

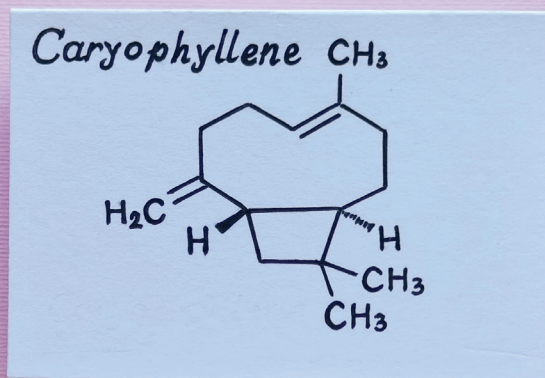
Georgijs Stakanovs

## EKSOTISKU TERPENOĪDU SINTĒZE NO (-)- $\beta$ -KARIOFILĒNA

Promocijas darba kopsavilkums

## SEMISYNTHESIS OF EXOTIC TERPENOIDS FROM (-)- $\beta$ -CARYOPHYLLENE

Summary of the Doctoral Thesis



**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte  
Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūts

**RIGA TECHNICAL UNIVERSITY**

Faculty of Natural Sciences and Technology  
Institute of Chemistry and Chemical Technology

**Georgijs Stakanovs**

Doktora studiju programmas “Ķīmija, materiālzinātne un tehnoloģijas” doktorants  
Student of the Doctoral Program “Chemistry, Materials Science and Engineering”

**EKSOTISKU TERPENOĪDU SINTĒZE NO  
(-)- $\beta$ -KARIOFILĒNA**

**SEMISYNTHESIS OF EXOTIC TERPENOIDS  
FROM (-)- $\beta$ -CARYOPHYLLENE**

**Promocijas darba kopsavilkums  
Summary of the Doctoral Thesis**

Zinātniskie vadītāji  
Scientific supervisors

Profesors / Professor *Dr. chem.* AIGARS JIRGENSONS  
*Dr. chem.* DACE RASIŅA

RTU Izdevniecība  
RTU Press  
Rīga 2024

Stakanovs G. Eksotisku terpenoīdu sintēze no  
(-)-β-kariofilēna.

Promocijas darba kopsavilkums.

Rīga: RTU Izdevniecība, 2024. – 54 lpp.

Stakanovs, G. Semisynthesis of Exotic Terpenoids from  
(-)-β-caryophyllene.

Summary of the Doctoral Thesis.

Riga: RTU Press, 2024. – 54 p.

Publicēts saskaņā ar RTU promocijas  
padomes “RTU P-01” 2024. gada

14. oktobra lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/65

Published in accordance with the decision  
of the Promotion Council “RTU P-01” of  
14 October 2024, Minutes No. 04030-9.1/65

Vāka attēls no [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com)

Cover picture from [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com)

<https://doi.org/10.7250/9789934371226>

ISBN 978-9934-37-122-6 (pdf)

## PATEICĪBAS/ACKNOWLEDGMENTS

Īpašs paldies:

- ❖ *Dr. chem.* Jurim Popelim, *Dr. chem.* Ruslanam Muhamadejevam un *Dr. chem.* Marinai Petrovai par KMR un infrasarkanā spektru uzņemšanu un konsultācijām to interpretēšanas procesā;
- ❖ *Dr. phys.* Sergejam Beļakovam, *Dr. phys.* Anatolijam Mišņovam un *Dr. chem.* Kristīnei Krūklei-Bērziņai par monokristālu rentgendifraktometrijas pētījumiem;
- ❖ *Dr. chem.* Artim Kinēnam par datoraprēķiniem;
- ❖ *Dr. chem.* Solveigai Grīnbergai, Baibai Gukālovai, Dacei Hartmanei, Valērijai Razziņai un Eduardam Sevostjanovam par masspektrometrijas pētījumiem;
- ❖ *Dr. chem.* Helēnai Kažokai, *Dr. chem.* Baibai Turovscai un Emmai Sarulei par vielu īpatnējās optiskās griešanas mērījumiem;
- ❖ visiem Organiskās sintēzes metodoloģijas grupas kolēģiem, īpaši *Dr. chem.* Annai Nīkitjukai, *Dr. chem.* Elīnai Līdumniecei par morālo un zinātnisko atbalstu, kā arī Anastasijai Blaževičai par sadarbību sintēžu veikšanā;
- ❖ zinātniskajai asistentei Anastasijai Balašovai par emocionālo atbalstu un darbu labošanu;
- ❖ profesoram *Dr. chem.* Aigaram Jirgenšonam un vadošajai pētniecei *Dr. chem.* Dacei Rasiņai par darba vadīšanu!

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā ar iekšējo studentu grantu IG-2021-06, IG-2022-03, IG-2023-02, IG-2024-01 atbalstu, kā arī ar Atveseļošanas un noturības mehānisma (5.2.1.1.i.) atbalstu doktorantiem (Nr. 10/OSI/DG).

Special thanks goes to:

- ❖ *Dr. chem.* Juris Popelis, *Dr. chem.* Ruslans Muhamadejevs, and *Dr. chem.* Marina Petrova for NMR and IR spectra acquisition and assistance for structure elucidation.
- ❖ *Dr. phys.* Sergey Belyakov, *Dr. phys.* Anatoly Mishnev, and *Dr. chem.* Kristīne Krūkle-Bērziņa for single-crystal X-ray diffractometry studies.
- ❖ *Dr. chem.* Artis Kinēns for computational studies.
- ❖ *Dr. chem.* Solveiga Grīnberga, Baiba Gukālova, Dace Hartmane, Valērija Razziņa, and Eduards Sevostjanovs for mass spectrometric studies.
- ❖ *Dr. chem.* Helēna Kažoka, *Dr. chem.* Baiba Turovska, and Emma Sarule for specific optical rotation measurements.
- ❖ All of the Organic Synthesis Methodology Group colleagues, especially *Dr. chem.* Anna Nīkitjuka, *Dr. chem.* Elīna Līdumniece for moral and scientific support, as well as Anastasija Blaževiča for assistance in synthetic work.
- ❖ Scientific assistant Anastasija Balašova for emotional support and proofreading of manuscripts.
- ❖ Professor *Dr. chem.* Aigars Jirgenšons and principal researcher *Dr. chem.* Dace Rasiņa for supervision of the doctoral thesis.

This research was conducted at the Latvian Institute of Organic Synthesis and funded by internal student grants IG-2021-06, IG-2022-03, IG-2023-02, IG-2024-01 as well as by Recovery and Resilience Facility (5.2.1.1.i.) doctoral career grant (No. 10/OSI/DG).

# PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2024. gada 12. decembrī Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

## OFICIĀLIE RECENZENTI

Vadošais pētnieks *Dr. chem.* Pāvels Arsenjans,  
Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija

Emeritētais profesors, *Dr. Karl-Heinz Altmann*,  
Šveices Federālais tehnoloģiju institūts Cīrihē, Šveice

Profesors, *Dr. Tõnis Kanger*,  
Tallinas Tehnoloģiju universitāte, Igaunija

## APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Georgijs Stakanovs ..... (paraksts)

Datums .....

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tas ietver kopsavilkumu un četras publikācijas. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 466 lpp.

## SATURS/CONTENTS

SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATIONS AND ACRONYMS .....	6
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	7
Tēmas aktualitāte .....	7
Pētījuma mērķis un uzdevumi .....	11
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti .....	11
Darba struktūra un apjoms.....	11
Darba aprobācija un publikācijas.....	11
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	13
1. Diseskviterpenoīda rumpfeloīda J semisintēze.....	13
2. Linariofilēnu A–C semisintēze .....	14
3. [4.3.2]Propelānu un epoksīdu saturošu dabasvielu sintēze .....	19
4. Hloru saturošu hemiketālu rumpfelatīnu A–C sintēze.....	21
SECINĀJUMI .....	27
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS.....	30
Introduction.....	30
Aims and objectives.....	34
Scientific novelty and main results.....	34
Structure of the thesis .....	34
Publications and approbation of the thesis .....	35
MAIN RESULTS OF THE THESIS.....	36
1. Semisynthesis of disesquiterpenoid rumphellolide J.....	36
2. Semisynthesis of linariophyllenes A–C.....	37
3. [4.3.2]Propellane and bridgehead epoxide-containing natural products .....	42
4. Synthesis of chlorinated hemiketals rumpfelatīns A–C.....	45
CONCLUSIONS .....	50
ATSAUCES/REFERENCES .....	52

## SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

Ac	acetil-/acetyl
acac	acetilacetonāts/acetylacetonate
<i>brsm</i>	rēķinot pēc atgūtās izejvielas daudzuma/based on recovered starting material
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butil-/ <i>n</i> -butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butil-/ <i>tert</i> -butyl
CSA	10-kamparsulfonskābe/10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ēns/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dihloretāns/1,2-dichloroethane
DFT	blīvuma funkcionāla teorija/density functional theory
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridīns/4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetiletān-1,2-diamīns/ <i>N,N'</i> -dimethylethane-1,2-diamine
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamīds/ <i>N,N</i> -dimethylformamide
<i>dr</i>	diastereomēru attiecība/diastereomeric ratio
DMSO	dimetilsulfoksīds/dimethyl sulfoxide
EDCI	1-etil-3-(3-( <i>N,N</i> -dimetilamino)propil)karbodiimīds/1-ethyl-3-(3-( <i>N,N</i> -dimethylamino)propyl)carbodiimide
EDTA	etilēndiamīntetraacetāts/ethylenediaminetetraacetate
Et	etil-/ethyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-heksafluorpropān-2-ols/1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HOBT	1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-ols/1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-ol
<i>i</i> Pr	izopropil-/isopropyl
<i>i.t.</i>	istabas temperatūra
KMR	kodolu magnetiskā rezonanse
LC/MS	šķidrums hromatogrāfija-masspektrometrija/liquid chromatography-masspectrometry
LDA	litija diizopropilamīds/lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	3-hlorperoksibenzoskābe/3-chloroperoxybenzoic acid
Me	metil-/methyl
Ms	mezil- (metānsulfonil-)/mesyl (methanesulfonyl)
NCS	<i>N</i> -hlorsukcinimīds/ <i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -metilmorfolīna <i>N</i> -oksīds/ <i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
Ph	fenil-/phenyl
PPTS	piridīnija 4-toluolsulfonāts/pyridinium 4-toluenesulfonate
rt	room temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilamonija fluorīds/tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-/ <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCCA	trihlorozociānūrskābe/trichloroisocyanuric acid
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidīn-1-il)oksilradikālis/(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl free radical
TES	trietilsilil-/triethylsilyl
Tf	trifil- (trifluormetānsulfonil-)/triflyl (trifluoromethanesulfonyl)
TFA	trifluoretiķskābe/trifluoroacetic acid
THF	tetrahidrofurāns/tetrahydrofuran
Ts	tozil- (4-toluolsulfonil-)/tosyl (4-toluenesulfonyl)

# PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

## Tēmas aktualitāte

Dabaszvielu sintēze ir organiskās sintēzes apakšnozare, kas mērķēta uz strukturāli sarežģītu dabā sastopamu savienojumu (piemēram, terpenoīdu, poliketīdu, alkaloidu un peptīdu) iegūšanu. Šo mērķsavienojumu iegūšanai bieži izmanto totālās sintēzes pieeju, kurai raksturīga gara reakciju sekvence, reaģentu kontrolēta asimetriskā sintēze nepieciešamās stereocentru konfigurācijas ieviešanai, kā arī salīdzinoši mazi galaprodukta daudzumi. Alternatīva totālajai sintēzei ir semisintēze, kas ir dabaszvielu iegūšana no citas dabaszvielas. Izmantojot semisintēzes pieeju, ir iespēja būtiski saīsināt reakciju sekvenci, nereti tādējādi palielinot galaprodukta daudzumu.<sup>1,2</sup> Turklāt izejas dabaszvielas definētie stereocentri ļauj iegūt arī stereofīru mērķsavienojumu. Biomimētisku reakciju izmantošana semisintēzes procesā sniedz priekšstatu par ķīmiskajām pārvērtībām dabā un izskaidro sarežģītu dabaszvielu biosintētisko ceļu (1. att.).

