

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie  
Studijní obor: Medicinální chemie



Jana Vonešová

Syntéza dusíkatých derivátů tricyklických laktonů  
Synthesis of nitrogen derivatives of tricyclic lactones

Bakalářská práce

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

Praha, 2025

**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.

Umělá inteligence, Gemini (Google AI), byla použita jako doplňkový nástroj během přípravy této práce. Byla využita k poskytování jazykových korekcí, stylistických návrhů a zlepšování srozumitelnosti v angličtině. Všechny výstupy generované umělou inteligencí byly autorem pečlivě zkontrolovány, upraveny a adaptovány, aby byla zajištěna přesnost a soulad s akademickými standardy. Použití umělé inteligence je v souladu s etickými postupy a nenahrazuje kritickou analýzu a nezávislý výzkum autora.

V Praze, 17. 5. 2025

Jana Vonešová

## **Abstrakt**

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou tricyklických laktonů s pyrrolidinovým kruhem. Výzkum je motivován skutečností, že strukturně podobné sloučeniny se vyskytují v přírodě a často vykazují biologickou aktivitu. Z toho důvodu existuje předpoklad, že by i látky připravené v rámci této práce a jejich deriváty mohly mít nějaké biologické účinky.

První část této práce je zaměřena na hledání způsobu syntézy klíčové výchozí látky pro palladiem katalyzovanou tandemovou reakci. Tato reakce je popsána v druhé části, kde je diskutována příprava různě substituovaných substrátů pro epoxidaci. Třetí část se zabývá samotnou epoxidací těchto substrátů následovanou tvorbou laktonu.

**Klíčová slova:** syntéza, laktony, palladium, otevírání epoxidů

## **Abstract**

This bachelor's thesis focuses on the synthesis of tricyclic lactones with a pyrrolidine ring. The research is motivated by the fact that structurally similar compounds occur in nature and often exhibit biological activity. Therefore, it is anticipated that the substances prepared within this work and their derivatives could also possess some biological effects.

The first part of this thesis is focused on finding a method for the synthesis of the key starting material for the palladium-catalyzed tandem reaction. This reaction is described in the second part, where the preparation of variously substituted substrates for epoxidation is discussed. The third part deals with the epoxidation of these substrates itself, followed by lactone formation.

**Key words:** synthesis, lactones, palladium, epoxide opening

## Obsah

Abstrakt .....	3
Abstract .....	3
Obsah.....	4
Použité zkratky .....	5
1. Úvod.....	6
1.1. Laktony vyskytující se v přírodě .....	6
1.2. Příklady přírodních tricyklických látek a jejich biologická aktivita .....	8
1.3. Epoxidy a jejich příprava .....	10
1.4. Otevírání epoxidů v kyselých a bazických podmínkách .....	11
1.5. Příprava laktonů otevíráním epoxidů .....	12
2. Cíle práce .....	15
3. Výsledky a diskuse .....	16
3.1. Syntéza výchozí látky pro tandemovou reakci .....	17
3.2. Tandemová reakce.....	20
3.3. Epoxidace a otevírání epoxidového kruhu za tvorby laktonů .....	21
4. Experimentální část.....	23
4.1. Obecné postupy a chemikálie.....	23
4.2. Příprava látek.....	24
5. Závěr .....	33
6. Poděkování.....	34
7. Literatura.....	35

## Použité zkratky

Ac	acetát
Bu	butyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
Et	ethyl
iPr	isopropyl
MAPK dráhy	dráhy mitogenem aktivovaných proteinových kináz (Mitogen-Activated Protein Kinase pathways)
<i>m</i> CPBA	kyselina <i>meta</i> -chlorperoxybenzoová
Me	methyl
NF- $\kappa$ B dráha	dráha jaderného faktoru kappa lehkého řetězce aktivovaných B buněk (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells pathway)
Ph	fenyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě (Thin Layer Chromatography)
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl

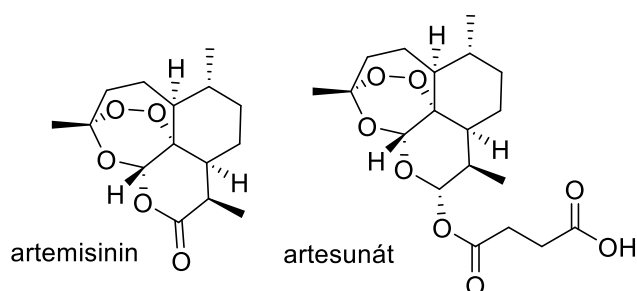
# 1. Úvod

## 1.1. Laktony vyskytující se v přírodě

Laktony jsou cyklické estery karboxylových kyselin. Ty mohou být nasycené i nenasycené a mohou ve své struktuře obsahovat jeden i více heteroatomů. Laktony kondenzované s dalšími cykly, například seskviterpenové laktony, se často vyskytují v rostlinách. Seskviterpenové laktony jsou látky složené ze tří izoprenových jednotek a obsahují laktonový kruh. Nejhojněji jsou obsaženy v krytosemenných rostlinách, a to zejména v čeledi hvězdnicovitých (*Asteraceae*). V menší míře jsou obsaženy i v nahosemenných rostlinách, játrovkách a houbách.<sup>1</sup>

Mnoho sloučenin obsahujících seskviterpenové laktony ve své struktuře vykazuje širokou škálu biologických účinků. Proto jsou předmětem intenzivního výzkumu s cílem vyvinout z nich nové léčivé přípravky. Mezi molekulární cíle působení seskviterpenových laktonů patří zejména kyselá fosfatáza, DNA, DNA polymeráza, glykogensyntáza a fosfolipáza A2.<sup>1</sup>

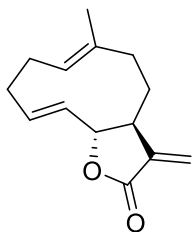
Léčiva obsahující seskviterpenové laktony ve své struktuře se už v praxi používají. Například artemisinin, který se nachází v pelyňku ročním (*Artemisia annua*), a jeho účinnější derivát artesunát (Obrázek 1) efektivně usmrcují zimničky tropické (*Plasmodium falciparum*), které jsou původci tropické malárie.<sup>2,3</sup> Účinnost artemisininu v léčbě malárie byla objevena už v roce 1972 v Číně. Většina artemisininu, který se používá k výrobě léků, se stále izoluje z pelyňku. Důvodem je složitost a vysoké náklady na jeho syntézu.<sup>4</sup>



Obrázek 1

Stejně mechanismy působení seskviterpenových laktonů, které jsou zodpovědné za jejich léčivý účinek, mohou zapříčinit i jejich toxicitu. Rostliny obsahující tyto struktury způsobují dermatitidu a několik toxických syndromů u hospodářských zvířat.<sup>5</sup> Roste také počet studií, které prokazují mutagenní potenciál seskviterpenových laktonů.<sup>5</sup> Na základě testů na potkaních a primátech existují obavy, že podávání artesunátu a podobných antimalarik ženám v prvním trimestru těhotenství může vést k malformacím až úmrtí embrya.<sup>6</sup>

Jiným příkladem seskviterpenového laktonu, který vykazuje biologickou aktivitu, je kostunolid (Obrázek 2). Ten se nachází mimo jiné i v salátu (*Lactuca sativa*) a v *in vivo* testech prokázal schopnost indukovat apoptózu rakovinných buněk.<sup>7,8</sup> Preklinické studie uvádějí, že tato sloučenina vykazuje i účinky protizánětlivé, antioxidační, antialergické a neuroprotektivní.<sup>9</sup>



kostunolid

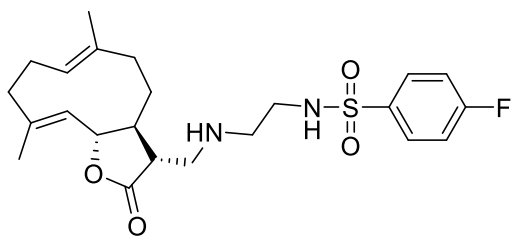
**Obrázek 2**

V posledních letech se hojně zkoumaly terapeutické účinky kostunolidu, a to zejména na trávicí trakt a atopickou dermatitidu. V tomto roce vyšla studie zabývající se léčbou akutních žaludečních vředů pomocí hydrofilních kostunolidových a dehydrokostulaktonových nanovláken. Jejich podávání zlepšilo regulaci gastrointestinální motility, podpořilo obnovu sliznice žaludku a potlačilo tvorbu prozánětlivých cytokinů. Užívání těchto látek ve formě nanovláken v polyvinylpyrrolidonové matrici nejenže usnadnilo jejich aplikaci, neboť odpadá nutnost polykání, ale také významně zlepšilo jejich biologickou dostupnost.<sup>10</sup>

Byly také dokázány terapeutické účinky kostunolidu na chronickou atrofickou gastritidu zprostředkované jeho schopností inhibovat poškození DNA, snižovat oxidativní stres a podporovat expresi transkripčního faktoru Nrf2 (jaderný faktor 2 podobný erytroidnímu faktoru 2), který dále chrání buňky před různými formami stresu.<sup>11</sup>

Další výzkumná skupina se zabývala potenciálním využitím derivátů kostunolidu jako systémové léčby atopické dermatitidy inhibicí MAPK/NF- $\kappa$ B drah. Tyto dráhy jsou klíčovými signálními dráhami buněk, které mají zásadní roli v mnoha biologických procesech, například zánětu, imunitní odpovědi a apoptóze. Většina zkoumaných derivátů navíc vykazovala nízkou toxicitu.<sup>12</sup>

Jeden ze zkoumaných derivátů (Obrázek 3) prokázal ve srovnání s používaným glukokortikoidem dexamethasonem lepší protizánětlivou aktivitu. Proto s ním byly provedeny mechanistické studie a *in vivo* testy, které prokázaly jeho schopnost zlepšit příznaky kožního poškození, snížit hladiny cytokinů typu Th2 a histidinu, zmírnit svědění a obnovit kožní bariéru inhibicí fosforylace MAPK/NF- $\kappa$ B drah.<sup>12</sup>



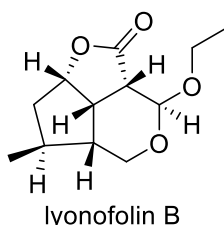
Obrázek 3

V další studii bylo zkoumáno transdermální podávání kostunolidu ve formě nanosuspense ve spojení s rozpustnými mikro Jehličkami k léčbě atopické dermatitidy. Tento nový systém aplikace by mohl vyřešit nízkou rozpustnost ve vodě a biologickou dostupnost kostunolidu. V *in vivo* testech bylo prokázáno, že terapeutický efekt se dostavil už při podání dávky, která představovala pouhou desetinu běžné perorální dávky. Bezpečnost použití tohoto nového transdermálního systému však musí být dále studována, protože by použití mikro Jehliček na porušené kožní bariéře mohlo mít dráždivé účinky a zvýšit riziko infekce.<sup>13</sup>

## 1.2. Příklady přírodních tricyklických látek a jejich biologická aktivita

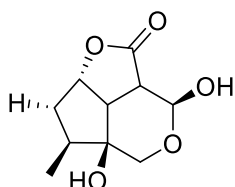
V této kapitole jsou uvedeny vybrané příklady látek obsahujících tři kondenzované cykly, z nichž dva jsou pětičlenné, jeden šestičlenný a některé obsahují heteroatomy. Zmíněny jsou z důvodu podobnosti s cílovými produkty syntézy prováděné v rámci této práce. Na základě těchto strukturních podobností existuje možnost, že by i námi nově syntetizované látky mohly mít nějaké biologické účinky.

