mikrovlnného záření a z něj vycházející syntézou.

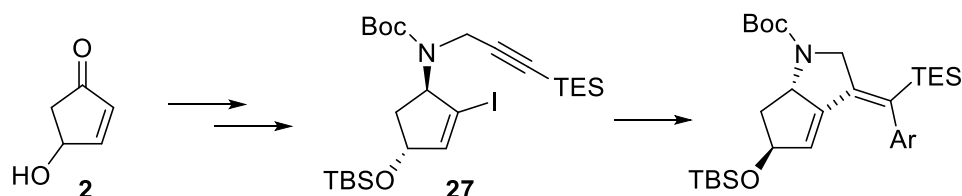
Ve druhé části jsme se zaměřili na alternativní cestu přípravy aminů pomocí Overmanova přesmyku. Cílem bylo ověřit funkčnost této reakce při navázání různých substituentů a následně využít získané produkty v dalších syntetických krocích.

Dílní cíle této práce jsou následující:

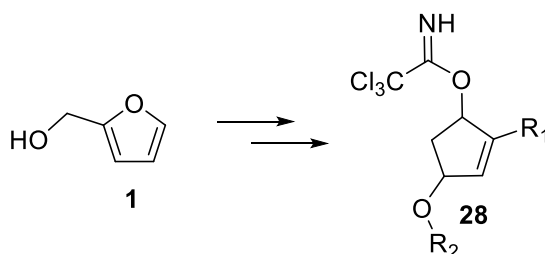
- 1) Piancatelliho přesmyk - přeměna furfurylalkoholu **1** na 4-hydroxycyklopent-2-en-1-on **2** pomocí mikrovlnné reakce



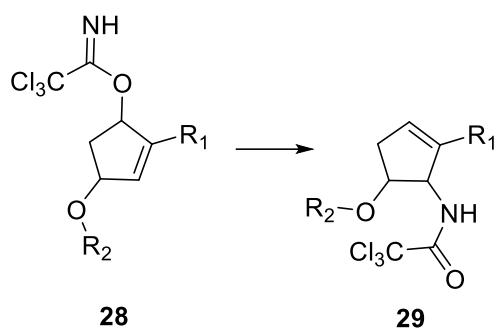
- 2) Syntéza derivátů odvozených z cyklopentenonového jádra z 4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu **2**



- 3) Syntéza výchozích látek k Overmanovu přesmyku z komerčně dostupného furfurylalkoholu **1**



4) Transformace cyklopentenonů s různými substituenty prostřednictvím Overmanova přesmyku



3. Výsledky a diskuse

Tato bakalářská práce navazuje na předchozí výzkum naší skupiny, kdy byly připraveny analogy různých alkaloidů vyskytujících se v rostlinách čeledi Amaryllidaceae.²⁶ Tyto analogy byly testovány na inhibiční aktivitu vůči acetylcholinesteráze a butyrylcholinesteráze. Látky vykazovaly mírnou aktivitu vůči butyrylcholinesteráze a na základě molekulového modelování se zdálo, že by aktivitu mohlo zlepšit zavedení objemného substituentu do jejich struktury. Na základě toho jsme se zaměřili na syntézu větších, ale strukturně podobných sloučenin.

Dále byly vybrané látky testovány na cytotoxicitu, ale byly neaktivní. To bylo pravděpodobně způsobeno kvůli chybějící methoxyskupině, jejíž substituce se v závěrečných fázích syntézy nepodařila. Nicméně přírodní látky jako např. hemanthamin methoxyskupinu mají. Z těchto důvodů jsme syntézu, kterou se zabývá tato práce, začali z výchozí látky s již připojeným hydroxylem na cyklu.

Tento projekt byl započat Erasmus studentem Arthurem Kanepsem, který optimalizoval mikrovlnnou reakci furfurylalkoholu. Dále vyzkoušel syntézu cílové sloučeniny **27** prostřednictvím mesylace látky **31** a následné nukleofilní S_N2 substituce vzniklého mesylátu *N*-methylpropargylaminem. Tato metoda však nevedla k požadovanému produktu.

Na základě těchto výsledků jsme se rozhodli vyzkoušet jinou syntetickou metodu, která je uvedena na Schématu 9. Syntéza vychází z komerčně dostupného furfurylalkoholu **1**, jenž je pomocí Piancatelliho přesmyku přeměněn na 4-hydroxycyklopent-2-en-1-on **2**. Tento meziproduct je následně modifikován ochráněním hydroxylové skupiny a navázáním jodu. Keton je nejprve zredukován na alkohol **31**, který je dále převeden na azid **32** a následně na primární amin. Vzniklá látka je ochráněna Boc skupinou, propargylována a ochráněna triethylsilylovou skupinou za vzniku látky **27**.

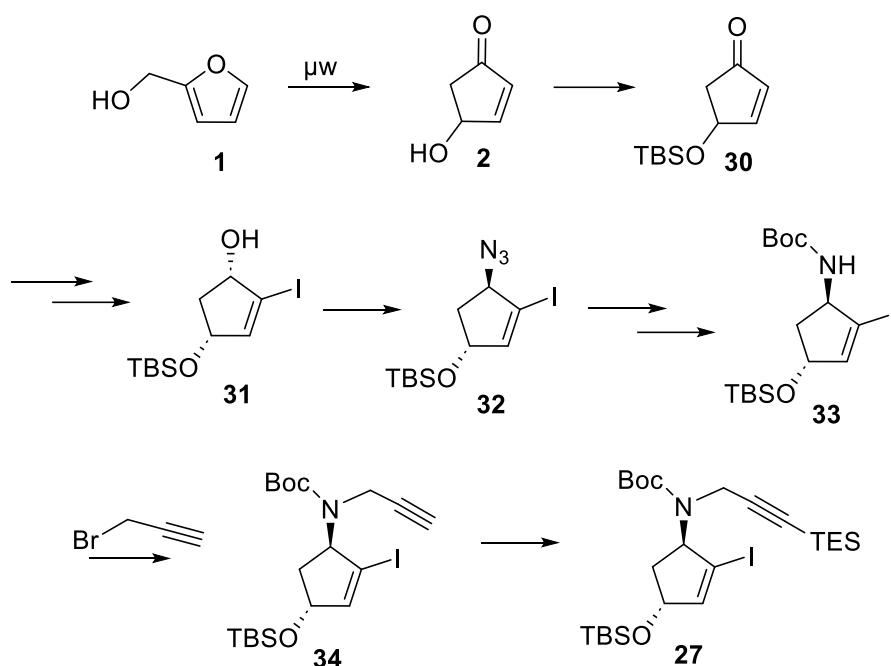


Schéma 9: Syntéza vycházející z furfurylalkoholu

3.1 Příprava výchozího jodovaného aminu 33

Syntézu jsme zahájili Piancatelliho reakcí vodného roztoku komerčně dostupného furfurylalkoholu **1**. Mikrovlnnou metodu pro vznik 4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu **2** jsme zvolili, kvůli možnosti výrazně zkrátit reakční čas konverze z hodin na minuty a zároveň dosáhnout vyššího výtěžku. Tato reakce, využívající mikrovlnné záření, byla již dříve popsána a reakce vyzkoušena při 300 W s maximální teplotou reakční směsi 200-210 °C a tlaku 15,5-17,6 bar.²⁷ V naší skupině jsme tyto podmínky optimalizovali a reakce probíhala za teploty 160 °C, tlaku 200 psi a době zahřívání přibližně 5 minut. Reakce byla opakována vícekrát, čistota této látky, která byla zjištěna z ¹H NMR spekter se standardem (3,4,5-trichlorpyridin) byla mezi 60 až 90 % a výtěžky dosahovaly 50 až 65 %.

V dalším kroku jsme ochránili alkoholovou skupinu prostřednictvím silylace, s využitím již publikovaných podmínek¹⁴, byl použit TBSCl v přítomnosti imidazolu jako báze a DMAP jako katalyzátoru. Reakce byla několikrát opakována a látka **30** byla získána s výtěžkem 40 až 47 %. Mikrovlnnou reakci a následnou silylaci jsem nasazovala ihned za sebou, bez delšího uchování připravené látky a výsledné produkty byly odpařovány na vakuové odparce za teploty 35 °C, kvůli nízké stabilitě 4-hydroxycyklopent-2-en-1-onu **2**.