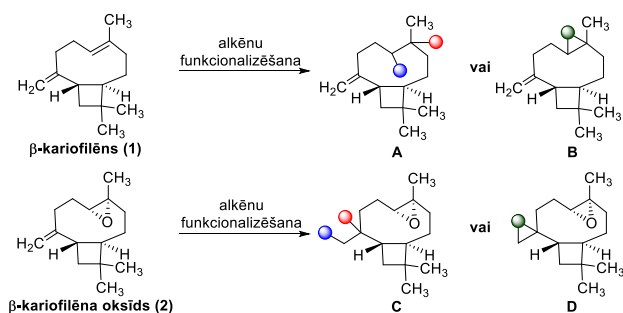


1. att. Dabaszvielu iegūšana, izmantojot totālo sintēzi un semisintēzi.

Semisintēzes pieeja promocijas darba gaitā tika lietota terpenoīdu bibliotēkas izveidei, kā izejvielu izmantojot vienu no vispieejamākajiem seskviterpēniem –  $\beta$ -kariofilēnu (**1**, 1 kg par 100 EUR ķīmisko reaģentu katalogā), ko iegūst no dažādiem augiem, piemēram, nagliņkoka,<sup>3</sup> melnajiem pipariem,<sup>4</sup> raudenes,<sup>5</sup> bazilika<sup>6</sup> un rozmarīna.<sup>7</sup>  $\beta$ -Kariofilēna (**1**) iegūšana no biomasas piešķir tam vēl neapgūtu atjaunojamā resursa potenciālu.

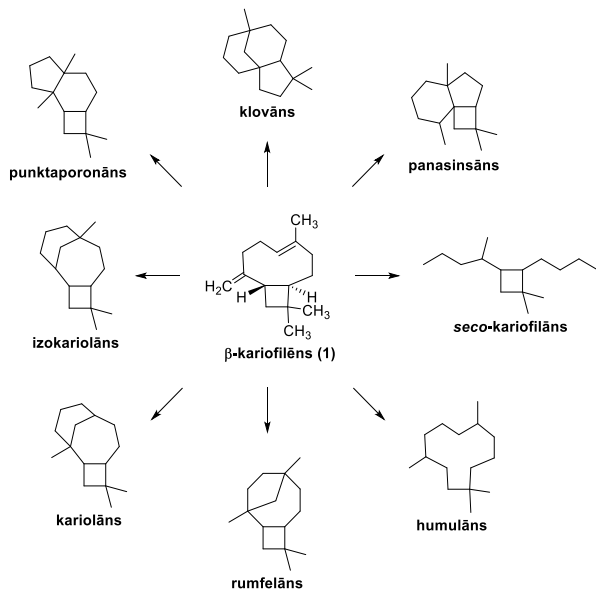
*E*-Ciklononēna sprieguma dēļ  $\beta$ -kariofilēna (**1**) endocikliskā dubultsaite ir reaģētspējīgāka par eksociklisko dubultsaiti, tādējādi ir iespēja to selektīvi modificēt. Radniecīgais  $\beta$ -kariofilēna oksīds (**2**, 100 g par 132 EUR ķīmisko reaģentu katalogā) ļauj paplašināt produktu daudzveidību, jo tajā endocikliskā *trans*-dubultsaite ir epoksidēta, tādējādi virzot funkcionalizēšanu uz eksociklisko alkēnu (2. att.). Šī pieeja ļauj iegūt stratēģiskus būvblokus **A–D**, ko var izmantot relatīvi īsu dabaszvielu sintētisko ceļu izveidei. Iegūtās dabaszvielas var kalpot kā references standarti augu ekstraktu analizē vai bioloģiskās aktivitātes profilēšanā medicīnās ķīmijā.





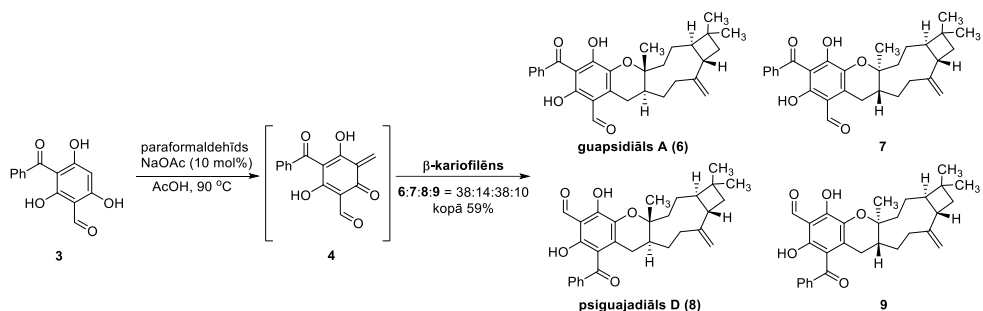
2. att. Stratēģisko būvbloku A–D iegūšana no β-kariofilēna (1) un tā oksīda (2).

Pateicoties β-kariofilēna struktūrai (kondensēti ciklobutāna un *E*-ciklononēna fragmenti, divi stereodefinitīvi hirālie centri) un spējai pārgrupēties, veidojot citus oglekļa skeletus, β-kariofilēnam ir augsts potenciāls kā izejvielai strukturāli daudzveidīgu seskviterpēnu iegūšanai (3. att.).<sup>8–17</sup>



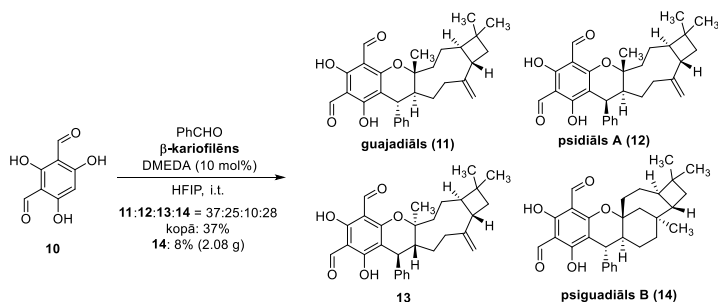
3. att. Pieejamā strukturālā karkasu daudzveidība no β-kariofilēna.

Pirms promocijas darba izstrādes β-kariofilēns un tā oksīds kā izejviela dabasvielu sintēzē tika izmantots samērā reti. Galvenokārt, biomimētiski tika sintezēti meroterpenoīdi, kas izolēti no guavas (*Psidium guajava*), izmantojot β-kariofilēna reaģētspējīgāko endociklisko dubultsaiti kā dienofīlu hetero-Dīlsa–Aldera reakcijās.<sup>18, 19</sup> Piemēram, *o*-hinona metīds **4**, kas tika ģenerēts no floriglucīna atvasinājuma **3** un paraformaldehīda Knēvenāgela tipa reakcijā, reaģēja ar β-kariofilēnu, veidojot meroterpenoīdus **6–9**, tostarp guapsidiālu A (**6**) un psiguajadiālu D (**8**, 1. shēma).<sup>18</sup>



1. shēma. Guapsidiāla A (6) un psiguajadiāla D (8) sintēze.

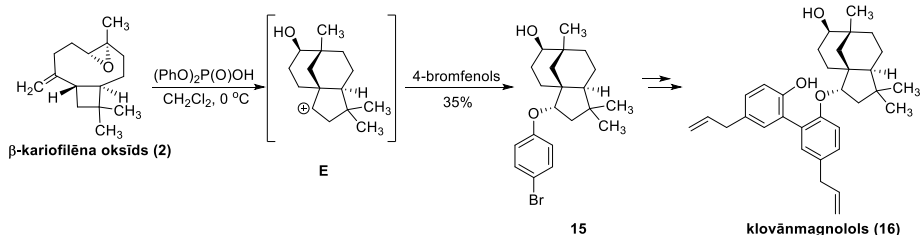
Līdzīga pieeja tika izmantota psiguadiāla B (14) grama apjoma sintēzē. β-Kariofilēns reaģēja ar diformilfloroglucīnu (10) benzaldehīda un DMEDA klātienē, veidojot psiguadiālu B (14) kopā ar guajadiālu (11), psiadiālu A (12) un diastereomēru 13 (2. shēma).<sup>19</sup>



2. shēma. Guajadiāla (11), psiadiāla A (12) un psiguajadiāla B (14) sintēze.

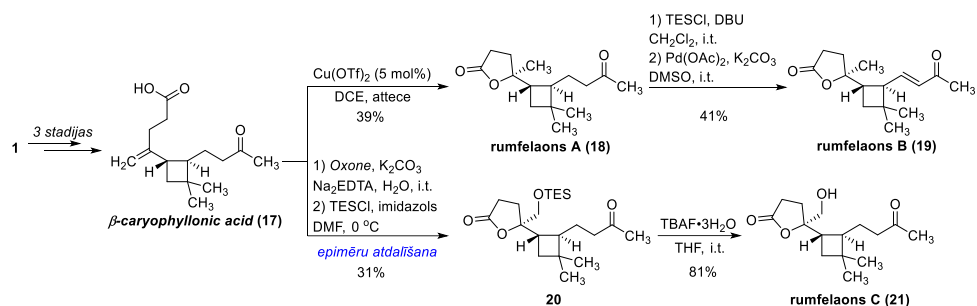
Atšķirībā no vairākuma meroterpenoīdu, kas ir klasiski Dīlsa–Aldera adukti, psiguajadiālu B (14) veido pārgrupētais kariolāna karkass. Lai izskaidrotu psiguadiāla B veidošanās mehānismu, tika veikti kontroleksperimenti un datoraprēķini, kas parādīja, ka tas ietver Maikla pievienošanās starp *o*-hinona metīdu un β-kariofilēnu ar sekojošu ciklizēšanos, iesaistot eksociklisko dubultsaiti. Šī pārvērtība lieliski demonstrē β-kariofilēna tieksmi veidot citus karbocikliskus karkasus.<sup>19</sup>

β-Kariofilēna oksīds (2) uzrāda analogisku tendenci uz pārgrupēšanos, kas tika lietota klovānmagnolola sintēzē.<sup>20</sup> Luisa un Brensteda skābes veicina β-kariofilēna oksīda (2) pārgrupēšanos, veidojot klovāna karkasu. Otrējais karbkatjons E reaģēja ar ārējo nukleofīlu (4-bromfenolu), iegūstot arilēteri 15, kas tika pārvērsts par klovānmagnololu (16) tālākās stadijās (3. shēma).<sup>20</sup>



3. shēma. Klovāna tipa arilētera **15** un klovānmagnolola (**16**) sintēze.

Iepriekš veiktajos pētījumos tika izstrādāta relatīvi īsa *seco*-kariofilānu rumfelaonu A–C sintēze (4. shēma).<sup>21</sup> Sākumā  $\beta$ -kariofilēns tika pārvērsts par karbonskābi **17**, kas pēc laktonizēšanās veidoja rumfelaonu A (**18**). Pakļaujot to *Saegusa–Ito*  $\alpha,\beta$ -dehidrogenēšanai, tika iegūts rumfelaons B (**19**). Karbonskābes **17** epoksidēšana ar tai sekojošu laktonizēšanos veidoja rumfelaonu C (**21**). Jāpiebilst, ka epimēru veiksmīgai atdalīšanai papildus tika iegūts sililēteris **20**.<sup>21</sup>



4. shēma. Rumfelaonu A–C semisintēze no  $\beta$ -kariofilēna (**1**).

Promocijas darbā izklāstīta turpmākā  $\beta$ -kariofilēna vai tā oksīda izmantošana semisintēzes procesā. Darbs veltīts retāk sastopamu dabasvielu iegūšanai, fokusējoties uz bi-, tri- un tetracikliskiem terpenoīdiem.

## Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir izstrādāt eksotisku dabasvielu semisintēzes ceļus, kā izejvielu izmantojot  $\beta$ -kariofilēnu (1) un/vai tā oksīdu (2). Lai sasniegtu šo mērķi, tika definēti divi uzdevumi.

1. Izpētīt literatūru un izvēlēties piemērotus mērķsavienojumus (strukturāli sarežģītus bioloģiski aktīvus kariofilāna tipa terpenoīdus).
2. Veikt mērķsavienojumu semisintēzi un to struktūru apstiprināšanu vai labojumus.

## Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darbā izstrādāta:

- 1) karbonskābes *rumphelloic acid* A, 4 $\beta$ ,8 $\beta$ -epoksikariofilān-5-ola un to estera rumpfeloīda J sintēze;
- 2) linariofilēnu A–C un rumpfeloīda H sintēze, kā arī linariofilēnu A un C struktūras labojumi;
- 3) izo-eiforanīna E sintēze, kas ietver [4.3.2]propelāna saturošās dabasvielas (4,4-dimetiltetraciklo[6.3.0<sup>2,5</sup>.0<sup>1,8</sup>]tridekān-9-ola) iegūšanu un propelāna fragmenta katjonās šķelšanas pētījumus, kā arī (1*R*,2*S*,5*R*)-4,4-dimetiltriciklo[6.3.2.0<sup>2,5</sup>]tridec-8-ēn-1-ola sintēzi;
- 4) hloru saturošu hemiketālu rumpfelatīnu A–C un norseskviterpenoīda rumpfeloīda C sintēze, kā arī rumpfelatīna A un C struktūras labojumi.

## Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par  $\beta$ -kariofilēna un/vai tā oksīda izmantošanu eksotisku dabasvielu semisintēzē.

## Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti četrās zinātniskajās oriģinālpublikācijās. Pētījuma rezultāti prezentēti piecās zinātniskajās konferencēs.

### Zinātniskās publikācijas

1. **Stakanovs, G.**; Belyakov, S.; Jirgensons, A.; Rasina, D. Convergent Biomimetic Semisynthesis of Disesquiterpenoid Rumphellolide *J. Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20 (12), 2455–2461. DOI: 10.1039/D2OB00238H.
2. **Stakanovs, G.**; Blazeвица, A.; Belyakov, S.; Rasina, D.; Jirgensons, A. Semisynthesis of Linariophyllenes A–C and Rumphellolide H, Structure Revisions and Proposed Biosynthesis Pathways. *J. Nat. Prod.* **2023**, 86 (10), 2368–2378. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00574.

3. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Belyakov, S.; Kinens, A.; Jirgensons A. Bridgehead Epoxide Iso-Euphoranin E from  $\beta$ -Caryophyllene Oxide *via* Sequential Cationic Formation and Scission of [4.3.2]Propellane. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11* (18), 5086–5092. DOI: 10.1039/D4QO00940A.
4. **Stakanovs, G.**; Blazeвица, A.; Rasina, D.; Belyakov, S.; Jirgensons, A. Bioinspired Semisynthesis and Structure Revisions of Chlorinated Norsesquiterpenoids Rumphellatins A–C. *Org. Lett.* **2024**, *26* (38), 8074–8078. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c02942.

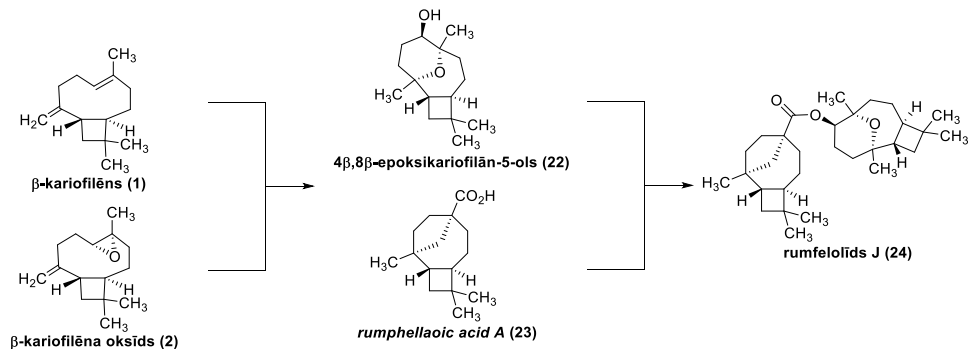
### Zinātniskās konferences, kurās prezentēti darba rezultāti

1. Rasina, D.; **Stakanovs, G.** Semisynthesis of Rumphellaones A–C and Rumphellolide J from Caryophyllene. *3<sup>rd</sup> Online International Conference of Biocatalysis & Green Chemistry*. Tiešsaistē, 4.–5. aprīlis **2022**.
2. **Stakanovs, G.**; Rasina, D. Semisynthesis of Natural Products from (–)- $\beta$ -Caryophyllene. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2022)*. Viļņa, Lietuva, 3.–6. jūlijs **2022**.
3. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Jirgensons A. Synthesis of Low-Abundance Sesquiterpenoids from  $\beta$ -Caryophyllene. *International Scientific Conference of the University of Latvia*. Rīga, Latvija, 17. marts **2023**.
4. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Jirgensons, A. Semisynthesis and Structure Revision of Linariophyllenes A–C and Rumphellolide H. *Paul Walden 13<sup>th</sup> Symposium on Organic Chemistry*. Rīga, Latvija, 14.–15. septembris **2023**.
5. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Jirgensons, A. Synthesis and Structure Revision of Linariophyllenes A–C. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2024)*. Rīga, Latvija, 7.–10. jūlijs **2024**.

# PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

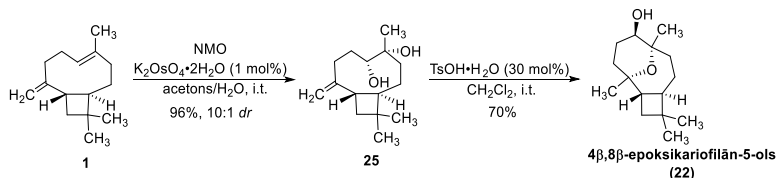
## 1. Diseskviterpenoīda rumfelolīda J semisintēze

Diseskviterpenoīdi jeb seskviterpenoīdu dimēri ir reta dabasvielu klase, kuras savienojumi sastāv no divu dažādu seskviterpenoīdu fragmentiem.<sup>22</sup> No *Rumphella antipathies* koraļļiem izdalīta rumfelolīda J (**24**) divi karkasi – karbonskābes **23** un 4β,8β-epoksikariofilān-5-ola (**22**) – ir savienoti ar estera saiti,<sup>23</sup> tādēļ tā biogēnētiskais ceļš, visticamāk, ietver esterificēšanu starp spirtu **22** un skābi **23** (4. att.). Rumfelolīda J (**24**) bioloģiskā aktivitāte netika noteikta, taču karbonskābe **23** uzrāda pretiekaisuma aktivitāti, inhibējot elastāzes izdalīšanu,<sup>24</sup> savukārt spirts **22** paaugstina superoksīdāniona ģenerēšanu.<sup>25</sup>



4. att. Rumfelolīda J (**24**) iespējamais biogēnētiskais ceļš.

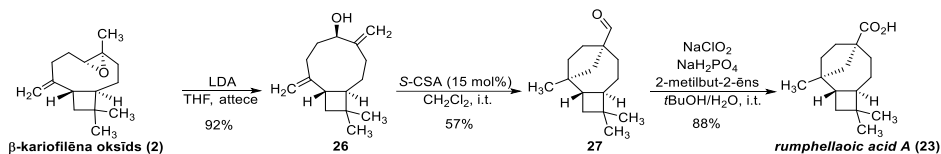
Spirts **22** ir iepriekš identificēts kā viens no daudzajiem β-kariofilēna oksīda (**2**) ciklizēšanas/pārgrupēšanas produktiem skābā vidē ūdens klātienē.<sup>26</sup> Darbā tika noskaidrots, ka produkta **22** iznākumu var krietni uzlabot, izmantojot divu reakciju secenci. Sākumā β-kariofilēns (**1**) tika dihidrosilēts, veidojot vicinālo diolu **25**, kas pēc tam tika pārvērsts par vēlamo spirtu **22**, izmantojot katalītisku daudzumu TsOH·H<sub>2</sub>O (5. shēma). Zīmīgi, ka ciklizēšanās notika selektīvi ar tetrahidropirāna cikla veidošanos, neveidojot arī iespējamo tetrahydrofurāna ciklu.



5. shēma. Spirta **22** divu stadiju sintēze no β-kariofilēna (**1**).

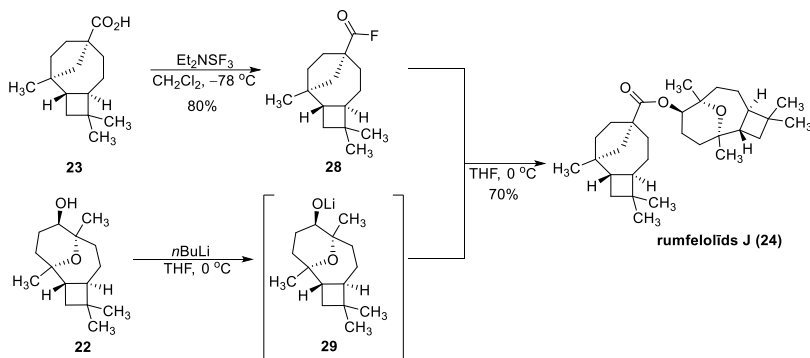
Lai iegūtu karbonskābi **23**, β-kariofilēna oksīds (**2**) tika izomerizēts par alilspirtu **26** LDA klātienē. Tālāka skābes katalizēta ciklizēšanās, iekļaujot pinakola pārgrupēšanas, veidoja aldehīdu **27**. Variējot Brensteda skābes (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TsOH·H<sub>2</sub>O, S-CSA) un šķīdinātājus (MeOH,

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCE, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), tika noteikts, ka visoptimālākie apstākļi aldehīda **27** iegūšanai no spirta **26** ir katalītisks daudzums *S*-CSA benzola vai CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> šķīdumā. Savienojums **27** tālāk tika oksidēts līdz karbonskābei **23**, izmantojot Pinnika oksidēšanu (6. shēma).



6. shēma. Karbonskābes **23** sintēze no β-kariofilēna oksīda (**2**).

Gramas apjoma rumpfelolīda J (**24**) sintēze tika veikta, vispirms pārvēršot karbonskābi **23** par acilfluorīdu **28**. Tas reaģēja ar litija alkoksīdu **29**, kas tika iegūts no spirta **22** (7. shēma). Rumpfelolīda J (**24**) struktūra tika pierādīta ar tā monokristāla rentgendifraktometriju.

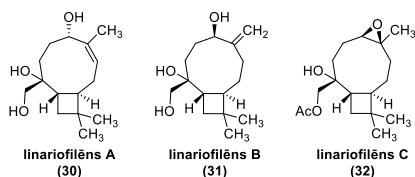


7. shēma. Rumpfelolīda J (**24**) sintēze.

Tika pārbaudītas arī alternatīvas esterificēšanas stratēģijas, kas iekļāva *Steglich* reakciju ar HOBt/EDCI, taču šajos apstākļos tika novērota tikai starpproduktu (acilzourīnvielas un no HOBt atvasināta estera, kā arī acilpiridīnija jona) veidošanās, kas tika detektēta ar LC/MS. Attiecīgā acilchlorīda sintēze no karbonskābes **23** ar Vilsmeijera reaģentu ((COCl)<sub>2</sub> + DMF), SOCl<sub>2</sub> vai PCl<sub>3</sub> arī nebija veiksmīga, un vēlamie produkti tika novēroti tikai zīmju līmenī.

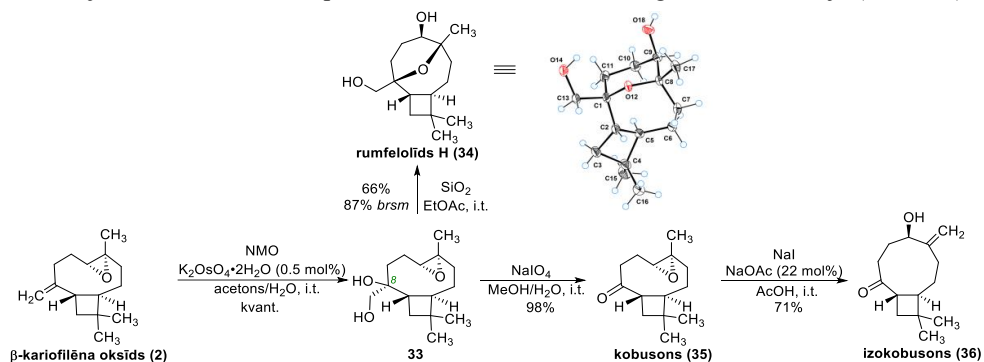
## 2. Linariofilēnu A–C semisintēze

Par nākamo pētījuma posmu tika izvēlēta linariofilēnu A–C (piedāvātās izolēto savienojumu struktūras **30–32**, 5. att.) semisintēzes ceļa izveide. Šie kariofilāna tipa seskviterpenoīdi, kas tika izolēti no sauszemes auga *Evolvulus linaroides*, uzrāda pretiekaisuma aktivitāti, inhibējot slāpekļa monoksīda ģenerēšanu un citokīnu IL-1β.<sup>27</sup> No pētītajiem savienojumiem visaugstāko bioloģisko aktivitāti uzrāda linariofilēns B (**31**).<sup>27</sup>



5. att. Piedāvātas linariofilēnu A–C struktūras.