Fytochemickou analýzou nadzemní části keře *Lyonia ovalifolia* byl izolován nový izoprenoid, který byl pojmenován lyonofolin B (Obrázek 4).<sup>14</sup> V myších pankreatických buňkách stimuloval glukózou indukovanou sekreci inzulínu. Ač je míra tohoto účinku ve srovnání s používaným antidiabetikem tolbutamidem menší, ve prospěch lyonofolinu B hraje skutečnost, že při testech na buněčných liniích nevykazoval cytotoxické účinky. Díky těmto předpokladům má lyonofolin B terapeutický potenciál při léčbě diabetu 2. typu. Pro objasnění jeho inzulinotropního mechanismu jsou však nutné další studie.<sup>14</sup>



Obrázek 4

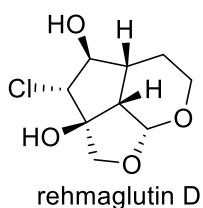
Z jedovaté rostliny *Gelsemium elegans* patřící do čeledi jasmínovcovitých (*Gelsemiaceae*) byly izolovány sloučeniny, jako je například látka uvedená na Obrázku 5.<sup>15</sup> Na základě jejich strukturní podobnosti s látkami, které mají protinádorové účinky, se předpokládalo, že budou vykazovat stejnou aktivitu. Při testování této domněnky na buněčných liniích s cisplatinou jako pozitivní kontrolou však tyto sloučeniny neprokázaly významnou cytotoxickou aktivitu vůči nádorovým buňkám.<sup>16</sup>



Obrázek 5

Přírodní látky s podobným tricyklickým skeletem byly izolovány také z fialově kvetoucí byliny *Adenosma caeruleum*.<sup>17</sup> Tato rostlina má protizánětlivé, chladiivé a protisvědivé účinky. Ve vietnamské tradiční medicíně má spoustu uplatnění. Například v léčbě revmatismu, ekzému, onemocnění jater a je používána po hadím uštknutí.

V článku z minulého roku byly izolovány z nadzemní části této rostliny tři sloučeniny s tricyklickým skeletem s začleněným kyslíkem, a to artselaenin C, rehmaglutin D a 3-deoxy-artselaenin C. Rehmaglutin D (Obrázek 6), který byl poprvé izolován z byliny *Rehmannia* v roce 1986, vykazoval schopnost inhibovat produkci oxidu dusnatého v lipopolysacharidy aktivovaných mikroglyálních buňkách.<sup>18</sup> Testovány byly i jejich inhibiční účinky na protein tyrosin fosfatázu 1B a tudíž jejich vhodnost k léčbě diabetu 2. typu. V této oblasti však nevykazovaly významnou aktivitu.<sup>17</sup>

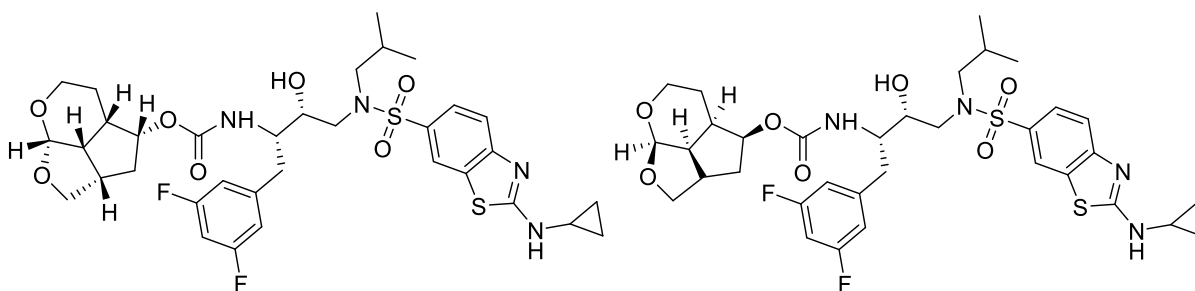


Obrázek 6

Po začlenění podobného tricyklického jádra do struktury složitější molekuly mohou vzniknout látky se zajímavými vlastnostmi. Takovými molekulami se zabývala studie z roku 2018, která byla zaměřena na návrh nových inhibitorů HIV-1 proteázy účinných proti mnohočetné lékové rezistenci. Byly syntetizovány nové sloučeniny (Obrázek 7), u kterých byl zkoumán jejich potenciál pro léčbu HIV-1.<sup>19</sup> Vědci vycházeli z poznatku, že při změně konformace HIV-1 proteázy dojde ke ztrátě jejích katalytických schopností, které jsou nezbytné

pro replikaci viru HIV. Zkoumány byly molekuly o rozdílných velikostech kruhů a různých substituentech s cílem dosáhnout jejich navázání do aktivního místa proteázy, kde by působily inhibičně.

Výsledkem výzkumu byly dvě nové, v přírodě se nevyskytující sloučeniny, které nejen splňovaly tyto požadavky, ale i inhibovaly HIV-1 proteázu s vyšší účinností, než jiné porovnávané klinicky schválené léky se stejným mechanismem účinku. Byla provedena i rentgenová strukturní analýza, která odhalila způsob navázání inhibitoru do aktivního místa proteázy.<sup>19</sup>



Obrázek 7

### 1.3. Epoxidy a jejich příprava

Epoxidy neboli oxirany jsou tříčlenné cyklické ethery, které patří mezi užitečné meziprodukty v organické syntéze, protože umožňují například stereoselektivní tvorbu vazeb ve složitějších molekulách. Zejména díky úhlovému pnutí v jejich molekule vykazují vysokou reaktivitu a elektrofilní vlastnosti.<sup>20</sup> Epoxidy lze připravit mnoha způsoby. V této kapitole jich bude několik stručně popsáno, protože je epoxidace jedním z klíčových kroků v syntéze prováděné v rámci této práce.

Běžně používaným způsobem přípravy a výroby epoxidů je epoxidace dvojně vazby. Toho lze dosáhnout například s pomocí peroxidů. Prilezhaevova reakce patří mezi epoxidace využívající organické peroxokyseliny jako zdroj kyslíku. Tuto kyselinu je možné přidat k reakční směsi již připravenou, nebo ji vytvořit *in situ*, čímž se můžeme vyhnout manipulaci s koncentrovanou peroxokyselinou a snížit riziko vzniku výbušné směsi.<sup>21</sup>

Epoxidace pomocí peroxokyselin probíhá v jednom kroku mechanismem *syn*-adice.<sup>22</sup> Intramolekulární vodíková vazba stabilizující konformaci peroxokyseliny v roztoku zesiluje elektrofilní charakter atomu kyslíku. V tranzitním stavu Prilezhaevovy reakce dochází současně k adici kyslíku na dvojnou vazbu a přesunu protonu. Kromě peroxidu vznikne jako vedlejší produkt odpovídající karboxylová kyselina (Schéma 1).<sup>21</sup>

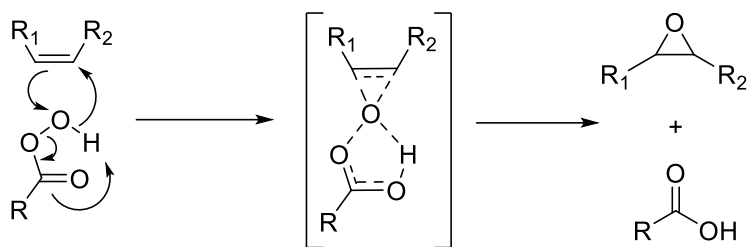


Schéma 1

Epoxidy se také často připravují z halogenhydrinů eliminací halogenidu po deprotonaci hydroxyly pomocí silné báze. Namísto báze lze použít i alkoxid antimonický s navázanými organickými skupinami, kterými může být například fenyl (Schéma 2). Při použití tohoto činidla lze provádět reakci při neutrálním pH, což umožňuje použití výchozích látek citlivých na bazické prostředí.<sup>23</sup>

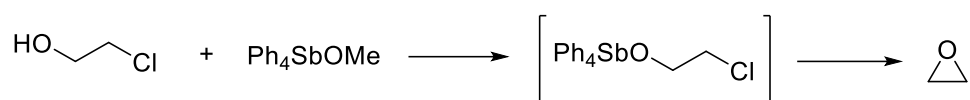


Schéma 2

Dalším způsobem tvorby epoxidů je Darzensova kondenzace, kde spolu reagují aldehyd nebo keton a karbonylová sloučenina s halogenem v  $\alpha$  poloze v přítomnosti báze. Je například popsána reakce, kde k  $\alpha$ -chloroketonu a různým aldehydům bylo přidáno katalytické množství chirálního katalyzátoru odvozeného od cinchoninu a stechiometrické množství silné báze, například hydroxidu lithného. Reakce probíhala s různými substituenty za mírných podmínek s dobrými výtěžky příslušných epoxidů, které činily 32 až 83 % a enantiomerním přebytkem 42 až 79 % (Schéma 3).<sup>24</sup>

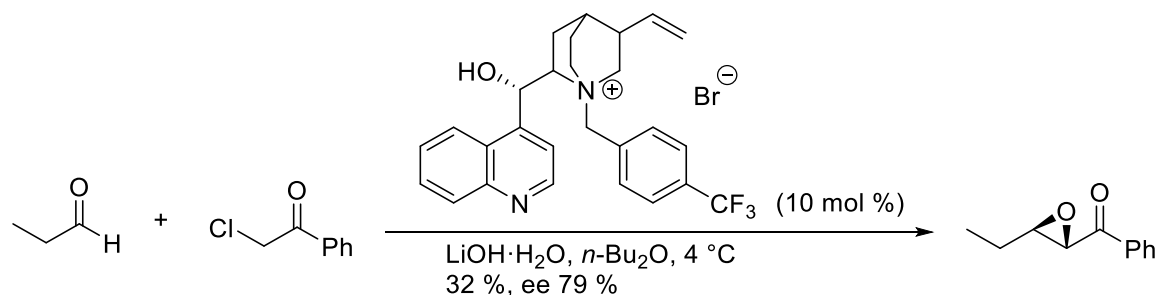


Schéma 3

#### 1.4. Otevírání epoxidů v kyselých a bazických podmínkách

Otevírání kruhu je typickou reakcí epoxidů a další klíčovou reakcí v syntéze prováděné v této práci. Epoxidy je možné štěpit jak v kyselém, tak i bazickém prostředí pomocí různých nukleofilů.<sup>25</sup> Podmínky, ve kterých tato reakce probíhá, mají významný vliv na regioselektivitu.<sup>26</sup>

Otevírání epoxidového kruhu v kyselých podmínkách je zahájeno protonací epoxidu, po které následuje atak nukleofilu na více substituovaný uhlík epoxidu. Adice do této polohy je preferovaná kvůli vzniku stabilnějšího karbokationtového meziprojektu (Schéma 4).<sup>26</sup>

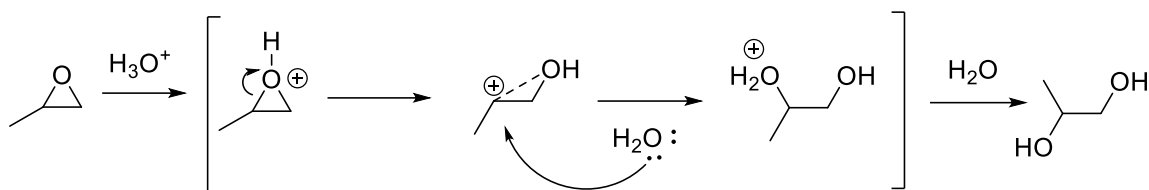


Schéma 4

Ke katalýze otevírání epoxidového kruhu se často používají Lewisovy kyseliny. Ty se koordinují na kyslík v epoxidu, čímž usnadňují atak nukleofilu (Schéma 5). Přesný mechanismus aktivace epoxidu Lewisovou kyselinou je stále předmětem výzkumu.<sup>27</sup> U cyklohexanů se uplatňuje Fürst-Plattnerovo pravidlo, které vysvětluje regioselektivitu této reakce tím, že probíhá přes stabilnější židličkový tranzitní stav, který je doprovázen menším aktivačním pnutím, oproti tranzitnímu stavu zkřížené židličky.<sup>27</sup>