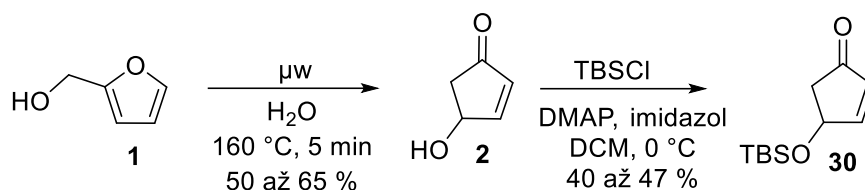


Schéma 10: Mikrovlnná reakce a následné ochránění alkoholu TBS skupinou

Následně byla provedena jodace do polohy alfa a ihned poté byl jodovaný keton **35** redukován na alkohol **31** za $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocí Lucheho redukce. Obě reakce probíhaly za podmínek v naší skupině standardně využívaných.²⁸ Hlavním produktem redukce byl *cis* izomer, který vznikal v poměru přibližně 90:10 (*cis:trans*). Obě reakce, jak jodace, tak redukce, probíhaly s vysokými výtěžky v rozmezí 80 až 95 %.

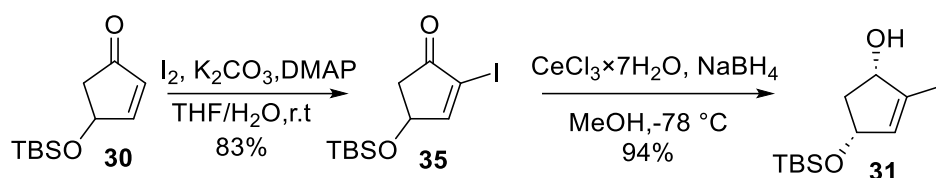


Schéma 11: Jodace a redukce

Látka **33** byla připravena v dalších třech krocích, přičemž všechny tři reakce byly provedeny za podmínek již dříve používaných v naší skupině²⁶ a úspěšně vyzkoušených na totožném substrátu bez TBSO skupiny. Nejprve došlo k tvorbě azidu **32** prostřednictvím $\text{S}_{\text{N}}2$ substituce za použití DPPA jako substitučního činidla, tato reakce poskytovala vysoký výtěžek okolo 70 %. Azid **32** byl dále redukován na amin **36** reakcí s $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, toto redukční činidlo jsme použili kvůli jeho nízké ceně, snadné manipulaci a poskytování vysokých výtěžků reakce. Bez dalšího čištění byl tento amin ihned ochráněn Boc skupinou **33** s výtěžkem 75 %.

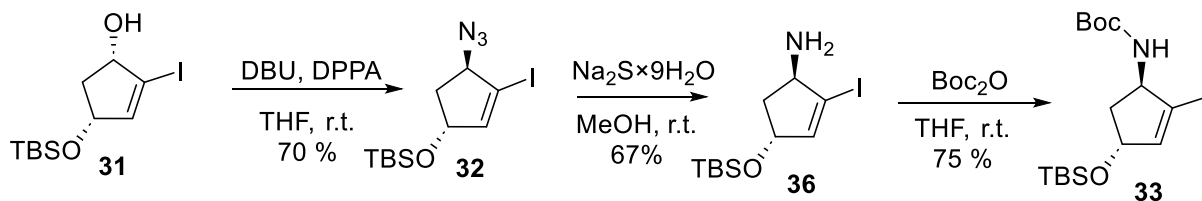


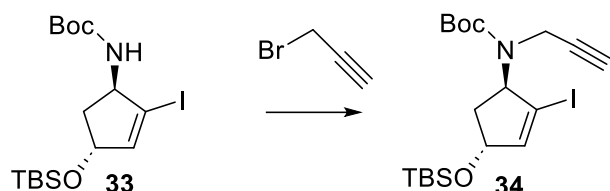
Schéma 12: Tvorba azidu, přeměna na amin a následné ochránění Boc skupinou

Povedlo se nám úspěšně připravit amin ochráněný Boc skupinou **33**, přičemž všechny kroky k jeho přípravě probíhaly bez větších problémů a s poměrně vysokými výtěžky.

3.2 Propargylace aminu

V dalším kroku námi navržené syntézy jsme se pokusili o propargylaci připraveného ochráněného aminu **33**. Tuto reakci jsme vyzkoušeli za vícero různých podmínek, které jsou shrnuty v Tabulce 1.

Tabulka 1: Propargylace aminu



reakce č.	báze (ekv.)	rozpouštědlo	katalyzátor (ekv.)	propargylbromid (ekv.)	reakční čas (h)	výtěžek (%)
1.	NaH (1,3)	DMF	/	1,3	21	0
2.	NaH (1,8)	DMF	TBAI (0,2)	1,8	48	0
3.	LiHMDS (1)	THF	/	1,8	24	6
4.	LiHMDS (1)	THF	TBAI (0,2)	3	20	7
5.	LiHMDS (1,2)	THF	TBAI (0,2)	5	22	9
6.	K ₂ CO ₃ (1,5)	MeCN	/	1,5	26	0

Nejprve jsme vyzkoušeli zavést propargylový substituent na amin **33** za dříve popsaných podmínek.²⁹ Ty byly již dříve úspěšně testovaných v naší skupině na látce stejné struktury, avšak bez OTBS substituce. Látka **33** byla rozpuštěna v suchém DMF a jako báze byl použit hydrid sodný, který měl odštěpit proton z NH skupiny. Následně byl do reakce přidán propargylbromid, čímž měl vzniknout cílový produkt **34**. Přestože jsme se pokusili o optimalizaci reakčních podmínek (Reakce č. 2), produkt nebyl získán a výchozí látka **33** zůstala nezměněná.

Mohlo se stát, že dusík nebyl deprotonován, protože NaH je slabá báze. Tomu by odpovídalo i to, že jsem při reakci nepozorovala vznik bublinek vodíku, který by se správně měl tvořit. Z toho důvodu jsme použili silnou bázi LiHMDS, ostatní reakční podmínky zůstaly stejné. Opět byl pokus o optimalizaci reakčního času a teploty (Reakce č. 4 a 5), ale většina výchozí látky přesto nezreagovala. Nejvyšší dosažený výtěžek činil přibližně 9 %, ale vzniklý produkt nebyl čistý, R_F výchozí látky a produktu bylo téměř stejné, což znemožnilo jejich separaci při sloupcové chromatografii a produkt zůstal ve směsi s výchozí látkou. Nebylo tudíž možné látku plně charakterizovat, ale v MS spektru byl nalezen molekulový signál produktu.

Protože žádné z výše uvedených podmínek nevedly ke vzniku produktu **34**, rozhodli jsme se vyzkoušet jedny ze standardních podmínek pro propargylaci a to reakci látky **33** s propargylbromidem v acetonitrilu za přítomnosti bezvodého K_2CO_3 jako báze. Bohužel ani zde výchozí látka nezreagovala.

Další z důvodů, proč reakce nemusela proběhnout, mohlo být sterické bránění dusíku Boc skupinou. Proto jsme vyzkoušeli připojit propargylovou skupinu přímo na primární amin **36**. Tato reakce byla provedena s použitím propargylbromidu v acetonitrilu a bezvodého Na_2CO_3 jako báze. Kvůli přítomnosti mnoha nečistot nebylo možné z NMR spekter určit složení reakční směsi. Hmotnostní spektrometrie však ukázala vznik látky se sumárním vzorcem $C_{15}H_{15}INO_2$, jenž neodpovídal očekávanému produktu **34** se sumárním vzorcem $C_{14}H_{24}INOSi$, výchozí látce, ani látce s dvojitou propargylací.

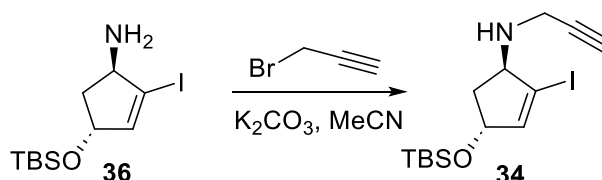


Schéma 13: Propargylace primárního aminu

Následně jsme vyzkoušeli Mitsunobuovu reakci za standardních podmínek,³⁰ přičemž jako výchozí látka byl použit meziproduct **33** chráněný Boc skupinou. Reakce s propargylalkoholem probíhala v suchém THF za použití ADDP a tributylfosfinu. Ani po dlouhé reakční době však nebyla pozorována žádná přeměna a získána byla pouze výchozí látka.