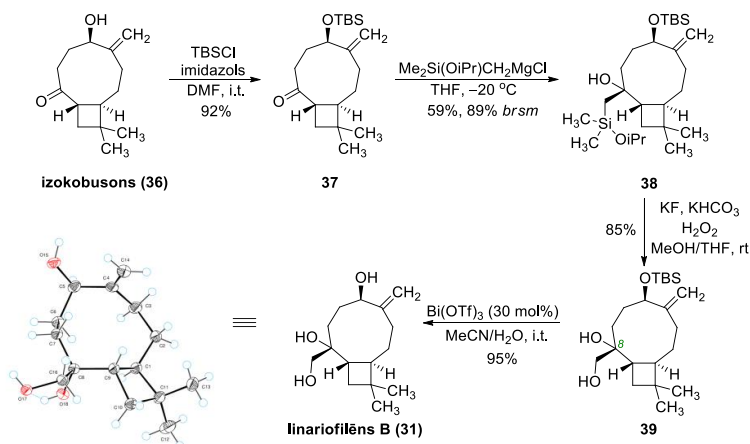
Vispirms tika izstrādāta eksociklisko dubultsaiti saturošā triola – linariofilēna B (**31**) sintēze (8. un 9. shēma).  $\beta$ -Kariofilēna oksīda dihidroksilēšana veidoja epoksidoliolu **33**, taču ar pretēju C-8 konfigurāciju nekā mērķsavienojumiem **30–32** (8. shēma). Vēlāmā C-8 konfigurācija tika izveidota tālākajās stadijās, izmantojot izokobusonu (**36**), kas tika iegūts, pārvēšot epoksidoliolu **33** par kobusonu (**35**) un to izomerizējot skābā vidē. Jāpiebilst, ka diols **33** spontāni ciklizējās  $\text{SiO}_2$  klātienē, veidojot dabasvielu no *Rumphella antipathies* – rumfelolīdu H (**34**).<sup>28</sup> Savienojuma **34** struktūra tika pierādīta ar tā monokristāla rentgendifraktometriju (8. shēma).



8. shēma. Rumfelolīda H (**34**) un izokobusona (**36**) sintēze, kā arī rumfelolīda H ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

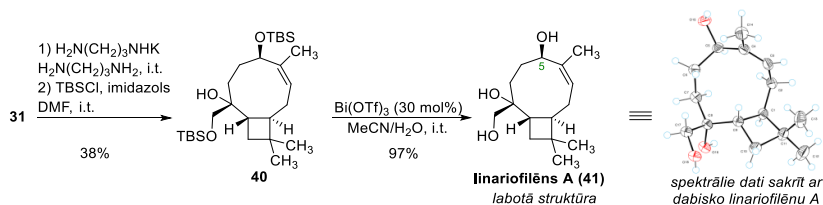
Izokobusons (**36**) tika sililēts, veidojot sililēteri **37**, kas reaģēja ar  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OiPr})\text{CH}_2\text{MgCl}$ . Izveidotais  $\beta$ -sililspirts **38** tika uzreiz pakļauts *Tamao* oksidēšanai, kas ļāva iegūt vicinālo diolu **39** ar vēlamo C-8 konfigurāciju. Savienojuma **39** epimērs netika detektēts, liecinot par stereoselektīvu Grinjāra pievienošanas ketonam **37**. Sililētera **39** TBS grupas nošķelšanai tika izmantots  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  ūdens vidē (9. shēma). Linariofilēna B (**31**) struktūra tika pierādīta ar rentgenstruktūranalīzi, tā spektrālie dati sakrīta ar paraugu, kas izolēts no *Evolvulus linaroides*.<sup>27</sup>





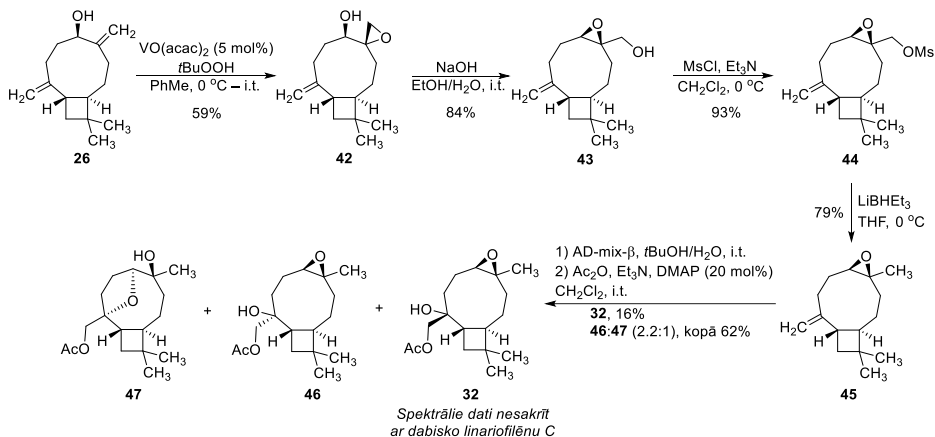
9. shēma. Linariofilēna B (**31**) sintēze un tā ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

Lai izomerizētu linariofilēna B (**31**) eksociklisko dubultsaiti uz endociklisko, tika izmantots kālija 3-aminopropilamīds (10. shēma). Lai atdalītu neizreagējušo izejvielu no vēlamā produkta, maisījums tika sililēts. Pēc TBS grupu nošķelšanas no sililētera **40** tika noteikts, ka linariofilēna A īstajā struktūrā (**41**) C-5 konfigurācija ir tāda pati kā linariofilēnam B (**31**).



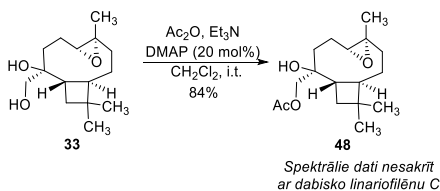
10. shēma. Linariofilēna A (**41**) sintēze un tā ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

Savienojums ar literatūrā piedāvāto linariofilēna C struktūru (**32**) tika iegūts no alilspirta **26**. No tā VO(acac)<sub>2</sub> katalizētā epoksidēšanā diastereoselektīvi tika iegūts epoksispirts **42**, kas pēc tam tika pakļauts *Payne* pārgrupēšanās reakcijai, veidojot pirmējo spirtu **43**. Tālāka mezilēšana un sulfonāta **44** reducēšana ar LiBHET<sub>3</sub> ļāva iegūt *cis*-epoksīdu **45**. Pēc dihidrosilēšanas un acetilēšanas reakciju sekvences tika iegūti diastereomērie epoksiacetāti **32** un **46**, kā arī tetrahidrofurāns **47**, taču neviens no šo produktu KMR spektriem nesakrīta ar dabisko linariofilēnu C (11. shēma).



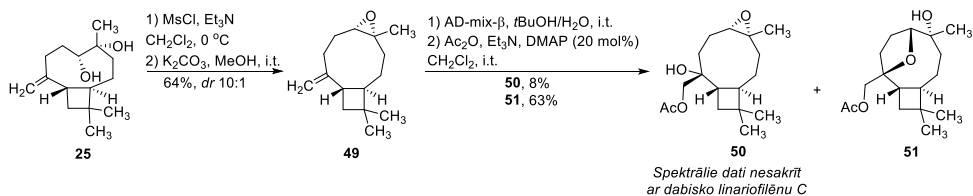
11. shēma. Piedāvātās linariofilēna C struktūras (**32**) iegūšana.

Tika izvirzīta hipotēze, ka īstā linariofilēna C struktūra varētu būt savienojuma **32** diastereomērs. Lai pārbaudītu šo hipotēzi, epoksidiols **33** tika acetilēts, taču arī epoksiacetāta **48** spektrālīe dati nesakrīta ar dabiskā linariofilēna C datiem (12. shēma).



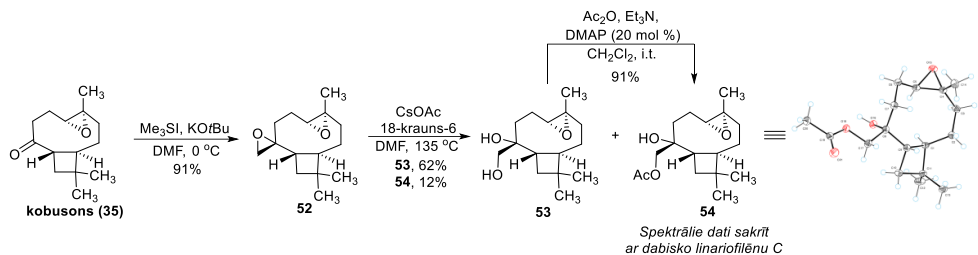
12. shēma. Epoksiacetāta **48** sintēze.

Cita epoksiacetāta **32** diastereomēra sintēzei diols **25** sākotnēji tika pārvērsts par *cis*-epoksīdu **49**, izmantojot Viljamsona epoksīdu sintēzi. Pēc dihidrosilēšanas un acetilēšanas sekvences tika izolēts epoksiacetāts **50**, kā arī tetrahidrofurāns **51**, taču to <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR spektri arī nesakrīta ar dabisko linariofilēnu C (13. shēma).



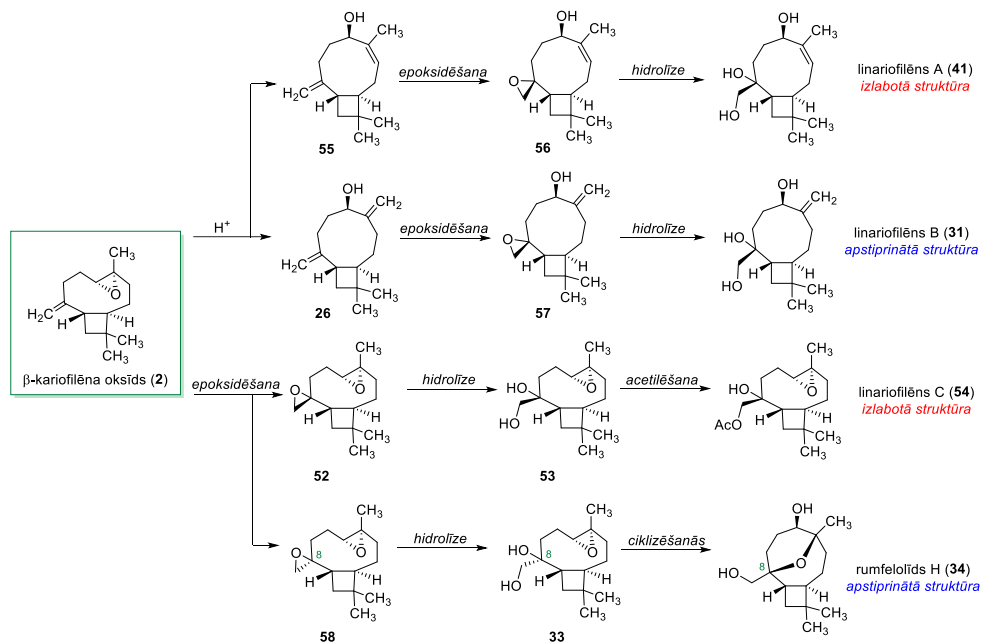
13. shēma. Epoksiacetāta **50** iegūšana.

Linariofilēns C ar īsto struktūru visbeidzot tika iegūts, pārvēršot kobusonu (**35**) par diepoksīdu **52**, izmantojot Korija-Čaikovska reakciju. Selektīvas 1,1-diaizvietotā epoksīda uzslēgšanas rezultātā izveidojās diols **53** un acetāts **54**. Lai iegūtu maksimāli iespējamo acetāta **54** daudzumu, diols **53** tika acetilēts iepriekš izmantotajos apstākļos (14. shēma). Acetāta **54** spektrālīe dati pilnībā sakrīta ar dabisko linariofilēnu C.