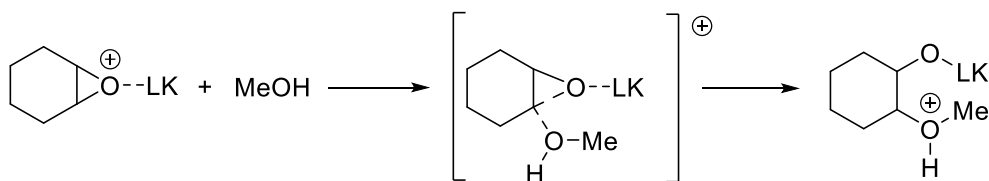


Schéma 5

Otevírání kruhu epoxidu v bazickém prostředí probíhá bimolekulární nukleofilní substitucí v jednom kroku, kdy nukleofil atakuje méně substituovaný uhlík (Schéma 6). Regioselektivita této reakce se vysvětluje sterickou náročností interakce mezi nukleofilem a epoxidem.<sup>26</sup>

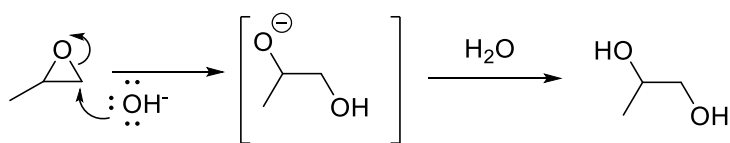


Schéma 6

## 1.5. Příprava laktonů otevíráním epoxidů

V následující kapitole budou popsány reakce otevírání epoxidů za vzniku laktonů. Této reakce využili vědci při snaze o velkovýrobu sloučeniny **4**, která je klíčovým meziprojektu v přípravě molekul vykazujících významnou antivirovou aktivitu (Schéma 7). Proto bylo cíleno na vývoj a vylepšení tandemového procesu epoxidace a laktonizace nenasycené kyseliny **1**.<sup>20</sup>

Pro epoxidaci substrátu **1** byl vybrán Shiův katalyzátor nazývaný epoxon. Jedná se o chirální keton odvozený od fruktózy, jehož použití poskytuje vysokou enantioselektivitu při

epoxidaci alkenových substrátů. Tvorba epoxidu **2** v tomto případě probíhá nejlépe v rozmezí pH 10-11, při kterém ale dochází k dekompozici katalyzátoru. Proto musí být použit ve větším množství (30 mol%). Dalšími reaktanty nutnými pro epoxidaci jsou hydroxid draselný a oxon. Reakce probíhá v rozmezí teplot -5 až 5 °C s 68% výtěžkem. Epoxid byl získán s 88% enantiomerním přebytkem a při použití bazických podmínek se otevíral za vzniku laktonu **3**.<sup>28</sup>

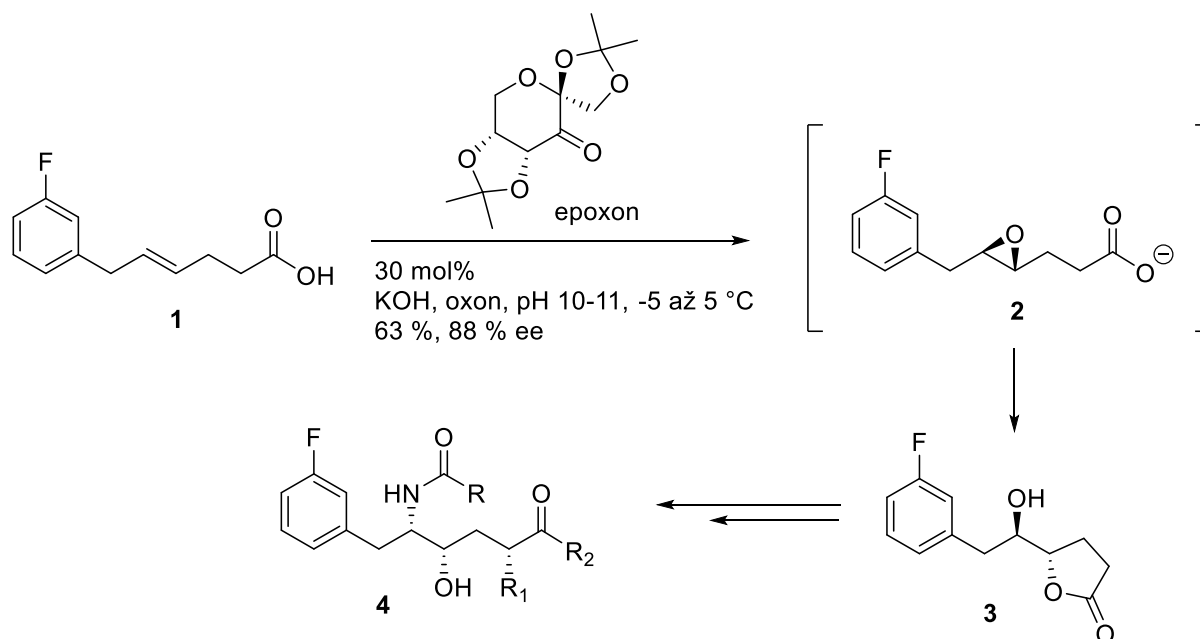


Schéma 7

Příprava laktonů z epoxidů byla diskutována i v dalším článku, který se zabývá syntézou spirocyklických sloučenin. Štěpení epoxidu tentokrát probíhalo v kyselém prostředí pomocí Lewisovy kyseliny (Schéma 8).<sup>29</sup>

Z cyklohexanonu byla několika kroky syntetizována nenasycená sloučenina **5** s navázaným postranním řetězcem vhodným k cyklizaci, kterým byl například esterový řetězec v poloze 2. Z této sloučeniny rozpuštěné v chloroformu byl epoxidací pomocí *m*CPBA vytvořen odpovídající epoxy ester **6**. Tato sloučenina v DCM dále reagovala v prvním kroku reakce s Ti(OiPr)<sub>4</sub> a ethanolem. V druhém kroku byla do reakční směsi přidána voda, kterou byl otevřen epoxidový kruh. Následně došlo k laktonizaci, která poskytla konečný spirolakton **7a**. Podobnou reakcí prováděnou s Ti(OiPr)<sub>4</sub> a bromem byla připravena sloučenina **7b**.<sup>29</sup>

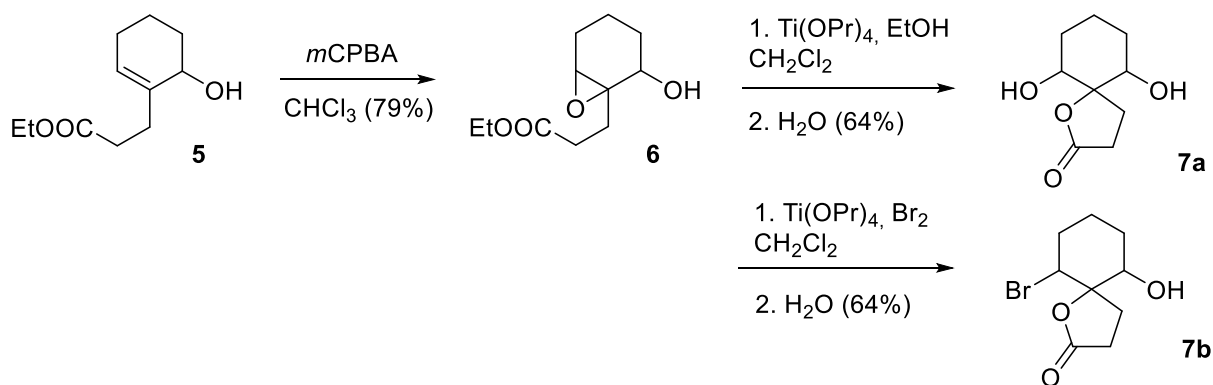


Schéma 8

Epoxidy lze přeměnit na laktony i jinými způsoby. Například ve dvou krocích otevřením epoxidu nukleofilem v bazickém prostředí a následným vytvořením laktonu. Toho bylo dosaženo u cyklohexenoxidu **8** reakcí s hlinitým enolátem **9** v toluenu za vzniku hydroxyesteru **10**, který je dále přeměněn na příslušný bicyklický lakton **11** přidáním kyseliny *p*-toluensulfonové (Schéma 9).<sup>30</sup>



Schéma 9

Alternativou k předešlému příkladu je reakce dianiontů karboxylových kyselin s epoxidy (Schéma 10). Nevýhodami této reakce jsou malá rozpustnost dianiontů a velká spotřeba báze k jejich vytvoření. K získání dianiontu kyseliny octové bylo použito 20 ekvivalentů diisopropylamidu lithného a 10 ekvivalentů bezvodé kyseliny octové. Po přidání jednoho ekvivalentu epoxidu **12** byla po 15 hodinách míchání v 55 °C získána směs dvou produktů **13** a **14** v poměru 3:1 s výtěžkem 66 %.<sup>31</sup> Výhodou této reakce je vysoká stabilita dianiontu kyseliny octové oproti esterovým enolátům i za vysokých teplot.<sup>32</sup>

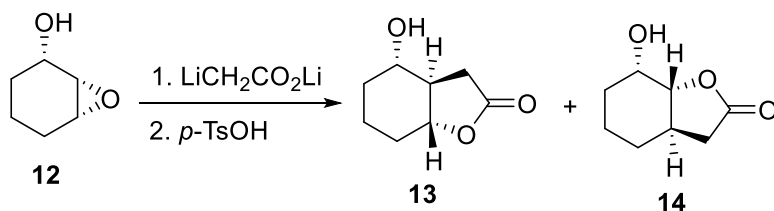
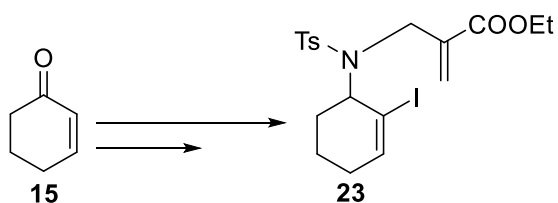


Schéma 10

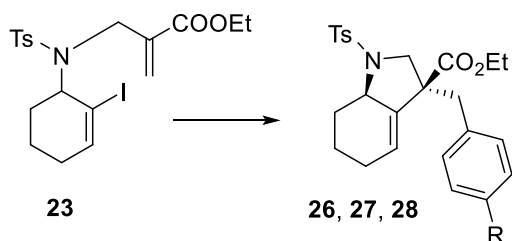
## 2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce byla syntéza tricyklických sloučenin s pětičlým laktonovým kruhem, pyrrolidinovým kruhem a cyklohexanem. Dosažení tohoto hlavního cíle zahrnovalo následující kroky:

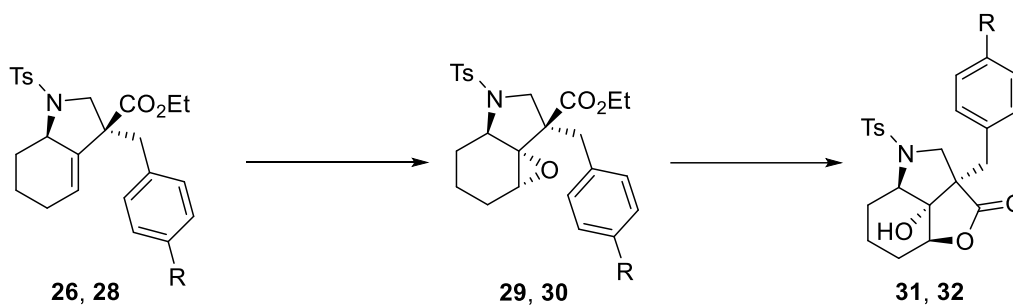
1) Syntéza výchozí látky pro tandemovou reakci **23** z cyklohex-2-en-1-onu **15** v pěti krocích.



2) Provedení tandemové reakce katalyzované palladiem s různě substituovanými arylboronovými kyselinami.



3) Epoxidace a následná laktonizace za vzniku cílových tricyklických produktů.



### 3. Výsledky a diskuse

Tato bakalářská práce rozšiřuje předchozí výzkum prováděný naší skupinou, kde byly úspěšně syntetizovány kyslíkaté deriváty tricyklických laktonů (Schéma 11). Při testování tyto látky však nevykázaly významnou protinádorovou aktivitu. Zlepšení těchto účinků by mohlo být potenciálně dosaženo výměnou heteroatomu kyslíku za dusík.

