

SYNTETICKÉ PŘÍSTUPY KE SCHIZOZYGINU

Dizertační práce

předkládaná katedře organické a jaderné chemie Přírodovědecké Fakulty
Univerzity Karlovy v Praze

vypracovaná ve Výzkumném ústavu pro farmacii
a biochemii a v ZENTIVA a.s.
v Praze

za účelem kandidatury
na akademický titul PhD.

Autor: Mgr. Tomáš Pilarčík
Školitel: Doc. Ing. Josef Hájíček, CSc.

Praha 2006

© 2006 Tomáš Pilarčík

Všechna práva vyhrazena

Prohlášení

Tato dizertační práce byla vypracována ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii v Praze, později v ZENTIVA a.s., ve spolupráci s katedrou organické a jaderné chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze v letech 1999-2006 pod odborným vedením Doc. Ing. Josefa Hájíčka CSc. Tímto prohlašuji, že všechny výsledky publikované v této práci jsou výsledkem výhradně mé práce a řádně cituji všechna převzatá data a skutečnosti.

V Praze dne 20. 6. 2006

Mgr. Tomáš Pilarčík

Poděkování

Za uvedení do fascinujícího světa chemie alkaloidů, za trpělivé vedení a inspiraci chci poděkovat v první řadě svému školiteli, příteli a učiteli, Josefu Hájíčkovi. Dále chci vřele poděkovat kolegům z týmu za podnětné diskuze a podporu v laboratoři a to jak lidskou, tak odbornou. Kolegům z analytického oddělení děkuji za naměřené analýzy a jejich čas strávený diskuzí nad výsledky. Děkuji Ivě za toleranci, schovívavost a podporu. Děkuji rodině a přátelům za podporu v mém konání. V neposlední řadě děkuji farmaceutické společnosti Zentiva, v jejichž laboratořích mi bylo umožněno pracovat na dizertaci. Děkuji Else za podnětné procházky.

Obsah

Prohlášení	iii
Poděkování	iv
Obsah	v
Seznam obrázků	xii
Seznam schémat	xiv
Seznam tabulek	xvii
Seznam zkratk	xviii

Kapitola 1

Úvod

1.1 Alkaloidy, definice pojmu	1
1.2 Indolové alkaloidy	3
1.3 Monoterpenoidní indolové alkaloidy.....	4

Kapitola 2

Cíl práce

2.1 Cíle dizertační práce.....	6
2.2 Retrosyntetická úvaha.....	6

Kapitola 3

Teoretická část

3.1	Biosyntéza monoterpenoidních indolových alkaloidů.....	9
3.1.1	Role tryptaminu v biosyntéze monoterpenoidních indolových alkaloidů.....	9
3.1.2	Původ non-tryptaminové části monoterpenoidních indolových alkaloidů.....	10
3.1.3	Rané stádium biosyntézy monoterpenoidních indolových alkaloidů	15
3.1.4	Biosyntéza post-sekodinových indolových alkaloidů.....	17
3.2	Přehled monoterpenoidních indolových alkaloidů.....	26
3.2.1	Striktosidiny.....	26
3.2.2	Korynany, Johimbany, Heterojohimbany.....	26
3.2.3	Akuammiliny, Sarpaginy, Ajmaliny, Gelseminy.....	29
3.2.4	Alkaloidy odvozené od kamptotecinu.....	30
3.2.5	Chinoliny.....	31
3.2.6	Pyridokarbazoly, Uleiny a Appariciny.....	31
3.2.7	Aspidospermatany, Strychnany a Kondylokarpany.....	33
3.2.8	Sekodiny.....	34
3.2.9	Aspidospermany.....	35
3.2.10	Ibogany.....	38
3.2.11	Cleavaminy a Pandoliny.....	39
3.2.12	Eburnany.....	40
3.2.13	Bisindoly.....	41
3.3	Vybrané relevantní syntetické postupy.....	43
3.3.1	Stereospecifická totální syntéza (+)-18-methylvinkadiforminu.....	43
3.3.2	Stereospecifická totální syntéza strempeliopinu.....	44
3.3.3	Biomimetická totální syntéza kataranthinu a tabersoninu.....	48
3.3.4	Totální syntéza (±)-isoschizogaminu.....	52
3.3.5	Stereoselektivní totální syntéza (±)-tabersoninu via aminosilyloxydiény.....	55
3.4	Závěr teoretické části.....	58

Kapitola 4

Experimentální část

4.1	Obecné poznámky k experimentální části.....	59
4.2	Methylester kyseliny 3-chlor-2-oxopropanové.....	60
4.3	Methylester 1-(chlormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> - β -karbolin-1-karboxylové kyseliny.....	60
4.4	Methylester 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5- <i>b</i>]indol-5-karboxylové kyseliny.....	61
4.5	Methylester 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5- <i>b</i>]indol-5-karboxylové kyseliny.....	62
4.6	Diethylester allylmalonové kyseliny.....	63
4.7	Allylmalonová kyselina.....	64
4.8	2-[(Dimethylamino)methylen]pent-4-enal.....	65
4.9	2-(Chlormethylen)pent-4-enal.....	66
4.10	4-(Chlormethylen)hepta-1,6-dien-3-ol.....	67
4.11	4-(Chlormethylen)hepta-1,6-dien-3-on.....	68
4.12	Methylester (\pm)-21-methylen-6-oxo-2,3-didehydroaspidospermidin-3-karboxylové kyseliny.....	69
4.13	Methylester (\pm)-13a-allyl-1-oxo-2,3,5,6,6a,11,12,13,13a,13b-dekahydro-1 <i>H</i> -cyklopenta[<i>ij</i>]indolo [2,3- <i>a</i>]chinolizin-12-karboxylové kyseliny.....	72
4.14	(\pm)-18-Methylen-15-oxo-1,2-dehydroaspidospermidin.....	73

4.15	(±)-13a-Allyl-2,3,5,6,6a,11,12,13,13a,13b-dekahydro-1 <i>H</i> -cyklopenta[<i>ij</i>]indolo[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-1-on.....	74
4.16	(±)-13a-Allyl-1-oxo-2,3,6,6a,12,13,13a,13b-oktahydro-1 <i>H</i> -cyklopenta[<i>ij</i>]indolo[2,3- <i>a</i>]- chinolizin-11(5 <i>H</i>)-karbaldehyd.....	75
4.17	(±)-2,7,14,15-Tetrahydro-2,21-cykloeburnamenin-14,17-dion.....	76
4.18	(±)-17β-Hydroxy-2,7,14,15-tetrahydro-2,21-cykloeburnamenin-14-on.....	77
4.19	(±)-17,18-Didehydro-2,7,14,15-tetrahydro-2,21-cykloeburnamenin-14-on.....	78
4.20	5-(2-Nitrovinyloxy)-1,3-benzodioxol.....	78
4.21	5-Nitro-6-(2-nitrovinyloxy)-1,3-benzodioxol.....	79
4.22	5 <i>H</i> -[1,3]Dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol.....	80
4.23	5 <i>H</i> -[1,3]Dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol-7-yl(oxo)acetylchlorid.....	81
4.24	2-(5 <i>H</i> -[1,3]Dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol-7-yl)-2-oxoacetamid.....	81
4.25	2-(5 <i>H</i> -[1,3]Dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol-7-yl)ethanamin.....	82
4.26	Methylester 6-(chlormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-6-karboxylové kyseliny.....	83
4.27	Methylester 5,8,9,10-tetrahydroazepino-[4,5- <i>b</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol-6-karboxylové kyseliny.....	84
4.28	Methylester 5,6,7,8,9,10-hexahydroazepino-[4,5- <i>b</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol-6-karboxylové kyseliny.....	84

4.29	Methylester 2-{7-[2-(5-allyl-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)ethyl]-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]indol-6-yl}akrylové kyseliny.....	85
4.30	Methylester (±)-3 <i>a</i> -allyl-3-oxo-2,3,3 <i>a</i> ,4,6,12,13,14 <i>a</i> -oktahydro-1 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]indolizino[1,8- <i>fg</i>]karbazol-5-karboxylové kyseliny.....	86
4.31	Methylester (±)-14 <i>a</i> -allyl-1-oxo-2,3,5,6,6 <i>a</i> ,12,13,14,14 <i>a</i> ,14 <i>b</i> -dekahydro-1 <i>H</i> -cyklopenta[<i>ij</i>][1,3]dioxolo[5,6]indol[2,3- <i>a</i>]chinolizin-13-karboxylové kyseliny.....	88
4.32	(±)-3 <i>a</i> -Allyl-3-oxo-2,3,3 <i>a</i> ,4,6,12,13,14 <i>a</i> -oktahydro-1 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]indolizino- [1,8- <i>fg</i>]karbazol-5-karboxylová kyselina.....	89
4.33	(±)-3 <i>a</i> -Allyl-1,2,3 <i>a</i> ,4,5,12,13,14 <i>a</i> -oktahydro-3 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]indolizino [1,8- <i>fg</i>]karbazol-3-on.....	89
4.34	(±)-14 <i>a</i> -Allyl-2,3,5,6,6 <i>a</i> ,12,13,14,14 <i>a</i> ,14 <i>b</i> -dekahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>ij</i>][1,3]dioxolo- [5,6]indol[2,3- <i>a</i>]chinolizin-1-on.....	90
4.35	(±)-14 <i>a</i> -Allyl-1-oxo-2,3,6,6 <i>a</i> ,13,14,14 <i>a</i> ,14 <i>b</i> -oktahydro-1 <i>H</i> -cyklopenta[<i>ij</i>][1,3] dioxolo[5,6]indol[2,3- <i>a</i>]chinolizin-12(5 <i>H</i>)-karbaldehyd.....	91
4.36	(±)-3 <i>a</i> -Allyl-1,2,3 <i>a</i> ,4,5,12,13,14 <i>a</i> -oktahydro-3 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]indolizino [1,8- <i>fg</i>]karbazol-3-on (oxidativní přesmyk za podmínek nosylace).....	92
4.37	(±)-1,2,5,6,7,8,15,16-Oktahydro-2 <i>aH</i> ,4 <i>H</i> [1,3]dioxolo[4,5 <i>b</i>]pyrano[2',3':7,8]indolizino [1,8- <i>fg</i>] karbazol-2 <i>a</i> ,5-diol.....	93
4.38	(±)-3 <i>a</i> -Allyl-1,2,3 <i>a</i> ,4,5,12,13,14 <i>a</i> -oktahydro-3 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]indolizino [1,8- <i>fg</i>]karbazol-3-on (oxidativní přesmyk s AD-mixem- α).....	94
4.39	(±)2,4 <i>a</i> -Dihydroxy-2,3,5,6,9,9 <i>a</i> ,16,17-oktahydro-1 <i>H</i> ,4 <i>aH</i> -cyclopenta[<i>ij</i>][1,3]dioxolo [5,6]indolo[2,3- <i>a</i>]pyrano[2,3- <i>h</i>]chinolizin-15(8 <i>H</i>)-karbaldehyd.....	95

Kapitola 5

Výsledky a diskuze

5.1	5.1 Příprava (\pm)-18-Methylen-15-oxovinkadiforminu (17).....	97
	5.1.1 Optimalizace přípravy indolazepinu 22.....	97
	5.1.2 Optimalizace přípravy dienonu 24.....	100
	5.1.3 Multigramová syntéza 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (17).....	103
5.2	Reduktivní přesmyky aspidospermanů.....	105
	5.2.1 Reduktivní přesmyk vinkadiforminu 17.....	105
	5.2.2 Demethoxykarbonylace vinkadiforminu 17.....	106
	5.2.3 Reduktivní přesmyk indoleninu 18.....	107
5.3	Uzavření laktamového kruhu.....	108
5.4	Redukce 15-oxostrempepiopinu (19).....	114
5.5	Dehydratace 15α-hydroxystrempepiopinu (206).....	118
5.6	Příprava 5,6-methylenedioxytryptaminu (207).....	119
5.7	Příprava 5,6-methylenedioxyazepinoindolu 27.....	122
5.8	Příprava vinkadiforminu 31.....	123
5.9	Reduktivní přesmyky aspidospermanů 30 a 31.....	124
	5.9.1 Reduktivní přesmyk vinkadiforminu 31.....	124
	5.9.2 Dekarbomethoxylace 31 a reduktivní přesmyk indoleninu 30.....	125
5.10	Chránící reakce na N-1 dusíku vallesamidinu 29.....	127
5.11	Oxidativní štěpení látky 219.....	128
	5.11.1 Ozonolýza.....	129

5.11.2 Organokovová ozonolýza.....	131
5.11.3 Jemné oxidativní štěpení allylové skupiny.....	134
5.11.4 Další metody oxidativního štěpení katalyzované OsO ₄	135
5.11.5 Asymetrická dihydroxylace.....	137
5.11.6 Metody oxidativního štěpení katalyzované sloučeninami ruthenia.....	137
5.11.7 Aminem akcelerovaná dihydroxylace stechiometrickým množstvím OsO ₄ ..	141
5.12 Oxidativní přesmyk vallesamidinu 29 na indolenin 30.....	150

Kapitola 6

Závěry a návrhy řešení.....	155
------------------------------------	------------

Kapitola 7

Literatura.....	157
------------------------	------------

Přílohy

O autorovi.....	166
Prezentace a publikace.....	168

Seznam obrázků

Kapitola 1

obr. 1.1.1	Kolchicin, Thiamin.....	2
obr. 1.2.1	Indol, Isoindol, Tryptofan, Tryptamin.....	3

Kapitola 3

obr. 3.1.2.1	Prefenová a šikimová kyselina.....	11
obr. 3.1.2.2	Verbenalin, Aucubin, Asperulosid.....	11
obr. 3.1.4.1	Diethylaminobutadien 58.....	20
obr. 3.1.4.2	<i>N</i> -methyl-1,2-dihydropyridin 50.....	20
obr. 3.2.1.1	Turbinatin.....	26
obr. 3.2.2.1	Korynan, Geissoschizin, Korynantein.....	27
obr. 3.2.2.2	Angustin.....	27
obr. 3.2.2.3	Johimbanový skelet.....	27
obr. 3.2.2.4	Reserpin, Alstonilin.....	28
obr. 3.2.2.5	Oxajohimbanový skelet, Ajmalicin.....	28
obr. 3.2.2.6	Korynoxanový a Formosanový skelet.....	28
obr. 3.2.3.1	Akuammilan, Makrolin.....	29
obr. 3.2.3.2	Akuammidin, Sarpaganový skelet.....	29
obr. 3.2.3.3	Ajmalanový skelet, Ajmalin.....	30
obr. 3.2.4.1	Kamptotecin, Rubescin.....	31
obr. 3.2.5.1	Chinin, Cinchonamin.....	31
obr. 3.2.6.1	Ellipticin, Olivacin.....	32
obr. 3.2.7.1	Kuran, Strychnidin.....	33
obr. 3.2.9.1	Aspidospermidin.....	35
obr. 3.2.9.2	Vinkadiformin, Tabersonin.....	36
obr. 3.2.9.3	Aspidospermin, (-)-Aspidospermidin.....	36
obr. 3.2.9.4	Venalstonin, Vindolinin.....	37
obr. 3.2.9.5	Kopsin.....	37

obr. 3.2.9.6	Vinkadin, Quebrachamin.....	38
obr. 3.2.11.1	Isodehydrosekodin, Pandolin, Cleavamin.....	39
obr. 3.2.12.1	Eburnany.....	40
obr. 3.2.12.2	Schizozygany, Isoschizozygany.....	41
obr. 3.2.13.1	Vinblastin, Vinkristin.....	42

Kapitola 5

obr. 5.2.3.1	Vedlejší produkty reduktivního přesmyku indoleninu 18.....	108
obr. 5.3.1	Významné NOE interakce 15-oxostrempeliopinu	111
obr. 5.4.1	Významné NOE interakce 15-hydroxystrempeliopinu	116
obr. 5.5.1	Orientace hydroxylové skupiny hydroxystrempeliopinu.....	119
obr. 5.11.2.1	Předpokládané produkty štěpení látky 219.....	133
obr. 5.11.4.2	Hemiacetal indoleninu 233.....	136
obr. 5.11.7.1	¹H-NMR spektrum hemiacetalů 221a a 221b.....	142
obr. 5.11.7.2	FT-IR spektrum látky 219 a hemiacetalu 221a.....	143
obr. 5.11.7.3	Hemiacetaly 221a a 221b.....	144
obr. 5.11.7.4	Významné NOE interakce hemiacetalu 221a.....	145
obr. 5.11.7.5	Významné NOE interakce hemiacetalu 221b.....	145

Seznam schémat

Kapitola 1

schéma 1.1.1	Odvození alkaloidů od aminokyselin.....	2
schéma 1.3.1	Biogeneze striktosidinu.....	4

Kapitola 2

schéma 2.2.1	Retrosyntetická analýza.....	8
---------------------	------------------------------	---

Kapitola 3

schéma 3.1.1.1	Bargerova-Hahnova hypotéza.....	10
schéma 3.1.2.1	Woodwardova hypotéza.....	10
schéma 3.1.2.2	Vznik SPF jednotky.....	11
schéma 3.1.2.3	Vznik johimbanové C-10 jednotky.....	12
schéma 3.1.2.4	Thomasova-Wenkertova hypotéza.....	12
schéma 3.1.2.5	Vznik sekologaninu z loganinu.....	13
schéma 3.1.2.6	Biosyntéza sekologaninu.....	14
schéma 3.1.3.1	Biosyntéza johimbanů.....	15
schéma 3.1.3.2	Biosyntéza ajmalanů.....	16
schéma 3.1.3.3	Biosyntéza stemmadeninů.....	17
schéma 3.1.4.1	Biosyntéza aspidospermanů a iboganů.....	18
schéma 3.1.4.2	Modelové cykloadice I.....	19
schéma 3.1.4.3	Modelové cykloadice II.....	19
schéma 3.1.4.4	Kuehneho biomimetická syntéza tabersoninu a kataranthinu.....	21
schéma 3.1.4.5	Transformace aspidospermanů na ibogany.....	22
schéma 3.1.4.6	Transformace aspidospermanů na eburnany.....	23
schéma 3.1.4.7	Přesmyk aspidospermanů na vallesamidiny.....	24
schéma 3.1.4.8	Biosyntéza schizozyanů z aspidospermanů.....	25

schéma 3.2.3.1	Biogeneze gelseminu.....	30
schéma 3.2.4.1	Biogeneze kamptotecinu.....	31
schéma 3.2.6.1	Biogeneze uleinu a apparicinu.....	32
schéma 3.2.7.1	Biogeneze akuammicinu a kondylokarpinu.....	33
schéma 3.2.8.1	Biogeneze sekodinu.....	34
schéma 3.2.10.1	Biogeneze iboganů.....	38
schéma 3.3.1.1	Syntéza 18-methylenvinkadiforminu 11	44
schéma 3.3.2.1	Intramolekulární cykoladice indoleninu 12	45
schéma 3.3.2.2	Reduktivní přesmyk indoleninu 12	46
schéma 3.3.2.3	Oxidace vallesamidinu 133	47
schéma 3.3.2.4	Ozonolýza vallesamidinu 133	48
schéma 3.3.3.1	Syntéza azepinoindolu 22 I	49
schéma 3.3.3.2	Syntéza azepinoindolu 22 II	49
schéma 3.3.3.3	Syntéza dienonu 23	50
schéma 3.3.3.4	Syntéza 15-oxovinkadiforminu (15).....	51
schéma 3.3.4.1	Biosyntéza isoschizozyganů.....	52
schéma 3.3.4.2	Syntéza isoschizogaminu (123).....	53
schéma 3.3.4.3	Retrosyntéza isoschizogalinu (122).....	54
schéma 3.3.4.4	Syntéza cyklopenta[<i>b</i>]chinolinových substruktur isoschizozyganů...	55
schéma 3.3.5.1	Syntéza aminosilyloxybutadienu 172	55
schéma 3.3.5.2	Syntéza dienu 178	56
schéma 3.3.5.3	Kruhová metatéza dienu 178	56
schéma 3.3.5.4	Syntéza aminoalkoholu 183	57
schéma 3.3.5.5	Syntéza (\pm)-tabersoninu (14) z aminoalkoholu 183	57

Kapitola 5

schéma 5.1.1.1	Optimalizovaná syntéza methylesteru 3-chlorpyruvátu (144).....	97
schéma 5.1.1.2	Optimalizovaná syntéza azepinoindolu 22	99
schéma 5.1.2.1	Optimalizovaná syntéza dienonu 24	100
schéma 5.1.3.1	Syntéza 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (17).....	103
schéma 5.2.1.1	Reduktivní přesmyk vinkadiforminu 17	105

schéma 5.2.2.1	Dekarbomethoxylace vinkadiforminu 17.....	106
schéma 5.2.3.1	Reduktivní přesmyk indoleninu 18.....	107
schéma 5.3.1	Syntéza 15-oxostrempeliopinu (19).....	109
schéma 5.4.1	Redukce 15-oxostrempeliopinu (19).....	114
schéma 5.5.1	Model dehydratace schizozygotu podle Rennera.....	118
schéma 5.5.2	Dehydratace 15-hydroxystrempeliopinu (206).....	118
schéma 5.6.1	Syntéza nitrostyrenu 211.....	119
schéma 5.6.2	Syntéza dinitrostyrenu 212.....	120
schéma 5.6.3	Syntéza indolu 208.....	121
schéma 5.6.4	Syntéza tryptaminu 207.....	121
schéma 5.7.1	Syntéza azepinoindolu 27.....	122
schéma 5.8.1	Syntéza vinkadiforminu 31.....	123
schéma 5.9.1.1	Reduktivní přesmyk vinkadiforminu 31.....	125
schéma 5.9.2.1	Demethoxykarbonylace vinkadiforminu 31.....	125
schéma 5.9.2.2	Reduktivní přesmyk indoleninu 30.....	126
schéma 5.10.1	Formylace vallesamidinu 29.....	127
schéma 5.10.2	Nosylace vallesamidinu 29.....	128
schéma 5.11.1	Ozonolýza látky 219.....	130
schéma 5.11.2	Ozonolýza modelové sloučeniny 220.....	130
schéma 5.11.2.1	Mechanismus organokovové ozonolýzy.....	131
schéma 5.11.2.2	Organokovová ozonolýza látky 29.....	132
schéma 5.11.2.3	Organokovová ozonolýza látky 219.....	132
schéma 5.11.3.1	Jemné oxidativní štěpení allylových sloučenin.....	134
schéma 5.11.3.2	Mechanismus oxidativního štěpení allylových sloučenin.....	134
schéma 5.11.3.3	Jemné oxidativní štěpení allylu látek 29 a 219.....	135
schéma 5.11.5.1	Asymetrická dihydroxylace prekurzoru Latanoprostu.....	137
schéma 5.11.5.2	Asymetrická dihydroxylace látky 29.....	138
schéma 5.11.5.3	Asymetrická dihydroxylace látky 219.....	139
schéma 5.11.6.1	Příklady Ru katalyzovaných ox. štěpení olefinů.....	140
schéma 5.11.7.1	Totální syntéza aspidofytinu (236).....	141
schéma 5.11.7.2	Aminem akcelerované ox. štěpení 219 stechiometrickým OsO ₄	141
schéma 5.12.1	Oxidativní přesmyk 29 → 30 za podmínek Lemieux-Johnsona.....	150
schéma 5.12.2	Oxidativní přesmyk 29 → 30 za podmínek nosylace A.....	151

schéma 5.12.3	Oxidativní přesmyk 29 → 30 za podmínek nosylace B.....	152
schéma 5.12.4	Oxidativní přesmyk 29 → 30 za podmínek AD.....	154

Seznam tabulek

tabulka 5.3.1	HSQC a COSY NMR data 15-oxostrempeliopinu (19).....	112
tabulka 5.3.2	HMBC a NOESY NMR data 15-oxostrempeliopinu (19).....	113
tabulka 5.4.1	HSQC a COSY NMR data 15-hydroxystrempeliopinu (206).....	115
tabulka 5.4.2	HMBC a NOESY NMR data 15-hydroxystrempeliopinu (206).....	117
tabulka 5.11.7.1	HSQC a COSY NMR data hemiacetalu 221a	146
tabulka 5.11.7.2	HMBC a NOESY NMR data hemiacetalu 221a	147
tabulka 5.11.7.3	HSQC a COSY NMR data hemiacetalu 221b	148
tabulka 5.11.7.4	HMBC a NOESY NMR data hemiacetalu 221b	149

Seznam zkratk

Å	angström
Ac	acetyl
Ac ₂ O	acetanhydrid
AcOH	kyselina octová
AD	asymetrická dihydroxylace
AgNO ₃	dusičnan stříbrný
APT	(attached proton test) test na připojené protony
t. t.	teplota tání
t. v.	teplota varu
Bar	jednotka tlaku
Bn, Bz	benzyl
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
C	uhlík, uhlíkový
¹³ C	izotop uhlíku
¹⁴ C	izotop uhlíku
°C	stupeň Celsia
C-9	obsahující devět atomů uhlíku
C-10	obsahující deset atomů uhlíku
(kat.)	katalytický, katalyzátor
cca	circa, přibližně
CCl ₄	tetrachlormethan
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
CF ₃	trifluormethyl
CH ₃	methyl
CH ₃ CN	acetonitril
CHCl ₃	chloroform
CH ₂ Cl ₂	dichlormethan
CH ₃ NO ₂	nitromethan

CHO	formyl
(COCl) ₂	oxalylchlorid
CO ₂ H	karboxyl
CO ₂ Me	methylester karboxylové kyseliny
COSY	¹ H- ¹ H NMR korelace
Cu(acac) ₂	acetylacetonát měďnatý
CuSO ₄ ·5H ₂ O	pentahydrát síranu měďnatého, modrá skalice
δ	chemický posun v ppm
d	dublet
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
dd	dublet dubletu
ddd	dublet dubletu dubletu
dddd	dublet dubletu dubletu dubletu
ddt	dublet dubletu tripletu
dest.	destilovaný
dq	dublet kvartetu
dt	dublet tripletu
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	dimethylformamid
DMS	dimethylsulfid
DMSO	dimethylsulfoxid
€	euro
EDIPA, DIPEA	ethyldiisopropylamin
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
EtO	ethoxy
Et ₂ O	diethylether
EtOAc	ethylacetát
Et ₃ N	triethylamin
FT-IR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
g	gram, gramy
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním detektorem
Glu	glukóza, glukozyl

h	hodina, hodiny
H	vodík
H ₂	plynný vodík
HCO ₂ H	kyselina mravenčí
H ₂ O	voda
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
HCl	kyselina chlorovodíková
HMBC	¹³ C- ¹ H NMR korelace přes více vazeb
HNO ₃	kyselina dusičná
H ₂ SO ₄	kyselina sírová
HSQC	¹³ C- ¹ H NMR korelace přes jednu vazbu
Hz	Hertz
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a aplikovanou chemii
<i>J</i>	interakční konstanta
kap.	kapitola
KOH	hydroxid draselný
K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O	dihydrát osmičelanu didraselného
KHMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan draselný
lab.	laboratorní
lab. t.	laboratorní teplota
LAH = LiAlH ₄	tetrahydridohlinitan lithný
LDA	diethylamid lithný
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
lit.	literatura
μ	mikro
μm	mikrometr, mikrometrů
m	multiplet (NMR)
mm	millimetr
mmol	milimol
M	molů na litr
M ⁺	molekulový ion
Me	methyl
MeO	methoxy

MeOH	methanol
Me ₂ S	dimethylsulfid
mg	milligram
MgSO ₄	síran hořečnatý
MHz	megahertz
min	minuta, minut
mol	mol, molů
MS	hmotnostní spektroskopie
Ms	mesyl, methansulfonyl
MVA	mevalonová kyselina
<i>m/z</i>	poměr hmotnosti a náboje
NaBH ₃ CN	kyantrihydroboritan sodný
NaBH ₄	tetrahydridoboritan sodný
NaCl	chlorid sodný
NaHCO ₃	hydrogenuhličitan sodný
NAHMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethylidisilazan sodný
NaIO ₄	jodistan sodný
NaOH	hydroxid sodný
např.	například
Na ₂ SO ₃	siřičitan sodný
Na ₂ SO ₄	síran sodný
NH ₃	amoniak
NH ₄ Cl	chlorid ammonný
nm	nanometr, nanometrů
NMO	<i>N</i> -oxid 4-methylmorfolinu
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOESY	Spektroskopie využívající nukleárního Overhauserova efektu
NPIF	(2-nitrofenyl)-fenylijodonium fluorid
Ns	nosyl, nitrobenzensulfonyl
<i>o</i>	ortho
[O]	oxidace
O ₃	ozón
OAc	acetoxy

obr.	obrázek
OCH ₂ O	methyendioxy, dioxolano
OH	hydroxyl, hydroxy
OsO ₄	oxid osmičelý
<i>p</i>	para
P	chránící skupina
Pa	Pascal
Pb(OAc) ₄	octan olovičitý
PCC	pyridinium chlorchromát
Pd/C	palladium na aktivním uhlí
PDC	pyridinium dichromát
Ph	fenyl
pH	koncentrace hydroxoniových iontů
[Ph(CF ₃) ₂ CO] ₂ SPh ₂	Martinův sulfuran
PPh ₃	trifenylfosfin
ppm	části do milionu, jednotka chemického posunu NMR
<i>p</i> TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
q	kvartet
R	substituent
RCM	kruhotvorná metatéza
resp.	respektive
Rf	retenční faktor
Rt	retenční čas
RuCl ₃	chlorid ruthenitý
s	singlet
SiO ₂	oxid křemičitý, silikagel
SO ₂ Cl ₂	sulfurylchlorid
SPF	sekoprefenát formaldehydová jednotka
SS	striktosidin syntáza
t	triplet
TBSCl	<i>t</i> -butyldimethylsilylchlorid
<i>t</i> BuOK	<i>tert</i> -butanolát draselný
td	triplet dubletu

TEDA	mobilní soustava pro TLC (toluen, ethanol, dioxan, amoniak)
Tf	triflát, trifluormethansulfonát
THF	tetrahydrofuran
TiCl ₃	chlorid titanitý
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
Torr	jednotka tlaku
Ts	toluensulfonyl
tzv.	takzvaný
UV	ultrafialový
vinylMgBr	vinylmagnesiumbromid
VÚFB	Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii
Zn	zinek

Kapitola 1

Úvod

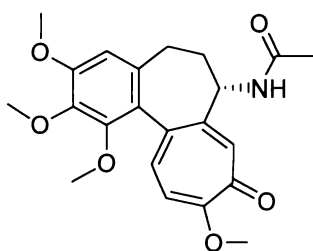
1.1 Alkaloidy, definice pojmu

Živé organismy, mezi nimi hlavně rostliny, produkují desítky tisíc často velmi složitých sekundárních metabolitů, které jim pomáhají přežít. Mnohé z nich chrání rostliny před predátory. Člověk se naučil využívat tyto přírodní látky jako léky, jedy a různé lektvary od nepaměti. Zmíňme jen na okraj žvýkání listů koky jihoamerickými indiány, které je součástí jejich kultury po více než 5000 let nebo příprava „magických lektvarů“ Aztéky pro ceremoniální účely. Tyto bylinné odvary obsahovaly látky jako skopolamin, kokain nebo LSD. Alkaloidy hrály svou roli i jako „zkrášlovací“ prostředky. Královna Kleopatra užívala odvary z egyptského blínu (*Hyoscyamus muticus*) za účelem rozšíření očních zornic (mydriázy), a tím podtržení své krásy, středověké ženy zas extrakty rulíku zlomocného (*Atropa belladonna*), jehož latinský druhový název „bella donna“ znamená „krásná paní“.

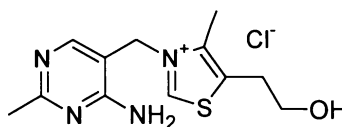
Ačkoli účinky byly známy po tisíciletí, prvním alkaloidem získaným v čisté krystalické formě byl morfin, který byl izolován z opia Sertürnerem roku 1805.^{1,2} Tento produkt byl komercializován firmou Merck a morfin byl prodáván jako první léčivo s garancí čistoty od roku 1822.

Pojmenování alkaloid bylo do chemického názvosloví zavedeno lékárníkem Meissnerem³ (1818–1819), který alkaloidy definoval jako „rostlinné alkálie“. Tato definice byla rozšířena Wintersteinem⁵ (1910), který zavedl pojem „pravý alkaloid“. Ten má následující charakteristiky: 1) obsahuje atom dusíku jako součást heterocyklického systému, 2) má komplexní molekulovou strukturu, 3) významné farmakologické účinky, 4) pochází z rostlinné říše. Avšak tato definice je příliš obecná a naráží na určitá omezení, například kolchicin (1) (obr.1.1.1), izolovaný z ocunu *Colchicum autumnale* L., je látka, která sice obsahuje dusík, ten však není součástí heterocyklického systému. Přesto je klasifikován jako pravý alkaloid pro svůj biosyntetický původ⁴ (odvozen od fenylyalaninu) a význačnou farmakologickou aktivitu.

obr. 1.1.1



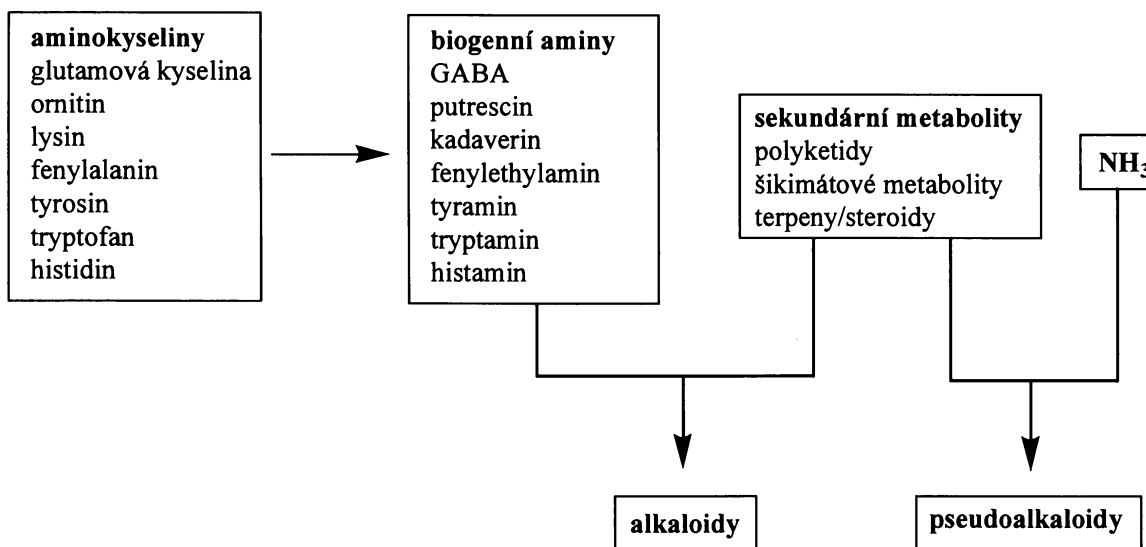
(1) Kolchicin



(2) Thiamin

Na druhé straně, thiamin (2) sice obsahuje dusík v heterocyklickém systému, ale není klasifikován jako alkaloid, stejně jako aminokyseliny, peptidy, nukleotidy nebo antibiotika.⁵ V rozporu s Wintersteinovou definicí, jmenovitě s bodem 4, jsou také alkaloidy izolované z živočichů, bakterií nebo hub. Později bylo zjištěno, že všechny skelety alkaloidů jsou odvozeny od 7 základních aminokyselin (viz. schéma 1.1.1).⁶

schéma 1.1.1



Rostliny produkují alkaloidy z aminokyselin tak, že nejprve dochází k jejich enzymatické dekarboxylaci na příslušné biogenní aminy. Ty pak následně kondenzují se sekundárními metabolity, jako jsou například polyketidy, metabolity šikimové kyseliny, terpeny a steroidy, za vzniku alkaloidů. Pokud dojde ke kondenzaci sekundárních metabolitů

s amoniakem jako zdrojem dusíku místo biogenního aminu, vznikají takzvané pseudoalkaloidy.⁶

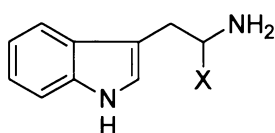
V dnešní době je systematická klasifikace alkaloidů složitým úkolem vzhledem k enormní rozmanitosti této skupiny látek. V závislosti na kontextu mohou být užitečné různé způsoby klasifikace. Například rozdělení v závislosti na jejich biogenezi, strukturních vztazích nebo botanickém původu. Avšak nejužitečnější klasifikace alkaloidů z hlediska organické chemie⁶ je podle základních, dusík obsahujících, substruktur na:

- heterocyklické alkaloidy
- alkaloidy s exocyklickým dusíkem a alifatické aminy
- putrescin, spermidin a sperminové alkaloidy
- peptidové alkaloidy
- terpenoidní a steroidní alkaloidy

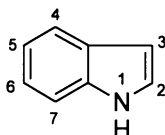
1.2. Indolové alkaloidy

Skupina alkaloidů odvozených od aminokyseliny tryptofanu (3) je nazývána indolovými alkaloidy. Indolový bicyklus (obr.1.2.1) (benzo[*b*]pyrrol) (4), který pochází z tryptofanu je obsažen ve všech indolových alkaloidech. Tyto látky se vyskytují ve velmi omezené skupině rostlinných rodů, zejména však v rostlinách čeledi *Apocynaceae*, *Rubiaceae*, *Loganaceae*.⁷ Přírodní látky obsahující indolový bicyklus hrají významnou roli v metabolismu rostlin.

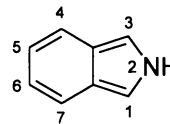
obr. 1.2.1



(3) Tryptofan X = CO₂H
(6) Tryptamin X = H



(4) Indol



(5) Isoindol

Samotný indol (4) byl izolován z rostlin rodu *Jasminum*, *Narcissus* a *Citrus* a je základní složkou vůně těchto rostlin. 1*H*-Indol-3-ylacetová kyselina je rostlinný růstový hormon a tryptofan (3), jako součást rostlinných proteinů, je prokázáným biogenetickým prekurzorem

indolových alkaloidů.⁸ Všechny indolové alkaloidy lze rozdělit v závislosti na jejich struktuře do 2 hlavních skupin:

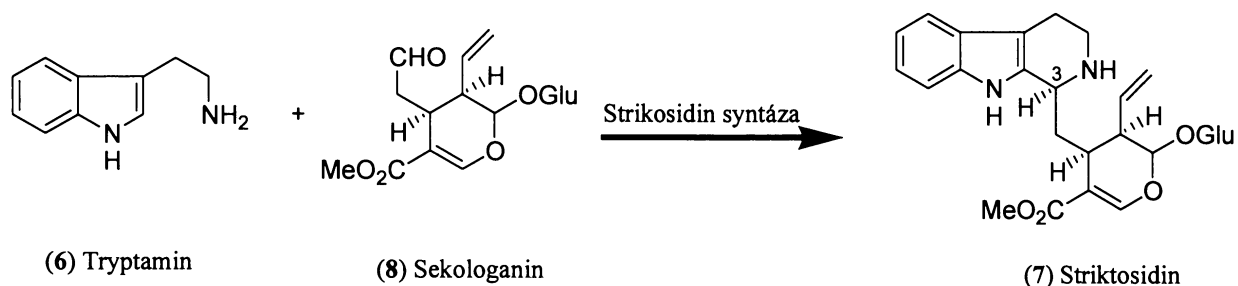
- jednoduché indolové alkaloidy
- indolové alkaloidy složené ze dvou strukturních elementů

Mezi jednoduché indolové alkaloidy patří například non-tryptaminy a non-isoprenoidní tryptaminy.⁹ Ze složených indolových alkaloidů mají největší význam monoterpenoidní indolové alkaloidy,^{10,11} které jsou tvořeny tryptaminem a devítiuhlíkovou nebo desítiuhlíkovou non-tryptaminovou jednotkou terpenického původu.

1.3 Monoterpenoidní indolové alkaloidy

Strukturní rozmanitost rozsáhlé skupiny monoterpenoidních indolových alkaloidů, kterých je dnes známo několik tisíc, přitahuje pozornost chemiků již po několik generací. Je výzvou pro objasnění spletitých biosyntetických cest vzniku, definici strukturních vlastností těchto složitých molekul a z nich vyplývající možnosti syntézy. Motivem bývají významné farmakologické účinky a z nich vyplývající terapeutické aplikace. Celá skupina monoterpenoidních indolových alkaloidů má společný biogenetický původ. Jediným univerzálním prekurzorem je glukosidický alkaloid striktosidin (7)¹² (též zvaný isovinkosid), který v přírodě vzniká stereospecifickou enzymaticky katalyzovanou kondenzací dvou základních strukturních elementů (schéma 1.3.1):¹³

schéma 1.3.1



- tryptaminu (6) (biogenní amin vzniklý z tryptofanu účinkem tryptofan dekarboxylasy)
- sekologaninu (8) (terpenoidní iridoid pocházející z loganinu)

Ze striktosidinu pak rozmanitými chemickými transformacemi *in vivo* vzniká imponantní soubor látek,¹⁴ jejichž stručný systematický přehled, včetně biosyntézy a základních představitelů, je součástí teoretické části dizertační práce.

Kapitola 2

Cíl práce

2.1 Cíle dizertační práce

Když jsem roku 1998 nastoupil jako diplomant na VÚFB k Josefu Hájíčkovi, v jeho laboratoři se ve velikých dělicích nálevkách maceroval neznámý rostlinný materiál. Jednalo se o listy a části stonků afrického keře *Schizogygia coffaeoides* Boj. (Baill.) (viz. kap. 3.2.12). V oblasti izolací alkaloidů v této rostlině obsažených, tzv. schizozyganových a isoschizozyganových alkaloidů, bylo již mnoho vykonáno. Bylo izolováno více než deset látek se schizozyganovým a isoschizozyganovým skeletem a s pomocí rozmanitých analytických metod byla zkoumána jejich struktura (habilitační práce J. Hájíčka).¹⁵ Syntézou schizozyganů se však od 80. let 20. století nikdo nezabýval a jediným do té doby syntetizovaným schizozyganovým alkaloidem byla fundamentální báze (-)-strepeliopin (9) (viz. kap. 3.3.2). V otázce volby tématu diplomové práce mi byla školitelem ponechána volnost rozhodnutí. Měl jsem přijít s návrhy syntéz, ze kterých bychom pak společně vybrali nějakou možnost. Fascinován chemií alkaloidů jsem si vybral nelehký úkol, a tím byla totální syntéza alkaloidu schizozyginu (10).

2.2 Retrosyntetická úvaha

Hexacyklický *N*-acylindolinový skelet schizozyganů byl poprvé synteticky vybudován při totální syntéze strepeliopinu (9).^{16,17} Schizozygin (10) v porovnání se strepeliopinem (9) obsahuje navíc dioxolanovou funkci na aromatickém jádře v poloze 10,11 a dvojnou vazbu v poloze 14,15 schizozyganového skeletu. Aspidospermanovým prekurzorem strepeliopinu je 18-methylvinkadifformin (11), jehož dekarbomethoxylací byl získán 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidin (12) (kap. 3.3.1).¹⁸ Ten poskytuje reduktivním přesmykem sekoschizozyganový prekurzor 13, jehož formylací a následnou ozonolýzou byl získán strepeliopin (9) (podrobně viz. kap. 3.3.2).¹⁷ Pro totální syntézu schizozyginu (10) bylo nutné najít takový aspidospermanový prekurzor, který by obsahoval vhodný substituent, umožňující v závěrečných stádiích totální syntézy zavedení 14,15 dvojnou vazby.

Hledal jsem v literatuře syntézy 15-substituovaných aspidospermanových alkaloidů. Jako efektivní se jevila Kuehneho biomimetická syntéza tabersoninu (**14**), která probíhá přes stádium 15-oxovinkadiforminu (**15**) intramolekulární cyklizací 15-oxodehydrosekodinu **16**.¹⁹ Dvojná vazba do polohy 14,15 tabersoninu byla zavedena redukcí C-15 karbonylu na C-15 alkohol a následnou dehydratací (kap. 3.3.3). Pokud bychom dokázali připravit 15-oxovinkadiformin, který by místo ethylového substituentu v poloze 20 obsahoval allylový substituent, jako látky **17** a **18**, měli bychom 15-substituované ekvivalenty 18-methylenvinkadiforminu (**11**), které by mohly být prekurzory 15-oxostrempelepinu (**19**), resp. 15-oxo-14,15-dihydrochizozygínu (**20**) (schéma 2.2.1). Karbonylová funkce v poloze 15 by navíc umožnila získat schizozygín (**10**) přes stádium schizozygotu (**21**) (15-hydroxy-14,15-dihydrochizozygín).

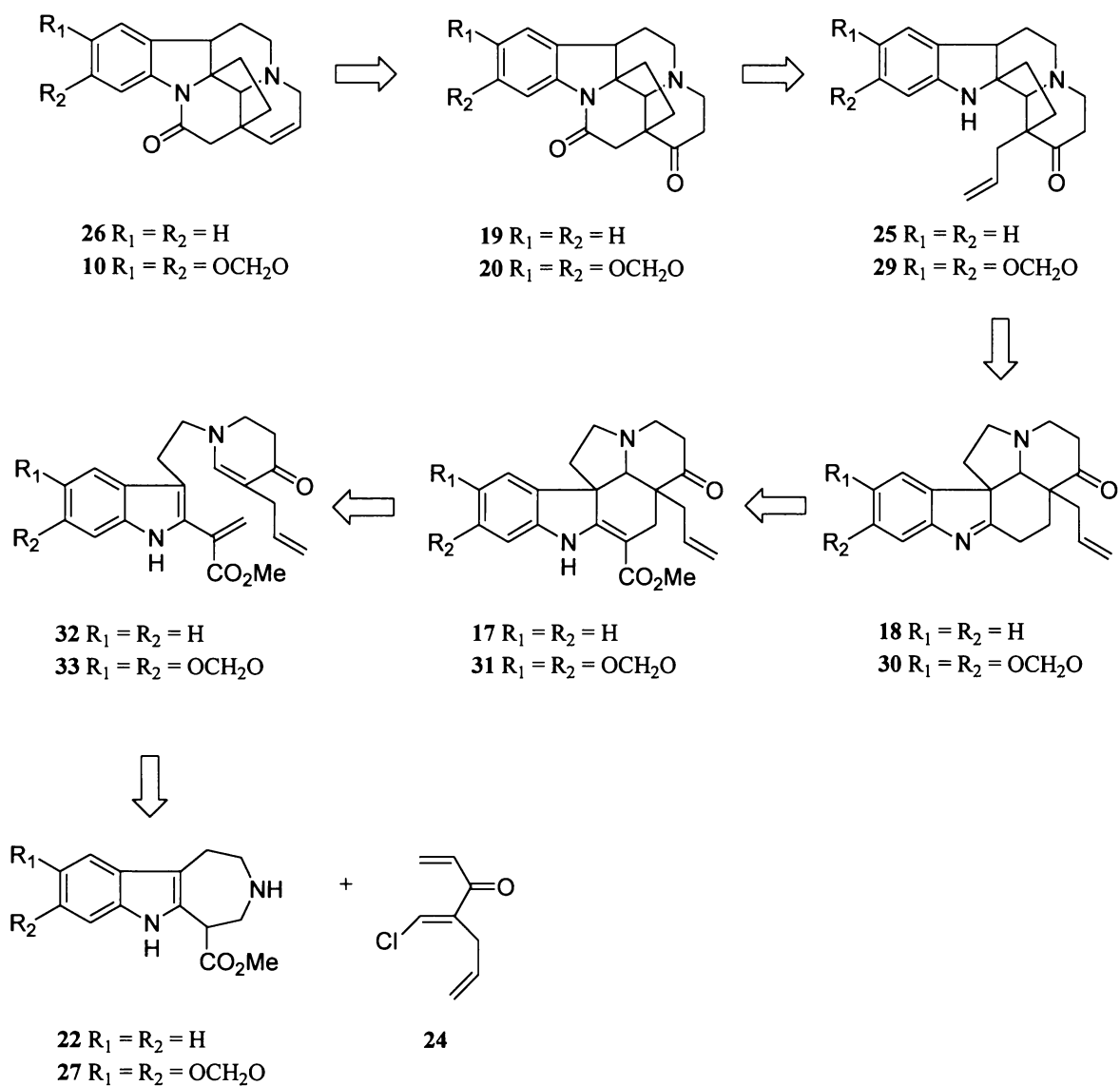
Domníval jsem se, že je možné uskutečnit syntézu schizozygínu v časovém rámci diplomové práce. Za téměř dva roky jsem však dokázal připravit pouze 18-methylen-15-oxovinkadiformin (**17**), a to v množství řádově desítek miligramů. Vinkadiformin **17** jsem připravil podle Kuehneho protokolu pro 15-oxovinkadiformin (**15**)¹⁹ (kap. 3.3.3) z azepinoindolu **22** a analogu dienonu **23**, 1-chlor-2-allyl-penta-1,4-dien-3-onu (**24**). Vinkadiformin **17** měl hydrolyzou a dekarboxylací poskytnout indolenin **18**, jehož reduktivním přesmykem jsem chtěl získat vallesamidin **25**. Ten jsem chtěl transformovat na schizozyganový skelet **19** oxidativním štěpením allylu a uzavřením laktamového kruhu. Redukce C(15) karbonylu látky **19** a dehydratace vzniklého alkoholu měla poskytnout 14,15-didehydrostrempelepin (**26**) (retrosyntetické schéma 2.2.1 na následující straně). V případě úspěchu této reakční sekvence jsem uvažoval o syntéze methylenedioxy-substituovaného azepinoindolu **27** a z něj jsem chtěl připravit schizozygín (**10**), případně z dimethoxy-substituovaného azepinoindolu alkaloid schizogamin (**28**) (viz. kap. 3.2.12). Splnit všechny tyto stanovené cíle v rámci diplomové práce se ukázalo jako nereálné, proto jsem se rozhodl ve svém úsilí pokračovat v rámci postgraduálního studia. Pro toto období jsem si stanovil následující cíle:

1. Optimalizovat postup přípravy a připravit dostatečné množství azepinoindolu **22**.
2. Optimalizovat postup přípravy a připravit dostatečné množství dienonu **24**.
3. Připravit 18-methylen-15-oxovinkadiformin (**17**) v multigramovém měřítku.
4. Provést reduktivní přesmyk aspidospermanového skeletu na sekochizozyganový.
5. Připravit 14,15-didehydrostrempelepin (**26**).

6. Připravit azepinoindoly typu **22** substituované na aromatickém jádře a použít je pro syntézu schizozygových alkaloidů.

7. Totální syntéza schizozyginu (**10**).

schéma 2.2.1



Kapitola 3

Teoretická část

3.1 Biosyntéza monoterpenoidních indolových alkaloidů

„Nezbytným předpokladem pro experimentální zkoumání jakékoliv biosyntézy je formulace hypotetického schématu transformace zkoumaných prekurzorů založená na věrohodných reakčních mechanismech. Biosyntetické hypotézy jsou často založeny na strukturní analýze sekundárních metabolitů z rozpoznatelných primárních prekurzorů.“²⁰

Sir Robert Robinson

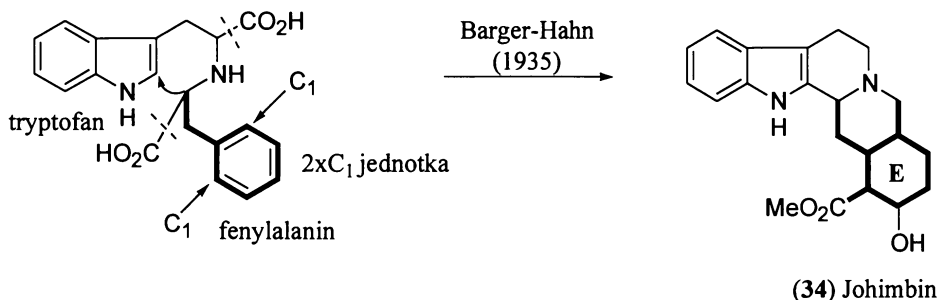
Analýza strukturních typů indolových alkaloidů a jejich vzájemných fytochemických spojitostí na základě biochemických poznatků byla předmětem zájmu již od počátku 20. století. Jak již bylo řečeno v úvodu, Winterstein a Trier roku 1910 navrhli, že aminokyseliny peptidů a bílkovin jsou potenciálními zdroji atomů dusíku a částí uhlíkatých skeletů mnoha přírodních látek, zejména pak alkaloidů.²¹ Tato hypotéza byla o několik desítek let později jednoznačně potvrzena i pro indolové alkaloidy při biogenetických studiích alkaloidů.

3.1.1 Role tryptaminu v biosyntéze monoterpenoidních indolových alkaloidů

Ve 30. letech 20. století Barger a Hahn zaujali chemickou veřejnost zajímavou hypotézou.²² Předpokládali, že johimbin (**34**) by mohl být v rostlinách tvořen z tryptofanu, fenylalaninu a dvou jednouhlíkatých substituentů (schéma 3.1.1.1). Tato hypotéza se ukázala jako mylná, ale bylo to poprvé, co byl tryptofan považován za možný biosyntetický prekurzor indolových alkaloidů.

Fakt, že tryptofan (**3**), respektive od něj odvozený biogenní amin tryptamin (**6**) je aminokyselinovým prekurzorem indolových alkaloidů byl prokázán až v 60. letech 20. století *in vivo* experimenty se ¹⁴C značeným tryptofanem, který byl injektován do stonků *Rauwolfia serpentina*.²³ Po 45 dnech byly z rostliny izolovány alkaloidy ajmalin, reserpin a reserpinin s prokázanou vysokou specifickou aktivitou. Následné degradační studie takto získaných alkaloidů prokázaly původ ¹⁴C uhlíku výhradně ze značeného tryptofanu.^{23c}

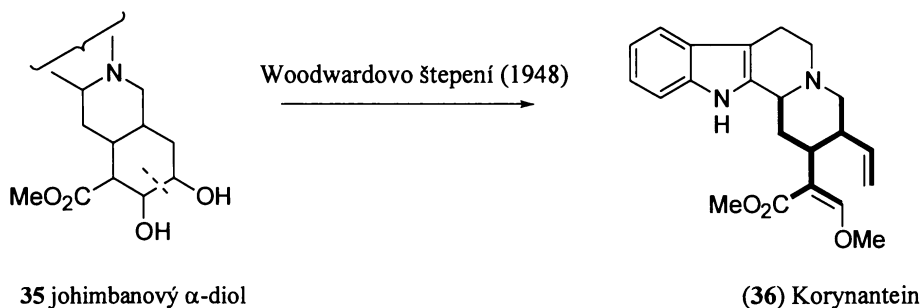
schéma 3.1.1.1



3.1.2 Původ non-tryptaminové části monoterpenoidních indolových alkaloidů

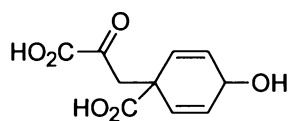
Mnohem složitější však bylo prokázat původ zbývající části alkaloidních skeletů. Roku 1948 Woodward předpověděl inovativní schéma biosyntézy non-tryptaminové jednotky strychninu a celé velké skupiny látek jemu strukturně příbuzných (schéma 3.1.2.1).²⁴ Vycházejí z Bargerovy-Hahnovy hypotézy, byl odvozen alicyklický α -diol **35**, který po Woodwardově štěpení poskytuje redukovaný kruh korynanteinu (**36**).

schéma 3.1.2.1

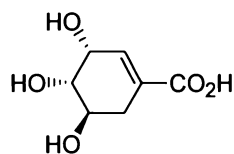


Tato hypotéza nebyla správná, ačkoli se na jejím základě pokusil Robinson formulovat strukturu isochinolinového alkaloidu emetinu.²⁵ Po odhalení skutečnosti, že fenylalanin a tyrosin jsou metabolickými produkty prefenové (**37**) a šikimové kyseliny (**38**) byly roku 1959 tyto kyseliny (obr. 3.1.2.1) navrhnuty jako pravděpodobnější prekurzory C₉-C₁₀ jednotky indolových alkaloidů, potažmo E kruhu johimbanů.²⁶

obr. 3.1.2.1



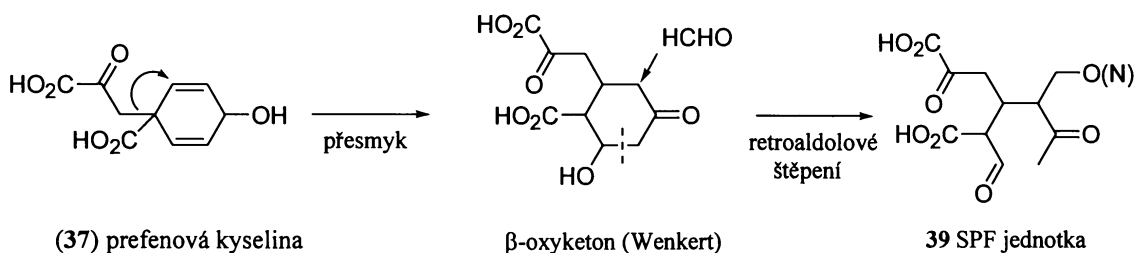
(37) pferenová kyselina



(38) šikimová kyselina

Místo Woodwardova štěpení byl postulován vznik tzv. sekopferenátové formaldehydové jednotky (SPF 39) přesmykem pferenové kyseliny a retroaldolovým štěpením cyklohexanonového intermediátu (schéma 3.1.2.2). SPF se účastní buněčného metabolismu vyšších rostlin a jeho interakce s aminokyselinami nebo cukry vede ke vzniku širokého spektra přírodních látek v rostlinách.²⁷ Reakce SPF jednotky a tryptofanu byla postulována jako možná biogeneze korynanteinu (36).²⁸

schéma 3.1.2.2



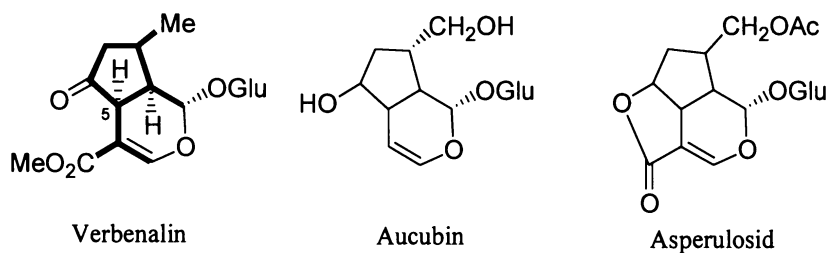
(37) pferenová kyselina

β -oxyketon (Wenkert)

39 SPF jednotka

Roku 1961 přispěl Thomas s monoterpenoidní hypotézou,²⁹ podle které se biosyntézy indolových alkaloidů účastní cyklopentanové monoterpenické glukosidy jako například verbenalin, aucubin nebo asperulosid (obr. 3.1.2.2).³⁰ Jedná se o prekurzory vycházející z SPF

obr. 3.1.2.2



Verbenalin

Aucubin

Asperulosid

mající C₁₀ skelet. Konfigurace na C(5) uhlíku SPF jednotky a verbenalinu je identická s konfigurací skeletů většiny indolových alkaloidů.

schéma 3.1.2.3

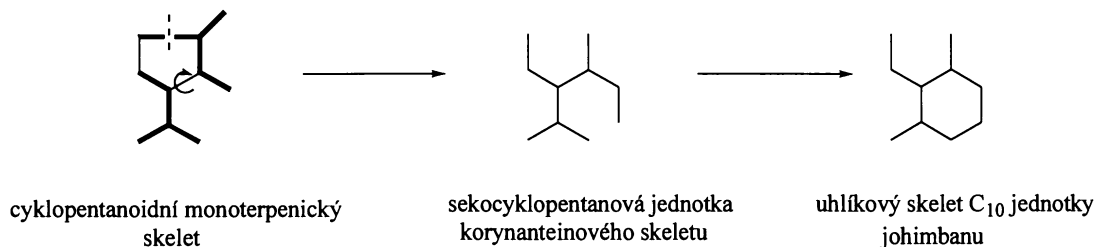
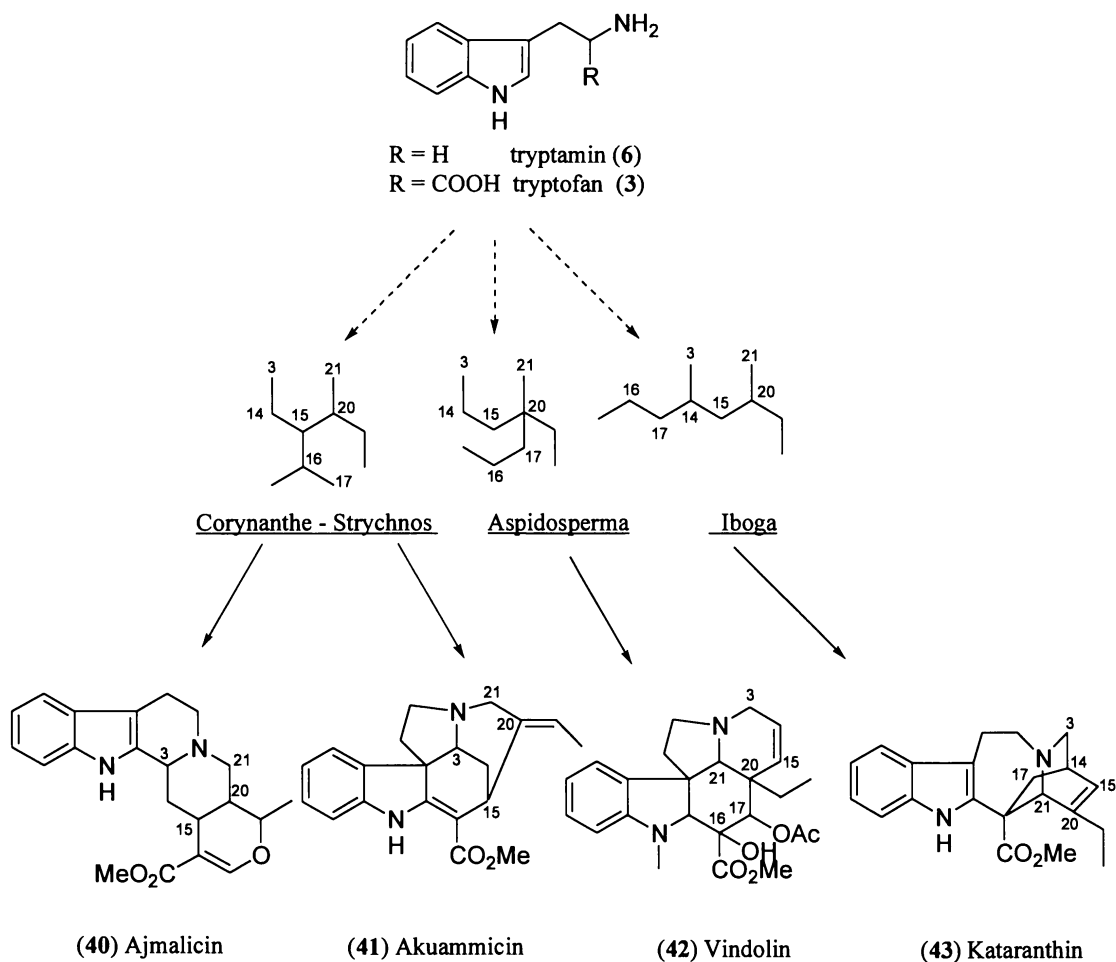


schéma 3.1.2.4

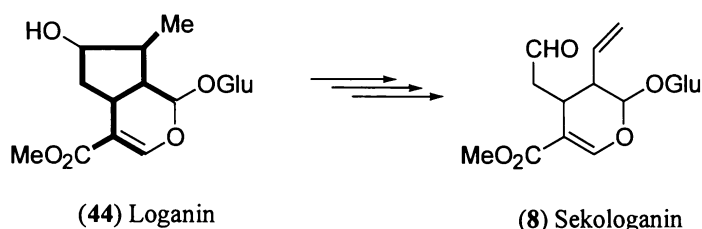
Thomasova – Wenkertova hypotéza^{28, 29}



Non-tryptaminová C₁₀ jednotka je vytvořena štěpením kruhu cyklopentanového monoterpenického skeletu na sekocyklopentanovou jednotku. Ta dále cyklizuje na C₁₀ johimbinový prekurzor (schéma 3.1.2.3). Podobně byly postulovány další C₁₀ non-tryptaminové prekurzory pro ostatní skupiny monoterpenoidních indolových alkaloidů (schéma 3.1.2.4).