14. shēma. Linariofilēna C (**54**) sintēze, tā struktūras noteikšana un ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

Pēc linariofilēnu A (**41**) un C (**54**) struktūras labojumiem, kā arī linariofilēna B (**31**) struktūras apstiprināšanas iespējams piedāvāt šo dabasvielu vienotu biosintētisko ceļu (6. att.), sākot no  $\beta$ -kariofilēna oksīda (**2**).

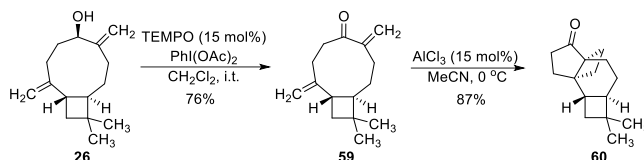


6. att. Linariofilēnu A–C un rumpfeliolīda H piedāvātais biosintētiskais ceļš.

Sākotnēji,  $\beta$ -kariofilēna oksīdam (**2**) izomerizējoties skābā vidē, var veidoties aliispirti **26** un **55** ar ekso- vai endociklisko dubultsaiti attiecīgi. Pēc epoksidēšanas<sup>29</sup> un spiroepoksīdu **56** un **57** hidrolīzes no šiem spirtiem var veidoties linariofilēni A un B (6. att.). Linariofilēns C (**54**) un rumpfeliolīds H (**34**) var veidoties no diepoksīdiem **52** un **58**. Epimērs **52** var veidot linariofilēnu C pēc hidrolīzes un pirmējā spirta acetilēšanas, savukārt epimēra **58** hidrolīze un ciklizēšanās skābā vidē veido rumpfeliolīdu H (**34**), kas arī tika parādīts izstrādātajā sintēzes pieejā (8. shēma). Epoksidēšanas pretējo diastereoselektivitāti rumpfeliolīda H (**34**) biosintēzē var izskaidrot ar atšķirīgiem enzīmiem, kas veicina šo pārvērtību jūras un sauszemes organismos.

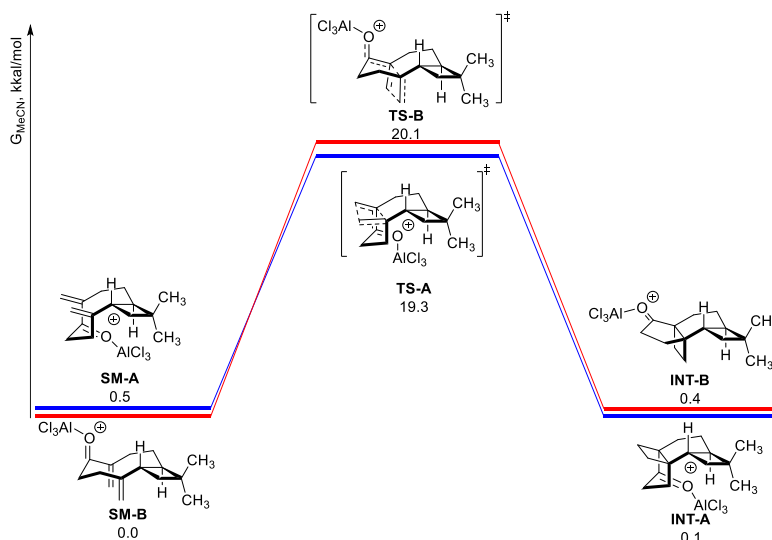
### 3. [4.3.2]Propelānu un epoksīdu saturošu dabasvielu sintēze

Tālākā darba gaitā tika izpēta  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātā ketona **59**, kas iegūstams no alilspirta **26**, pārgrupēšanās skābā vidē. Atšķirībā no izejvielas **26**, kurai ir zināmas skābju katalizētas pārvērtības, ketonam **59** analogiskās reakcijas nav publicētas. Pētījuma ietvaros tika atklāts, ka Luisa skābes ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$  un  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ) katalizē [2 + 2] ciklopievienošanos, veidojot [4.3.2]propelānu saturošu ketonu **60** (15. shēma).



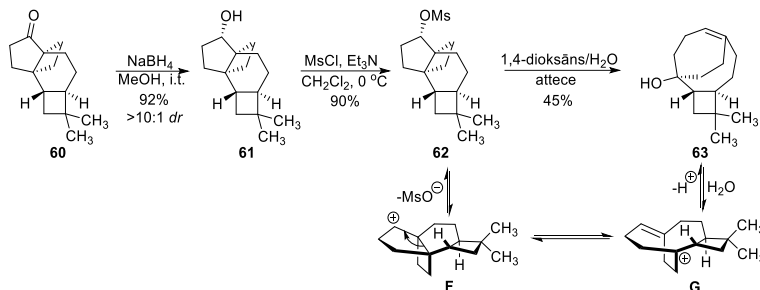
15. shēma. Ketona **60** sintēze.

Blīvuma funkcionāla teorijas aprēķini parādīja, ka šīs ciklopievienošanās mehānisms ir saskaņots, taču diastereoselektivitātes cēlonis netika līdz galam izprasts, jo aprēķinātā enerģijas starpība starp ēnona- $\text{AlCl}_3$  kompleksa konformācijām **SM-A** un **SM-B** ir tikai 0,5 kkal/mol (7. att.). *Gassman et al.* ziņoja par līdzīgu reakciju,<sup>30,31</sup> taču atšķirībā no šīm pārvērtībām ciklopievienošanās un ketona **60** veidošanās notiek bez 1,3-dioksolāna aizsarggrupas. Jāuzsver arī tas, ka šis ir pirmais gadījums, kad [4.3.2]propelāna fragments ir iegūts skābes katalizētā reakcijā.



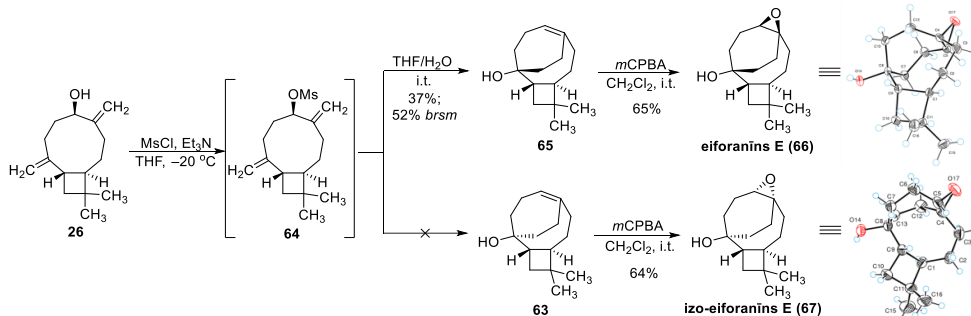
7. att.  $\alpha,\beta$ -Nepiesātinātā ketona **59** [2 + 2] ciklopievienošanās potenciālās enerģijas virsmas profils (aprēķini veikti sadarbībā ar *Dr. chem. Arti Kinēnu*).

Ketons **60** tika reducēts līdz spirtam **61** (16. shēma), kas ir detektēts vairāku augu (*Tagetes lucida*, *Psidium guajava*) ekstraktos.<sup>32, 33</sup> Pēc spirta **61** mezilēšanas iegūtais sulfonāts **62** tika pakļauts solvolīzei, veidojot olefīnu **63** (16. shēma). Šīs pārvērtības mehānisms, visticamāk, ietver otrējā karbkatjona **F** veidošanos un tā pārgrupēšanos par katjonu **G**, kas reaģē ar ūdeni, veidojot produktu **63**.



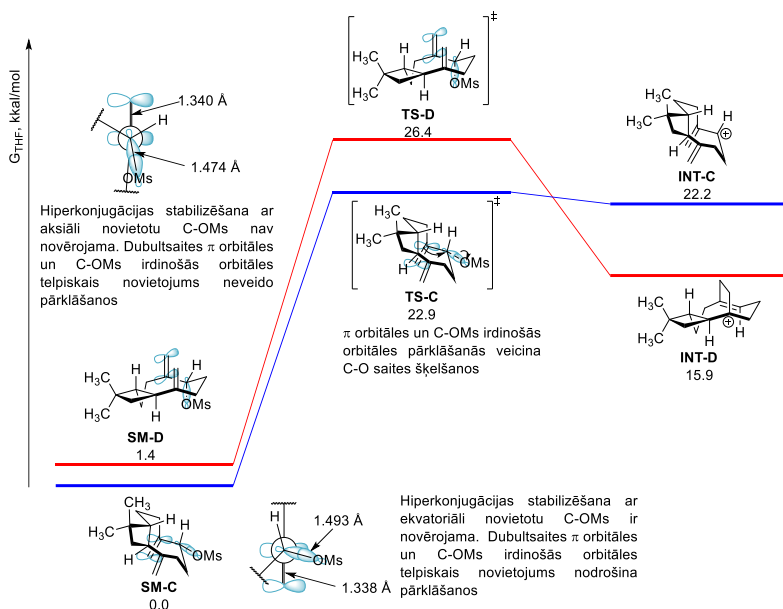
16. shēma. Spirta **61** un olefīna **63** sintēze.

Olefīns **63** ir dabasvielas **65** diastereomērs,<sup>34</sup> ko var iegūt no alilmezilāta **64** (17. shēma). Zīmīgi, ka savienojuma **64** solvolīzes rezultātā produkts **63** netika detektēts. Abi alkēni **63** un **65** tika epoksidēti, stereoselektīvi veidojot epoksispirtus **66** un **67**. Salīdzinot ar literatūras datiem, tika noteikts, ka epoksīda **66** KMR dati sakrīt ar eiforanīnu E, kas tika izolēts no sauszemes auga *Euphorbia wangii*.<sup>35</sup> Līdz šim nav ziņots par savienojumu **63** un **67** esamību dabā, bet pastāv augsta varbūtība, ka tie ir sastopami dzīvajos organismos, jo tos var iegūt no [4.3.2]propelānu saturošās dabasvielas **60**.



17. shēma. Epoksīdu **66** un **67** sintēze un to ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

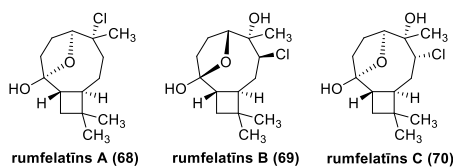
Blīvuma funkcionāla teorijas aprēķini (8. att.) tika izmantoti arī alilmezilāta **64** solvolīzes diastereoselektivitātes noteikšanai. Mezilāta **SM-C** konformācijā –OMs grupa novietota ekvatoriāli, kas nodrošina dubultsaites  $\pi$  orbitāles pārklāšanos ar C–O saites iridinošo orbitāli. Šī konformācija ir enerģētiski izdevīgāka par **SM-D** konformāciju, kurai –OMs grupai ir aksiālais novietojums. Šis hiperkonjugācijas efekts izraisa 3,5 kkal/mol starpību starp pārejas stāvokļiem **TS-C** un **TS-D**, nodrošinot > 99:1 *dr*, kas sakrīt ar eksperimentālajiem rezultātiem.



8. att. Mezilāta **64** solvolīzes potenciālās enerģijas virsmas profils (aprēķini veikti sadarbībā ar *Dr. chem. Arti Kinēnu*).

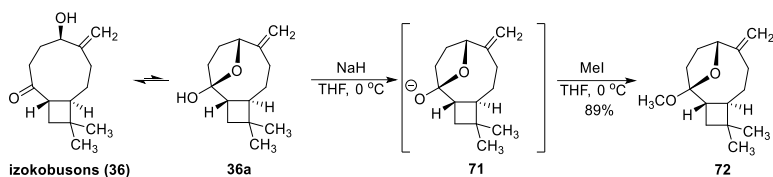
#### 4. Hloru saturošu hemiketālu rumfelatīnu A–C sintēze

No *Rumphella antipathies* izdalīti rumfelatīni A–C (piedāvātās izolēto savienojumu struktūras **68–70**) ir hloru saturošie norseskviterpenoīdi, kas satur hemiketāla fragmentu (9. att.).<sup>36,37</sup> Halogēnu un hemiketāla funkcionālo grupu klātbūtne padara tos par strukturāli eksotiskām dabasvielām kariofilāna tipa terpenoīdu klāstā. Rumfelatīnam A un B (**68** un **69**) saskaņā ar iespriekšējiem pētījumiem piemīt antibakteriālā aktivitāte.<sup>36,37</sup> Jāuzsver, ka neveiksmīgie mēģinājumi iegūt šīs dabasvielas totālās sintēzes ceļā<sup>38</sup> iedrošināja izstrādāt rumfelatīnu A–C semisintētisku iegūšanu.