V této práci je cíleno na zkoumání využitelnosti stejných klíčových kroků syntézy pro dusíkaté deriváty (Schéma 12). Tyto klíčové kroky jsou epoxidace a následné otevření epoxidu za vzniku laktonu.

Dřívější práce:

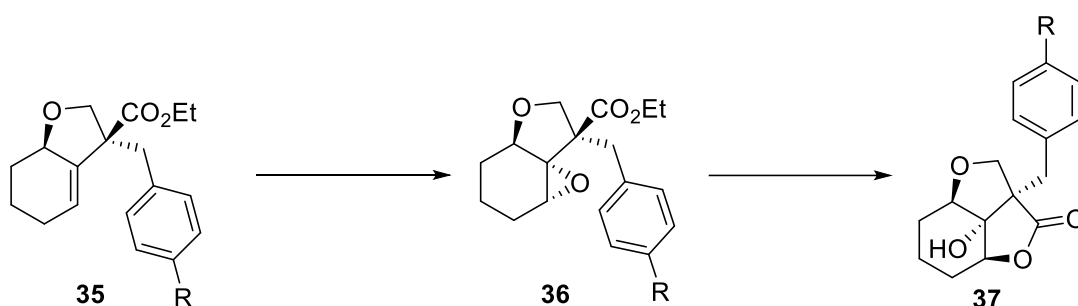


Schéma 11

Tato práce:

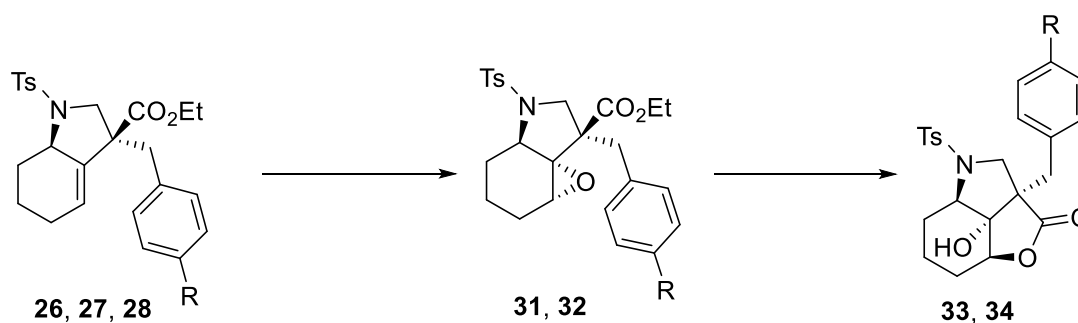


Schéma 12

Stejně jako u kyslíkatých derivátů je syntéza prováděná v rámci této práce započata od komerčně dostupného cyklohexenonu **15**. Po jeho jodaci a redukcí na alkohol **17** je nutné alkoholovou skupinu nahradit aminoskupinou. Alkohol **17** jsme plánovali nejprve převést na azid **18**, který by měl být dále redukován na amin **19**. Ten by měl po reakci s bromovaným akrylátem **22** poskytovat výchozí látku pro tandemovou reakci **23** (Schéma 13).

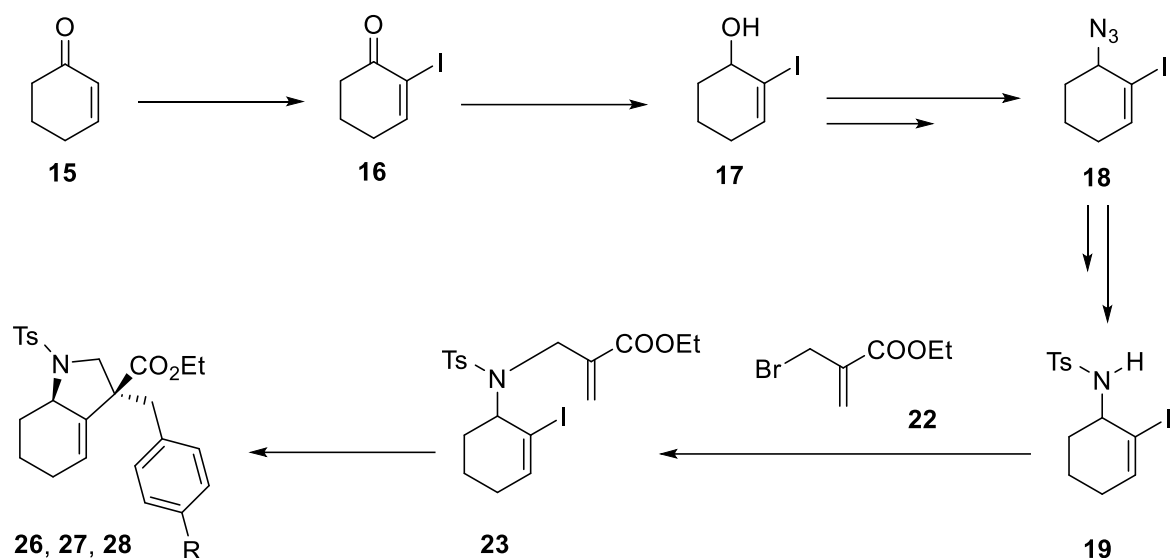


Schéma 13

Při tandemové reakci, epoxidaci a otevření epoxidu budou vyzkoušeny a popřípadě upraveny podmínky vyvinuté pro kyslíkaté analogy. Látka **23** by měla reagovat v tandemové reakci s různými boronovými kyselinami za vzniku sloučenin **26**, **27** a **28** (Schéma 13). Epoxidací těchto látek by měly vznikat epoxidy **31** a **32**, jejichž otevřením by měly být získány výsledné laktonové produkty **33** a **34** (Schéma 12).

### 3.1.Syntéza výchozí látky pro tandemovou reakci

Syntéza byla zahájena jodací komerčně dostupného cyklohex-2-en-1-onu **15** do  $\alpha$  polohy za použití jodu a DMAP.<sup>33</sup> Produkt byl bez čištění použit do následující reakce. Jodovaný keton **16** byl redukován na příslušný alkohol **17** Lucheho redukcí<sup>34</sup> s 61% výtěžkem za obě reakce (Schéma 14). Výtěžky těchto mnou prováděných reakcí jsou ve srovnání s výtěžky kolegů o něco nižší. Důvodem by mohla být moje omezená praktická zkušenost v počátcích mé práce v laboratoři. Zejména při provádění extrakcí mohlo dojít ke ztrátě části produktu.

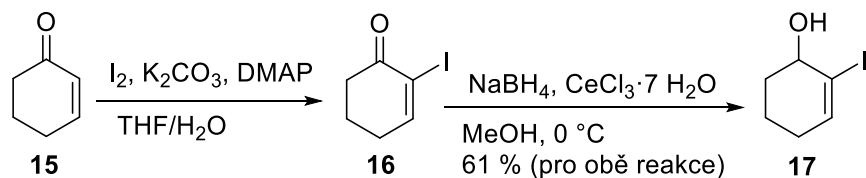


Schéma 14

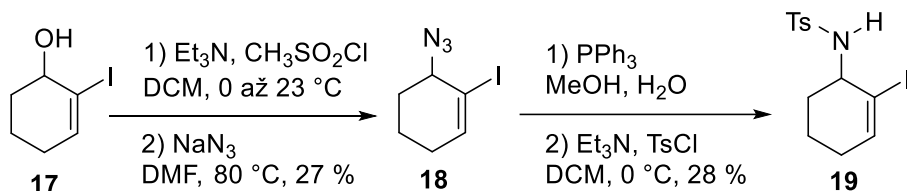
Alkohol **17** byl ve dvou krocích přeměněn na azid **18** (Schéma 15) za použití podmínek již popsanych v článku z roku 2017, kde je uveden výtěžek 83 %.<sup>35</sup> Produkt byl získán jen s malým podílem nečistot a zbytkovým rozpouštědlem, které se nepodařilo odstranit ani třemi trojnásobnými extrakcemi a byl použit pro další reakci bez vyčištění. Výtěžek vypočítaný

s pomocí NMR spektra činil pouze 27 %. O tolik menší výtěžek byl nejspíš způsoben přechodem produktu s DMF do vodné fáze při extrakcích. S jistotou to však tvrdit nelze, protože při prvním provedení této reakce bylo postupováno přesně podle článku, což obnášelo jednu extrakci, po které byl produkt použit hned do další reakce. Proto nám v tomto případě není znám výtěžek a nemůžeme ho porovnat s již zmíněným 27% výtěžkem.

V následující reakci byl azid **18** ve dvou krocích přeměněn na amin ochráněný tosylovou skupinou **19** (Schéma 15). Tato reakce byla provedena za podmínek z již zmiňovaného článku, ve kterém byl použit nosyl jako chránicí skupina. Uvedený výtěžek této reakce byl 82%,<sup>35</sup> zatímco nám se produkt podařilo izolovat jen s 28% výtěžkem.

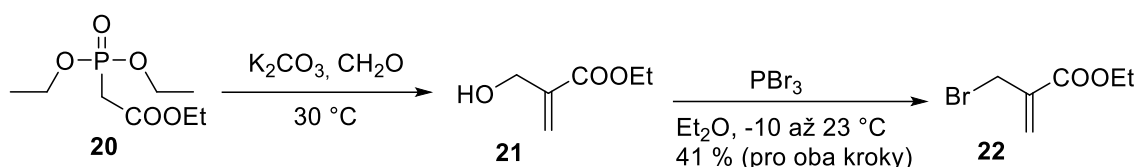
Náš výtěžek při prvním provedení těchto čtyř reakcí činil pouze 8 %. Předpokládali jsme, že to bylo zapříčiněno dekompozicí nechráněného aminu vytvořeného mezi prvním a druhým krokem 2. reakce, který byl použit až po dvou dnech. Při opakování těchto reakcí jsme sice tento meziprodukt použili hned po jeho přípravě, ale problém mohl být ve ztrátě produktu v již zmíněné trojnásobné extrakci. V obou případech syntézy aminu **19** byl výtěžek srovnatelný.

Lepšího výtěžku u čtyř reakcí znázorněných ve Schématu 15 by zřejmě bylo možné dosáhnout, kdyby se předešlo výše zmíněným chybám, izolací čistého azidu **18** před jeho použitím do další reakce a odplyněním rozpouštědel použitých při přípravě aminu.



*Schéma 15*

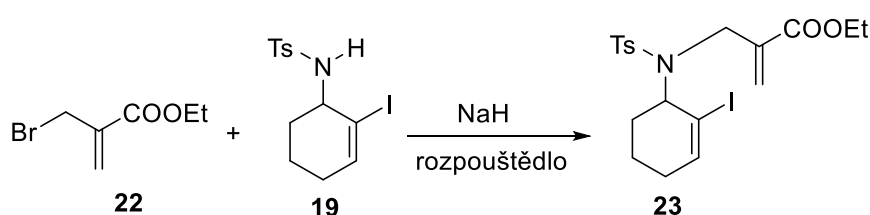
I přes takto nízký výtěžek se podařilo získat dostatek ochráněného aminu **19**, abychom mohli vyzkoušet další krok syntézy, kterým byla alkylace. Jako alkylační činidlo byl použit ethyl-2-(brommethyl)akrylát **22**. Ten byl připraven z ethyl-2-(diethoxyfosforyl)acetátu **20**, který nejprve reagoval s formaldehydem a výsledný hydroxyakrylát **21** byl bromován bromidem fosforitým prostřednictvím bimolekulární nukleofilní substituce (Schéma 16). Výsledný bromovaný akrylát **22** byl získán s výtěžkem 41 % pro oba kroky syntézy. Podmínky pro tyto reakce nalezené v literatuře<sup>36</sup> byly lehce upraveny dle zkušeností naší výzkumné skupiny s touto reakcí.



*Schéma 16*

Amin ochráněný tosylovou skupinou **19** reagoval s alkylačním činidlem **22** a hydridem sodným za podmínek uvedených v Tabulce 1. Reakce byla nejdříve vyzkoušena za pokojové teploty z důvodu potenciální nestability produktu za vyšších teplot. Vznik produktu **23** byl pozorován jen u druhé reakce, v první reakci výchozí látka nezreagovala.