Birchem navržená struktura loganinu (strychninový kongener, 1955)³¹ byla počátkem 60. let poopravena Shethem.³² Loganin (**44**) (schéma 3.1.2.5) má identický uhlíkový skelet s postulovaným cyklopentanoidním monoterpenickým prekurzorem monoterpenoidních indolových alkaloidů (viz schéma 3.1.2.3).

schéma 3.1.2.5

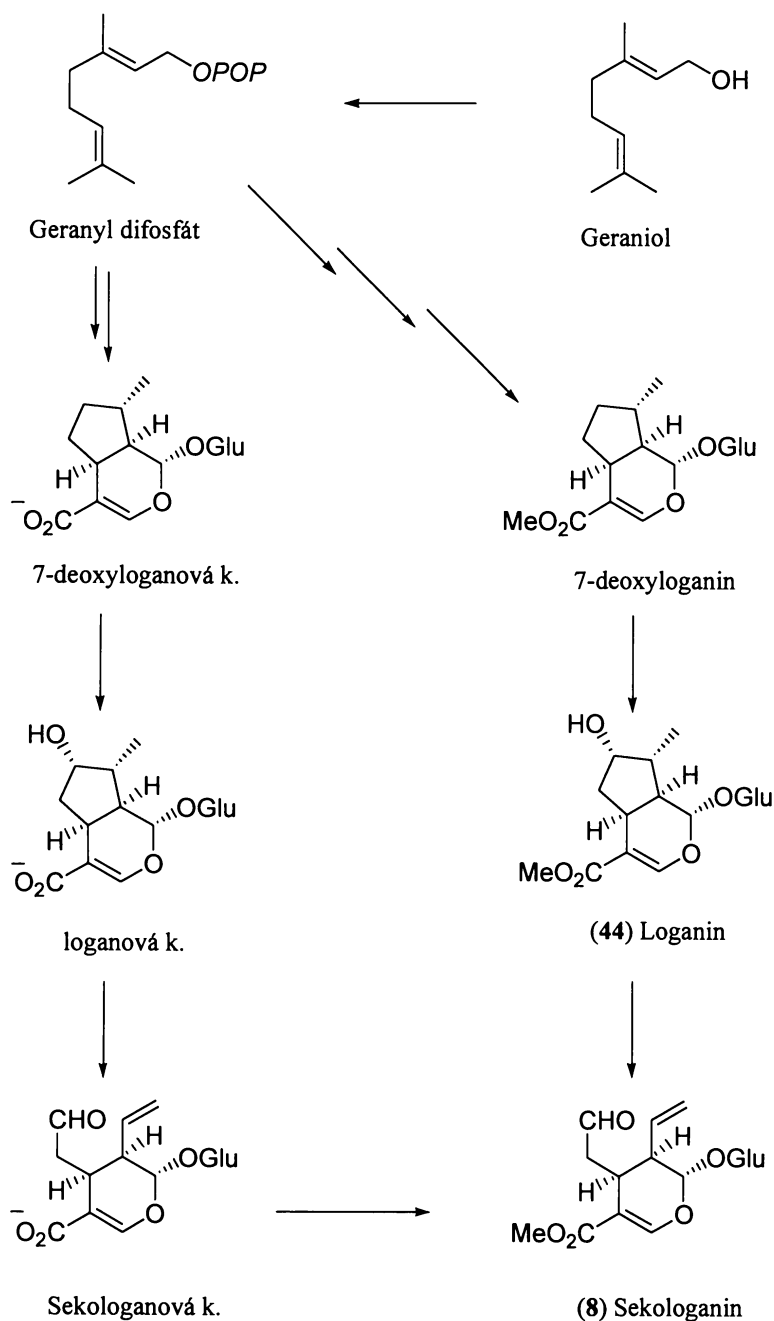


Sekologanin (**8**) jako možný biosyntetický prekurzor C₁₀ terpenoidní části monoterpenoidních indolových alkaloidů zůstal dlouho opomíjen.³³ Wenkert rozvíjel hypotézu vzniku cyklopentanomonoterpenů z prefenové kyseliny. Až série experimentů s radioaktivně značenými sloučeninami z konce 60. let 20. století jednoznačně prokázala klíčovou roli sekologaninu v biosyntéze indolových alkaloidů.³⁴ Ukázalo se, že loganin a sekologanin jsou pravými biointermediáty monoterpenoidních indolových alkaloidů na základě studia procesů v hydroponicky klíčících semenech rostliny *Vinca rosea*.^{34c} Bylo zjištěno, že 26 hodin po vstříknutí radioaktivně značeného sekologaninu do semen vzniká klíčový „prvopočáteční“ glukosidický alkaloid striktosidin (**7**), který je jednoznačně produktem reakce sekologaninu (**8**) a tryptaminu (**6**) (viz. schéma 1.3.1). Pokusy o inkorporaci ostatních iridoidů jako např. verbenalinu (obr. 3.1.2.2) nebo genipinu nebyly úspěšné.³⁵

Po několika desetiletích intenzivního výzkumu byl tedy nalezen a *in vivo* experimenty také prokázán pravý monoterpenoidní biosyntetický zdroj non-tryptaminové části monoterpenoidních indolových alkaloidů – sekologanin (**8**). Biosyntéza sekologaninu z geraniolu je znázorněna ve schématu 3.1.2.6.³⁶ Jako další možné terpenoidní prekurzory

indolových alkaloidů byly prokázány iridoidy jako mevalonová kyselina (chinin), geraniol (strychnin), a loganin (chinin).^{37a-d}

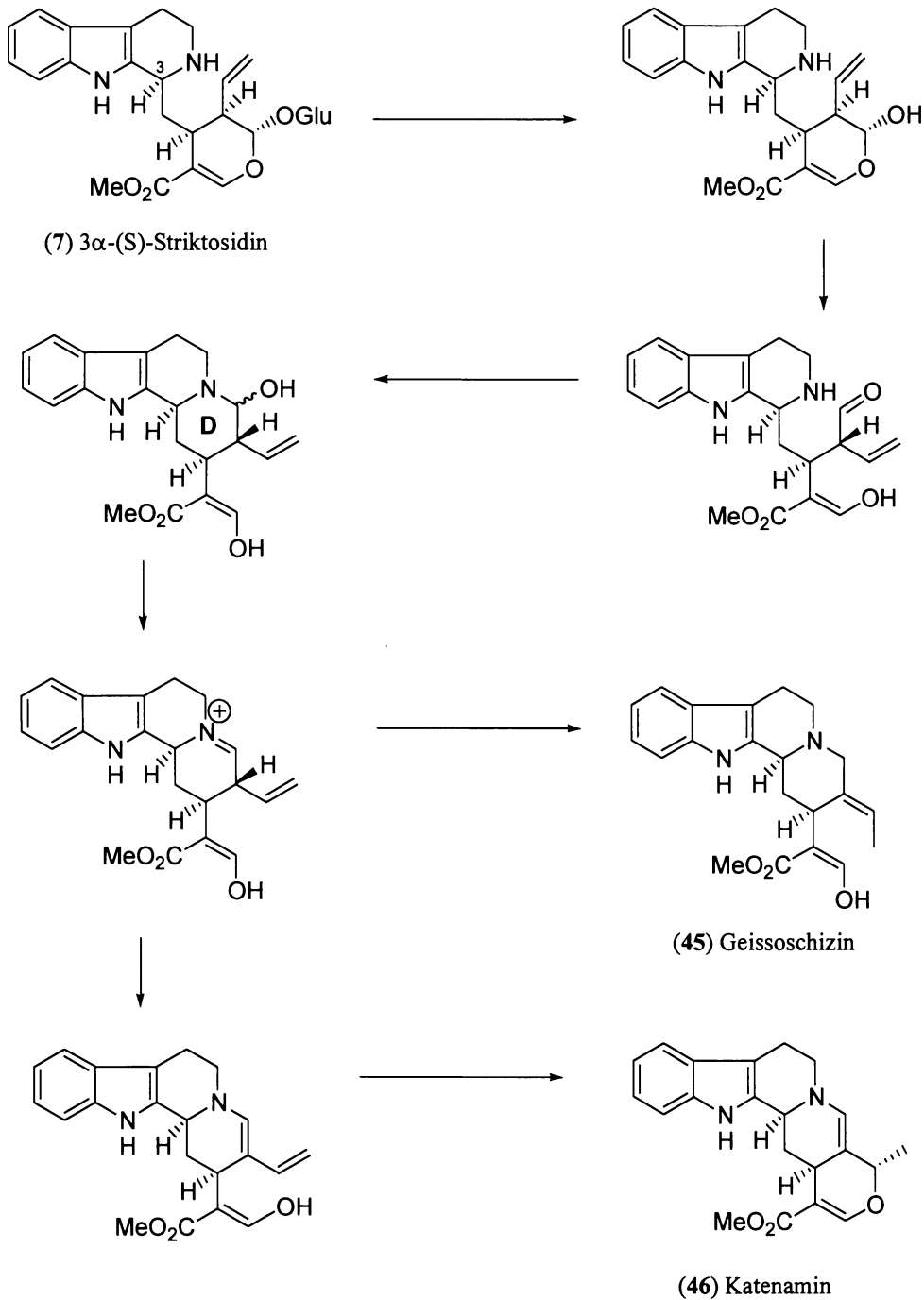
schéma 3.1.2.6



3.1.3 Rané stádium biosyntézy monoterpenoidních indolových alkaloidů

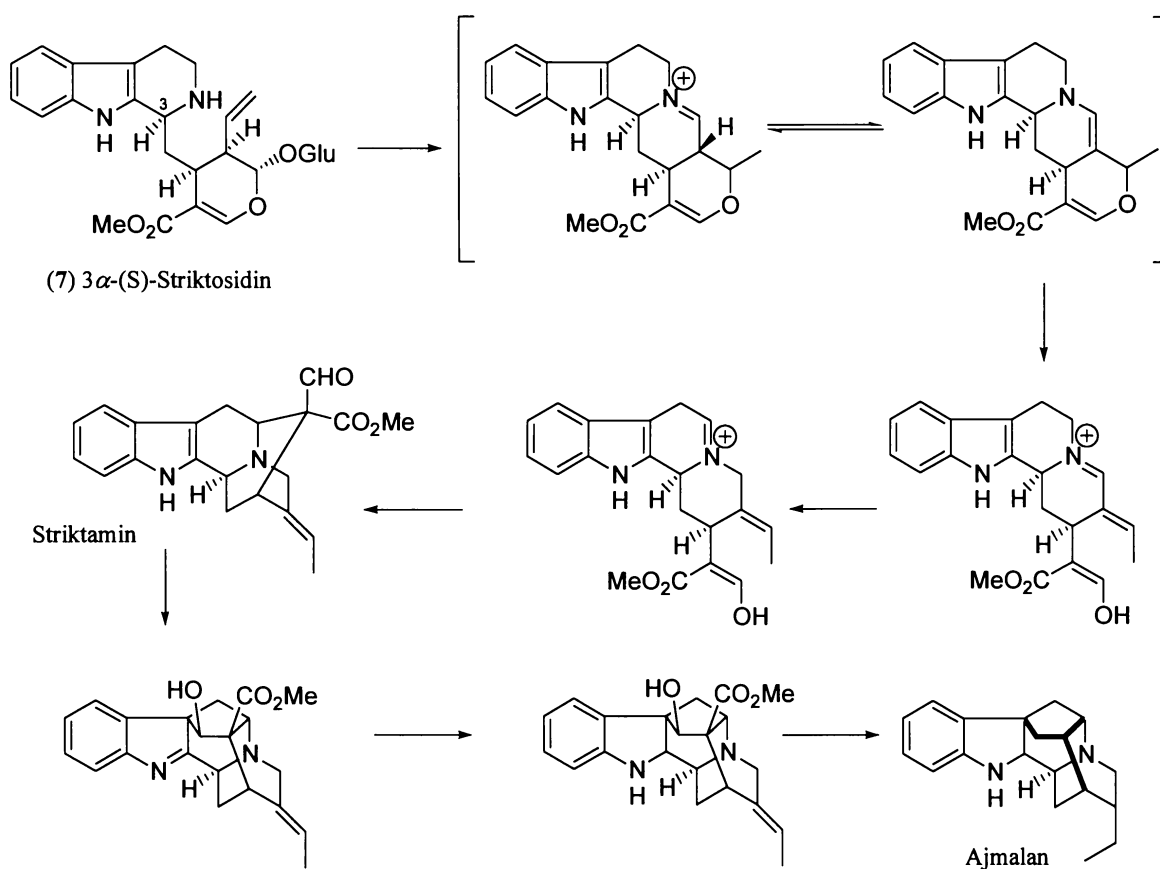
Z primárního glukosidického alkaloidu striktosidinu (7) (konfigurace 3 α , v případě 3 β se jedná o vinkosid, který není prekurzorem alkaloidů)^{12b} je nejprve odštěpena glukóza. Pak je

schéma 3.1.3.1



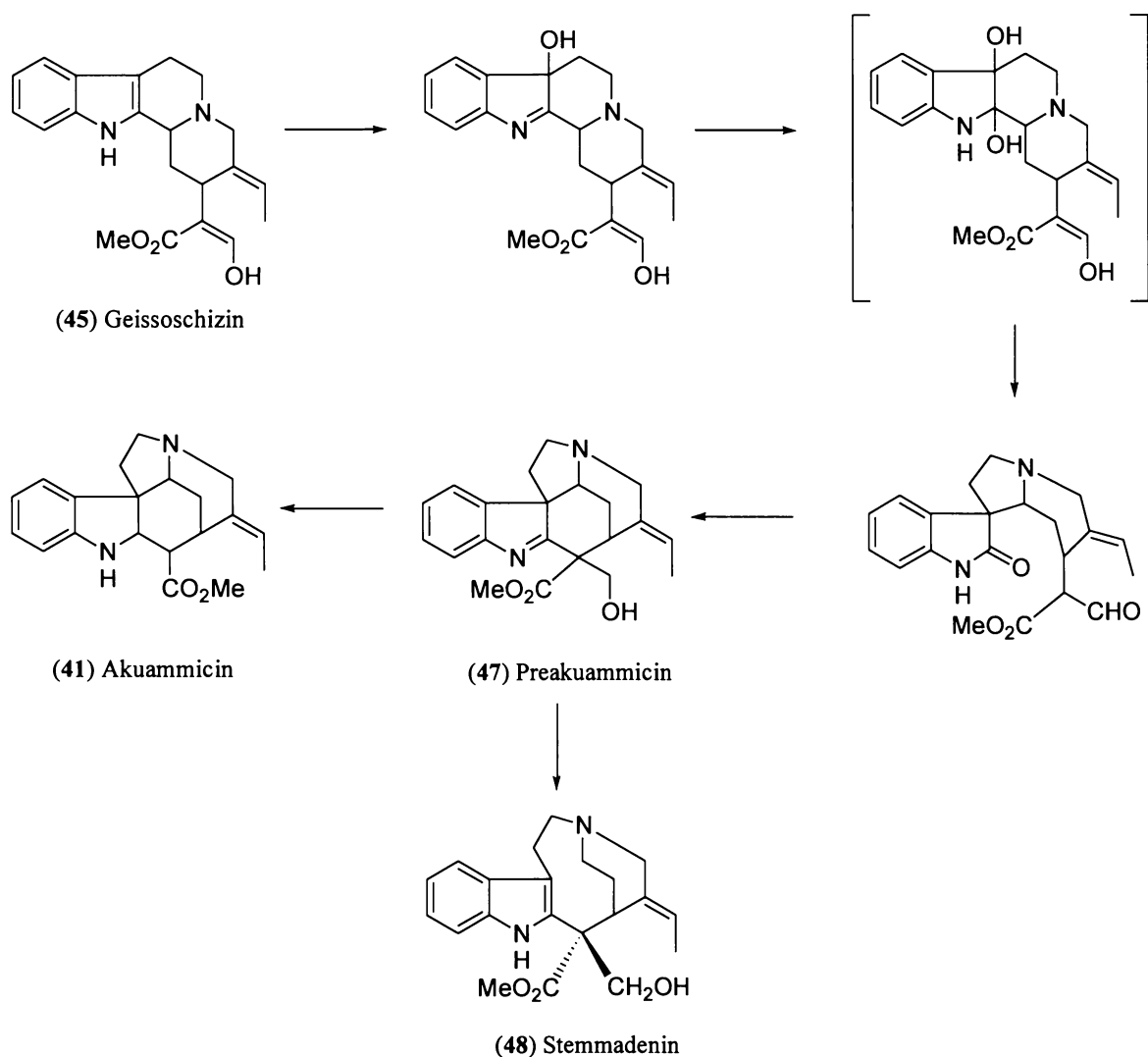
enzymaticky otevřen sekologaninový kruh a je vytvořen D kruh prekursoru korynanteového typu. Ten je pak sledem oxidačně - redukčních procesů transformován na geissoschizin (45) nebo na katenamin (46), který je příbuzným látek typu tetrahydroalstoninu, ajmalicinu (40) a potažmo všech oxajohimbanů (schéma 3.1.3.1).¹⁰ Alkaloidy typu ajmalinu a sarpaginu vznikají ze striktosidinu (7) sledem reakcí znázorněným ve schématu 3.1.3.2.

schéma 3.1.3.2



Geissoschizin (45) je prekurzorem alkaloidů typu akuammicinu (41), a tedy i celé skupiny strychnanů a aspidospermatanů. Ve stádiu preakuammicinu (47) dochází štěpením vazby 7,21 k otevření C kruhu a vzniku stemmadeninů (48) – důležitého prekursoru dehydrosekodinu (49) (schéma 3.1.3.3).^{34c}

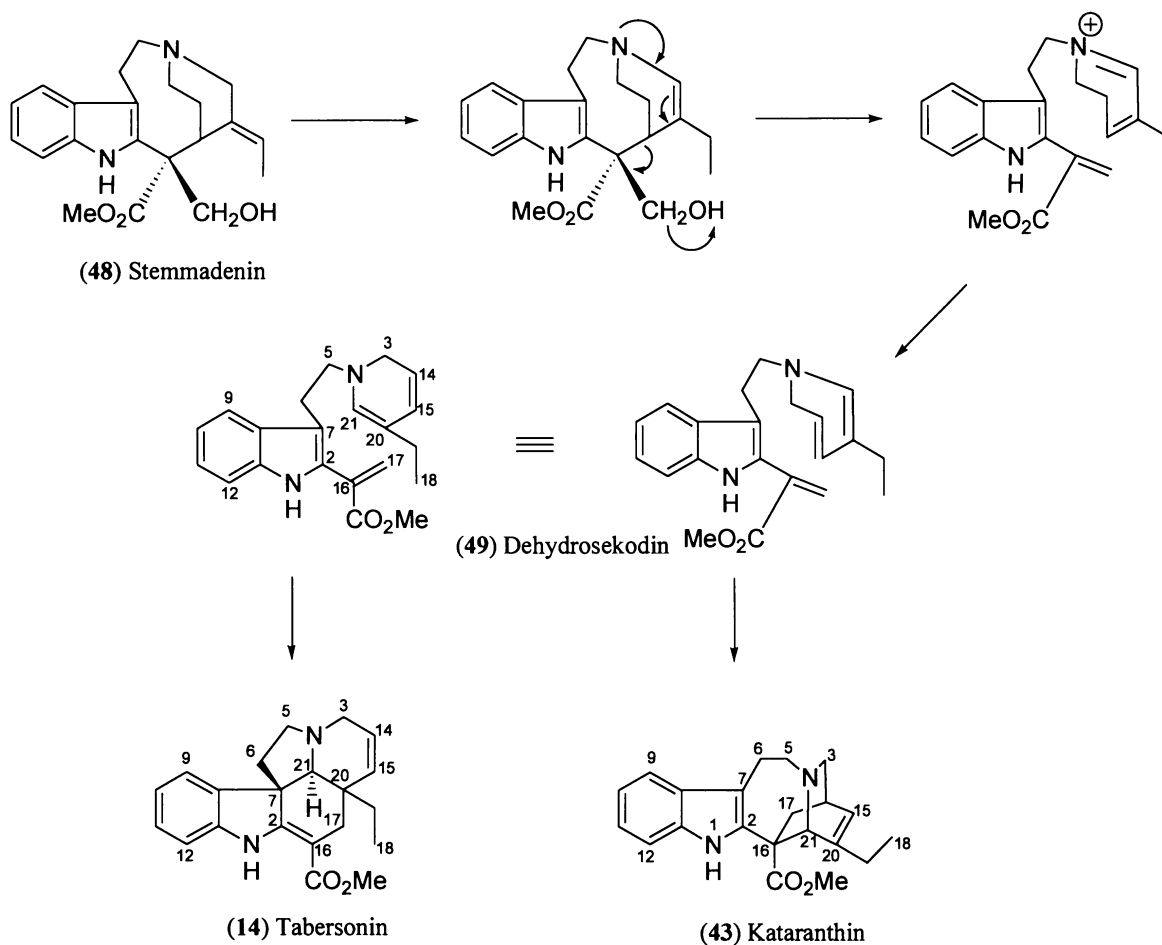
schéma 3.1.3.3



3.1.4. Biosyntéza post-sekodinových indolových alkaloidů

Stemmadenin (48) po otevření C-kruhu a za současné dehydratace poskytuje dehydrosekodin (49) (schéma 3.1.4.1). Ten je významným prekurzorem aspidospermanových a iboganových alkaloidů. Typickými představiteli jsou tabersonin (14) a kataranthin (43). Dehydrosekodiny typu 49 jsou v podstatě *N*-substituované 1,2-dihydropyridiny, které jsou na dusíku substituované ethylindolyllakrylátovou funkcí. Oba základní pentacyklické skelety 14 a 43 z nich vznikají intramolekulární [4+2] cykloadicí.

schéma 3.1.4.1

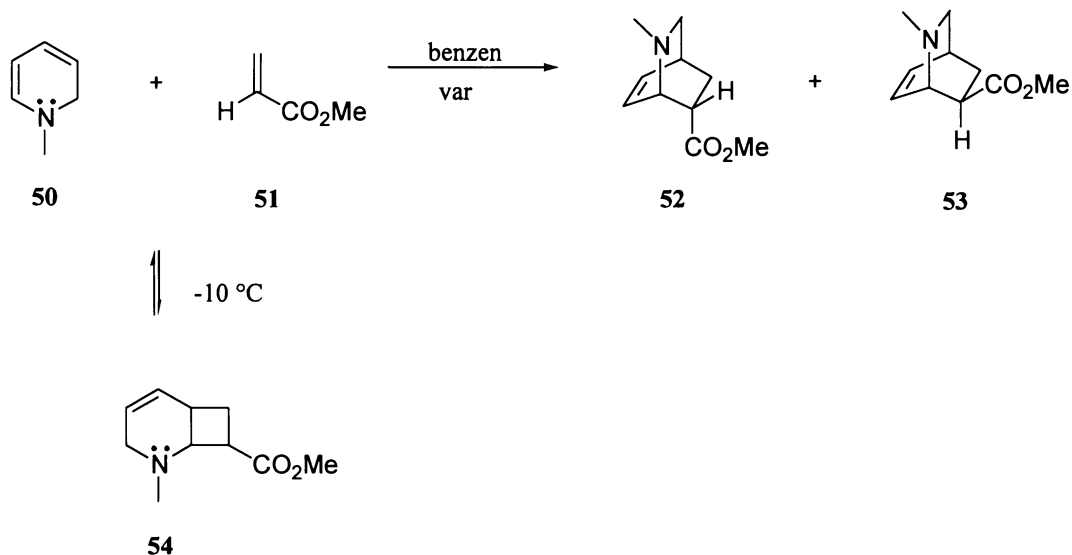


V závislosti na tom, zda se dihydropyridinová část molekuly dehydrosekodinu účastní cykloadice jako dien nebo dienofil, vznikají pak buď ibogany (dien) nebo aspidospermany (dienofil). Druhou komponentou pro cykloadiční reakci je indolylakrylátová funkce. Modelovými sloučeninami pro studium cykloadičních reakcí jsou *N*-methyl-1,2-dihydropyridiny. Byly studovány jejich reakce s elektron-deficitními π – systémy.³⁸

N-methyl-1,2-dihydropyridin (50) poskytuje varem s methylakrylátem (51) v benzenu směs produktů Diels-Alderovy cykloadice 52 a 53 v poměru cca 3:1 (schéma 3.1.4.2). Dihydropyridin 50 v této reakci očekávaně vystupuje jako dien a jeho volný elektronový pár na dusíku aktivuje π – systém tím, že mu dodává elektrony.³⁹ Tímto mechanismem vznikají alkaloidy s ibogovým skeletem. Pokud *N*-methyl-1,2-dihydropyridin reaguje s methylakrylátem při nízké teplotě (-10 °C), nejsou produktem látky 52 a 53, ale cyklobutan 54,

který je v rovnováze s výchozími látkami. Zahříváním cyklobutanu **54** dojde k jeho rozpadu na výchozí látky **50** a **51** a následně vznikají cykloadukty **52** a **53**.

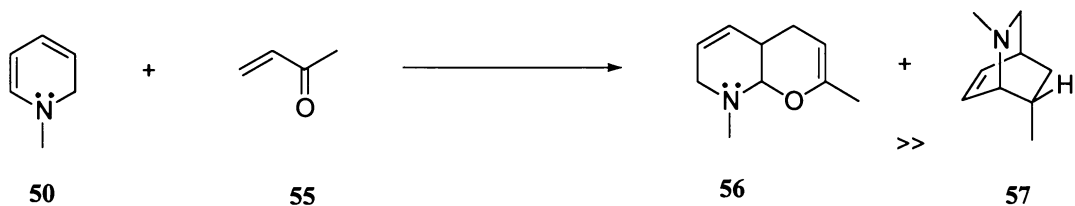
schéma 3.1.4.2



Toto chování je typické pro analogické cyklobutanové produkty [2+2] cykloadicí enaminů obsahujících β -vodík a elektron-deficitních alkenů.⁴⁰

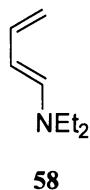
V případě, že dihydropyridin **50** reaguje s methylvinylketonem (**55**), vzniká převážně pyran **56** na úkor bicyklu **57** (schéma 3.1.4.3).

schéma 3.1.4.3



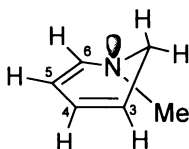
Chování cyklického dienaminu **50** bylo porovnáno s chováním acyklického analogu, kterým je *N,N*-diethyl-1-amino-1,3-butadien (**58**) (obr. 3.1.4.1).

obr. 3.1.4.1



Hlavním strukturním rozdílem mezi **50** a **58** je orientace amino skupiny vzhledem k π -systému, což ovlivňuje jejich reaktivitu.³⁹ Stereoselektivita cykloadicí je vyšší u acyklického dienaminu **58** než u dihydropyridinu **50**. To je dáno tím, že methyl-akrylát preferuje sekundární orbitální interakci jak s dienovou funkcí, tak s volným elektronovým párem na dusíku dihydropyridinu **50**. Interakce s dienem pak vede k *endo* produktům, kdežto s volným elektronovým párem dusíku k *exo* produktům cykloadice.⁴¹ Bylo prokázáno, že cyklický dienamin **50** reaguje s elektron-deficitními systémy vždy primárně jako enamin a ne jako dien, což je v kontrastu s acyklickým dienaminem **58**.⁴¹ 3,4-dvojná vazba a 5,6-dvojná vazba *N*-methyl-1,2-dihydropyridinu (**50**) totiž neleží ve stejné rovině (obr. 3.1.4.2), což vede k minimalizaci torzních efektů dihydropyridinového kruhu (dihedrální úhel dvojných vazeb je cca 18 °).⁴²

obr. 3.1.4.2

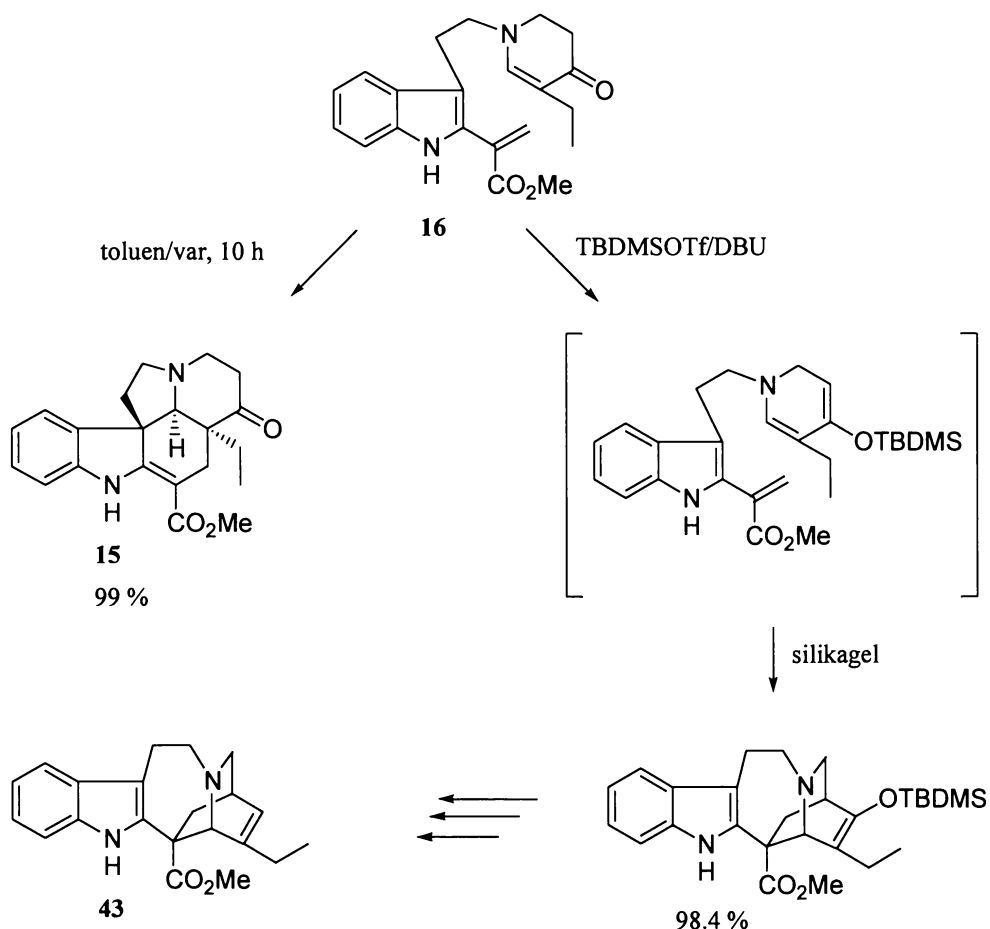


Z konformace vyplývá, že 3,4-dvojná vazba dihydropyridinu je méně donována elektrony volného elektronového páru na dusíku, než je tomu v případě acyklického dienaminu **58**, kde jsou dvojně vazby téměř koplanární. Proto dihydropyridiny typu **50** reagují hlavně jako enaminy a preferují [2+2] cykloadice, kterých se účastní 5,6-dvojná vazba, před [4+2] cykloadicemi.

Pokud však chceme, aby dihydropyridin reagoval jako dien, je nutno jej aktivovat. Názorným příkladem ovlivnění reaktivity dihydropyridinového kruhu dehydrosekodinu **49** jsou Kuehneho biomimetické syntézy alkaloidů.¹⁹ Připravil jak deriváty dehydrosekodinu s

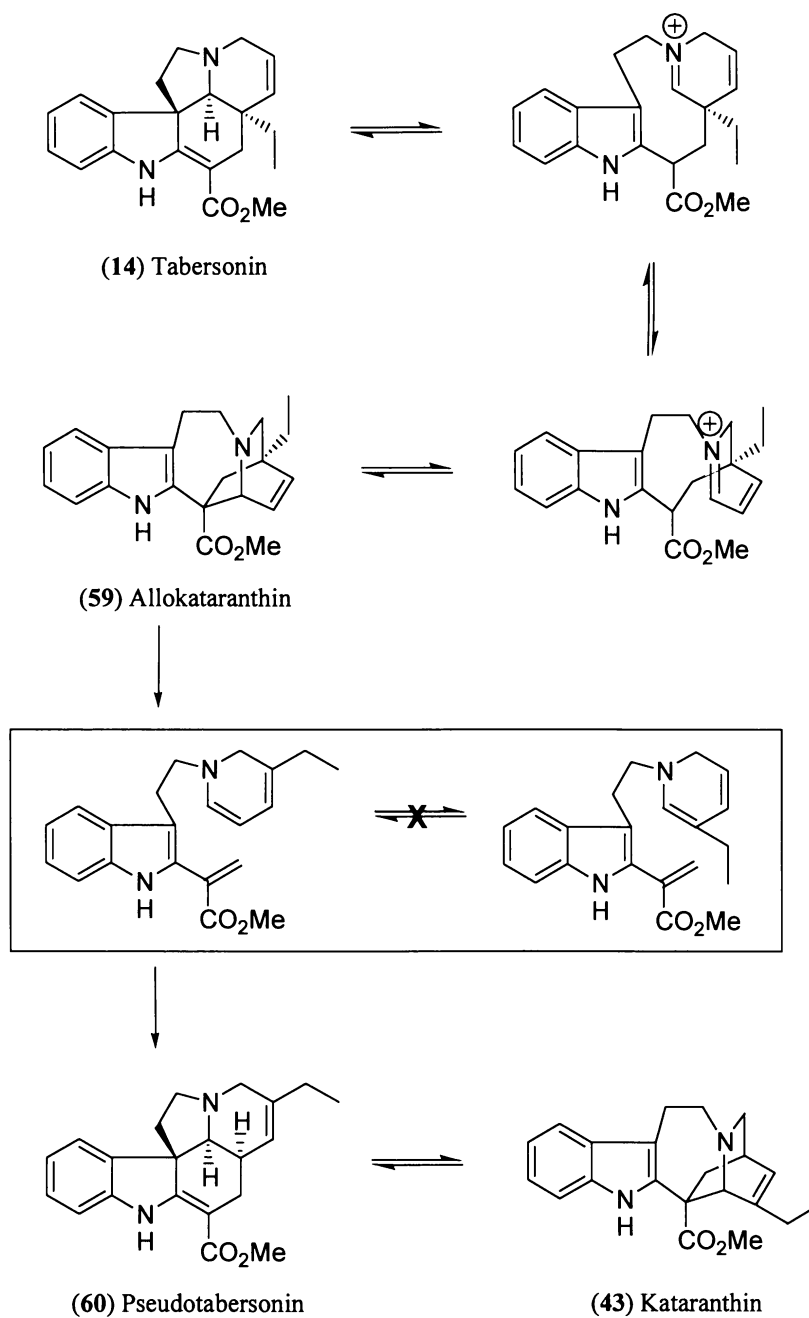
dienovým systémem dihydropyridinové části molekuly aktivovaným pro reakci s akrylátovou skupinou, tak dehydrosekodiny s narušením dienové funkce, které podpořilo reakce dihydropyridinu jako enamínu. Příkladem budiž 15-oxo-14,15-dihydrosekodin (**16**), který je ve své enolizované formě dostatečně reaktivním dienem pro tvorbu iboganového skeletu, zatímco jako keton tautomer jeho vinylamidická funkce poskytuje stabilizovaný enamín, který vystupuje jako dienofil v reakci s indolylakrylátovým systémem sekodinu za vzniku aspidospermanového skeletu (schéma 3.1.4.4). Intramolekulární cykloadice dehydrosekodinů **49**, resp. **16** na aspidospermany a ibogany je výjimečnou reakcí, která byla velmi efektivně použita i v laboratořích při totálních syntézách alkaloidů. Musím předeslat, že i já jsem této reakce využil k přípravě aspidospermanových prekurzorů schizozygových alkaloidů.

schéma 3.1.4.4



Zajímavým fenoménem je možnost transformace aspidospermanového skeletu na iboganový skelet v kyselém prostředí za zvýšené teploty (schéma 3.1.4.5).⁴³

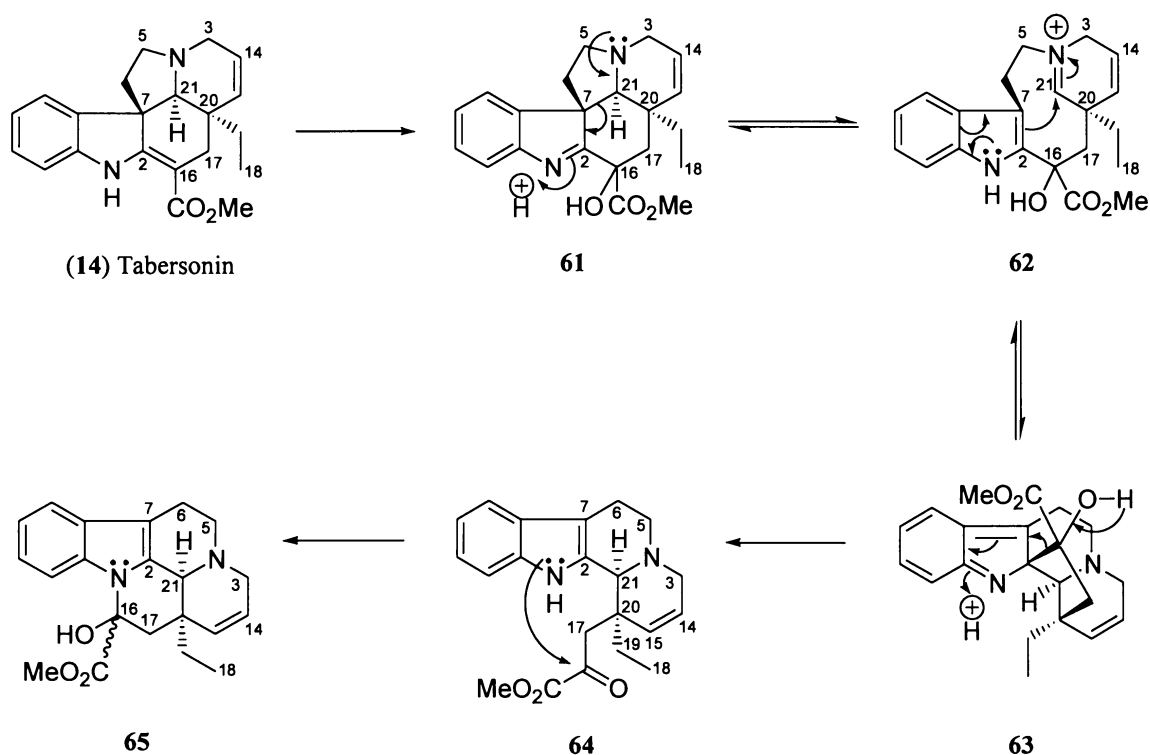
schéma 3.1.4.5



Ze schématu vyplývá, že aspidospermany typu 14 se transformují na pseudoibogany typu 59, a ty, přes pseudoaspidospermany typu 60 na ibogany. Očekávaně pak nedochází k přímé izomerizaci sekodinů na isosekodiny.

Aspidospermany jsou biosyntetickými prekurzory eburnanů. Wenkert tuto skutečnost postuloval již v polovině 60. let 20. století.^{34c} Eburnany vznikají přesmykem aspidospermanů anilinoakrylátového typu (schéma 3.1.4.6).

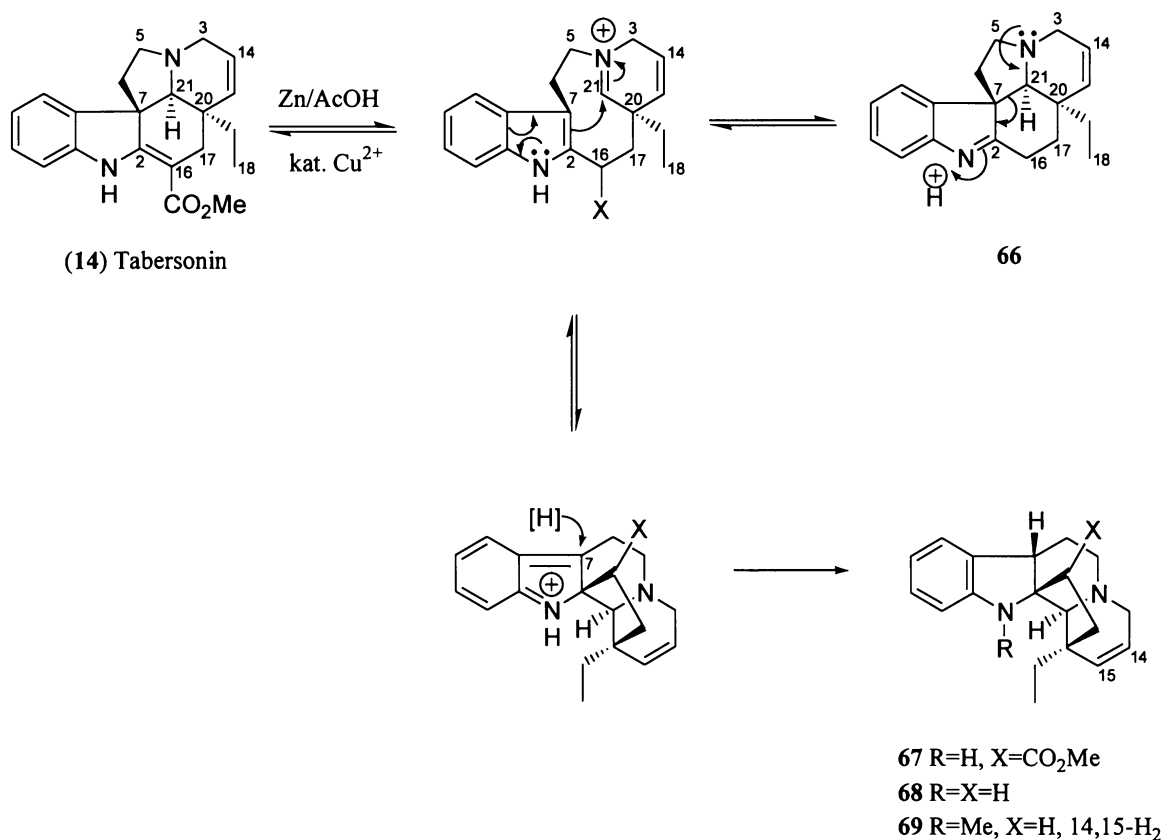
schéma 3.1.4.6



Přesmyk probíhá po hydroxylaci aspidospermanů (např. tabersoninu (14)) v poloze 16. Vzniká indolenin 61, který fragmentuje na indolimium 62. To je v rovnováze s indoleniem 63, které se stabilizuje fragmentací pětičlenného kruhu. Takto vzniklý α -ketoester 64 je atakován indolovým dusíkem za vzniku E kruhu eburnanového skeletu vinkaminu (65).⁴⁴ Analogické skeletální přesmyky byly realizovány i *in vitro* a poskytují eburnany často ve vysokých výtěžcích.⁴⁵

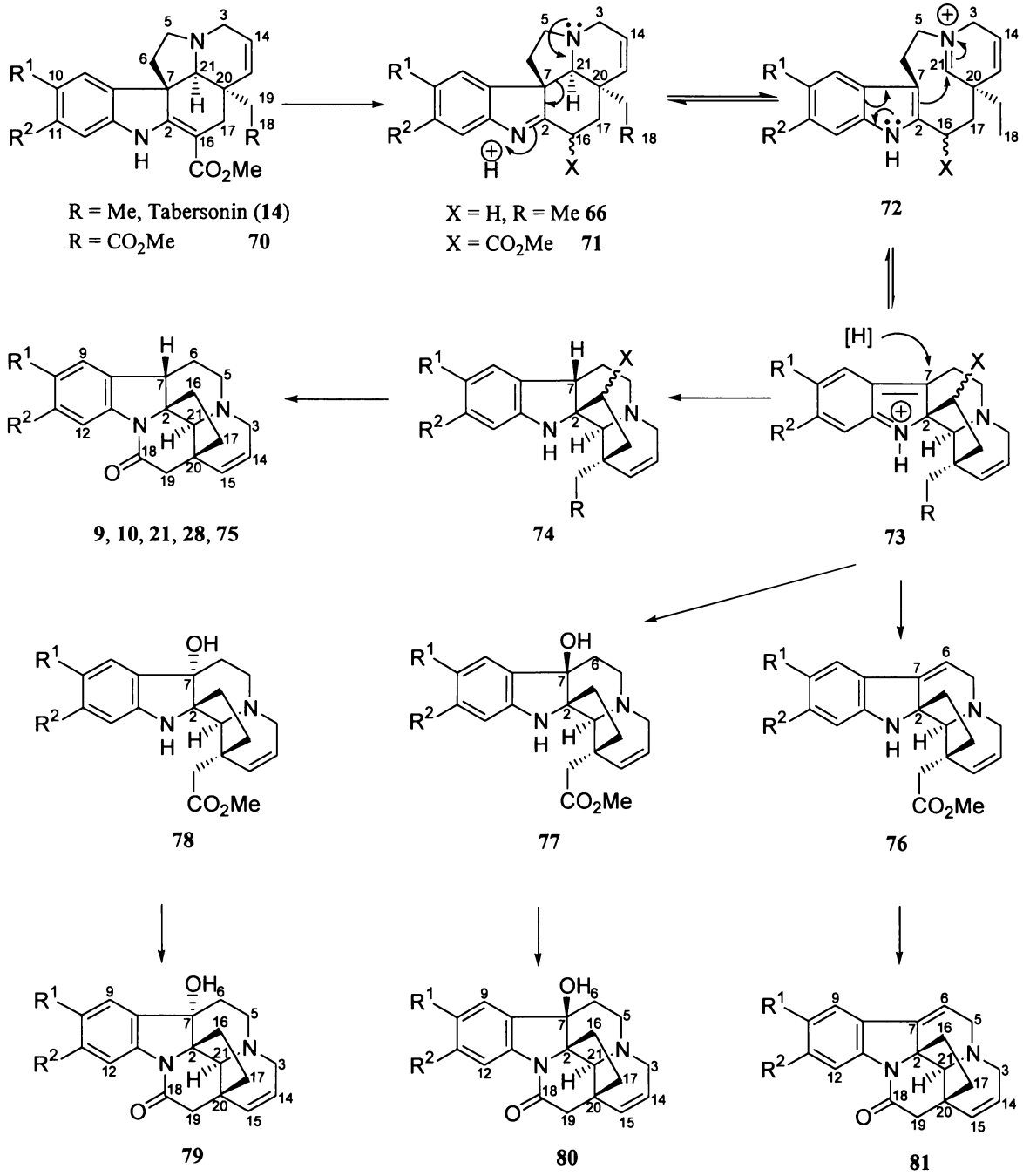
V souvislosti se schématem biosyntetického vzniku eburnanů je nutno zmínit LeMenovy studie zabývající se vlivem pestré škály redukčních činidel na vybrané skupiny alkaloidů.⁴⁶ Bylo experimentálně prokázáno, že působením zinku za přítomnosti měďnatých iontů v kyselině octové na (-)-tabersonin (14), resp. jemu odpovídající indolenin 66 dochází k reduktnímu přesmyku na produkty vallesamidinového typu 67 resp. 68 (schéma 3.1.4.7).

schéma 3.1.4.7



Ve spojitosti s poznatky o původu sekoschizozyganů uvedenými ve schématech 3.1.4.6 a 3.1.4.7 a s jejich úspěšnou aplikací na totální syntézu strempeliopinu (9) bylo Hájíčkem navrženo možné biosyntetické schéma vzniku schizozygových alkaloidů (schéma 3.1.4.8 na následující straně).¹⁵ Indoleniny typu 66, resp. 71, které jsou odvozeny od aspidospermanů typu tabersoninu (14), fragmentují za vzniku iminií 72. Ta jsou atakována indolovým C-2 uhlíkem za vzniku intermediátu 73. Následující redukcí jsou získány intermediáty vallesamidinového typu 74 (je-li R = Me). V případě, že je v poloze 18 methoxykarbonylová funkce (R = CO₂Me), může docházet k uzavření laktamového kruhu a vzniku schizozyganového skeletu (např. látek 9, 10, 21, 28, 75). Dochází-li k adici vody na 73 (kde R = CO₂Me), vede to ke vzniku C(7) hydroxylovaných derivátů 77 – 80. Deprotonizací iminia 73 (R = CO₂Me) pak vznikají 6,7-didehydroschizozygany typu 81.

schéma 3.1.4.8



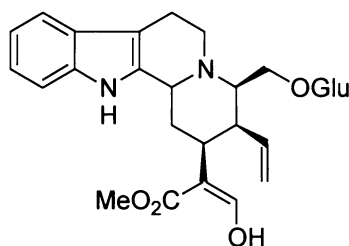
3.2 Přehled monoterpenoidních indolových alkaloidů

Stručným přehledem strukturních typů monoterpenoidních indolových alkaloidů jsem se zde pokusil rozdělit tyto složité přírodní látky do základních skupin podle struktury jejich skeletu, aniž bych vytrhával z kontextu sloučeniny, o které jde v této práci především - aspidospermanové a schizozygové alkaloidy, potažmo jejich sekodinové prekurzory. Domnívám se, že čtenář tak dostane představu o postavení titulních alkaloidů v hierarchii široké rodiny indolových alkaloidů.

3.2.1 Striktosidiny

Do této skupiny patří striktosidin (7) a podobné glykosidy, jako např. turbinatin (82) izolovaný z *Chimarrhis turbinata* (DC.) Prodr. (*Rubiaceae*)⁴⁷ (obr. 3.2.1.1).

obr. 3.2.1.1

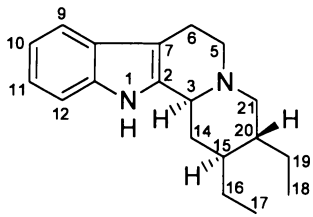


(82) Turbinatin

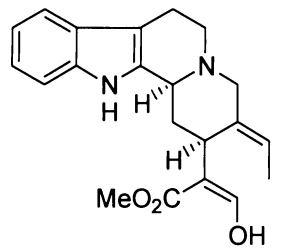
3.2.2 Korynany, Johimbany, Heterojohimbany

Monoterpenoidní indolové alkaloidy obsahující korynanový skelet. Typickými představiteli jsou korynantein (36) a geissoschizin (45) (obr. 3.2.2.1).⁴⁸⁻⁵⁰ Do této skupiny patří také indolochinolizidiny, které obsahují pyridinový E-kruh jako například angustin (83) (obr. 3.2.2.2).⁵¹ Biogeneze indolochinolizidinů nebyla dosud objasněna. V mnoha případech se vyskytují v rostlinách společně s příbuznými glykosidickými alkaloidy, jejichž aglykony mohou reagovat s amoniakem za vzniku prekurzorů pyridinového jádra.⁵²

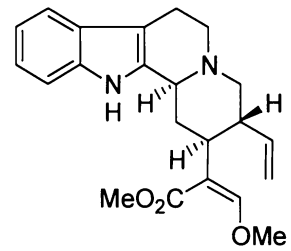
obr. 3.2.2.1



Korynanový skelet

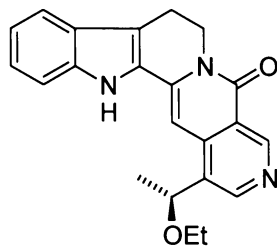


(45) Geissoschizin



(36) Korynantein

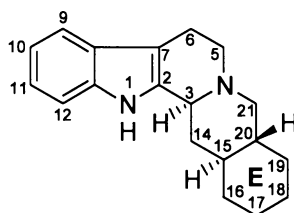
obr. 3.2.2.2



(83) Angustin

Korynanům jsou příbuzné johimbany a heterojohimbany. Johimbany obsahují karbocyklický E kruh, který vzniká tvorbou vazby mezi C(17) a C(18) korynanteinového prekursoru **36**. Základní johimbanový skelet je na obrázku 3.2.2.3.

obr. 3.2.2.3

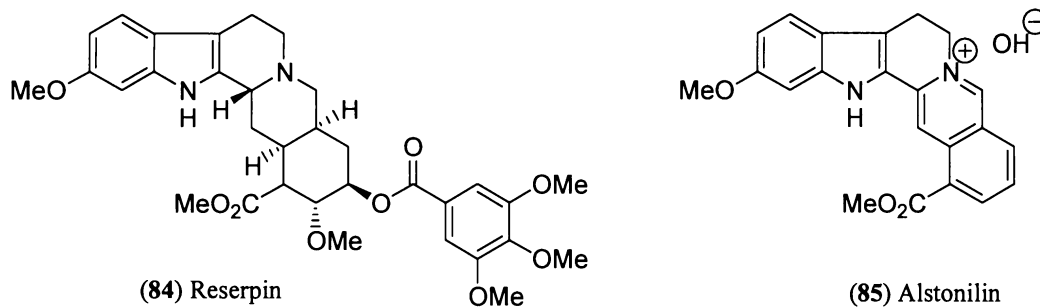


Johimbanový skelet

Jedná se o poměrně širokou skupinu látek s velkou strukturální variabilitou.⁵³ Příkladem je přítomnost methoxysubstituentů na aromatickém jádře a hydroxysubstituentů nebo

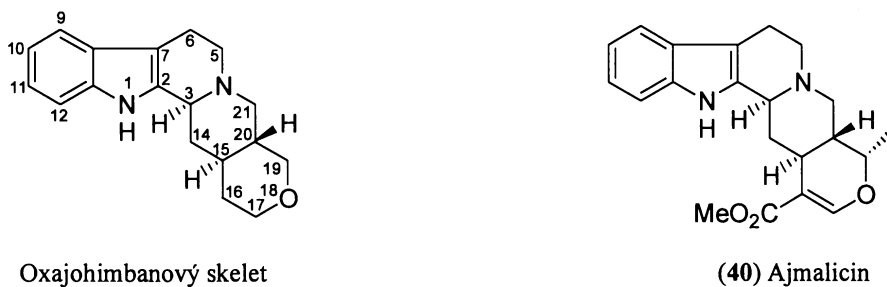
acyloxysubstituentů v poloze 18 jako u reserpinu (**84**) nebo různý stupeň nenasycenosti C-E kruhů jako u alstonilinu (**85**) (obr. 3.2.2.4).^{54, 55}

obr. 3.2.2.4



Mezi heterojohimbany patří alkaloidy obsahující oxajohimbanový skelet (viz. obr. 3.2.2.5) jako např. ajmalicin (**40**).^{56, 57}

obr. 3.2.2.5



Ajmalicinoidní oxindolové alkaloidy jsou odvozeny od korynanteinu (**36**). Jejich základem je korynoxanový skelet, který vzniká přesmykem vazby C(2)-C(3) na C(2)-C(7). Analogicky vzniká formosanový skelet (obr. 3.2.2.6).⁵⁸⁻⁶⁰

obr. 3.2.2.6

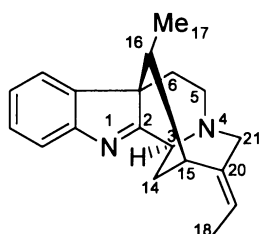


U všech výše uvedených alkaloidů se objevuje stereoizomerie v pozicích 3, 19 a 20, avšak konfigurace na C(15) uhlíku je vždy stejná. Tato stereochemická neměnnost byla pozorována u všech monoterpenoidních indolových alkaloidů.

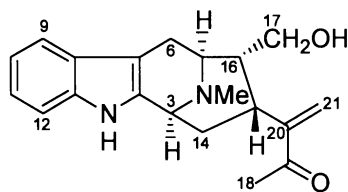
3.2.3 Akuammiliny, Sarpaginy, Ajmaliny, Gelseminy

Skelet akuammilinů vzniká z korynanteinového prekursoru **36** tvorbou vazby mezi C(16) a C(7) (viz **86** obr. 3.2.3.1). Dále může docházet ke štěpení vazby mezi C(3) a N(4) nebo C(21) a N(4) jako je tomu u makrolinu (**87**).

obr. 3.2.3.1



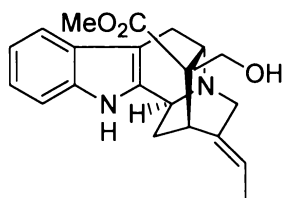
(86) Akuammilan



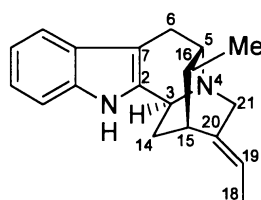
(87) Makrolin

Sarpaginy jako např. akuamidin (**88**) mají skelet, který vzniká z geissoschizinu (**45**) tvorbou vazby mezi C(16) a C(5) přes stádium vellosiminu (obr. 3.2.3.2). Jsou známy případy kdy dochází ke štěpení C(3), N(4) vazby sarpaganového skeletu jako u vobasinu nebo ke vzniku skeletu oxindolového typu migrací C(3) z C(2) na C(7) jako u gardneraminu. Dále do této skupiny patří alkaloidy ervatamin, ervitsin a koumin.^{58,59} Ajmaliny jsou charakteristické

obr. 3.2.3.2



(88) Akuamidin



Sarpaganový skelet

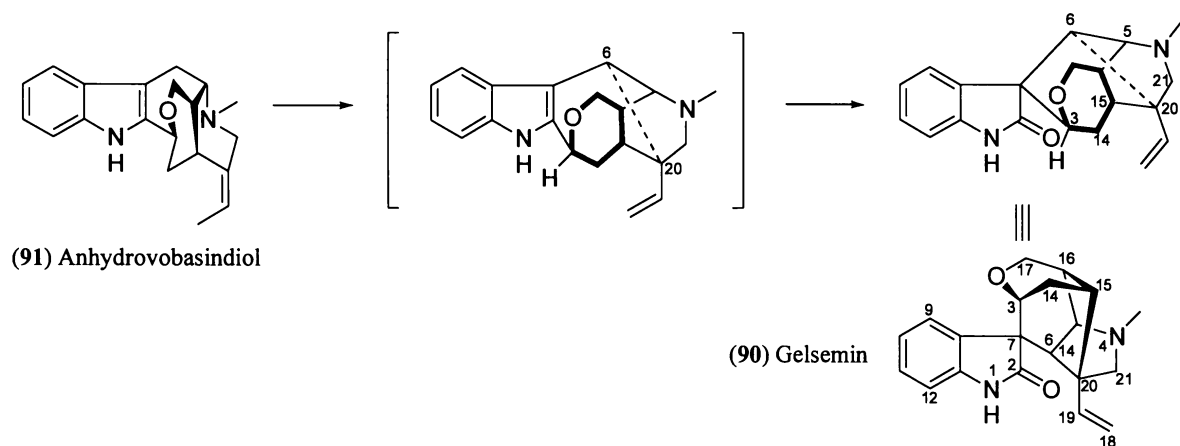
vazbou mezi C(5)-C(16) a C(7)-C(17). Typickým příkladem je ajmalin (**89**) (1-*N*-methyl-17,21-dihydroajmalan) (obr. 3.2.3.3).⁶⁰ Výjimku tvoří alkaloidy perakin a raucaffrinolin, které mají místo C(21)-*N*(4) vazby vazbu C(19)-*N*(4).

obr. 3.2.3.3



Alkaloidy typu gelseminu (**90**) obsahují oxindolovou funkci a jsou odvozené od anhydrovobasindiolu (**91**) tvorbou vazby 6,20 a přesmykem na oxindol (schéma 3.2.3.1).^{30,31}

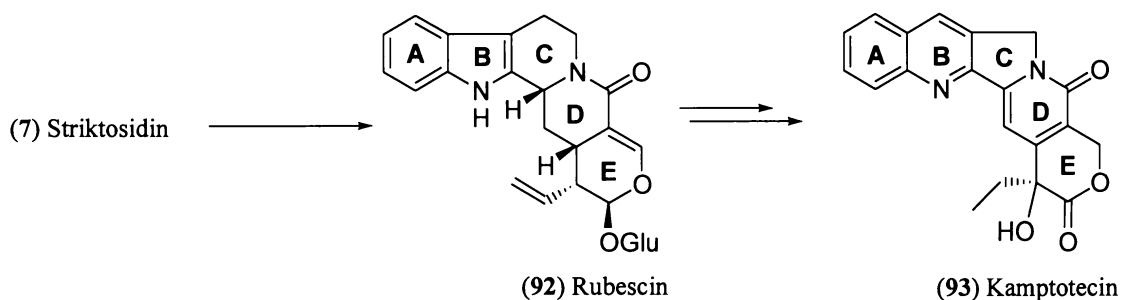
schéma 3.2.3.1



3.2.4 Alkaloidy odvozené od kamptotecinu

Skupina alkaloidů s chinolinovým skeletálním systémem, který vzniká z indolového bicyklu rozšířením na úkor C-kruhu. Jejich prekurzorem je striktosidin (**7**) a vznikají pravděpodobně přes intermediát rubescin (**92**)⁶¹ (schéma 3.2.4.1). Typickým představitelem je kamptotecin (**93**).

schéma 3.2.4.1



3.2.5 Chinoliny

Důležitá skupina alkaloidů, do které patří i antimalarikum chinin (94) (obr. 3.2.5.1), se skládá ze dvou podskupin:⁶²

- skupina cinchonaminů typu 95, odvozená od korynanteinu štěpením vazby $N(4)-C(5)$ a spojením mezi $N(4)-C(17)$.
- skupina chininů (chinin (94)), které obsahují chinolinový systém pocházející z cinchonaminového prekurzoru štěpením vazby $C(2)-C(7)$ a vznikem vazby $N(1)-C(5)$.

obr. 3.2.5.1

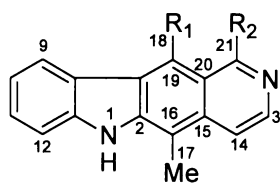


3.2.6 Pyridokarbazoly, Uleiny a Appariciny

Pyridokarbazoly jsou malou, avšak farmakologicky velmi významnou skupinou látek, jejichž skelet je tvořen 6H-pyrido[4,3-b]karbazolovým systémem. Hlavními představiteli jsou

ellipticin (**96**) a olivacin (**97**) (obr. 3.2.6.1).⁶³ Ačkoli tyto aromatické báze na první pohled nepatří strukturně do skupiny monoterpenní indolových alkaloidů, byla postulována jejich biogeneze ze stemmadenin (**48**).⁶⁴

obr. 3.2.6.1

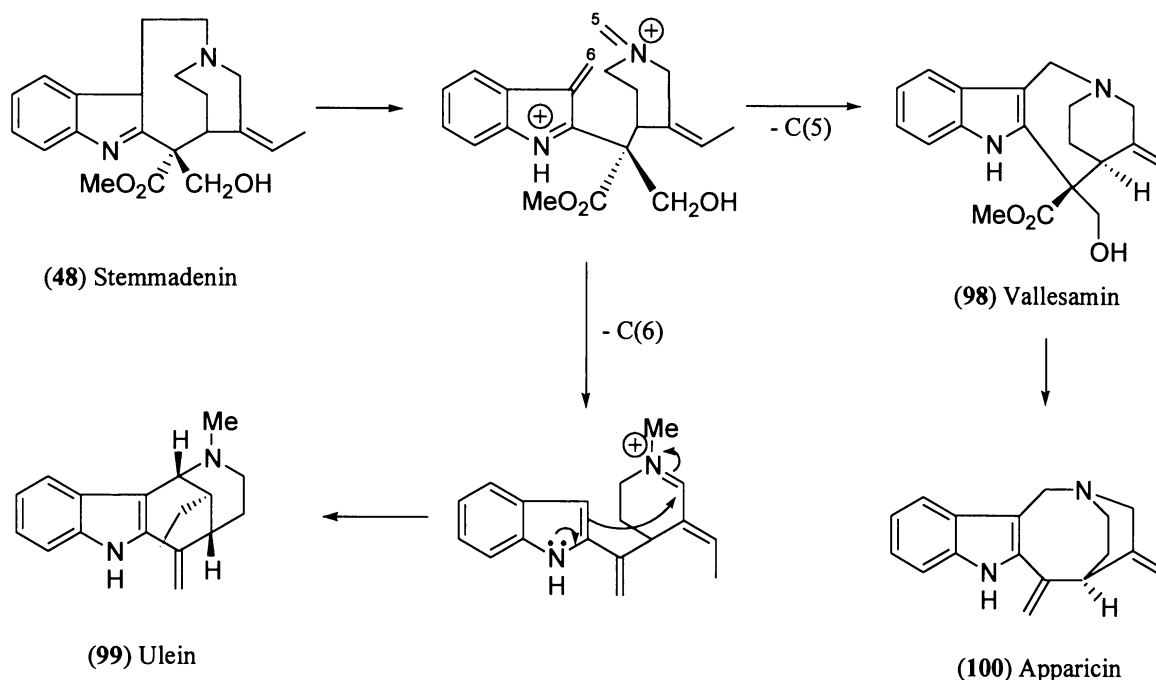


(**96**) R₁ = Me, R₂ = H, Ellipticin

(**97**) R₁ = H, R₂ = Me, Olivacin

Stejně jako pyridokarbazoly, uleiny a appariciny pocházejí z oxidativního štěpení stemmadenin (**48**) (schéma 3.2.6.1).⁶⁵

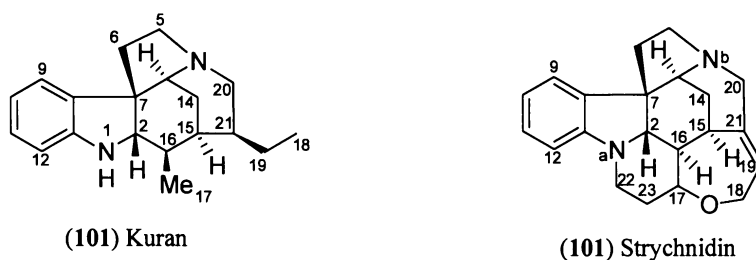
schéma 3.2.6.1



3.2.7 *Aspidospermatany, Strychnany a Kondylokarpany*

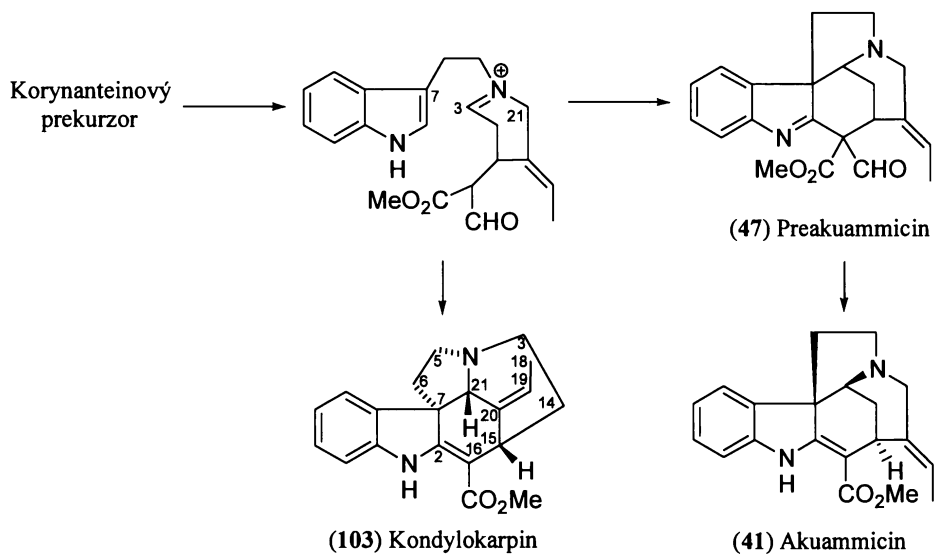
Alkaloidy obsažené v této skupině mají dva základní skelety, kuranový (101) a strychnidinový (102) (obr. 3.2.7.1).⁶⁶ Biogeneze pravděpodobně zahrnuje migraci C(3) v korynanteinovém prekurzoru z C(2) na C(7) a následnou tvorbu vazby C(2)-C(16).

obr. 3.2.7.1



Biosyntetickým prekurzorem kuranů je preakuammicin (47), který deformylací poskytuje akuammicin (41) (schéma 3.2.7.1). Tvorba strychnidinového skeletu z kuranového vyžaduje další dva uhlíkové atomy (C(22), C(23)), které pocházejí pravděpodobně z acetátové jednotky.⁶⁷

schéma 3.2.7.1

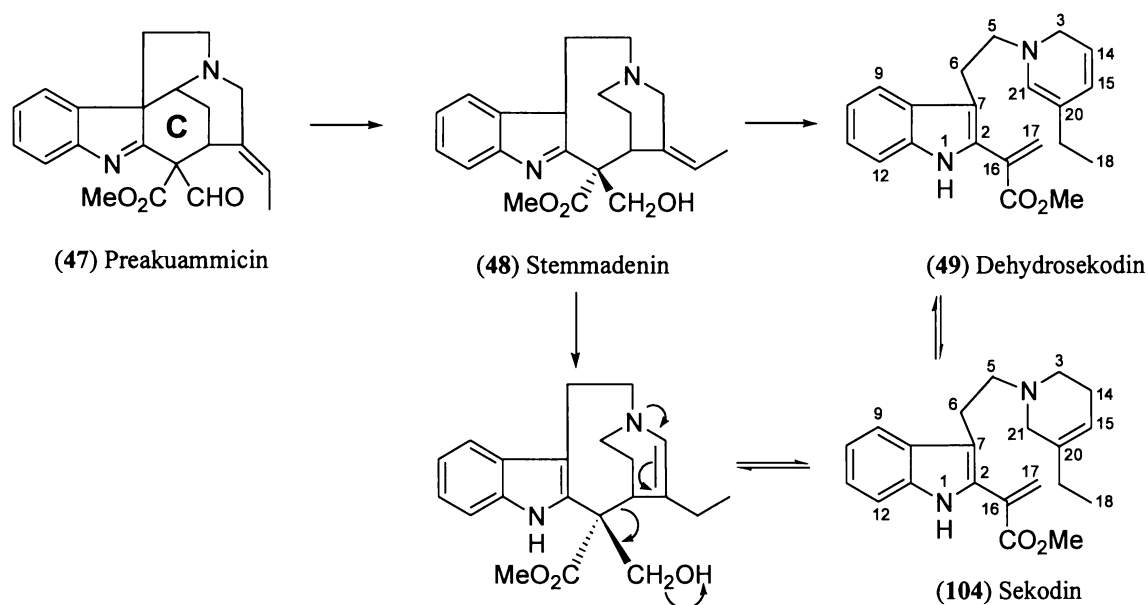


Kondylokarpany obsahují skelet podobný kuranu. Kondylokarpin (**103**) však vzniká z korynanteového prekursoru cyklizací C(21) na C(7), na rozdíl od kuranů, kde vzniká vazba C(3)-C(7) (schéma 3.2.7.1).⁶⁸

3.2.8 Sekodiny

Skupina tricyklických alkaloidů, která vzniká otevřením kruhu C preakuammicinu (**47**) a přesmykem takto vzniklého stemmadenin (**48**) (schéma 3.2.8.1).⁶⁹ Sekodiny se vyskytují v různých stádiích redukce pyridin-piperidinového cyklu například jako dihydrosekodiny nebo dehydrosekodiny typu **49** nebo **104**. Mohou se vyskytovat také v monomerní i dimerní podobě.

schéma 3.2.8.1



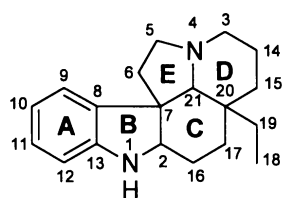
Příkladem sekodinového alkaloidu je 16,17-dihydrosekodin-17-ol, který byl izolován z *Rhazya orientalis*⁷⁰ nebo crooksidin, izolovaný z *Haplophyton crooksii*.⁷¹ Dehydrosekodin (**49**) je přímým prekurzorem aspido-permanových a iboganových alkaloidů. Jako biogenetický prekurzor byl postulován Wenkertem²⁸ již na počátku 60. let 20. století. Tato hypotéza byla potvrzena *in vivo* biosyntetickými experimenty s inkorporací značeného dehydrosekodinu v *Catharanthus roseus*.⁷² Později byly dehydrosekodiny použity jako *in situ* generované prekurzory biomimetické syntézy aspido-permanových a iboganových

alkaloidů.⁷³ Samotný sekodin (**104**) byl syntetizován v 80. letech minulého století.⁷⁴ Dehydrosekodin (**49**) je však velmi reaktivní a nestabilní sloučenina, náchylná oxidačním reakcím, dimerizacím a polymerizacím, kterou se po celá desetiletí nedařilo připravit, přestože tomu bylo věnováno značné úsilí. Byly připraveny některé deriváty dehydrosekodinu stabilizované elektron-deficitními substituenty,⁷⁵ avšak tyto látky nepodléhají cyklizačním reakcím vedoucím k aspidospermanovým a iboganovým alkaloidům. Kutneymu se podařilo připravit *N*-benzyldehydrosekodin, který intramolekulární cyklizací poskytoval *N*-benzylkataranthin v 1.5% výtěžku.⁷⁶ Pozdější Kuehneho práce s deriváty dehydrosekodinu generovanými *in situ* však vedly k úspěšné syntéze aspidospermanových a iboganových alkaloidů s prakticky kvantitativními výtěžky.¹⁹ Chemii sekodinů a jejich roli v biomimetických totálních syntézách bude dále věnována pozornost v následujících kapitolách.