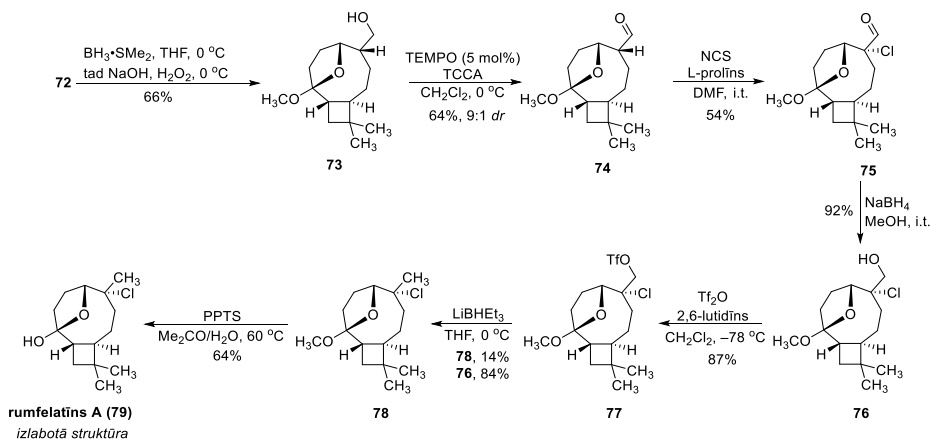
9. att. Rumfelatīnu A–C piedāvātās struktūras (**68–70**).

Iepriekš tika novērots, ka izokobusons (**36**)  $\text{CDCl}_3$  šķīdumā eksistē kā tautomēru maisījums, kas sastāv no ketoformas **36** un minorās hemiketāla formas **36a** (18. shēma). Šis novērojums iedvesmoja veikt rumfelatīnu A–C sintēzi, izmantojot izokobusonu (**36**) kā starpproduktu. Izokobusona (**36**) deprotonēšana ar NaH veidoja alkoksīdu, kas ciklizējās, izveidojot hemiketāla anjoni **71**, un reaģēja ar MeI kā ārējo elektrofilu. Tādējādi tika iegūts ketāls **72** ar teicamu iznākumu (18. shēma).



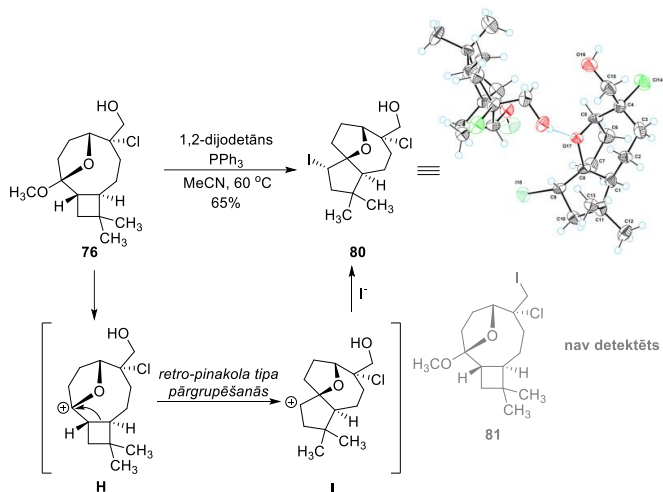
18. shēma. Izokobusona tautomērija un ketāla **72** sintēze.

Sākotnēja rumfelatīna A sintēze (19. shēma) iekļāva ketāla **72** hidroborēšanu-oksīdēšanu ar pirmējā spirta **73** izveidi. Tas tika oksidēts tālāk līdz aldehīdam **74**, kas tika pakļauts  $\alpha$ -hlorēšanai ar NCS un L-prolīnu.  $\alpha$ -Hloraldehīds **75** tika reducēts līdz hlorhidrīnam **76**, kas tika pārvērst par triflātu **77**. Savienojuma **77** reakcija ar LiBHEt<sub>3</sub> veidoja ketālu **78**, kam tika nošķelta metilgrupa ūdens un PPTS klātienē. Galprodukta **79** spektrālie dati pilnībā sakrīta ar rumfelatīnu A, kas parādīja, ka dabasvielas tetrahidrofurāna fragmenta konfigurācija tika noteikta nepareizi, izolējot šo savienojumu no *Rumphella antipathies* koraļļiem.



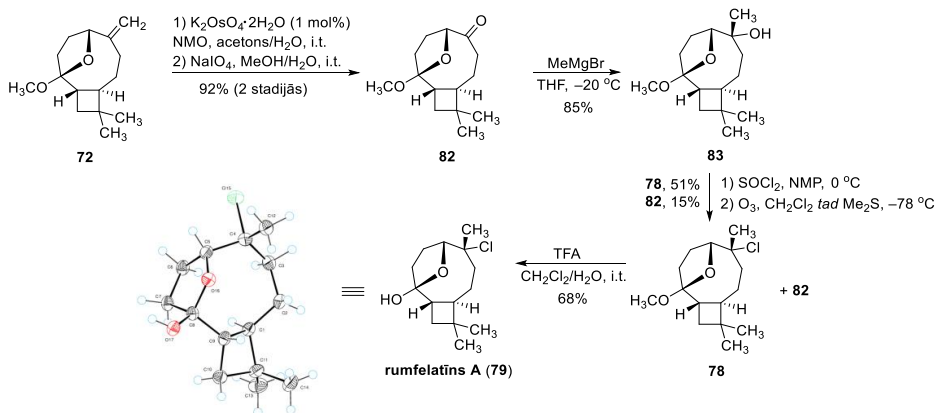
19. shēma. Rumfelatīna A (**79**) sākotnēja sintēze.

Šīs shēmas galvenie trūkumi ir gara lineāra sekvence un zems triflāta **77** reducēšanas iznākums, kur kā pamatprodukts veidojās spirts **76**. Iespējams, ka stēriski apgrūtinātās neopentilpozīcijas dēļ hidrīda uzbrukums notiek sēra, nevis oglekļa atomam. Jāpiebilst, ka no spirta **76** atvasinātā mezilāta vai tozilāta reducēšana ar LiBHEt<sub>3</sub> nenotiek arī paaugstinātā temperatūrā. Spirts **76** tika pakļauts Appel jodēšanai alternatīvas aizējošās grupas ieviešanai (20. shēma), taču kā pamatprodukts tika izolēts jodiciklopentāns **80** konkurējošās retro-pinakola pārgrupēšanās dēļ.



20. shēma. Jodciklopentāna **80** sintēze un tā ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

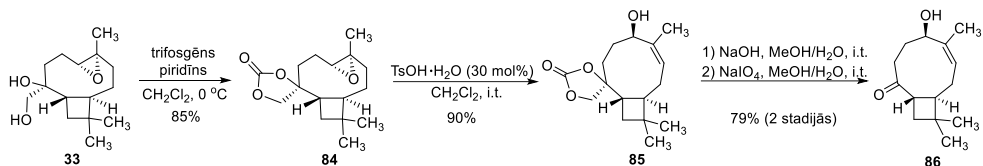
Rumfelatīna A (**79**) uzlabota sintēze ietvēra ketāla **72** dihidroksilēšanu un sekojošu diola oksidējošu šķelšanu (21. shēma). Ketons **82** tālāk reaģēja ar MeMgBr, veidojot trešējo spirtu **83** ar izcilu diastereokontroli. Pēc spirta **83** hlorēšanas ar SOCl<sub>2</sub> NMP šķīdumā tika iegūts vēlamais hlorīds **78** un ketāls **72** kā eliminēšanas reakcijas blakusprodukts. Savienojumu **78** un **72** maisījumu nebija iespējams hromatogrāfiski atdalīt, tāpēc tas tika pakļauts ozonolīzei, kas pārvērta alkēnu **72** par ketonu **82**, atvieglot savienojumu savstarpēju atdalīšanu un attīrīšanu. Hlorīda **78** reakcija ar TFA ūdens šķīdumu ļāva iegūt rumfelatīnu A (**79**) ar teicamu iznākumu.



21. shēma. Rumfelatīna A (**79**) uzlabota sintēze un tā ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.



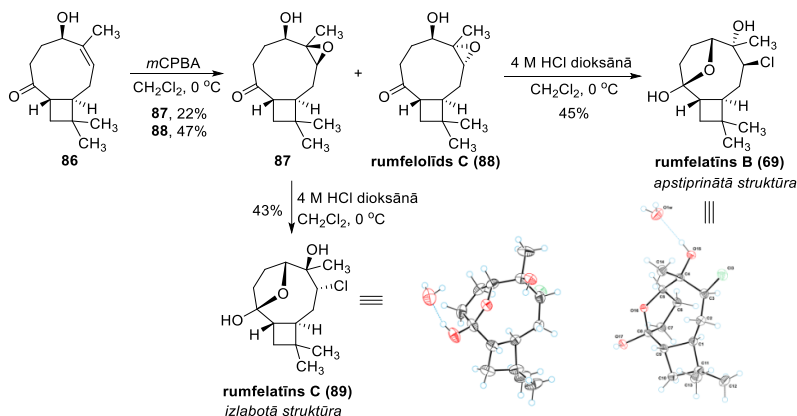
Rumfelatīna B un C sintēze tika veikta no epoksiola 33, kas tika aizsargāts ar karbonāta funkciju, izmantojot trifosgēnu un piridīnu (22. shēma). Epoksikarbonāts 84 tika izomerizēts par alilspirtu 85, kas satur endociklisko dubultsaiti. Pēc karbonāta hidrolīzes sārmainā vidē un iegūtā vicinālā diola oksidējošās šķelšanas tika iegūts ketospirts 86 (22. shēma), no kura tālāk tika sintezēti rumfelatīni B un C.



22. shēma. Ketospirta 86 sintēze.

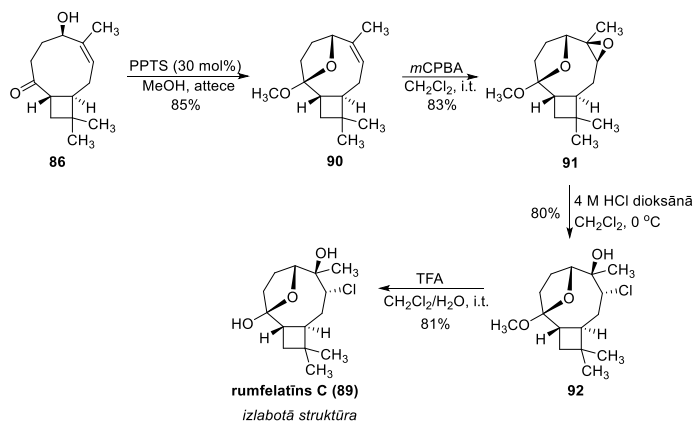
Rumfelatīns B tika iegūts alilspirta 86 epoksidēšanas rezultātā (23. shēma), kā starpproduktu veidojot rumfelolīdu C (88),<sup>39</sup> kura struktūra tika pierādīta ar tā monokristāla rentgendifraktometriju. Reaģējot rumfelolīdam C ar HCl, tika iegūts rumfelatīns B. Savukārt, pakļaujot diastereomēru 87 analogiskiem reakcijas apstākļiem, tika iegūts rumfelatīns C. Rumfelolīda C pārvēršana par rumfelatīnu B parāda, ka šī reakcija varētu notikt arī *Rumphella antipathies* koraļļos.

Rumfelatīna B struktūra tika apstiprināta, taču rumfelatīna C struktūra tika izlabota, pierādot, ka tam ir analogiska tetrahidrofurāna konfigurācija kā hemiketāliem 79 un 69, turklāt rumfelatīna C trešējā spirta konfigurācija arī tika izlabota.