*Tabulka 1*



reakce č.	rozpuštědlo	NaH (ekv.)	teplota (°C)	čas (h)	výtěžek (%)
1	bezvodý DMF	1,2	0 až 23	2	0
2	bezvodý THF	1,5	0 až 85	3,25	20

Kvůli nízké výtěžnosti reakcí směřujících ke klíčové výchozí látce **23**, byla zvolena jiná cesta její syntézy. Nový plán spočíval v převedení bromidu **22** na tosylamid **25** a jeho následná Mitsunobuova reakce s alkoholem **17**.

Za účelem tosylaminace bromovaného akrylátu **22** byly nejprve testovány reakční podmínky, které ve své práci uvedli Dong a Liu (Schéma 17), kde jako výchozí látku použili allylbromid a tosylamid **24** přidali 2 ekvivalenty.<sup>37</sup> Vzhledem k rozdílné reaktivitě těchto substrátů jsme získali zamýšlený produkt **25** jen s 5% výtěžkem. Vedlejším produktem této reakce byla sloučenina **26**, kde proběhla dvojitá substituce. Vznik tohoto produktu již popsal De Kimpe.<sup>38</sup> Při opakování této reakce za jiných popsaných podmínek s bázi DABCO a pěti ekvivalenty tosylamidu **24**, ke kterému byl rozpuštěný bromovaný akrylát **22** přidáván po kapkách,<sup>39</sup> byl produkt **25** izolován s výtěžkem 80 % (Schéma 17).

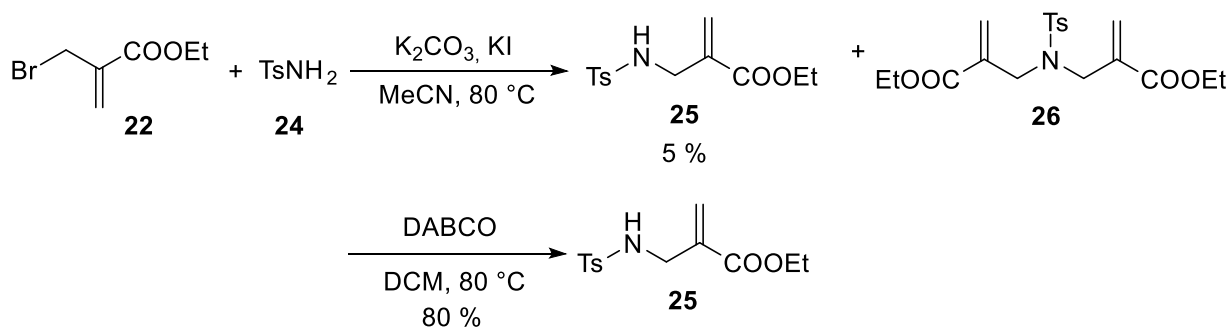


Schéma 17

Získaný produkt **25** byl Mitsunobuovou reakcí s alkoholem **17** pomocí trifenylofosfinu a sloučeniny DIAD přeměněn za použití popsaných podmínek<sup>40</sup> na látku **23** s výtěžkem 49 % (Schéma 18). Náš výtěžek je znatelně nižší oproti tomu uvedenému v článku (91 %). Důvodem mohlo být předčasné ukončení reakce způsobené obtížnou pozorovatelností konverze pomocí TLC, protože alkohol **17** má stejný retenční faktor jako sloučenina **23** a látka **25** je přidávána v nadbytku. V produktu se stále nacházel výchozí alkohol **17** a při jeho odstraňování mohlo dojít k dalším ztrátám produktu **23**.

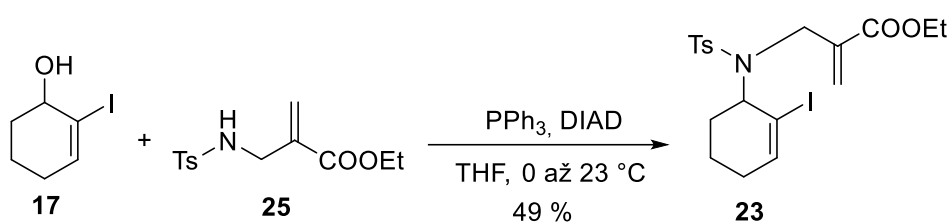
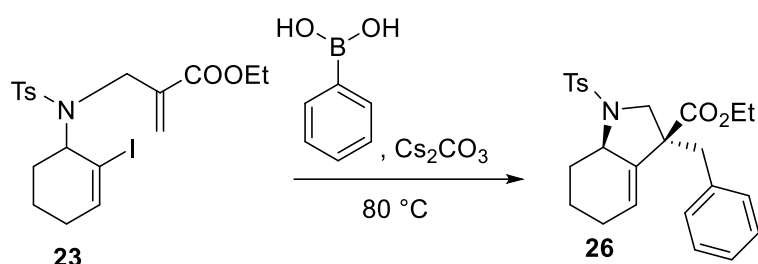


Schéma 18

### 3.2. Tandemová reakce

Pro optimalizaci tandemové reakce byly vyzkoušeny podmínky shrnuté v Tabulce 2, které vychází z práce naší výzkumné skupiny.<sup>33</sup> Zdaleka nejlepší výtěžek měla reakce číslo 1, jejíž podmínky byly již dříve zdokonalovány v našem týmu na substrátech obsahujících kyslík na místě dusíku. Tato reakce byla dále používána pro syntézu sloučeniny **26** a jí podobných **27** a **28**. Při reakci vzniká pouze jeden diastereomer produktu s relativní konfigurací uvedenou v Tabulce 2 a na Obrázku 8.

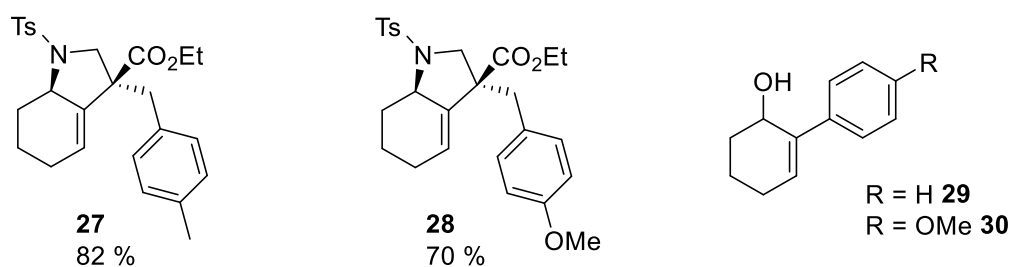
Tabulka 2



reakce č.	rozpuštědlo	katalyzátor	výtěžek
1	EtOH	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	94 %
2	toluen/voda (4/1)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	stopové množství
3	DMF/voda (4/1)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	stopové množství

Pro přípravu sloučeniny **27** byla použita *p*-tolylboronová kyselina. Tato reakce proběhla s 82% výtěžkem. Sloučenina **28** byla připravena se 70% výtěžkem s použitím *p*-methoxyfenylboronové kyseliny (Obrázek 8). Kromě zamýšleného produktu **28** byl izolován vedlejší produkt této reakce 4,4'-dimethoxybifenyl, který vznikl homocouplingem *p*-methoxyfenylboronové kyseliny. Se sloučeninou **27** nebylo pokračováno v syntéze, protože byla připravena jen v malém množství kvůli omezenému množství výchozí látky **23**, na jejíž opětovnou syntézu už nebyl čas.

Při použití výchozí látky **23**, která byla stále znečištěna alkoholem **17**, v tandemové reakci byl na spektrech pozorován vznik vedlejších produktů **29** a **30**, které byly při čištění sloupcovou chromatografií izolovány spolu s příslušným produktem. Pro přípravu sloučeniny **27** nebyla použita znečištěná výchozí látka **23**, proto nebyl pozorován příslušný vedlejší produkt.



Obrázek 8

### 3.3. Epoxidace a otevírání epoxidového kruhu za tvorby laktonů

Pro epoxidaci produktů tandemové reakce **26** a **28** byla použita kyselina *m*-chlorperoxybenzoová (Schéma 19). Epoxid **31**, vytvořený z výchozí látky s fenylovým substituentem **26**, byl izolován s výtěžkem 47 %.

Epoxid obsahující methoxyfenylovou skupinu **32** byl i po provedení sloupcové chromatografie izolován s malým podílem nečistot, a proto byl jeho vznik potvrzen pouze NMR spektroskopií. Z důvodu podobnosti substrátu **28** se substrátem **26** lze předpokládat, že se skutečně jedná o požadovaný meziprodukt, což je dále podpořeno následnou tvorbou laktonu **34**. Z NMR spektra byl vypočítán výtěžek epoxidace s methoxyfenylovou skupinou na 45 %.

Laktonizace epoxidů **31** a **32** byla provedena pomocí chloridu ciničitého v bezvodém DCM (Schéma 19). Tyto podmínky pro tvorbu laktonů byly již použity naší výzkumnou skupinou pro kyslíkaté analogy. Lakton s fenylovým substituentem **33** se nám podařilo izolovat s 91% výtěžkem a lakton s methoxyfenylovou skupinou **34** s 92% výtěžkem.

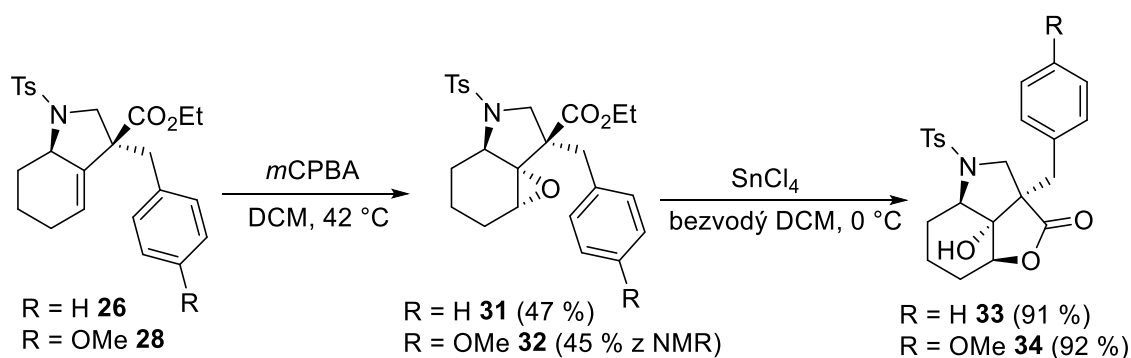


Schéma 19

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné postupy a chemikálie

Pokud není uvedeno jinak, byly při práci v laboratoři použity následující obecné postupy. Všechny potřebné komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny a použity bez dodatečného čištění. Rozpouštědla byla před použitím destilována. Bezvodý THF byl získán destilací ze sodíku a benzofenonu. Bezvodé DCM bylo použito v komerční formě.

Ke sledování průběhu reakcí byla využívána tenkovrstvá chromatografie (TLC) na hliníkových destičkách pokrytých silikagelem Merck TLC 60 F254. Detekce byla prováděna pod ultrafialovým zářením o vlnové délce 254 nm. Vizualizace na TLC destičkách byla vykonána jejich ponořením do některého z níže uvedených detekčních činidel a následným zahříváním horkovzdušnou pistolí.

#### Detekční činidla:

Fosfomolybdenové:  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4 g), kyselina sírová (10 ml), voda 200 ml

Ninhydrinové: ninhydrin (0,3 g), n-butanol (100 ml), kyselina octová (3 ml)

Manganistanové: manganistan draselný (3 g), uhličitan draselný (20 g), 5% roztok hydroxidu sodného (5 ml), destilovaná voda (300 ml)

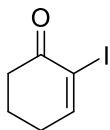
NMR spektra byla měřena na přístrojích Bruker AVANCE III HD 400 MHz a Bruker AVANCE NEO 400 MHz při pokojové teplotě. Vzorky byly rozpouštěny v deuterovaném chloroformu ( $\text{CDCl}_3$ ). Chemické posuny byly zapisovány v jednotkách ppm a referencovány u  $^1\text{H}$  spekter na  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$  ppm a u  $^{13}\text{C}$  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 vyhodnocována v programu MestReNova.