3.2.9 *Aspidospermany*

Aspidospermany tvoří jednu z největších a nejvýznamnějších skupin monoterpenních indolových alkaloidů.^{10,11,77} Do konce 20.století bylo izolováno více než 250 alkaloidů s aspidospermanovým skeletem.¹¹ Tyto látky jsou obsaženy výhradně v rostlinách z čeledi *Apocyanaceae*. Základním představitelem je alkaloid aspidospermidin (**105**), jehož pentacyklický [6.5.6.6.5] ABCDE skelet je typický pro všechny představitele aspidospermanových alkaloidů (obr. 3.2.9.1).

obr. 3.2.9.1.

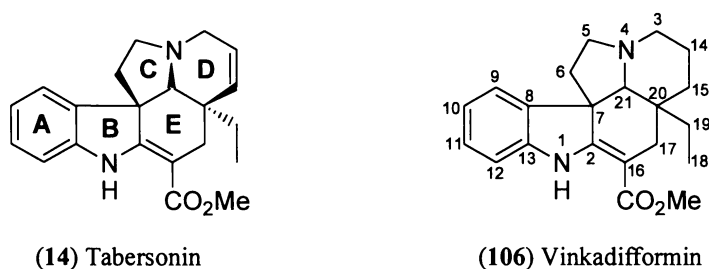


(105) Aspidospermidin

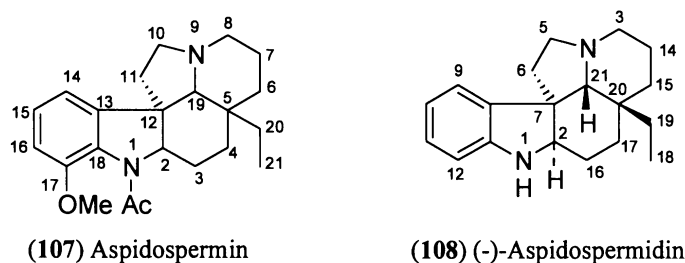
Skelet aspidospermidinu (**105**) vzniká intramolekulární cyklizací dehydrosekodinového prekurzoru **49**. Strukturně lze aspidospermanové alkaloidy rozdělit do několika podskupin.¹⁴

i) anilinoakrylátové alkaloidy: obsahují methoxykarbonylový substituent na C(16) a dvojnou vazbu 2,16 jako např. tabersonin (**14**) a vinkadiformin (**106**) (obr. 3.2.9.2). Dvojuhlikatý substituent v poloze 20 může být standardně ethyl nebo může být různě funkcionalizován. Tato skupina látek bývá nazývána aspidospermany. V případě, že se ethylový substituent nevyskytuje v poloze 20, ale v poloze 14, se jedná o pseudoaspidospermany.

obr. 3.2.9.2



obr. 3.2.9.3



ii) alkaloidy, které neobsahují C(16) methoxykarbonyl a 2,16 dvojnou vazbu jako v případě aspidosperminu (**107**) (obr. 3.2.9.3). C(18)-C(19) je opět ethyl nebo je možná funkcionalizace na C(18). Tento typ bývá nazýván aspidospermidiny, je-li ethyl z C(20) vázán na C(14) pak pseudoaspidospermidiny.

iii) alkaloidy obsahující etherický nebo laktonický můstek C(18)-C(21).

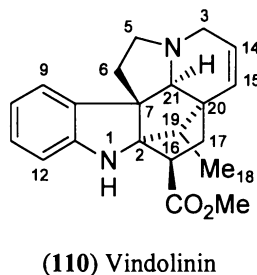
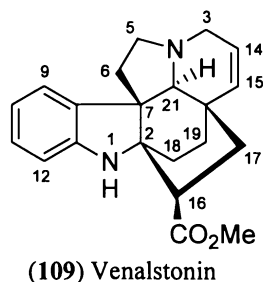
iv) alkaloidy obsahující etherický nebo laktonický můstek C(18)-C(15).

pozn.: V literatuře se objevují dvě různé varianty číslování skeletu, které jsou znázorněny na aspidosperminu (**107**) a (-)-aspidospermidinu (**108**) (obr. 3.2.9.3). Číslování (-)-aspidospermidinu (**108**) vychází z biogenetických souvislostí⁷⁹ a je mnohem univerzálnější, kdežto číslování uvedené u aspidosperminu (**107**) lze nalézt například v Chemical Abstracts.

v) alkaloidy obsahující laktonový kruh C(18)-C(17) a dihydro-1,4-oxazinový systém N(1)-C(12) jako u obskurinervidinu.

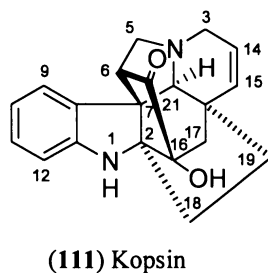
vi) alkaloidy obsahující navíc vazbu C(2)-C(18) jako v případě venalstoninu (109) (obr. 3.2.9.4) (jeho C(16) dekarbomethoxyanalog je aspidofraktinin).

obr. 3.2.9.4



vii) alkaloidy vzniklé připojením C(22) methoxykarbonylového uhlíku venalstoninu (109) na uhlík C(6) jako v případě kopsinu (111) (obr. 3.2.9.5).⁷⁸ Může docházet také k různým skeletálním variacím jako například u frutikosinu, kde vzniká alternativní acyloinová struktura spojením C(22)-C(17).

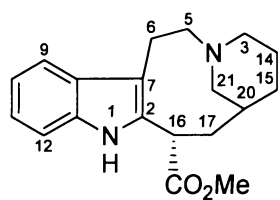
obr. 3.2.9.5



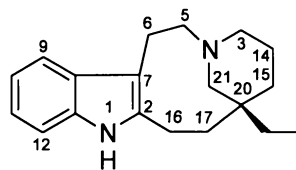
viii) alkaloidy obsahující navíc vazbu C(19)-C(2) jako vindolinin (110) (obr. 3.2.9.4)

ix) alkaloidy quebrachaminového typu, které vznikají štěpením vazby 7,21. Ty mohou obsahovat C(16) methoxykarbonylový substituent jako vinkadin (112) nebo nemusí jako quebrachamin (113) (obr. 3.2.9.6).

obr. 3.2.9.6



(112) Vinkadin



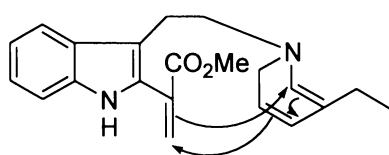
(113) Quebrachamin

x) skupina aspidospermanových alkaloidů vzniklých dalšími transformacemi a skeletálními přesmyky jako jsou např. bannucin, vinkatin, rhazinilam, trichofyllin, meloscin, melonin, goniomitin a další.

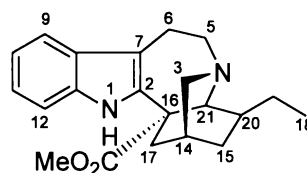
3.2.10 Ibogany

Ibogany vznikají cyklizací dehydrosekodinového prekurzoru 49. Zde však akrylát nevystupuje jako součást indoloakrylátového dienového systému, ale jako dienofil (schéma 3.2.10.1). Tato skupina alkaloidů existuje v obou enantiomerních variantách definovaných

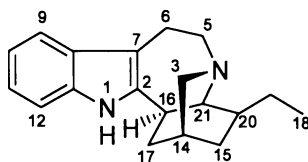
schéma 3.2.10.1



(49) Dehydrosekodin



(114) Koronaridin



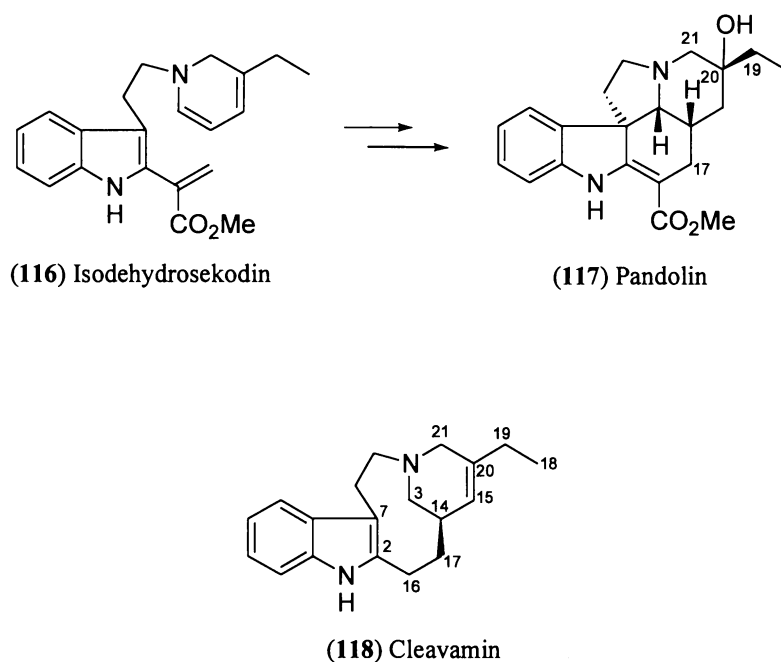
(115) Ibogamin

konfigurací na C(14). Například (-)-koronaridin (**114**) má konfiguraci 14*R*. Nejznámějším zástupcem (14*S*) série iboganů je kataranthin (**43**) (15,20-dehydrokoronaridin).⁸⁰

3.2.11 Cleavaminy a Pandoliny

Skupina alkaloidů, která vzniká cyklizací isodehydrosekodinu (**116**). Jsou nazývány také pseudoaspidospermany. Hlavními zástupci jsou pandolin (**117**) a cleavamin (**118**) (obr. 3.2.11.1), který obdobně jako quebrachamin (**113**) (štěpení vazby 7,21), vzniká štěpením vazby C(16)-C(21) iboganového skeletu. Dalšími možnými variacemi v této skupině alkaloidů je spojení C(17)-C(21) (pandin), rozšíření D kruhu zahrnující migraci C(21) uhlíku z C(20) na C(19) (iboxyphyllin) nebo kontrakce D kruhu zahrnující ztrátu C(21) uhlíku a připojení C(20) na *N*(4) (ibophyllidin).

obr. 3.2.11.1

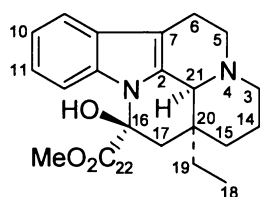


3.2.12 Eburnany

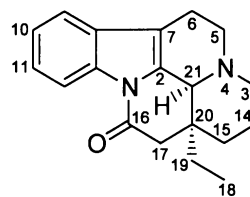
Skelet eburnanů vzniká přesmykem aspidospermanového skeletálního systému.⁸¹ Tento přesmyk zahrnuje migraci C(21) z C(7) na C(2), štěpení vazby C(2)-C(16) a připojení C(16) na N(1) (viz. kap. 3.1.4). Eburnany lze rozdělit do několika podskupin (obr. 3.2.12.1):¹⁴

- i) Vinkamin (65) a jeho deriváty, které mají zachován methoxykarbonylový substituent v poloze 16.⁸²
- ii) Alkaloidy typu eburnamoninu (119), eburnameninu (120), které neobsahují C(22) ester.⁸³
- iii) Deriváty s oxidovaným C(18) nebo C(19) uhlíkem, tzv. aspidoalbiny.⁸⁴
- iv) Alkaloidy typu andranginu⁸⁵ (121) a vallesamidinu (69).⁸⁶

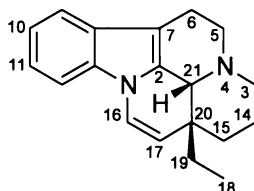
obr. 3.2.12.1



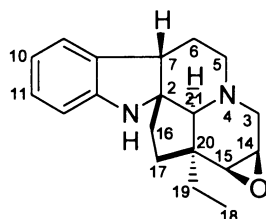
(65) Vinkamin



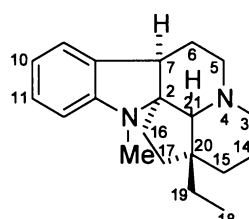
(119) Eburnamonin



(120) Eburnamenin



(121) Andrangin

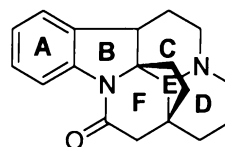
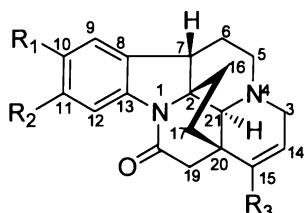


(69) Vallesamidin

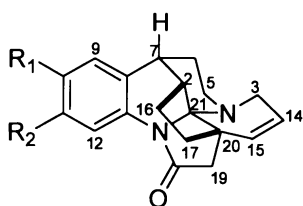
v) Alkaloidy skupiny schizozyginy, tzv. schizozygany. Jsou charakteristické vazbou C(2)-C(18) a tvoří tak dvojuhlíkový můstek C(2)-C(20) (obr. 3.2.12.2). Schizozygany, které tvoří malou skupinu hexacyklických *N*-acyl indolinových alkaloidů, byly dosud izolovány pouze ze dvou rostlinných zdrojů.⁸⁷ Hlavním z nich je tropický keř *Schizozygia coffaeoides* (Boj.) Baill

vyskytující se na východním pobřeží subtropické Afriky (Keňa, Tanzanie, Zanzibar).⁸⁸ Jedná se o jednu z rostlin, která je využívána v tradiční keňské medicíně k léčbě kožních onemocnění.⁸⁹ Získané extrakty z listů prokazují velmi vysokou antifungální a antibakteriální aktivitu.⁹⁰

obr. 3.2.12.2



$R_1, R_2 = \text{OCH}_2\text{O}, R_3 = \text{H}$: (10) Schizozygin
$R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}$: (75) Schizogalin
$R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{H}$: (28) Schizogamin
$R_1, R_2 = \text{OCH}_2\text{O}, R_3 = \text{OH}, 14,15\text{-dihydro}$: (21) Schizozygol
$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, 14,15\text{-dihydro}$: (9) Strepeliopin



$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}$: (122) Isoschizogalin
$R_1 = R_2 = \text{OMe}$: (123) Isoschizogamin

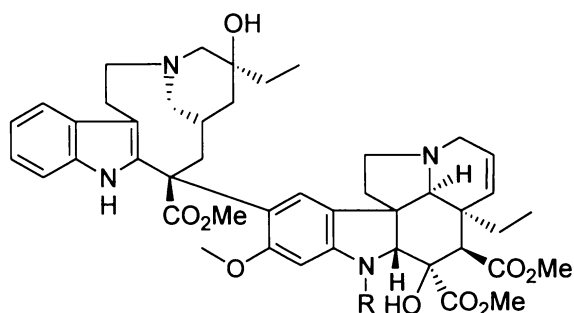
Fytochemické studie listů *S. coffaeoides* vedly k izolaci pěti schizozyganů (schizozyginu (10), schizogalinu (75), schizogaminu (28), isoschizogalinu (122) a isoschizogaminu (123)).^{91,92} Dalšími izolacemi z větviček byly získány ještě schizozygol (21) a 7,8-dehydro-19-hydroxyschizozygin o jehož struktuře se stále ještě vedou spory v odborné literatuře.⁹³ V 80. letech byla A. Lagunou studována rostlina *Strepeliopsis strepelioides* (K. Schum) vyskytující se na Kubě. Jako minoritní alkaloid byl z listů izolován strepeliopin (9), který strukturně patří do skupiny schizozygových alkaloidů.⁹⁴ V současné době je známo cca 15 – 20 látek, které patří do skupiny sekoschizozyganu, schizozyganů a isoschizozyganů.

3.2.13 Bisindoly

Jedná se o rozsáhlou a rozmanitou skupinu látek. Velmi komplexní struktury jsou tvořeny monomerními komponentami prakticky všech výše zmíněných monoterpenoidních

indolových alkaloidů. Můžeme se setkat například s tzv. sekaminy, což jsou dimerní alkaloidy tvořené dvěma sekodinovými jednotkami.⁹⁵ C-toxiferiny, které představují kombinaci dvou kuranových jednotek propojených $N(1)$ - $C(17')$ a $N(1')$ - $C(17)$ vazbou. Tyto látky jsou velmi toxické a jsou součástí jedu kurare.⁹⁶ Patří sem také ochrolifuaniny⁹⁷ a usambariny, což je skupina cca 50 alkaloidů, které jsou odvozeny od korynanového skeletu, na který je přes $C(17)$ připojena další tryptaminová jednotka.⁹⁸

obr. 3.2.13.1



(124) R = Me Vinblastin (VBL)
 (125) R = CHO Vinkristin (VCR)

Již roku 1958 byly z listů *Catharantus roseus* (G. Don) izolovány dva bisindolové alkaloidy vinblastin (124) a vinkristin (125) (obr. 3.2.13.1) tvořené jednotkou typu cleavaminu a aspidospermanovou jednotkou, kterou je zpravidla alkaloid vindolin (42).⁹⁹ Tyto sloučeniny jsou dodnes využívány k léčbě akutní dětské leukémie a Hodgkinova syndromu.¹⁰⁰ Jelikož se vyskytují v rostliném zdroji ve velmi malém množství, byla věnována velká pozornost jejich syntéze. Dnes je většina vinblastinu (124) získávána synteticky.¹⁰⁰

Malou, avšak rapidně se rozšiřující skupinou přírodních látek, patřící mezi bisindolové alkaloidy, jsou indolo[2,3-*a*]karbazoly a jim příbuzné bis-indolylmaleinimidy. Představitelem této skupiny látek je staurosporin, izolovaný ze *Streptomyces staurosporeus* AM-2282 a některých dalších mikroorganismů.¹⁰¹ Zajímavé z hlediska farmakologických účinků jsou také některé metabolity slizovek rodu *Arcyria*, arcyriarubiny a arcyriaflaviny.¹⁰²

3.3 Vybrané relevantní syntetické postupy

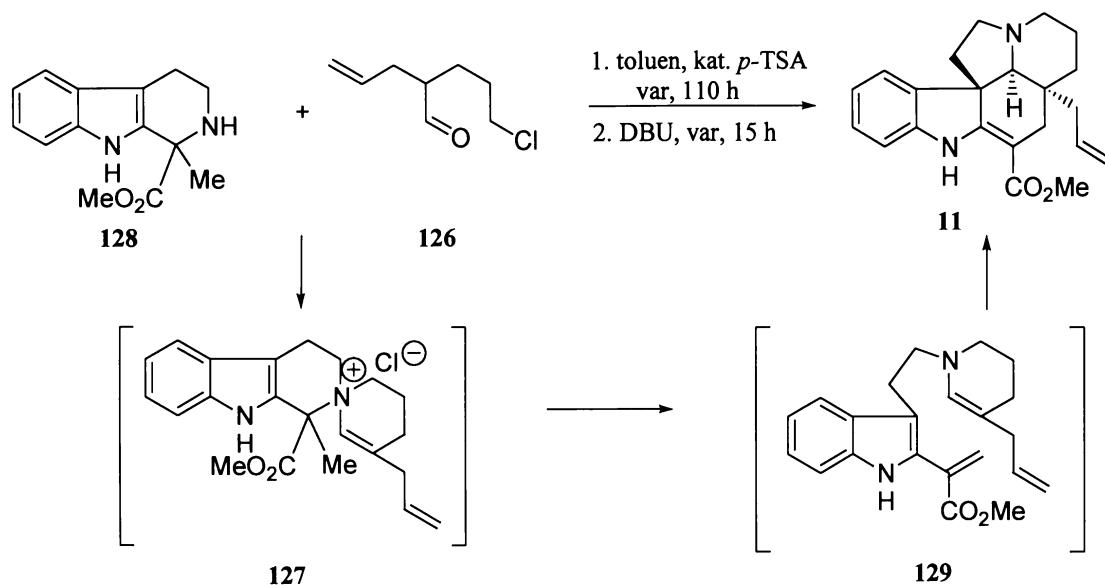
Aby mohla být realizována myšlenka totální syntézy schizozyginu (10), bylo nutné v literatuře hledat známé syntézy vhodných aspidospermanových prekurzorů. Především takových aspidospermanů, které jsou substituované v poloze 15 funkcí, která by umožňovala v závěrečných krocích syntézy zavedení 14,15 dvojně vazby. Vhodná substituce v poloze 18 by pak měla vést k tvorbě F laktamového kruhu schizozyganového skeletu. Tato kapitola shrnuje publikované syntézy látek, které byly inspirací pro navrženou syntézu schizozyginu.

3.3.1. Stereospecifická totální syntéza (+)-18-methylenvinkadiforminu

V literatuře se od 60.let 20. století objevilo několik desítek syntetických strategií výstavby skeletu aspidospermanových alkaloidů. Zásadním způsobem přispěl k této problematice Martin E. Kuehne, který od poloviny 70. let 20. století po nedávnou současnost publikoval impozantní množství prací zabývajících se totálními syntézami alkaloidů, převážně aspidospermanových, iboganových a strychnanových, ale i složitých bisindolových struktur. Mezi jeho biomimetickými syntézami vyniká metoda přípravy anilinoakrylátových aspidospermanových alkaloidů z tryptaminu přes azepinoindoly a tetrahydro- β -karboliny.^{103,104} Reakcí těchto snadno dostupných indolových tricyklických prekurzorů s reaktivními nenasyčenými alifatickými sloučeninami, jako jsou 2-alkyl-5-halopentanal (např. 126) nebo jiné vhodné deriváty,¹⁰⁵ vznikají spiroenamoniové intermediáty typu 127, které fragmentují na dehydrosekodiny. Ty pak stereospecificky intramolekulárně cyklizují na produkty s anilinoakrylátovým aspidospermanovým skeletem.¹⁰⁶

Metoda je výjimečná zejména tím, že aspidospermanový skelet vzniká z dehydrosekodinového prekurzoru, což je ve shodě s biogenetickými procesy vzniku aspidospermanů v rostlinách, které byly prokázány *in vivo* experimenty. Z Kuehneho metodologie vychází i Hájičkova stereospecifická totální syntéza (+)-18-methylenvinkadiforminu (11) (schéma 3.3.1.1),¹⁸ důležitého intermediátu schizozygového alkaloidu strempeliopinu (9).

schéma 3.3.1.1



Syntéza (+)-18-methylenvinkadiforminu (11) vychází z methylesteru 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-karboxylové kyseliny (128), který je dostupný kondenzací hydrochloridu tryptaminu a methylesteru pyrohroznové kyseliny v 72% výtěžku.¹⁰⁶ Výchozí surovinou syntézy 2-allyl-5-chlorpentanal (126) je 4-pentenal, který reakcí s cyklohexylaminem poskytuje *N*-(4-pentenyliden)cyklohexylamin.¹⁰⁷ Ten je v dalším kroku alkylován 1-brom-3-chlorpropanem v přítomnosti LDA. Kyselou hydrolyzou produktu je pak získán aldehyd 126 v 80% výtěžku.

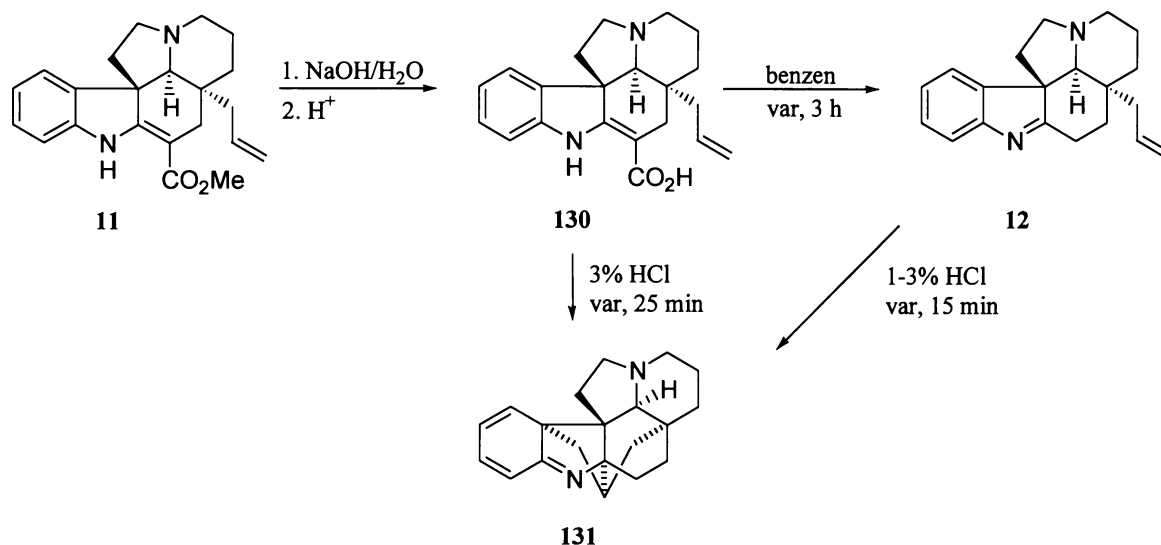
Kondenzací tetrahydro- β -karbolinového esteru 128 s aldehydem 126, která probíhá ve vřoucí toluenu a v přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny po dobu 110 hodin vzniká (\pm)-18-methylenvinkadiformin (11) v 50% výtěžku. Reakce probíhá přes stádium spiro-enamoniového intermediátu 127 a 18-methylen-14,15-dihydrosekodinu (129). Reakce byla provedena v 50 gramovém měřítku. Pro oddělení (+) a (-)-izomerů se osvědčila krystalizace s (2*R*,3*R*)-(+)-vinnou kyselinou, resp. (2*S*,3*S*)-(-)-vinnou kyselinou v ethanolu. V obou případech byly získány produkty ve 100% optické čistotě.¹⁸

3.3.2. Stereospecifická totální syntéza strempeliopinu

Brzy poté, co byl získán 18-methylenvinkadiformin (11) byl proveden pokus o jeho konverzi na 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidin (12). Ten měl být získán alkalickou

hydrolyzou esteru **11** na kyselinu **130** a dekarboxylací získané kyseliny.¹⁰⁸ Alkalickou hydrolyzou byla podle očekávání kvantitativně získána kyselina, avšak při pokusu o dekarboxylaci **130** varem ve 3% kyselině chlorovodíkové nebyl získán indolenin **12**, nýbrž jediným produktem v takřka kvantitativním výtěžku byla látka **131** (schéma 3.3.2.1).¹⁰⁹

schéma 3.3.2.1

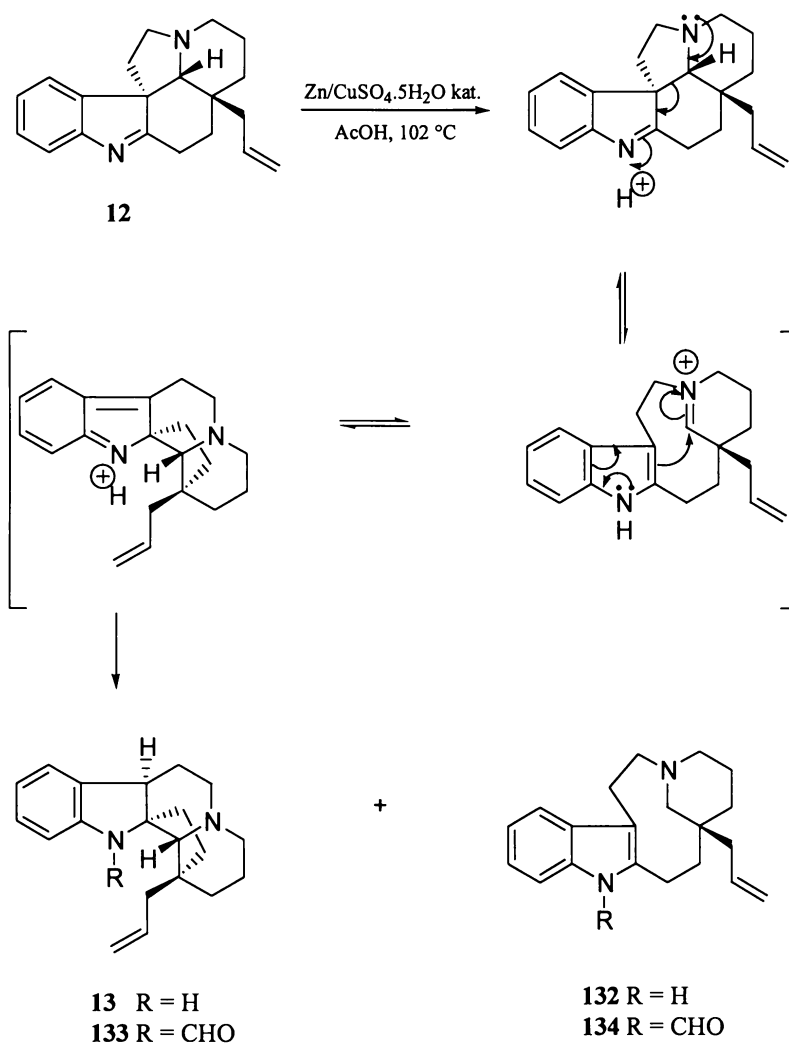


Na základě studia fragmentace dieniminu **131** hmotnostní spektrometrií bylo zjištěno, že primárně dochází k otevření látky **131** retro-Diels-Alderovou reakcí na látku **12**. Z toho vyplývá, že v přítomnosti silných kyselin dochází k do té doby bezprecedentní [4+2] intramolekulární cykloadici indoleninů za vzniku produktů typu **131**.¹⁰⁹ Byla-li provedena dekarboxylace kyseliny **130** varem v benzenu po dobu 3 hodin, byl získán žádaný 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidin (**12**) v 96% výtěžku. Vliv silných kyselin na intramolekulární cykloadici indoleninu byl prokázán, když indolenin **12** poskytl varem v 1-3 % HCl po 15 minutách takřka kvantitativně dienimin **131**.

V dalším stádiu byl 18-methylen-1,2-dehydroaspidospermidin (**12**) podroben reduktivnímu přesmyku na vallesamidinový skelet podle LeMena.⁴⁶ Varem v kyselině octové v přítomnosti zinku a katalytického množství modré skalice poskytuje indolenin **12** směs přesmyknutého produktu vallesamidinového typu **13** a produktu redukce quebrachaminového typu **132**. Tyto produkty jsou vzhledem k podobné polaritě špatně chromatograficky separovatelné, proto byla směs látek **13** a **132** podrobena formylaci (kyselina mravenčí + acethanhydrid) (schéma 3.3.2.2) a 1-*N*-formylované produkty **133** a **134** byly pak separovány

chromatograficky na koloně. Žádaný *N*-formyl-*N*-demethyl-18-methylenvallesamidin (**133**) byl získán ve 34% výtěžku.^{16, 17}

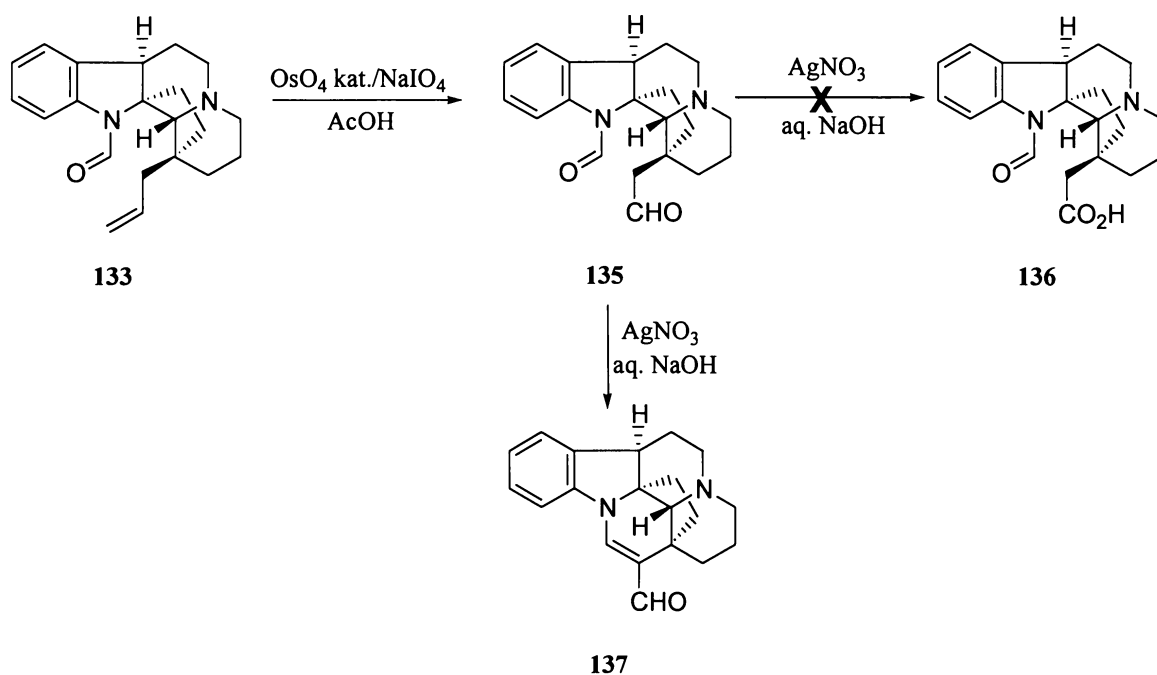
schéma 3.3.2.2



Vallesamidinový derivát **133** byl uvažován jako možný prekurzor schizozyganového alkaloidu strempeliopinu (**9**). Allylová funkce byla do 18-methylenvallesamidu (**12**) zavedena záměrně, aby mohla být ve stádiu látky **133** transformována na funkci, která umožňuje cyklizaci laktamového F kruhu schizozyganového skeletu. Jako první možný postup derivatizace bylo navrženo oxidativní štěpení allylové dvojně vazby na aminoaldehyd **135**, který měl být v dalším reakčním stupni oxidován na kyselinu **136**. Po deformylaci indolového dusíku měla karboxylová funkce reagovat s indolovým dusíkem za uzavření laktamového cyklu. Aldehyd **135** byl připraven Lemieuxovou-Johnsonovou reakcí¹¹⁰

v 50% výtěžku, avšak jeho další oxidace dusičnanem stříbrným v alkalickém prostředí neposkytla žádanou kyselinu **136**, ale vedlejší produkt – 10-formyl-18,19-didehydroschizozygan (**137**) v nízkém, 25% výtěžku (schéma 3.3.2.3).¹⁷

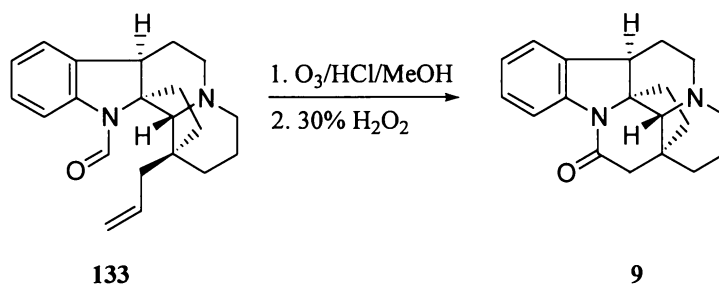
schéma 3.3.2.3



Po tomto neúspěchu byla pozornost zaměřena na konverze allylové skupiny, při kterých nevzniká volný aldehyd a N(4) dusík je blokován pro případnou oxidaci (práce v kyselém prostředí). Ozonolýzou (30 min) *N*-formylvallesamidinu **133** při teplotě 15 °C ve směsi methanol – 1M HCl v poměru cca 1:4 a následnou reakcí s 30% peroxidem vodíku (15 hodin) byl získán (±)-strepeliopin (**9**) ve výtěžku 49 % (schéma 3.3.2.4). Přítomnost zředěné kyseliny chlorovodíkové nejenže blokuje N-4 dusík jako hydrochlorid, ale pravděpodobně také způsobuje deformylaci indolového dusíku, a tím umožňuje uzavření laktamového kruhu vznikajícím karboxylem.

V případě, že výchozí látkou pro ozonolýzu byl (-)-(2*S*,7*R*,20*R*,21*R*)-**133** získaný analogicky reaktivním přesmykem (-)-18-methylenvinkadiforminu, produktem byl (-)-(2*S*,7*R*,20*R*,21*R*)-strepeliopin^{17,111} (**9**), jehož fyzikální vlastnosti byly prokazatelně shodné s přírodní bází izolovanou ze *Strepeliopsis strepelioides* (K. Schum).^{94a}

schéma 3.3.2.4



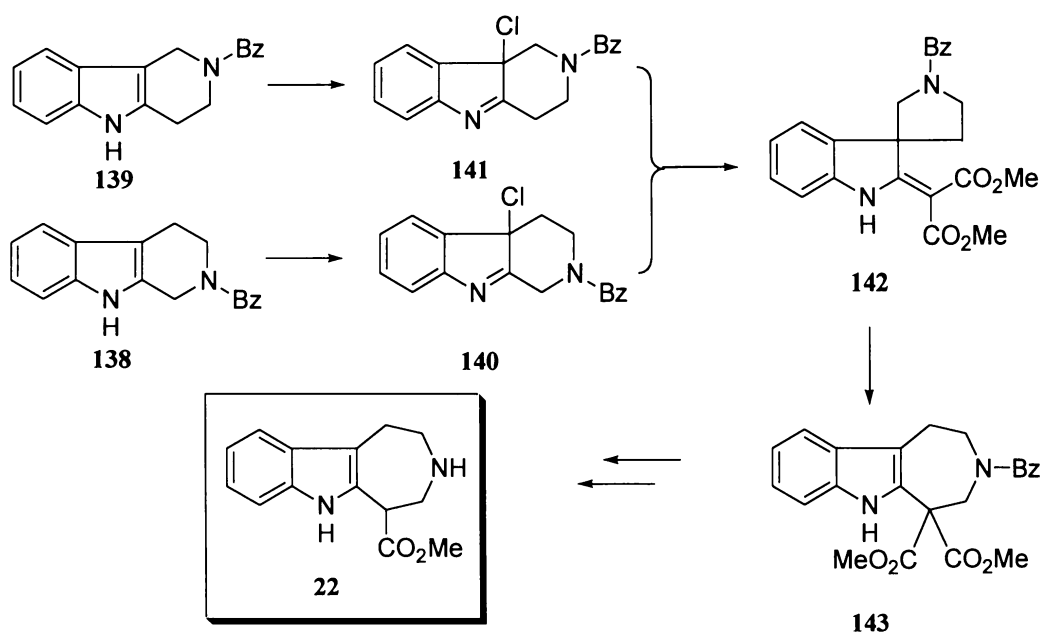
Totální syntéza (-)-strempepinu (**9**) byla dosud jedinou publikovanou biomimetickou syntézou schizozyanového alkaloidu. V literatuře se vyskytuje ještě jedna totální syntéza příbuzného isoschizozyanového alkaloidu (\pm)-isoschizogaminu (**123**), která je popsána v kapitole 3.3.4.

3.3.3. Biomimetická totální syntéza kataranthinu a tabersoninu

Roku 1986 byla publikována biomimetická selektivní syntéza tabersoninu (**14**) a kataranthinu (**43**) přes stabilizované dehydrosekodinové intermediáty.¹⁹ Vychází z totální syntézy minovicinu, jehož stabilizovaným biomimetickým prekurzorem je 19-oxo-14,15-dihydrosekodin.¹¹² Klíčovým prekurzorem tabersoninu a kataranthinu je stabilizovaný 15-oxo-14,15-dihydrosekodin (**16**), jehož dihydropyridinová část je ve své enolizované formě dostatečně reaktivním dienem pro tvorbu ibogového skeletu. V ketonické tautomerní formě vinylamidová funkce dihydropyridinového jádra poskytuje stabilizovaný enamin pro termální cyklizaci s indolakrylátovou částí molekuly na aspidospermanový skelet.

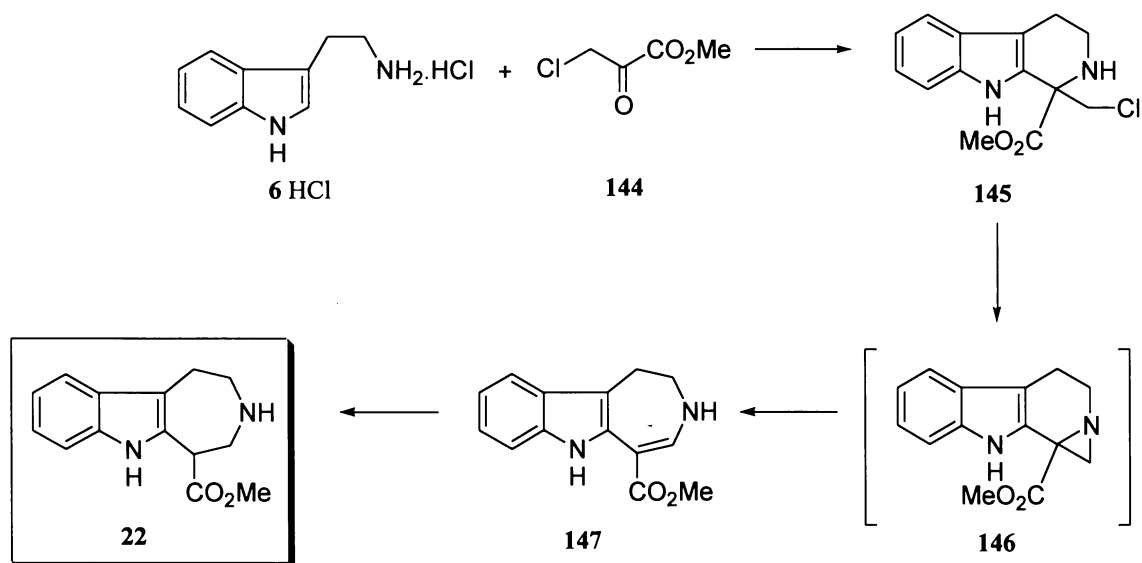
Univerzálním prekurzorem indolakrylátové části molekuly substituovaných sekodinů je methylester 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indol-5-karboxylové kyseliny (**22**) (zkráceně azepinoindol), který byl původně připraven z tetrahydro- β -karbolinu **138** nebo tetrahydro- γ -karbolinu **139** (schéma 3.3.3.1).^{103,104} Chlorací tetrahydrokarbolinů získané chlorindoleniny **140** resp. **141** reakcí s thallium dialkyl-malonáty poskytují 3,3-spirosubstituované 2-alkyldenindoliny typu **142**, které lze kvantitativně termicky přesmyknout na azepinoindolové diestery **143**.¹¹³ Dekarbomethoxylace a debenzylace látky **143** pak poskytuje žádaný azepinoindol **22** v celkovém výtěžku 66 %. Nevýhodou tohoto postupu je práce s toxickým thallium dimethyl-malonátem, což komplikuje přípravu látky **22** ve větším množství.

schéma 3.3.3.1



Proto byla navržena alternativní syntéza¹¹⁴ (schéma 3.3.3.2) vycházející z komerčního hydrochloridu tryptaminu, který kondenzací s methylesterem 3-chlorpyrohroznové kyseliny¹¹⁵ (144) poskytuje 1-karbomethoxy-1-(chlormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-*b*]indol (145) v 74 % výtěžku. Ten po 15 minutovém varu v pyridinu podléhá přesmyku

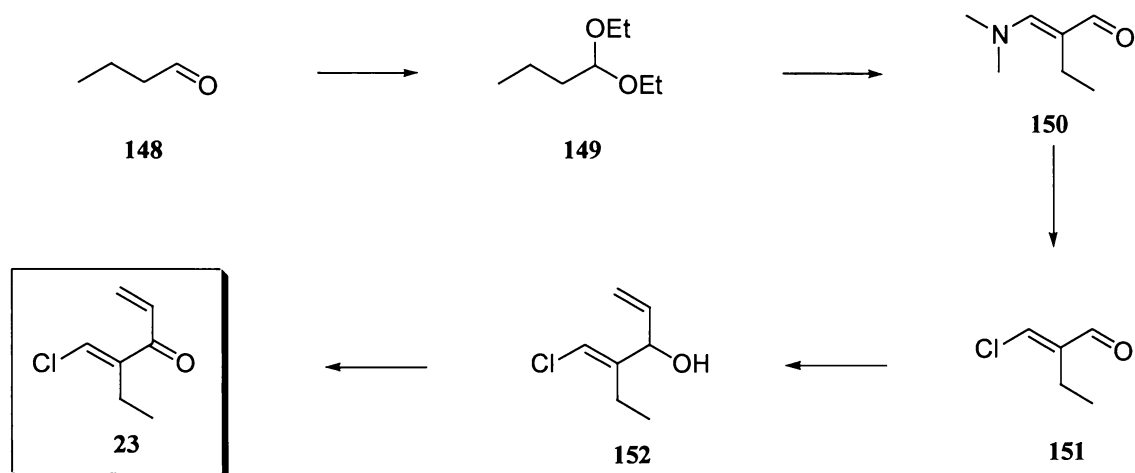
schéma 3.3.3.2



na methylester 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-5-karboxylové kyseliny (**147**) v 69 % výtěžku mechanismem intramolekulární *N*-alkylace a otevřením aziridinového intermediátu **146**.¹¹⁶ Získaný akrylát **147** je pak redukován kyanborohydridem sodným v kyselině octové na žádaný azepinoindol **22** ve vysokém výtěžku (85-98 %). Alternativně je možné nenasycený azepinoindol **147** redukovat pyridin-boranovým komplexem v kyselině mravenčí s výtěžky kolem 70 %.

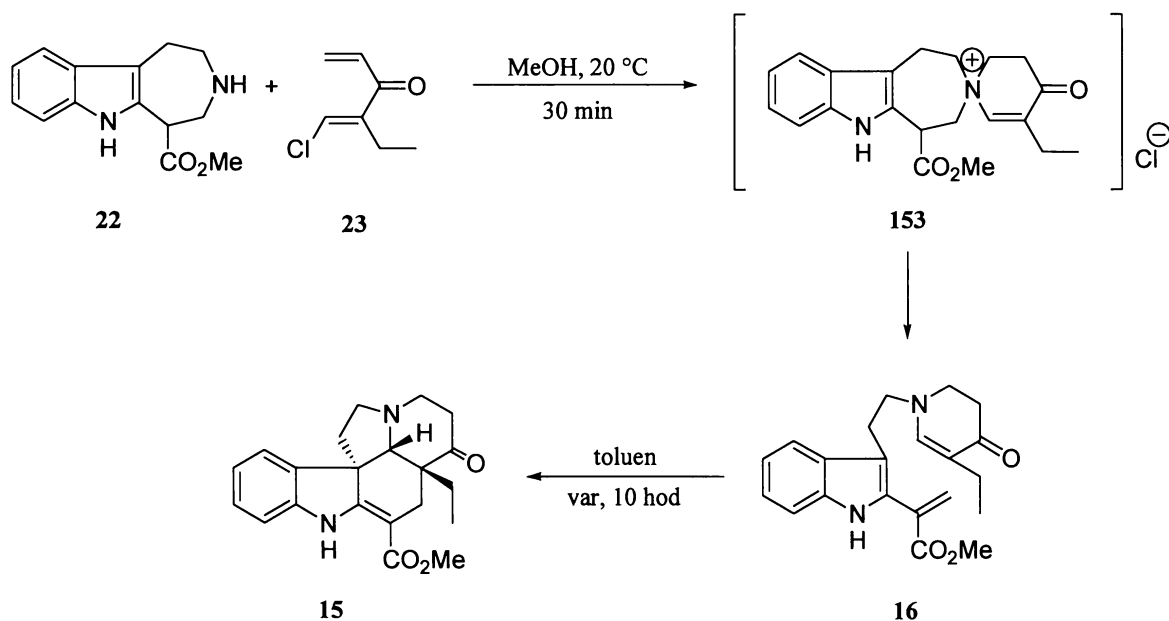
Druhou komponentou pro syntézu 15-oxo-14,15-dihydrosekodinu (**16**) je 1-chlor-2-ethylpenta-1,4-dien-3-on (**23**) (zkráceně dienon). Ten byl získán sledem reakcí znázorněném ve schématu 3.3.3.3. Výchozí butyraldehyd (**148**) byl v prvním kroku převeden na diethyl-

schéma 3.3.3.3



acetal **149** ethanolem v přítomnosti dusičnanu amonného. Ten pak s dimethylformamidem a fosgenem Vilsmeierovou-Haackovou reakcí poskytuje α -ethyl- β -dimethylaminoakrolein (**149**) v 75% výtěžku.¹¹⁷ Dimethylaminoskupina ve **150** je substituována chlorem reakcí s oxychloridem fosforečným a následnou hydrolyzou je získán α -ethyl- β -chlorakrolein (**151**) ve vysokém výtěžku.¹¹⁸ Reakcí chloraldehydu **151** s Grignardovým činidlem - vinylmagnesium bromidem - vzniká 1-chlor-2-ethyl-1,4-pentadien-3-ol (**152**) v 58% výtěžku. Tento citlivý allylický alkohol je pak oxidován na finální dienon **23** podle standardního Swernova protokolu ve výtěžku 54 %.¹¹⁹ Reakcí azepinoindolu **22** s 2.5 ekvivalenty dienonu **23** v methanolu za laboratorní teploty vzniká během 30 minut 15-oxo-14,15-dihydrosekodinu (**16**) v 78% výtěžku (schéma 3.3.3.4).

schéma 3.3.3.4



Mechanismus vzniku dehydrosekokodinu i jeho desethylanalogu byl podrobně studován a ze dvou navržených procesů se zdá pravděpodobnější vznik dehydrosekokodinu **16** přes stádium spiroenamoniového intermediátu **153**.^{19,104} Ačkoli byl dehydrosekokodin **16** izolován a analyticky identifikován, jedná se o labilní molekulu, která podléhá dimerizaci během 2 hodin za laboratorní teploty, při 0 °C dimerizuje do 24 hodin. Proto je při jeho izolaci nutné postupovat rychle a pokud možno za snížené teploty. Autoři pro separaci **16** využili centrifugální chromatografii.

Tepelně iniciovanou intramolekulární cykloadicí dehydrosekokodinu **16** varem v toluenu po dobu 10 hodin se podařilo získat 15-oxovinkadiformin (**15**) v 99% výtěžku, aniž by v reakční směsi byly identifikovány vedlejší produkty.¹⁹ Redukcí C-15 karbonylové skupiny borohydridem sodným nebo L-Selektridem a následnou dehydratací vzniklého alkoholu je do molekuly zavedena 14,15 dvojná vazba a vzniká alkaloid tabersonin (**14**). Alternativně lze z 15-oxo-14,15-dihydrosekokodinu (**16**) připravit silylenolether, který takřka okamžitě intramolekulárně cyklizuje na silylovaný 15-oxokoronaridin, prekurzor ibogového alkaloidu kataranthinu (**43**) ve výtěžku 98-100 %.^{19,120} Neobyčejně elegantní a vysoce efektivní syntézou tabersoninu a kataranthinu ze stejného dehydrosekokodinového prekurzoru se Kuehnemu podařilo po mnoha předchozích pokusech jako prvnímu potvrdit původní biogenetické spekulace o vzniku aspidospermanových a iboganových alkaloidů a zasadit tím

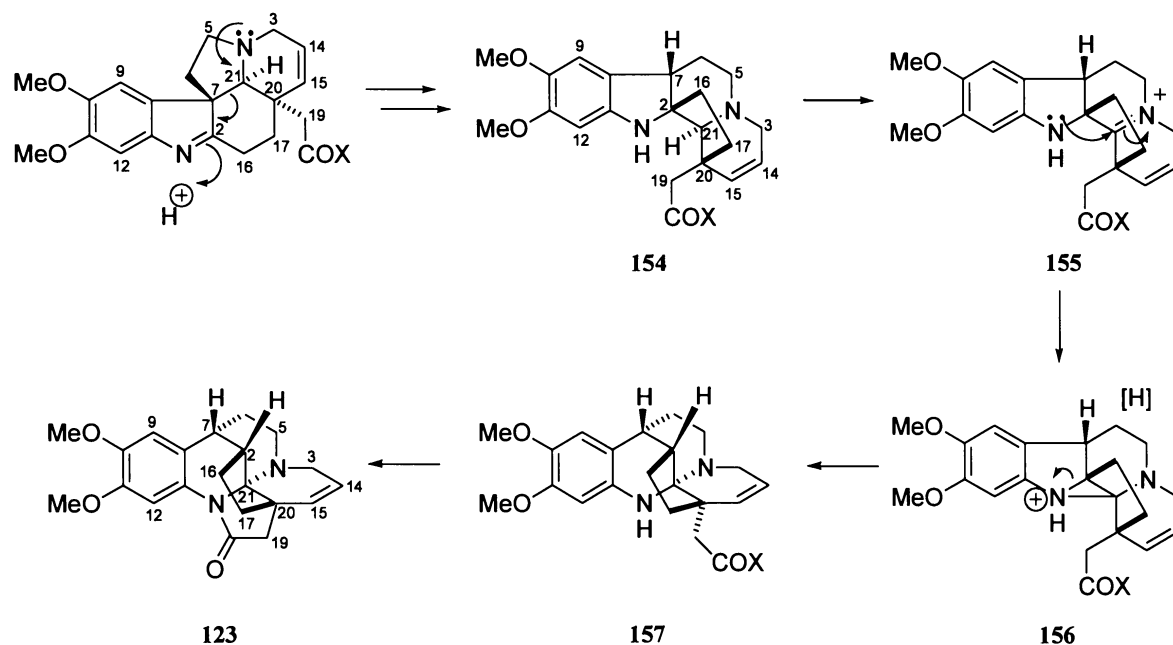
další významný kamínek do mozaiky poznání vzniku monoterpenoidních indolových alkaloidů.

3.3.4 Totální syntéza (\pm)-isochizogaminu

Hájček roku 1998 v souvislosti s izolací alkaloidu isochizogaminu (**123**) z větviček keře *Schizogygia coffaeoides* (Boj. Baill.) a NMR studii jeho struktury postuloval pravděpodobnou biosyntetickou cestu vzniku hexacyklického isochizozyganového skeletu.¹²¹

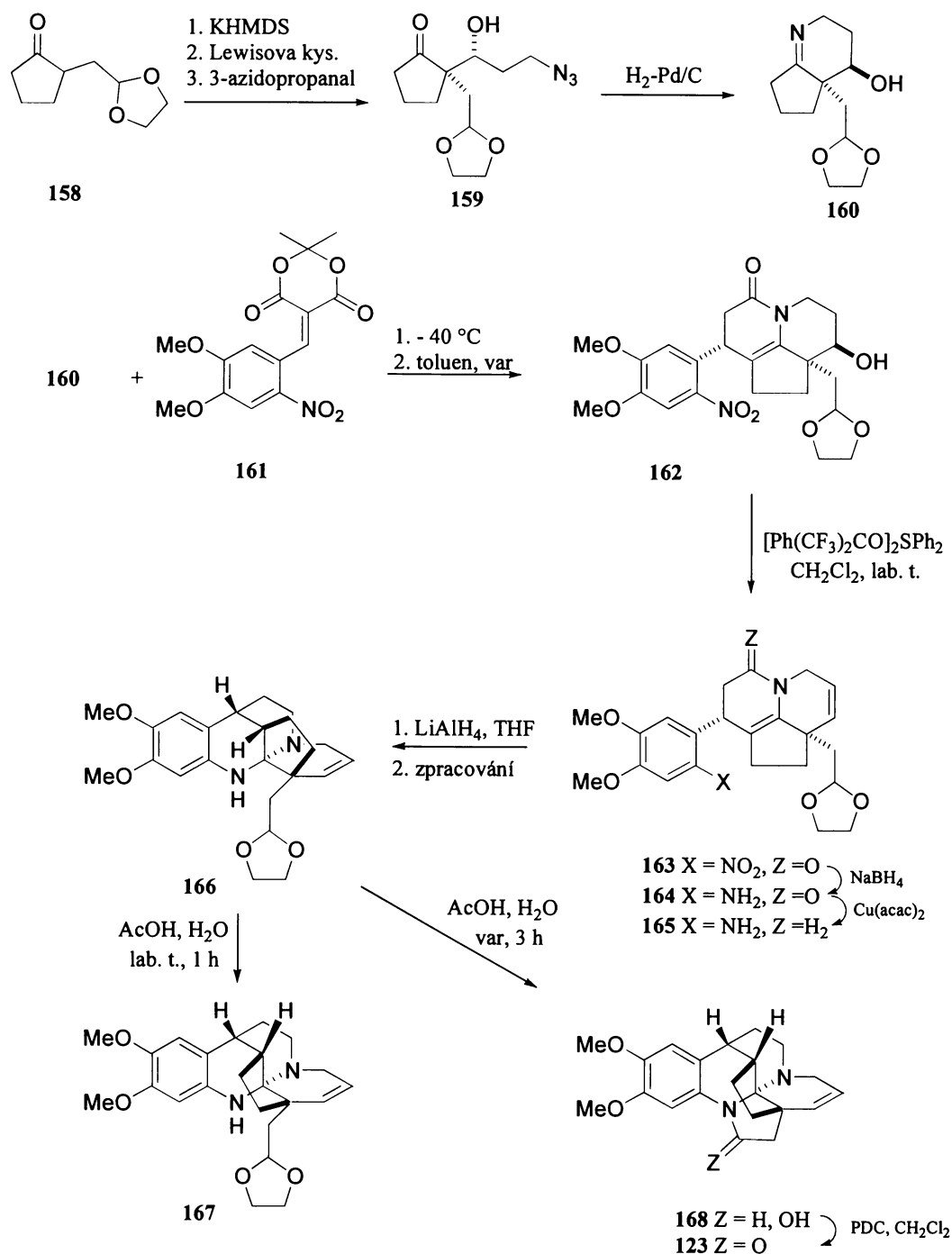
Pro fakt, že dehydroaspidospermidiny jsou prekurzorem schizozygových alkaloidů, svědčila již dříve realizovaná totální syntéza (-)-strepeliopinu. Pokud však dochází k alternativní C(21) dehydrogenaci vallesamidinového, resp. sekoschizozyganového prekurzoru **154**, vede to ke vzniku imminia **155**. Atak indolinového N(1) dusíku na iminový C(21) uhlík ve **155** vede ke vzniku aziridiniového intermediátu **156**. Následné reduktivní otevření aziridinového kruhu poskytuje tetrahydrochinolin **157** a finální uzavření laktamového kruhu vede ke vzniku isochizozyganového skeletu isochizogaminu (**123**) (schéma 3.3.4.1).

schéma 3.3.4.1



O rok později (1999) se v literatuře objevila druhá a zatím poslední totální syntéza schizozyanového, resp. isoschizozyanového alkaloidu (\pm)-isoschizogaminu (**123**), která však nevyhází z biosyntetických prekurzorů.¹²² Heathcockova syntéza isoschizogaminu (schéma 3.3.4.2) vychází z totální syntézy vallesamidinu.¹²³

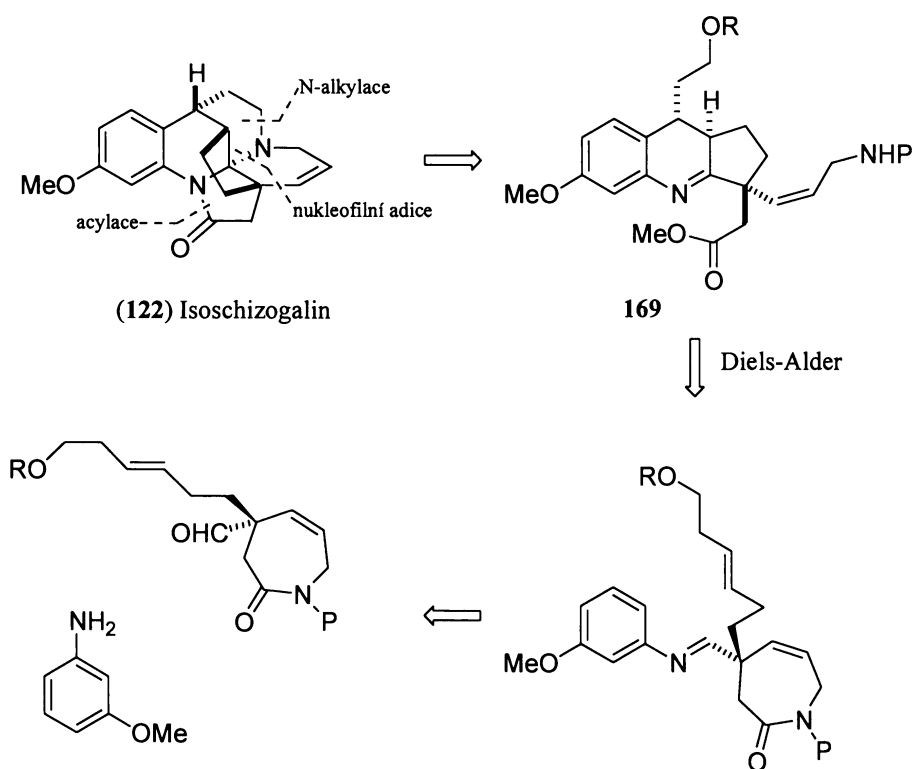
schéma 3.3.4.2



Aldolovou reakcí draselného enolátu ketonu **158**, který byl nejprve převeden na boronát účinkem Bu_2BOTf , s 3-azidopropanalem vzniká azid **159** ve výtěžku 49 %. Hydrogenace azidu **159** bez problémů poskytla imin **160**. Michaelovou adicí iminu **160** na derivát **161**, získaný reakcí příslušného aldehydu s Meldrumovou kyselinou, a následnou cyklizací byl připraven enamid **162**. Jeho dehydratací byl získán intermediát **163** a redukcí nitroskupiny pak nestabilní anilin-enamid **164**, který byl neprodleně redukován na enamín **165**. Ten již při zpracování stereoselektivně cyklizoval za vzniku aminalu **166**. Aminal **166** pak autoři podrobili epimerizaci ve zředěné kyselině octové na směs **166/167** 3 : 7 nebo jej za varu konvertovali přímo na hemiaminal **168**, jehož oxidací byl získán (\pm)-isoschizogamin (**123**) v celkovém výtěžku 7 % z ketonu **158** (27 % ze **162**).