Jako poslední jsme látku **32** po přeměně na primární amin **36**, ochránili trifluoracetylovou skupinou namísto Boc skupiny. Tato látka **37** byla následně podrobena propargylaci za stejných podmínek jako u předchozí reakce, akorát místo ADDP byl použit DIAD (Schéma 14). Ani po 24 hodinách však nedošlo ke zreagování výchozí látky a produkt **38** nebyl získán.

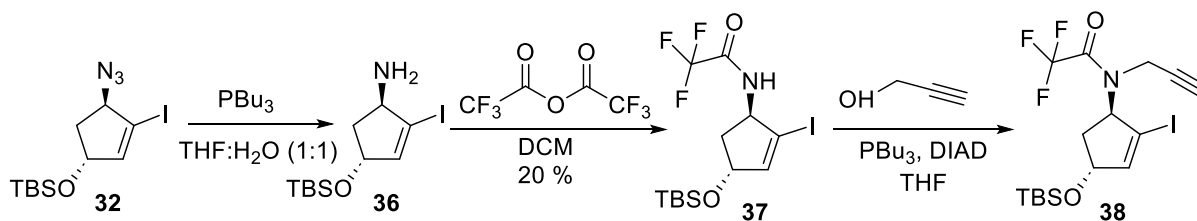


Schéma 14: Propargylace za využití Mitsunobu reakce

3.3 Alternativní metoda syntézy aminů – Overmanův přesmyk

Původní navrženou syntézou se nám nepodařilo připravit látku **34**, a to ani přes testování různých podmínek a pokusu o jejich optimalizaci. Z tohoto důvodu jsme nemohli pokračovat v navržené syntetické cestě, a proto jsme přestoupili k alternativní přípravě substituovaného cílového aminu prostřednictvím Overmanova přesmyku. Tato reakce byla již dříve úspěšně provedena na pětičlenném cyklu³¹ a v naší skupině testována na substrátu **28** ochráněném TBSO skupinou v poloze 4, nicméně reakce s tímto substrátem neproběhla.

Pro objasnění, zda problém spočívá v nasubstituované chránící skupině v poloze 4 nebo v přítomnosti jodu v poloze 2, byl Overmanův přesmyk nejprve vyzkoušen na látkách **41** a **45**.

Redukce komerčně dostupného cyklopenten-2-en-1-onu **39** byla provedena pomocí NaBH₄ za teploty 0 °C, čímž byl získána látka **40** s výtěžkem 45 %. Následná reakce s trichloracetonitrilem byla provedena za publikovaných podmínek³² v suchém DCM za použití DBU jako báze. Se získanou látkou **41** byl poté proveden Overmanův přesmyk za použití K₂CO₃ v suchém *o*-xylynu při teplotě 170 °C. Reakce vedla pravděpodobně kvůli nízké stabilitě výchozí látky k rozkladu, a výtěžek činil pouze 5 %. Kvůli malému výtěžku a NMR spektru, které nebylo čisté, nebylo možné látku **42** charakterizovat, naměřené MS avšak odpovídalo produktu a na ¹H NMR spektru byl vidět posun NH signálu z 8,40 na 6,87.

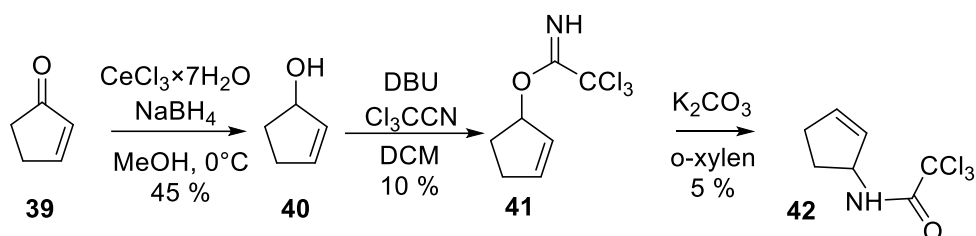


Schéma 15: Overmanův přesmyk s nejodovaným substrátem

Dále jsme připravili látku **46**, protože jsme chtěli ověřit, zda je neúspěch Overmanova přesmyku způsoben přítomností jodu. Prvním krokem syntézy byla jodace cyklopent-2-en-1-onu **39**. Tato reakce probíhala za stejných podmínek jako v předchozí syntéze a poskytla výtěžek 85 %. Redukce byla provedena opět za teploty 0 °C a vedla k produktu **44** s výtěžkem 87 %. Reakce s trichloracetonitrilem v suchém DCM s DBU probíhala dobře a poskytla látku **45** s výtěžkem 62 %. Následný Overmanův přesmyk, provedený za použití K₂CO₃ v suchém *o*-xylynu při teplotě 170 °C, vedl ke vzniku cílového produktu **46** s výtěžkem 44 %. Tím jsme dokázali, že problém nesouvisí s přítomností jodu, ale pravděpodobně s velikostí chránící skupiny.

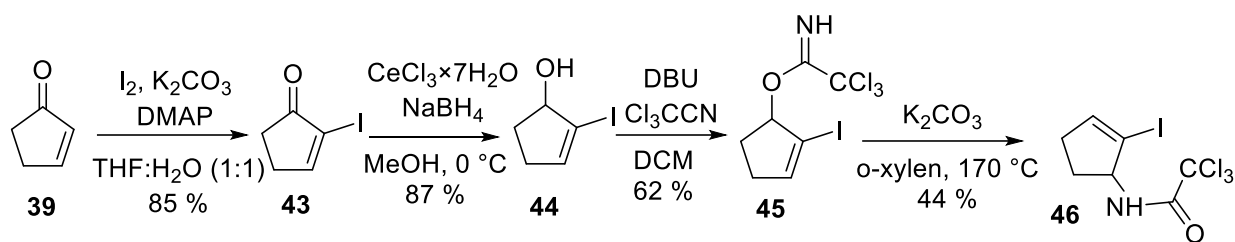


Schéma 16: Syntéza vycházející z jodovaného cyklopentenonu

3.4 Overmanův přesmyk látek s různě substituovanou hydroxylovou skupinou

Vyzkoušeli jsme začít syntézu z furfurylalkoholu **1** a po mikrovlnné reakci ochránit vzniklou hydroxy skupinu různými substituenty (Schéma 17).

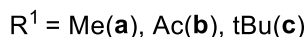
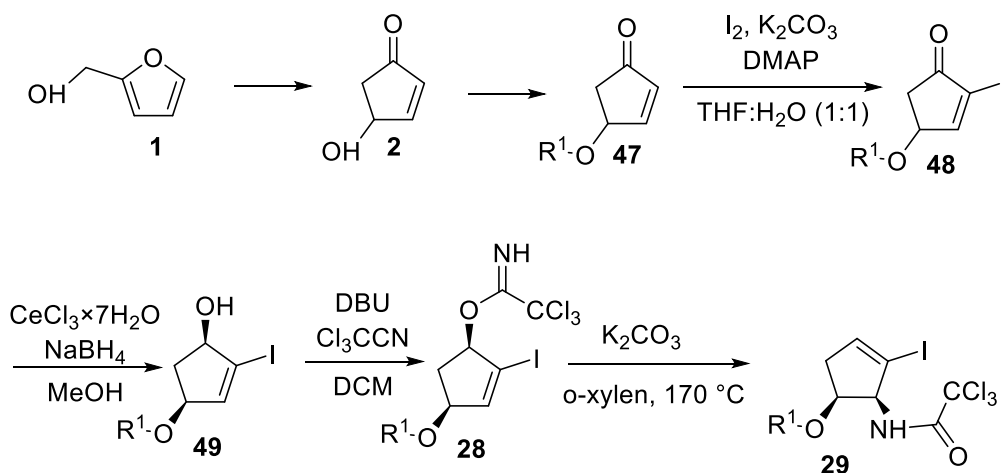


Schéma 17: Syntéza vycházející z furfurylalkoholu, overmanův přesmyk na substrátu s navázaným jodem a chránicí skupinou

Nejprve jsme ochránili vzniklý 4-hydroxycyklopent-2-en-1-on **2** methylovou skupinou, pomocí reakce s jodmethanem a Ag_2O v DCM.³³ I přes dlouhý reakční čas (19 dní) proběhla reakce s vysokým výtěžkem 92 %, je tedy zřejmé, že 4-hydroxycyklopent-2-en-1-on **2** je nestabilní pouze za bazických podmínek. Jodace, provedená za stejných podmínek jako u předchozích syntéz, poskytla výtěžek 50 %. Redukce byla provedena při teplotě 0 °C a -78 °C a snížení teploty vedlo ke zlepšení poměru stereoizomerů produktu **49a** z *cis:trans* 4:1 na *cis:trans* 8,5:1. Výtěžek u reakce látky **28a** s methoxyskupinou byl 70 %, avšak následný Overmanův přesmyk za použití K_2CO_3 v suchém *o*-xylenu při teplotě 170 °C nevedl ke vzniku cílového produktu **29**, ale místo něj vznikl 3-jodcyklopent-2-en-1-on **50**.