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na QTOF Compact (Bruker) metodou ESI. 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  $\text{cm}^{-1}$ .

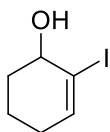
## 4.2. Příprava látek

### 2-Jodcyklohex-2-en-1-on (16)



Látka **16** byla připravena z cyklohex-2-en-1-onu **15** (3,9 ml, 40,0 mmol), který byl rozpuštěn v kombinaci rozpouštědel THF/voda (100 ml/100 ml). Následně byl přidán  $K_2CO_3$  (6,63 g, 48,0 mmol), jod (15,18 g, 59,8 mmol) a DMAP (1,00 g, 8,3 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat 3 hodiny při pokojové teplotě a poté byla reakce ukončena přidáním 30 ml nasyceného vodného roztoku  $Na_2S_2O_3$ . Výsledná směs byla po přidání solanky (100 ml) extrahována do ethyl-acetátu (3×100 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým  $Na_2SO_4$ , přefiltrována a odpařena na vakuové odparce. Výsledný produkt byl bez čištění použit do dalšího kroku.

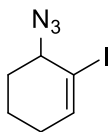
### 2-Jodcyklohex-2-en-1-ol (17)



Jodovaný keton **16** (7,99 g, 35,9 mmol) a  $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$  (29,47 g, 79,1 mmol) byly rozpuštěny v methanolu (332 ml). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C,  $NaBH_4$  (1,66 g, 43,8 mmol) byl přidán po částech a směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním vody (35 ml). Po dalších 15 minutách míchání při pokojové teplotě bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce. Byla provedena extrakce mezi vodu a ethyl-acetát, organická fáze byla sušena bezvodým  $Na_2SO_4$ , filtrována a odpařena na vakuové odparce. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (9/1, hexan/EtOAc) a získán jako nažloutlý olej s výtěžkem 61 % (5,49 g) za obě reakce. Naměřená spektrální data se shodují s dříve publikovanými hodnotami.<sup>41</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.53 – 6.46 (m, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 1H), 2.19 – 1.93 (m, 4H); 1.92 – 1.52 (m, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  141.2, 103.8, 72.2, 32.1, 29.5, 17.9.

### 6-Azido-1-jodcyklohex-1-en (18)

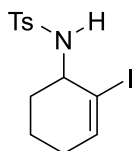


Roztok jodovaného alkoholu **17** (3,00 g, 13,4 mmol) a DCM (90 ml) byl v prvním kroku reakce ochlazen na 0 °C, poté k němu byl přidán Et<sub>3</sub>N (3,7 ml, 36,6 mmol) a CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (1,2 ml, 15,5 mmol). Reakce probíhala 2 h a 45 min za pokojové teploty a poté byla ukončena 67 ml nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl. Po přidání vody (90 ml) byl produkt extrahován do DCM (3×95 ml) a organické fáze byly spojeny. K roztoku byl přidán bezvodý Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a po jeho odfiltrování bylo odpařeno rozpouštědlo na rotační vakuové odparce. Produktem byl žlutý olej, se kterým bylo bez dalšího čištění pokračováno do druhého kroku reakce.

Získaný produkt byl rozpuštěn v DMF (90 ml) a po přidání NaN<sub>3</sub> (1,30 g, 19,9 mmol) byla reakční směs 2 hodiny míchána při 80 °C. Zchladlá směs byla naředěna ethylacetátem (90 ml) a vodou (90 ml). Byla provedena extrakce do ethyl-acetátu (2×90 ml), sušení pomocí bezvodého Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a filtrace. Produkt i po odpaření rozpouštědla obsahoval DMF, proto byl extrahován znovu, po přidání vody, do diethyletheru. Organická fáze byla vysušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na vakuové odparce. Extrakce do diethyletheru byla provedena znovu (3×100 ml), organická fáze byla vytřepána se solankou, usušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a zakoncentrována na vakuové odparce. Produktem byl žlutý olej získaný s 27% výtěžkem (0,87 g). Jeho spektrální data odpovídají datům uvedeným v literatuře.<sup>42</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.63 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 6H).

### N-(2-Jodcyklohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzensulfonamid (19)

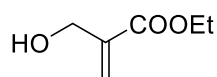


Azid **18** (2,51 g, 6,6 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (128 ml) a vodě (7 ml). Byl přidán PPh<sub>3</sub> (4,92 g, 18,8 mmol), reakční směs byla míchána přes noc a poté filtrována přes fritu pomocí vodní vývěvy. Produkt byl zakoncentrován na vakuové odparce a po přidání vody (5 ml) byla provedena extrakce do ethyl-acetátu (3×90 ml). Spojené organické fáze byly ještě vytřepány se solankou, poté sušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a filtrovány.

Po odpaření na vakuové odparce byl produkt umístěn pod argonovou atmosféru a bylo k němu přidáno DCM (38 ml), Et<sub>3</sub>N (1,7 ml, 12,2 mmol) a tosylchlorid (2,36 g, 12,4 mmol). Reakční směs byla míchána 2,5 hodiny na ledové lázni. Poté byla přidána voda (20 ml) a provedena extrakce do DCM (3×20 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a po zakoncentrování produktu na vakuové odparce byla provedena sloupcová chromatografie (9/1, hexan/EtOAc). Produktem byla žlutá krystalická látka získaná s výtěžkem 28 % (0,38 g).

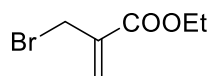
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.52 – 6.46 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.15 – 1.94 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 2H).

### Ethyl-2-(hydroxymethyl)akrylát (21)



K zakoupenému ethyl-2-(diethoxyfosforyl)acetátu **20** (22,4 ml, 100,0 mmol) byl přidán 37% vodní roztok formaldehydu (32,42 g, 400,0 mmol) a nasycený vodní roztok K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,23 g, 175,0 mmol), který byl přidáván po částech v rozpětí 30 minut. Reakce byla po 3 hodinách míchání při 30 °C ukončena přilítím nasyceného vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (35 ml). Byla provedena extrakce do ethyl-acetátu (3×13 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a filtrována. Po odpaření na vakuové odparce byl získán produkt jako bezbarvý olej, který byl bez čištění použit do další reakce.

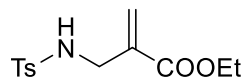
### Ethyl-2-(brommethyl)akrylát (22)



Produkt předešlé reakce **21** byl rozpuštěn v diethyletheru (30 ml) a pod argonem byl při teplotě -10 °C po kapkách přidáván PBr<sub>3</sub> (2,1 ml, 22,5 mmol). Po 3 hodinách míchání při pokojové teplotě byla reakční směs znovu ochlazená na -10 °C a přidáním vody (30 ml) byla reakce ukončena. Extrakce produktu byla provedena do hexanu (3×15 ml), organická fáze byla vytřepána s nasyceným roztokem NaCl (15 ml), usušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a přefiltrována. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a produkt byl přečištěn na sloupcové chromatografii (9/1, hexan/EtOAc). Čistý produkt **22** byl získán ve formě bezbarvé kapaliny s 41% výtěžkem (7,95 g) za obě reakce. Spektrální data se shodovala s literaturou.<sup>43</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.33 – 6.31 (m, 1H), 5.95 – 5.93 (m, 1H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.19 – 4.17 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

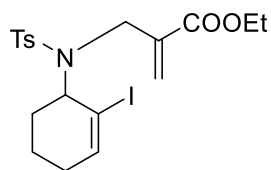
### Ethyl 2-(((4-methylfenyl)sulfonamido)methyl)akrylát (25)



Tosylamid **24** (4,43 g, 25,6 mmol) byl pod argonem rozpuštěn v DCM (51,8 ml) a následně byl přidán DABCO (0,76 g, 6,7 mmol). Látka **22** (1,00 g, 5,2 mmol) byla pod argonem rozpuštěna v DCM (10,4 ml) a tento roztok byl přikapáván k reakční směsi po dobu 2 hodin. Reakce byla ponechána míchat pod argonem přes noc při pokojové teplotě. Druhý den byla do reakční směsi přidána voda a byla třikrát provedena extrakce do DCM. Organická fáze byla vytřepána ještě s vodou a poté se solankou. Směs byla sušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (9/1 až 7/3, hexan/EtOAc). Produkt byl izolován v podobě světle žlutého oleje s výtěžkem 80 % (1,18 g). Jeho spektrální data odpovídají datům uvedeným v literatuře.<sup>44</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.14 (m, 1H), 5.77 – 5.74 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

### Ethyl 2-(((N-(2-jodcyklohex-2-en-1-yl)-4-methylfenyl)sulfonamido)methyl)akrylát (23)



Výchozí látka pro tandemovou reakci **23** byla připravena dvěma způsoby. Nejdřív bude popsána metoda syntézy s vyšším výtěžkem. Jodovaný alkohol **17** (0,71 g, 3,2 mmol) byl rozpuštěn v THF (97 ml), byl přidán  $\text{PPh}_3$  (1,08 g, 4,1 mmol) a sloučenina **25** (1,13 g, 4,0 mmol). Po rozpuštění všech přidávaných látek byl roztok ochlazen na  $0^\circ\text{C}$  a po částech byl k němu přidán DIAD (0,8 ml, 4,1 mmol). Po 2 hodinách a 45 minutách míchání při pokojové teplotě bylo z reakční směsi odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (95/5 až 4/6 hexan/EtOAc). Produkt byl stále znečištěn nezreagovaným výchozím alkoholem **17**, protože mají obě látky stejný retenční faktor. Po zjištění poměru rozpouštědel, ve kterých je možné tyto látky oddělit, byl produkt znovu

přečištěn sloupcovou chromatografií (1/2 hexan/DCM). Produktem byl žlutý olej získaný s výtěžkem 49 % (0,75 g).

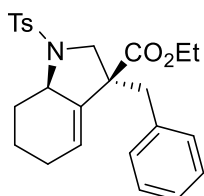
Druhý, méně efektivní způsob přípravy látky **23** je následující: Amin **19** (0,38 g, 1,0 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (10,4 ml). Dále byl přisypán 60% NaH v oleji (60 mg) a reakční směs byla ponechána míchat 40 minut pod argonem při 0 °C. Poté bylo po částech pod argonem přidáno alkylační činidlo **22** (293 mg, 1,5 mmol) a směs byla refluxována při 85°C po dobu 3 hodin a 15 minut. Reakce byla ukončena přilítím nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (15,5 ml) a byla provedena extrakce do ethyl-acetátu (3×16 ml). Spojené organické fáze byly sušeny pomocí bezvodého Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Odparek byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (9/1 hexan/EtOAc). Produktem byl hustý žlutý olej získaný s výtěžkem 20 % (98 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 6.43 – 6.41 (m, 1H), 6.09 – 6.07 (m, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.11 – 1.88 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 146.3, 143.6, 137.7, 137.6, 129.6 (2C), 128.1 (2C), 127.5, 97.0, 62.2, 61.0, 46.0, 32.5, 29.1, 21.7, 19.9, 14.3; **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>INO<sub>4</sub>S 490.0549, nalezeno 490.054; **IČ (KBr)** *v* = 2935, 1706, 1157, 1122, 1093, 1034, 663, 600, 552, 534.

### Obecný postup tandemové reakce

Výchozí látka **23** (1,0 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (1,0 ml), dále byla přidána příslušná boronová kyselina (1,5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 mmol) a Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,03 mmol). Po přidání palladiového katalyzátoru byla směs hned odplyněna třemi cykly evakuace a naplněním argonem. Poté byla míchána 4 hodiny pod argonem při 80 °C, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií (9/1 hexan/EtOAc).