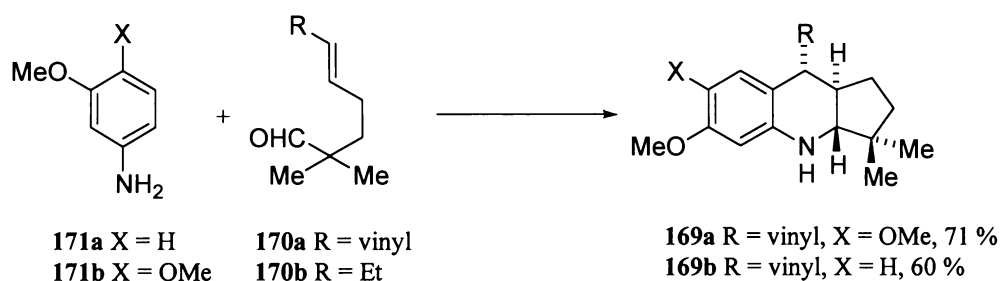
Roku 2003 byl Magomedovem navržen koncepčně nový přístup k výstavbě isoschizogyranového skeletu, resp. jeho cyklopenta[*b*]chinolinové substrukturní.¹²⁴ Práce je zatím ve fázi modelové studie a obecná syntetická strategie je znázorněna ve schématu 3.3.4.3. Předpokládá se, že isoschizogyranový skelet by mohl být vytvořen z látek typu **169** sekvencí reakcí intramolekulární nukleofilní adice \rightarrow *N*-acylace \rightarrow *N*-alkylace.

schéma 3.3.4.3



Modelová výstavba cyklopenta[*b*]chinolinových substruktur isoschizozyganů typu **169a,b** probíhá formální hetero-Diels-Alderovou reakcí aldehydů nesoucích postranní dienylový substituent **170a,b** se substituovanými aniliny **171a,b** za relativně mírných podmínek zahříváním v benzenu při 80 °C v přítomnosti 5% *p*-toluensulfonové kyseliny nebo varem v toluenu (schéma 3.3.4.4). Diastereoselektivní reakce aldehydů nesoucích α -stereocentrum podporují myšlenku plánované syntézy isoschizozyganového skeletu. Aplikace této strategie na konkrétní syntézu isoschizozyganů je však stále ve stádiu zkoumání.

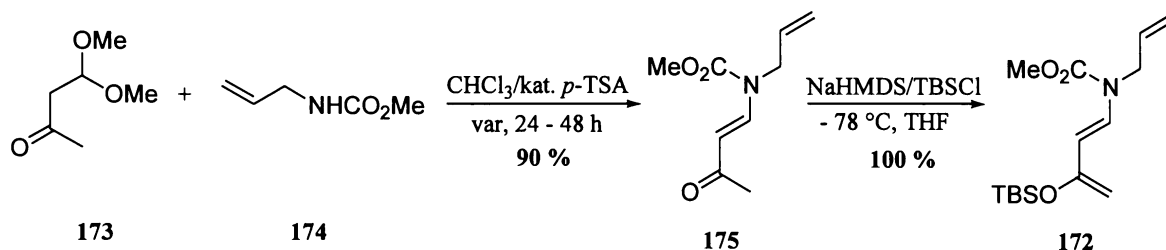
schéma 3.3.4.4



3.3.5 Stereoselektivní totální syntéza (\pm)-tabersoninu via aminosilyloxydieneny

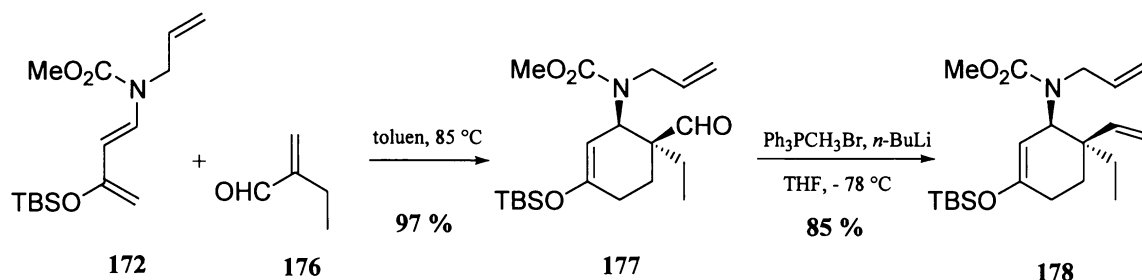
V současnosti pravděpodobně nejefektivnější způsob přípravy aspidospermanových alkaloidů publikovali Kozmin a Rawal roku 2002.¹²⁵ Jejich syntéza (\pm)-tabersoninu (**14**) vychází z 1-amino-3-silyloxy-1,3-butadienu (**172**). Ten byl připraven kyselé katalyzovanou kondenzací komerčního monoacetalu **173** a *N*-allylkarbamátu **174**. Vzniklý imid **175** byl pak převeden na žádaný silylenolether **172** reakcí s NaHMDS a následnou silylací (schéma 3.3.5.1).

schéma 3.3.5.1



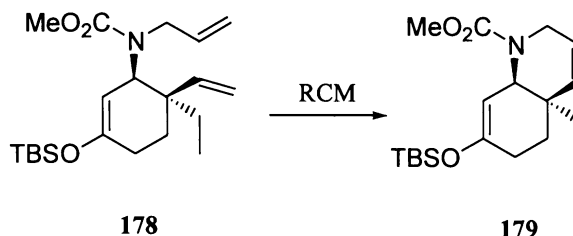
Dien **172** podléhá vysoce stereoselektivní [4+2] cykloadici s 2-ethylakroleinem (**176**) na aldehyd **177** s výtěžkem 97 %. Aldehyd je v dalším kroku konvertován na dien **178** v 85% výtěžku (schéma 3.3.5.2).

schéma 3.3.5.2



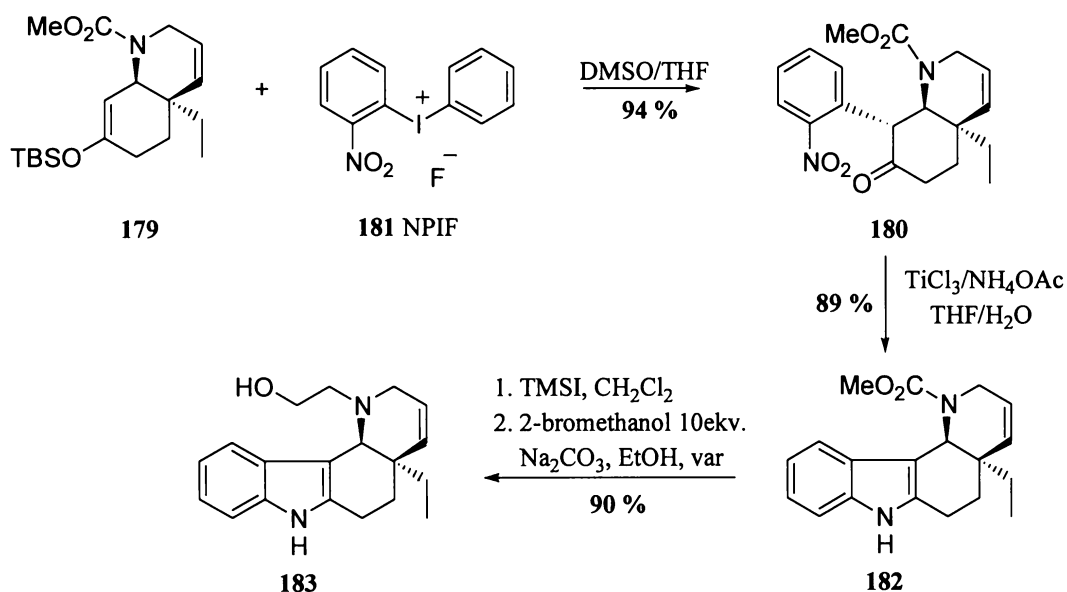
Dien **178** poskytuje kruhotvornou metatézou (RCM) produkt **179** (schéma 3.3.5.3). Nejlepšího výtěžku **179** (88 %) bylo dosaženo využitím Schrockova katalyzátoru¹²⁶ (Grubbsův katalyzátor poskytuje cca 60%výtěžek).

schéma 3.3.5.3



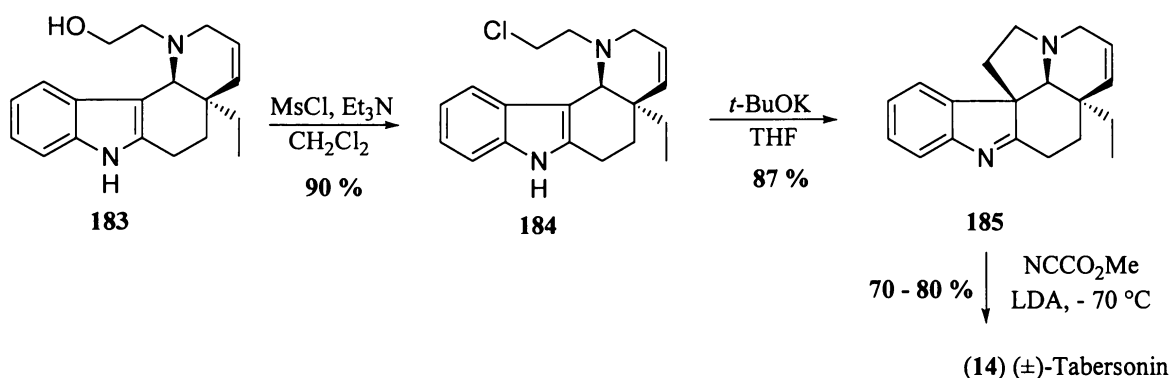
Vzhledem k problémům se zavedením indolové jednotky Gassmanovou a Fischerovou indolizací, vymysleli autoři pro stereoselektivní transformaci **179** na α -arylovaný keton **180** zcela novou originální metodologii.¹²⁷ Jako arylační činidlo použili (2-nitrofenyl)-fenylijodonium fluorid (**181**) (NPIF), který s **179** poskytuje látku **180** v 94% výtěžku jako čistý žádaný diastereoizomer (schéma 3.3.5.4). Nitroskupina ve **181** byla redukována TiCl_3 a vzniklý anilínový intermediát spontánně cyklizoval na tetracyklický indol **182**.

schéma 3.3.5.4



Odstraněním methoxykarbonylové skupiny z $N(4)$ dusíku a následnou alkyací 10-násobným přebytkem bromethanolu v přítomnosti uhlíčitanu sodného za varu v ethanolu byl ze **182** takřka kvantitativně získán aminoalkohol **183**.

schéma 3.3.5.5



Aminoalkohol **183** pak reakcí s triethylaminem a methansulfonylchloridem poskytl chloraminový derivát **184**, který v přítomnosti *tert*-butanolátu draselného v THF jednoznačně cyklizuje na (\pm) -1,2,14,15-didehydroaspidospermidin (**185**) v 87% výtěžku. Selektivní

zavedení C-16 methoxykarbonylové skupiny pak bylo provedeno pomocí kyanmethyl formiátu (Manderovo činidlo)¹²⁸ v přítomnosti LDA za vzniku (\pm)-tabersoninu (**14**) v 70 - 80% výtěžku (schéma 3.3.5.5). V chirální variantě výše uvedeného syntetického protokolu byly připraveny z chirálního *ent*-1,2,14,15-didehydroaspidospermidinu (**185**) další čisté enantiomery přírodních indolových bází: (+)-aspidospermidin (**105**) a (-)-quebrachamin (**113**)

3.4 Závěr teoretické části

Monoterpenoidní indolové alkaloidy tvoří rozsáhlou skupinu látek s velkou strukturální variabilitou zejména díky rozmanitým variacím v non-tryptaminové části skeletu. V teoretické části byly ve zkratce nastíněny biosyntetické transformace, které vedou k jejich vzniku, spolu s vývojem biosyntetických hypotéz, s důrazem na post-sekodinové alkaloidy. Z velkého množství publikovaných prací, týkajících se problematiky totálních syntéz monoterpenoidních indolových alkaloidů, byly za příklad vybrány pouze ty, které se týkají syntéz schizozygových a isoschizozygových alkaloidů a syntéz jejich sekoschizozyganových a aspidospermanových prekurzorů, které byly pro mě inspirací k reakcím popsáním v následujících kapitolách. Pro čtenáře, který by chtěl komplexní přehled moderních totálních syntéz post-sekodinových alkaloidů nelze než doporučit v současné době vznikající sérii review na toto téma, jehož první díl o syntézách aspidospermanových alkaloidů již vyšel¹²⁹ a další díly by měly následovat.

Kapitola 4

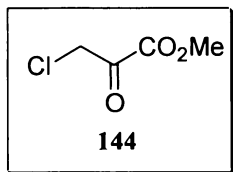
Experimentální část

4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Pro reakce v bezvodém prostředí byly diethylether a tetrahydrofuran destilovány ze sodíku s benzofenonem, methylenchlorid, ethylester kyseliny octové a hexan z hydridu vápenatého. Dimethylsulfoxid a dimethylformamid byly vakuově destilovány a skladovány nad aktivovanými 4Å molekulovými síty. Všechny komerční chemikálie byly použity bez dalšího čištění. Jako sušidlo byl použit výhradně síran hořečnatý. Pokud není uvedeno jinak, všechny reakce byly magneticky míchány a monitorovány tenkovrstvou chromatografií na skleněných destičkách potažených silikagelem firmy Merck, typ 60 F₂₅₄. Chromatografie byly prováděny na silikagelu firmy Merck, typu 60 (63–200 μm). Detekce TLC destiček byla prováděna UV zářením (254 nm), jódem a postřikem roztokem molybdenanu amonného v kyselině sírové a následným zahříváním horkovzdušnou pistolí. Teploty tání byly stanoveny na Boetiově bloku.

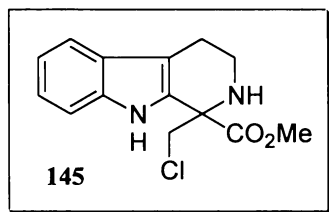
Hmotnostní spektra pocházejí z přístroje Finnigan MAT MAGNUM, kolona JVC DB5, délka 30 m, průměr 0.25 mm, tloušťka filmu 0.025 mm (GC-MS) a Perkin Elmer SCIEX API 3000 (MS/MS), FT-IR analýzy byly prováděny na přístroji Perkin-Elmer SPECTRUM BX. Všechna NMR spektra (¹H, ¹³C, APT, DEPT, COSY, NOESY, ROESY, HSQC, HMBC,) byla získána měřením na přístrojích Bruker 250-DPX a Bruker Avance 500-DPX. Produkty byly pojmenovány podle názvosloví IUPAC s pomocí programu ACD/NameTM ve verzi 8.06.

4.2 Methylester kyseliny 3-chlor-2-oxopropanové



102 g (1 mol) methylesteru pyrohroznové kyseliny (**206**) bylo rozpuštěno ve 200 ml tetrachlormethanu a za míchání byl k roztoku elektronickým lineárním dávkovačem ze stříkačky přidáván sulfurylchlorid (134 g, 0.5 molu) kontinuálně po dobu 42 hodin. Po přidání byl roztok míchán ještě 12 hodin za laboratorní teploty. Pak byl oddestilován na vakuové odparce tetrachlormethan a přebytečný sulfurylchlorid. Zahuštěná reakční směs byla vakuově destilována. Nejdříve byl při 45-60 °C (vodní vývěva cca 20 Torr) získán nezreagovaný pyruvát **206** (34 g). Pak byla vodní vývěva vyměněna za olejovou pumpu a při teplotě 50–54 °C/1.5 Torr byl získán surový produkt (95 g). Redestilací surového produktu byl získán chlorpyruvát **144** o teplotě varu 60-62 °C/2 Torr (lit. 70–75 °C/4-5 Torr)^{115a} jako čirý olej ve výtěžku 81.00 g (59 %). Chlorpyruvát **144** (C₄H₅ClO₃): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (s, 3H), 4.62 (s, 2H).

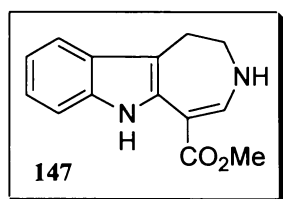
4.3 Methylester 1-(chlormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-β-karbolin-1-karboxylové kyseliny



Do 2000 ml baňky bylo naváženo 60 g (0.306 mol) hydrochloridu tryptaminu (**6**), 47.8 g (0.347 mol) methylesteru 3-chlorpyruvátu (**144**), 3 g aktivního uhlí. Pak bylo přidáno 1200 ml bezvodého methanolu. Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem za míchání po dobu 20 hodin. Pak byla reakční směs filtrována za horka přes vrstvu křemeliny a zahuštěna na 1/3 objemu. Za chlazení ledem byla k zahušťku přidána voda (900 ml) a potom byl přikapáván 25% vodný amoniak do silně alkalické reakce (pH = 12) za krystalizace produktu. Pak byla suspenze filtrována a filtrační koláč byl promyt 150 ml etheru. Surový produkt byl

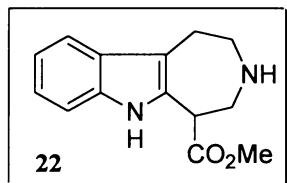
rekrytalizován v 700 ml acetonu a 600 ml vody. Bylo získáno 67.7 g (80 %) čistého produktu béžové barvy o teplotě tání 138–140 °C (lit. 137–139 °C).¹¹⁴ β -Karbolin **145** (C₁₄H₁₅ClN₂O₂): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.73 (dt, J = 6.4 Hz, 10.2 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 5.0 Hz, 6.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.41 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 1.1 Hz, 7.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 1.3 Hz, 7.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 1.1, 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H).

4.4 Methylester 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-5-karboxylové kyseliny



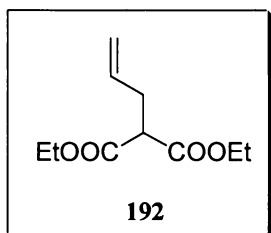
55.47 g (0.2 mol) tetrahydro- β -karbolinu **145** bylo naváženo do 500 ml baňky. Bylo přidáno 300 ml pyridinu a baňka s roztokem vložena do předehřáté olejové lázně (150 °C). Za intenzivního míchání pak byla reakční směs ohřata na 110 °C (během 10 minut) pod zpětným chladičem a vařena pod zpětným chladičem po dobu 40 minut. Po ochlazení byl z reakční směsi oddestilován na vakuové odparce pyridin. Odparek byl rozmíchán s dichlormethanem a promyt 3 x 100 ml vody. Organická fáze pak byla zahuštěna na vakuové odparce. K odparku byl přidán ethylacetát (200 ml) a 1 g aktivního uhlí a bylo mícháno 1 h za laboratorní teploty. Pak bylo odfiltrováno aktivní uhlí, filtrát byl zahuštěn na polovinu objemu a byla přidána voda. Produkt vykristaloval přes noc v lednici, byl filtrován a filtrační koláč sušen na vzduchu. Bylo získáno 46.63 g (97 %) produktu o teplotě tání 138–140 °C (lit. 138–139 °C).¹¹⁴ Olefinický azepin **147** (C₁₄H₁₄N₂O₂): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (dt, J = 2.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.58 (ddt, J = 2.9 Hz, 4.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.25 (bs, 1H), 7.04 (ddd, J = 1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (ddd, 1.7 Hz, 7.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 0.8 Hz, 1.5 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 0.8 Hz, 3.4 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.4 (bs, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 26.67 (CH₂), 45.82 (CH₂), 51.24 (CH₃), 93.23 (C), 109.47 (C), 110.62 (CH), 116.37 (CH), 118.75 (CH), 120.54 (CH), 127.87 (C), 131.66 (C), 134.42 (C), 145.75 (CH), 169.37 (C=O).

4.5 Methylester 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-b]indol-5-karboxylové kyseliny



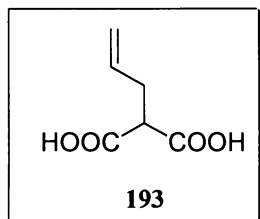
Do vyžíhané 250 ml baňky bylo naváženo 10.00 g (41 mmol) olefinického azepinoindolu **147**. Bylo přidáno 100 ml ledové kyseliny octové. K suspenzi byl pak za míchání přidáván kyanborohydrid sodný 6.80 g (106.4 mmol) v malých dávkách během 2 hodin za kontroly průběhu reakce tenkovrstvou chromatografií (silikagel, 5% methanol v chloroformu a 25% methanol v chloroformu). Po vyreagování výchozí látky byla reakční směs ochlazena na 2 °C a přikapávačkou byla pomalu přidávána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (30 ml) tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila 20 °C. Jakmile po přidání přestala reakční směs šumět uvolňujícím se plynem, byla přenesena na odparku, napojenou na olejovou vývěvu, a byly oddestilovány obě kyseliny při teplotě lázně 40 °C. K jasně žlutému sirupovitému odparku bylo přidáno 100 g ledu a za míchání byl produkt alkalizován 25% vodným amoniakem. Po rozpuštění ledu byl produkt z vody extrahován dichlormethanem. Extrakty byly sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny. Záhustek byl rozetřen s etherem a filtrován. Bylo získáno 8.9 g (88 %) produktu **22** o teplotě tání 138–139 °C (lit. 138–139 °C).¹¹⁴ V případě, že produkt nebylo možné rozetřít s etherem (produkt zůstává v gumovité konzistenci), byl záhustek podroben chromatografii a vyčištěný produkt byl pak krystalován ze směsi ethylacetát : hexan. Azepinoindol **22** (C₁₄H₁₆N₂O₂): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.90 – 3.04 (m, 3H), 3.26 (dd, *J* = 2.9 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.8 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (dd, *J* = 2.9 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.07 – 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.20 (bs, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 27.79 (CH₂), 48.24 (CH), 50.68 (CH₂), 52.23 (CH₃), 114.50 (C), 118.17 (CH), 119.30 (CH), 121.70 (CH), 128.65 (C), 131.79 (C), 135.01 (C), 172.33 (C=O); MS (*m/z*) 245 (M+H)⁺, 227, 215, 202, 183, 170, 154, 140, 128, 115, 102, 89, 77, 63, 51, 42.

4.6 Diethylester allylmalonové kyseliny



Do 1000 ml 3-hrdlé baňky s mechanickým míchadlem, zpětným chladičem a přikapávačkou byl předložen absolutní ethanol (500 ml). Za chlazení (solanka, led) byl pak po kouscích přidáván sodík (23 g, 1 mol) tak, aby ethanol mírně vřel. Po přidání veškerého sodíku byla reakční směs míchána do jeho úplného rozpuštění. Pak byla odstraněna chladič lážň a nahrazena lázní olejovou. Za mírného varu byl k připravenému alkoholátu z přikapávačky přidáván diethyl-malonát (**190**) (160 g, 1 mol) tak, aby roztok mírně vřel (vzniká bílý zákal). Po přidání veškerého malonátu, byla teplota v lázni snížena na 80 °C a byl přikapáván allylbromid (**191**) (128 g, 1.05 mol). Pak byla reakční směs vařena pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Reakce by měla proběhnout do neutrálního pH (kontrola pH papírkem). Pak byl zpětný chladič vyměněn za sestupný chladič a z reakce byl oddestilován ethanol. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla do baňky přidána voda do rozpuštění vyloučené soli (žlutý bromid sodný) a byla oddělena organická fáze. Vodná fáze byla extrahována etherem (3 x 200 ml), organická fáze byla promyta vodou a solankou (100 + 100 ml). Organické frakce byly spojeny, sušeny síranem sodným, filtrovány a z filtrátu byl na odparce oddestilován ether. Surový olej byl vakuově destilován, kdy hlavní frakce vřela při 77-85 °C/1.5 Torr. Produkt (čirý olej, 115.7 g, 58 %) byl směsí výchozího diethyl-malonátu **190** (12 %), žádaného esteru allylmalonátu **192** (71 %) a esteru diallylmalonátu (17 %). Diethylester allylmalonové kyseliny (**192**) (C₁₀H₁₆O₄): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.65 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.42 (dt, *J* = 0.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.21 (dq, *J* = 0.6 Hz, 7.1 Hz, 4H), 5.06 (ddd, *J* = 0.6 Hz, 1.7 Hz, 10.2 Hz, 1H), 5.12 (ddd, *J* = 1.7 Hz, 3.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J* = 6.8 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 13.99 (CH₃), 32.74 (CH₂), 51.61 (CH), 61.28 (CH₂), 117.38 (CH₂), 134.04 (CH), 168.82 (C=O); GC-MS: Rt = 9.46 min, m/z 201 (M+H)⁺, 185, 173, 155, 149, 127, 109, 98.

4.7 Allylmalonová kyselina

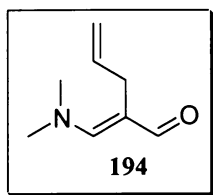


V 500 ml 3-hrdlé baňce, opatřené mechanickým míchadlem, zpětným chladičem a přikapávačkou, byl připraven roztok hydroxidu draselného (1.9 mol, 106.5 g) ve 105 ml vody. K vroucímu míchanému roztoku louhu byl pak přikapáván diethylester allylmalonové kyseliny (**192**) (115.7 g, 0.58 mol). Ester byl přikapáván po dobu 2 hodin. Po přidání veškerého esteru byla reakční směs vařena pod zpětným chladičem ještě po dobu 3 hodin. Potom byl zpětný chladič vyměněn za sestupný a byla oddestilována frakce vroucí do 100 °C (cca 100 ml). Silně alkalický zbytek v baňce byl ochlazen na 5 °C (lázeň s ledem) a pomalu po kapkách byl přidáván 18% vodný roztok HCl tak, aby teplota v baňce nepřekročila 20 °C. Po přidání 85 ml 18% vodné HCl bylo pH reakční směsi 2-3. Reakční směs pak byla přenesena do 1000 ml dělicí nálevky (baňka byla vypláchnuta 200 ml etheru) a extrahována 6 x 200 ml etheru. Etherické extrakty byly sušeny, filtrovány a po oddestilování etheru na odparce byl získán hustý, světle žlutý olej. Do oleje bylo přidáno 150 ml benzenu a očko allylmalonové kyseliny. Produkt vykristaloval přes noc v lednici. Po filtraci bylo získáno 56 g (68 %) bílých krystalů. Podle NMR analýzy se jedná o směs malonové, allylmalonové a diallylmalonové kyseliny přibližně ve stejném poměru jako u výchozích esterů. Allylmalonová kyselina (**192**) (C₆H₈O₄): ¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 2.50 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 0.9 Hz, 1.5 Hz, 10.2 Hz, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 1.5 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 6.7 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 11.49 (bs, 2H); ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO) δ 32.81 (CH₂), 51.52 (CH), 117.15 (CH₂), 135.36 (CH), 170.60 (C=O); (nečistota: diallylmalonát má kvarterní uhlík při δ 57.94 ppm).

Allylmalonová kyselina z komerčního esteru.

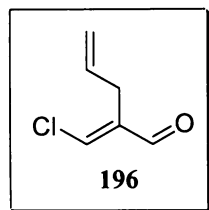
100 g esteru **192** od firmy Lancaster bylo alkalicky hydrolyzováno podle výše uvedeného postupu. Bylo získáno 71.2 g (99 %) čisté allylmalonové kyseliny (**193**) o teplotě tání 101-102 °C (102–105 °C podle katalogu Fluka).

4.8 2-[(Dimethylamino)methylen]pent-4-enal



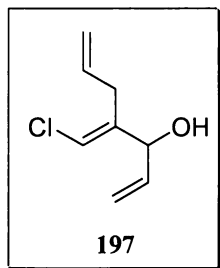
Do 2000 ml argonem naplněné 3-hrdlé baňky s mechanickým míchadlem, zátkou a 250 ml přikapávačkou bylo nasazeno 300 ml čerstvě destilovaného dimethylformamidu (3.88 mol) a za chlazení ledem a míchání bylo k němu přikapáno 109 ml oxychloridu fosforečného (1.17 mol) tak, aby teplota nepřekročila 15 °C. Reakční směs (vznikne růžové zbarvení) pak byla míchána 15 minut při 10 °C. Potom byla po lžičkách přidávána allylmalonová kyselina (**193**) (56 g, 0.388 mol) v malých dávkách během 1 hodiny (je možné také připravit roztok kyseliny v DMF a ten přikapávat). Po přidání veškeré kyseliny byla chladicí lázeň nahrazena olejovou a reakční směs byla zahřívána na 90 °C po dobu 7 hodin. Potom bylo odstraněno zahřívání a reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Hustý tmavě hnědý olej byl potom rozložen za chlazení přibližně 400 g ledu a po jeho rozpuštění (zahřívá se) bylo do reakční směsi přidáno pomalu po lžičkách přibližně 400 g uhličitanu draselného (reakční směs ze začátku silně šumí, proto je lepší nasadit reakci do větší baňky, aby nevykypěla). Po přidání potaše bylo změřeno pH reakční směsi, která musí být bázičká (pH 10) a reakční směs byla za míchání zahřívána na 90 °C po dobu 1 hodiny. Potom byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu a přenesena do 2000 ml dělicí nálevky, kde byla extrahována nejprve směsí benzen/ethanol 2:1 (4 x 200 ml) a následně etherem 4 x 300 ml (pro oddělení dimethylformamidu z reakční směsi se osvědčil také benzen). Z prvního extraktu byla oddestilována rozpouštědla a byl spojen s etherovými extrakty. Spojené extrakty byly promyty solankou (2 x 100 ml) a vodou (2 x 100 ml), sušeny a filtrovány. Po oddestilování etheru bylo získáno 48 g tmavě hnědého oleje, který byl vyčištěn chromatografií na 1 kg silikagelu (ether/hexan, 1:1). Bylo získáno 26.3 g (49 %) čistého aminoakroleinu **194** jako žlutý olej. Dimethylaminoakrolein **194** (C₈H₁₃NO): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (s, 6H), 3.19 (dt, *J* = 2.0 Hz, 5.0 Hz, 2H), 4.95 (ddd, *J* = 1.9 Hz, 3.9 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 1.9 Hz, 3.9 Hz, 10.2 Hz, 1H), 5.93 (ddq, *J* = 5.0 Hz, 10.2 Hz, 17.1 Hz, 1H), 6.65 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 26.49 (CH₂), 42.91 (CH₃), 110.33 (C), 114.33 (CH₂), 137.87 (CH), 160.22 (CHO), 190.54 (C=O).

4.9 2-(Chlormethylen)pent-4-enal



23 g (165.5 mmol) allylaminoakroleinu **194** bylo nasazeno do 1000 ml baňky a rozpuštěno ve 170 ml čerstvě destilovaného chloroformu. Za míchání a chlazení ledem byl při 0 °C k roztoku výchozí látky přikápan roztok 17 ml oxochloridu fosforečného (182.1 mmol, 27.9 g) ve 170 ml chloroformu během 30 minut. Po přidání byla reakční směs míchána ještě 30 minut při 0 °C a 60 min při laboratorní teplotě. Potom byl na vakuové odparce oddestilován chloroform (při 20 °C / 20 Torr – produkt je nízkovroucí!) a k odparku bylo za chlazení ledem a za intenzivního míchání přidáno najednou 330 ml etheru a 330 ml vody. Po přidání byla odstraněna chladicí lázeň a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za postupného ohřevu na laboratorní teplotu. Potom byl obsah baňky přenesen do dělicí nálevky a byla oddělena organická fáze. Vodná fáze byla extrahována 3 x 200 ml etheru, potom byly organické fáze spojeny, promyty solankou (200 ml) a vodou (200 ml). Promytá organická fáze byla sušena, filtrována a ether byl oddestilován na vakuové odparce při 15 °C/20 Torr. Bylo získáno 21 g (97 %) čistého allylchlorakroleinu **196** bez následného čištění destilací nebo chromatografií jako světle žlutý olej. Chlorakrolein **194** (C₆H₇ClO): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (ddt, *J* = 0.5 Hz, 1.8 Hz, 6.4 Hz, 2H), 5.04 (ddd, *J* = 0.4 Hz, 1.8 Hz, 10.1 Hz, 1H), 5.11 (dddd, *J* = 0.4 Hz, 1.6 Hz, 4.6 Hz, 16.9 Hz, 1H), 5.76 (dddt, *J* = 0.4 Hz, 6.4 Hz, 10.1 Hz, 16.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 9.47 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 28.44 (CH₂), 116.82 (CH₂), 132.11 (CH), 143.04 (CH), 143.62 (C), 189.84 (C=O).

4.10 4-(Chlormethylen)hepta-1,6-dien-3-ol

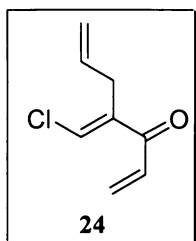


21 g allylchlorakroleinu **196** (161 mmol) bylo nasazeno do vyžehané 500 ml baňky s magnetickým míchadlem napojené na inertní linku. Aldehyd byl za míchání rozpuštěn ve 110 ml čerstvě destilovaného tetrahydrofuranu a roztok byl ochlazen na 0 °C (solanka+led). Při této teplotě byl injekčním dávkovačem přikapáván 1M roztok vinylmagnesiumbromidu (162 ml) v tetrahydrofuranu během 1 hodiny za udržování teploty na 0 °C. Po přidání byla reakční směs míchána 1 hodinu při 0 °C a 1 hodinu při postupném ohřevu na laboratorní teplotu za monitorování reakce na tenké vrstvě (14% ether v hexanu). Po vyreagování výchozí látky byla reakční směs opět ochlazená na 0 °C a za intenzivního míchání rozložena nasyc. roztokem chloridu amonného (100 ml) a přenesena do dělicí nálevky. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována 4 x 200 ml etheru. Organické fáze byly spojeny, promyty solankou (100 ml) a vodou (200 ml) a sušeny síranem hořečnatým. Po filtraci a oddestilování etheru na vakuové odparce bylo získáno 17.1 g surového žlutého oleje, který byl vyčištěn chromatografií (400 g silikagelu, ether / hexan 1:10). Bylo získáno 11.74 g (46 %) čistého alkoholu **197** jako čirý olej. Alkohol **197** (C₈H₁₁ClO): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.93 (ddt, *J* = 0.6 Hz, 6.4 Hz, 14.8 Hz, 1H), 3.11 (dddt, *J* = 0.6 Hz, 1.5 Hz, 6.4 Hz, 14.8 Hz, 1H), 4.64 (dddd, *J* = 1.1 Hz, 1.4 Hz, 4.2 Hz, 6.1 Hz, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 1.4 Hz, 4.2 Hz, 10.3 Hz, 1H), 5.12 (ddd, *J* = 1.7 Hz, 3.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 1.4 Hz, 10.3 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 1.4 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.29 (dt, *J* = 0.6 Hz, 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 32.29 (CH₂), 74.95 (CH), 116.61 (CH₂), 116.64 (CH₂), 117.31 (CH), 134.12 (CH), 137.92 (CH), 140.79 (C); MS (*m/z*) 157 (M-H)⁺, 141, 129, 123, 113, 105, 95, 91, 79, 65, 53, 39, 31.

Pozn.: Při pokusu s 5.0 g allylchlorakroleinu **196**, kdy byl k jeho roztoku v 50 ml THF přikapáván 1M roztok vinylmagnesium bromidu (40 ml, 1.02 ekv.) elektronickým injekčním dávkovačem po dobu 30 minut při -5–0 °C a pak byla reakce ponechána 45 minut při -5–0 °C, bez ohřevu na laboratorní teplotu a rozložena nasyceným roztokem salmiaku (200 ml) při

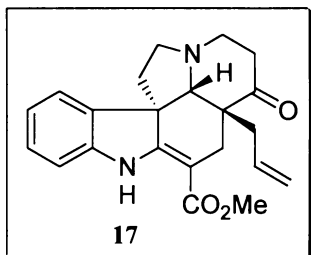
0 °C, bylo získáno 5.6 g (92 %) surového alkoholu **197**, který byl dostatečně čistý (dle NMR nad 90 %) pro další reakční stupeň.

4.11 4-(Chlormethylen)hepta-1,6-dien-3-on



11.40 g alkoholu **197** (72 mmol) bylo naváženo do vyžíhané 1000 ml 3-hrdlé baňky naplněné argonem, opatřené magnetickým míchadlem, přívodem argonu a septy a rozpuštěno ve 300 ml suchého dichlormethanu. Za chlazení ledem, míchání a za neustálého přívodu argonu byl pak přidáván Dessův-Martinův perjodinan (93.54 mmol, 40.85 g) během 30 minut. Po přidání byla reakční směs míchána 10 minut při 4 °C, pak bylo odstraněno chlazení a mícháno 2 hodiny za laboratorní teploty. Průběh reakce byl sledován na tenké vrstvě (14% ether v hexanu) a po vyreagování výchozího alkoholu byl do reakční směsi za chlazení a intenzivního míchání přidán 1.3M vodný roztok hydroxidu sodného (lehce se zahřívá, kalná suspenze se vyčeří). Jakmile byla reakční směs čirá, byla přenesena do dělicí nálevky a oddělena organická fáze. Louh byl promyt 3 x 200 ml dichlormethanu a spojené organické fáze byly promyty solankou (200 ml) a vodou (200 ml). Organická fáze byla poté sušena, filtrována a dichlormethan byl oddestilován na vakuové odparce. Bylo získáno 11.36 g surového žlutého oleje, který byl vyčištěn chromatografií (300 g silikagelu, ether/hexan, 1/10). Bylo získáno 10.9 g čirého oleje, který nebyl podle NMR čistý, proto byla provedena rechromatografie (300 g silikagelu, ether/hexan, 1/15) a bylo získáno 9.28 g (83 %) čistého produktu **24** jako čirý olej. Dienon **24** (C₈H₉ClO): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.28 (dt, *J* = 0.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.30 (dt, *J* = 0.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (ddd, *J* = 1.5 Hz, 3.1 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 1.6 Hz, 3.3 Hz, 16.9 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J* = 6.3 Hz, 10.0 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 1.6 Hz, 10.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 1.6 Hz, 17.1 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 0.2 Hz, 10.6 Hz, 17.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 30.90 (CH₂), 116.54 (CH₂), 129.33 (CH), 129.83 (CH), 131.82 (CH), 132.93 (C), 133.95 (CH), 188.61 (C=O); GC-MS: Rt = 13.30 min, m/z 157 (M+H)⁺, 141, 129, 121, 103, 91, 79, 65, 55, 39, 29; FT-IR (KBr): 2928, 1722, 1689, 1433, 1277, 920.

4.12 Methylester (\pm)-21-methylen-6-oxo-2,3-didehydroaspidospermidin-3-karboxylové kyseliny

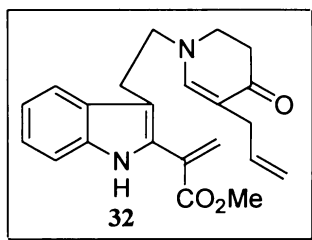


A: Do vyžíhané 250 ml baňky naplněné argonem, osazené magnetickým míchadlem, septem a ochlazené na lab. teplotu bylo naváženo 1.8 g (7.37 mmol) azepinoindolu **22** a rozpuštěno ve 40 ml suchého methanolu. Za intenzivního míchání byl pak najednou přidán roztok 2.52 g (16.15 mmol) dienonu **24** v 90 ml suchého methanolu a reakční směs byla míchána 15 minut za laboratorní teploty v atmosféře argonu. Poté byla provedena tenkovrstvá chromatografie (3 desky, různé soustavy: 14% ether v hexanu na indikaci dienonu **24**, ethyl-acetát pro indikaci sekodinu **32** a methanol / dichlormethan 1 : 3 pro indikaci azepinoindolu **22**). Po 30 minutách vyreagoval téměř všechen azepinoindol **22** a na tenké vrstvě v ethyl-acetátu se objevila skvrna dihydrosekodinu **32** ($R_f = 0.35$) Z reakční směsi byl rychle oddestilován methanol při 40 °C/20 Torr na vakuové odparce a byl nahrazen toluenem (200 ml). Do předem vyhřáté olejové lázně byla potom přenesena baňka s reakční směsí a vařena pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin při teplotě lázně 110 °C. Po 12 hodinách byla opět provedena tenkovrstvá chromatografie (2 desky: EtOAc indikující nepřítomnost sekodinu a 3% methanol v dichlormethanu pro indikaci vinkadiforminového produktu). Roztok reakční směsi v toluenu byl za horka dekantován od tmavě hnědých nánosů z reakční baňky do čisté 250 ml baňky (částečné vyčištění od dimerů a polymerů vzniklých z dihydrosekodinu) a byl oddestilován toluen na vakuové odparce. Odparek (3.1 g) byl podroben chromatografii na 150 g silikagelu (2% methanol v dichlormethanu). Produkt obsahoval výchozí dienon **24** (0.8 g), *N*-alkylovaný azepin (0.4 g, $R_f = 0.7$), žádaný produkt **17** (0.43 g, $R_f = 0.5$) a 1.5 g polymerů ($R_f = 0.15-0.2$) o $M = 520, 522, 524$ podle GC-MS analýzy. Čistá látka **17** byla získána až po rechromatografii 0.8 g směsi na 50 g silikagelu, 1% methanol v dichlormethanu) Výtěžek reakce byl 430 mg látky **17** (16 %). 18-methylen-15-oxovinkadiformin (**17**) ($C_{22}H_{24}N_2O_3$): 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82 (ddd, $J = 1.2$ Hz, 7.4 Hz, 14.1 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (ddd, $J = 1.2$ Hz, 7.4 Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.17 (dt, $J =$

6.4 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.76 (ddd, $J = 4.7$ Hz, 9.0 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 1.9$ Hz, 17.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 1.1$ Hz, 4.9 Hz, 6.4 Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.35 (dt, $J = 7.0$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.59 (ddt, $J = 1.4$ Hz, 2.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 4.84 (ddd, $J = 0.9$ Hz, 2.1 Hz, 10.1 Hz, 1H), 5.56 (ddt, $J = 7.4$ Hz, 10.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 0.6$ Hz, 1.0 Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 1.0$ Hz, 7.6 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 1.3$ Hz, 7.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.07 (bs, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ 26.21 (CH_2), 36.22 (CH_2), 37.88 (CH_2), 44.26 (CH_2), 46.56 (CH_2), 50.86 (CH_3), 51.43 (CH_2), 55.14 (C), 56.00 (C), 70.19 (CH), 91.17 (C), 109.45 (CH), 117.77 (CH_2), 120.64 (CH), 121.54 (CH), 128.01 (CH), 133.28 (CH), 136.85 (C), 142.99 (C), 164.65 (C), 168.75 (C=O), 213.01 (C=O); MS (m/z) 365 (M^+), 324, 306, 282, 263, 229, 214, 180, 167, 150, 128, 77; FT-IR (chloroform): 2952, 1677, 1611, 1466, 1439, 1254, 1210, 1193.

B: Byl proveden pokus s 800 mg azepinoindolu **22** (3.27 mmol) ve 40 ml methanolu, 1.22 g (7.74 mmol) dienonu **24** v 15 ml methanolu podle postupu A (po oddestilování methanolu vařeno pod zpětným chladičem 10 hodin ve 200 ml toluenu a bylo izolováno 220 mg vinkadiforminu **17** (19 %). Toto byl nejvyšší výtěžek reakce.

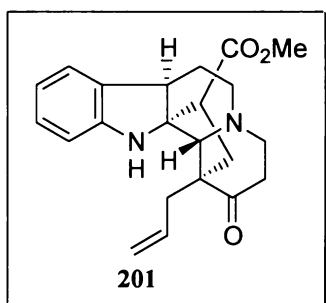
C: Pokus o zachycení a analýzu dihydrosekodinu **32** (Methylesteru 2-{3-[2-(5-allyl-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]-1*H*-indol-2-yl} akrylové kyseliny podle názvosloví IUPAC)



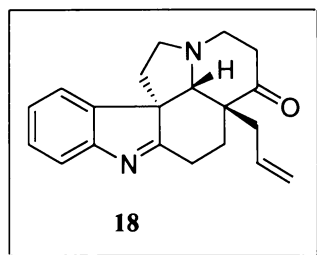
Do vyžíhané 250 ml baňky s magnetickým míchadlem, septem a ochlazené na lab. teplotu bylo naváženo pod argonem 2.6 g (10.66 mmol) azepinoindolu **22** a rozpuštěno v 50 ml methanolu. Za intenzivního míchání byl pak najednou přidán roztok 3.95 g (25.17 mmol) dienonu **24** ve 130 ml methanolu a reakční směs byla míchána 15 minut za laboratorní teploty. Poté byla provedena analýza na tenké vrstvě - téměř všechen azepinoindol byl konvertován na dihydrosekodin (TLC: EtOAc, $R_f = 0.35$) Do reakční směsi byl přidán silikagel (50 g), rychle byl oddestilován methanol při 30 °C/1 Torr (vakuová odparka

napojena na olejovou vývěvu). Po zachycení reakční směsi na silikagelu a po oddestilování methanolu byla tato ochlazená na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nanášena na předem připravený chromatografický sloupec se 100 g silikagelu. Mobilní fáze (ethyl-acetát) byla předchlazena na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a látka byla rychle (během 20 minut) oddělena flash chromatografií (pod tlakem argonu). Z chromatografických frakcí obsahujících sekodinový intermediát **32** byl oddestilován ethyl-acetát na vakuové odparce při $20\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{ Torr}$. Bylo získáno 2.91 g žlutého oleje **32** (76% výtěžek), z něž bylo odebráno 20 mg, ochlazená na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a rychle analyzována na NMR. Analýza prokázala dihydrosekodinovou strukturu intermediátu. V okamžiku odběru vzorku bylo 2.89 g dihydrosekodinu **32** rozpuštěno v 600 ml toluenu a v 1000 ml baňce byl roztok s magnetickým míchadlem vložen do olejové lázně předehřáté na $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ a vařen pod zpětným chladičem přes noc. Po 8 hodinách varu nebyl podle tenké vrstvy již přítomen žádný dihydrosekodin. Z ochlazené reakční směsi byl oddestilován toluen a 2.79 g surového produktu bylo podrobena chromatografii na 250 g silikagelu. Prvních 10 frakcí (po 50 ml) bylo eluováno dichlormethanem, dalších 10 frakcí 1% methanolem v dichlormethanu a dalších 10 frakcí 2% methanolem v dichlormethanu. Bylo získáno 602 mg alkaloidu **17** (22 % vztaženo na dihydrosekodin **32**, 16 % vztaženo na výchozí azepinoindol **22**). Dihydrosekodin **32** ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$): $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (dd, $J = 7.6\text{ Hz}, 8.3\text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.76 (d, $J = 6.6\text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.09 (t, $J = 6.9\text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.36 (dd, $J = 7.6\text{ Hz}, 8.2\text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.47 (t, $J = 6.9\text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.84 (s, 3H), 4.85 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 5.63 (ddt, $J = 6.6\text{ Hz}, 10.2\text{ Hz}, 16.9\text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.02 (d, $J = 1.1\text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.51 (d, $J = 1.1\text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.57 (s, 1H), 7.12 (ddd, $J = 1.2\text{ Hz}, 7.0\text{ Hz}, 7.9\text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.22 (ddd, $J = 1.2\text{ Hz}, 7.0\text{ Hz}, 8.2\text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.37 (dd, $J = 1.0\text{ Hz}, 7.9\text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.22 (ddd, $J = 1.0\text{ Hz}, 1.2\text{ Hz}, 7.9\text{ Hz}, 1\text{H}$), 9.27 (bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ 24.55 (CH_2), 30.62 (CH_2), 35.36 (CH_2), 47.34 (CH_2), 52.52 (CH_3), 55.72 (CH_2), 106.87 (C), 110.68 (C), 111.40 (CH), 114.55 (CH_2), 118.39 (CH), 119.69 (CH), 122.99 (CH), 127.36 (C), 127.79 (CH_2), 129.71 (C), 132.83 (C), 135.21 (C), 137.29 (CH), 153.08 (CH), 166.74 (C=O), 189.70 (C=O).

4.13 Methylester (\pm)-13a-allyl-1-oxo-2,3,5,6,6a,11,12,13,13a,13b-dekahydro-1H-cyklo-penta[sij]indolo [2,3-a]chinolizin-12-karboxylové kyseliny



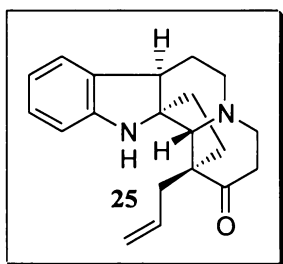
Do 50 ml baňky bylo naváženo 50 mg (0.137 mmol) vinkadiforminu **17** a rozpuštěno v 5 ml ledové kyseliny octové. Roztok byl za míchání zahříván na olejové lázni na teplotu 60 °C a při této teplotě bylo do roztoku přidáno 500 mg zinku a 3 mg modré skalice. Teplota byla zvýšena na 105 °C (lázeň). Po 4 hodinách je podle tenké vrstvy (2% methanol v dichlormethanu) reakce hotová. Reakční směs byla za horka filtrována přes křemelinu, odfiltrovaný zinek byl promyt 50 ml horké ledové kyseliny octové. Kyselina byla z filtrátu oddestilována na odparce při 50 °C. K odparku byl pak přidán dichlormethan a roztok byl přenesen do děličky. Organická fáze byla promyta solankou a vodou. Pak byl oddestilován dichlormethan na odparce a surový produkt (37 mg) byl zachycen na silikagel a podroben chromatografii (10 g silikagel, 1% methanol v chloroformu). Bylo získáno 22 mg (43 %) produktu **201** jako mléčný povlak na skle baňky. Produkt **201** (C₂₂H₂₆N₂O₃): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.04 - 2.18 (m, 5H), 2.49 – 2.62 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.84 (dd, *J* = 7.3 Hz, 13.7 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 7.3 Hz, 12.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 5.10 (ddd, *J* = 1.3 Hz, 3.1 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.69 (ddt, *J* = 7.1 Hz, 10.4 Hz, 16.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dt, *J* = 1.1 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 23.67 (CH₂), 33.83 (CH₂) 36.85 (CH₂), 40.76 (CH), 43.30 (CH₂), 46.64 (CH), 50.13 (CH₂), 51.71 (CH₂), 51.79 (CH₃), 57.14 (C), 75.87 (C), 77.37 (CH), 110.61 (CH), 119.47 (CH₂), 119.51 (CH), 122.67 (CH), 127.60 (CH), 131.45 (C), 133.02 (CH), 148.41 (C), 172.45 (C=O), 209.75 (C=O).

4.14 (\pm)- 18-Methylen-15-oxo-1,2-dehydroaspidospermidin

570 mg vinkadiforminu **17** (1.56 mmol) bylo rozpuštěno v 15 ml methanolu (100 ml baňka) a k míchanému roztoku byl přidán vodný roztok 800 mg KOH (14.10 mmol, 9 ekv.) v 10 ml vody. Na baňku byl nasazen zpětný chladič a reakční směs byla vařena 5 hodin na olejové lázni. Pak byly oddestilovány alkoholy a zbývající draselná sůl kyseliny byla rozpuštěna v 5 ml vody (právě dostačující množství k rozpuštění soli) a za chlazení (solanka + led) a intenzivního míchání byl roztok okyselen 30 ml 10% kys. octové (pH = 3–4). Uvolněná kyselina byla extrahována do etheru (5 x 100 ml), etherické frakce byly sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a z filtrátu byl oddestilován ether na vakuové odparce. Bylo získáno 670 mg surové kyseliny, která byla rozpuštěna v 70 ml benzenu a roztok byl vařen pod zpětným chladičem 3 hodiny. Podle tenké vrstvy (3% methanol v chloroformu) již nebyla přítomna kyselina, proto byl po ochlazení oddestilován benzen na vakuové odparce a surový odparek (573 mg) byl podroben chromatografii na 30 g silikagelu (3% methanol v dichlormethanu). Bylo získáno 299 mg (63 %) čistého dehydroaspidospermidinu (vztaženo na výchozí ester). Dehydroaspidospermidin **18** (C₂₀H₂₂N₂O): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (dd, *J* = 8.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 5.1 Hz, 7.2 Hz 1H), 1.79 (dddd, *J* = 1.5 Hz, 3.6 Hz, 11.2 Hz, 14.2 Hz, 1H), 2.14 (ddt, *J* = 1.4 Hz, 6.2 Hz, 12.7 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 6.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.2 Hz, 9.7 Hz, 15.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 11.2 Hz, 15.7 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 6.6 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 7.4 Hz, 10.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.06 (ddt, *J* = 1.5 Hz, 2.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 2.1 Hz, 10.1 Hz, 1H), 5.34 (dddd, *J* = 6.2 Hz, 8.4 Hz, 10.1 Hz, 17.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 1.2 Hz, 6.9 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.9 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 1.3 Hz, 7.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 23.49 (CH₂), 29.52 (CH₂), 36.02 (CH₂), 36.31 (CH₂), 37.50 (CH₂), 47.96 (CH₂), 53.58 (C), 53.93 (CH₂), 60.82 (C) 73.72 (CH), 118.21 (CH₂), 120.26 (CH), 121.36 (CH), 125.43 (CH), 127.92 (CH), 133.28 (CH), 146.01 (C), 153.98 (C), 188.60

(C= N), 211.40 (C= O); **GC-MS**: Rt = 25:03 min., m/z 307 (M+H)⁺, 291, 281, 264, 249, 235, 222, 195, 180, 168, 156, 128, 115, 102, 89, 73, 51, 39, 28.

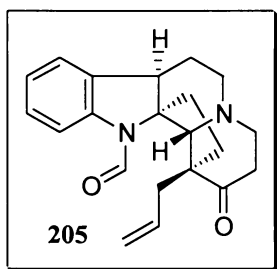
4.15 (±)-13a-Allyl-2,3,5,6,6a,11,12,13,13a,13b-dekahydro-1H-cyklopenta[ij]indolo[2,3-a]-chinolizin-1-on



Do 50 ml baňky bylo naváženo 92 mg (0.3 mmol) dehydroaspidospermidinu **18** a rozpuštěno v 11 ml ledové kyseliny octové. Roztok byl za míchání zahříván na olejové lázni na 60 °C a při této teplotě bylo do roztoku přidáno 1.1 g zinku a 7 mg modré skalice. Teplota byla zvýšena na 105 °C (lázeň). Po 2 hodinách je podle tenké vrstvy (3% methanol v dichlormethanu) reakce téměř hotová. Bylo přidáno ještě 0.2 g Zn a 5 mg skalice. Po dalších 2 hodinách byla reakční směs za horka filtrována přes křemelinu, odfiltrovaný zinek byl promyt 50 ml horké ledové kyseliny octové. Kyselina byla z filtrátu oddestilována na vakuové odparce při 50 °C. K odparku byl pak přidán dichlormethan (ne ether v tom krystaluje) a roztok byl přenesen do děličky. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydroxidu sodného, solankou a vodou. Pak byl oddestilován dichlormethan na odparce a surový produkt (133 mg) byl zachycen na silikagel a podroben chromatografii (20 g silikagel, 2% methanol v dichlormethanu). Bylo získáno 44 mg (48 %) obohaceného produktu **25** a 19 mg (21 %) vedlejšího produktu. Oxovallesamidin **25** (C₂₀H₂₄N₂O): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.45 – 2.02 (m, 3H), 2.05 – 2.12 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 7.3 Hz, 13.7 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 7.3 Hz, 12.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 4.8 Hz, 5.1 Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.69 (ddt, J = 7.2 Hz, 10.4 Hz, 17.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 0.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.1 Hz, 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 23.68 (CH₂), 29.68 (CH₂), 33.86 (CH₂), 36.86 (CH₂), 41.21 (CH), 43.32 (CH₂), 50.13 (CH₂), 51.70 (CH₂), 57.13 (C), 75.86 (C), 77.38 (CH), 110.63 (CH), 119.45 (CH₂), 119.51 (CH), 122.65 (CH), 127.59

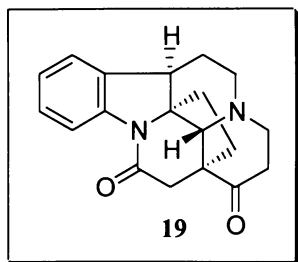
(CH), 131.43 (C), 133.03 (CH), 148.40 (C), 210.31 (C= O); GC-MS Rt = 25:22 min., m/z 308 (M)⁺, 281, 267, 251, 237, 208, 194, 172, 144, 130, 103, 89, 73, 58, 39, 28.

4.16 (±)-13a-Allyl-1-oxo-2,3,6,6a,12,13,13a,13b-oktahydro-1H-cyklopenta[*ij*]indolo[2,3-*a*]-chinolizin-11(5H)-karbaldehyd



39 mg látky **25** (0.126 mmol) bylo rozpuštěno v 0.4 ml kyseliny mravenčí a za míchání byl po kapkách pipetou přikapán acetanhydrid (0.14 ml). Pak reakční směs stála bez míchání přes noc (16 h) za lab. teploty. Podle tenké vrstvy (3% methanol v dichlormethanu) po 16 hodinách není přítomna výchozí látka. Do reakční směsi byl přidán ether (10 ml) a byla přenesena do děličky. Baňka byla vypláchnuta 10 ml etheru. Organická fáze byla promyta 3% vodným amoniakem (20 ml), solankou (20 ml) a vodou (20 ml). Pak byl oddestilován ether. Bylo získáno 40 mg surového produktu, který byl nanesen na preparativní chromatografickou desku. Bylo získáno 19 mg (45 %) *N*-formylovaného produktu **205**. *N*-formylvallesamidin **205** (C₂₁H₂₄N₂O₂): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.75 – 2.12 (m, 5H), 2.15 – 2.35 (m, 2H), 2.40 – 2.75 (m, 6H), 2.81 (s, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 5.4 Hz, 5.5 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 24.68 (CH₂), 31.74 (CH₂), 33.05 (CH₂), 36.68 (CH₂), 43.06 (CH₂), 43.36 (CH), 49.44 (CH₂), 51.25 (CH₂), 59.87 (C), 74.73 (CH), 78.72 (C), 118.22 (CH), 119.06 (CH₂), 122.94 (CH), 125.17 (CH), 127.76 (CH), 132.74 (CH), 135.02 (C), 140.49 (C), 158.91 (CHO), 210.48 (C= O); GC-MS: Rt = 27:27min., m/z 337 (M+H)⁺, 319, 308, 295, 277, 267, 224, 207, 194, 172, 148, 130, 117, 103, 89, 77, 73, 65, 53, 39, 28.

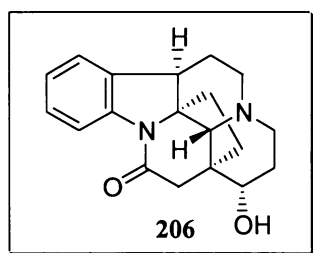
**4.17 (\pm)-2,7,14,15-Tetrahydro-2,21-cykloeburnamenin-14,17-dion
(15-oxostrempeliopin)**



Do vyžíhané 10 ml baňky s mg. míchadlem bylo naváženo 41 mg (0.122 mmol) látky **205**. Bylo přidáno 0.25 ml methanolu a 0.75 ml 1M kyseliny sírové. Baňka byla naplněna argonem, uzavřena septem a ochlazena na 0 °C. Do baňky pak byl za míchání přiváděn ozón (jehlou přes septum) z ozonizátoru (výstupní tlak 0.3 Bar) po dobu 30 minut při 0 °C. Pak byla odstraněna chladicí lázeň a provedena analýza reakční směsi na tenké vrstvě (4% methanol v dichlormethanu, vzorek bazifikován 2 kapkami 25% vodného amoniaku a extrahován 2 kapkami etheru). Po 50 minutách vyreagovala výchozí látka. Do reakční směsi bylo přidáno 80 μ l 30% peroxidu vodíku a byla míchána za laboratorní teploty do 2. dne. Pak byla reakční směs zahuštěna na třetinu objemu a za míchání a chlazení ledem byl po kapkách přidáván 3% vodný roztok amoniaku do pH = 10. Bázický roztok pak byl extrahován dichlormethanem (5 x 20 ml). Spojené organické extrakty byly sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny na vakuové odparce. Záhustek byl zachycen na 1 g silikagelu a produkt **19** byl chromatograficky separován (10 g silikagelu, 2% methanol v dichlormethanu). Bylo získáno 10 mg (27 %) čistého produktu. 15-oxostrempeliopin (**19**) (C₁₉H₂₀N₂O₂): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (ddd, J = 5.4 Hz, 6.9 Hz, 7.8 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.43 (dd, J = 5.8 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.52 (ddd, J = 3.1 Hz, 11.4 Hz, 12.9 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 2.9 Hz, 18.9 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 6.3 Hz, 8.7 Hz, 12.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 5.4 Hz, 7.3 Hz, 12.6 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 1.5 Hz, 6.7 Hz, 11.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 6.4 Hz, 6.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 0.8 Hz, 7.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.4 Hz, 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 25.80 (CH₂), 35.53 (CH₂), 37.60 (CH₂), 37.95 (CH₂), 40.93 (CH), 41.77 (CH₂), 49.53 (CH₂), 54.62 (CH₂), 72.28 (CH), 72.92 (C), 115.89 (CH), 123.47 (CH), 124.13 (CH), 128.33 (CH), 131.96 (C), 142.03 (C),

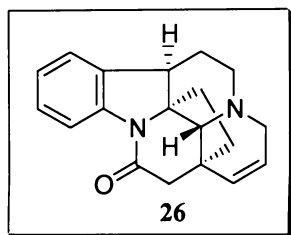
168.59 (C=O), 209.23 (C=O); GC-MS: Rt = 28:00 min, m/z 308 (M⁺), 279, 265, 251, 237, 209, 184, 167, 143, 130, 115, 65, 53, 39, 28.