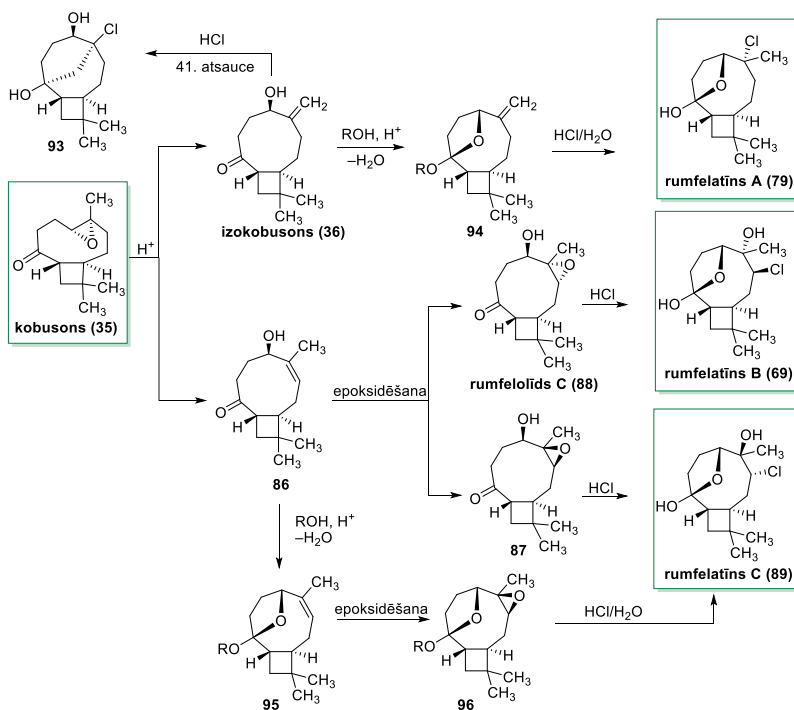
23. shēma. Rumfelolīda C (88), rumfelatīna B (69) un C (89) sintēze un to monohidrātu ORTEP attēlojums ar 50% kontūru varbūtību.

Alternatīva diastereoselektīva rumfelatīna C (89) sintēze tika izstrādāta, katalizējot ketospirtu 86 MeOH šķīdumā, iegūstot ketālu 90 (24. shēma). Tā diastereoselektīva epoksidēšana ar *m*CPBA veidoja epoksīdu 91, kura apstrāde ar HCl ļāva iegūt hlorhidrīnu 92. Analogiski rumfelatīna A sintēzei (19. shēma) demetilēšana tika veikta ar TFA ūdens šķīdumu.



#### 24. shēma. Diastereoselektīva rumfelatīna C (89) sintēze.

Pēc visu dabasvielu struktūru **69**, **79**, **88** un **89** apstiprināšanas vai labošanas tika piedāvāti to biosintēzes ceļi (10. att.). Literatūrā zināms, ka kobusons (**35**) ir detektēts *Rumphella antipathies* koraļļos,<sup>40</sup> padarot to par potenciālo sākumposmu rumfelatīnu A–C un rumfelolīda C biosintēzē.



10. att. Piedāvātie rumfelatīnu A–C biosintēzes ceļi.

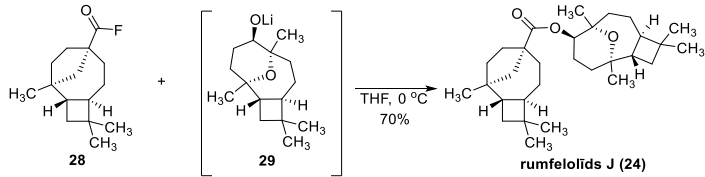
Analoģiski linariofilēna A un B (6. att.) biosintēzei pirmā stadija varētu ietvert *trans*-epoksīda izomerizēšanos skābā vidē par alilspitiem **36** un **86**, kuru klātbūtne *Rumphella antipahies* koraļļos šobrīd vēl nav apstiprināta. Zināms, ka, izokobusonam (**36**) reaģējot ar HCl, kvantitatīvi veidojas hlorīds **93**,<sup>41</sup> kas liecina par to, ka izokobusona hidrochlorēšanas reakcija, visticamāk, nav iesaistīta rumfelatīna A (**79**) biosintēzē. Turpretī izokobusona ketalizēšana varētu notikt, veidojot savienojumu **94**, kas tad reaģē ar HCl ūdens vidē, veidojot rumfelatīnu A (**79**).<sup>42</sup> Alternatīvs vienas stadijas biosintētiskais ceļš varētu notikt, uzslēdzot kobusona *trans*-epoksīda ciklu ar halohidrīndehidrogenāzēm.<sup>43</sup>

Rumfelatīns B (**69**) varētu veidoties no alilspirta **86**, kurā notiek epoksidēšana, veidojot rumfelolīdu C (**88**). Rumfelatīns B (**69**) varētu rasties, epoksīda ciklam reaģējot ar HCl. Arī šī stadija varētu tikt katalizēta ar halohidrīndehidrogenāzēm.<sup>43</sup> Gadījumā, ja alilspirta **86** epoksidēšana nenotiek diastereoselektīvi, analogisko ceļu var piedāvāt arī attiecībā uz rumfelatīnu C (10. att.).

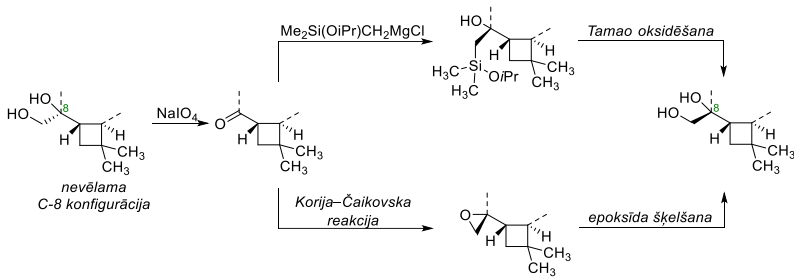
Rumfelatīna C biosintēzes ceļš varētu arī ietvert alilspirta **86** ketalizēšanos un epoksidēšanu, veidojot epoksiketālu **96**. Tā hidrochlorēšana un ketāla hidrolīze skābā vidē var veidot rumfelatīnu C.

## SECINĀJUMI

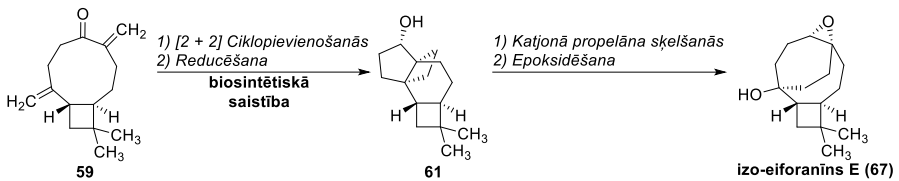
1. Reakcija starp acilfluorīdu un litija alkoksīdu ir visefektīvāka metode biomimētiskai rumfelolīda J estera saites veidošanai, nodrošinot mērķsavienojuma sintēzi grama mērogā.



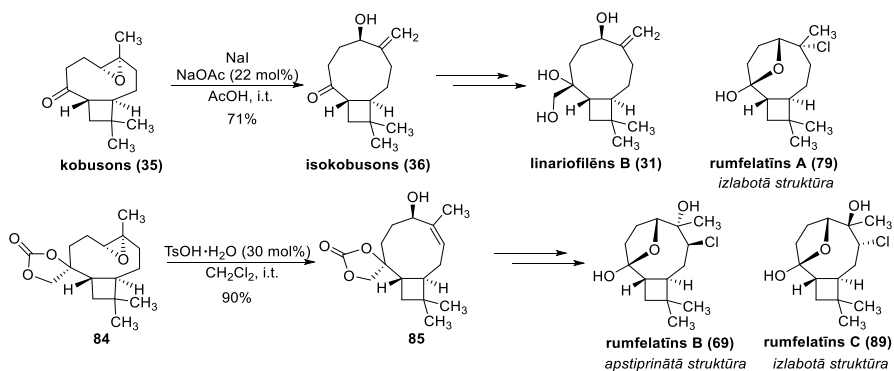
2. Ketona funkcijas nukleofilā hidroksimetilēšana ir efektīva metode vicinālo diolu konfigurācijas apgriešanai kariofilāna tipa terpenoīdos. Šī pieeja tika veiksmīgi izmantota linariofilēnu A–C sintēzē.



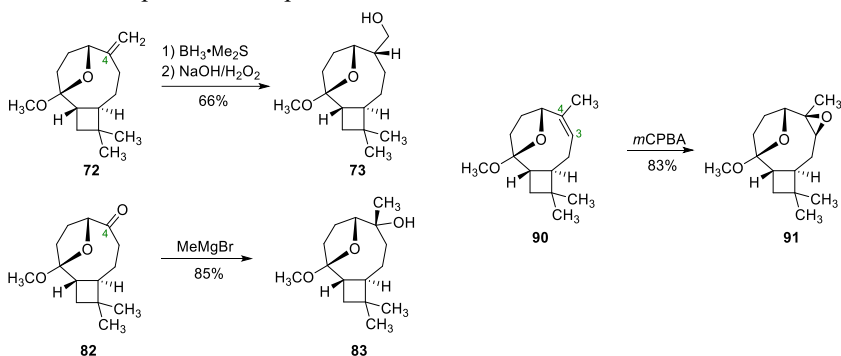
3. Saskaņotā  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātā ketona **59** Luisa skābju katalizētā [2 + 2] ciklopievienošanās atklāja biosintētisko ceļu, kas savieno ketonu **59** ar dabā sastopamo [4.3.2]propelānu saturošu spirtu **61**, no kura katjonās šķelšanās un epoksidēšanas rezultātā tika iegūta iespējamā dabasviela izo-eiforanīns E (**67**).



4. Selektīva *trans*-epoksīda izomerizēšanās skābā vidē, veidojot endo- vai eksocikliskos alilspirtus, ir efektīva metode linariofilēna B un hlora saturošu norseskviterpenoīdu rumfelatīnu A–C iegūšanai.



5. 12-Oksatriciklo[7.2.1.0<sup>2,5</sup>]dodekāna skelets ļauj diastereoselektīvi funkcionālizēt olefīnu vai karbonilu C-3 un/vai C-4 pozīcijās, nodrošinot ārējā elektrofila/nukleofila uzbrukumu no skābekļa tiltna puses. Tas ļauj diastereoselektīvi iegūt hidroborēšanas-oksīdēšanas, Grīnžāra pievienošanas un epoksīdēšanas produktus.



6. Semisintēze, kā izejvielu izmantojot (-)-β-kariofilēnu vai tā oksīdu, ir efektīva eksotisku dabasvielu iegūšanas pieeja, kas ļauj iegūt mērķsavienojumus grama mērogā un veikt to struktūru apstiprināšanu vai labošanu. Šos galaproduktus tālāk varētu izmantot to bioloģiskās aktivitātes testēšanai vai kā references standartus sauszemes vai jūras organismu metabolisma pētījumos.

# **DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE**

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for defence at the open meeting of RTU Promotion Council on December 12, 2024, at the Faculty of Natural Sciences and Technology of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

## **OFFICIAL REVIEWERS**

Senior Researcher Dr. chem. Pāvels Arsenjans,  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia

Professor emeritus Dr. Karl-Heinz Altmann,  
Federal Institute of Technology Zurich, Switzerland

Professor Dr. Tõnis Kanger,  
Tallinn University of Technology, Estonia

## **DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY**

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for review to Riga Technical University for promotion to the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis has not been submitted to any other university for promotion to a scientific degree.

Georgijs Stakanovs ..... (signature)

Date .....

The Doctoral Thesis has been prepared as a thematically united collection of scientific publications. It consists of a Summary and four scientific publications. Publications are written in English. The total number of pages is 466, including electronic supporting information.

# GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

## Introduction

Natural product synthesis represents a branch of organic synthesis aimed at obtaining structurally complex representatives of naturally occurring compounds, i.e., terpenoids, polyketides, alkaloids, and peptides. Obtaining natural products by means of total synthesis is associated with long reaction sequences, a small amount of acquired target compound, and often a need for a reagent-controlled asymmetric induction to install the desired stereoconfiguration. In turn, semisynthesis – a transformation from one natural product into another – provides an opportunity to shorten the longest linear sequence, thus increasing the amount of the final product.<sup>1, 2</sup> Additionally, the stereodefined starting material facilitates the preparation of a stereomerically pure target compound. Finally, this approach enables the elucidation of biosynthetic routes of complex natural products by applying biomimetic reactions (Fig. 1).