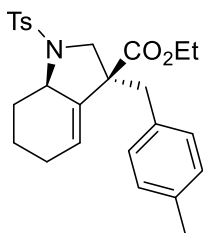
### Ethyl 3-benzyl-1-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indole-3-karboxylát (**26**)



Produkt **26** byl připraven z látky **23** (31 mg) dle obecného postupu tandemové reakce v podobě nažloutlého oleje s výtěžkem 94 % (26 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 5.87 – 5.81 (m, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 143.6, 139.3, 136.7, 134.9, 130.0 (2 C), 129.8 (2 C), 128.3 (2 C), 127.8 (2 C), 126.9, 122.9, 61.4, 59.2, 55.5, 53.4, 42.3, 29.2, 24.5, 21.7, 19.9, 14.2; **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>4</sub>S 462.1715, nalezeno 462.1707; **IČ (KBr)** ν = 2931, 1726, 1342, 1165, 1092, 1045, 702, 665, 552.

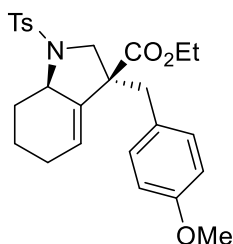
### Ethyl 3-(4-methylbenzyl)-1-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indol-3-karboxylát (27)



Sloučenina **27** byla připravena z látky **23** (26 mg) podle obecného postupu tandemové reakce s dodatečným čištěním pomocí preparativního TLC. Byla izolována s 82% výtěžkem (21 mg) jako nažloutlý olej.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.92 – 5.73 (m, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.51 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.0, 143.6, 139.3, 136.4, 134.9, 133.5, 129.9 (2C), 129.7 (2C), 129.0 (2C), 127.8 (2C), 122.8, 61.3, 59.2, 55.6, 53.3, 42.0, 29.2, 24.5, 21.7, 21.2, 20.0, 14.2; **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>4</sub>S 476.1871, nalezeno 476.1867; **IČ (KBr)**: ν = 2927, 1728, 1337, 1155, 1063, 822, 663, 625, 569, 540.

### Ethyl 3-(4-methoxybenzyl)-1-tosyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indol-3-karboxylát (28)



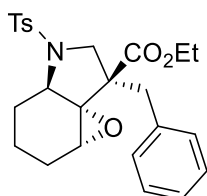
Produkt **28** byl syntetizován z látky **23** (181 mg) dle obecného postupu tandemové reakce s výtěžkem 70 % (122 mg). Produktem byl nažloutlý olej.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.73 – 6.67 (m, 2H), 5.85 – 5.81 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 158.9, 143.6, 139.3, 130.9 (2C), 129.7 (2C), 127.7 (2C), 127.1, 122.1, 114.0, 113.6 (2C), 61.3, 59.1, 55.7, 55.2, 53.2, 41.4, 29.1, 24.4, 21.6, 19.9, 14.2; **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>5</sub>S 492.1821, nalezeno 492.0972.

### Obecný postup epoxidace

Produkt získaný tandemovou reakcí (1,0 mmol) byl rozpuštěn v DCM (25 ml), poté byla přidána *m*CPBA (3,0 mmol) a reakční směs byla míchána 5 hodin při 42 °C. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15 ml) a byla provedena extrakce do ethyl-acetátu (3×25 ml). Organická fáze byla sušena pomocí bezvodého Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce a surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (7/3 až 8/2 hexan/EtOAc).

### Ethyl-7-benzyl-5-tosyloktahydrooxireno[2,3-d]indol-7-karboxylát (31)

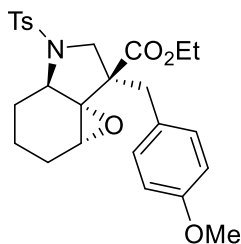


Epoxid **29** byl připraven dle obecného postupu epoxidace z látky **26** (37 mg) v podobě nažloutlého oleje s výtěžkem 47 % (18 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.32 (m,

1H), 3.12 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H) 2.96 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.74 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.75 – 1.38 (m, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 144.0, 136.1, 133.6, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.1, 67.7, 61.6, 59.8, 57.2, 54.5, 53.6, 36.6, 27.6, 24.2, 21.7, 16.0, 14.2; HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5\text{S}$  478.1664, nalezeno 478.1652; IČ (KBr):  $\nu = 2931, 1726, 1346, 1213, 1165, 1092, 1043, 733, 704, 663, 552$ .

### Ethyl-7-(4-methoxybenzyl)-5-tosyloktahydrooxireno[2,3-d]indol-7-karboxylát (32)

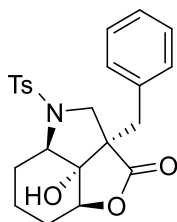


Epoxid **30** byl syntetizován z látky **28** (120 mg) podle obecného postupu epoxidace. Produktem byl nažloutlý olej získaný s výtěžkem 45 % (počítáno z NMR, 59 mg).

### Obecný postup laktonizace

Epoxid (1,0 mmol) byl pod argonem rozpuštěn v bezvodém DCM (27 ml) a po ochlazení na 0 °C byl přidán  $\text{SnCl}_4$  (34 mg). V těchto podmínkách byla reakční směs míchána 15 minut a poté 30 minut při pokojové teplotě. Reakce byla ukončena pomalým přilitím nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) a produkt byl extrahován třikrát do DCM. Organická fáze byla sušena pomocí bezvodého  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (7/3 až 8/2 hexan/EtOAc).

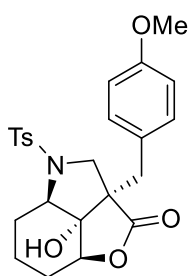
### 2a-Benzyl-2a<sup>1</sup>-hydroxy-4-tosyloktahydrofuro[4,3,2-cd]indol-2(2aH)-on (33)



Lakton **33** byl připraven z epoxidu **31** (20 mg) dle obecného postupu laktonizace s výtěžkem 91 % (17 mg) v podobě bílé pevné látky.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 5H), 4.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.54 – 2.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.82 (bs, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 3H), 1.37 – 1.26 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.6, 144.6, 135.2, 132.3, 130.1 (2C), 130.0 (2C), 129.2 (2C), 128.2 (2C), 127.8, 81.4, 80.8, 66.3, 57.6, 56.9, 35.0, 24.8, 24.3, 21.8, 13.0; **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>5</sub>S 450.1351, nalezeno 450.1333; **IČ (KBr)**: ν = 3340, 2925, 1739, 1346, 1163, 1078, 1001, 727, 700, 663, 580, 548; **Bod tání** (rekrytalizováno z DCM): 179,9 °C.

**2a<sup>1</sup>-Hydroxy-2a-(4-methoxybenzyl)-4-tosyloktahydrofuro[4,3,2-cd]indol-2(2aH)-on (34)**

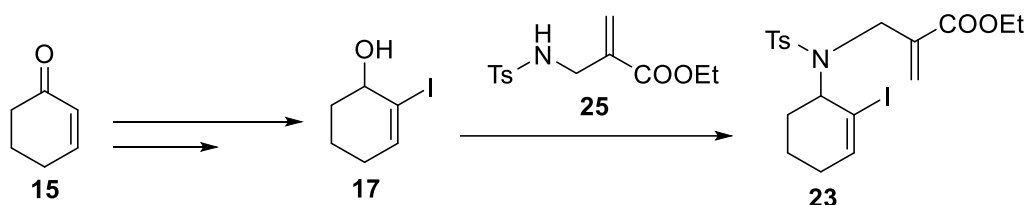


Produkt **34** byl syntetizován z látky **32** (30 mg) podle obecného postupu laktonizace. Jeho výtěžek činil 92 % (26 mg) a byl získán jako nažloutlý olej.

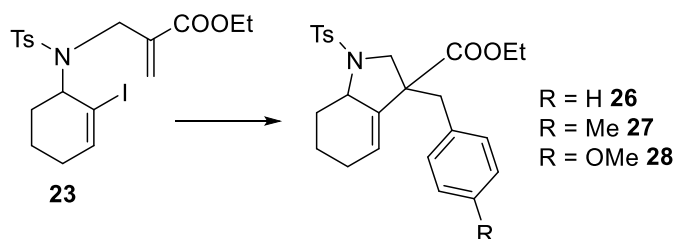
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.59 – 1.45 (m, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.8, 159.1, 144.6, 132.3, 131.1 (2C), 130.0 (2C), 128.2 (2C), 126.9, 114.6 (2C), 81.4, 80.8, 66.3, 57.5, 56.9, 55.4, 34.2, 24.8, 24.3, 21.8, 13.1; **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>6</sub>S 480.1457, nalezeno 480.1453; **IČ (KBr)**: ν = 3342, 2927, 1739, 1342, 1159, 1074, 812, 723, 661, 575, 548.

## 5. Závěr

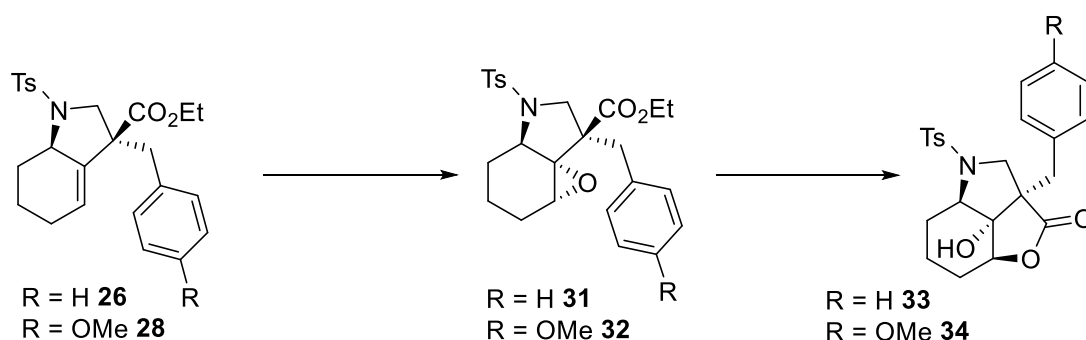
V rámci této bakalářské práce se nám podařilo připravit výchozí látku pro tandemovou reakci **23** dvěma způsoby. Nejprve byla její syntéza realizována přes azid **18**, ale vzhledem k nízkým výtěžkům tohoto postupu byl následně vyzkoušen jiný způsob syntézy. Ten byl založen na Mitsunobuově reakci alkoholu **17** s látkou **25** a poskytoval dobrý výtěžek (49 %).



Byly nalezeny optimální reakční podmínky pro tandemovou reakci a s použitím palladiového katalyzátoru byly z výchozí látky **23** vytvořeny produkty s různými substituenty na aromatickém jádře **26**, **27** a **28** s výtěžky 70 až 94 %. S produktem tandemové reakce **27** nebylo pokračováno v syntéze, protože byla připravena v malém množství kvůli omezenému množství výchozí látky **23**, na jejíž opětovnou syntézu už nebyl čas.



Ze substrátů **26** a **28** byly pomocí *m*CPBA vytvořeny epoxidy **31** a **32** s výtěžky 47 % a 45 %, které byly následně úspěšně přeměněny na laktony **33** a **34**, čímž se nám podařilo dosáhnout všech cílů této bakalářské práce. Tyto výsledné produkty se nám podařilo izolovat s výtěžky 91 a 92 %.



## **6. Poděkování**

Na závěr bych ráda poděkovala své školitelce PharmDr. Elišce Matoušové, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce a za poskytování cenných rad během mého působení v její výzkumné skupině. Mé velké díky patří i MSc Anassovi Ziari za jeho trpělivost a ochotnou pomoc při mé práci v laboratoři. Dále chci poděkovat všem členům výzkumného týmu za vytvoření příjemné atmosféry. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat mé rodině a nejbližším za jejich podporu.