4.18 (\pm)-17 β -Hydroxy-2,7,14,15-tetrahydro-2,21-cykloeburnamenin-14-on
(15-hydroxystrempeliopin)



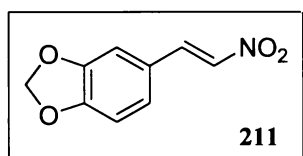
6 mg (0.0195 mmol) 15-oxostrempeliopinu (**19**) bylo rozpuštěno v 1 ml methanolu (částečně krystaluje) a za míchání bylo přidáno cca 0.8 mg (cca 0.02 mmol) tetrahydridoboritanu sodného. Po 30 minutách míchání za laboratorní teploty byl odebrán vzorek na TLC. V reakční směsi již nebyla přítomna výchozí látka (TLC: silikagel, 4% methanol v chloroformu, výchozí R_f = 0.8, produkt R_f = 0.3). Pak byla reakční směs rozložena solankou a extrahována 3 x 5 ml dichlormethanu. Organické extrakty byly spojeny, sušeny síranem hořečnatým a filtrovány. Po oddestilování rozpouštědla na odparce bylo získáno 7 mg surového produktu, který byl filtrován přes chromatografický sloupec (5 g silikagelu). Bylo získáno 5.5 mg produktu **206** (91 %). 15 β -hydroxystrempeliopin (**206**) (C₁₉H₂₂N₂O₂): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.97 (dq, *J* = 6.0 Hz, 13.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 3.2 Hz, 6.2 Hz, 13.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 3.3 Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.23 (dt, *J* = 6.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 3.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 4.9 Hz, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 2.3 Hz, 18.2 Hz, 1H), 2.90 (dt, *J* = 3.2 Hz, 11.5 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 5.9 Hz, 7.9 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 5.3 Hz, 10.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.16 (CH₂), 27.84 (CH₂), 31.03 (CH₂), 37.80 (CH₂), 41.60 (CH), 48.16 (CH₂), 48.49 (C), 49.70 (CH₂), 52.65 (CH₂), 68.90 (CH), 71.19 (C), 74.45 (CH), 115.87 (CH), 123.59 (CH), 123.95 (CH), 128.08 (CH), 132.79 (C), 141.95 (C), 168.85 (C=O); GC-MS: Rt = 28:24 min, m/z 310 (M⁺), 291, 282, 265, 254, 237, 209, 194, 180, 156, 143, 130, 115, 103, 77, 65, 55, 42, 28.

**4.19 (\pm)-17,18-Didehydro-2,7,14,15-tetrahydro-2,21-cykloeburnamenin-14-on
(14,15-didehydrostrempepin)**



3 mg alkoholu **206** byly rozpuštěny v 1 ml pyridinu a bylo přidáno zrno tosylchloridu. Reakční směs pak byla míchána za laboratorní teploty přes noc. Po 14 hodinách reakce nedošlo k tosylaci (podle tenké vrstvy), proto byly přidány 2 kapky oxychloridu fosforečného a bylo mícháno 60 minut za laboratorní teploty. Pak byl odebrán vzorek pro TLC (4% methanolu v chloroformu). Podle TLC již v reakční směsi nebyla přítomna výchozí látka. Reakční směs byla rozložena vodou a extrahována do chloroformu. Extrakt byl sušen a zahuštěn na vakuové odparce. Byly získány 2 mg produktu, který podle NMR analýzy neobsahoval žádaný produkt, ani látky s charakteristickými protonovými signály schizozyanového skeletu.

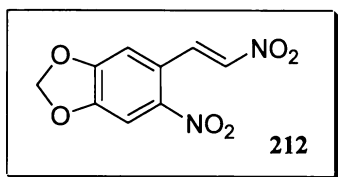
4.20 5-(2-Nitrovinyl)-1,3-benzodioxol



50 g piperonalu (**209**) (0.333 mol) bylo naváženo do 2000 ml tříhrdlé baňky a rozpuštěno v 500 ml methanolu. Roztok byl ochlazen na $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$, a při této teplotě bylo přidáno 27 ml nitromethanu (0.5 mol) a ochlazený roztok 37.4 g KOH (0.666 mol) v 75 ml vody a 750 ml methanolu. Reakční směs byla míchána 90 minut při $-5\text{--}0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak byl odebrán malý vzorek a k němu byla přidána zředěná HCl. Pokud se vyloučily jasně žluté krystalky (nesmí obsahovat žlutý olej), byla reakční směs přikapávána k roztoku 70 ml koncentrované HCl ve 400 ml vody za laboratorní teploty. Vyloučil se žlutý precipitát. Po přikapání byla suspenze míchána ještě 30 minut, pak filtrována, promyta zředěnou 5% vodnou HCl. Získané krystaly byly

sušeny na odparce při 50 °C. Bylo získáno 42.5 g (66 %) čistého, žlutého krystalického produktu **211** o teplotě tání 159–160 °C (lit.¹⁴⁷ t. t. = 159 °C). Nitrostyren **211** (C₉H₇NO₄): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 1.8, 0.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 1.8 Hz, 0.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 102.05 (CH₂), 107.01 (CH), 109.06 (CH), 124.22 (C), 126.56 (CH), 135.42 (CH), 139.03 (CH), 148.78 (C), 151.37 (C).

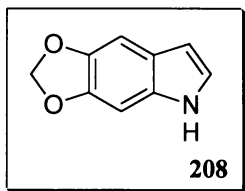
4.21 5-Nitro-6-(2-nitrovinyl)-1,3-benzodioxol



30 g (155.3 mmol) nitrostyrenu **211** bylo suspendováno v 1000 ml baňce ve 150 ml kys. octové a ochlazeno na -2 °C. K suspenzi byla přikapávána 100% dýmová kys. dusičná (90 ml) tak, aby teplota nepřesáhla 0 °C. Po přidání (70 minut) byla reakční směs míchána 3 h při 0 °C. Potom byla do baňky za chlazení přidávána voda (300 ml). Po přidání bylo mícháno bez chlazení ještě 30 minut. Vyloučený žlutý precipitát byl filtrován a sušen na odparce při 50 °C. Bylo získáno 33.24 g (90 %) čistého žlutého krystalického produktu **212** o teplotě tání 118 °C (lit.¹⁴⁷ t. t. = 118 °C). Dinitrostyren **212** (C₉H₆N₂O₆): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 13.4 Hz, 0.5 Hz, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 103.89 (CH₂), 106.41 (CH), 107.56 (CH), 109.72 (C), 122.30 (C), 135.61 (CH), 139.24 (CH), 150.35 (C), 152.37 (C).

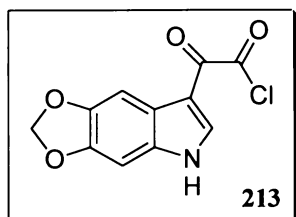
Pozn.: Po optimalizaci byl připraveno 110 g dinitrostyrenu **211** ze 100g piperonalu **209** (výtěžek 70 % na dva reakční kroky).

4.22 5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indol



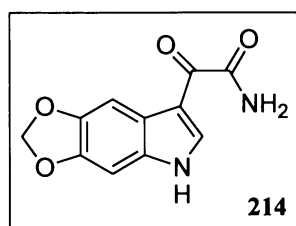
Do 2000 ml tříhrdlé baňky vyžíhané a ochlazené pod argonem bylo naváženo 25 g dinitrostyrenu **212** (0.105 mol), 90 g železa (1.575 mol) a 105 g silikagelu (1 g/mmmol výchozí substance). Baňka byla osazena mechanickým mícháním a zpětným chladičem a bylo přidáno 600 ml ledové kyseliny octové a 1000 ml směsi nepolárních rozpouštědel (benzen – cyklohexan 1:3, 250 ml benzenu/750 ml cyklohexanu). Za intenzivního míchání byla suspenze uvedena do varu a vařena pod zpětným chladičem pod dobu 60 minut pod atmosférou argonu. Reakční směs nejprve ztmavla a postupně se odbarvila. Po 60 minutách varu bylo odstraněno zahřívání a reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu. Po ochlazení bylo přidáno 500 ml dichlormethanu a reakční směs byla filtrována přes vrstvu křemeliny. Filtrační koláč byl promyt 300 ml 10% etheru v dichlormethanu, filtrát pak byl přenesen do 2000 ml dělicí nálevky, kde byla oddělena organická (horní) fáze. Ta byla promyta 3 x 300 ml vodného roztoku pyrosiřičitanu sodného a 3 x 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (do alkalické vodné fáze). Organická fáze byla poté sušena síranem hořečnatým, filtrována a zahuštěna na odparce. Pyrosiřičitanový extrakt byl extrahován 3 x 300 ml dichlormethanu a přidán k odparku z předchozí extrakce. Surový produkt byl zachycen na 50 g silikagelu a filtrován přes vrstvu 300 g silikagelu (sloupec o průměru 10 cm, mobilní fáze: dichlormethan). Byly jímány frakce po 300 ml, frakce 3-5 obsahovala podle tenké vrstvy (dichlormethan) indolový produkt **208**. Po oddestilování rozpouštědla bylo získáno 7.98 g (60 %) čistého, bílého krystalického produktu o teplotě tání 110–112 °C (lit.¹⁴⁹ t. t. = 107–109 °C). 5,6-methylendioxyindol (**208**) (C₉H₇NO₂): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (s, 2H), 6.41 (ddd, *J* = 3.2 Hz, 2.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 0.9 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 3.2 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 91.85 (CH), 99.12 (CH), 100.53 (CH₂), 102.82 (CH), 121.68 (C), 122.76 (CH), 130.64 (CH), 143.04 (C), 144.93 (C).

4.23 5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indol-7-yl(oxo)acetyl chlorid



13.81 g methyldioxyindolu **208** (86.31 mmol) bylo naváženo do 500 ml baňky, vyžíhané a ochlazené pod proudem argonu. Indol byl za míchání rozpuštěn ve 200 ml suchého etheru. Světle žlutý roztok byl ochlazen ledem na 5 °C a k roztoku byl za míchání přikapáván roztok oxalylchloridu (14.5 ml, 175 mmol) ve 35 ml suchého etheru během 30 minut. V reakční směsi se vylučuje tmavě červený precipitát. Po přidání oxalylchloridu byla reakční směs míchána 30 minut. Pak bylo z baňky vyjmuto míchadlo a oddestilován ether a přebytečný oxalylchlorid (b. v. 64 °C) na vakuové odparce při 30 °C. Bylo získáno 20.51 g (95 %) čistého, tmavě červeného krystalického produktu o teplotě tání 244–246 °C (lit.¹⁵⁰ t. t. = 243–245 °C), který byl ihned použit do další reakce. Glyoxylchlorid **213** (C₁₁H₆ClNO₄): ¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 5.98 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 11.50 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO) δ 93.66 (CH), 99.87 (CH), 101.15 (CH₂), 112.85 (C), 119.83 (C), 131.73 (C), 136.19 (CH), 144.97 (C), 145.62 (C), 165.37 (C=O), 180.81 (C=O).

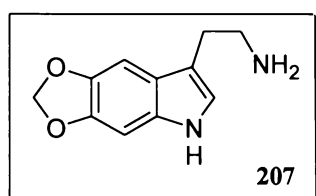
4.24 2-(5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)-2-oxoacetamid



Do 500 ml baňky s velkým magnetickým míchadlem bylo předloženo 260 ml 25% vodného amoniaku. Za míchání byl do amoniaku přidáván indolyglyoxylchlorid **213** (20.25 g, 80.48 mmol) po malých porcích během 30 minut. Tmavě rudý chlorid se měnil ve žlutý amid. Po přidání všeho chloridu byla suspenze zahřívána 30 minut na 50 °C, a pak ochlazená

v ledové lázni na 5 °C a filtrována. Filtrační koláč byl přenesen do baňky a sušen na odparce při 60 °C. Bylo získáno 18.31 g (98 %) čistého, žlutého krystalického amidu **214** o teplotě tání 283 °C (lit.¹⁵⁰ t. t. = 281 °C). Glyoxylamid **214** (C₁₁H₈N₂O₄): ¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 6.06 (s, 2H), 7.09 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (bs, 2H, amidic), 8.53 (s, 1H), 12.05 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO) δ 93.48 (CH), 100.00 (CH), 101.00 (CH₂), 112.58 (C), 120.35 (C), 131.25 (C), 136.57 (CH), 144.75 (C), 145.33 (C), 166.12 (C=O), 182.98 (C=O).

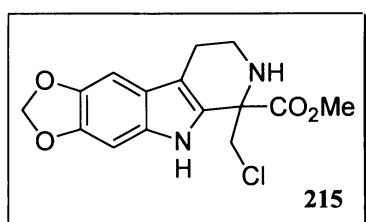
4.25 2-(5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)ethanamin



Do 1000 ml 3-hrdlé baňky vyžíhané a ochlazené pod proudem argonu byl navážen tetrahydridohlinitan lithný (25 g, v tabletách). Baňka byla naplněna argonem, bylo přidáno 800 ml čerstvě destilovaného THF a zahříváno k varu. Za varu byl pak po malých dávkách přidáván amid **214** (23 g, 99 mmol) a po přidání byla reakční směs vařena pod zpětným chladičem po dobu 30 hodin za monitorování průběhu reakce na tenké vrstvě (TEDA). Pak bylo ochlazené na laboratorní teplotu a přidáno pomalu 150 ml 20% vodného roztoku NaOH a následně 150 ml vody. Potom byla reakční směs filtrována, filtrační koláč byl promyt etherem. Filtrát byl zahuštěn na objem 500 ml a rozpuštěn v chloroformu (500 ml). Tento roztok byl následně extrahován do 1000 ml 15% vodného roztoku kyseliny octové (4 x 250 ml). Octový extrakt byl zahuštěn na polovinu objemu, vařen s 5 g karborafinu, filtrován a filtrát pak za chlazení ledem alkalizován 20% vodným roztokem hydroxidu draselného. Alkalický roztok byl extrahován 4 x 200 ml chloroformu, organický extrakt byl sušen síranem hořečnatým, filtrován a zahuštěn na vakuové odparce. Bylo získáno 5.6 g (63 %) methyldioxytryptaminu **207** jako báze o teplotě tání 145–150 °C (v lit. není uveden). 5,6-methyldioxytryptamin báze (**225**) (C₁₁H₁₂N₂O₂): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.79 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.57 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 29.33 (CH₂), 42.07 (CH₂), 92.01 (CH), 97.30 (CH), 100.43 (CH₂), 113.50 (C), 120.77 (C), 121.30 (C), 131.23 (C), 142.54 (C), 144.76 (C).

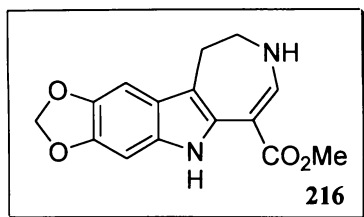
Hydrochlorid: Do 500 ml methanolu bylo přidáno 1.3 ekv. acetylchloridu (na tryptamin 207) a mícháno 15 minut. Pak nalito k bázi, mícháno 15 minut a rozpouštědla byla oddestilována na vakuové odparce. Z 1.47 g báze bylo získáno 1.69 g hydrochloridu ve formě tmavě zelených krystalů o teplotě tání 205–215 °C.

4.26 Methylester 6-(chloromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]pyrido[3,4-b]indol-6-karboxylové kyseliny



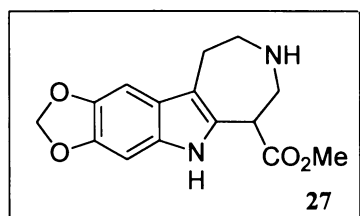
2.41 g hydrochloridu tryptaminu 207 (10 mmol), 1.64 g methylesteru chlorpyruvátu 144 (12 mmol) a 500 mg aktivního uhlí ve 200 ml bezvodého methanolu bylo mícháno pod atmosférou argonu za varu po dobu 24 hodin. Reakční směs pak byla za horka filtrována, filtrační koláč byl promyt horkým methanolem a filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce za současného zachycení surového produktu na 10 g silikagelu. Zachycený produkt pak byl nanesen na silikagelovou chromatografickou kolonu a eluován 1% roztokem methanolu v dichlormethanu. Bylo získáno 3.03 g (81 %) produktu 215 jako světlezelená pěna. Tetrahydro- β -karbolin 215 (C₁₅H₁₅ClN₂O₄): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.18 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.22 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 21.94 (CH₂), 40.36 (CH₂), 50.38 (CH₂), 53.14 (CH₃), 63.23 (C), 92.27 (CH), 97.39 (CH), 100.62 (CH₂), 112.61 (C), 120.54 (C), 126.86 (C), 131.20 (C), 142.96 (C), 145.43 (C), 172.03 (C=O); GC-MS: Rt = 27:00 min., m/z 323 (M+H)⁺, 321 (M-H)⁺, 285, 254, 225, 198, 168, 140, 127, 113, 99, 84, 63, 52, 39, 28; FT-IR (chloroform) 3396, 2952, 2886, 1731, 1611, 1501, 1466, 1434, 1326, 1283, 1194, 1153, 1135, 1036, 942, 840.

4.27 Methylester 5,8,9,10-tetrahydroazepino-[4,5-b][1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-karboxylové kyseliny



2.86 g karbolinu **215** (10 mmol) bylo naváženo do 100 ml baňky a rozpuštěno v 15 ml pyridinu. Roztok pak byl přenesen do předem vyhřáté olejové lázně a během 10 minut přiveden za intenzivního míchání k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Po 15 minutách varu bylo ochlazeno a pyridin byl oddestilován na vakuové odparce. Surový odparek byl rozpuštěn v chloroformu a promyt v děličce 3 x 50 ml vody. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, filtrována a opět zahuštěna na vakuové odparce. Bylo získáno 2.5 g (99 %) čistého olefinického azepinu **216** o teplotě tání 182–186 °C. Azepinoindol **216** (C₁₅H₁₄N₂O₄): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.00 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.14 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 25.93 (CH₂), 44.37 (CH₂), 50.18 (CH₃), 90.63 (C), 90.99 (CH), 94.64 (CH), 99.25 (CH₂), 108.34 (C), 121.28 (C), 128.06 (C), 130.20 (C), 141.25 (C), 142.47 (C), 145.18 (CH), 168.70 (C=O); MS (m/z) 287 (M+H)⁺, 285 (M-H)⁺, 272, 255, 226, 198, 170, 156, 140, 105, 94, 75; FT-IR (chloroform): 3451, 2956, 1673, 1621, 1477, 1333, 1309, 1283, 1265, 1138, 1094, 1041, 950.

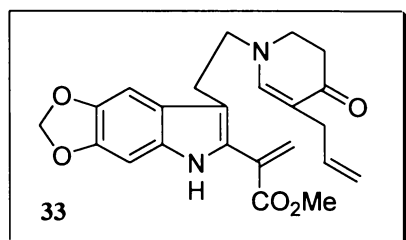
4.28 Methylester 5,6,7,8,9,10-hexahydroazepino-[4,5-b][1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-karboxylové kyseliny



Do 100 ml baňky bylo naváženo 5.7 g (20 mmol) olefinického azepinu **216** a přidáno 50 ml ledové kyseliny octové. K suspenzi byl pak za míchání pod argonem přidáván po malých

dávkách kyanborohydrid sodný 3.40 g (53.2 mmol) během 40 minut a průběh redukce byl během i po přidání monitorován na tenké vrstvě. V okamžiku, kdy již téměř nebyla přítomna výchozí látka se suspenze rozpustila. Ihned poté byla reakční směs ochlazena na 5 – 10 °C (ne méně, jinak ztuhne) a injekčním dávkovačem bylo přikapáno 12 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové během 1 hodiny za neustálého chlazení. Po přidání kyseliny bylo mícháno ještě 20 minut (dokud se uvolňují plyny). Pak byly při 40 °C oddestilovány kyseliny na vakuové odparce napojené na olejovou vývěvu. (už nesmí šumět), k odparku byl přidán led a bylo bazifikováno 25% vodným amoniakem (pH 10). Pevný podíl byl rozpuštěn v dichlormethanu, čpavková vrstva promyta ještě 3 x 50 ml dichlormethanu. Organické frakce byly spojeny, sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny na vakuové odparce. Odparek byl rozetřen s etherem a pevný podíl byl odsát na fritě. Bylo získáno 5.7 g (99 %) světle béžového krystalického produktu **27** o teplotě tání 166–170 °C. Azepinoindol **27** (C₁₅H₁₆N₂O₄): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 13.8 Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (dd, *J* = 4.9 Hz, 2.9 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.06 (bs, 1H) ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 28.01 (CH₂), 48.28 (CH), 49.73 (CH₂), 50.82 (CH₂), 52.25 (CH₃), 91.69 (CH), 97.12 (CH), 100.47 (CH₂), 114.77 (C), 122.63 (C), 129.71 (C), 130.30 (C), 142.75 (C), 144.66 (C), 172.49 (C=O); MS (*m/z*) 289 (M+H)⁺, 287 (M-H)⁺, 260, 246, 232, 200, 188, 170, 142, 105; FT-IR(chloroform) 3469, 2926, 1730, 1471, 1321, 1289, 1265, 1151, 1045, 951.

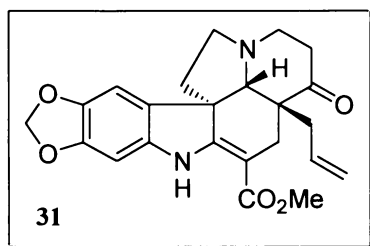
4.29 Methylester 2-{7-[2-(5-allyl-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethyl]-5H-[1,3]dioxolo [4,5-f]indol-6-yl}akrylové kyseliny



Do vyžehané 250 ml tříhrdlé baňky s magnetickým míchadlem bylo pod argonem naváženo 854 mg (2.96 mmol) azepinu **27** a 30 mg hydrochinonu (10 mol%). Bylo přidáno 40 ml suchého methanolu a suspenze byla míchána za laboratorní teploty pod proudem argonu. K suspenzi byl najednou přidán roztok 650 mg (4.15 mmol) dienonu **24** v 5 ml suchého

methanolu a reakční směs byla míchána 20 minut za laboratorní teploty. Pak bylo provedena analýza na tenké vrstvě (4% methanol v chloroformu, hexan/ethyl-acetát 5:1 a chloroform/methanol 6:1). V reakční směsi již nebyl přítomen azepin **27** (suspenze se postupně rozpustí na žlutý roztok), proto bylo do reakční směsi přidáno 10 g silikagelu a byl oddestilován methanol na vakuové odparce napojené na olejovou vývěvu (35 °C/1 Torr). Surový produkt zachycený na silikagelu byl ochlazen v lázni aceton/suchý led a byla připravena chromatografická kolona s 80 g silikagelu a mobilní fází (2% methanol v chloroformu) chlazenou na -78 °C. Produkt byl izolován chromatograficky během 20 minut a neprodleně nasazen do další reakce. Odebraný vzorek byl ihned podroben NMR analýze. Bylo získáno 838 mg (69 %) čistého dihydrosekodinu **33** jako žlutooranžová pěna. Produkt postupně dimerizuje (podle TLC). Dihydrosekodin **33** (C₂₃H₂₄N₂O₅): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (dd, *J* = 7.6 Hz, 8.2 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (dd, *J* = 7.6 Hz, 8.2 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.67 (ddt, *J* = 6.6 Hz, 10.2 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 9.11 (bs, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 24.80 (CH₂), 30.76 (CH₂), 35.70 (CH₂), 47.54 (CH₂), 52.60 (CH₃), 55.55 (CH₂), 92.13 (CH), 96.76 (CH), 100.75 (CH₂), 107.13 (C), 111.21 (C), 114.64 (CH₂), 121.63 (C), 125.74 (CH₂), 129.05 (C), 130.62 (C), 131.63 (C), 137.48 (CH), 143.27 (C), 145.86 (C), 152.70 (CH), 167.12 (C=O), 189.64 (C=O).

4.30 Methylester (±)-3a-allyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,12,13,14a-oktahydro-1H-[1,3]dioxolo[4,5-b]indolizino[1,8-fg]karbazol-5-karboxylové kyseliny

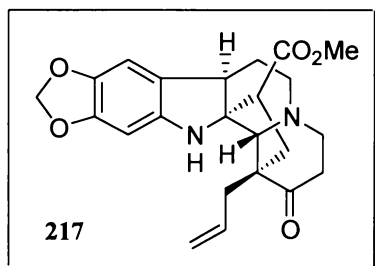


800 mg (2.03 mmol) dihydrosekodinu **33** z chromatografie bylo rozpuštěno ve 150 ml toluenu (cca 75 ml/mmol), bylo přidáno 20 mg hydrochinonu a reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem s odlučovačem kapek po dobu 24 hodin (přes noc, pak kontrola na tenké vrstvě). V případě, že nedocházelo k polymerizaci výchozí látky, byla reakční směs sytá žlutým roztokem v toluenu bez nerozpustných nánosů na baňce. Nerozpustné podíly jsou

tvořeny dimery výchozí látky. Po dokončení reakce byl z reakční směsi oddestilován toluen na vakuové odparce a odparek rozpuštěn v chloroformu a zachycen na silikagelu (cca 10 g/1 g produktu). Produkt zachycený na silikagelu byl čištěn chromatografií na silikagelu (70 g/1 g produktu, chloroform). Bylo získáno 688 mg (86 %) čistého produktu **31** jako žlutá pěna. 10,11-Methylenedioxy-18-methylen-15-oxovinkadiformin (**31**) (C₂₃H₂₄N₂O₅): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (dd, *J* = 3.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 7.5 Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.14 (dt, *J* = 6.4 Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 1.4 Hz, 6.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 1.3 Hz, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 4.7 Hz, 8.7 Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 1.9 Hz, 15.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.9 Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 6.4 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 5.9 Hz, 8.0 Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.64 (ddt, *J* = 1.3 Hz, 2.1 Hz, 17.5 Hz, 1H), 4.89 (ddd, *J* = 0.8 Hz, 2.1 Hz, 10.1 Hz, 1H), 5.57 (ddt, *J* = 7.5 Hz, 10.1 Hz, 17.5 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.97 (bs, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 26.47 (CH₂), 36.41 (CH₂), 37.95 (CH₂), 44.37 (CH₂), 46.65 (CH₂), 50.91 (CH₃), 51.51 (CH₂), 55.43 (C), 56.06 (C), 70.39 (CH), 91.18 (C), 93.16 (CH), 101.12 (CH₂), 103.33 (CH), 117.89 (CH₂), 128.96 (C), 133.44 (CH), 137.43 (C), 141.99 (C), 147.34 (C), 165.74 (C), 168.85 (C=O), 213.01 (C=O); GC-MS: Rt = 30:05 min., m/z 408 (M)⁺, 380, 349, 309, 296, 273, 258, 241, 226, 198, 168, 150, 91, 77, 53, 39, 28; IR (chloroform) 3381, 3011, 2951, 2795, 1705, 1675, 1613, 1500, 1473, 1437, 1264, 1163, 1124, 1041, 940.

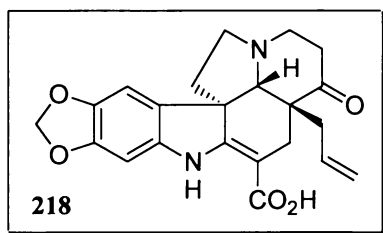
Pozn.: V případě, že nebyla provedena izolace dihydrosekodinu **33** a surový produkt reakce azepinu **27** s dienonem **24** byl rovnou nasazen do cyklizace v toluenu, výtěžek reakce rapidně klesl na 15-20 %. Reakce vycházející z 1 g azepinu s meziizolací sekodinu poskytla 1.12 g vinkadiforminu, což je 79% výtěžek (vztaženo na azepin **27**, 2 reakční stupně).

4.31 Methylester (\pm)-14a-allyl-1-oxo-2,3,5,6,6a,12,13,14,14a,14b-dekahydro-1H-cyklopenta[*ij*][1,3]dioxolo[5,6]indol[2,3-*a*]chinolizin-13-karboxylové kyseliny



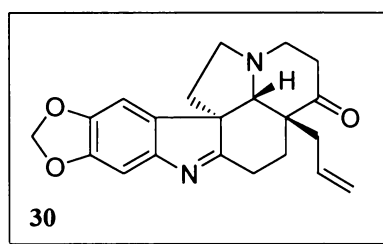
Do vyžíhané 50 ml baňky bylo naváženo 247 mg (0.6 mmol) 10,11-methylendioxy-18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**31**) a rozpuštěno ve 25 ml ledové kyseliny octové (ze žlutého medovitého produktu byl zelený roztok). Roztok byl zahříván na 60 °C (barva se změnila ze zelené na žlutou) a při této teplotě byl do roztoku přidán zinek (2.538 g, 38.8 mmol) a modrá skalice (12 mg, 0.05 mmol). Pak byla teplota zvýšena na 110 °C a reakční směs byla zahřívána 2 hodiny. Pak byla provedena analýza na tenké vrstvě (2% methanol v chloroformu), podle které již nebyla přítomna výchozí látka. Reakční směs pak byla za horka filtrována přes vrstvu křemeliny a odfiltrovaný zinek byl promyt 2 x 50 ml horké konc. kyseliny octové a 100 ml chlorofomu. Po oddestilování kyseliny a rozpouštědla bylo získáno 310 mg surové zelenošedé pěny, která byla podrobena chromatografii na silikagelu (mobilní fáze 0.5–1% methanol v chloroformu). Bylo získáno 118 mg (48 %) sklovitého produktu **217**. Produkt **217** (C₂₃H₂₆N₂O₅): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.40 – 2.70 (m, 6H), 2.55 (s, 1H), 2.83 (dd, *J* = 7.3 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 7.3 Hz, 12.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 3.8 Hz, 3.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.04 (bs, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.67 (ddt, *J* = 7.3 Hz, 10.8 Hz, 16.1 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 23.91 (CH₂), 34.27 (CH₂), 36.89 (CH₂), 41.10 (CH), 43.53 (CH₂), 46.57 (CH), 49.93 (CH₂), 51.73 (CH₃), 51.74 (CH₂), 57.33 (C), 76.04 (C), 77.28 (CH), 95.23 (CH), 100.72 (CH₂), 103.78 (CH), 119.13 (CH₂), 124.04 (C), 133.21 (CH), 141.65 (C), 142.75 (C), 147.00 (C), 172.77 (C=O), 209.81 (C=O); GC-MS: Rt = 26:34 min., *m/z* 410 (M)⁺, 395, 369, 351, 337, 309, 283, 232, 216, 200, 188, 174, 150, 130, 115, 94, 67, 39; FT-IR (chloroform) 3692, 3031, 2953, 2822, 1718, 1612, 1502, 1472, 1440, 1295, 1221, 1161, 1043, 942.

**4.32 (\pm)-3a-Allyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,12,13,14a-oktahydro-1H-[1,3]dioxolo[4,5-b]indolizino
[1,8-fg]karbazol-5-karboxylová kyselina**



Do vyžíhané 100 ml baňky bylo naváženo 1.12 g (2.75 mmol) methylenedioxyvinkadiforminu **31** a rozpuštěno v 25 ml methanolu. Za míchání pod argonem byl pak k roztoku přikapán roztok hydroxidu draselného (1.42 g) ve 14 ml vody za laboratorní teploty. Po přidání (tvoří se béžový zákal) byla reakční směs zahříváním přivedena k varu pod zpětným chladičem. Za varu se roztok opět vyčeřil a byl vařen 3 hodiny. Pak byla reakční směs ochlazena, na vakuové odparce byl oddestilován methanol a odparek byl rozpuštěn v právě dostačujícím množství vody (2 ml). Pak byl za chlazení ledem roztok okyselen 10% vodným roztokem kyseliny citronové na pH = 3 (celkově asi 80 ml) a kyselina je extrahována 3 x 100 ml etheru a 4 x 100 ml chloroformu. Organické extrakty byly spojeny, sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny na vakuové odparce. Bylo získáno 942 mg (87 %) surové kyseliny **218**, která byla rovnou nasazena do další reakce.

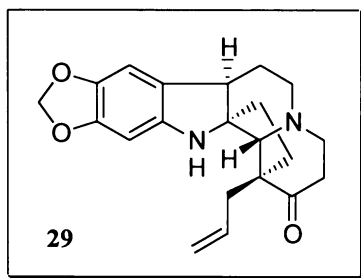
**4.33 (\pm)-3a-Allyl-1,2,3a,4,5,12,13,14a-oktahydro-3H-[1,3]dioxolo[4,5-b]indolizino
[1,8-fg]karbazol-3-on**



Do vyžíhané 250 ml baňky bylo naváženo 872 mg (2.21 mmol) kyseliny **218** a rozpuštěno ve 180 ml benzenu. Za míchání pod argonem byl roztok uveden do varu pod zpětným chladičem s odlučovačem kapek. Reakční směs byla vařena 3 hodiny, pak byl oddestilován benzen na vakuové odparce. Odparek byl zachycen na silikagel a podroben chromatografii

(silikagel, 3% methanol v chloroformu). Bylo získáno 740 mg (95 %) čistého produktu **30** jako světle žlutá pěna. Methylendioxydehydroaspidospermidin **30** (C₂₁H₂₂N₂O₃): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (dd, *J* = 8.3 Hz, 14.1 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 5.1 Hz, 12.4 Hz, 1H), 1.77 (dddd, *J* = 1.4 Hz, 3.6 Hz, 10.0 Hz, 13.7 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 6.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 5.1 Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 3.4 Hz, 4.8 Hz, 15.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 6.2 Hz, 11.2 Hz, 13.7, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 10.0 Hz, 16.2, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 6.1 Hz, 10.0 Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 11.2 Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 6.7 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.37 (ddd, *J* = 2.1 Hz, 8.1 Hz, 10.6 Hz, 1H), 4.25 (ddt, *J* = 1.3 Hz, 2.1 Hz, 17.1 Hz, 1H), 4.73 (ddt, *J* = 1.0 Hz, 2.1 Hz, 10.1 Hz, 1H), 5.38 (dddt, *J* = 6.4 Hz, 8.2 Hz, 10.1 Hz, 17.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 23.47 (CH₂), 29.61 (CH₂), 36.06 (CH₂), 36.29 (CH₂), 37.53 (CH₂), 48.03 (CH₂), 53.66 (C), 53.88 (CH₂), 60.90 (C), 73.95 (CH), 101.36 (CH₂), 102.22 (CH), 102.46 (CH), 118.35 (CH₂), 133.49 (CH), 139.39 (C), 146.00 (C), 147.37 (C), 148.09 (C), 187.82 (C= N), 211.45 (C= O); GC-MS: Rt = 24:39 min., m/z 350 (M)⁺, 335, 322, 308, 293, 281, 266, 251, 238, 224, 211, 200, 187, 142, 115, 91, 79, 67, 53, 39, 28; FT-IR (chloroform) 3074, 2927, 1704, 1628, 1580, 1500, 1468, 1308, 1230, 1036, 938.

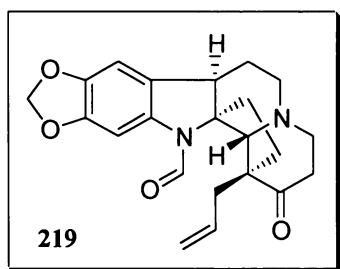
4.34 (±)-14a-Allyl-2,3,5,6,6a,12,13,14,14a,14b-dekahydro-1H-cyclopenta[*ij*][1,3]dioxolo-[5,6]indol[2,3-*a*]chinolizin-1-on



Do vyžíhané 250 ml baňky bylo naváženo 730 mg (2.08 mmol) methylendioxydehydroaspidospermidinu **30** a rozpuštěno v 88 ml ledové kyseliny octové. Za míchání pod argonem byl roztok zahříván na 65 °C a při této teplotě bylo reakční směsi přidáno 8.36 g (127.8 mmol) zinku a 41 mg (0.16 mmol) modré skalice. Teplota byla zvýšena na 105 °C a reakční směs byla na tuto teplotu (105–110 °C) zahřívána po dobu 3 hodin. Pak byla reakční směs za horka filtrována přes vrstvu křemeliny, filtrační koláč byl promyt 100 ml horké

ledové kyseliny octové a kyselina byla z filtrátu oddestilována na vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn ve 100 ml chloroformu a promyt v děliče 2 x 50 ml vody. Organická fáze byla sušena síranem hořečnatým, filtrována a filtrát byl zachycen na silikagel a zahuštěn na vakuové odparce. Surový produkt byl podroben chromatografii (silikagel, 4%methanol v chloroformu). Bylo získáno 485 mg (66 %) čistého vallesamidinu **29** jako žlutý med a 90 mg (12 %) vedlejšího produktu redukce jako tmavě rudý med. Methylendioxyvallesamidin **29** (C₂₁H₂₄N₂O₃): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (dt, *J* = 6.7 Hz, 13.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 6.7 Hz, 12.6 Hz, 1H), 1.97 (m, 3H), 2.19 (dt, *J* = 3.5 Hz, 11.3 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 6.2 Hz, 7.7 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 3.8 Hz, 11.3 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 2.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.3 Hz, 4.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 1.5 Hz, 17.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 1.6 Hz, 10.2 Hz, 1H) 5.70 (ddt, *J* = 7.4 Hz, 10.2 Hz, 17.3 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 24.21 (CH₂), 31.27 (CH₂), 33.96 (CH₂), 36.86 (CH₂), 42.24 (CH), 43.62 (CH₂), 49.72 (CH₂), 51.72 (CH₂), 59.22 (C), 75.36 (C), 76.09 (CH), 94.20 (CH), 100.68 (CH₂), 104.04 (CH), 119.10 (CH₂), 123.75 (C), 133.45 (CH), 141.44 (C), 143.16 (C), 146.97 (C), 210.64 (C=O); GC-MS Rt = 25:08 min., m/z 352 (M)⁺, 335, 311, 295, 266, 252, 216, 188, 174, 161, 148, 130, 118, 108, 89, 77, 65, 39, 28; FT-IR (chloroform) 3692, 2933, 2819, 1758, 1713, 1603, 1471, 1292, 1232, 1161, 1041, 943.

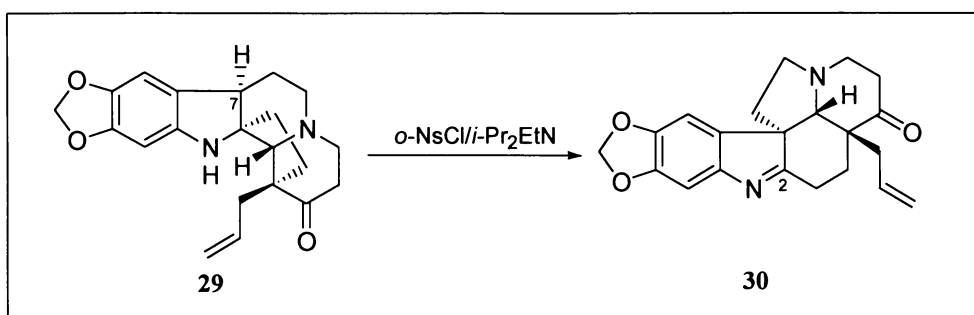
4.35 (±)-14a-Allyl-1-oxo-2,3,6,6a,13,14,14a,14b-oktahydro-1H-cyklopenta[*ij*][1,3]dioxolo[5,6]indol[2,3-*a*]chinolizin-12(5H)-karbaldehyd



83 mg (0.236 mmol) methylendioxyvallesamidinu **29** bylo rozpuštěno v 1.26 ml kyseliny mravenčí. Za chlazení ledem a míchání bylo k roztoku přikapáno 0.43 ml acetanhydridu a reakční směs pak byla pomalu míchána po dobu 2 hodin. Podle analýzy na tenké vrstvě (4% methanol v chloroformu) nebyla výchozí látka přítomna již po 1 hodině reakce. Pak byla

baňka ochlazená ledem a za chlazení byl pomalu přikapáván 3% vodný roztok amoniaku do pH 8-9. Celkem bylo přidáno 25 ml 3% amoniaku za uvolňování béžového produktu. Reakční směs byla extrahována 5 x 40 ml chloroformu, extrakt byl sušen síranem hořečnatým, filtrován a zahuštěn na vakuové odparce. Bylo získáno 91 mg surového produktu, který byl filtrován přes chromatografický sloupec (silikagel, 4% methanol v chloroformu). Bylo získáno 89 mg (100 %) čistého *N*-formylmethylendioxyvallesamidinu **219** jako žlutý povlak na baňce. *N*-formylmethylendioxyvallesamidin **219** (C₂₂H₂₄N₂O₄): ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.75–1.85 (m, 2H), 1.95–2.25 (m, 5H), 2.35–2.75 (m, 6H), 2.80 (s, 1H), 2.95 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 5.3 Hz, 5.5 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 24.72 (CH₂), 31.65 (CH₂), 32.82 (CH₂), 36.56 (CH₂), 43.03 (CH₂), 43.04 (CH), 49.16 (CH₂), 51.13 (CH₂), 59.65 (C), 74.37 (CH), 79.30 (C), 101.38 (CH₂), 101.47 (CH), 103.48 (CH), 119.04 (CH₂), 127.43 (C), 132.68 (CH), 134.32 (C), 145.12 (C), 146.68 (C), 158.60 (CHO), 210.53 (C=O); GC-MS Rt = 31:25 min., *m/z* 380 (M)⁺, 363, 352, 339, 321, 311, 252, 188, 174, 148, 118, 79, 65, 39, 28; FT-IR (chloroform) 3693, 2940, 1708, 1658, 1480, 1401, 1281, 1140, 1041, 944.

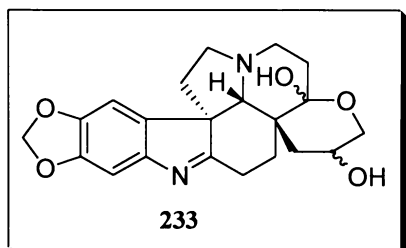
4.36 (±)-3a-Allyl-1,2,3a,4,5,12,13,14a-oktahydro-3H-[1,3]dioxolo[4,5-b]indolizino [1,8-fg]karbazol-3-on (přesmyk 29 → 30)



88 mg (0.25 mmol) oxovallesamidinu **29** bylo rozpuštěno ve 3 ml CH₂Cl₂. Pak bylo do roztoku postupně přidáno 65 μl (0.375 mmol) diisopropylethylaminu a 68 mg (0.31 mmol) *o*-nitrobenzensulfonylchloridu. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty a monitorována na tenké vrstvě (silikagel, 1% MeOH v chloroformu). Po 2 hodinách míchání za laboratorní teploty (výchozí látka byla částečně zreagovaná) bylo přidáno ještě 70 mg *o*-nosylchloridu a 65 μl diisopropylethylaminu. Po 4 hodinách míchání za laboratorní teploty

došlo k úplnému vyreagování výchozí látky. Podle TLC vzniká produkt o $R_f = 0.6$, výchozí látka **29** má v 1% methanolu v chloroformu $R_f = 0.8$. Celkově bylo do reakční směsi přidáno 2.5 ekvivalentu *o*-nosylchloridu a 3 ekvivalenty diisopropylethylaminu. Pak byla reakční směs rozložena vodným roztokem NaHCO_3 a extrahována do CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Extrakt byl sušen síranem hořečnatým a filtrován. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce. Surový produkt (cca 250 mg) byl zachycen na silikagelu a nanesen na chromatografický sloupec (30 g silikagelu, mobilní fáze 1% methanol v chloroformu). Frakce 4–6, které podle tenké vrstvy obsahovaly žádaný produkt, byly zahuštěny na vakuové odparce a pak sušeny za vakua (olejová pumpa). Bylo získáno 85 mg produktu (96 %). Produktem je podle GC–MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT a 2D NMR analýz indolenin **30** (analýzy jsou shodné s produktem reakce popsané ve 4.33).

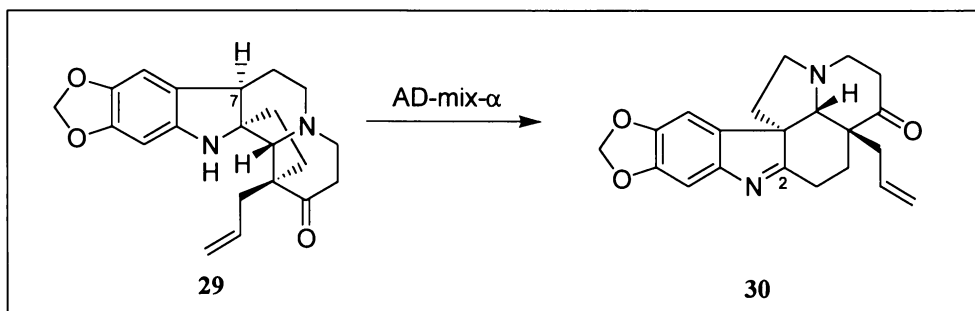
4.37 (\pm)-1,2,5,6,7,8,15,16-Oktahydro-2aH,4H-[1,3]dioxolo[4,5b]pyrano[2',3':7,8]indolizino [1,8-fg] karbazol-2a,5-diol



51 mg oxovallesamidinu **29** (0.145 mmol) bylo rozpuštěno ve 4.5 ml dioxanu a 1.5 ml destilované vody. K intenzivně míchanému roztoku byl pak za laboratorní teploty přidán krystalek oxidu osmičelého a reakční směs byla míchána 20 minut za postupného šednutí až černání. Pak byla reakční směs vložena do ledové lázně a bylo přidáno 62 mg jodistanu sodného (0.290 mmol) ve třech porcích během 10 minut. Reakční směs změnila barvu z černé na červenou. Po 3 hodinách míchání za postupného ohřevu na laboratorní teplotu byl odebrán vzorek na tenkou vrstvu (silikagel, 3% methanol v chloroformu). V reakční směsi již nebyla přítomna výchozí látka. Do reakční směsi bylo přidáno 15 ml diethyletheru a reakční směs byla přenesena do dělicí nálevky. Byla oddělena organická fáze a vodná fáze byla extrahována 3 x 10 ml etheru. Spojené etherové extrakty byly promyty 2 x 10 ml vody, sušeny síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny na vakuové odparce. Surový produkt byl nanesen na chromatografický sloupec (20 g silikagelu, 2% methanol v chloroformu, frakce á 10 ml). Frakce 14–15 byly zahuštěny na vakuové odparce a bylo získáno 7 mg (13 %)

produktu **233**. Hemiacetal methylendioxydehydroaspidospermidinu **233** ($C_{21}H_{24}N_2O_5$): 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (dd, $J = 7.9$ Hz, 13.2 Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 8.9$ Hz, 13.1 Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 5.0$ Hz, 12.3 Hz, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.95–2.15 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.95–3.15 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 6.7$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 1.6$ Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 2.3$ Hz, 11.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 8.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 23.55 (CH_2), 28.33 (CH_2), 31.57 (CH_2), 31.83 (CH_2), 35.73 (CH_2), 48.16 (CH_2), 50.17 (C), 53.94 (CH_2), 61.09 (C), 62.12 (CH_2), 75.44 (CH), 77.27 (CH), 101.47 (CH_2), 101.88 (CH), 102.45 (CH), 105.04 (C), 140.66 (C), 146.18 (C), 147.44 (C), 147.56 (C), 190.63 (C=N); MS (m/z) 383.1 (M-1) $^+$, 385.0 (M+1) $^+$; GC-MS: Rt = 26:02 min., m/z 410 (M-H $_2$ O) $^+$, 335, 307, 266, 239, 224, 211, 187, 154, 128, 77, 55, 42.

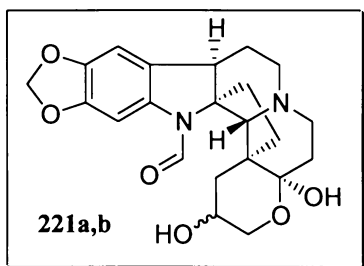
4.38 (\pm)-3a-Allyl-1,2,3a,4,5,12,13,14a-oktahydro-3H-[1,3]dioxolo[4,5-b]indolizino [1,8-fg]karbazol-3-on (přesmyk **29** \rightarrow **30**)



K oxovallesamidinu **29** (100 mg, 0.284 mmol) byly přidány 3 ml *t*-butanolu a 3 ml vody. Roztok byl ochlazen na 0 °C a za míchání byl přidán AD-mix- α (420 mg) v 5 porcích během 5 minut. Pak byla reakční směs míchána za chlazení na 0 °C. Průběh reakce byl monitorován na tenké vrstvě (silikagel, ether/chloroform, 1:1). Po 3 hodinách míchání již v reakční směsi nebyla přítomná výchozí látka (na TLC slabá skvrna), proto byla reakční směs rozložena 20 ml solanky a produkt byl extrahován do chloroformu (4 x 20 ml). Organické extrakty byly spojeny, sušeny $MgSO_4$, filtrovány a zahuštěny na rotační vakuové odparce. Zahuštěný surový produkt (116 mg) byl zachycen na 5 g silikagelu a nanesen na chromatografický sloupec (20 g silikagelu, 7% methanol v chloroformu). Byly získány 102 mg produktu, který byl analyzován na GC-MS. Produkt byl směsí výchozího oxovallesamidinu **29** a indoleninu

30 v poměru cca 1:5. Rechromatografií na 30 g silikagelu (2–3% methanol v chloroformu) bylo získáno 62 mg (62 %) čistého dehydroaspidospermidinu **30**, který měl NMR data identická s dehydroaspidospermidinem připraveným podle postupu 4.33.

4.39 (\pm)*2,4a-Dihydroxy-2,3,5,6,9,9a,16,17-oktahydro-1H,4aH-cyclopenta[ij][1,3]dioxolo[5,6]indolo[2,3-a]pyrano[2,3-h]chinolizin-15(8H)-karbaldehyd*



Do 50 ml baňky bylo naváženo 105 mg (0.276 mmol) látky **219** a rozpuštěno v 11 ml *t*-butanolu. K roztoku bylo přidáno 68 mg DMAP (0.552 mmol) a roztok 70 mg OsO₄ (0.276 mmol) v 11 ml vody. Reakční směs pak byla míchána přes noc za laboratorní teploty (18 hodin). Po vyreagování výchozí látky **219**, podle analýzy na tenké vrstvě, bylo do reakční směsi přidáno 40 ml 10% vodného roztoku hydrogensířičitanu sodného a směs byla míchána 45 minut za laboratorní teploty. Pak byla přenesena do děličky a extrahována 3 x 45 ml chloroformu. Organické extrakty byly spojeny, sušeny síranem hořečnatým a filtrovány. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce. Bylo získáno 106 mg (93 %) produktu jako bílá pěna. Produkt byl podle tenké vrstvy směsí dvou izomerů, které se podařilo oddělit chromatografií na 30 g silikagelu. Jako mobilní fáze byly použity 5% a 7% roztok methanolu v dichlormethanu. Frakce 9-14 obsahovala hemiacetal **221a** (38 mg, 36 %), frakce 17-21 hemiacetal **221b** (40 mg, 38 %). Hemiacetal **221a** (C₂₂H₂₆N₂O₆): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 – 1.99 (m, 3H), 2.01 – 2.11 (m, 2H), 2.12–2.23 (m, 5H), 2.29 (dd, *J* = 10.9, 11.1 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 7.5, 12.6 Hz, 1H), 2.47–2.59 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 8.1, 13.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (dd, *J* = 2.3, 11.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.2, 11.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H,), 5.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 23.24 (CH₂), 29.22 (CH₂), 31.70 (CH₂), 32.35 (CH₂) 38.29 (CH₂), 43.30 (CH), 50.30 (CH₂), 51.26 (CH₂), 56.39 (C), 62.93 (CH₂), 71.22 (CH), 77.34 (CH), 80.60 (C), 101.32 (CH), 101.41 (CH₂), 103.18 (CH), 104.75 (C), 127.49 (C), 134.51 (C), 145.21 (C), 146.61 (C), 159.48 (CHO); MS *m/z* 414.8 (M)⁺; Hemiacetal **221b**

(C₂₂H₂₆N₂O₆): **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃-DMSO, 2:1)** δ 1.80 – 1.99 (m, 3H), 2.00 – 2.18 (m, 2H), 2.19–2.35 (m, 5H), 2.42–2.55 (m, 3H), 2.68 (dd, *J* = 7.2, 12.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.56 (bs, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃)** δ 22.45 (CH₂), 28.81 (CH₂), 32.09 (CH₂), 32.39 (CH₂), 41.75 (CH₂), 42.45 (CH), 49.56 (CH₂), 50.71 (CH₂), 54.08 (C), 64.22 (CH₂), 72.61 (CH), 75.42 (CH), 79.61 (C), 100.28 (CH), 100.53 (CH₂), 102.52 (CH), 104.47 (C), 126.86 (C), 133.97 (C), 145.18 (C), 145.61 (C), 158.26 (CHO). **MS m/z** 415.1 (M)⁺.

Kapitola 5

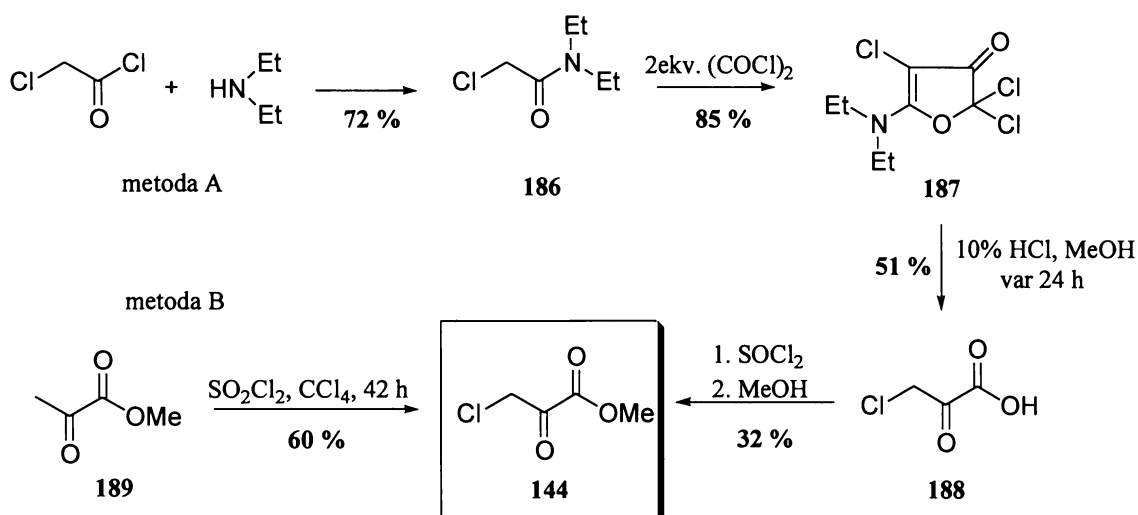
Výsledky a diskuze

5.1 Příprava (±)-18-Methylen-15-oxovinkadiforminu (17)

5.1.1 Optimalizace přípravy azepinoindolu 22

Příprava methylesteru 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indol-5-karboxylové kyseliny (22) vychází z komerčního hydrochloridu tryptaminu (6) a methylesteru 3-chlorpyrohroznové kyseliny (144).¹¹⁴ Methylester 3-chlorpyrohroznové kyseliny (144) jsem připravoval dvěma různými způsoby.¹¹⁵ První z nich vychází z *N,N*-diethyl-2-chloracetamidu (186), získaného z chloracetylchloridu a *N,N*-diethylaminu ve výtěžku 72 %. Reakcí chloracetamidu 186 se dvěma ekvivalenty oxalylchloridu jsem získal 2,2,4-trichlor-5-(diethylamino)furan-3(2*H*)-on (187) v 85% výtěžku. Ten hydrolyzou ve zředěné kyselině chlorovodíkové poskytuje 3-chlor-

schéma 5.1.1.1



pyrohroznovou kyselinu (188) ve 51% výtěžku. Zahříváním kyseliny s thionylchloridem a methanolem na 55 °C po dobu 1 hodiny jsem získal surový methylester, který jsem pak

vakuově destiloval a získal čistý produkt **144** v 32% výtěžku (schéma 5.1.1.1, metoda A). Ačkoli je metoda poměrně málo efektivní, žádaný ester lze takto získat ve vysoké čistotě.

Alternativně jsem zkoušel chloraci methylesteru pyrohroznové kyseliny (**189**) sulfurylchloridem (schéma 5.1.1.1, metoda B). Sulfurylchlorid se má podle předpisu přidávat kontinuálně po dobu 48 hodin k roztoku esteru **189** v tetrachlormethanu, což nebylo zpočátku technicky možné.^{115a} Kontrolovaným přikapáváním sulfurylchloridu po dobu 10 hodin k esteru **189** jsem získal žádaný produkt **144**, ale velká část výchozí látky (až 50 %) zůstávala nezreagována. Vakuovou destilací produktu metody B se mi nikdy nepodařilo získat ester **144** v takové čistotě, jako byl získán metodou A.

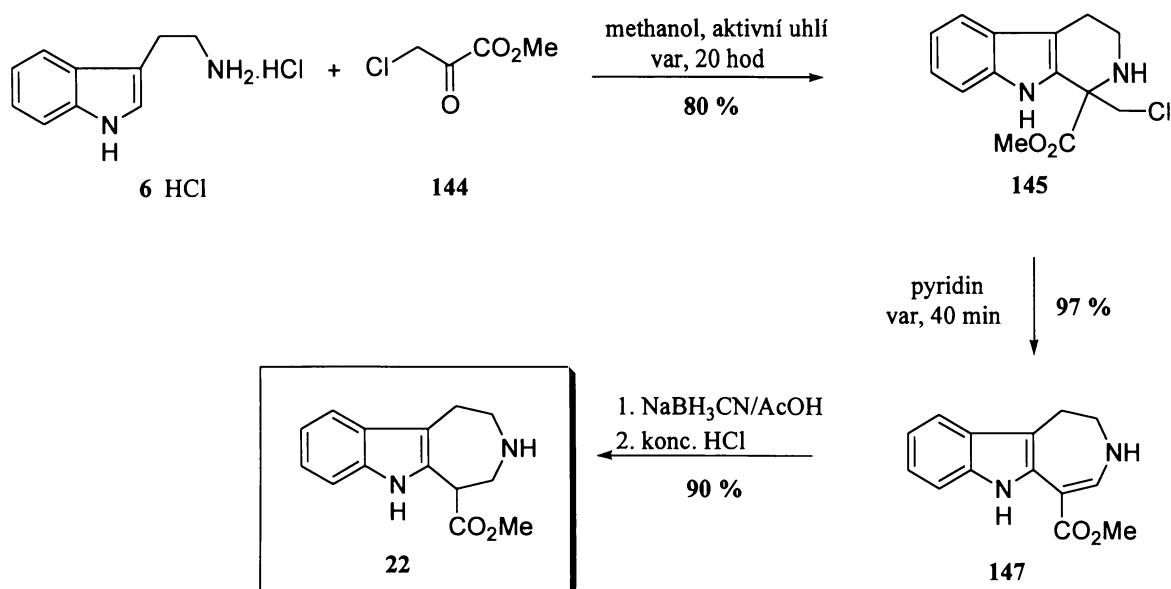
Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití elektronického injekčního dávkovače, díky němuž jsem mohl sulfurylchlorid přidávat kontinuálně po dobu 48 hodin. Výtěžek reakce se takto zvýšil na 60 % a methylester 3-chlorpyrohroznové kyseliny (**144**) jsem získal v cca 95% čistotě po vakuové destilaci. Nezreagovaný methylester **189** bylo možné po oddestilování použít znovu do chlorace.

Kondenzací hydrochloridu tryptaminu (**6**) s esterem **144** za varu v methanolu v přítomnosti aktivního uhlí po dobu 20 hodin jsem získal 1-karbomethoxy-1-(chlormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (**145**) v 80% výtěžku.¹¹⁴ Zahříváním v roztoku pyridinu tak, aby dosáhl teploty varu během 10 minut a varem po dobu 40 minut dochází k přesmyku karbolinu **145** na methylester 1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indol-5-karboxylové kyseliny (**147**). Přesmyk probíhá přes stádium aziridinového intermediátu **146** (viz schéma 3.3.3.2),¹¹⁶ jehož následným otevřením vzniká nenasycený azepinoindol **147** (viz schéma 5.1.1.2). Produkt **147** má charakteristický signál (dublet, $J = 8.2$ Hz) olefinického vodíku tetrahydroazepinového kruhu v ¹H-NMR spektru při δ 7.76 ppm, kterému ve ¹³C-NMR spektru odpovídá signál při δ 145.75 ppm. V nejlepším případě se podařilo získat tetrahydroazepinoindol **147** v 97% výtěžku (publikováno je 69 %).¹¹⁴

K redukci **147** na methylester 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indol-5-karboxylové kyseliny (**22**) jsem použil kyanborohydrid sodný.¹⁹ Postupným přidáváním cca 2.5 ekvivalentů NaBH₃CN k roztoku olefinického azepinoindolu **147** v ledové kyselině octové za laboratorní teploty dochází k redukci akrylátového systému na nasycený azepinoindol **22**. Reakci je nutné pečlivě sledovat na tenké vrstvě. V okamžiku, kdy byla právě spotřebována výchozí látka **147** jsem reakční směs rozložil přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Účinné chlazení tohoto procesu a následné rychlé oddestilování směsi

kyselin octové a chlorovodíkové bylo klíčové pro získání azepinoindolu **22** ve vysokém výtěžku. Nesprávným zpracováním může docházet k dekarbomethoxylaci.

schéma 5.1.1.2

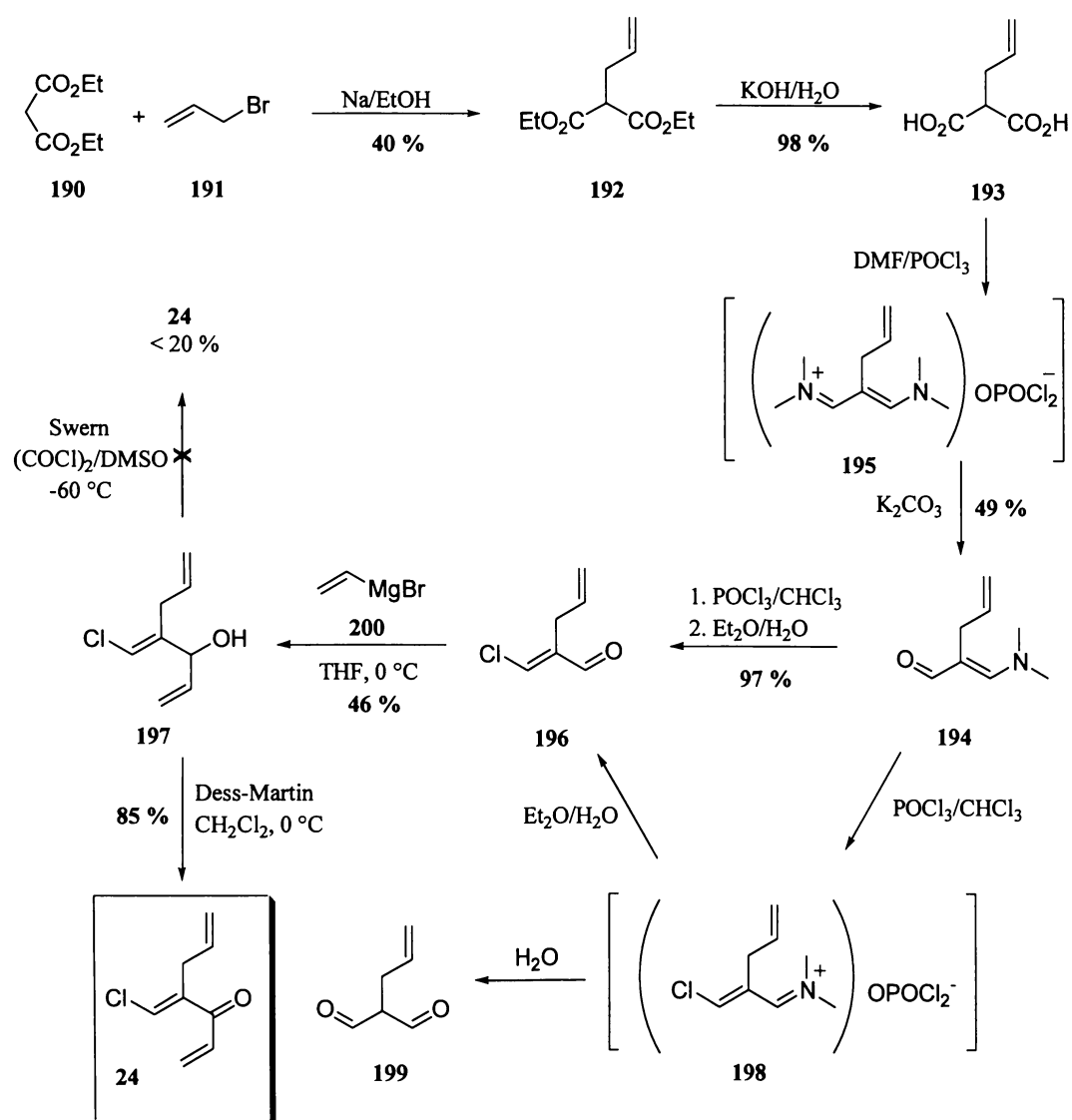


Redukci jsem prováděl vícekrát a v některých případech byla problematická krystalizace finálního produktu **22**. Rozetřením odparku v etheru jsem nezískal krystalický produkt, ale těžko zpracovatelný materiál gumové konzistence. Osvědčilo se surový produkt redukce nanést na krátký silikagelový sloupec a chromatograficky oddělit nečistoty, které komplikují krystalizaci. V nejlepších případech se výtěžek redukce pohyboval kolem 90 %. Produkt taje při teplotě 138–139 °C a má molekulový pík v hmotnostním spektru při 245 m/z (M+H)⁺, což koresponduje se sumárním vzorcem C₁₃H₁₅N₂O₂. Místo signálů akrylátové funkce výchozí látky **147** jsou ve ¹³C-NMR spektru signály CH₂ skupiny při δ 52.2 ppm, kterému v ¹H-NMR spektru odpovídají signály dvou dubletů dubletů při δ 3.26 a 3.58 ppm a CH skupiny nesoucí karbonylovou funkci při δ 48.2 resp. 3.87 ppm. Souhrn realizované syntézy methylesteru 1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indol-5-karboxylové kyseliny (**22**) je zobrazen ve schématu 5.1.1.2.