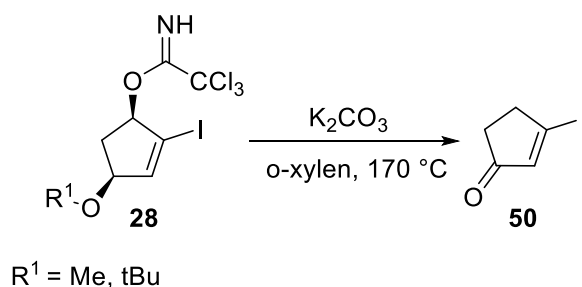


Schéma 18: Reakce látky X za vzniku 3-jodcyklopent-2-en-1-onu

Totožná látka **50** vznikla při použití výchozí látky **28c** s *tert*-butylovou skupinou místo methylu. Syntéza probíhala za stejných podmínek, jako se substrátem ochráněným methoxyskupinou. Akorát jsme nejprve podle již publikovaných podmínek³⁴ reakcí *tert*-butoxidu draselného s trichloroacetonitrem a *tert*-butanolem v suchém THF připravili *tert*-butyltrichloroacetimidát **52** s výtěžkem 99 %. Ten dále reagoval s látkou **2** s BF₃OEt₂ v cyklohexanu:DCM (2:1), čímž došlo k připojení *t*Bu skupiny na látku **2** s výtěžkem 95 %.

Jako poslední jsme vyzkoušeli ochránit látku **2** acetylovou skupinou. Připojení acetylu na proběhlo reakcí³⁵ s TsOH v Ac₂O s výtěžkem 99 %. Následná jodace, redukce i reakce s acetonitrem byly provedeny za stejných podmínek, jako u substrátu ochráněném methoxy skupinou. Redukce byla provedena při teplotě 0 °C a -78 °C, snížení teploty vedlo ke zlepšení poměru stereoizomerů produktu **49b** z *cis:trans* 2,8:1 na 4,5:1. Následný Overmanův přesmyk, provedený v suchém *o*-xylenu s K₂CO₃ při teplotě 170 °C, vedl ke vzniku cílového produktu **29b** s výtěžkem 35 %. Při opakování reakce bez použití K₂CO₃, že je výtěžek reakce vyšší, asi 40 %.

Všechny tyto syntézy podle Schématu 17 jsme vyzkoušeli také se substráty bez jodu za totožných podmínek, ale ke vzniku produktu u Overmanovu přesmyku došlo pouze u látky ochráněné acetylovou skupinou. Reakce vedla ke vzniku produktu, ale kvůli NMR spektru, které nebylo čisté, nebylo možné látku charakterizovat. Naměřené MS avšak odpovídalo produktu a na ¹H NMR spektru byl vidět posun NH signálu z 8,34 na 6,93.

3.5 Propargylace látky **29**

Připravenou látku **29** s acetylovou skupinou jsme se pokusili napropargylovat za podmínek použitých již při předchozí syntéze, které jsou uvedeny v Tabulce 1. Látka **29** byla rozpuštěna v suchém DMF a jako báze byl použit hydrid sodný. Propargylbromid byl do reakce přidán po 3 h při 0 °C. Na hmotnostní spektrometrie byl signál produktu nalezen, nicméně NMR spektra vykazovala vysoký podíl nečistot, což znemožnilo identifikaci signálů odpovídajícího produktu.

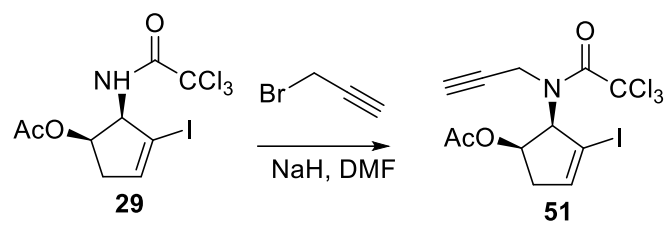


Schéma 19: Propargylace látky vzniklé Overmanovým přesmykem

4. Experimentální část

4.1 Obecné postupy a chemikálie

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny a použity bez dalšího čištění. Všechna rozpouštědla byla před použitím destilována. Bezvodý THF byl vysušen destilací ze sodíku a benzofenonu, bezvodý DMF byl použit v komerční formě a xylen sušen na 4Å molekulových sítích. Mikrovlnná reakce byla provedena na přístroji CEM Discover.

Průběh reakcí byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), která byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem Merck TLC 60 F₂₅₄. Detekce byla prováděna pozorováním pod UV zářením ($\lambda = 254$ nm). Vizualizace byla provedena ponořením destiček detekčních činidel a zahříváním horkovzdušnou pistolí.

Detekční činidla:

- Anisaldehydové činidlo: kyselina octová (6 ml), *p*-anisaldehyd (8 ml), ethanol (400 ml) a koncentrovaná kyselina sírová (20 ml)
- KMnO₄ činidlo: manganistan draselný (3 g), uhličitan draselný (20 g), 10% roztok hydroxidu sodného (2,5 ml) a destilovaná voda (300 ml)
- Vanilin: vanilin (15 g), ethanol (250 ml), koncentrovaná H₂SO₄ (2,5 ml)

Separace produktů byla prováděna pomocí sloupcové chromatografie, byl použit silikagel SiliaFlash P60 (zrnitost 0,040–0,063 nm). Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce.

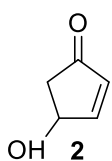
NMR spektra byla měřena na přístrojích Bruker AVANCE III HD 400 MHz a Bruker AVANCE NEO 400 MHz. Vzorky byly připravovány v deuterovaném chloroformu (CDCl₃) a měřeny při pokojové teplotě. Chemické posuny byly referencovány u ¹H spekter na $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm a u ¹³C spekter na $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm. Systém štěpení byl zaznamenáván jako s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet a m = multiplet, případně jejich kombinace. Spektra byla vyhodnocena v programu MestReNova a pro přehlednost byla u všech hodnot použita tečka místo desetinné čárky.

Infračervená spektra byla měřena na přístroji Thermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR metodou difúzní reflektance (DRIFT) nebo pomocí ATR (Attenuated Total Reflectance). Vlnová čísla jsou uváděna v jednotkách cm⁻¹.

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na QTOF Compact (Bruker) metodou ESI.