## 7. Literatura

- (1) Maries, R. J.; Pazos-Sanou, L.; Compadre, C. M.; Pezzuto, J. M.; Bloszyk, E.; Arnason, J. T. Sesquiterpene Lactones Revisited. In *Phytochemistry of Medicinal Plants*; Arnason, J. T., Mata, R., Romeo, J. T., Eds.; Springer US: Boston, MA, 1995; pp 333–356. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2_13).
- (2) Meshnick, S. R. Artemisinin: Mechanisms of Action, Resistance and Toxicity. *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32* (13), 1655–1660. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(02\)00194-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(02)00194-7).
- (3) Artesunate Combinations for Treatment of Malaria: Meta-Analysis. *The Lancet* **2004**, *363* (9402), 9–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15162-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15162-8).
- (4) Ikram, N. K. B. K.; Simonsen, H. T. A Review of Biotechnological Artemisinin Production in Plants. *Front. Plant Sci.* **2017**, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01966>.
- (5) Amorim, M. H. R.; Gil da Costa, R. M.; Lopes, C.; Bastos, M. M. S. M. Sesquiterpene Lactones: Adverse Health Effects and Toxicity Mechanisms. *Crit. Rev. Toxicol.* **2013**, *43* (7), 559–579. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.813905>.
- (6) Clark, R. L. Embryotoxicity of the Artemisinin Antimalarials and Potential Consequences for Use in Women in the First Trimester. *Reprod. Toxicol.* **2009**, *28* (3), 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.05.002>.
- (7) de Kraker, J. W.; Franssen, M. C.; Dalm, M. C.; de Groot, A.; Bouwmeester, H. J. Biosynthesis of Germacrene A Carboxylic Acid in Chicory Roots. Demonstration of a Cytochrome P450 (+)-Germacrene a Hydroxylase and NADP<sup>+</sup>-Dependent Sesquiterpenoid Dehydrogenase(s) Involved in Sesquiterpene Lactone Biosynthesis. *Plant Physiol.* **2001**, *125* (4), 1930–1940. <https://doi.org/10.1104/pp.125.4.1930>.
- (8) Zhang, S.; Won, Y.-K.; Ong, C.-N.; Shen, H.-M. Anti-Cancer Potential of Sesquiterpene Lactones: Bioactivity and Molecular Mechanisms. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2005**, *5* (3), 239–249. <https://doi.org/10.2174/1568011053765976>.
- (9) Kim, D. Y.; Choi, B. Y. Costunolide—A Bioactive Sesquiterpene Lactone with Diverse Therapeutic Potential. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (12), 2926. <https://doi.org/10.3390/ijms20122926>.
- (10) Li, L.; Ouyang, H.; Wu, J.; Yang, C.; Wu, L.; Yuan, X.; Hu, H.; Wang, Z. Rapid-Release and User-Friendly Costunolide/Dehydrocostuslactone Hydrophilic Nanofibers: Therapeutic Effects on Acute Gastric Ulcers. *Int. J. Pharm.* **2025**, *670*, 125194. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125194>.

- (11) Wang, R.; Zhao, Y.; Zhou, L.; Lin, F.; Wan, M.; Gan, A.; Wu, B.; Yan, T.; Jia, Y. Costunolide Ameliorates MNNG-Induced Chronic Atrophic Gastritis through Inhibiting Oxidative Stress and DNA Damage via Activation of Nrf2. *Phytomedicine* **2024**, *130*, 155581. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155581>.
- (12) Lu, C.; Li, X.; Du, W.; Zhang, X.; Li, Y.; Hu, C.; Mao, Z.; Zhang, Y.; Wang, R. Exploration of Costunolide Derivatives as Potential Anti-Inflammatory Agents for Topical Treatment of Atopic Dermatitis by Inhibiting MAPK/NF- $\kappa$ B Pathways. *Bioorganic Chem.* **2024**, *143*, 107054. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.107054>.
- (13) Xue, X.; Zhang, P.; Cao, Y.; Liu, Y.; Yang, B.; Wang, Y.; Dong, Q. Costunolide Nanosuspension Loaded in Dissolvable Microneedle Arrays for Atopic Dermatitis Treatment. *Int. J. Pharm.* **2025**, *675*, 125566. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125566>.
- (14) Hussain, N.; Hameed, A.; Ahmad, M. S.; Mujeeb-ur-Rehman; Yousuf, S.; Ali, Z.; Rahman, M. H.; Choudhary, M. I. New Iridoids from *Lyonia Ovalifolia* and Their Anti-Hyperglycemic Effects in Mice Pancreatic Islets. *Fitoterapia* **2018**, *131*, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.08.016>.
- (15) Jensen, S. R.; Kirk, O.; Nielsen, B. J.; Norrestam, R. 9-Hydroxy Substituted Iridoids from *Gelsemium Sempervirens*. *Phytochemistry* **1987**, *26* (6), 1725–1731. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82277-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82277-3).
- (16) Wu, H.-R.; He, X.-F.; Jin, X.-J.; Pan, H.; Shi, Z.-N.; Xu, D.-D.; Yao, X.-J.; Zhu, Y. New Nor-Ursane Type Triterpenoids from *Gelsemium Elegans*. *Fitoterapia* **2015**, *106*, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.09.002>.
- (17) Hanh, T. T. H.; Huong, P. T. M.; Cham, P. T.; Anh, D. H.; Quang, T. H.; Cuong, N. X.; Oh, H.; Lee, D.-S.; Nam, N. H.; Minh, C. V. Iridoids from the Aerial Parts of *Adenosma Caeruleum* with Their Nitric Oxide Inhibitory Effects. *J. Mol. Struct.* **2024**, *1299*, 137149. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137149>.
- (18) Kitagawa, I.; Fukuda, Y.; Taniyama, T.; Yoshikawa, M. Absolute Stereostructures of Rehmaglutins a, B, and D Three New Iridoids Isolated from Chinese Rehmanniae Radix. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, *34* (3), 1399–1402. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.1399>.
- (19) Ghosh, A. K.; R. Nyalapatla, P.; Kovala, S.; Rao, K. V.; Brindisi, M.; Osswald, H. L.; Amano, M.; Aoki, M.; Agniswamy, J.; Wang, Y.-F.; Weber, I. T.; Mitsuya, H. Design and Synthesis of Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors Containing Tricyclic Fused Ring Systems as Novel P2 Ligands: Structure–Activity Studies, Biological and X-Ray Structural Analysis. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (10), 4561–4577. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00298>.

- (20) Moschona, F.; Savvopoulou, I.; Tsitopoulou, M.; Tataraki, D.; Rassias, G. Epoxide Syntheses and Ring-Opening Reactions in Drug Development. *Catalysts* **2020**, *10* (10), 1117. <https://doi.org/10.3390/catal10101117>.
- (21) Cogliano, T.; Turco, R.; Di Serio, M.; Salmi, T.; Tesser, R.; Russo, V. Epoxidation of Vegetable Oils via the Prilezhaev Reaction Method: A Review of the Transition from Batch to Continuous Processes. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2024**, *63* (26), 11231–11262. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.3c04211>.
- (22) Fujiwara, M.; Hitomi, K.; Baba, A.; Matsuda, H. The Synthesis of Oxiranes and Oxetanes from 1,2- or 1,3-Halohydrins Using Organoantimony(V) Alkoxide. *Synthesis* **2002**, *1990*, 106–109. <https://doi.org/10.1055/s-1990-26800>.
- (23) Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Darzens Reaction. *Tetrahedron* **1999**, *55* (20), 6375–6386. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00213-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00213-6).
- (24) Deshpande, N.; Parulkar, A.; Joshi, R.; Diep, B.; Kulkarni, A.; Brunelli, N. A. Epoxide Ring Opening with Alcohols Using Heterogeneous Lewis Acid Catalysts: Regioselectivity and Mechanism. *J. Catal.* **2019**, *370*, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2018.11.038>.
- (25) Hansen, T.; Vermeeren, P.; Haim, A.; van Dorp, M. J. H.; Codée, J. D. C.; Bickelhaupt, F. M.; Hamlin, T. A. Regioselectivity of Epoxide Ring-Openings via SN2 Reactions Under Basic and Acidic Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (25), 3822–3828. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000590>.
- (26) Hansen, T.; Vermeeren, P.; Yoshisada, R.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Hamlin, T. A. How Lewis Acids Catalyze Ring-Openings of Cyclohexene Oxide. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (4), 3565–3573. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02955>.
- (27) Ager, D. J.; Anderson, K.; Oblinger, E.; Shi, Y.; VanderRoest, J. An Epoxidation Approach to a Chiral Lactone: Application of the Shi Epoxidation. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 44–51. <https://doi.org/10.1021/op060140e>.
- (28) Eipert, M.; Maichle-Mössmer, C.; Maier, M. E. Use of Epoxidation and Epoxide Opening Reactions for the Synthesis of Highly Functionalized 1-Oxaspiro[4.5]Decan-2-Ones and Related Compounds. *Tetrahedron* **2003**, *59* (40), 7949–7960. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.08.010>.
- (29) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Tsai, M.; Dynak, J. Functionalized Alanes for the Conversion of Epoxides to Trans-Fused  $\gamma$ -Lactones. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (9), 1669–1671. <https://doi.org/10.1021/jo00871a052>.

- (31) Danishefsky, S.; Tsai, M.-Y.; Kitahara, T. Specific Directing Effects in the Opening of Vicinal Hydroxy Epoxides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (2), 394–396. <https://doi.org/10.1021/jo00422a066>.
- (32) Taylor, S. K. Reactions of Epoxides with Ester, Ketone and Amide Enolates. *Tetrahedron* **2000**, *56* (9), 1149–1163. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)01074-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)01074-1).
- (33) 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>.
- (34) 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>.
- (35) Gao, N. (Yuqian); Banwell, M. G.; Willis, A. C. Biomimetic Total Synthesis of the Pentacyclic Amaryllidaceae Alkaloid Derivative Gracilamine. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 162–165. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03465>.
- (36) O’Leary, B. M.; Szabo, T.; Svenstrup, N.; Schalley, C. A.; Lützen, A.; Schäfer, M.; Rebek, J. “Flexiball” Toolkit: A Modular Approach to Self-Assembling Capsules. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (47), 11519–11533. <https://doi.org/10.1021/ja011651d>.
- (37) Yan, F.; Liang, H.; Song, J.; Cui, J.; Liu, Q.; Liu, S.; Wang, P.; Dong, Y.; Liu, H. Palladium-Catalyzed Cyclization-Heck Reaction of Allenamides: An Approach to 3-Methylene-5-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropyridine Derivatives. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 86–89. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03364>.
- (38) Mangelinckx, S.; Žukauskaitė, A.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis of Alkyl 2-(Bromomethyl)Aziridine-2-Carboxylates and Alkyl 3-Bromoazetidine-3-Carboxylates as Amino Acid Building Blocks. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (48), 6896–6900. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.09.119>.
- (39) Xuan, J.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. Construction of Polycyclic  $\gamma$ -Lactams and Related Heterocycles via Electron Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6372–6375. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03267>.
- (40) Chau, C.-M.; Liu, K.-M. Diels–Alder Reactions of Three Fused Nitrogen-Containing Bicyclic Enones: An Efficient Method toward Novel Nitrogen-Containing Angular Tricyclic Skeletons. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (17), 3127–3134. <https://doi.org/10.1039/B806773M>.

- (41) Chinta, B. S.; Siraswar, A.; Baire, B. The Dehydro Diels-Alder (DDA) Reaction Based Approach to Isofuranonaphthalenone, Nodulones A-C and Xestolactone A. *Tetrahedron* **2017**, *73* (29), 4178–4185. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.11.015>.
- (42) Liu, E.-C.; Topczewski, J. J. Enantioselective Copper Catalyzed Alkyne–Azide Cycloaddition by Dynamic Kinetic Resolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (13), 5135–5138. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01091>.
- (43) Hermet, J.-P. R.; Viterisi, A.; Wright, J. M.; McGrath, M. J.; O’Brien, P.; Whitwood, A. C.; Gilday, J. Stereocontrolled Synthesis and Alkylation of Cyclic  $\beta$ -Amino Esters: Asymmetric Synthesis of a (–)-Sparteine Surrogate. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (22), 3614–3622. <https://doi.org/10.1039/B712503H>.
- (44) Kallitsakis, M. G.; Gioftsidou, D. K.; Tzani, M. A.; Angaridis, P. A.; Terzidis, M. A.; Lykakis, I. N. Selective C–H Allylic Oxygenation of Cycloalkenes and Terpenoids Photosensitized by [Cu(Xantphos)(Neoc)]BF<sub>4</sub>. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (19), 13503–13513. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01591>.