5.1.2 Optimalizace přípravy dienonu 24

Klíčovou sloučeninou, která zavádí do molekuly aspidospermanu 17 žádanou substituci v poloze 15 a 18 je 1-chlor-2-allyl-1,4-pentadien-3-on (24). Jeho šestistupňová syntéza je shrnuta ve schématu 5.1.2.1. Vychází z diethylesteru malonové kyseliny (190), jehož sodnou sůl jsem alkyloval allylbromidem (191) za vzniku diethylesteru allylmalonové kyseliny (192) ve 40% výtěžku.¹³⁰ Alkylace neprobíhala selektivně. V případě, kdy jsem použil 1.05 ekviva-

schéma 5.1.2.1



lentu allylbromidu, vznikala směs monoalkylovaného, dialkylovaného a výchozího nealkylovaného malonesteru v poměru přibližně 1:6:1. Tato směs se velmi obtížně dělila vakuovou destilací vzhledem k blízkým bodům varu složek směsi. Problém nevyřešilo ani použití méně než 1 ekvivalentu allylbromidu (0.9). I v tomto případě jsem získal směs mono- a dialkylovaného produktu a výchozí látky (ester diallylmalonátu má signál kvarterního uhlíku ve ^{13}C -NMR spektru při δ 57.9 ppm). K dvojnásobné alkylosti malonesteru **190** docházelo i v případě, kdy v reakční směsi nebyl přítomen přebytek alkylačního činidla. Po dvou vakuových destilacích jsem získal žádaný diethylester allylmalonové kyseliny (**192**) v 90% čistotě, který jsem pak alkalicky hydrolyzoval na allylmalonovou kyselinu (**193**). Výtěžky hydrolyzy **192** na **193** se pohybovaly kolem 60–80 %, přičemž produktem byla opět směs allylmalonové a diallylmalonové kyseliny ve stejném poměru jako výchozí estery.

Allylmalonová kyselina (**193**) je komerční chemikálie (Sigma-Aldrich), je však poměrně drahá (1 g/8.50 €). Vzhledem ke tomu, že jsem plánoval práci s řádově 100 g množstvím této substance, rozhodl jsem se později pro nákup diethylesteru allylmalonové kyseliny (**192**) od firmy Lancaster, který je překvapivě mnohem levnější než allylmalonová kyselina (1 g/0.37 €). Alkalickou hydrolyzou komerčního esteru jsem získal čistou allylmalonovou kyselinu o teplotě tání 101–102 °C takřka kvantitativně (99 %). Kyselina **193** má v ^1H -NMR spektru signály při δ 5.81, 5.09 a 5.05 ppm. Těm odpovídají signály ve ^{13}C -NMR spektru při δ 135.4 (CH) a 117.2 (CH₂) ppm. Tyto signály se objevují v NMR spektrech všech dalších produktů až do stádia oxidativního štěpení allylové funkce a jsou pro ně charakteristické.

V dalším kroku jsem z allylmalonové kyseliny (**193**) připravil α -allyl- β -dimethylaminoakrolein (**194**) Vilsmeierovou-Haackovou-Arnoldovou reakcí.^{117,131} Kyselina **193** s činidlem, připraveným z dimethylformamidu a oxychloridu fosforečného při 0 °C, poskytla nejprve sůl **195**, která byla alkalicky hydrolyzována potaší na dimethylaminoakrolein **194** ve 49% výtěžku. Ten koresponduje s publikovaným výtěžkem 50.4 %.¹³¹ Akrolein **194** má charakteristický signál (singlet) karbonylové funkce v ^1H -NMR spektru při δ 8.91 ppm, kterému odpovídá signál ve ^{13}C -NMR spektru při δ 190.54 ppm. Dimethylaminoskupina je v ^1H -NMR spektru charakterizována singletem při δ 3.13 ppm (6H). Dimethylaminoakrolein **194** reakcí s oxychloridem fosforečným v chloroformu při 0 °C poskytl kvarterní sůl **198**, kterou jsem v dalším kroku hydrolyzoval na α -allyl- β -chlorakrolein (**196**) v 97% výtěžku.¹¹⁷ Produkt má nízký bod varu (35 °C/20 Torr) a při první přípravě jsem jej z velké části oddestiloval na vakuové odparce spolu s rozpouštědlem. Proto je po zpracování reakční směsi nutné oddestilovat ether při teplotě lázně maximálně 20 °C a

jen za malého vakua (vodní vývěva s přísávaním vzduchu). Chlorakrolein **196** podle očekávání neobsahuje v $^1\text{H-NMR}$ spektru singlet dimethylaminoskupiny. Spektrum, kromě signálů allylové funkce, obsahuje signál protonu aldehydu při δ 9.47 ppm, který je štěpen interakcí s β -chlorvinylovým protonem při δ 7.19 ppm ($J = 0.4$ Hz). Jako vedlejší produkt hydrolyzy soli **198** na **196** byl v jednom případě chromatograficky izolován β -dialdehyd **199**, který má v hmotnostním spektru molekulový pík $(\text{M}+\text{H})^+$ při 113 m/z. Ten koresponduje se sumárním vzorcem $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$. V $^1\text{H-NMR}$ **199** spektru byl pozorován charakteristický singlet odpovídající dvěma formylovým skupinám při δ 8.33 ppm (s, 2H), kterému odpovídá signál při δ 181.9 ppm ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektru.

Grignardovou reakcí chlorakroleinu **196** s vinylmagnesiumbromidem (**200**) jsem získal 1-chlor-2-allyl-1,4-pentadien-3-ol (**197**) ve 46% výtěžku.* Kuehne publikoval výtěžek ethyl-analogu **23** 58 % (viz schéma 3.3.3.3). Alkohol **197** má v hmotnostním spektru molekulový pík při 157 m/z $(\text{M}-\text{H})^+$, což odpovídá sumárnímu vzorci $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClO}$. Kromě signálů allylového a vinylového fragmentu molekuly obsahuje $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum charakteristický signál C(3) methinového uhlíku nesoucího hydroxylovou skupinu při δ 74.95 ppm. Jemu odpovídá multiplet v $^1\text{H-NMR}$ spektru při δ 4.64 ppm. V protonovém spektru je také pozorovatelný signál hydroxylové skupiny při δ 1.89 ppm (široký singlet). Dienol **197** je citlivá sloučenina, kterou je nutné skladovat v inertní atmosféře za nízké teploty nebo lépe ihned po izolaci oxidovat na dienon **24**.

Oxidaci jsem zpočátku prováděl podle Swernova protokolu,¹¹⁹ směsí oxalylchloridu a dimethylsulfoxidu, jak je popsáno pro ethyl-analog **23**.¹¹⁴ Aplikace postupu na alkohol **197** však nevedla ke vzniku dienonu **24**. Až po několikerém opakování za striktně bezvodých podmínek se mi podařilo izolovat z reakční směsi minoritní podíl produktu dienonu **24** v přibližně 15% výtěžku. Později jsem se zabýval vývojem patentově nekolizní syntézy prostanoidního léčiva Latanoprostu, kde jsem v jednom z reakčních stupňů k oxidaci sekundárního alkoholu na keton používal Dessův-Martinův perjodinan,¹³² který jsem si pro tento účel připravoval ve velkých množstvích. Oxidace Dessovým-Martinovým perjodinanem

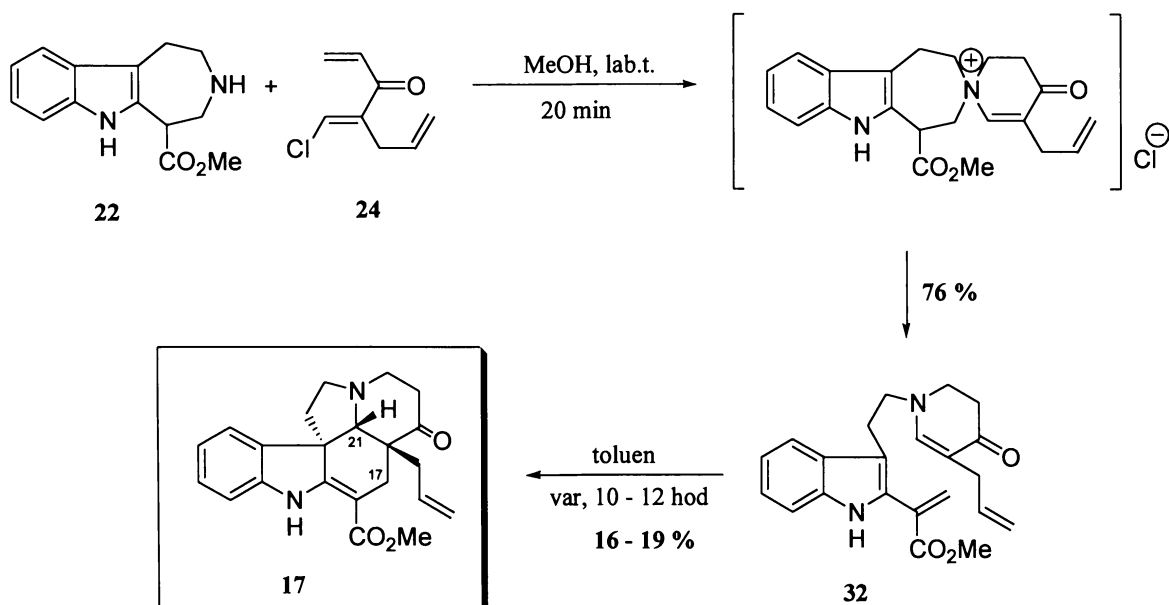
*pozn: V jednom případě, kdy jsem vycházel z 5 gramů chlorakroleinu **196**, jsem získal po Grignardově reakci alkohol **197** ve 92% výtěžku. Surový produkt měl podle NMR čistotu přibližně 90 %. Rozhodl jsem se proto nedočistit produkt sloupcovou chromatografií a použít surový alkohol do oxidace perjodinanem. K tomu mě vedla domněnka, že alkohol **197** se na silikagelu částečně rozkládá nebo zachycuje (zkušenost z předchozích pokusů). Výtěžek následující oxidace byl sice nižší (58 % čistého dienonu **24** po chromatografii vztaženo na surový alkohol **197**), avšak v souhrnu je přesto výhodnější provést chromatografií až po dvou reakčních krocích bez chromatografického čištění alkoholu.

probíhají obvykle za mírných podmínek a s vysokými výtěžky,¹³³ proto jsem se rozhodl vyzkoušet jej na oxidaci alkoholu **197**. Reakcí s Dessovým-Martinovým činidlem v dichlormethanu za laboratorní teploty vzniká dienon **24** v 85% výtěžku (publikovaný výtěžek pro ethylanalog **149** je 54 %),¹⁹ bez vzniku vedlejších produktů. Takto připravený dienon **24** měl molekulový pík při 157 m/z (M+H)⁺ v hmotnostním spektru, což koresponduje se sumárním vzorcem C₈H₉ClO. Také byl pozorován charakteristický signál karbonylové skupiny ve ¹³C-NMR spektru při δ 188.6 ppm. Struktura dienonu **24** byla jednoznačně potvrzena souborem 2D-NMR analýz. Optimalizovaným postupem jsem pětistupňovou syntézou vycházející ze **100** ml komerčního diethylesteru allylmalonové kyseliny (**192**) získal přibližně 15 gramů dienonu **24**.

5.1.3 Multigramová syntéza 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**17**)

Jakmile jsem měl k dispozici dostatečné množství dienonu **24** a azepinoindolu **22**, mohl jsem se pokusit o přípravu 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**17**) v gramovém měřítku (schéma 5.1.3.1). Předpokládal jsem, že meziproduct 18-methylen-15-oxo-14,15-dihydrose-

schéma 5.1.3.1



kodin (**32**) bude stejně nestabilní jako popsány 15-oxo-14,15-dihydrosekokodin (**16**), ze kterého byl připraven 15-oxovinkadiformin (**15**) v 99% výtěžku.¹⁹ Rozhodl jsem se proto pro

přípravu aspidospermanu **17** bez izolace dihydrosekodinového meziprojektu **32**, abych se vyhnul možným ztrátám, způsobeným jeho polymerizací během zpracování.

Mícháním azepinoindolu **22** s přebytkem dienonu **24** (2 ekvivalenty) v bezvodém methanolu za laboratorní teploty po dobu 20 minut jsem podle analýzy na tenké vrstvě získal směs dihydrosekodinu **32** a výchozího dienonu **24**. Všechn azepinoindol **22** vyreagoval. Ze surové reakční směsi jsem pak urychleně oddestiloval methanol a vyměnil jej za toluen, ve kterém jsem reakční směs vařil pod zpětným chladičem po dobu 10 - 12 hodin. Během varu dochází k intramolekulární [4+2] cykloadiční reakci dihydrosekodinu **32** na žádaný 18-methylen-15-oxovinkadiformin (**17**). Výtěžek této reakce se opakovaně pohyboval v rozpětí 16–19 %.

V hmotnostním spektru oxovinkadiforminu **17** byl pozorován molekulový pík při 365 m/z (M+H)⁺, což odpovídá sumárnímu vzorci C₂₂H₂₄N₂O₃. V ¹H-NMR spektru byl pozorován charakteristický signál H(21β) vodíku při δ 3.28 ppm (d, J = 1.2 Hz, 1H), který je štěpen interakcí dalekého dosahu (W) s H(17β) vodíkem. Ze ¹³C-DEPT NMR experimentu vyplynulo, že molekula **17** obsahuje sedm CH₂ skupin, z nichž jedna odpovídá terminální allylové CH₂ skupině (δ 117.77 ppm), šest CH skupin, z nichž čtyři jsou v „aromatické“ oblasti spektra a osm kvarteních uhlíků, z nichž dva odpovídají chemickým posunem karbonylovým funkcím. Signál methylesteru byl pozorován při δ 50.86 ppm. Uhlíkovým signálům byly pomocí HSQC experimentu přiřazeny příslušné signály protonů.

Přebytečný výchozí dienon **24** zůstával po celou dobu reakce nezměněn a bylo jej možné od produktu po reakci chromatograficky izolovat a recyklovat. Ani po několika opakováních se však nepodařilo výtěžek cykloadice zvýšit prodloužením reakční doby (varu v toluenu) na 24 až 72 hodin. Rozhodl jsem se proto izolovat dihydrosekodinový intermediát **32** a ověřit tak, jestli v případě intramolekulární cyklizace čistého dihydrosekodinu dojde ke zvýšení výtěžku vinkadiforminu **17**. Abych zamezil dimerizaci **32**, ihned po vyreagování azepinoindolu **22** jsem do reakční směsi přidával silikagel a rychle oddestiloval methanol za vakua cca 2 Torr (olejová vývěva) a laboratorní teploty (20–30 °C). Dihydrosekodin **32** zachycený na silikagelu jsem pak podrobil chromatografii na koloně s mobilní soustavou rozpouštědel ochlazenou na -78 °C (nízká teplota zpomaluje dimerizaci). Mobilní fáze byla do kolony distribuována pod tlakem argonu pro urychlení izolace, která musela být co nejrychlejší (20-30 minut). Takto se mi podařilo izolovat dihydrosekodin **32** v 76% výtěžku a provést jeho analýzu. ¹H-NMR spektrum dihydrosekodinu obsahuje charakteristické dublety protonů akrylátové funkce při δ 6.02 a 6.51 ppm (J = 1.1 Hz) a singlet enaminu při δ 6.57

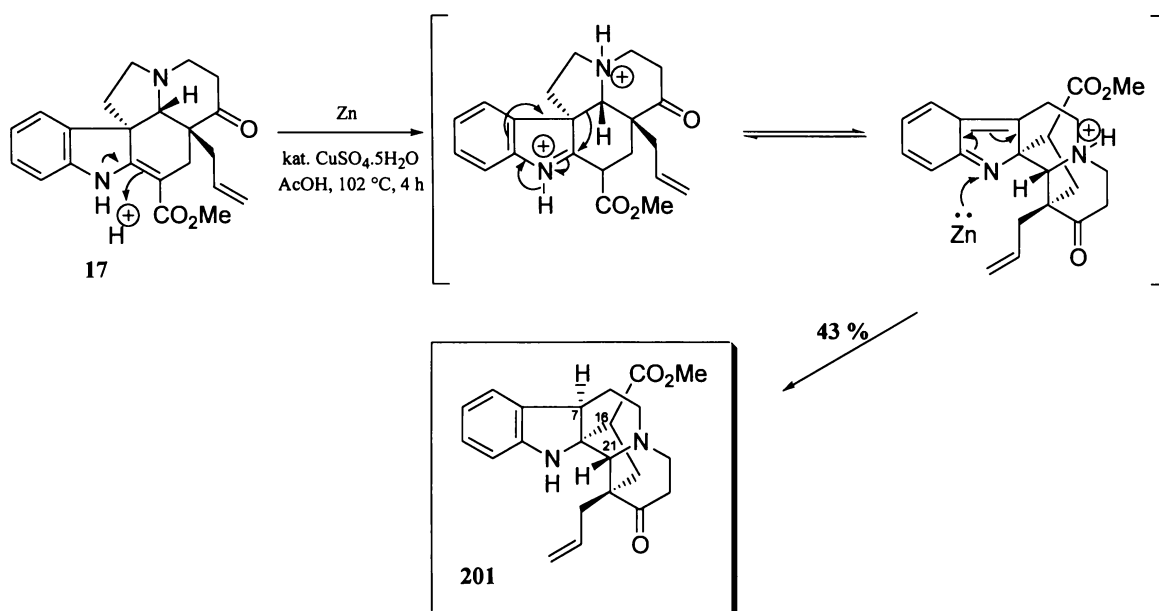
ppm. Ihned po izolaci (před analýzou) jsem dihydrosekodin nasadil do intramolekulární cyklizace varem v toluenu. Výtěžek reakce byl srovnatelný s výtěžky pokusů, kdy dihydrosekodin **32** nebyl chromatograficky izolován (22 % vztaženo na dihydrosekodin, 16 % na azepinoindol). Ze získaných výsledků vyvozují, že pravděpodobně dochází rychleji k polymerizaci **32** než k jeho intramolekulární cyklizaci. Opakovanými cyklizačními reakcemi se mi podařilo získat přibližně 1 gram 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**17**) a bylo možné pokračovat v jeho plánované transformaci na schizozyganový skelet.

5.2 Reduktivní přesmyky aspidospermanů

5.2.1 Reduktivní přesmyk vinkadiforminu **17**

Abych ověřil schůdnost reductivního přesmyku aspidospermanového skeletu na vallesamidinový, resp. sekoschizozyganový skelet,⁴⁶ podrobil jsem této reakci nejprve vinkadiformin **17** (schéma 5.2.1.1). Varem v ledové kyselině octové v přítomnosti zinku a

schéma 5.2.1.1



katalytického množství pentahydrátu síranu měďnatého po dobu 4 hodin dochází k přesmyku **17** na produkt **201** ve 43% výtěžku. Struktura produktu byla zkoumána NMR analýzou.

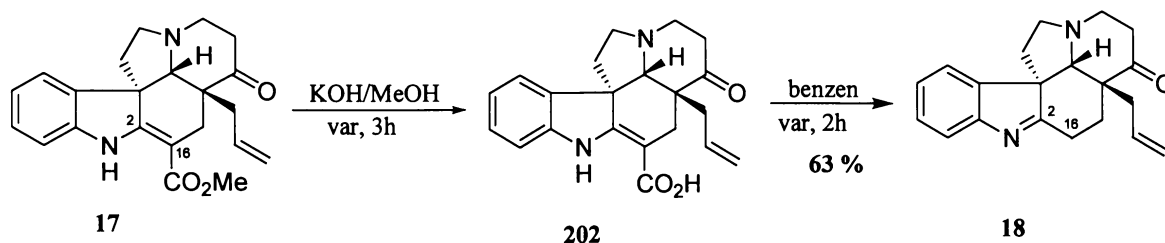
Charakteristický signál H(7) vodíku vallesamidinového skeletu v $^1\text{H-NMR}$ spektru byl naneštěstí překryt signálem methylu esterové funkce. $^{13}\text{C-DEPT}$ NMR spektrum však obsahuje signál C(7) terciárního uhlíku při δ 40.76 ppm, který v HSQC spektru koreluje s protonovým signálem při δ 3.62 ppm. Signál methylesteru δ 3.61 ppm koreluje v HSQC spektru se signálem uhlíku při δ 51.79 ppm. Terciární uhlík C(16) nesoucí karbonylovou funkci byl pozorován při δ 46.64 ppm. Také u signálu C(21) uhlíku došlo k očekávanému posunu na hodnotu δ 77.37 ppm (výchozí vinkadiformin **17** má δ 70.19 ppm).

Zinek, použitý pro reduktivní přesmyk, je tentýž, který byl použit při syntéze strempeliopinu.¹⁷ Tento práškový zinek je méně reaktivní než běžné komerční zinky a nedochází k přednostní přímé redukci, ale hlavně k žádanému reduktivnímu přesmyku na skelet vallesamidinového typu **201**. Tato skutečnost vyplynula z nedostatečné reaktivity tohoto zinku při redukci látek morfinanového typu a dodnes nebyla dostatečně vysvětlena.¹⁵ Ačkoli byly provedeny studie fyzikálních vlastností a ty byly porovnány s referenčními vzorky, jediným vodítkem může být velikost částic použitého zinku.

5.2.2 Demethoxykarbonylace vinkadiforminu **17**

Po úspěšném reduktivním přesmyku 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**17**) na produkt **201** jsem pokračoval ve vytyčené strategii a látku **17** transformoval na 18-methylen-15-oxo-1,2-dehydrospidospermidin (**18**). Alkalickou hydrolyzou esteru **17** jsem získal surovou kyselinu **202**, ze které jsem dekarboxylací varem v benzenu získal požadovaný indolenin **18**

schéma 5.2.2.1



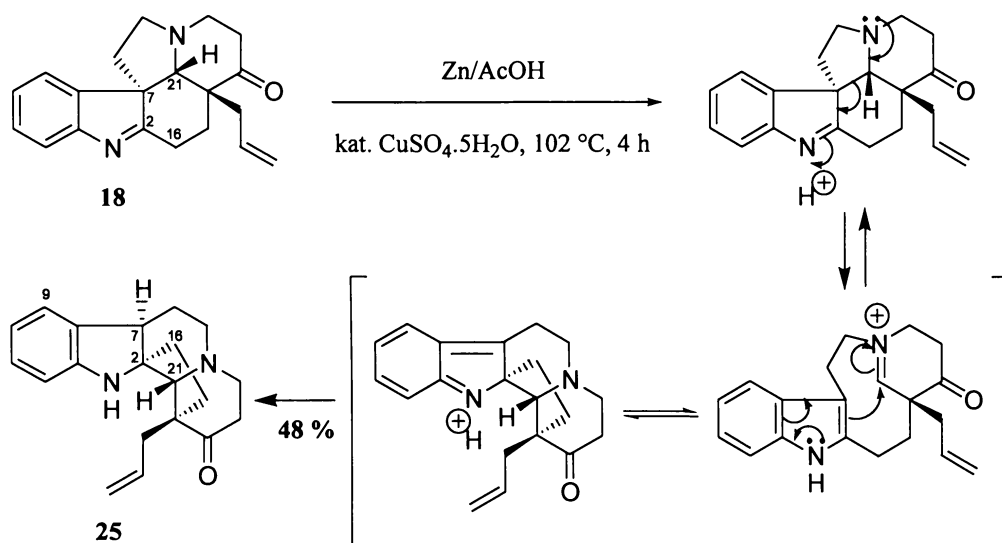
v celkovém výtěžku 63 % na oba reakční kroky (schéma 5.2.2.1). Molekula indoleninu **18** má v hmotnostním spektru molekulový pík při 307 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), což koresponduje se sumárním vzorcem $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. V $^1\text{H-NMR}$ spektru zůstaly charakteristické signály aromatické části

skeletu a allylové funkce, stejně tak signál H(21) protonu při δ 3.16 ppm s interakční konstantou 1.5 Hz. Signál methylesteru očekávaně chybí. Ve ^{13}C -NMR spektru se objevil charakteristický pík kvarterního C(2) uhlíku při δ 188.60 ppm a signál nově vzniklého C(16) methylenu při δ 23.49 ppm. Pomocí 2D NMR experimentů bylo provedeno kompletní přiřazení signálů a určena relativní konfigurace molekuly **18**.

5.2.3 Reduktivní přesmyk indoleninu **18**

Indolenin **18** zahříváním na teplotu 102 °C v ledové kyselině octové v přítomnosti práškového zinku a katalytického množství pentahydrátu síranu měďnatého po dobu 4 hodin poskytuje 18-methylen-15-oxo-1-desmethylvallesamidin (**25**) ve výtěžku 48 % (schéma 5.2.3.1).

schéma 5.2.3.1

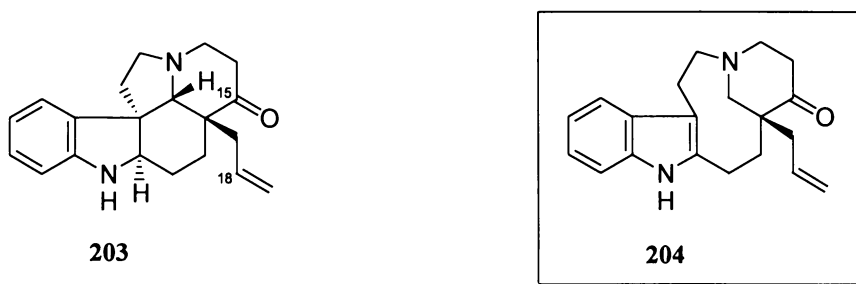


Hmotnostní spektrum oxovallesamidinu **25** obsahuje molekulový pík při 308 m/z (M^+), což koresponduje se sumárním vzorcem $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Ve ^{13}C -NMR spektru chybí charakteristický signál C(2) uhlíku výchozího indoleninu **18** a došlo k posunu hodnoty chemického posunu C(21) uhlíku z původního δ 73.7 ppm na 77.4 ppm. Ze ^{13}C -DEPT NMR experimentu vyplývá, že molekula **25** obsahuje osm sekundárních, sedm terciárních a pět kvarterních uhlíků. ^1H -NMR spektrum **25** obsahuje, mimo jiné signály, dublet dubletů při δ 3.41 ppm, který je charakteristický pro H(7 α) vodík vallesamidinového skeletu. Tento signál

má vzhledem k hodnotám interakčních konstant 4.8 a 5.0 Hz tvar tripletu. Se signálem H(7) vodíku koreluje v HSQC spektru signál kvarterního uhlíku při δ 41.21 ppm. Zajímavá je také interakce H(7) s aromatickým H(9) protonem, která byla pozorována v ^1H - ^1H COSY spektru.

Látka **25** však nebyla izolována v čistém stavu. Jako nečistota polaritou blízká **25**, kterou se chromatograficky nepodařilo oddělit, byla pomocí GC-MS identifikována látka s molekulovým píkem při 308 m/z a retenčním časem lišícím se o cca 30 vteřin. Strukturně by se mohlo jednat o produkt redukce **203** nebo **204** (obr. 5.2.3.1). Jelikož nebyla provedena NMR analýza vedlejšího produktu, není možné jednoznačně říci, zda se jedná o látku **203** nebo **204**.

obrázek 5.2.3.1

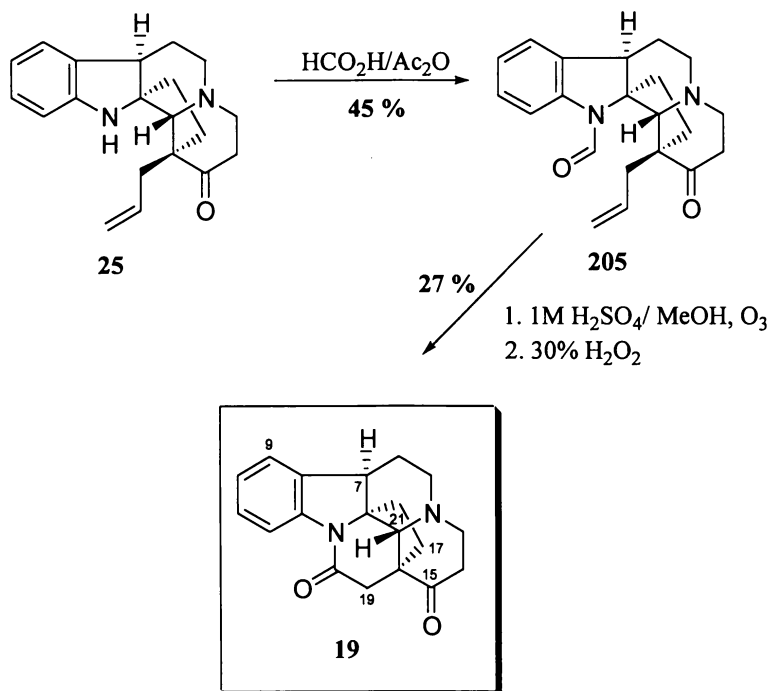


Porovnáním s výsledky totální syntézy strempeliopinu¹⁷ vyplynulo, že vedlejším produktem reduktivního přesmyku je s největší pravděpodobností látka **204**, která má přibližně stejnou polaritu na tenké vrstvě jako **25**. Látky aspidofermidinového typu jako je **203** bývají obvykle výrazně polárnější než látky typu **25** a **204**.

5.3 Uzavření laktamového kruhu

Směs oxovallesamidinu **25** a látky **204** byla formylována metodou směsného anhydridu.¹³⁴ Formylace vedla ke změně polarity látek ve směsi a k možnosti separace žádaného produktu **205** na chromatografickém sloupci. *N*-formyl derivát **205** byl z reakční směsi izolován ve 45% výtěžku (schéma 5.3.1).

schéma 5.3.1



V následujícím kroku byla transformována allylová funkce ve **205** na funkční skupinu, vhodnou pro uzavření laktamového kruhu, a tím dokončena výstavba schizozyanového skeletu. Volba vhodné metody oxidativního štěpení allylové skupiny a výsledného karbonylového derivátu byla v tomto pokročilém stádiu syntézy klíčová. Je známo že olefiny lze oxidativně štěpit na aldehydy Lemieuxovou-Johnsonovou reakcí¹¹⁰ (kat. $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$) přes stádium diolů. Získané aldehydy je možné dále oxidovat na karboxylové kyseliny, které s aminem poskytují laktam. V případě látek vallesamidinového typu byla tato metodika vyzkoušena, ale kromě vzniku aldehydu v cca 50% výtěžku dochází také k nežádoucím vedlejším reakcím.¹⁷ Stejně tak oxidace monovalentním stříbrem v alkalickém prostředí nevedla v minulosti k uspokojivým výsledkům.¹⁵

Vhodnou metodou pro oxidativní štěpení allylové funkce se podle literatury jeví ozonolýza v kyselém prostředí s následným oxidativním zpracováním ozonidu koncentrovaným peroxidem vodíku. Během tohoto procesu není izolován karbonylový intermediát a je získán rovnou schizozyanový skelet s uzavřeným laktamovým kruhem. Výhodou kyselého reakčního prostředí je blokáda $N(4)$ dusíku pro případné nežádoucí vedlejší reakce a také pravděpodobná deformylace $N(1)$ dusíku *in situ*. Ozonolýza v methanolu v přítomnosti přebytku 1 M kyseliny chlorovodíkové za laboratorní teploty a

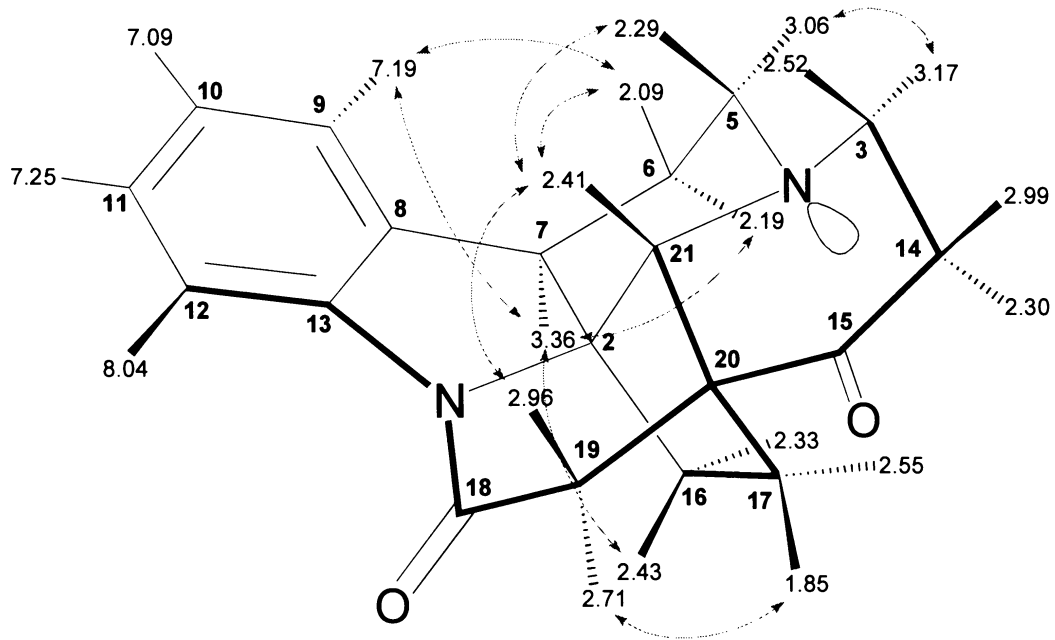
následnou reakcí s 30% peroxidem vodíku byla použita k přípravě (-)-strempepinu (**9**) ve 49% výtěžku.¹⁷

Pokusil jsem se tuto metodu reprodukovat. Ozonolýzou 15-oxoderivátu **205** ve směsi methanolu a 1M HCl za laboratorní teploty a následným oxidativním zpracováním ozonidu 30% peroxidem vodíku docházelo k rozkladu výchozí látky na neidentifikovatelné produkty. Již po prvních minutách ozonolýzy látku nebylo možné detekovat na tenké vrstvě, což by se dalo přisuzovat vzniku ozonidu. Ale ani po následujících 20 hodinách reakce s peroxidem vodíku nebylo na tenké vrstvě možno identifikovat produkt, což se potvrdilo i po zpracování reakční směsi (uvolnění případně vzniklých bází). GC-MS a NMR analýzy surové reakční směsi neprokázaly žádný produkt. Po poradě se školitelem jsem se rozhodl zaměnit kyselinu chlorovodíkovou za 1 molární kyselinu sírovou a ozonolýzu provést za chlazení na 0 °C s tím, že ozón byl generován ze stlačeného vzduchu. Takto jsem získal 15-oxostrempepin (**19**) ve 27% výtěžku.

Produkt ozonolýzy **19** měl v hmotnostním spektru molekulový pík při 308 m/z (M^+), který koresponduje se sumárním vzorcem $C_{19}H_{20}N_2O_2$. 1H -NMR spektrum 15-oxostrempepinu obsahuje typické signály schizozyganového skeletu. Charakteristický je systém geminálních vodíků na C(19) ($J = 18.9$ Hz), kde signál β -vodíku (δ 2.99 ppm) je štěpen na dublet dubletů v důsledku interakce dalekého dosahu s H(17a) (δ 2.55 ppm), signál H(7) vodíku při δ 3.38 ppm ve tvaru tripletu, ale i C(18) karbonylu při δ 168.6 ppm (tabulka 5.3.1).

S využitím 2D-NMR technik, zvláště pak HMBC, COSY a NOESY analýz a molekulových modelů byla určena i relativní konfigurace 15-oxostrempepinu (obr. 5.3.1). Mezi významné prostorové interakce pozorované v NOESY spektru, které pomohly při určování relativní konfigurace, patří interakce H(21 β) vodíku s vodíky H(19 β), H(5 β) a H(6 β). Také NOE interakce H(19 α) s H(17b) a H(7 α) s H(16b) jsou, spolu s interakcí dalekého dosahu (W) H(19 β) s H(17a), významné z hlediska správného přiřazení vodíků na C(16) a C(17) uhlících. Korelace pozorované v HMBC a NOESY 2D-NMR spektrech jsou shrnuty v tabulce 5.3.2. Četnými neúspěšnými ozonolýzami jsem přišel o většinu výchozích surovin **25** a **205** a vzhledem ke složitosti jejich přípravy jsem se rozhodl nepokračovat v optimalizaci ozonolýzy a přípravy většího množství modelového schizozyganu **19**.

obrázek 5.3.1 Významné NOE interakce pozorované mezi vodíky 15-oxostrempeliopinu (19).



Tabulka 5.3.1: HSQC a COSY NMR data (500 MHz, CDCl₃) 15-oxostrempeliopinu (**19**).

Uhlík	HSQC (δC k δH)						COSY korelace
	δC (ppm)	typ C	δH (ppm)	Multiplicita	Integrace	J (Hz)	
C-2	72.9	q	-	-	-	-	
C-3	54.6	-CH ₂	α 3.17	ddd	1H	1.6, 6.6, 11.3	H-5 α , H-14 β
			β 2.52	ddd	1H	3.1, 11.3, 12.9	H-5 β , H-14 $\alpha\beta$
C-5	49.5	-CH ₂	α 3.06	ddd	1H	5.4, 7.3, 12.6	H-3 α , H-5 β
			β 2.29	m	1H	-	H-5 β , H-6 α
C-6	25.8	-CH ₂	α 2.19	m	1H	-	H-7 α
			β 2.09	m	1H	-	H-3 α , H-7 α
C-7	40.9	-CH	α 3.36	dd	1H	6.4, 6.7	H-6 α , H-6 β
C-8	132.0	q	-	-	-	-	
C-9	123.5	-CH _{Ar}	7.19	d	1H	7.4	H-7 α , H-10
C-10	124.1	-CH _{Ar}	7.09	ddd	1H	0.8, 7.4, 7.8	H-9, H-11
C-11	128.3	-CH _{Ar}	7.25	dd	1H	7.4, 7.8	H-10, H12
C-12	115.9	-CH _{Ar}	8.04	d	1H	7.9	H-11
C-13	142.0	q	-	-	-	-	
C-14	37.6	-CH ₂	α 2.30	m	1H	-	H-14 β
			β 2.99	ddd	1H	6.3, 8.7, 12.9	H-3 α , H-14 α
C-15	209.2	q, C=O	-	-	-	-	
C-16	38.0	-CH ₂	a 2.33	m	1H	-	H-17a
			b 2.43	dd	1H	5.8, 6.9	H-17a, H-17b
C-17	35.5	-CH ₂	a 2.55	m	1H	-	H-16ab, H-17b
			b 1.85	ddd	1H	5.4, 6.9, 7.8	H-16b, H-17a
C-18	168.6	q, C=O	-	-	-	-	
C-19	41.8	-CH ₂	α 2.71	d	1H	18.9	H-19 β
			β 2.96	dd	1H	2.9, 18.9	H-19 α
C-20	54.9	q	-	-	-	-	
C-21	72.3	-CH	β 2.41	s	1H	-	

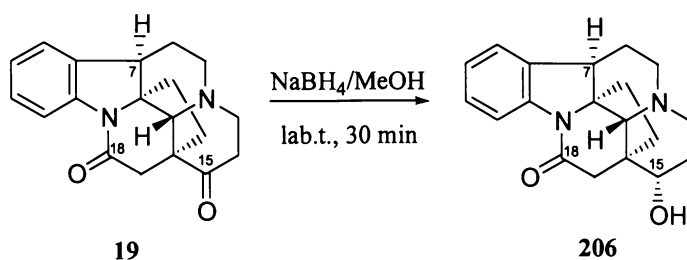
Tabulka 5.3.2: HMBC a NOESY NMR korelace (500 MHz, CDCl₃) 15-oxostrempeliopinu (19).

Uhlík	δC (ppm)	δH (ppm)	HMBC korelace		NOESY korelace
			$\delta C \rightarrow \delta H$	$\delta H \rightarrow \delta C$	
C-2	72.9	-	H-6, H-7, H-16, H-21		
C-3	54.6	α 3.17 β 2.52	H-5, H-14, H-21	C-14, C-15, C-21 C-21	H-5 α
C-5	49.5	α 3.06 β 2.29	H-6, H-7, H-21	C-7, C-21 C-6, C-7	H-3 α H-21 β
C-6	25.8	α 2.19 β 2.09	H-5, H-7	C-2, C-5, C-7, C-8 C-2, C-5, C-7, C-8	H-7 α H-9, H-21 β
C-7	40.9	α 3.36	H-6, H-5, H-21	C-5, C-6, C-8, C-9, C-16, C-21	H-6 α , H-9, H-16b
C-8	132.0	-	H-6, H-7, H-10, H-12		
C-9	123.5	7.19	H-7, H-11	C-7, C-11, C-13	H-6 β , H-7 α
C-10	124.1	7.09	H-11, H-12	C-8, C-12	
C-11	128.3	7.25	H-9, H-10	C-9, C-13	
C-12	115.9	8.04	H-10, H-11	C-8, C-10, C-12, C-13	
C-13	142.0	-	H-7, H-9, H-10, H-11, H-12		
C-14	37.6	α 2.30 β 2.99	H-3	C-3, C-15, C-20 C-3, C-15	
C-15	209.2	-	H-3, H-14, H-17, H-19		
C-16	38.0	a 2.33 b 2.43	H-7, H-17	C-7 C-2, C-21	H-7 α
C-17	35.5	a 2.55 b 1.85	H-16, H-19, H-21	C-16 C-19, C-20, C-21	H-19 α
C-18	168.6	-	H-19		
C-19	41.8	α 2.71 β 2.96	H-17, H-21	C-17, C-18, C-20, C-21 C-17, C-18, C-20	H-17b H-21 β
C-20	54.9	-	H-17, H-19		
C-21	72.3	β 2.41	H-3, H-5, H-7, H-16, H-17, H-19	C-3, C-5, C-7, C-16, C-17	H-5 β , H-6 β , H-19 β ,

5.4 Redukce 15-oxostrempeliopinu (19)

Oxostrempeliopin **19** jsem redukoval borohydridem sodným v methanolu za laboratorní teploty. Během 20 minut vznikl 15-hydroxystrempeliopin (**206**) v 91% výtěžku (schéma 5.4.1).

schéma 5.4.1



Reakce byla provedena v miligramovém měřítku a i přes malé množství izolované látky **206** byly provedeny analýzy nezbytné k určení struktury produktu. Produkt redukce měl v hmotnostním spektru molekulový pík M⁺ při 310 m/z, což odpovídá sumárnímu vzorci C₁₉H₂₂N₂O₂. Z porovnání ¹³C-NMR spekter 15-oxostrempeliopinu a 15-hydroxystrempeliopinu vyplývá, že jednoznačně došlo k redukci C(15) karbonylu. Signál při δ 209.23 ppm, který je v uhlíkovém spektru výchozí látky **19**, ve spektru produktu **206** chybí. Signál C(18) karbonylu (δ 168.59 ppm v **19**) zůstal zachován (δ 168.85 ppm ve **206**). Ve ¹³C-NMR spektru **206** je nový signál terciárního uhlíku při δ 74.45 ppm, kterému podle HSQC spektra odpovídá protonový signál při δ 3.67 ppm (dd, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz). Jedná se o signály C(15), resp. H(15β) (viz. tabulka 5.4.1 na následující straně).

Struktura a relativní konfigurace 15-hydroxystrempeliopinu (**206**) byla určena pomocí 2-D NMR technik COSY, NOESY, ROESY, HSQC a HMBC, s přispěním molekulových modelů (obr. 5.4.1).¹³⁵ Jelikož signál H(15) vodíku je v ¹H-NMR spektru izolován, jsou ve 2D-NMR spektrech snadno čitelné jeho interakce s okolními atomy. Prostorové interakce H(15) methinového protonu pozorované v NOESY spektru s H(19β), H(21β) a H(3β) nás vedou

Tab. 5.4.1: HSQC a COSY NMR data (500 MHz, CDCl₃) 15-hydroxystrempepinu (**206**).

Uhlík	HSQC (δC k δH)						COSY korelace
	δC (ppm)	typ C	δH (ppm)	Multiplicita	Integrace	J (Hz)	
C-2	71.9	q	-	-	-	-	
C-3	52.7	-CH ₂	α 2.90	ddd	1H	2.7, 4.0, 11.6	H-5 α , H-14 α
			β 2.17	btd	1H	3.3, 11.7	H-5 β , H-14 α , H-14 β
C-5	49.7	-CH ₂	α 2.97	ddd	1H	5.9, 7.9, 11.3	H-5 β , H-6 β
			β 2.23	dt	1H	6.0, 11.4	H-5 α
C-6	26.2	-CH ₂	α 2.11	bdq	1H	6.2, 14.2	H-6 β , H-7 α
			β 1.97	dtd	1H	5.9, 7.9, 14.2	H-3 α , H-7 α
C-7	41.6	-CH	α 3.25	dd	1H	7.1, 7.2	H-6 α , H-6 β
C-8	132.8	q	-	-	-	-	
C-9	123.6	-CH _{Ar}	7.17	d	1H	7.4	H-7 α , H-10
C-10	124.0	-CH _{Ar}	7.07	dd	1H	7.4, 7.9	H-9, H-11
C-11	128.1	-CH _{Ar}	7.23	dd	1H	7.4, 7.9	H-12
C-12	115.9	-CH _{Ar}	8.06	d	1H	8.0	H-11
C-13	142.0	q	-	-	-	-	
C-14	31.0	-CH ₂	α 1.89	m	1H	-	H-3 α , H-14 β , H-15 β
			β 1.83	m	1H	-	H-3 α , H-14 α , H-15 β
C-15	74.5	-CH	β 3.67	dd	1H	5.4, 10.6	H-14 α , H-14 β
C-16	37.8	-CH ₂	a 2.33	m	1H	-	H-16 β , H-17a, H-17b
			b 2.31	m	1H	-	H-16a, H-17a, H-17b
C-17	27.8	-CH ₂	a 2.29	m	1H	-	H-16a, H-16b, H-17b
			b 1.63	m	1H	-	H-16b, H-17a
C-18	168.9	q, C=O	-	-	-	-	
C-19	48.2	-CH ₂	α 2.95	d	1H	18.2	H-19 β
			β 2.56	dd	1H	2.4, 18.2	H-19 α
C-20	48.5	q	-	-	-	-	
C-21	68.9	-CH	β 2.09	s	1H	-	

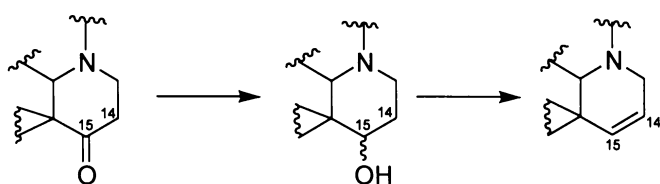
Tab. 5.4.2: HMBC a NOESY korelace (500 MHz, CDCl₃) 15-hydroxystrempelepinu (**206**).

Uhlík	δC (ppm)	δH (ppm)	HMBC korelace		NOESY korelace
			$\delta C \rightarrow \delta H$	$\delta H \rightarrow \delta C$	
C-2	71.9	-	H-6, H-7, H-16, H-17, H-21		
C-3	52.7	α 2.90 β 2.17	H-5, H-14, H-21	C-5, C-14, C-15, C-21 C-5, C-15, C-21	H-15 β
C-5	49.7	α 2.97 β 2.23	H-3, H-6, H-7, H-21	C-6, C-7, C-21 C-3, C-6, C-7, C-21	H-6 α
C-6	26.2	α 2.11 β 1.97	H-5, H-7	C-2, C-5, C-7, C-8 C-2, C-5, C-7, C-8	H-7 α H-21 β (w)
C-7	41.6	α 3.25	H-5, H-6, H-21	C-2, C-5, C-6, C-8, C-9, C-16, C-21	H-6 α , H-9, H-16
C-8	132.8	-	H-6, H-7, H-9, H-10, H-11, H-12		
C-9	123.6	7.17	H-7, H-11	C-7, C-11, C-12, C-13	H-6 $\alpha\beta$, H-7 α
C-10	124.0	7.07	H-7, H-9, H-11, H-12	C-7, C-8, C-11, C-12, C-13	
C-11	128.1	7.23	H-7, H-9, H-10, H-12	C-8, C-9, C-10, C-13	
C-12	115.9	8.06	H-9, H-10, H-11	C-8, C-10, C-11, C-13	
C-13	142.0	-	H-7, H-9, H-10, H-11, H-12		
C-14	31.0	α 1.89 β 1.83	H-3	C-3, C-15, C-20 C-3, C-15, C-20	H-17a H-15 β
C-15	74.5	β 3.67	H-3, H-19	C-14, C-17, C-19	H-3 β , H-19 β , H-21 β
C-16	37.8	a 2.33 b 2.31	H-7, H-17, H-21	C-7, C-17, C-21 C-2, C-7, C-17, C-21	H-7 α
C-17	27.8	a 2.29 b 1.63	H-15, H-16, H-19, H-21	C-16, C-19, C-20 C-2, C-16, C-19, C-21	H-19 α
C-18	168.9	-	H-19		
C-19	48.2	α 2.95 β 2.56	H-14, H-15	C-17, C-18, C-20, C-21 C-15, C-17, C-18, C-20	H-17b H-15 β , H-21 β
C-20	48.5	-	H-17, H-19		
C-21	68.9	β 2.09	H-3, H-5, H-7, H-16, H-17, H-19	C-2, C-3, C-5, C-16, C-17, C-20	H-15 β , H-19 β ,

5.5 Dehydratace 15 α -hydroxystrempeliopinu (206)

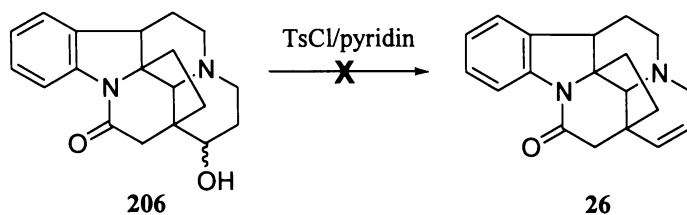
Již v jedné z prvních prací zabývajících se schizozygovými alkaloidy^{91b} byla vyslovena hypotéza, že biogenetickým prekurzorem 14,15 dvojné vazby schizozyginu (**10**) je karbonyl v poloze 15. Piperidonový systém je biologicky redukován na alkohol a dehydratován (schéma 5.5.1).

schéma 5.5.1



Tuto biosyntetickou hypotézu potvrzuje i fakt, že byly izolovány α -schizozygol a β -schizozygol (**21**) - minoritní alkaloidy obsahující 15-hydroxyl v obou konfiguracích, β -schizozygol se podařilo částečně synteticky dehydratovat na schizozygin.^{91a}

schéma 5.5.2

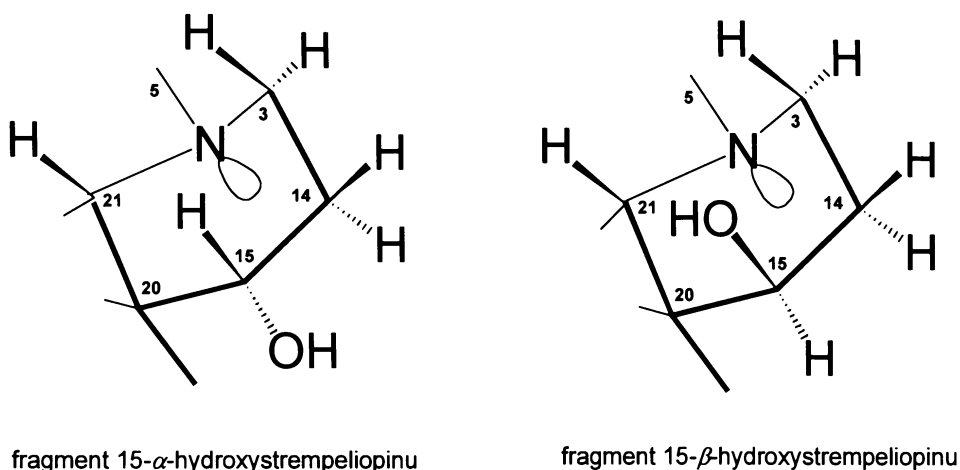


Pokusil jsem se reprodukovat Rennerův postup, kdy byla hydroxylová skupina β -schizozygolu tosylována a došlo k částečné spontánní dehydrataci za vzniku směsi výchozího schizozygolu a schizozyginu. Při aplikaci tohoto postupu na látku **206** však tato vůbec neposkytla *O*-tosylovaný produkt ani v přebytku tosylchloridu (schéma 5.5.2). Za tvrdších dehydratačních podmínek (oxychlorid fosforečný v pyridinu) došlo k destrukci výchozí sloučeniny **206**.

Neochota 15 α -hydroxystrempeliopinu k dehydrataci vychází z konformace hydroxylové skupiny. Ekvatoriální α -hydroxylová skupina v poloze 15 má nevýhodnou „gauche“ orientaci

vzhledem k přilehlým vodíkům v poloze 14, proto nemůže dojít k dehydrataci. Pokud by se jednalo o 15 β -hydroxystrempeliopin, axiální 15-hydroxyl by měl správnou „anti“ orientaci vzhledem ke H(14 α) vodíku a mohlo by dojít k dehydrataci E2 mechanismem (viz obr. 5.5.1).

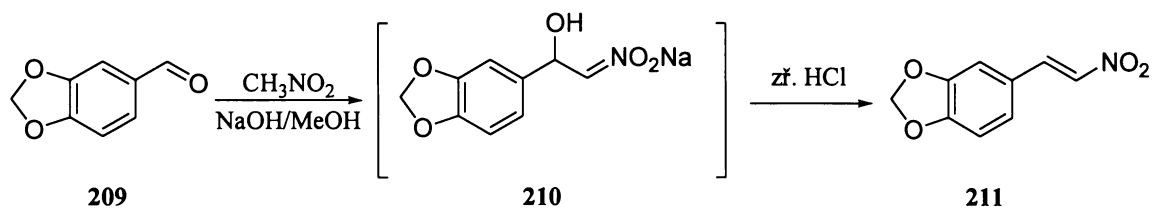
obrázek 5.5.1



5.6 Příprava 5,6-methyldioxytryptaminu (207)

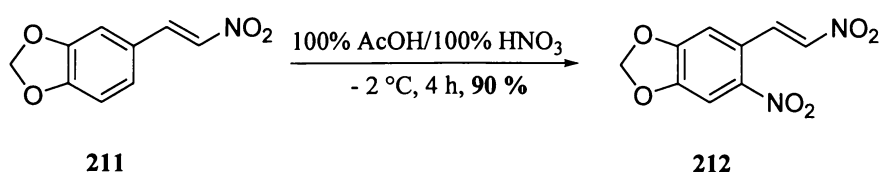
Pro zamýšlenou totální syntézu schizozygínu (10) jsem jako výchozí sloučeninu přípravy azepinoindolu 27 (viz schéma 2.2.1) potřeboval 5,6-methyldioxytryptamin (207). Ten však není běžně komerčně dostupný, stejně jako jeho prekurzor 5,6-methyldioxyindol (208). Proto mi nezbývalo než si výchozí suroviny připravit. Metoda přípravy měla být co možná nejefektivnější a nejlevnější. Proto jsem zvolil Leimgruberovu-Batchovu indolovou syntézu,¹³⁶ která vychází z benzaldehydu, v mém případě 3,4-methyldioxybenzaldehydu (209), jenž se jevil jako nejlevnější prekurzor pro přípravu velkého množství indolu 208.

schéma 5.6.1



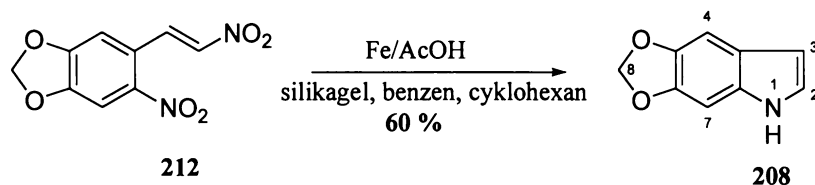
Piperonal (**209**) reaguje prakticky okamžitě s nitromethanem za chlazení ledem v alkalickém prostředí a poskytuje sůl nitroalkoholu **210**, která v kyselém prostředí dehydratuje na nitrostyren **211** (schéma 5.6.1).¹³⁷ Podle původního postupu se po 15–30 minutách reakce odebere malý vzorek reakční směsi, který se okyselí zředěnou HCl a pokud se vytvoří žlutý precipitát, je přidána zředěná kyselina do reakční směsi a vypadne precipitát nitrostyrenu **211** ve 40–50% výtěžku. Podle jiného postupu,¹³⁸ kde je popsán postup přípravy β -nitrostyrenu z benzaldehydu analogickou reakcí v kilovém měřítku, je lepší přikapávat reakční směs do chlazeného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Dochází tak k lepší dehydrataci intermediátu **210** a nevzniká vedlejší produkt, kterým je nasycený nitroalkohol. Tímto způsobem jsem získal nitrostyren **211** ve výtěžku 66 %. V dalším kroku jsem nitrostyren **211** suspendoval v ledové kyselině octové a za chlazení na 0 °C nitroval dýmavou kyselinou dusičnou s výtěžkem 90 % dinitrostyrenu **212** (schéma 5.6.2).

schéma 5.6.2



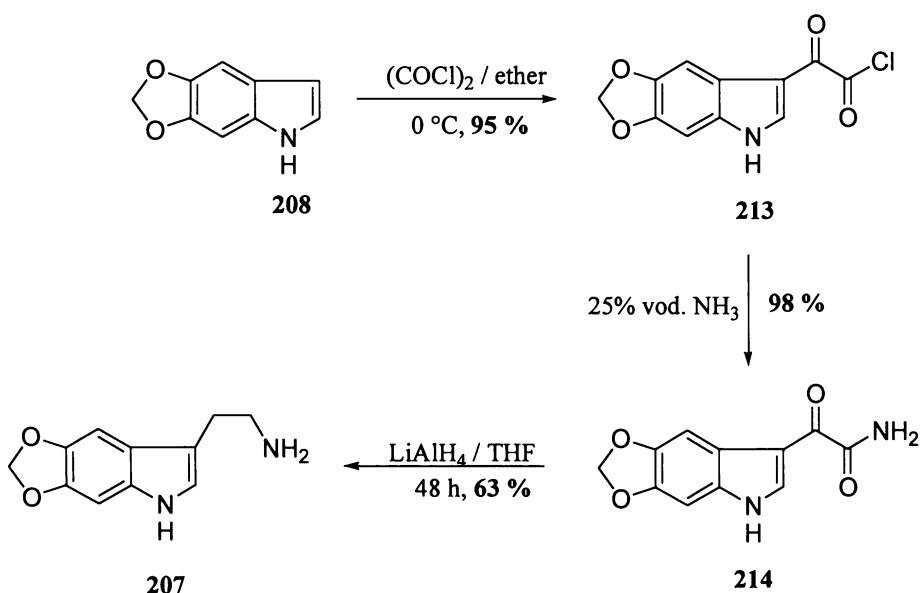
Reduktivní cyklizace dinitrostyrenu **212** na 5,6-methyldioxyindol (**208**) je standardně prováděna železem v kyselině octové nebo lze použít katalytickou hydrogenaci na palladiu.¹³⁶ Redukce železem však probíhá s nízkými výtěžky vzhledem k možnosti intermolekulárních interakcí a tvorbě polymerních vedlejších produktů. Tento problém byl velmi elegantně potlačen provedením reductivní cyklizace dinitrostyrenů na indoly v přítomnosti silikagelu a nepolárního rozpouštědla.¹³⁹ Intermediáty jsou zachyceny na povrchu silikagelu, což potlačuje polymerizaci. Autoři uvádějí 91% výtěžek 5,6-methyldioxyindolu (**208**) z dinitrostyrenu **212**. V porovnání se standardní reductivní cyklizací bez použití silikagelu, kde výtěžek činí 33 %, se jedná o rapidní zlepšení. Reakci na silikagelu jsem opakoval 5 krát a pokaždé se výtěžek čistého indolu **208** po chromatografii pohyboval v úzkém rozpětí 59–61 % (schéma 5.6.3). Pokles výtěžku o třetinu si vysvětlují použitím jiného typu práškového železa ve srovnání s původní publikací. Všechny ostatní podmínky včetně typu silikagelu (70–270 mesh) byly totožné.

schéma 5.6.3



Z 5,6-methylenedioxyindolu (**208**) jsem připravil glyoxylchlorid **213** v 95% výtěžku a to tak, že jsem rozpustil indol v suchém etheru a za chlazení na 0 °C jsem k roztoku přikapával 1.1 ekvivalentu oxalylchloridu. Vyloučil se cihlově červený precipitát produktu. Produkt je

schéma 5.6.4



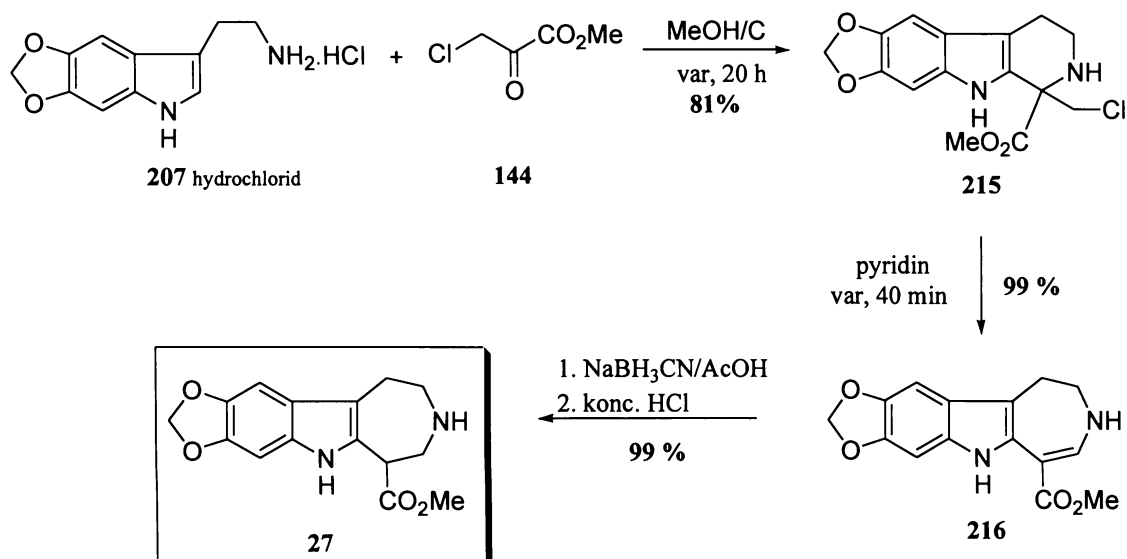
dobré ještě za chladu vakuově filtrovat a ihned nasadit do další reakce. Oddestilování etheru s přebytkem oxalylchloridu nebo delší stání na vzduchu vedlo k černání a částečnému rozkladu produktu **213**. Chlorid **213** ve 25% vodném amoniaku poskytl 3-glyoxylamid 5,6-methylenedioxyindolu (**214**) ve vysokém výtěžku. Produkt je nutné po zpracování důsledně vysušit (následuje redukce hydridem). Amid **214** jsem pak redukoval lithiualuminiumhydridem na 5,6-methylenedioxytryptamin (**207**) ve 63% výtěžku. Redukce probíhá 24 hodin za varu v bezvodém tetrahydrofuranu. Souhrn přípravy tryptaminu **207** z indolu **208** je znázorněn ve schématu 5.6.4.¹⁴⁰ Ze surové báze **207** jsem připravil

hydrochlorid mícháním mírného přebytku acetylchloridu (vzhledem k bázi) v methanolu a tento roztok jsem pak nalil k tryptaminu **207**. Pak jsem oddestiloval methanol a surový hydrochlorid 5,6-methyldioxytryptaminu jsem použil do další reakce.