4.2 Příprava látek

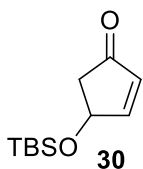
4-Hydroxycyklopent-2-en-1-on



Furfurylalkohol (1,2 ml, 13,8 mmol) byl rozpuštěn v deionizované vodě (24 ml). Reakční směs byla umístěna do mikrovlnného reaktoru a při výkonu 300 W zahřáta na 160 °C, maximální dosažený tlak byl 200 psi. Ihned po dosažení této teploty bylo ozařování ukončeno a směs ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Následně byla provedena extrakce reakční směsi třikrát s EtOAc a spojené organické fáze reextrahovány dvakrát destilovanou vodou. Spojené vodné fáze byly odpařeny na rotační vakuové odparce a dány pod vysoké vakuum na 20 min. Byla zjištěna čistota látky z ^1H spektra se standardem (3,4,5-trichlorpyridin). Produkt **2** byl získán jako bezbarvý olej. Bylo získáno 1,6 g s čistotou 75 %, což odpovídá výtěžku 66 %. Reakce byla několikrát opakována za stejných podmínek s výtěžky 50 až 66 % a látka použita v dalším kroku bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.²⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.03 (dtd, $J = 6.0, 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 18.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 18.5, 2.2$ Hz, 1H)

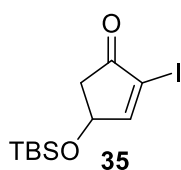
4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)cyklopent-2-en-1-on



4-Hydroxycyklopent-2-en-1-on (0,86g, 8,7 mmol) byl rozpuštěn pod argonovou atmosférou v 8 ml DCM. Za stálého míchání reakční směs ochlazena na 0 °C a přidán imidazol (1,43 g, 21,01 mmol), DMAP (86 mg, 0,70 mmol) a TBSCl (1,10 g, 8,41 mmol). Po 50 min byla směs ponechána ohřát na laboratorní teplotu, reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH_4Cl a provedena extrakce třikrát DCM. K organické fázi bylo přidáno sušidlo Na_2SO_4 , směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc 95/5). Produkt **30** byl získán jako bezbarvý olej (0,74 g). Reakce byla opakována několikrát s výtěžky 40 až 47 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.¹⁴

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, $J = 5.6, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.98 (dt, $J = 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 18.2, 6.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 18.1, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

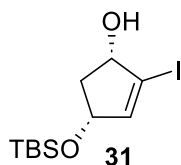
4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-on



Látka **30** (0,69 g, 3,22 mmol) byla rozpuštěna v 8 ml THF a za stálého míchání bylo přidáno 8 ml destilované vody, K₂CO₃ (0,52 g, 3,76 mmol), I₂ (1,64 g, 6,46 mmol) a DMAP (76 mg, 0,62 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla ponechána za stálého míchání za laboratorní teploty 4 hodiny. Poté byla ukončena přidáním 10 ml Na₂S₂O₃ a provedena extrakce čtyřikrát EtOAc. Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ a solankou, bylo přidáno sušidlo Na₂SO₄, směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Produkt **35** byl získán jako tmavě hnědá olejovitá kapalina (0,89 g) s výtěžkem 85 % a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.²⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dt, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 18.2, 6.1 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 18.2, 2.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

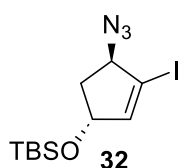
cis-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-ol



Reakční směs (0,89 g, 2,62 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (10 ml), za stálého míchání přidáno CeCl₃·7H₂O (1,31 g, 3,51 mmol). Reakční směs dána pod argon, schlazena na -78 °C a přidáno NaBH₄ (0,13 g, 3,43 mmol). Po 1 h 30 min reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl (10 ml) a ponecháno ohřát na laboratorní teplotu. Poté provedena extrakce třikrát EtOAc a promytí spojených organických fází solankou. Přidáno sušidlo Na₂SO₄, směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Produkt **31** byl získán jako žlutá olejovitá kapalina (0,77 g) s výtěžkem 94 % a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.²⁸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 2.73 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.71 (dt, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)

trans-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-azid

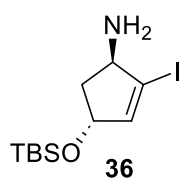


Reakční směs (0,69 g, 2,02 mmol) byla dána pod argon a rozpuštěna v suchém THF (12 ml). Za stálého míchání bylo přidáno DBU (0,63 ml, mmol) a DPPA (0,87 ml, mmol). Reakční směs byla ponechána za stálého míchání při pokojové teplotě přes noc. Provedena extrakce s EtOAc třikrát nasyceným roztokem NH₄Cl. Přidáno sušidlo Na₂SO₄, směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na

vakuové odparce při teplotě 35 °C. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc 97/3 až 95/5). Produkt **32** byl získán jako žlutá olejovitá kapalina (0,52 g) s výtěžkem 70 %.

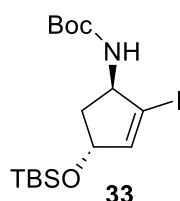
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (ddt, *J* = 6.9, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 14.1, 7.0, 2.9 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 14.1, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.08 – 0.07 (m, 6H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 147.51, 98.51, 76.63, 72.64, 41.64, 25.92, -4.56, -4.63; **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₁₁H₂₀IN₃NaOSi 388.0313, nalezeno 388.0304

***trans*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-amin**



Produkt **32** (0,51 g, 1,39 mmol) dán pod argon a rozpuštěn v MeOH (10 ml), bylo přidáno Na₂S·9H₂O (1,35 g, 5,62 mmol) a ponecháno za stálého míchání za laboratorní teploty 21 hodin. Poté reakce ukončena a MeOH přiodpařen na vakuové odparce, provedena extrakce třikrát EtOAc v H₂O. Ke spojeným organickým fázím přidáno sušidlo Na₂SO₄, směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Produkt **36** byl získán jako žlutá olejovitá kapalina (0,42 g) s výtěžkem 67 % a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. Látka nebyla charakterizována, kvůli velkým nečistotám v ¹H NMR spektru.

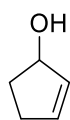
***trans*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-yl)karbamát**



Reakční směs **36** (0,42 g, 1,22 mmol) byla pod argonem rozpuštěna v suchém THF (10 ml) a přidáno (Boc)₂O (0,30 g, 1,37 mmol). Ponecháno za stálého míchání za laboratorní teploty 21 hodin. Reakční směs odpařena na vakuové odparce a provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc 99/1 až 90/10). Produkt **33** byl získán jako bílé krystalky (0,27 g) s výtěžkem 75 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.25 – 6.23 (m, 1H), 4.83 – 4.79 (m, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 155.37, 145.45, 104.04, 79.91, 76.51, 62.27, 28.52, -4.55 (d, *J* = 6.5 Hz); **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₁₆H₃₀INNaO₃Si 462.0932, nalezeno 462.0932.

Cyklopent-2-en-1-ol

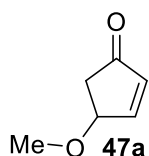


40

Cyklopent-2-en-1-on (0,5 g, 6,1 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (58 ml) a za stálého míchání přidáno $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5,11 g, 13,7 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a po částech přidáno NaBH_4 (0,29 g, 7,73 mmol). Po 1h 15 min byla reakce ukončena přidáním destilované vody (7 ml), po 10 minutách ponecháno ohřát na laboratorní teplotu. Na vakuové odparce byl odpařen methanol a provedena extrakce reakční směsi třikrát EtOAc s H_2O . Ke spojeným organickým fázím přidáno sušidlo Na_2SO_4 , směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Produkt **40** byl získán jako bezbarvý olej a výtěžek činil 45 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.³⁶

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01 – 5.97 (m, 1H), 5.86 – 5.82 (m, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.39 (bs, 1H)

4-Methoxycyklopent-2-en-1-on

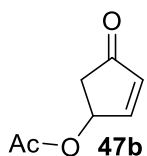


47a

4-Hydroxycyklopent-2-en-1-on (0,59 g, 6 mmol) byl rozpuštěn v DCM (4 ml), přidáno MeI (3,8 ml/8,59 g, 60 mmol) a za intenzivního míchání přidáno Ag_2O (1,89 g, 8,1 mmol). Dáno pod argon, baňka zabalena do alobalu a ponecháno 19 dní. Poté reakce ukončena, reakční směs přefiltrována přes filtrační papír a na vakuové odparce odpařeno rozpouštědlo. Produkt **47a** byl získán jako nažloutlý olej, výtěžek činil 92 % a látka použita v dalším kroku bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře³³

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, $J = 5.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.60 (dtd, $J = 5.9, 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 18.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 18.2, 2.2$ Hz, 1H)

4-Acetylcyklopent-2-en-1-on

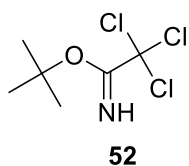


47b

4-Hydroxycyklopent-2-en-1-on (0,58 g, 5,9 mmol) byl rozpuštěn v Ac_2O (1 ml, 8,85 mmol) a směs ochlazena na 0 °C. Bylo přidáno TsOH (1,15 mg, 0,006 mmol) a ponecháno za laboratorní teploty a stálého míchání 20 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Produkt **47b** byl získán jako nažloutlá pevná látka, výtěžek činil 99 % a látka byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře³⁵

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.85 (dtd, $J = 6.41, 2.42, 1.2$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 18.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 18.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H)

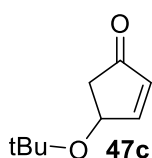
***tert*-Butyl-trichloracetimidát**



tert-Butoxid draselný (0,34 g, 3 mmol) byl dán pod argon a rozpuštěn *tert*-butanolu (1 ml) a suchém THF (3 ml). Ve druhé baňce rozpuštěn pod argonem Cl_3CCN (2,2 g, 15 mmol) v suchém THF (3 ml), reakční směs byla schlazena na 0 °C a za stálého míchání přidána reakční směs z druhé baňky. Ponecháno ohřát na laboratorní teplotu a po 1 hodině zahřáto pod refluxem na 50 °C. Po 2,5 hodině byla reakce ukončena, rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce, látka rozpuštěna v pentanu, přefiltrována přes filtrační papír a odpařena na vakuové odparce. Výtěžek činil 99 % a látka **52** použita do další reakce bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.³⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)

4-(*tert*-Butoxy)cyklopent-2-en-1-on



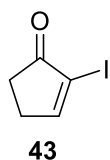
4-Hydroxycyklo-2-en-1-on (0,5 g, 5,12 mmol) byl rozpuštěn v DCM (5 ml), přidán *t*-butyl-trichloracetimidátu (1,23 g, 5,6 mmol), cyklohexan (10 ml) a za stálého míchání etherát fluoridu boritého (0,1 ml, 20 $\mu\text{l/mol}$). Po 24 h reakce ukončena přidáním NaHCO_3 , provedena filtrace přes sloupec silikagelu a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Výtěžek činil asi 95 % a látka **47c** byla použita do další reakce bez dalšího čištění. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.³⁴

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.82 (dq, $J = 6.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 1H), 2.26 (dd, $J = 18.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)

Obecný postup jodace u výchozích látek k Overmanovu přesmyku

Výchozí látka (1 mmol) byla rozpuštěna v THF (3 ml) a za stálého míchání byla přidána destilovaná voda (3 ml), K_2CO_3 (1,2 mmol), I_2 (2 mmol) a DMAP (0,3 mmol) v tomto pořadí. Reakce byla ponechána za stálého míchání za laboratorní teploty 2,5 hodiny. Poté byla ukončena přidáním EtOAc (4 ml) a provedena extrakce s $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a vodná fáze reextrahována třikrát EtOAc. Spojené organické fáze byly promyty vodným roztokem 0,1M HCl, bylo přidáno sušidlo Na_2SO_4 , směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc 85/15 až 80/20).

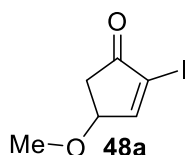
2-Jodcyklopent-2-en-1-on



Produkt **43** byl získán jako bílá krystalická látka a výtěžek činil 72 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsáným v literatuře.³⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 7.4, 2.9, 2.0 Hz, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 2H)

4-Methoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-on

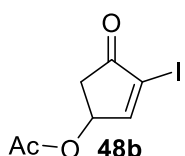


Produkt **48a** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 46 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 18.3, 2.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.9, 166.2, 106.7, 79.9, 57.1, 38.8;

HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₆H₇IO₂Na 260.9388, nalezeno 260.9383

4-Acetoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-on

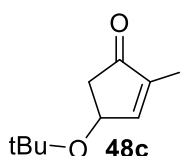


Produkt **48b** byl získán jako nažloutlá pevná látka s výtěžkem 52 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 6.5, 2.47, 2.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 18.8, 6.5 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 18.8, 2.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 170.4, 164.2, 108.0,

73.0, 38.6, 20.9; HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₇H₇INO₃Na 288.9338, nalezeno 288.9332

4-(*tert*-Butoxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-on



Produkt **48c** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 15 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsáným v literatuře.³⁸

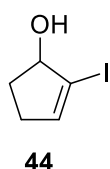
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.79 (dt, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 18.3, 6.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 18.3, 2.2 Hz, 1H), 1.26

(s, 9H)

Obecný postup redukce u výchozích látek k Overmanovu přesmyku

Výchozí látka (1 mmol) byla rozpuštěn v MeOH (3 ml) a za stálého míchání přidáno CeCl₃·7H₂O (1 mmol). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C / -78 °C a po částech přidáno NaBH₄ (1 mmol). Po 1h 15 min byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl, po 10 minutách ponecháno ohřát na laboratorní teplotu. Poté provedena extrakce třikrát EtOAc a promytí spojených organických fází solankou. Přidáno sušidlo Na₂SO₄, směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce.

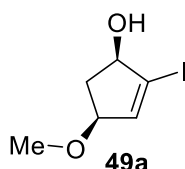
2-Jodcyklopent-2-en-1-ol



Produkt **44** byl získán jako bílá pevná látka a výtěžek činil 87 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.³⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 – 6.25 (m, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 1.93 (bs, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H)

4-Methoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-ol

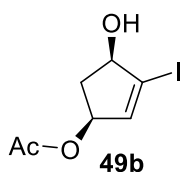


Produkt **49a** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 97 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 – 6.38 (m, 1H), 4.50 (dd, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.70 (dt, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (bs, 1H), 1.78 (dt, *J* = 13.9, 4.4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 141.9,

107.6, 83.5, 79.9, 56.4, 39.3; **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₆H₉IO₂Na 262.9545, nalezeno 262.9539

4-Acetoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-ol

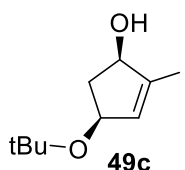


Produkt **49b** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 98 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.39 (dddd, *J* = 7.5, 4.1, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 4.56 (ddt, *J* = 7.4, 4.2, 0.9 Hz, 1H), 2.84 (dt, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 2.14 (bs, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.86 (dt, *J* = 14.4, 4.1 Hz, 1H); **¹³C**

NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 140.5, 108.8, 79.8, 77.1, 39.2, 21.2; **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₇H₉IO₃Na 290.9489, nalezeno 290.9489; **IČ (KBr)**: *v* = 3365, 1711, 1373, 1232, 1012, 908, 862, 775 cm⁻¹

4-(*tert*-Butoxy)-2-jodcyklopent-2-en-1-ol



Produkt **49c** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 96 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (dd, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 2.73 (dt, *J* = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.71 (dt, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 105.7, 79.8, 74.7, 60.6, 43.1, 28.5,

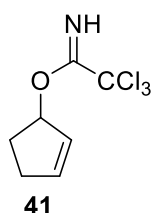
21.2, 14.4.

Obecný postup navázání trichloracetonitrilové skupiny

Výchozí látka (1 mmol) byla dána pod argon a rozpuštěna v suchém DCM (1,5 ml). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a přidáno DBU (1,5 mmol) a Cl₃CCN (1,3 mmol). Po 5 min byla

reakční směs ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána dalších 30–60 min. Poté byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ a provedena extrakce čtyřikrát DCM. Ke spojeným organickým fázím přidáno sušidlo Na₂SO₄, směs přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc 85/15 až 60/40).

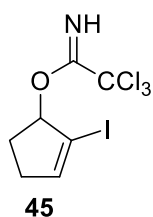
Cyklopent-2-en-1-yl-2,2,2-trichloroacetimidát



Produkt **41** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 10 %. Naměřená spektrální data odpovídají hodnotám popsaným v literatuře.³⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (bs, 1H), 6.00 – 5.95 (m, 1H), 5.88 – 5.82 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 2.58 – 2.34 (m, 2H), 2.29 – 2.11 (m, 2H).

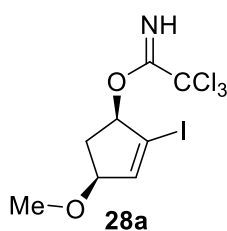
2-Jodcyklopent-2-en-1-yl-2,2,2-trichloroacetimidát



Produkt **45** byl získán jako nažloutlý olej a výtěžek činil 62 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (bs, 1H), 6.50 (td, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.86 – 5.79 (m, 1H), 2.65 – 2.30 (m, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 146.6, 91.7, 88.9, 33.2, 29.5. Signál uhlíku CCl₃ skupiny nebyl nalezen.