5.7 Příprava 5,6-methyldioxyazepinoindolu **27**

Postup přípravy 5,6-methyldioxyazepinoindolu **27** je analogií přípravy azepinoindolu **22** (viz kap. 5.1.1).¹¹⁴ Hydrochlorid 5,6-methyldioxytryptaminu (**207**) jsem kondenzoval s methylesterem 3-chlorpyrohroznové kyseliny (**144**) za vzniku derivátu tetrahydro- β -karbolinu **215** ve vynikajícím výtěžku 81 %. Ten jsem pak podrobil termickému přesmyku v pyridinu na olefinický azepinoindol **216** v 99% výtěžku. Stejně jako nesubstituovaný azepinoindol **147** má azepinoindol **216** charakteristický signál olefinického vodíku tetrahydroazepinového kruhu v $^1\text{H-NMR}$ spektru při δ 7.14 ppm, kterému v $^{13}\text{C-NMR}$ spektru odpovídá signál při δ 145.18 ppm. Redukcí látky **216** kyanborohydridem sodným jsem získal 5,6-methyldioxyazepinoindol **27** v 99% výtěžku. Produkt taje při teplotě 166-170 °C a má charakteristický molekulový pík při 289 m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ v hmotnostním spektru, což koresponduje se sumárním vzorcem $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Obdobně jako u na aromatickém jádře

schéma 5.7.1

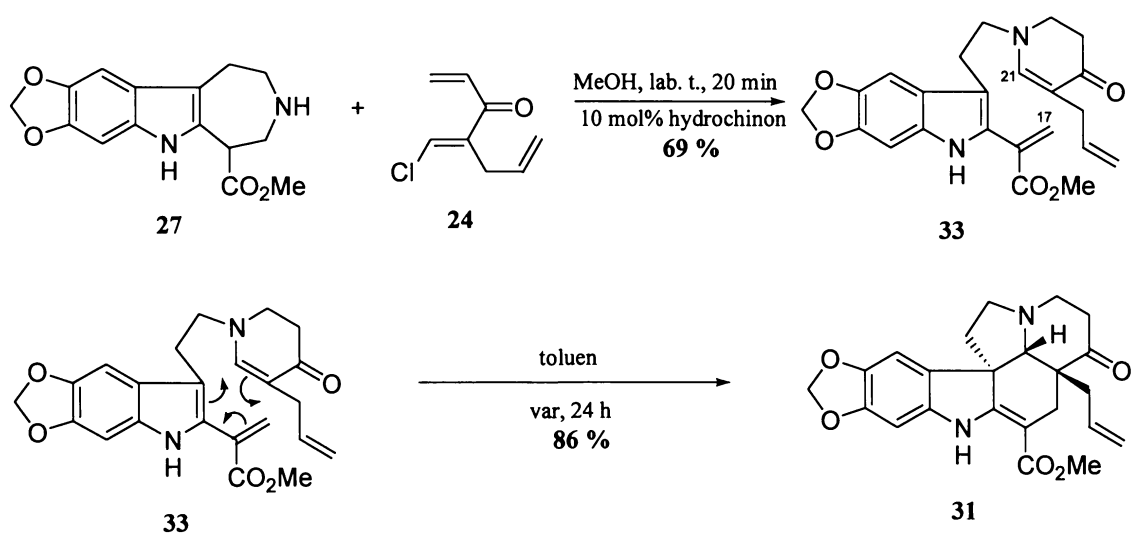


nesubstituovaného azepinoindolu **22** jsou v ^{13}C -NMR spektru látky **27** signály CH_2 skupiny při δ 50.8 ppm, kterému v ^1H -NMR spektru odpovídají signály dvou protonů při δ 2.97 a 3.55 ppm a CH skupiny nesoucí karbonylovou funkci při δ 48.3 resp. 3.81 ppm. Souhrn syntézy azepinu **27** je uveden ve schématu 5.7.1.

5.8 Příprava vinkadiforminu **31**

První pokus o kondenzaci methyldioxysubstituovaného azepinoindolu **27** s 1-chlor-2-allyl-1,4-pentadien-3-onem (**24**) v methanolu za laboratorní teploty dopadl neúspěšně. Nezískal jsem žádaný 10,11-methyldioxysubstituovaný sekodin **33**. Nenechal jsem se odradit neúspěchem a podruhé jsem použil 1.2 ekvivalentu dienonu k azepinoindolu a k jejich roztoku v methanolu jsem přidal 10 molových procent hydrochinonu, abych zabránil možné polymerizaci vznikajícího dihydrosekodinu. Hydrochinon se ukázal jako výhodné aditivum, jelikož po 20 minutách reakce vyreagovaly obě výchozí komponenty **27** a **24** za vzniku produktu, který polaritou odpovídal látce dihydrosekodinového typu. Ten musel být z reakční směsi opět velmi rychle a opatrně izolován (zachycení na silikagelu, oddestilování methanolu za vakua, rychlá chlazená chromatografie, celý proces nesmí trvat déle než 40 minut). Získal jsem téměř 70 % čistého 10,11-methyldioxy-18-methylen-15-oxo-14,15-di-

schéma 5.8.1



hydrosekodinu (**33**) (schéma 5.8.1), který v $^1\text{H-NMR}$ spektru obsahoval charakteristické signály H(17) akrylátových protonů při δ 5.94 ppm (d, $J = 1.0$ Hz, 1H) a δ 6.40 ppm (d, $J = 1.0$ Hz, 1H) a také signál H(21) protonu enamínu při δ 6.57 ppm (s, 1H).

Dihydrosekodin **33** jsem ihned po izolaci nasadil do intramolekulární cykloadice za varu v toluenu. Po 24 hodinách varu jsem produkt zachytil na silikagelu a po chromatografii v chloroformu jsem získal 86 % (!) čistého 10,11-methylenedioxy-18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**31**) (viz. schéma 5.8.1). To byl v porovnání s výtěžkem vinkadiforminu **17** (16 %) vynikající výsledek blízký se Kuehnemu výtěžku 15-oxovinkadiforminu (99 %). V hmotnostním spektru oxovinkadiforminu **31** byl pozorován molekulový pík při 408 m/z (M^+). Ten odpovídá sumárnímu vzorci $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Charakteristický H(21 β) vodík má v $^1\text{H-NMR}$ spektru signál při δ 3.19 ppm ($J = 1.9$ Hz). Ze $^{13}\text{C-DEPT}$ NMR experimentu vyplynulo, že molekula **31** obsahuje osm CH_2 skupin, z nichž jedna odpovídá terminální allylové CH_2 skupině (δ 117.89 ppm) a jedna dioxolanové CH_2 skupině (δ 101.12 ppm), čtyři CH skupiny, z nichž dvě jsou v „aromatické“ oblasti spektra a deset kvarterních uhlíků, z nichž dva odpovídají chemickým posunem karbonylovým funkcím. Signál methylesteru byl pozorován při δ 50.91 ppm. Uhlíkovým signálům byly pomocí HSQC experimentu přiřazeny příslušné signály protonů. Pomocí 2D-NMR analytických metod byla ověřena struktura a relativní konfigurace vinkadiforminu **31**.

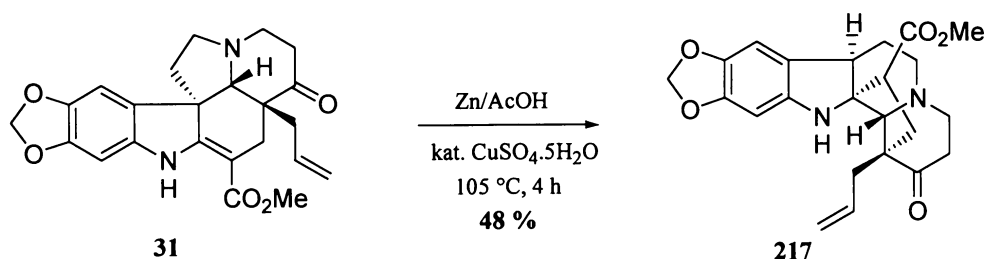
Kromě pozitivního vlivu substituce aromatického jádra, která se projevila i v dalších reakčních stupních, 1,2–1.3 ekvivalenty dienonu **24** se ukázaly jako optimální množství, které zajišťuje kompletní zreagování azepinoindolu **27**. Příprava dienonu **24** je náročný syntetický proces (viz. schéma 5.1.2.1), proto je 40% snížení jeho spotřeby významným optimalizačním krokem. V případě, kdy jsem se pokusil připravit vinkadiformin **31** bez izolace dihydrosekodinového intermediátu **33**, došlo k rapidnímu poklesu výtěžku reakce na 29 %.

5.9 Reduktivní přesmyky aspidospermanů **30** a **31**

5.9.1. Reduktivní přesmyk vinkadiforminu **31**

Stejně jako v případě 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**17**) jsem provedl modelový přesmyk i jeho methylenedioxyanalogu **31**. Za identických reakčních podmínek došlo k přesmyku na látku **217** ve výtěžku 48 % (schéma 5.9.1.1).

schéma 5.9.1.1

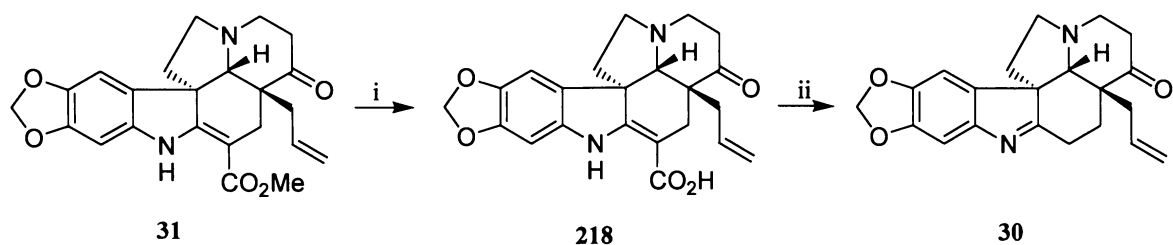


Produkt přesmyku **217** obsahuje v hmotnostním spektru molekulový pík při 410 m/z (M^+), což koresponduje se sumárním vzorcem $C_{23}H_{26}N_2O_5$. ¹H-NMR spektrum obsahuje charakteristický signál H(7 α) vodíku vallesamidinového skeletu při δ 3.49 ppm (dd, $J = 3.8$ Hz, 3.9 Hz, 1H), který v tomto případě není v překryvu se signálem methylesteru (δ 3.64 ppm). ¹³C-DEPT NMR spektrum obsahuje signál C(7) terciárního uhlíku při δ 41.1 ppm, který v HSQC spektru koreluje s protonovým signálem při δ 3.49 ppm. Terciární uhlík C(16) nesoucí karbonylovou funkci byl pozorován při δ 46.58 ppm. U signálu C(21) uhlíku došlo k posunu na hodnotu δ 77.3 ppm (výchozí vinkadiformin **31** má C(21) při δ 70.4 ppm).

5.9.2 Dekarbomethoxylace **31** a reductivní přesmyk indoleninu **30**

Byla prokázána schůdnost přesmyku vinkadiforminu **31** na vallesamidinový produkt **217**. V dalším stupni byl odstraněn ester z polohy 16 látky **31**. Nejdříve byla alkalickou hydrolyzou získána kyselina **218** v 87% výtěžku, která byla bez čištění dekarboxylována za varu v benzenu na indolenin **30** v 95% výtěžku po chromatografii (schéma 5.9.2.1).

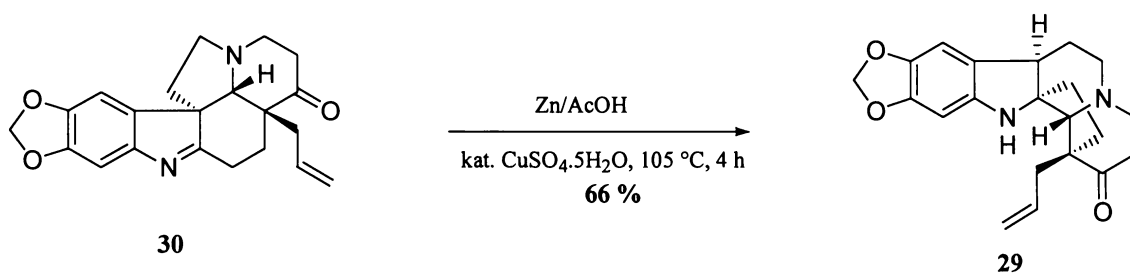
schéma 5.9.2.1



i) KOH/MeOH, var, 3 h, 87 % (surová **218**); ii) benzen, var, 3 h, 95%.

Molekula indoleninu **30** má v hmotnostním spektru molekulový pík při 350 m/z (M^+), což koresponduje se sumárním vzorcem $C_{21}H_{22}N_2O_3$. V 1H -NMR spektru zůstaly charakteristické signály aromatické části skeletu, allylové a dioxolanové funkce, stejně tak signál H -21 protonu při δ 3.09 ppm s interakční konstantou 1.5 Hz (interakce dalekého dosahu na $H(17\beta)$). Signál methylesteru ve spektru očekávaně chybí. Ve ^{13}C -NMR spektru se objevil charakteristický pík kvarterního $C(2)$ uhlíku při δ 187.8 ppm a signál nově vzniklého $C(16)$ methylenu při δ 23.47 ppm. Pomocí 2D-NMR experimentů bylo provedeno kompletní přiřazení signálů a určena relativní konfigurace molekuly **30**.

schéma 5.9.2.2



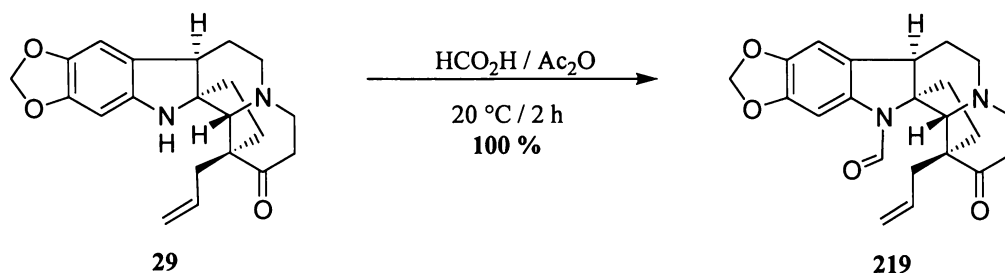
Indolenin **30** zahříváním s práškovým zinkem v kyselině octové za přítomnosti katalytického množství modré skalice poskytl vallesamidinový produkt reductivního přesmyku **29** ve vysokém 66% výtěžku bez přítomnosti vedlejších produktů (schéma 5.9.2.2). Hmotnostní spektrum oxovallesamidinu **29** obsahuje molekulový pík při 352 m/z (M^+), což koresponduje se sumárním vzorcem $C_{21}H_{24}N_2O_3$. Ve ^{13}C -NMR spektru chybí charakteristický signál $C(2)$ uhlíku výchozího indoleninu **30**. Ze ^{13}C -DEPT NMR experimentu vyplývá, že molekula **29** obsahuje devět sekundárních, pět terciárních a sedm kvarterních uhlíků, jeden z nich karbonylový při δ 210.6 ppm. 1H -NMR spektrum látky **29** obsahuje dublet dubletů při δ 3.17 ppm ($J = 3.3$ Hz, 4.3 Hz), který je charakteristický pro $H(7\alpha)$ vodík vallesamidinového skeletu. Se signálem $H(7)$ vodíku koreluje v HSQC spektru signál kvarterního uhlíku při δ 42.24 ppm. Signál $H(21\beta)$ vodíku při δ 2.50 ppm (d, $J = 1.2$ Hz, 1H) koreluje v HSQC spektru s uhlíkem při δ 76.1 ppm. Podrobná analýza NMR spekter vedla k ověření struktury vallesamidinu a k přiřazení všech uhlíkových a protonových signálů příslušným atomům.

Reduktivní přesmyk **30** na **29** probíhá velice dobře také v multigramovém měřítku. Při jednom z pokusů bylo možné pozorovat průběh reakce dokonce již za laboratorní teploty ve vzorkovnici s odebraným vzorkem reakční směsi. Opět se potvrdil pozitivní vliv substituce na aromatickém jádře, stejně jako v případě zvýšení stability dihydrosekodinu, respektive zlepšení průběhu intramolekulární cyklizace vedoucí k vinkadiforminu **31**. V tomto stádiu skončilo optimistické období, jelikož další syntetické transformace vallesamidinu **29** vedoucí ke schizozyginu nebyly úspěšné.

5.10. Chránící reakce na *N*-1 dusíku vallesamidinu **29**

Pro štěpení allylového substituentu látky **29** na karbonylový derivát schopný uzavírat laktamový kruh schizozyanového skeletu je nutné ochránit indolinový *N*-1 dusík. Substituce brání případným nežádoucím vedlejšími reakcím nebo skeletálním přesmykům. Metodou směsného anhydridu¹³⁴ byl připraven *N*-formyl derivát **219** analogický formylindolinům **133** a **205**. Reakce probíhá prakticky kvantitativně již za laboratorní teploty během 2 hodin (schéma 5.10.1).

schéma 5.10.1

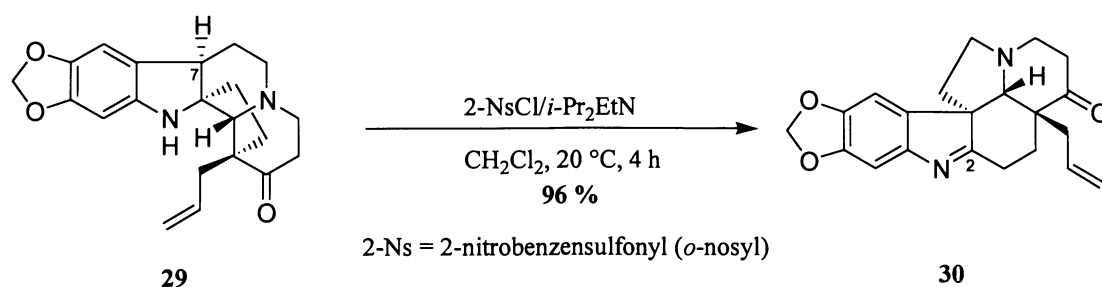


Připravený *N*-formylvallesamidin **219** se však nepovedlo žádnou z dále diskutovaných metod oxidativního štěpení transformovat na 15-oxo-14,15-dihydroschizozygin (**20**). To vedlo k rozhodnutí hledat alternativní možnosti substituce *N*-1 dusíku látky **29**. Výsledky chránících reakcí jsou překvapivé.

Standardně používanou chránící skupinou, se kterou je možné se setkat v chemii indolových alkaloidů, je *t*-butoxykarbonylová (BOC) skupina.¹⁴¹ Proto byla první volbou. Mícháním látky **29** s přebytkem di-*t*-butyl-karbonátu v přítomnosti tetrabutylamonium bromidu v toluenu ani po 24 hodinách nedošlo k reakci a z reakční směsi jsem po zpracování

získal zpět 91 % výchozí látky. Po tomto překvapivém výsledku jsem zkusil látku **29** na *N*-1 dusíku tosylovat, což je další standardní chránící postup.¹⁴³ Míchal jsem **29** s 2 ekvivalenty tosylchloridu v přítomnosti triethylaminu a 10 mol% DMAP v dichlormethanu po dobu 70 hodin při teplotě 0-20 °C. Výsledkem byla izolace výchozí látky v 94% výtěžku. Další funkční skupinou, kterou jsem se pokusil ochránit *N*-1 dusík látky **29** byla *o*-nitrobenzensulfonylová skupina.¹⁴³ Mícháním vallesamidinu **29** se 2.5 ekvivalenty *o*-nitrobenzensulfonyl chloridu v přítomnosti 3 ekvivalentů diisopropylethylaminu v dichlormethanu¹⁴⁴ došlo po 4 hodinách míchání za laboratorní teploty k úplnému vyreagování výchozí látky na mírně polárnější produkt (schéma 5.10.2.).

schéma 5.10.2.

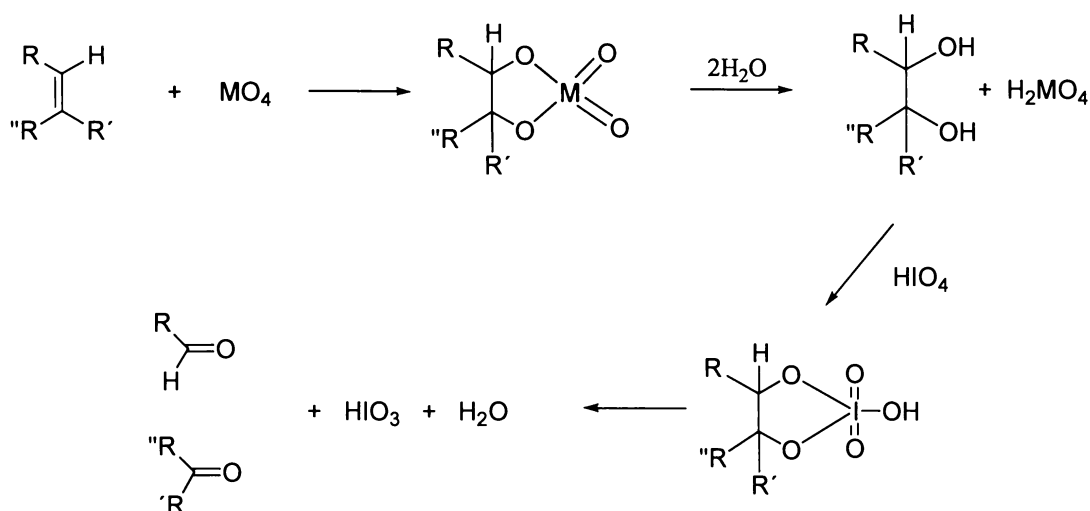


Produkt měl v hmotnostním spektru molekulový pík při 350 m/z. Ve ¹³C-NMR spektru produktu se objevil charakteristický pík -C=N- skupiny s chemickým posunem 188 ppm, zatímco signál C(7) methinového uhlíku při δ 42.2 ppm chyběl. Bližší 2D-NMR analýzy ukázaly, že naměřená spektra jsou shodná se spektry dehydroaspidospermidinu **30**. Překvapivé výsledky chránících reakcí na dusíku (poslední zmíněná reakce bude diskutována v kapitole 5.12) vedly k návratu k osvědčenému způsobu substituce *N*(1) dusíku ve **29** formylovou skupinou. Zaměřil jsem se na změnu metodologie oxidativního štěpení allylového substituentu.

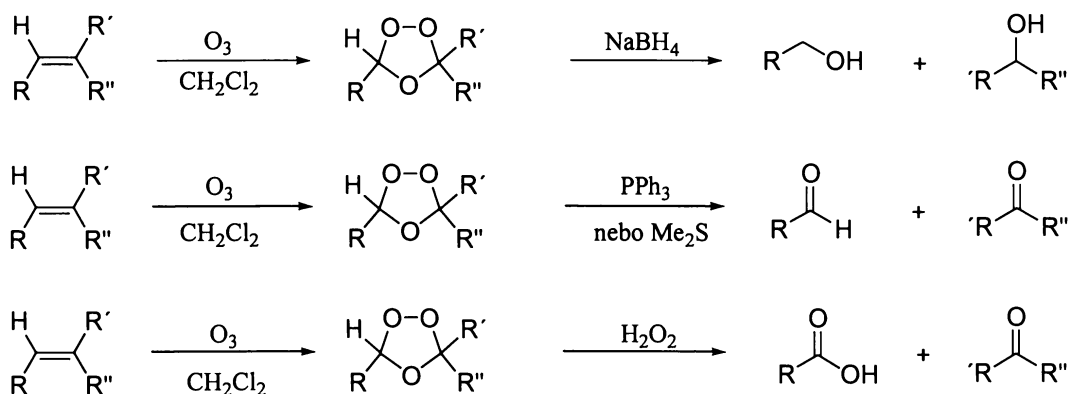
5.11 Oxidativní štěpení látky **219**

Všechna oxidativní štěpení olefinů lze v zásadě rozdělit na dvě základní koncepce:¹⁴⁵

a) transformace olefinů na 1,2-dioly působením oxidů kovů následovaná štěpením vzniklých diolů příslušným oxidačním činidlem.



b) ozonolýza, během které je olefin (resp. z něj vzniklý ozonid) štěpen na celou škálu produktů v závislosti na podmínkách zpracování reakční směsi (oxidativní, redukční).



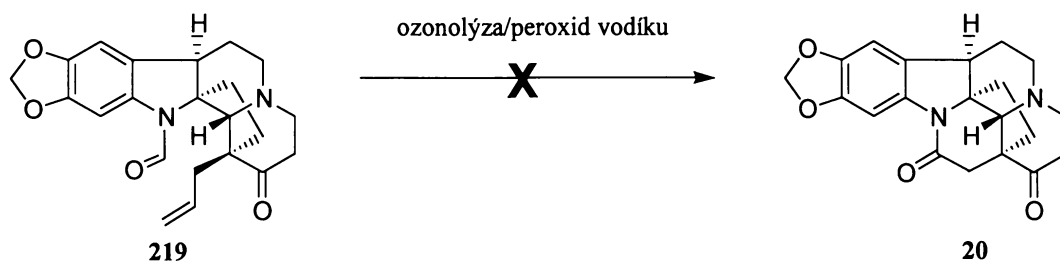
Mechanismy obou reakcí jsou složité procesy zahrnující vznik celé řady intermediátů.¹⁴⁶

5.11.1 Ozonolýza

Standardní vysoce účinnou metodou pro přímé štěpení olefinů na karbonylové sloučeniny je ozonolýza. Předpokládal jsem, že reaktivita allylu v *N*-formylovaném vallesamidinu **219** bude analogická reaktivitě allylu látek **133** a **205**, kde ozonolýzou a následnou oxidací peroxidem vodíku vzniká strempeliopin (**9**), respektive 15-oxostrempeliopin (**19**). Pokusil jsem se několikrát přesně reprodukovat ozonolýzu **205** → **19** (viz. schéma 5.3.1), ale výsledkem byly vždy velmi komplexní směsi, které neobsahovaly ani stopy výchozí látky

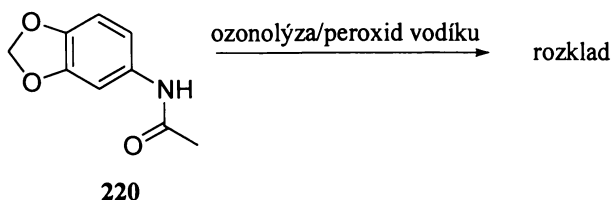
nebo žádaného produktu. Ozonolýzou **219** v přítomnosti kyseliny sírové v methanolu při 0 °C a následným působením 30% peroxidu vodíku nevzniká 15-oxo-14,15-dihydroschizozigin (**20**), ale dochází k úplné destrukci skeletu výchozí látky **219** (schéma 5.11.1).

schéma 5.11.1



Modelový acetamid **220** za podmínek ozonolýzy **205** → **19** také očekávaně podléhal rozkladu (schéma 5.11.2). V ¹H-NMR spektru surového produktu nebyly identifikovány ani signály aromatických protonů. Reakční podmínky byly pravděpodobně příliš tvrdé.

schéma 5.11.2



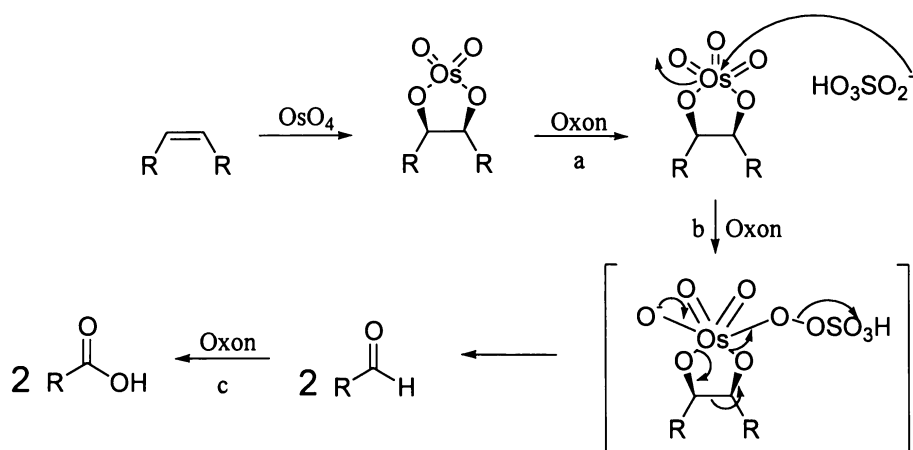
Ještě než jsem se odchýlil od ozonolýzy k jiným metodám oxidativního štěpení olefinů, vyzkoušel jsem různé modifikace reakčních podmínek ozonolýzy. Snížení teploty reakce z 0 °C na -78 °C za použití methanolického chlorovodíku jako rozpouštědla, generování minimálního množství ozónu ze stlačeného vzduchu (nastavení ozonizátoru na nejmenší možný výkon), výměna rozpouštědla za dichlormethan. Žádná z modifikací ale nevedla ke vzniku schizoziganu **20**. Problém byl umocněn tím, že po reakci nebylo možné izolovat jakýkoli identifikovatelný produkt, a tím zjistit, co se vlastně v reakční směsi děje. Jako příklad uvádím reakci, kdy jsem do ozonolýzy nasadil 380 mg látky **219** (cíleně velké množství těžko dostupné výchozí látky, aby bylo možné získat analyzovatelné množství případných vedlejších produktů), ozón jsem při tomto pokusu generoval ze stlačeného

vzduchu s tím, že jsem velmi pomalu zvedal výkon ozonizátoru prakticky od nuly. Vznik ozónu jsem detekoval 5% vodným roztokem jodidu draselného v promývače, instalované na výstupu ozonizační aparatury. Vzduch z ozonizátoru jsem zaváděl nad hladinu roztoku látky **219** v methanolu v přítomnosti 1 M vodného roztoku kyseliny sírové. Prakticky nepřetržitě jsem průběh reakce monitoroval na tenké vrstvě (odběr vzorku každých 5 minut). Ozón začal vznikat až po 30 minutách velmi pozvolného zvedání výkonu ozonizátoru. Ačkoliv se zdálo, že došlo k pozvolnému vyreagování látky **219** na ozonid (podle tenké vrstvy mezi 30. a 110. minutou reakce), po přidání peroxidu vodíku a 18 hodinách oxidace nebylo možné na tenké vrstvě identifikovat žádný produkt v širokém rozmezí polarit mobilních fází. Následným zpracováním reakční směsi jsem sice získal 43 mg produktu, ten však byl podle GC-MS analýzy komplexní směsí látek. Žádný z 5 majoritních píků pozorovaných mezi mnoha dalšími na GC chromatografu neodpovídal podle hmotnostního spektra výchozí látky **219** ani žádanému produktu **20** ani jinému identifikovatelnému fragmentu těchto látek. Po roce marných pokusů o ozonolytické štěpení allylového substituentu, kdy jsem spotřeboval více než 3 gramy těžko dostupné látky **219**, jsem se rozhodl hledat alternativní metody oxidativního štěpení.

5.11.2 Organokovová ozonolýza

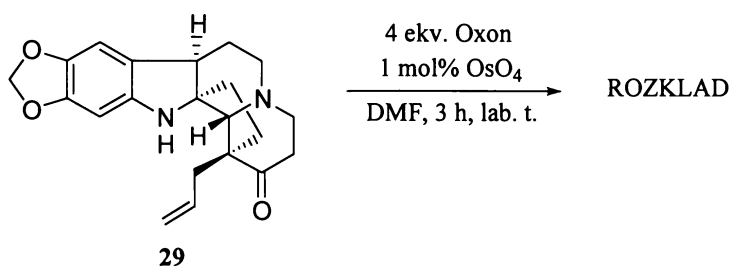
Možnou alternativou ozonolýzy je oxidativní štěpení olefinů v přítomnosti katalytického množství oxidu osmičelého a oxonu, které probíhá bez přítomnosti 1,2-diolu jako intermediátu (viz. předpokládaný mechanismus ve schématu 5.11.2.1).¹⁴⁷

schéma 5.11.2.1



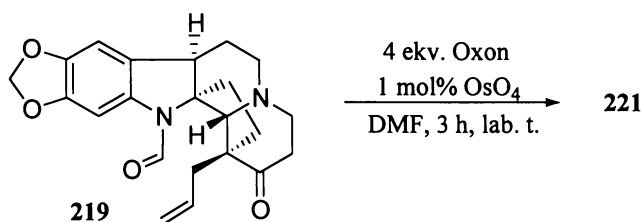
Oxon je hydrogenperoxosíran draselný, resp. jeho směs s hydrogensíranem a síranem draselným. Je velmi efektivním a moderním oxidačním činidlem využívaným například pro přípravu sulfonů a sulfoxidů ale také aldehydů a karboxylových kyselin a dalších organických sloučenin.¹⁴⁸ V případě organokovové ozonolýzy, jak je zde diskutovaná reakce nazývána, plní oxon tři základní role: a) oxiduje primárně vzniklý osmiátový ester, b) účastní se oxidativního štěpení vzniklého intermediátu na aldehyd, c) oxiduje 2 molekuly vzniklého aldehydu na karboxylovou kyselinu (schéma 5.11.2.1). Reakce 4 ekvivalentů oxonu v přítomnosti katalytického množství (1 mol%) oxidu osmičelého s celou řadou cyklických, acyklických i aromatických olefinů v dimethylformamidu vedla ke vzniku příslušných karboxylových kyselin ve vysokých výtěžcích, a to již po 3 hodinách reakce za laboratorní teploty.¹⁴⁸ Aplikace reakčních podmínek organokovové ozonolýzy na látku **29** vedlo k jejímu rozkladu (schéma 5.11.2.2).

schéma 5.11.2.2



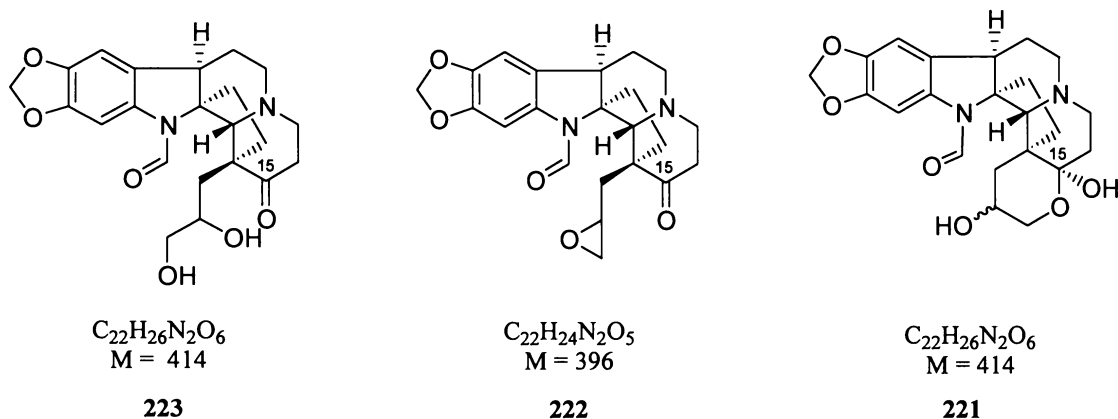
Při pokusu o organokovovou ozonolýzu *N*-formylvallesamidinu **219** (schéma 5.11.2.3) byla produktem reakce směs látek, ze které bylo izolováno 7 mg produktu (< 10 %) se zachovalým vallesamidinovým skeletem.

schéma 5.11.2.3



Tato látka podle $^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$ spektra neobsahuje signály allylového substituentu výchozí látky a C(15) karbonylu. Místo nich jsou v protonovém NMR spektru signály při δ 4.08, 3.80, 3.65 ppm, se kterými v HSQC spektru korelují signály v uhlíkovém spektru při δ 71.2 a 62.9 ppm. Ty charakterizují X-CH₂-CH(OR)-Y systém. Získaná látka má hodnotu molekulového ionu v GC-MS spektru 396 m/z, což odpovídá hmotě o 16 vyšší než hmota výchozí látky **219** ($M = 380$). Rozhodujícím faktorem pro určení pravděpodobné struktury produktu organokovové ozonolýzy látky **219** (obr. 5.11.2.1) se ukázala absence C-15 karbonylu ve ^{13}C NMR spektru.

obrázek 5.11.2.1

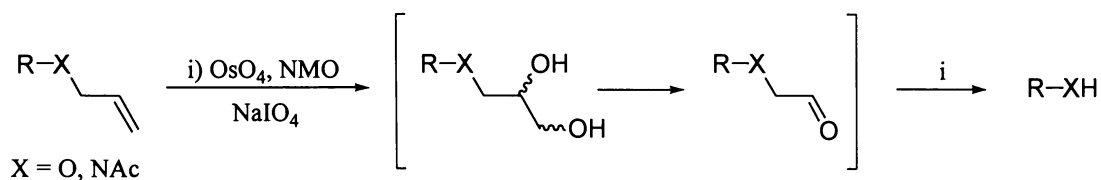


Molární hmotnost epoxidu **222** sice odpovídá naměřenému molekulovému iontu produktu, ale stejně jako v případě diolu **223** by měl obsahovat v uhlíkovém spektru karbonyl o δ přibližně 210 ppm. Hemiacetal **221** má sice molární hmotnost 414, ale kvarterní uhlík v poloze 15 odpovídá naměřenému signálu při δ 104.9 ppm. Hodnotu molekulového piku 396 si vysvětlují dehydratací molekuly během GC-MS analýzy. Pokud je produktem skutečně látka **221**, znamená to, že intermediátem organokovové ozonolýzy allylového substituentu látky **219** je pravděpodobně diol **223**, který se intramolekulárně zavírá na hemiacetal **221**. To je v rozporu s tvrzením, že organokovová ozonolýza neprobíhá přes stádium 1,2-diolu jako intermediátu (viz schéma 5.11.2.1).¹⁴⁷ Ani toto překvapivé zjištění však nic nemění na tom, že metodou organokovové ozonolýzy nebyla získána karbonylová sloučenina vhodná pro uzavření laktamového kruhu schizozyanového skeletu.

5.11.3 Jemné oxidativní štěpení allylové skupiny

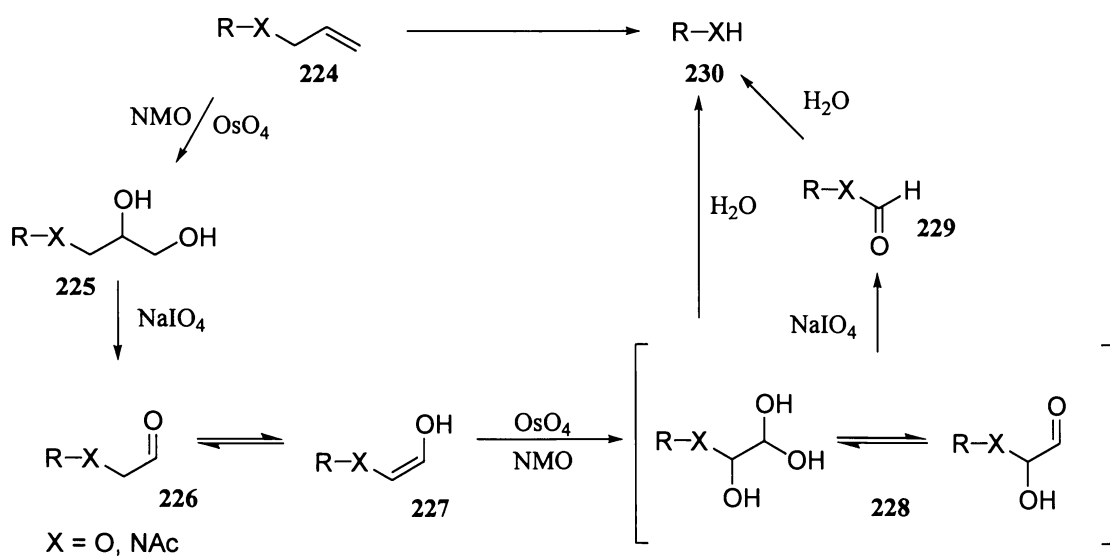
Allylethery jsou běžnými chránícími skupinami používanými v oblasti chemie sacharidů. Kromě klasických dvojtupňových metod ochráníení allyletherů existuje jednoduchá a velmi efektivní metoda odstranění allylové chránící skupiny za podmínek oxidativního štěpení (schéma 5.11.3.1).¹⁵⁰

schéma 5.11.3.1



Katalytické množství oxidu osmičelého spolu se 3 ekvivalenty *N*-oxidu 4-methylmorfolinu (NMO) poskytuje reakci s allylem **224** po hydrolyze vodou 1,2-diol **225**. Ten je oxidován jodistanem sodným na aldehyd **226**. Enolická tautomerní forma aldehydu

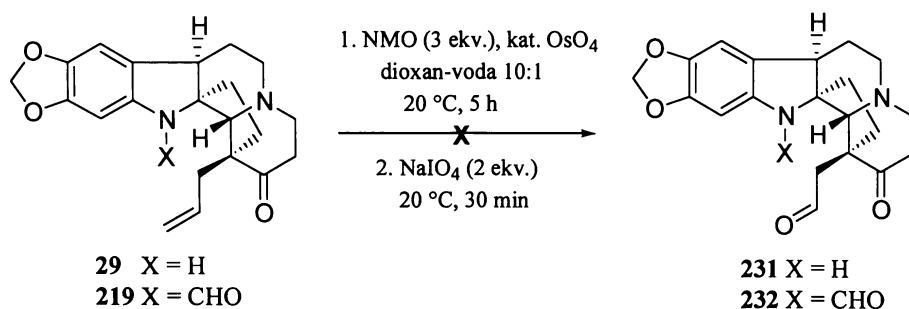
schéma 5.11.3.2



227 podléhá další, oxidem osmičelým katalyzované, *cis*-dihydroxylační reakci s NMO za vzniku hemiacetalu **228**, který je hydrolyzován vodou na deallylovaný produkt **230** nebo může dojít k jeho oxidativnímu štěpení na formiátový produkt **229** (schéma 5.11.3.2).

Voda hraje v reakci významnou úlohu. Je nutná pro dokončení katalytického cyklu a regeneruje oxid osmičelý. Použité množství vody může významně ovlivnit průběh reakce. V případě, že je použito 10 ekvivalentů vody vzhledem k olefinu **224**, je produktem reakce převážně diol **225**. Je-li reakce provedena v heterogenní soustavě rozpouštědel dioxan : voda v poměru 10:1 vzniká během 5 hodin za laboratorní teploty diol **225** a ihned (30 min, 20 °C) po přidání jodistanu dochází ke vzniku aldehydu **226** ve vysokém výtěžku, který je možné z reakční směsi izolovat. Běží-li reakce déle a za zvýšené teploty, dojde postupně k deallylaci. A právě podmínky, kdy dojde nejprve k *cis*-dihydroxylaci allylu a následnému štěpení vzniklého glykolu na aldehyd byly použity pro transformaci allylového substituentu látky **219** nebo **29** na aldehyd **231** nebo **232** (schéma 5.11.3.3).

schéma 5.11.3.3



Z 200 mg látky **29** bylo reakcí za uvedených podmínek získáno pouze 5 mg černého produktu, který se ukázal být komplexní směsí. Podle NMR analýzy došlo k rozbití vallesamidinového skeletu. Stejně tak oxidativní štěpení 60 mg látky **219** nevedlo k reprodukovatelným výsledkům.

5.11.4 Další metody oxidativního štěpení katalyzované OsO₄

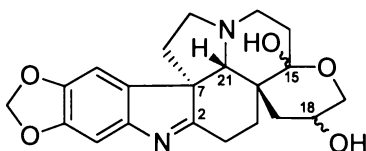
V některých případech dokáže přítomnost 2,6-lutidinu během OsO₄-NaIO₄ oxidativního štěpení olefinů na aldehydy potlačit vznik vedlejších produktů, jako jsou například α -hydroxyketony. Při aplikaci publikovaných reakčních podmínek: 2 mol% oxidu osmičelého, 4

ekvivalenty jodistanu sodného, 2 ekvivalenty 2,6-lutidinu, dioxan-voda (3:1) na látku **29** nebyly získány žádné identifikovatelné produkty (žádaný aldehyd **231** obr. 5.11.3.3), ačkoli publikované výtěžky aldehydů získaných z různých modelových vinylových a allylových olefinických systémů se pohybovaly v rozmezí 71-99 %.¹⁵⁰

Oxidativní štěpení vallesamidinu **29** klasickým Lemieuxovým-Johnsonovým postupem¹¹⁰ v přítomnosti katalytického množství oxidu osmičelého, 2 ekvivalentů jodistanu sodného v soustavě rozpouštědel dioxan-voda 3:1 bez přítomnosti NMO nebo 2,6-lutidinu sice nevedlo ke vzniku aldehydu **231**, avšak na rozdíl od předchozích metod bylo z reakční směsi izolováno přibližně 7 mg produktu (13 %) se zachovaným skeletem. V hmotnostním spektru má produkt Lemieuxovy-Johnsonovy reakce **233** molekulový pík při 384 m/z, což je nárůst hmoty výchozí látky **29** o 32. V GC-MS spektru má látka molekulový pík při 366 m/z. To svědčí o její dehydrataci vlivem zvýšené teploty. V ¹H-NMR spektru chybí signály allylového substituentu a jsou přítomny nové signály při δ 3.97 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 2.3, 11.7$ Hz) a 3.37 (dd, $J = 1.6, 11.8$ Hz) ppm, kterým podle HSQC spektra odpovídají signály uhlíků při δ 77.3 (CH) a 62.1 (CH₂) ppm. Mohlo by se jednat o hemiketalový systém, stejný jako u produktu organokovové ozonolýzy **221**. Látka **233** má ve ¹³C-NMR spektru také signál kvarterního uhlíku při δ 105.04 ppm, který odpovídá uhlíku v poloze 15 (viz kap. 5.11.2). Překvapivě je však ve ¹³C-NMR spektru také signál kvarterního uhlíku při δ 190.63 ppm a došlo také ke změně v poloze 7, typický methinový signál H(7) při δ 3.17 ppm (resp. 42.2 ppm (CH) pro C(7)) v NMR spektru chybí.

Absence methinové skupiny v poloze 7 a uhlíkový signál s chemickým posunem 190.6 ppm nás vede k domněnce, že došlo k oxidativnímu přesmyku vallesamidinového skeletu látky **29** na indolenin **30** (chemický posun C(2) uhlíku ve **30** je 187.9 ppm), přičemž zároveň došlo k dihydroxylaci allylové funkce oxidem osmičelým. Takto vzniklý diol pak s C(15) karbonylem cyklizoval na hemiacetal **233**.

obrázek 5.11.4.2

**233**

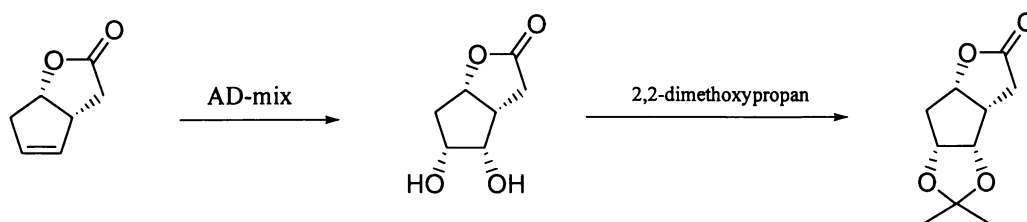
Sumární vzorec produktu $C_{21}H_{24}N_2O_5$ koreluje s hodnotou molekulového píku v hmotnostním spektru při 384 m/z, stejně tak je možná dehydratace na látku s molekulovým píkem při 366 m/z. Návrh struktury produktu **233**, který vyplývá ze studia molekulových modelů je na obrázku 5.11.4.2. Jelikož však nebyla provedena NOESY analýza, nelze jednoznačně určit relativní konfiguraci na tetrahydropyranovém kruhu.

Ani modifikace katalytického $OsO_4/NaIO_4$ protokolu oxidativního štěpení olefinů na aldehydy^{151a-d} zahrnující např. změnu systému rozpouštědel (THF:H₂O v různých poměrech, aceton:H₂O) nebo poměrů látek v reakční směsi nevedly k oxidativnímu štěpení látek **29** a **219** na karbonylové sloučeniny, ale ke vzniku směsí produktů.

5.11.5 Asymetrická dihydroxylace

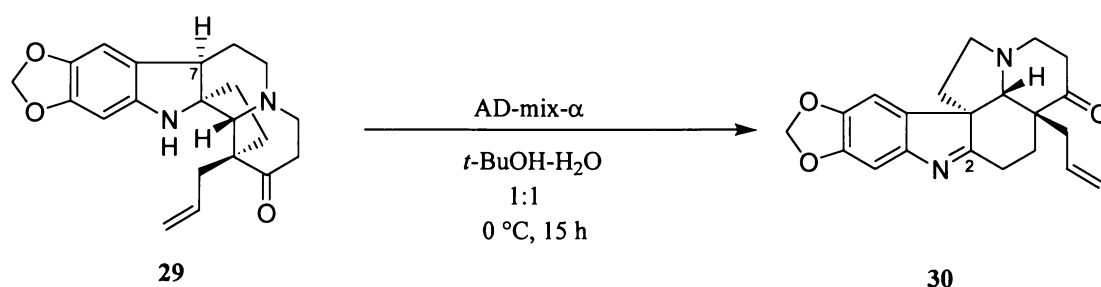
Po neúspěšných pokusech o oxidativní štěpení **29** a **219** jsem se rozhodl připravit diol **223**, ten izolovat a následně oxidativně štěpit na aldehyd nebo kyselinu, které by bylo možné transformovat na schizozyan **20**. Skutečnost, že 1,2-diol **223** (obr. 5.11.2.1) vzniklý cis-dihydroxylací allylu **219** nebo **29** oxidem osmičelým se velice ochotně intramolekulárně stabilizuje ve formě hemiacetalu typu **221** nebo **233**, vyšla najevo až při identifikaci produktů reakce popsané v kapitole 5.11.7 (viz dále). Struktury produktu organokovové ozonolýzy **221** a Lemieuxovy-Johnsonovy reakce **233** byly jednoznačně určeny až zpětně. Rozhodl jsem se pro přípravu 1,2-diolu **233** využít Sharplesovu asymetrickou dihydroxylaci¹⁵² allylového substituentu látky **219** komerčně dostupným činidlem AD-mix- α (Sigma-Aldrich). Pro AD-mix- α jsem se rozhodl z praktických důvodů, jelikož se jednalo o chemikálii vyzkoušenou v naší laboratoři pro dihydroxylaci vchozích sloučenin prostanoidu Latanoprostu (viz schéma 5.11.5.1).

schéma 5.11.5.1



Jako první jsem prováděl asymetrickou dihydroxylaci vallesamidinu **29**. K roztoku **29** v soustavě rozpouštědel *t*-butanol/voda (1:1) jsem při 0 °C přidal AD-mix- α a reakční směs jsem nechal za chlazení míchat přes noc. Reakce proběhla čistě, po zpracování reakční směsi a chromatografii byl získán produkt v uspokojivém 50% výtěžku (schéma 5.11.5.2). Méně uspokojivé byly výsledky analýz. Produktem reakce totiž byl dehydroaspidospermidin **30**, ze kterého se látka **29** připravuje reduktivním přesmykem (viz. kap. 5.9.2). Výchozí vallesamidin **29** jsem chromatograficky přečistil, znovu analyzoval (¹H-NMR, ¹³C-NMR, GC-MS) a reakci s AD-mixem- α jsem opakoval.

schéma 5.11.5.2

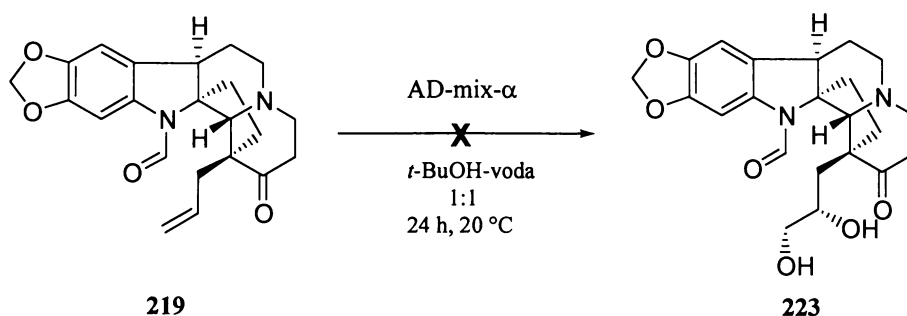


Ve druhém případě jsem surovou reakční směs rozložil solankou již po dvou hodinách reakce při teplotě 0 °C a extrahoval chloroformem. Zahuštěný chloroformový extrakt (100% výtěžek) byl podle GC-MS analýzy směsí dvou látek v poměru 4:1 ve prospěch dehydroaspidospermidinu **30**. Minoritní podíl zaujímala výchozí látka **29**. V reakční směsi nebyly přítomny žádné další produkty typu diolu **221** nebo hemiacetalu **223**. Výsledek potvrdily i NMR analýzy. AD-mix- α způsobuje oxidativní přesmyk látky **29** na **30**, aniž by docházelo k asymetrické dihydroxylaci allylového substituentu.

AD-mix- α se skládá ze 70 % hexakynoželezitanu draselného, 29.4 % uhličitanu draselného, katalytického množství K₂OsO₄·2H₂O (0.05 %) a katalytického množství (0.5 %) tetrahydroisochinolinového chirálního ligandu (DHQ)₂PHAL.^{152a} K oxidativnímu přesmyku **29** → **30** docházelo i za podmínek nosylace (viz. kapitola 5.10.2), kde byl v reakční směsi přítomen kromě *o*-nosyl chloridu i diisopropylethylamin, ale částečně také za podmínek Lemieuxovy-Johnsonovy reakce. Ve všech případech byla látka **29** vystavena působení oxidačních činidel v bázičím prostředí. Jelikož se jedná o dosud nepozorovaný jev, který je reverzní vůči významnému biosyntetickému procesu vedoucímu ke vzniku několika skupin alkaloidů, jeho pravděpodobný průběh bude diskutován v samostatné kapitole 5.12.

Zajímavý je také průběh reakce *N*-formylovaného oxovallesamidinu **219** s AD-mixem- α (schéma 5.11.5.3). I když jsem k roztoku vallesamidinu **219** v soustavě rozpouštědel *t*-butanol-voda 1:1 postupně přidal hmotnostní desetinasobek AD-mixu- α při teplotě 0 °C, a pak nechal směs postupně ohřát na laboratorní teplotu, nedošlo k žádné reakci. Po 24 hodinách jsem z reakční směsi izoloval čistou výchozí látku v 98% výtěžku. Tento výsledek svědčí pro fakt, že allylový substituent v **219** je výrazně stericky bráněn nebo že dochází k jeho deaktivaci vzhledem k dihydroxylační reakci například nějakou intramolekulární ne vazebnou interakcí. Zároveň je zřejmé, že substituce *N*-1 dusíku brání oxidativnímu přesmyku sekoschizozyanového skeletu na skelet dehydroaspidospermidinový.

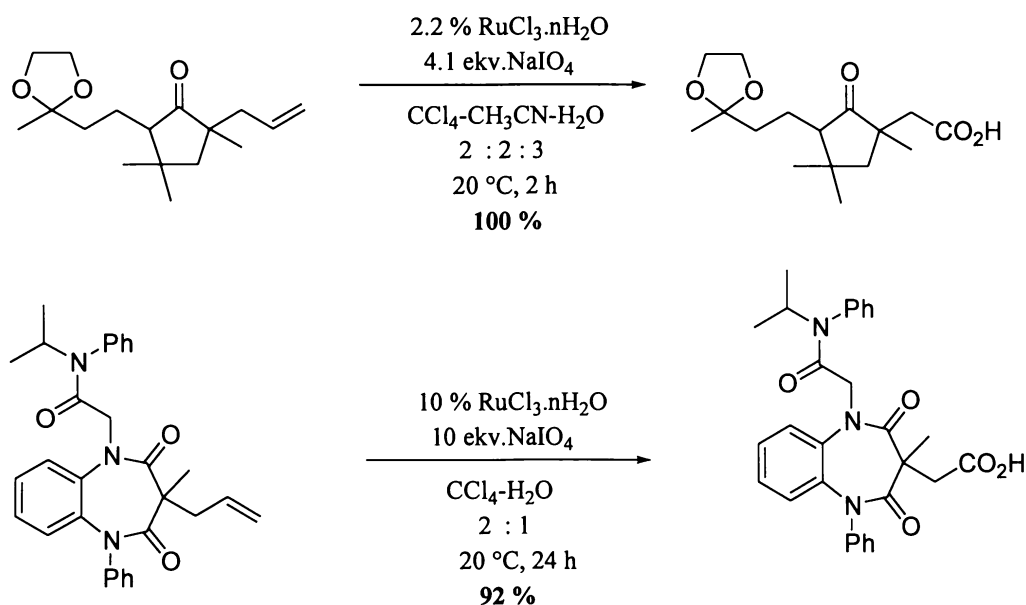
schéma 5.11.5.3



5.11.6 Metody oxidativního štěpení katalyzované sloučeninami ruthenia

V případě, že oxidativní štěpení olefinu probíhá v systému rozpouštědel tetrachlormethan-acetonitril-voda v optimálním poměru 2:2:3, vzniká z modelového (*E*)-5-decenu reakcí s katalytickým množstvím hydrátu chloridu ruthenitého a 4 ekvivalenty jodistanu sodného *n*-pentanová kyselina v 88% výtěžku během 2 hodin za laboratorní teploty. V případě, že reakce probíhá v soustavě tetrachlormethan-voda v poměru 1:1, *n*-pentanová kyselina nevzniká vůbec a je získán *n*-pentanal v 17% výtěžku a 80 % výchozí látky.¹⁵³ Nitrilový ligand a hlavně acetonitril má velmi dobrou schopnost vázat nízkovaleční ruthenium a zároveň je odolný vůči oxidativním podmínkám. V reakční směsi zabraňuje vzniku komplexů ruthenia s karboxylovými produkty, které snižují katalytickou aktivitu ruthenia.¹⁶⁷ Tato metodika našla praktické využití nejen pro oxidativní štěpení symetricky substituovaných olefinů, ale také terminálních olefinů včetně allylových systémů, jak je uvedeno na příkladech ve schématu 5.11.6.1.¹⁵⁴

schéma 5.11.6.1



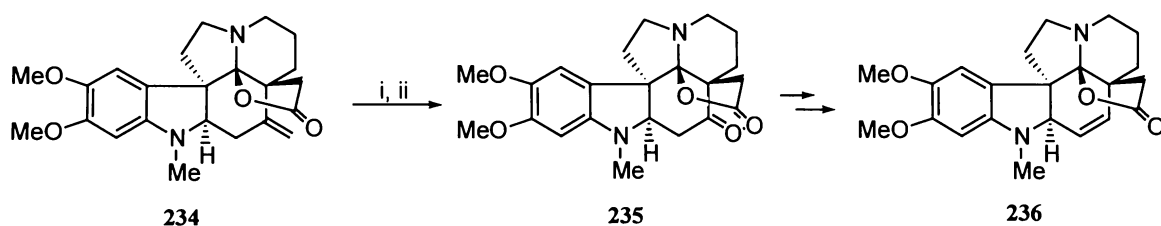
Při aplikaci výše uvedených reakčních podmínek na látku **219** došlo po 3 hodinách míchání za laboratorní teploty k vyreagování výchozí látky. Produktem v 10% výtěžku byla látka s částečně zachovaným skeletem, o čemž svědčily signály formylové skupiny při δ 8.40 ppm, aromatických protonů při δ 7.52 a 6.64 ppm a dublety ($J = 1.4$ Hz) dioxolanové CH₂ skupiny při δ 6.0 a 5.96 ppm v ¹H-NMR spektru. Signály allylového substituentu ve spektru chybí. Kromě výše zmíněných signálů obsahuje ¹H-NMR spektrum ještě signály při δ 3.66 ppm, 3.31 ppm a mezi 1.9–2.7 ppm. Spektrum však neodpovídá žádanému produktu.

Překvapivé bylo, že v jednom případě, kdy jsem použil 16 mol% RuCl₃, 5.5 ekvivalentu NaIO₄ s přidavkem 6.5 ekvivalentu NaHCO₃ v systému rozpouštědel CCl₄-CH₃CN-H₂O v poměru 2:2:3 nedocházelo k oxidativnímu štěpení látky **219** vůbec.¹⁵⁵ Po 70 hodinách míchání za laboratorní teploty za monitorování reakční směsi na tenké vrstvě jsem z reakční směsi izoloval 86 % čisté výchozí látky. Ani moderní rutheniem katalyzované postupy oxidativního štěpení olefinů na aldehydy a karboxylové kyseliny podle Yanga a Zhanga,¹⁵⁶ které jako stechiometrického oxidantu využívají oxonu, aplikované na sloučeninu **219** nevedly k přípravě karbonylových sloučenin vhodných pro cyklizaci na 15-oxo-14,15-dihydroschizozygín (**20**), stejně jako použití stechiometrického množství chloridu ruthenitého.

5.11.7 Aminem akcelerovaná dihydroxylace stechiometrickým množstvím OsO_4

Stericky bráněná exocyklická dvojná vazba intermediátu **234** indolového alkaloidu aspidofytinu (**236**) byla resistantní vůči metodám oxidativního štěpení katalyzovaným OsO_4 .¹⁵⁷ Aminem akcelerovanou dihydroxylací se stechiometrickým množstvím oxidu osmičelého následovanou štěpením získaného diolu octanem olovičitým byla získána látka **235** v celkovém výtěžku 71 % na dva reakční kroky (schéma 5.11.7.1).¹⁵⁸

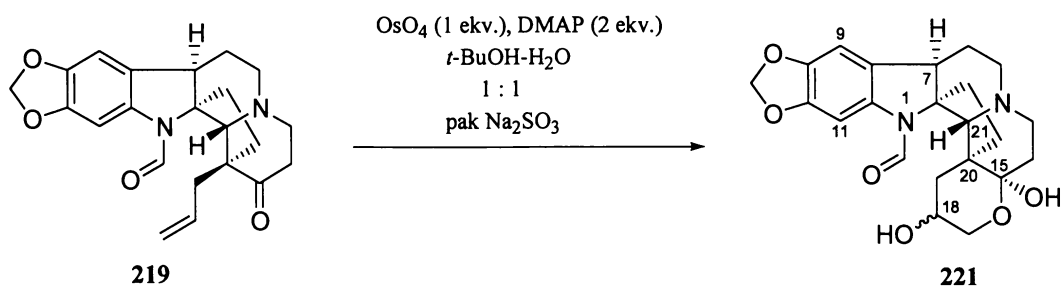
schéma 5.11.7.1



i) OsO_4 (1 ekv.), DMAP (2 ekv.), $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$ 1 : 1, pak Na_2SO_3 ; ii) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, AcOH , CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 71 % na dva reakční kroky.

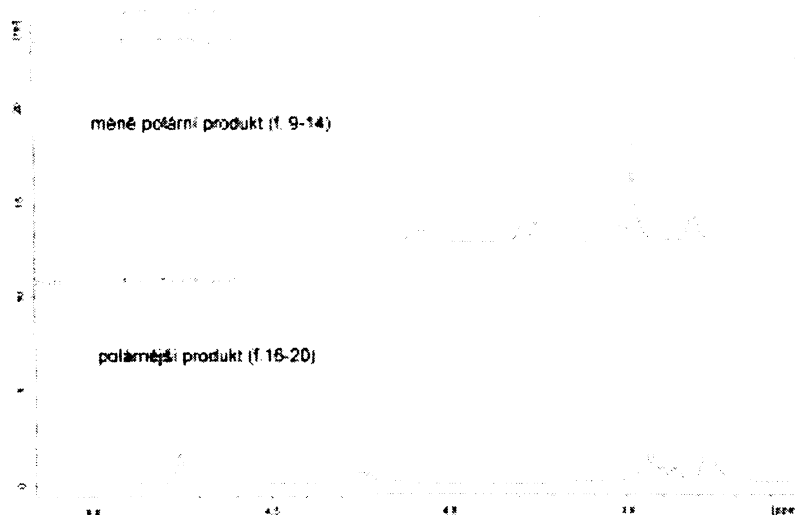
Komplex 1 ekvivalentu oxidu osmičelého se 2 ekvivalenty 4-(dimethylamino)pyridinu je vysoce účinným dihydroxylačním činidlem pro stericky bráněné substráty. Přesná reprodukce protokolu znázorněného ve schématu 5.11.7.1 s výchozí látkou **219** neposkytla kýženou karbonylovou sločeninu, ale tradiční směs produktů. V případě, kdy jsem neprováděl oxidativní štěpení přepokládaného vzniklého diolu octanem olovičitým a zpracoval jsem reakční směs již po prvním dihydroxylačním kroku, získal jsem produkt v 93% výtěžku (schéma 5.11.7.2).

schéma 5.11.7.2



Produkt byl očekávaně výrazně polárnější než výchozí látka a na tenké vrstvě tvořil dvě skvrny blízké polarity, které se podařilo chromatograficky oddělit a analyzovat (obr. 5.11.7.1 fragment $^1\text{H-NMR}$).

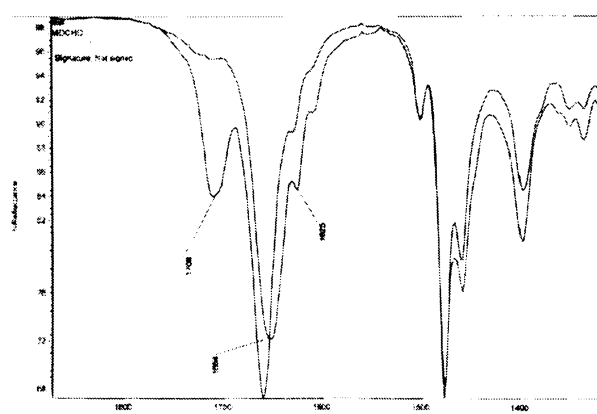
obrázek 5.11.7.1



Látky mají hodnotou molekulového píku v hmotnostním spektru při 414.8 a 415.1 m/z $(M+H)^+$. Protonová NMR spektra obou produktů obsahují signály $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR})-\text{CH}_2-$ systému v rozpětí δ 3.0–4.5 ppm. V obou spektrech chybí charakteristické signály allylového substituentu (viz. obr. 5.11.7.1). Absence signálů allylového substituentu výchozí látky **219** v NMR spektrech indikovala, že pravděpodobně došlo k aminem akcelerované dihydroxylaci látky **219** stechiometrickým množstvím oxidu osmičelého a že produktem by mohla být směs 1,2-diolů. $^{13}\text{C-NMR}$ spektra obou produktů jsou včetně orientace signálů v J modulovaných a DEPT spektrech velmi podobná, liší se jen drobnými změnami v chemických posunech. Oba produkty nemají signál kvarterního uhlíku karbonylové funkce výchozí látky **219** s chemickým posunem cca 210 ppm, ale mají nový signál kvarterního uhlíku při δ 104.75, resp. 104.77 ppm, který ve výchozí látce není. Při zkoumání 2D-NMR spekter polárnějšího produktu bylo zjištěno, že signál protonu při δ 5.05 ppm (obr. 5.11.7.1 dole) nemá krospek v HSQC spektru. Z toho jsme usoudili, že se jedná o hydroxylový proton. V HMBC spektru má tento signál tři krospek, jeden s C(15) kvarterním uhlíkem při δ 104.77 ppm. Z toho vyplývá, že protonový signál při δ 5.05 ppm patří hydroxylové skupině vázané na C(15). Produktem

jsou tudíž látky s hemiketalovou strukturou, ne 1,2-dioly. To vysvětluje, proč nedošlo ke štěpení na karbonylovou sloučeninu přidavkem octanu olovičitého, jako v původním postupu znázorněném ve schématu 5.11.7.1. Návrh hemiketalové struktury byl dále podpořen FT-IR analýzou. FT-IR spektrum výchozí látky **219** obsahuje dva signály v oblasti vlnočtů 1708 a 1655 cm^{-1} . V FT-IR spektru méně polárního hemiketalu **221a** však signál při 1708 cm^{-1} chybí (obr. 5.11.7.2).