4-Methoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-yl-2,2,2-trichloroacetimidát



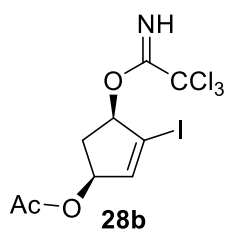
Produkt **28a** byl získán jako nažloutlý olej a výtěžek činil 70 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (bs, 1H), 6.64 – 6.56 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.93 (dt, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 1.87 (dt, *J* = 14.3, 4.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 144.8, 98.8, 84.7, 83.4, 56.1, 37.0. Signál uhlíku CCl₃ skupiny nebyl nalezen;

HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₈H₉INO₂Na 405.8641, nalezeno 405,8636;

IČ (KBr): ν = 3338, 2929, 1660, 1282, 1063, 791, 664 cm⁻¹

4-Acetoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-yl-2,2,2-trichloroacetimidát



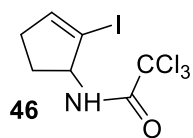
Produkt **28b** byl získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 73 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (bs, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 7.4, 4.0 Hz, 1H), 5.49 – 5.44 (m, 1H), 3.03 (dt, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (dt, *J* = 14.8, 3.9 Hz, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 162.0, 143.4, 100.4, 84.8, 76.8, 37.3, 21.1. Signál uhlíku CCl₃ skupiny nebyl nalezen; **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₉H₉Cl₃INO₃Na 433.8590, nalezeno 433.8585; **IČ (KBr)**: *v* = 3288, 1691, 1525, 1219, 1038, 818, 741, 590 cm⁻¹

Obecný postup Overmanova přesmyku

Výchozí látka (1 mmol) byla pod argonem rozpuštěna v suchém *o*-xylynu (4 ml) dáno pod reflux a zahřáto v olejové lázni na 160 °C. Po 2 hodinách reakce ukončena a reakční směs ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Xylen byl odpařen na vakuové odparce a provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (mobilní fáze hexan/EtOAc 95/5 až 80/20).

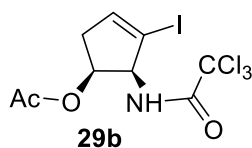
N-(2-Jodcyklopent-2-en-1-yl)-2,2,2-trichloroacetimidát



Produkt **46** byl získán jako nažloutlá pevná látka a výtěžek činil 44 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (bs, 1H), 6.40 (td, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 1H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 144.8, 94.0, 63.8, 33.4, 30.3. Signál uhlíku CCl₃ skupiny nebyl nalezen; **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₇H₈Cl₃INO₂ [M+H]⁺ 353,8716, nalezeno 353,8704

N-(5-Acetoxy-2-jodcyklopent-2-en-1-yl)-2,2,2-trichloroacetimidát

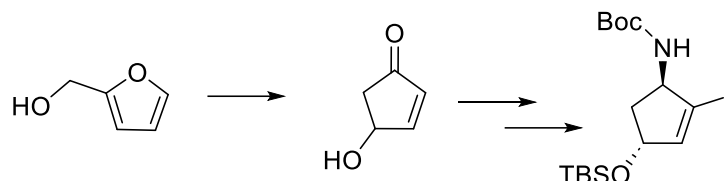


Produkt **29b** byl získán jako nažloutlá pevná látka s výtěžkem 30 %.

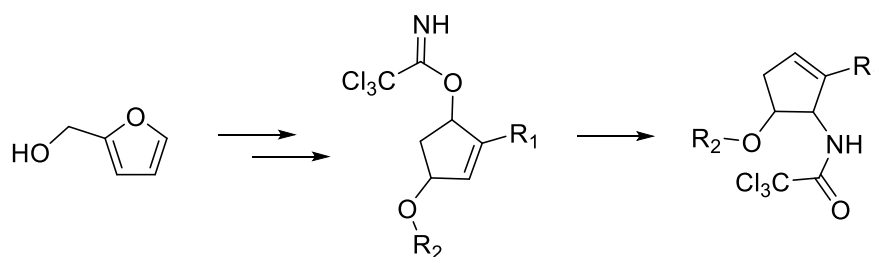
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (bs, 1H), 6.41 – 6.33 (m, 1H), 5.28 (dt, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.89 (ddd, *J* = 8.6, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 3.00 (ddt, *J* = 17.5, 7.9, 2.4 Hz, 1H), 2.43 (ddt, *J* = 17.5, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 161.9, 142.1, 91.5, 70.8, 68.8, 40.6, 21.1. Signál uhlíku CCl₃ skupiny nebyl nalezen; **HRMS (ESI)** *m/z* vypočteno pro C₉H₉Cl₃INO₃Na 433.8590, nalezeno 433.8585

5. Závěr

V rámci této bakalářské práce se nám podařilo úspěšně připravit z komerčně dostupného furfurylalkoholu **1** pomocí Piancatelliho přesmyku v mikrovlnném reaktoru 4-hydroxy-cyklopent-2-en-1-on **2**. Dalšími kroky jsme úspěšně připravili amin ochráněný Boc skupinou **33**. V následujícím kroku jsme se pokusili o propargylaci připraveného ochráněného aminu **33**, ale bohužel i přes vyzkoušení různých podmínek nedošlo ke zreagování výchozí látky a vzniku produktu **34**.



Z tohoto důvodu jsme přistoupili k alternativní přípravě substituovaného aminu prostřednictvím Overmanova přesmyku. Podařilo se nám úspěšně připravit substituovaný trichloracetamid **28**. Ale u samotného Overmanova přesmyku došlo k tvorbě produktu pouze u reakce s jodovaným cyklopentenonem a u látky **28b** s acetylovou skupinou. U totožné látky s methylovou a *tert*-butylovou skupinou došlo bohužel místo požadovaných produktů ke vzniku 3-jodcyklopent-2-en-1-onu **50**. Připravenou látku **29b** s acetylovou skupinou jsme se pokusili napropargylovat, ale opět nedošlo ke zreagování výchozí látky a vzniku produktu.



Z časových důvodů se již reakci nepodařilo optimalizovat ani vyzkoušet s využitím vhodnějšího substrátu. Hlavního cíle, který byl připravit deriváty alkaloidů, se tedy dosáhnout nepodařilo, nicméně všechny ostatní dílčí cíle práce byly splněny.

6. Literatura

- (1) Clark, J. H. Green Chemistry: Challenges and Opportunities. *Green Chem.* **1999**, *1* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1039/a807961g>.
- (2) Warner, J. C.; Cannon, A. S.; Dye, K. M. Green Chemistry. *Environ. Impact Assess. Rev.* **2004**, *24* (7–8), 775–799. <https://doi.org/10.1016/j.eiar.2004.06.006>.
- (3) Iroegbu, A. O.; Hlangothi, S. P. Furfuryl Alcohol a Versatile, Eco-Sustainable Compound in Perspective. *Chem. Afr.* **2019**, *2* (2), 223–239. <https://doi.org/10.1007/s42250-018-00036-9>.
- (4) Bajpai, P. *Pretreatment of Lignocellulosic Biomass for Biofuel Production*; SpringerBriefs in Molecular Science; Springer Singapore: Singapore, 2016. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-0687-6>.
- (5) Mishra, D. K.; Kumar, S.; Shukla, R. S. Furfuryl Alcohol—a Promising Platform Chemical. In *Biomass, Biofuels, Biochemicals*; Elsevier, 2020; pp 323–353. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64307-0.00012-3>.
- (6) Lee, C. B. T. L.; Wu, T. Y. A Review on Solvent Systems for Furfural Production from Lignocellulosic Biomass. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2021**, *137*, 110172. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2020.110172>.
- (7) Erdmann, E. Zur Charakteristik Des Furfuralkohols. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35* (2), 1855–1862. <https://doi.org/10.1002/cber.190203502121>.
- (8) Mariscal, R.; Maireles-Torres, P.; Ojeda, M.; Sádaba, I.; López Granados, M. Furfural: A Renewable and Versatile Platform Molecule for the Synthesis of Chemicals and Fuels. *Energy Environ. Sci.* **2016**, *9* (4), 1144–1189. <https://doi.org/10.1039/C5EE02666K>.
- (9) Piutti, C.; Quartieri, F. The Piancatelli Rearrangement: New Applications for an Intriguing Reaction. *Molecules* **2013**, *18* (10), 12290–12312. <https://doi.org/10.3390/molecules181012290>.
- (10) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. A Useful Preparation of 4-Substituted 5-Hydroxy-3-Oxocyclopentene. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (39), 3555–3558. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)71357-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71357-8).
- (11) Verrier, C.; Moebis-Sanchez, S.; Queneau, Y.; Popowycz, F. The Piancatelli Reaction and Its Variants: Recent Applications to High Added-Value Chemicals and Biomass Valorization. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (5), 676–687. <https://doi.org/10.1039/C7OB02962D>.
- (12) Truax, N. J.; Ayinde, S.; Van, K.; Liu, J. O.; Romo, D. Pharmacophore-Directed Retrosynthesis Applied to Rameswaralide: Synthesis and Bioactivity of *Sinularia* Natural Product Tricyclic Cores. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7394–7399. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02713>.

- (13) Chitturi, B. R.; Tatipamula, V. B.; Dokuburra, C. B.; Mangamuri, U. K.; Tuniki, V. R.; Kalivendi, S. V.; Bunce, R. A.; Yenamandra, V. Pambanolides A–C from the South Indian Soft Coral *Sinularia Inelegans*. *Tetrahedron* **2016**, *72* (16), 1933–1940. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.02.056>.
- (14) Saitman, A.; Theodorakis, E. A. Synthesis of a Highly Functionalized Core of Verrillin. *Org. Lett.* **2013**, *15* (10), 2410–2413. <https://doi.org/10.1021/ol400872h>.
- (15) Saitman, A.; Sullivan, S. D. E.; Theodorakis, E. A. A Strategy toward the Synthesis of C13-Oxidized Cembrenolides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (12), 1612–1615. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.085>.
- (16) Ghosh, A. K.; Brindisi, M. Achmatowicz Reaction and Its Application in the Syntheses of Bioactive Molecules. *RSC Adv.* **2016**, *6* (112), 111564–111598. <https://doi.org/10.1039/C6RA22611F>.
- (17) Nedenskov, P.; Elming, N.; Nielsen, J. T.; Clauson-Kaas, N. New Examples of Electrolytic Methoxylation of Furans. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 17–22. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.09-0017>.
- (18) Isaac, B. G.; Ayer, S. W.; Elliott, R. C.; Stonard, R. J. Herboxidiene: A Potent Phytotoxic Polyketide from *Streptomyces* Sp. A7847. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (26), 7220–7226. <https://doi.org/10.1021/jo00052a042>.
- (19) Sakai, Y.; Yoshida, T.; Ochiai, K.; Uosaki, Y.; Saitoh, Y.; Tanaka, F.; Akiyama, T.; Akinaga, S.; Mizukami, T. GEX1 Compounds, Novel Antitumor Antibiotics Related to Herboxidiene, Produced by *Streptomyces* Sp. I. Taxonomy, Production, Isolation, Physicochemical Properties and Biological Activities. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2002**, *55* (10), 855–862. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.55.855>.
- (20) Overman, L. E. A General Method for the Synthesis of Amines by the Rearrangement of Allylic Trichloroacetimidates. 1,3 Transposition of Alcohol and Amine Functions. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (10), 2901–2910. <https://doi.org/10.1021/ja00426a038>.
- (21) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. Improved Conditions for Facile Overman Rearrangement¹. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (1), 188–192. <https://doi.org/10.1021/jo9713924>.
- (22) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Ribes, O.; Puset, J.; Leroy, S.; Pietra, F. Agelastatin a, a New Skeleton Cytotoxic Alkaloid of the Oroidin Family. Isolation from the Axinellid Sponge *Agelas Dendromorpha* of the Coral Sea. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, No. 16, 1305. <https://doi.org/10.1039/c39930001305>.
- (23) Meijer, L.; Thunnissen, A.-M.; White, A.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L.-H.; Walter, J.; Cleverley, K.; Salinas, P.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.-M.; Kim, S.-H.; Pettit, G. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinases, GSK-3 β and CK1 by

- Hymenialdisine, a Marine Sponge Constituent. *Chem. Biol.* **2000**, *7* (1), 51–63.
[https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(00\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(00)00063-6).
- (24) Dickson, D. P.; Wardrop, D. J. Total Synthesis of (±)-Agelastatin A, A Potent Inhibitor of Osteopontin-Mediated Neoplastic Transformations. *Org. Lett.* **2009**, *11* (6), 1341–1344. <https://doi.org/10.1021/ol900133v>.
- (25) Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B. The Overman Rearrangement in Carbohydrate Chemistry: Stereoselective Synthesis of Functionalized 3-Amino-3,6-Dihydro-2H-Pyrans and Incorporation in Peptide Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (3), 401–405.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.109>.
- (26) Jansa, P.; Barvík, I.; Hulcová, D.; Matoušová, E. Synthesis and Cholinesterase Inhibitory Activity Study of Amaryllidaceae Alkaloid Analogues with *N*-Methyl Substitution. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (19), 3960–3966.
<https://doi.org/10.1039/D2OB00553K>.
- (27) Ulbrich, K.; Kreitmeier, P.; Reiser, O. Microwave- or Microreactor-Assisted Conversion of Furfuryl Alcohols into 4-Hydroxy-2-Cyclopentenones. *Synlett* **2010**, *2010* (13), 2037–2040. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258534>.
- (28) Yang, P.; Yao, M.; Li, J.; Li, Y.; Li, A. Total Synthesis of Rubriflorldilactone B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (24), 6964–6968.
<https://doi.org/10.1002/anie.201601915>.
- (29) Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. Gold-Catalyzed Synthesis of Alkylidene 2-Oxazolidinones and 1,3-Oxazin-2-Ones. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (13), 5023–5026.
<https://doi.org/10.1021/jo060520y>.
- (30) Fletcher, S.; Shahani, V. M.; Lough, A. J.; Gunning, P. T. Concise Access to N9-Mono-, N2-Mono- and N2,N9-Di-Substituted Guanines via Efficient Mitsunobu Reactions. *Tetrahedron* **2010**, *66* (25), 4621–4632.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.118>.
- (31) Thumbs, P.; Ensfelder, T. T.; Hillmeier, M.; Wagner, M.; Heiss, M.; Scheel, C.; Schön, A.; Müller, M.; Michalakis, S.; Kellner, S.; Carell, T. Synthesis of Galactosyl-Queuosine and Distribution of Hypermodified Q-Nucleosides in Mouse Tissues. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (30), 12352–12356. <https://doi.org/10.1002/anie.202002295>.
- (32) Fülöp, F. The Chemistry of 2-Aminocycloalkanecarboxylic Acids. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (7), 2181–2204. <https://doi.org/10.1021/cr000456z>.
- (33) Shi, Y.; Wilmot, J. T.; Nordstrøm, L. U.; Tan, D. S.; Gin, D. Y. Total Synthesis, Relay Synthesis, and Structural Confirmation of the C18-Norditerpenoid Alkaloid Neofinaconitine. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (38), 14313–14320.
<https://doi.org/10.1021/ja4064958>.

- (34) Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. A New Method for the Preparation of Tertiary Butyl Ethers and Esters. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (20), 2483–2486. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)87913-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)87913-7).
- (35) Dobler, D.; Reiser, O. Synthesis of 6-Substituted 2-Pyrones Starting from Renewable Resources: Total Synthesis of Sibirinone, (*E*)-6-(Pent-1-En-1-Yl)-2 *H* -Pyran-2-One, and (*E*)-6-(Hept-1-En-1-Yl)-2 *H* -Pyran-2-One. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (21), 10357–10365. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01339>.
- (36) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Yang, H. Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation of Functionally-Substituted Cycloalkenes by Aryl Iodides. *Tetrahedron* **1994**, *50* (2), 305–321. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80756-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80756-0).
- (37) 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>.
- (38) Sugahara, T.; Ogasawara, K. Enantiocontrolled Construction of Sistodiolyne, an Unusual Polyketide from the Wood-Decay Fungus *Sistrema Raduloides*. *Chem. Commun.* **1997**, No. 8, 767–768. <https://doi.org/10.1039/a700186j>.
- (39) Nakazato, A.; Sakagami, K.; Yasuhara, A.; Ohta, H.; Yoshikawa, R.; Itoh, M.; Nakamura, M.; Chaki, S. Synthesis, in Vitro Pharmacology, Structure–Activity Relationships, and Pharmacokinetics of 3-Alkoxy-2-Amino-6-Fluorobicyclo[3.1.0]Hexane-2,6-Dicarboxylic Acid Derivatives as Potent and Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (18), 4570–4587. <https://doi.org/10.1021/jm0400294>.