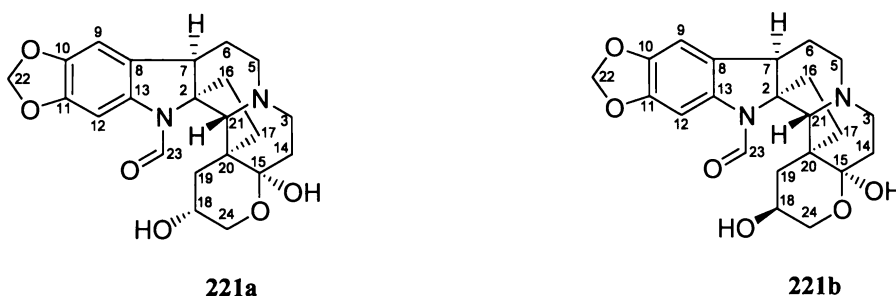
obrázek 5.11.7.2



Rozdílná multiplicita signálů $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ systémů obou hemiketalů v $^1\text{H-NMR}$ spektru vede k úvahám o konfiguraci hydroxylové skupiny vázané v poloze 18 tetrahydropyranového kruhu. Předpokládáme-li, že tetrahydropyranový kruh hemiketalu je v židličkové konformaci, pak konfiguraci hydroxylové skupiny v poloze 18 lze určit z interakčních konstant signálů v protonovém spektru a z prostorových interakcí pozorovaných v NOESY spektrech. Polárnější hemiketal **221b** má v $^1\text{H-NMR}$ spektru signál H(18) methinu při δ 4.21 ppm s hodnotami interakčních konstant $J \sim 4.4, 5.0$ Hz. Podle molekulového modelu interakce odpovídají protonu v ekvatoriální poloze. Prostorová interakce H(18) methinu s hydroxylem vázaným v poloze 15, která byla pozorována v NOESY spektru spolu s prostorovou interakcí mezi H(19 α) a H(24 α) látky **221b** nás vede k přesvědčení, že hydroxyl v poloze 15 α je v axiální poloze a H(18 α) methin v ekvatoriální poloze. Hydroxylová skupina v poloze 18 β polárnějšího hemiketalu **221b** je tedy axiální a je v *trans*-postavení k hydroxylové skupině v poloze 15 α . Další významné prostorové interakce, které byly pozorovány v NOESY spektru jsou znázorněny na obrázku 5.11.7.4.

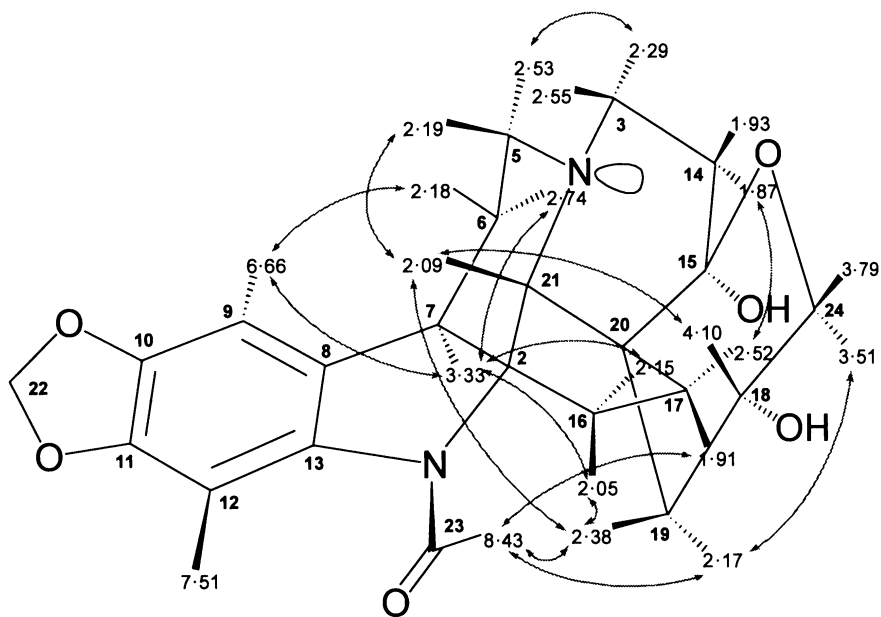
Signál H(18) methinu ve spektru méně polárního hemiketalu **221a** při δ 4.10 ppm vypadá na první pohled jako triplet (viz. obr. 5.11.7.1), avšak jedná se o složitější spinový systém. Sousední CH₂ skupina v poloze 24 je ve spektru charakterizována dvěma dublety dubletů s geminální interakční konstantou $J = 11.2$ Hz a vicinální $J = 2.2$, resp. 2.3 Hz. Ty indikují axiální postavení H(18 β) methinu, a tudíž ekvatoriální hydroxyl v poloze 18 α v *cis*-postavení k hydroxylové skupině v poloze 15 α (obr. 5.11.7.3). Pro tento fakt svědčí i prostorová interakce H(18 β) protonu s H(21 β) protonem pozorovaná v NOESY spektru **221a**.

obrázek 5.11.7.3

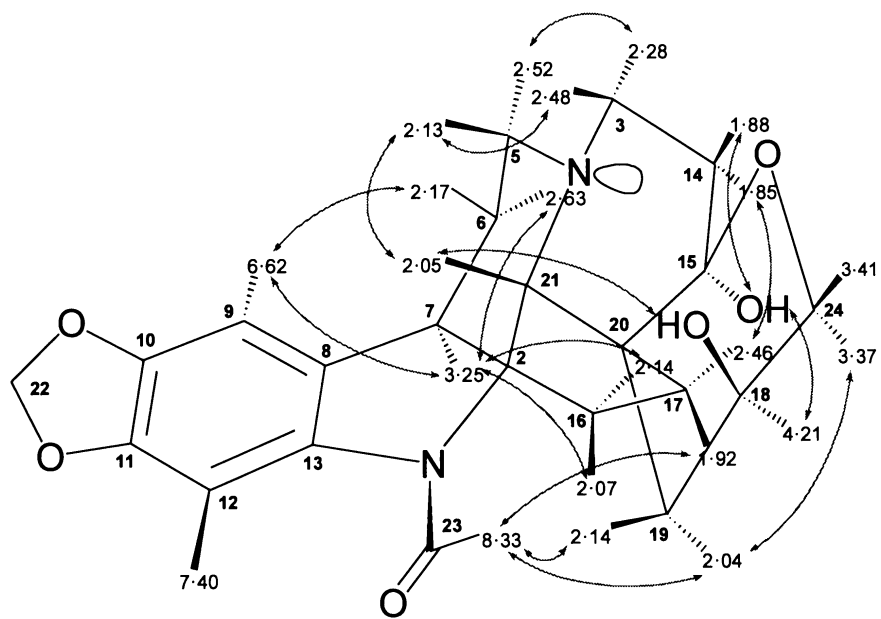


Kompletní přiřazení signálů ¹H- a ¹³C-NMR signálů látek **221a** a **221b** a interakce pozorované ve 2D-NMR spektrech jsou shrnuty v tabulkách 5.11.7.1–5.11.7.4. Vybrané prostorové interakce pozorované v NOESY spektrech jsou na obrázcích 5.11.7.4 a 5.11.7.5.

obrázek 5.7.11.4 Významné NOE interakce pozorované mezi vodíky hemiketalu **221a**.



obrázek 5.7.11.5 Významné NOE interakce pozorované mezi vodíky hemiketalu **221b**.



Tabulka 5.11.7.1: HSQC a COSY NMR data (500 MHz, CDCl₃) hemiketalu **221a**.

Uhlík	HSQC (δC k δH)						COSY korelace
	δC (ppm)	typ C	δH (ppm)	Multiplicita	Integrace	J (Hz)	
C-2	80.6	q	-	-	-	-	
C-3	51.3	-CH ₂	α 2.29	m	1H	-	H-3 β , H-5 α
			β 2.55	m	1H	-	H-14 β , H-5 β
C-5	50.4	-CH ₂	α 2.53	m	1H	-	H-5 β , H-3 α
			β 2.19	m	1H	-	
C-6	29.2	-CH ₂	α 2.74	ddd	1H	8.1, 13.0, 13.5	H-7 α
			β 2.18	m	1H	-	H-5 α , H-6 α
C-7	43.3	-CH	α 3.33	m	1H	-	H-6 β , H-9
C-8	127.5	q	-	-	-	-	
C-9	103.2	-CH _{Ar}	6.66	s	1H	-	H-12, H-7 α
C-10	145.2	q	-	-	-	-	
C-11	146.6	q	-	-	-	-	
C-12	101.3	-CH _{Ar}	7.51	s	1H	-	H-9
C-13	134.5	q	-	-	-	-	
C-14	32.4	-CH ₂	α 1.87	m	1H	-	H-14 β
			β 1.93	m	1H	-	H-3 β , H-14 α
C-15	104.8	q	-	-	-	-	
C-16	23.2	-CH ₂	a 2.05	m	1H	-	
			b 2.15	m	1H	-	H-16a
C-17	31.7	-CH ₂	a 2.52	m	1H	-	H-16a
			b 1.91	m	1H	-	H-17a
C-18	77.3	-CH	β 4.10	m	1H	-	H-19 α , H-19 β
C-19	38.3	-CH ₂	α 2.17	m	1H	-	H-18 β
			β 2.38	dd	1H	7.5, 12.6	H-18 β
C-20	56.4	q	-	-	-	-	
C-21	71.2	-CH	β 2.09	s	1H	-	
C-22	101.4	-CH ₂	5.99	d	1H	1.0	
			5.97	d	1H	1.0	
C-23	159.5	-CHO	8.43	s	1H	-	H-12
C-24	62.9	-CH ₂	α 3.51	dd	1H	2.3, 11.2	H-24 β
			β 3.79	dd	1H	2.2, 11.2	H-24 α

Tabulka 5.7.11.2: HMBC a NOESY NMR korelace (500 MHz, CDCl₃) hemiketalu **221a**.

Uhlík	δC (ppm)	δH (ppm)	HMBC korelace		NOESY korelace
			$\delta C \rightarrow \delta H$	$\delta H \rightarrow \delta C$	
C-2	80.6	-	H-5, H-6, H-7, H-16, H-21	-	
C-3	51.3	α 2.29 β 2.55	-	- C-21	H-5 α
C-5	50.4	α 2.53 β 2.19	H-7, H-21	C-7, C-21	H-3 α H-21 β
C-6	29.2	α 2.74 β 2.18	H-5, H-21	C-2, C-7, C-16	H-7 α , H-16b H-21 β
C-7	43.3	α 3.33	H-5, H-6, H-21	C-2, C-5, C-6, C-21	H-6 α , H-9, H-16a,b
C-8	127.5	-	H-5, H-6, H-7, H-12	-	
C-9	103.2	6.66	H-12	C-10, C-11, C-12, C-13	H-6 β , H-7 α
C-10	145.2	-	H-9, H-12, H-22	-	
C-11	146.6	-	H-9, H-12, H-22	-	
C-12	101.3	7.51	H-9	C-9, C-10, C-11, C-13	
C-13	134.5	-	H-9, H-12, H-23		
C-14	32.4	α 1.87 β 1.93	-	C-20, C-21 C-20, C-21	H-17b
C-15	104.75	-	H-14, H-19	-	
C-16	23.2	a 2.05 b 2.15	H-7	C-2, C-20, C-21 C-2, C-20, C-21	H-7 α
C-17	31.7	a 1.91 b 2.52	H-6, H-16, H-21	C-19, C-20, C-21 C-2, C-20, C-21	H-14 α
C-18	77.3	β 4.10	H-19, H-24	C-24	H-19 β , H-21 β , H-24 β
C-19	38.3	α 2.17 β 2.38	H-14, H-16, H-17, H-24	C-18, C-20, C-21 C-20, C-21	H-24 α
C-20	56.4	-	H-14, H-16, H-17, H-19	-	
C-21	71.2	β 2.09	H-5, H-7, H-16, H-19	C-2, C-5, C-16	H-18 β , H-19 β
C-22	101.4	5.99 5.97	-	C-10, C-11 C-10, C-11	
C-23	159.5	8.43	-	C-13	H-19 α,β , H-17a
C-24	62.9	α 3.51 β 3.79	H-18, H-19	C-18, C-19	H-19 α

Tabulka 5.11.7.3: HSQC a COSY NMR data (500 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) hemiketalu **221b**.

Uhlík	HSQC (δ C k δ H)						COSY korelace
	δ C (ppm)	typ C	δ H (ppm)	Multiplicita	Integrace	<i>J</i> (Hz)	
C-2	80.0	q	-	-	-	-	
C-3	51.0	-CH ₂	α 2.28	m	1H	-	H-3 β , H-5 α
			β 2.48	m	1H	-	H-5 β , H-14 β
C-5	49.9	-CH ₂	α 2.52	m	1H	-	H-5 β
			β 2.13	m	1H	-	H-6 α
C-6	29.1	-CH ₂	α 2.63	ddd	1H	7.4, 13.7, 13.8	H-5 β , H-6 β
			β 2.17	m	1H	-	H-5 β , H-6 α
C-7	42.8	-CH	α 3.25	bs	1H	-	
C-8	127.2	q	-	-	-	-	
C-9	102.9	-CH _{Ar}	6.62	s	1H	-	H-7 α
C-10	144.5	q	-	-	-	-	
C-11	145.9	q	-	-	-	-	
C-12	100.6	-CH _{Ar}	7.40	s	1H	-	
C-13	134.3	q	-	-	-	-	
C-14	32.4	-CH ₂	α 1.85	m	1H	-	H-3 α , H-14 β
			β 1.88	m	1H	-	H-3 β , H-14 α
C-15	104.8	q	α 5.04 (OH)	bs	1H	-	
C-16	22.8	-CH ₂	a 2.07	m	1H	-	H-16b
			b 2.14	m	1H	-	
C-17	32.7	-CH ₂	a 1.92	m	1H	-	H-16a
			b 2.46	m	1H	-	H-17a
C-18	75.8	-CH	α 4.21	m	1H	4.4, 5.0	H-19 α,β , H-24 α
C-19	42.1	-CH ₂	α 2.04	m	1H	-	
			β 2.14	m	1H	-	
C-20	54.4	q	-	-	-	-	
C-21	73.0	-CH	β 2.05	s	1H	-	
C-22	100.9	-CH ₂	5.93	d	1H	1.2	
			5.91	d	1H	1.2	
C-23	158.6	-CHO	8.33	s	1H	-	
C-24	64.5	-CH ₂	α 3.37	m	1H	-	H-18 β
			β 3.41	m	1H	-	

Tabulka 5.7.11.4: HMBC a NOESY NMR korelace (500 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) hemiketalu **221b**.

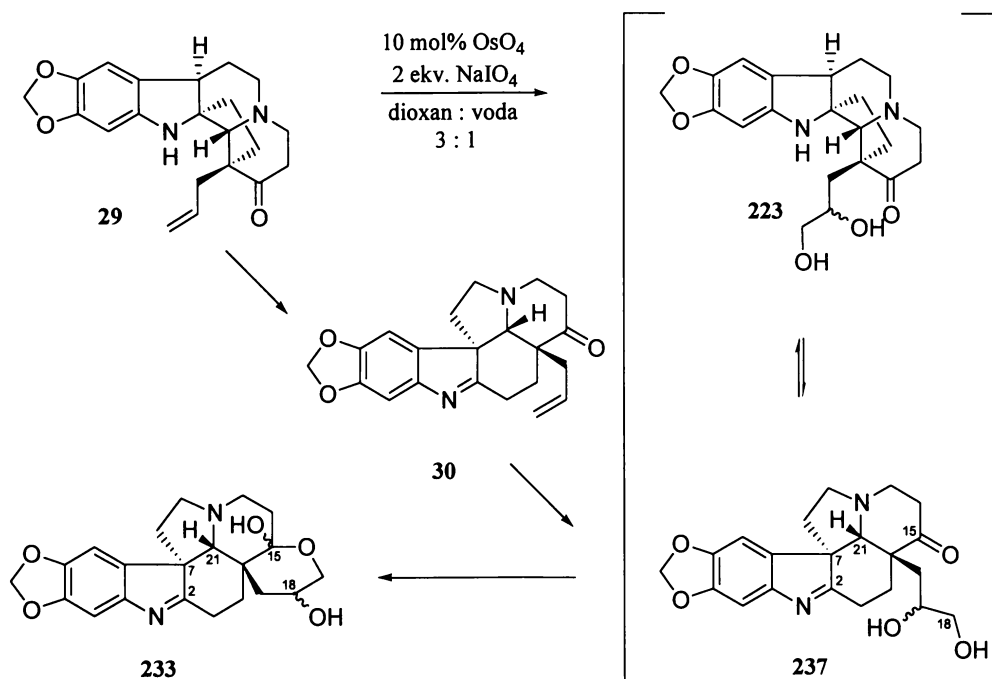
Uhlík	δC (ppm)	δH (ppm)	HMBC korelace		NOESY korelace
			$\delta C \rightarrow \delta H$	$\delta H \rightarrow \delta C$	
C-2	80.0	-	H-6, H-7, H-16, H-21	-	
C-3	51.0	α 2.28	H-14	-	H-5 α
		β 2.48		C-21	H-5 β
C-5	49.9	α 2.52	H-7, H-21	C-3, C-7, C-21	H-3 α
		β 2.13		C-21	H-3 β , H-21 β
C-6	29.1	α 2.63	H-5, H-21	C-2, C-7	H-7 α
		β 2.17		C-5, C-8	
C-7	42.8	α 3.25	H-5, H-6	C-2, C-5	H-6 α , H-9, H-16,
C-8	127.2	-	H-6, H-7, H-12	-	
C-9	102.9	6.62	H-12	C-7, C-10, C-11, C-12, C-13	H-6 β , H-7 α
C-10	144.5	-	H-9, H-12, H-22	-	
C-11	145.9	-	H-9, H-12, H-22	-	
C-12	100.6	7.40	H-9	C-8, C-9, C-10, C-11, C-13	
C-13	134.3	-	H-9, H-12, H-23		
C-14	32.4	α 1.85	-	C-15, C-20	H-3 β , OH-15 α
		β 1.88		C-15, C-20	
C-15	104.8	(OH) α 5.04	H-14, OH-15, H-17	C-15, C-20	H-14 β , H-18 α
C-16	22.8	a 2.07	-	C-5, C-7, C-17, C-21	H-7 α
		b 2.14		C-7, C-20, C-21	H-7 α
C-17	32.7	a 1.92	H-16, H-21	C-15, C-18	H-23
		b 2.46		C-7, C-15, C-20, C-21	H-14 α
C-18	75.8	α 4.21	H-19, H-24	-	H-15 α , H-19, H-24
		(OH) β 3.56			H-21 β
C-19	42.1	α 2.04	H-14, H-16, H-21, H-24	C-15, C-18, C-20, C-24	H-23, H-24 α
		β 2.14		C-18, C-21, C-24	H-23
C-20	54.4	-	H-14, OH-15, H-19	-	
C-21	73.0	β 2.05	H-7, H-17, H-19	C-15	H-5 β , H-18 β (OH)
C-22	100.9	5.93	-	C-10, C-11	
		5.91		C-10, C-11	
C-23	158.6	8.33	-	C-13	H-19 α,β , H-17a
C-24	64.5	α 3.37	H-19	C-18, C-19	H-19 α
		β 3.41		-	

5.12 Oxidativní přesmyk vallesamidinu 29 na indolenin 30

Jak již bylo zmíněno dříve, vallesamidin **29** neočekávaně poskytl produkt oxidativního přesmyku **30** za podmínek nosylace v 96% výtěžku (kap. 5.10). Za podmínek asymetrické dihydroxylace (kap. 5.11.5) nedocházelo k dihydroxylaci allylu, ale látka **29** poskytovala opět indolenin **30**. V případě, kdy byl *N*(1) dusík ve **29** formylován, látka **219** zůstávala netečná působení přebytku AD-mixu- α (schéma 5.11.5.3). Za podmínek Lemieuxovy-Johnsonovy reakce látka **29** poskytl hemiacetal **233** ve 13% výtěžku (obr. 5.11.4.2).

Předpokládáme, že látka **233** vzniká z látky **29** oxidativním přesmykem. Pravděpodobně dochází k dihydroxylaci allylu ve **29** a jeho následné intramolekulární interakci s 15-karbonylem za vzniku hemiacetalového kruhu (schéma 5.12.1). Zda dochází k dihydroxylaci ve stádiu sekoschizozyganu **223** nebo je intermediátem hemiacetalu **233** diol **237** nám není známo.

schéma 5.12.1



V případě oxidativního přesmyku **29**→**30** v přítomnosti 2.5 ekvivalentů *o*-nitrobenzensulfonylchloridu a 3 ekvivalentů diisopropylethylaminu předpokládáme vznik sulfonamidu **238**. Elektronově bohatý *o*-nitrobenzensulfonamidový substituent v **238** bude mít

snahu se odštěpit za vzniku iminu **239**. K tomu může podle nás docházet dvěma způsoby (schéma 5.12.2 a 5.12.3.)

schéma 5.12.2 Návrh mechanismu oxidativního přesmyku **29** → **30** za nosylace: varianta A.

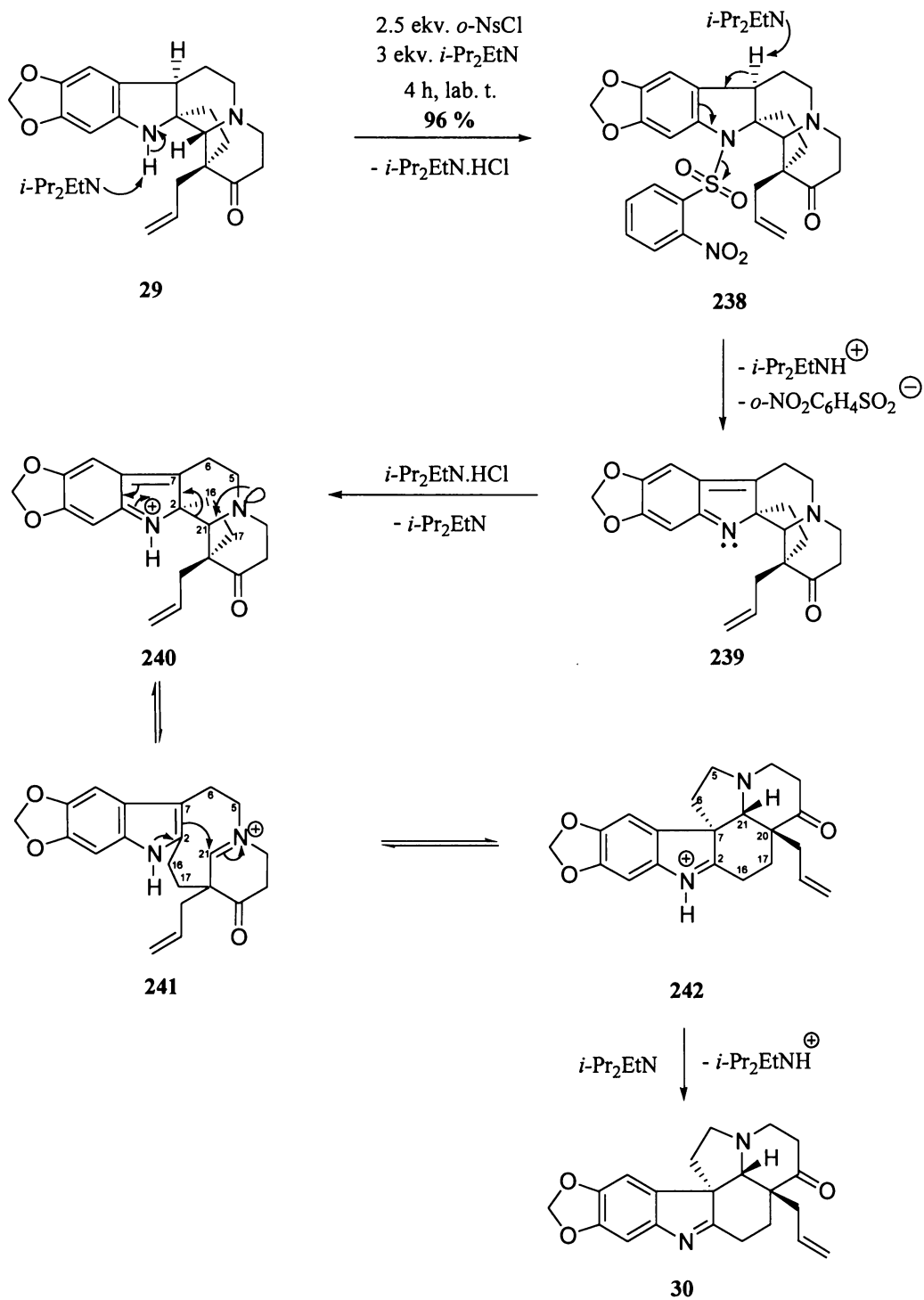
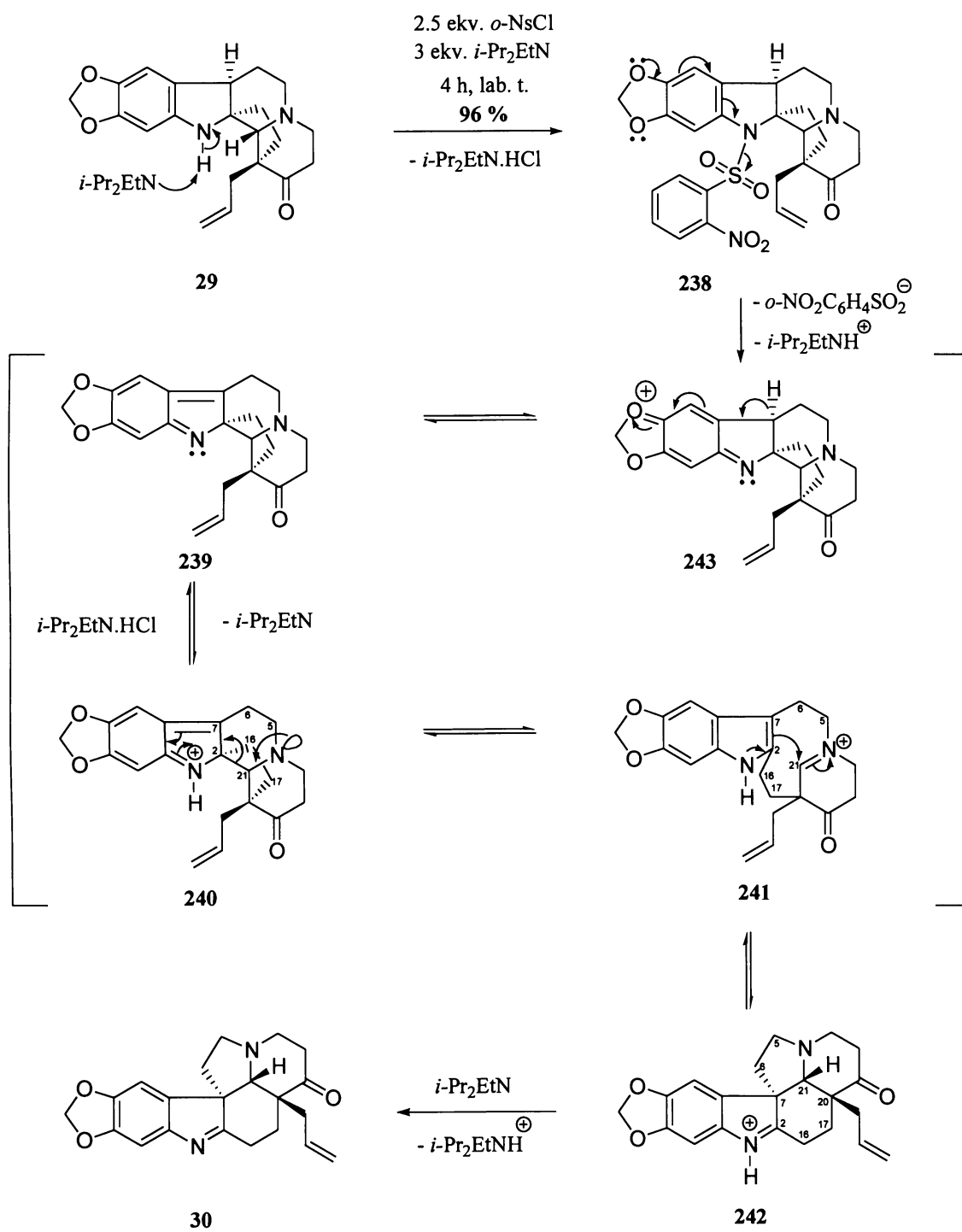


schéma 5.12.3 Návrh mechanismu oxidativního přesmyku 29 → 30 za nosylace: varianta B.



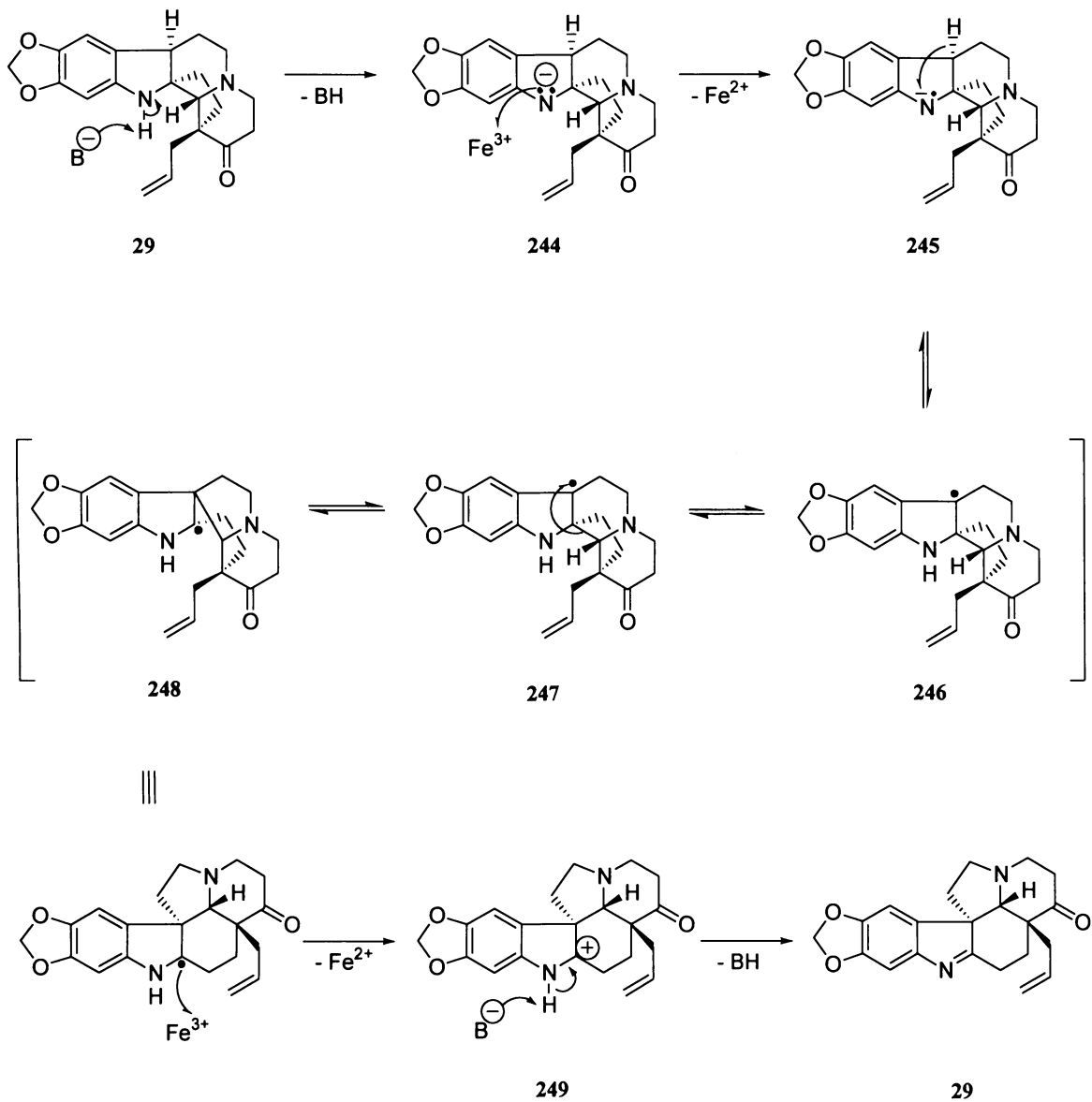
V prvním případě uvažujeme vznik iminu **239** atakem báze v poloze 7 a odtržením H(7) vodíku (schéma 5.12.2). Ve druhé navržené variantě se do reakce zapojuje volný elektronový pár kyslíku dioxolanového substituentu na aromatickém jádře za vzniku chinoidního intermediátu **243** (schéma 5.12.3). Imin **239** je pak v obou případech protonován za vzniku iminia **240**, které je v rovnováze s **241** a **242**. Látky tohoto strukturního typu jsou významnými intermediáty biosyntézy sekoschizozyanových a schizozyanových alkaloidů (viz. kap. 3.1). Deprotonací **242** by pak mohl vznikat indolenin **30**. Z obou navržených variant se přikláníme spíše k variantě znázorněné ve schématu 5.1.2.3.

Průběh oxidativního přesmyku **29**→**30** za podmínek asymetrické dihydroxylace působením AD-mixu- α není jednoznačný. Komerční dihydroxylační činidlo AD-mix- α se skládá ze 70 % hexakynoželézitanu draselného, 29.4 % uhličitanu draselného, katalytického množství $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0.05 %) a katalytického množství (0.5 %) tetrahydroisochinolinového chirálního ligandu $(DHQ)_2PHAL$.¹⁵² Jako oxidační činidlo může působit jak hexakynoželézitan draselný, tak osmičelan draselný. Jsou známy i případy oxidací hexakynoželézitanem, kterých se v katalytickém množství účastní oxid osmičelý,¹⁵⁹ proto není vyloučeno, že se oxidativního přesmyku účastní obě oxidační činidla. Pokud bychom však uvažovali pouze působení hexakynoželézitanu v bázičím prostředí potaše (tyto 2 komponenty tvoří 99.4 % složení AD-mix- α), mohla by reakce probíhat podle schématu 5.12.4.

Báze by nejdříve způsobila deprotonaci N(1) dusíku vallesamidinu **29** za vzniku intermediátu **244**, který by atakován hexakynoželézitanem poskytl radikál **245**. Posun vodíku H(7) z C(7) na N(1) by poskytl radikál **246**. Radikály typu **246** byly pozorovány jako intermediáty recentní syntézy vallesamidinu.¹⁶⁰ Přesmykem vazby C(2)-C(21) na C(7)-C(21) by docházelo ke vzniku radikálu **248** přes stádium intermediátu **247**. Působením hexakynoželézitanu na **248** by vznikal kation **249**, jenž by působením báze poskytl indolenin **30**. Aby mohl být vyloučen vliv přítomnosti katalytického množství osmičelanu draselného na mechanismus oxidativního přesmyku **29**→**30** a mohla být potvrzena reakční sekvence znázorněná ve schématu 5.12.4, bylo by nutné opakovat reakci pouze v přítomnosti uhličitanu draselného a hexakynoželézitanu draselného.

Jak v případě nosylace, tak v případě působení AD-mixu- α , se jedná o dosud první pozorovaný příklad oxidativního přesmyku sekoschizozyanového skeletu na aspidospermanový, který je inverzní procesu poskytujícímu eburnany z aspidospermanů.^{34, 46} Navíc přesmyk probíhá takřka kvantitativně bez přítomnosti vedlejších produktů oxidace.

schéma 5.12.4 Návrh mechanismu oxidativního přesmyku přesmyku **29** → **30** působením AD-mixu- α .



Kapitola 6

Závěry a návrhy řešení

V rámci dizertační práce byla optimalizována syntéza klíčového dienonu **24**, který zavádí do molekuly aspidospermanových prekurzorů schizozyanových alkaloidů funkcionalizaci v poloze 15 a 18. Podařilo se připravit gramové množství 18-methylen-15-oxovinkadiforminu (**17**) a z něj pak reduktivním přesmykem 15-substituované 2,2,3-trialkylindoliny **25** a **201**. Ukázalo se, že substituce karbonylem v poloze 15 aspidospermanového skeletu není na překážku reduktivnímu přesmyku podle LeMena. Sekoschizozyan **25** byl oxidativně cyklizován na novou látku se schizozyanovým skeletem - 15-oxostrempeliopin (**19**). Ten byl ve vysokém výtěžku redukován na 15 α -hydroxystrempeliopin (**206**). Dehydratace **206** na 14,15-didehydrostrempeliopin (**26**) se očekávaně nezdařila vzhledem k nevýhodné orientaci hydroxylové skupiny v poloze 15 pro eliminační reakci.

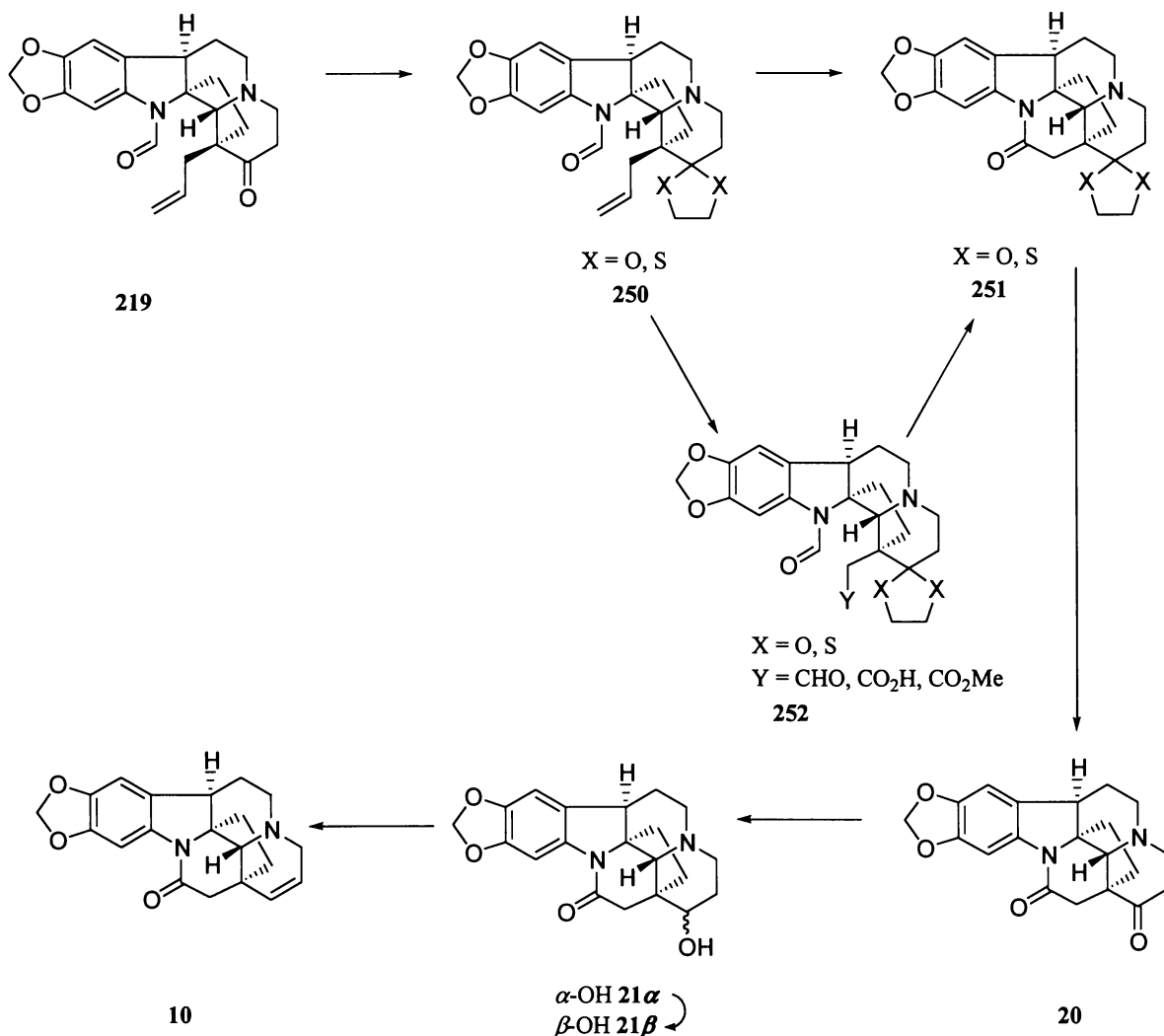
Byl připraven nový azepinoindol **27** substituovaný na aromatickém jádře v poloze 10 a 11 dioxolanovou funkcí. Ta je charakteristická pro schizozygin (**10**). Azepinoindol **27** s dienonem **24** poskytují vysoce funkcionalizovaný vinkadiformin **31** ve vysokém 86% výtěžku. Substituce dioxolanovou funkcí na aromatickém jádře má výrazně pozitivní vliv na stabilizaci sekodinového intermediátu **33**, a tedy i na výtěžek vinkadiforminu **31**. Reduktivní přesmyk 2,3,3-trialkylindoleninu **30** získaného z **31** vedl ke vzniku 2,2,3-trialkylindolinu **29** ve vysokém výtěžku 66 %.

Ozonolýzou ani jinou metodou oxidativního štěpení olefinů se z pokročilého intermediátu **219** nepodařilo připravit 15-oxo-14,15-dihydroschizozygin (**20**) a z něj pak schizozygin (**10**). Docházelo k destrukci skeletu výchozí látky **219** nebo k intramolekulární cyklizaci diolového intermediátu **223** s C(15) karbonylem za vzniku hemiacetalu **221**, což znemožňovalo jeho následné oxidativní štěpení. Jako potencionální řešení navrhuje: (schéma 6.1.)

- Ochránění C(15) karbonylu ve formě ketalu nebo thioketalu **250**. Tak by nemělo nedocházet k intramolekulární cyklizaci na hemiacetal **223**.
- Oxidativní štěpení allylu v blokovaném intermediátu **250** ozonolýzou nebo jinou metodou oxidativního štěpení (viz kap. 5.11) na schizozyanový prekurzor **251** nebo reaktivní karbonylový intermediát **252**, který by měl snadno cyklizovat za vzniku **251**.

- Odchráněním C(15) karbonylu připravit oxoschizozygin **20**, který by měl redukcí hladce poskytnout α -schizozygol (**21 α**).
- Inverze konfigurace na β -schizozygol (**21 β**) Mitsunobuovou reakcí a následná dehydratace by poskytla schizozygin (**10**).

schéma 6.1



Byl pozorován bezprecedentní oxidativní přesmyk **29**→**30** reverzní biomimetickému reduktivnímu přesmyku. Dochází k němu za dihydroxylačních podmínek (působením AD-mix- α nebo kat. $OsO_4/NaIO_4$) nebo působením *o*-nitrobenzensulfonylchloridu v přítomnosti diisopylethylaminu (viz. kap. 5.12).

Kapitola 7

Literatura

1. Hesse, M. *Alkaloide, Fluch oder Segen der Natur?*; Verlag Helvetica Chimica Acta, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
2. Kroemeke, F. F. L. *Sertürner, der Entdecker des Morphiums*; Gustav Fischer, Jena, Germany, **1925**, 61.
3. Plat, M. *Ann Pharm Fr.* **1962**, 20, 215.
4. Scott, A. I. *Nature* **1960**, 186, 556.
5. Hegnauer R. *Chemical Plant Taxonomy*, Academic Press, New York, **1963**, 390.
6. Hesse, M. *Alkaloidchemie*; Thieme: Stuttgart, **1978**; Vol. B9.
7. Hegnauer R. *Chemical Plant Taxonomy*, Academic Press, New York, **1963**, 400.
8. Pelletier S. W. *Chemistry of the Alkaloids*, Van Nostrand Reinhold Company, New York, **1970**, 213.
9. Toyota, M.; Ihara, M. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 327.
10. Saxton, J. E. *Indoles, Part 4: The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Wiley: Chichester, **1983**.
11. Herbert, R. B. In *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; supplement to Vol. 25, part 4, of *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Saxton J. E., Ed.; Wiley: Chichester, **1994**; Chapter 1.
12. a) Battersby, A. R.; Burnett, A. R.; Parsons, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1187.
b) Battersby, A. R.; Burnett, A. R.; Parsons, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1193.
13. Stöckigt, J.; Zenk, M. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 646.
14. Buckingham, J. in *Dictionary of Natural Products*, CD-ROM, ed.: Chapman & Hall/CRC, CRC press, England, **2002**.
15. Hájíček, J.; habilitační práce: *Schizozyganové alkaloidy*, Praha, **2004**.
16. Hájíček, J.; Trojánek, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2927.

17. Hájíček, J.; Trojánek, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51*, 1731.
18. Hájíček, J.; Trojánek, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 2448.
19. Kuehne, M. E.; Bornmann, W. G.; Earley, W.G; Marko, I. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2913.
20. a) Robinson, R. *The Structural Relations of Natural Products*, Clarendon Press, Oxford, **1955**.
b) Thomas, R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 224.
21. Winterstein, E.; Trier, G. *Die Alkaloide*, Borntraeger, Berlin **1910**, 307.
22. a) Barger, G.; Scholz, C. *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1343.
b) Hahn, G.; Werner, H *Annalen* **1935**, *520*, 123.
23. a) Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6338.
b) Leete, E. *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 692.
c) Kutney, J. P.; Cretney, W. J.; Hadfield, J. R.; Hall, E. S.; Nelson, V. R.; Wigfield, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3566.
24. Woodward, R. B. *Nature* **1948**, *162*,155.
25. Robinson, R. *Nature* **1948**, *162*, 524.
26. a) Wenkert, E.; Bringi, N. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1494.
b) Wenkert, E. *Experientia*, **1959**, *15*, 165.
27. a) Canonica, L.; Pelizzoni, F., Manito, P.; Jommi, G. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *24*, 7.
b) Inoue, T.; Tanahashi, T.; Inouye, H.; Kuwajima, H.; Takaishi, K. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2971.
28. Wenkert, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 98.
29. Thomas, R. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 544.
30. Büchi, G.; Mannig, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *26*, 5.
31. Birch, A. J.; Smith, E. *Aust. J. Chem.* **1955**, *9*, 234.
32. Sheth, K., Ramstad, E., Wolinsky, J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 394.
33. a) Edwards, P. N.; Leete, E. *Chem.Ind.(London)* **1961**, 1666.
b) Robinson, R. *Pure Appl. Chem.*, **1963**, *6*, 601.
34. a) Goegel, H.; Arigoni, D *Chemm. Commun.* **1965**, 538.
b) Battersby, A. R. *Pure Appl. Chem.*, **1967**, *14*, 117.
c) Scott, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 151.
35. Battersby, A. R.; Brown, R.T.; Kapil, R. S., Plunkett, A. O.; Taylor, J. B. *Chem.*

- Commun.*, 1966, 46.
36. Chou, W-M.; Kutchan, T. M. *The Plant Journal* 1998, 15, 289.
37. a) Kutney, J. P.; Beck, J. F.; Nelson, V.R.; Stuart, K. L.; Bose, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2174.
- b) Inouye, H.; Ueda, S.; Takeda, Y. *Tetrahedron Lett.* 1969, 407.
- c) Battersby, A. R.; Hall, E. S. *Chem. Commun.*, 1970, 194.
- d) Schlatter, Ch.; Waldner, E. E.; Schmid, H.; Maier, W; Groger, D. *Helv. Chim. Acta* 1969, 52, 776.
38. Wiley, R. A.; Faraj, B.A.; Jantz, A. *J. Med. Chem.* 1972, 15, 374.
- Morishima, I.; Yoshikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 2950.
39. Weinstein, B., Li-Ching, Ch. L.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1657.
40. Stork, G.; Brizzolara, A; Landesman, H; Szmuszkovicz, J; Terrel, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 207.
41. McAlduff, E. J.; Caramella, P; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 105.
42. Oberhammer, H., Bauer, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 10.
43. Scott, A. I.; Wei, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8266.
44. a) Kutney, J.P.; Beck, J. F.; Nelson, V. R.; Sood, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 255.
- b) Kutney, J.P.; Beck, J. F.; Ehret, C.; Poulton, G.; Sood, R. S.; Westcott, N. D. *Bioorg. Chem.* 1971, 1, 194.
45. Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 908.
46. a) Hinshaw, Jr., W.B.; Lévy, J.; LeMen, J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 995.
- b) Maupérin, P.; Lévy, J.; LeMen, J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 999.
- c) Lévy, J.; Maupérin, P.; de Maidreville, M. D.; LeMen, J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 1003.
- d) Hoizey, M.-J.; Olivier, L.; Lévy, J.; LeMen, J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 1011.
47. a) Cardoso, L.C.; Silva, D.H. S. ; Tomazela, D. M.; Verli, H. *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1017.
- b) Kitajima, M.; Yokoya, M.; Takayama, H.; Aimi, N. *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 1376.
48. a) Janot, M.-M.; Goutarel, R. C. *R. Acad. Sci.* 1944, 218, 852.
- b) Janot, M.-M.; Goutarel, R. C.; Le Hir, A.; Tsatsas, G.; Prelog, V. *Helv. Chim.*

- Acta* **1955**, *38*, 1073.
- c) Janot, M.-M. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 13.
49. a) Rapoport, H.; Windgasson, R. J., Jr.; Hughes, N. A.; Onak, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4404.
50. Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300.
51. Erdelmeier, C. A.; Regenass, U.; Rali, T.; Sticher, O. *Planta Med.* **1992**, *58*, 43.
52. Atta-ur-Rahman, Z. K.; Basha, A. *Biosynthesis of Indole Alkaloids*, Clarendon Press: Oxford, **1983**.
53. Manske, R. H. F. *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1965**; *Vol. 8*, 693.
54. a) Muller, J.M.; Schittler, E.; Bien, H.J. *Experientia* **1952**, *8*, 338.
b) Woodward, R.B.; Bader, F.F.; Bickel, H.; Frey, A.J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023.
55. Beisler, J. A. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3360.
56. Wenkert, E.; Chang, C.-J.; Chawla, H. P. S.; Cochran, D. W.; Hagaman, E. W.; King, J. C. and Orito, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3645-3655.
57. Koskinen A.; Lounasmaa, M. *Planta Med.* **1982**, *45*, 248.
58. Votický, Z.; Jahodář, L.; Cava, M. P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 1403.
59. Sakai, S.; Takayama, H. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *94*, 2139.
60. a) Stoll, A.; Hoffmann A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 820.
b) Kingston, D. G. I.; Ekundago, D. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 509.
61. Hutchinson, C. R. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1047.
62. Woodward, R. B.; Doering, W. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**; *66*, 849.
63. Haider, N.; Sotelo, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1479.
64. a) Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1277.
b) Kansal, V. K.; Potier, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2389.
65. Alvaréz, M.; Joule, J. A. *Alkaloids Chem. Biol.* **2001**, *57*, 235.
66. Saxton, J. E. *Alkaloids* **1968**, *10*, 501.
67. Leete, E. *Annual Review of Plant Physiology* **1967**, *18*, 179.
68. Stauffacher, D. *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 2006.
69. Qureshi, A. A.; Scott, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 945.

70. Battersby, A. R.; Bhatnagar, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 193.
71. Mroue, M. A.; Ghuman, M. A.; Alam, M. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 217.
72. a) Kutney, J. P.; Ehret, C.; Nelson, V.R.; Wigfield, D.C *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5929.
b) Qureshi, A. A.; Scott, A. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 948.
73. a) Kuehne, M. E.; Matsko, T. H.; Bohnert, J.C.; Motyka, L.; Oliver-Smith, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002.
b) Kuehne, M. E. Okuniewicz, F. J.; Kirkemo, C. L., Bohnert, J. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1335.
74. Raucher, S.; Macdonald, J. E.; Lawrence, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2419.
75. Wilson, R. M.; Farr, R. A.; Burlett, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3293.
76. Kutney, J. P.; Karton, Y.; Kawamura, N.; Wort, B. R. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1269.
77. a) Saxton, J. E. *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1998**; *Vol. 50*.
b) Saxton, J. E. *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1998**; *Vol. 51*.
78. Mukherjee, S. R.; Maiti, A.; Dey, P. K. *Nature* **1957**, *180*, 916.
79. LeMen, J.; Taylor, W. I. *Experientia* **1965**, *21*, 508.
80. Taylor, W. I.; Farnsworth, N. R. *The Catharanthus Alkaloids*, Dekker, M.; Academic Press: New York, **1975**.
81. Taylor, W. I. *Alkaloids* **1968**, *11*, 125.
82. a) Schlitter, E.; Furlenmiere, R. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 2017.
b) Trojánek, J.; Štrouf, O.; Holubek, J.; Čekan Z. *Tetrahedron Letters* **1961**, 702.
83. Wenkert, E.; Halls, T. D. J.; Kwart, L. D.; Magnusson, G.; Showalter, H. D. H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4017.
84. Waiser, A.; Djerassi, C. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *45*, 391.
85. Kan-Fan, C.; Das, B. C.; Husson, H.-P.; Potier, P. *Bull. Chim. Soc. France* **1974**, 2839.
86. Brown, S.H.; Djerassi, C., Simpson, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2445.
87. Saxton, J. E. *Indoles, Part Four, The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E., Ed.; John Wiley: New York, **1984**; *IX*, 439.
88. Renner U. ; Kernweisz P. *Experientia* **1963**, *19*, 244.

89. Omino, E.A.; Kokwaro, J.O. *J. Ethnopharmacology* **1993**, *40*, 167.
90. Kariba, R. M.; Siboe, G. M., Dossaji, S. F. *J. Ethnopharmacology* **2001**, *74*, 41.
91. a) Renner, U.; Kernweisz, P. *Experientia* **1963**, *19*, 244.
b) Renner, U. *Lloydia* **1964**, *27*, 406.
c) Renner, U.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 308.
92. Wenkert, E; Wickberg, B *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1580.
93. Kariba, R.M.; Houghton, P.J.; Yenesew, A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 566.
94. a) Laguna, A. *Isolation and Identification of Indole Alkaloids from Strepeliopsis Strepelioides* (K.Schum), PhD. Thesis, UOCHB, Prague, **1980**.
b) Laguna, A.; Novotný, L.; Dolejš, L.; Buděšínský, M. *Planta Med.* **1984**, *50*, 285.
95. Atta-ur-Rahman, Z. K. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1926.
96. Karrer, P. *Geschichte der Curareforschung*. In Curare - Symposiumsbericht der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften vom 24./25. Juni **1966** in Zürich. Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, p. 391.
97. Robert, G. M. T.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 694.
98. Angenot, L.; Bisset, N. G.; *J. Pharm. Belg.* **1971**, *26*, 585.
99. a) Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882.
b) Svoboda, G. H.; Neuss, N.; Gorman, M. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **1959**, *48*, 659.
100. a) Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.). *The Alkaloids*; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic Press Inc.: San Diego, **1990**; *Vol. 37*, 133.
b) Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.). *The Alkaloids*; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic Press Inc.: San Diego, **1990**; *Vol. 37*, 77.
101. Gribble, G. W.; Berthel, S. J. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1993**, *12*, 365.
102. Lounasmaa, M; Nemes, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 223.
103. Kuehne, M. E.; Roland, D. M.; Hafter, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3705.
104. Kuehne, M. E.; Matsko, T. H.; Bohnert, J. C.; Kirkemo, C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1063.
105. Oppolzer, W.; Hauth, P.; Pfäffli, P.; Wegner, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1801.
106. Kuehne, M. E.; Huebner, J. A.; Matsko, T. H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2477.
107. Webb, R. F.; Duke, A. J.; Parsons, J. A. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4092.
108. Zsardon, B.; Otta, K. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1971**, *69*, 87.

109. Hájíček, J.; Trojánek, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1823.
110. Pappo, R.; Alen, D. S., Jr.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
111. Hájíček, J.; Trojánek, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *23*, 365.
112. a) Kuehne, M.E.; Earley, W. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3707.
b) Kuehne, M.E.; Earley, W. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3715.
113. Kuehne, M. E.; Kirkemo, C. L.; Matsko, T. H.; Bohnert, J. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3259.
114. Kuehne, M. E.; Bohnert, J.C.; Bornmann, W. G.; Kirkemo, C. L.; Kuehne, S. E.; Seaton, P. J.; Sebovitz, T. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 919.
115. a) Speziale, A. J.; Smith, L. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4361.
b) Wyman, D. P.; Kaufman, P. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1956, 2706.
116. Julia, M.; Begot, J.; Siffert, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1424.
117. Arnold, Z.; Šorm, F. *Chem. Listy* **1957**, *51*, 1082.
118. Arnold, Z.; Žemlička, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2378, 2385.
119. Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
120. Taniguchi, Y.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3229.
121. Hájíček, J.; Taimr, J.; Budešínský, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 505.
122. Hubbs, J. L.; Heathcock, C. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1315.
123. a) Dickman, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1528.
b) Heathcock, C. H.; Norman, M. H.; Dickman, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 798.
124. Magomedov, N. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2509.
125. a) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13523.
b) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628.
126. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
127. Iwama, T.; Birman, V. B.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673.
128. Crabtree, S. R.; Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 256.
129. Hájíček, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 1681.
130. Černý, J. V.; Černý, M.; Paleček, M.; Procházka, M. *Organická syntéza – Organikum*, s. 507, Academia: Praha **1971**.

131. Kučera, J.; Arnold, Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, *32*, 3792.
132. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
133. Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Syntheses, Coll. Vol. 10*, 696; *Vol. 77*, 141.
134. Sheehan, J. C.; Yang, D.-D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1154.
135. Pilarčík, T.; Havlíček, J.; Hájiček, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7909.
136. Sundberg, R.J. *The Chemistry Of Indoles*, Academic Press: New York **1970**.
137. Burton, H.; Duffield, J. A. *J. Chem. Soc.* **1949**, 78.
138. Worrall, D. E. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 1*, 413, *Vol. 9*, 66.
139. Sinhababu, A. K.; Borchardt, R.T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3347.
140. Adlerová, E.; Ernest, I.; Hněvsová, V.; Jílek, J. O.; Novák, L.; Pomykáček, J.; Rajšner, M.; Sova, J.; Vejdělek, Z. J., Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1960**, *25*, 784.
141. a) Weedon, A. C.; Zhang, B. *Synthesis* **1992**, 95.
b) Moon, B.; Han, S.; Yoon, Y.; Kwon, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1031.
142. Jackson, R. F. W.; Perez-Gonzales, M. *Organic Syntheses* **2005**, *81*, 77.
143. a) Fukuyama, T.; Chung-Kuang, J.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
b) Fukuyama, T.; Cheung, M.; Chung-Kuang, J.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831.
144. Arya, P.; Wei, Ch.-Q.; Barnes, M. L.; Daroszewska, M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 65.
145. Sching, T. K. M. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford **1991**; *Vol. 7*, 703.
146. Hudlický, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS Monograph 186; American Chemical Society: Washington DC, **1990**, 65.
147. Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824.
148. Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031.
149. Kitov, P. I.; Bundle, D. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2835.
150. Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.
151. a) Jiricek, J.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3534.
b) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283.

- c) Danieli, B.; Lesma, G.; Passarella, D.; Silvani, A.; *Current Org.Chem.* **2000**, *4*, 231.
- d) Itoh, T.; Yokoya, M.; Miyauchi, K.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301.
152. a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- b) Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
153. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
154. a) Rao, Y. K.; Nagarajan, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 107.
- b) Wilson, T. M.; Henke, B. R.; Momtahn, T. M.; Myers, P. L.; Sugg, E. E.; Unwalla, R. J.; Croom, D. K.; Dougherty, R. W.; Grizzle, M. K.; Johnson, M. F.; Queen, K. L.; Rimele, T. J.; Yingling, J. D.; James, M. K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3030.
155. Kanazawa, A. M.; Correa, A.; Denis, J.-N.; Luche, M.-J.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 255.
156. Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814.
157. He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
158. Corey, E. J.; Sarshar, S.; Azimioara, M. D.; Newbold, R.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7851.
159. Singh, N. P.; Singh, V. N.; Singh, H. S.; Singh, M. P. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 921.
160. a) Tanino, H.; Fukuishi, K.; Ushiyama, M., Okada, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2385.
- b) Tanino, H.; Fukuishi, K.; Ushiyama, M., Okada, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3273.

O autorovi



Tomáš Pilarčík se narodil 17. srpna 1974 v Českém Těšíně.

V letech 1988-1992 byl studentem 4-letého učebního oboru s maturitou "chemik - operátor" na SOU chemickém ve Valašském Meziříčí. Studium zakončil maturitou roku 1992.

V letech 1992-1993 byl zaměstnán jako provozní chemik v Moravských chemických závodech v Ostravě-Mariánských Horách.

V letech 1993-1996 byl studentem bakalářského cyklu studia v oboru "Chemická struktura nových materiálů" na Přírodovědecké fakultě Ostravské Univerzity v Ostravě. Studium absolvoval roku 1996 bakalářskou zkouškou a bakalářskou prací na téma "Čištění odpadních vod v potravinářském průmyslu".

V letech 1996-1999 byl studentem magisterského studia v oboru organické chemie na katedře organické a jaderné chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Studium zakončil roku 1999 státní zkouškou z organické, fyzikální a jaderné chemie. Obhájil diplomovou práci na téma "Totální syntéza 18-methylen-15-oxovinkadiforminu", vypracovanou pod vedením Doc. Ing. Josefa Hájíčka CSc. ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii v Praze.

Od roku 1999 je studentem doktorandského studia v oboru organické chemie na katedře organické a jaderné chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze pod vedením Doc. Ing. Josefa Hájíčka CSc. Vypracoval dizertační práci na téma "Syntetické přístupy ke schizozyginu".

Od roku 1999 je zaměstnancem Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze, který se roku 2005 stal součástí farmaceutické společnosti Zentiva. Pracuje zde jako vývojový chemik v oddělení vývoje syntéz II pod vedením Doc. Ing. Josefa Hájíčka CSc., kde se zabývá syntézou generik.

Publikace a prezentace

Prezentace:

Josef Hájíček, Tomáš Pilarčík

"Total Synthesis of 18-Methylene-15-oxovincadifformine"

Posterová prezentace; XXVI. konferencia organických chemikov,

1.-5. září 2002, Stará Lesná, Slovensko.

Tomáš Pilarčík

"Totální syntéza 18-methylen-15-oxovinkadiforminu"

Krátké sdělení; Konference VÚFB: Chirální technologie v syntéze a analýze léčiv

13.-14. listopadu 2002, Praha, Česká Republika.

Josef Hájíček, Tomáš Pilarčík

"Progress in Total Synthesis of 15-Oxostrempeliopine"

Posterová prezentace; Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii,

28.-30. listopadu 2003, Nymburk, Česká Republika.

Abstrakt: *Chem. Listy* 2003, 97, 1121.

Tomáš Pilarčík

"Totální syntéza 15-oxostrempeliopinu"

Krátké sdělení; XVII. konference organických chemiků,

14.-17. června 2004, Pardubice, Česká Republika.

Tomáš Pilarčík, Josef Hájíček

"Towards Schizozygine: The Synthesis of Advanced Intermediates"

Posterová prezentace; 57. zjazd chemických spoločností,

4.-8. září 2005, Vysoké Tatry, Slovensko.

Abstrakt: *ChemZi* 2005, 1, 232.

Tomáš Pilarčík and Josef Hájíček

"Towards Total Synthesis of Schizozygine: Model Synthesis of 15 α -Hydroxystrempeliopine"

Posterová prezentace; *Chirality, ISCD 17*

11.-14. září 2005, Parma, Itálie.

Pilarčík, T.; Hájíček, J.;

"Towards Total Synthesis of Schizozygine: Unprecedented Rearrangement of Secoschizozygane Skeleton"

Posterová prezentace; *ICOS 16*

10.–16. června 2006, Mérida, Mexiko.

Abstrakt: *J. Mex. Chem. Soc.* 2006, 50, Special Issue 1, IUPAC, ICOS-16, 249.

Pilarčík, T.; Hájíček, J.;

"Towards Total Synthesis of Schizozygine: Unprecedented Rearrangement of Secoschizozygane Skeleton"

Posterová prezentace; *Chirality, ISCD 18*

25.–28. června 2006, Busan, Jižní Korea.

Publikace:

Tomáš Pilarčík, Jaroslav Havlíček and Josef Hájíček

"Toward schizozygine: synthesis of 15 α -hydroxystrempeliopine"

Tetrahedron Letters 2005, 46, 7909.

Iva Obadalová, Tomáš Pilarčík, Markéta Slavíková and Josef Hájíček

"Synthesis of Latanoprost Diastereoisomers"

Chirality 2005, 17, S109.