Fig. 1. Synthesis of natural products using total synthesis and semisynthesis.

In the Doctoral Thesis, the semisynthetic strategy was applied to generate a terpenoid library starting from one of the most abundant sesquiterpenes –  $\beta$ -caryophyllene (**1**, 1 kg for 100 EUR at chemical reagent supplier catalog), which can be isolated from various plant extracts, i.e., cloves,<sup>3</sup> black pepper,<sup>4</sup> oregano,<sup>5</sup> basil,<sup>6</sup> and rosemary.<sup>7</sup> The availability of  $\beta$ -caryophyllene from biomass renders it an unexplored renewable resource.

Due to the strain of *E*-cyclononene, the endocyclic double bond of  $\beta$ -caryophyllene (**1**) is more reactive than the exocyclic double bond, thus allowing for the selective functionalization of the former. The natural oxidation product of  $\beta$ -caryophyllene (**1**),  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**, 100 g for 132 EUR at chemical reagent supplier catalog), enables further diversity in functionalization. In  $\beta$ -caryophyllene oxide, the endocyclic *trans*-double bond is epoxidized, thus driving the alkene functionalization towards the exocyclic double bond (Fig. 2). This approach allows for the swift generation of strategic building blocks **A–D**, which can be used for the design of concise routes towards rare natural products. The natural products obtained by semisynthesis can be further used as reference standards in the analysis of plant extracts or in medicinal chemistry for detailed profiling of biological activity.

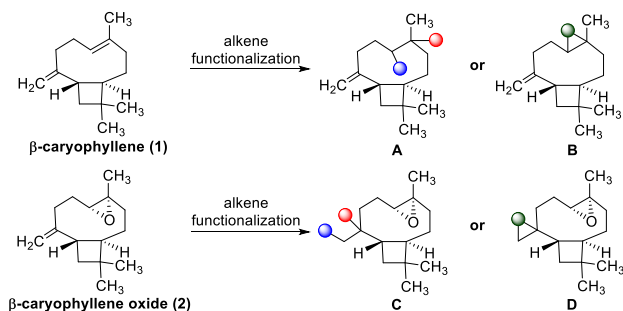


Fig. 2. Generation of building blocks **A–D** from  $\beta$ -caryophyllene (**1**) and its oxide (**2**).

Owing to its structure (fused cyclobutane and *E*-cyclononene, two stereodefined chiral centers) and intrinsic ability to rearrange, forming various complex carbon frameworks,  $\beta$ -caryophyllene (**1**) possesses the potential to serve as a common starting material (Fig. 3), generating a diverse array of other sesquiterpenes and their derivatives.<sup>8–17</sup>

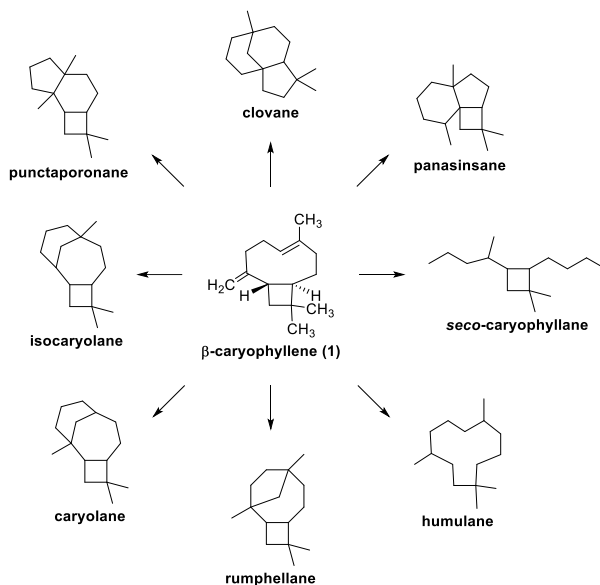
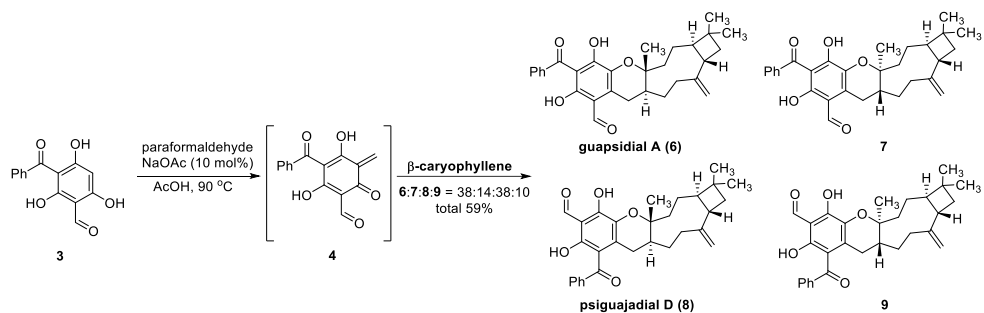


Fig. 3. Scaffold-based diversity available from  $\beta$ -caryophyllene.

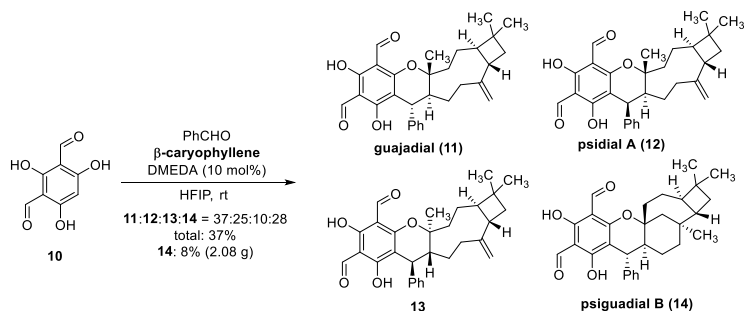
Prior to this study,  $\beta$ -caryophyllene and its oxide were sporadically used as chiral pool starting materials for the synthesis of exotic natural products. The studies were mainly limited to the biomimetic generation of meroterpenoids from *Psidium guajava*, using the strained endocyclic double bond as a dienophile in hetero-Diels–Alder reactions.<sup>18,19</sup> Thus, Knoevenagel condensation between phloroglucinol derivative **3** and paraformaldehyde afforded *o*-quinone methide **4**, which *in situ* reacted with  $\beta$ -caryophyllene, affording meroterpenoids guapsidial A (**6**), psiguajadial D (**8**) as well as other two diastereomers **7** and **9** (Scheme 1).<sup>18</sup>





Scheme 1. Synthesis of guapsidial A (**6**) and psiguajadial D (**8**).

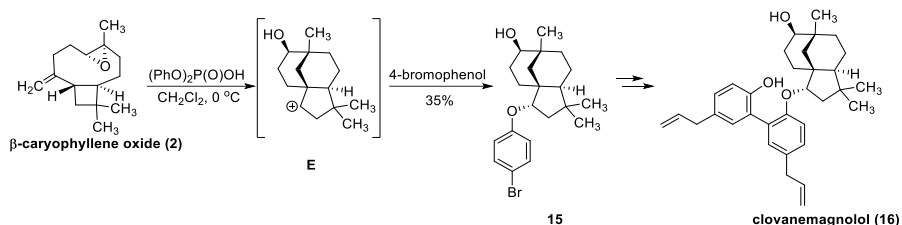
A similar approach was used in the one-step multigram-scale synthesis of psiguajadial B (**14**). β-Caryophyllene reacted with diformylphloroglucinol (**10**) in the presence of benzaldehyde and DMEDA, yielding the target psiguajadial B (**14**) along with guajadial (**11**), psidial A (**12**), and diastereomer **13** (Scheme 2).<sup>19</sup>



Scheme 2. Synthesis of guajadial (**11**), psidial A (**12**), and psiguajadial B (**14**).

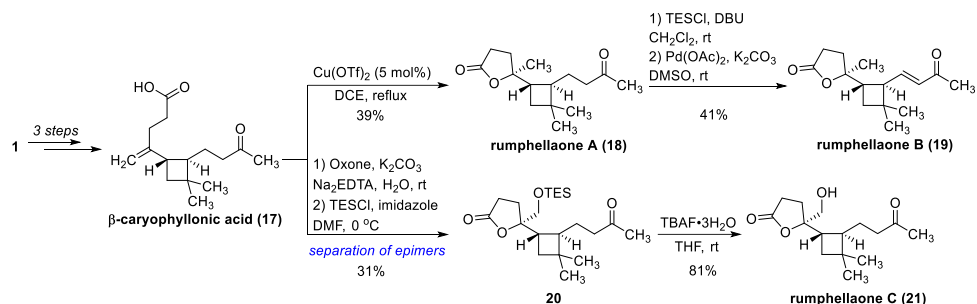
In contrast to the majority of meroterpenoids, which represent classical hetero-Diels–Alder adducts, psiguajadial B (**14**) possesses a rearranged caryolane-type scaffold. A combination of computational and synthetic studies revealed that the mechanism of formation of psiguajadial B (**14**) involves Michael addition between the β-caryophyllene endocyclic double bond and *o*-quinone methide, followed by subsequent transannular cyclization involving exocyclic olefin moiety.<sup>19</sup> This demonstrates the propensity of β-caryophyllene towards the generation of other carbocyclic frameworks.

β-Caryophyllene oxide (**2**) can behave in a comparable fashion, which was demonstrated in the synthesis of clovanemagnolol, a natural product with potential neuroregenerative properties.<sup>20</sup> Lewis and Brønsted acids are able to rearrange β-caryophyllene oxide (**2**) into a clovane-type scaffold. The intermediate secondary carbocation **E** was captured by an outer nucleophile (4-bromophenol), and the resultant aryl ether **15** was further functionalized to give clovanemagnolol (**16**, Scheme 3).<sup>20</sup>



Scheme 3. Synthesis of clovane-type aryl ether **15** en route to clovanemagnolol (**16**).

The previous research in our group resulted in the development of a concise semisynthesis of *seco*-caryophyllanes rumphellaones A–C (Scheme 4).<sup>21</sup> Initially,  $\beta$ -caryophyllene was converted into  $\beta$ -caryophyllonic acid (**17**), which underwent lactonization, furnishing rumphellaone A (**18**). It was then subjected to Saegusa–Ito  $\alpha,\beta$ -dehydrogenation, providing rumphellaone B (**19**). Epoxidation-lactonization of acid **17** gave rumphellaone C (**21**) after desilylation of compound **20**, whose synthesis was necessary for the efficient separation of epimers.<sup>21</sup>



Scheme 4. Semisynthesis of rumphellaones A–C (**18**, **19** and **21**) from  $\beta$ -caryophyllene (**1**).

The Doctoral Thesis presents further development of the semisynthesis approach using  $\beta$ -caryophyllene (**1**) and its oxide (**2**) as starting materials. The studies are devoted to accessing low-abundant natural products, focusing on bi-, tri- and tetracyclic terpenoids.

## Aims and objectives

The aim of the thesis is to develop efficient semisyntheses of rare natural products starting from  $\beta$ -caryophyllene (1) and/or its oxide (2). In order to achieve this aim, the following tasks were set:

- 1) analyze the literature and determine appropriate synthetic targets (biologically active caryophyllane-type terpenoids possessing structural complexity);
- 2) design and perform the semisyntheses towards chosen targets with confirmation/revision of their proposed structures.

## Scientific novelty and main results

Completion of the Thesis led to the following results:

1. Synthesis of rumphellaic acid A, 4 $\beta$ ,8 $\beta$ -epoxycaryophyllan-5-ol and their corresponding ester, disquiterpenoid rumphellolide J, in a convergent manner.
2. Synthesis of linariophyllenes A–C and rumphellolide H as well as structure revision for linariophyllenes A and C.
3. Synthesis of [4.3.2]propellane-containing natural product (4,4-dimethyltetracyclo-[6.3.0<sup>2,5</sup>.0<sup>1,8</sup>]tridecan-9-ol) as well as investigation of cationic scission of [4.3.2]propellane moiety with formation of eventual natural products (bridgehead epoxide iso-euphoranin E and bridgehead olefin (1*R*,2*S*,5*R*)-4,4-dimethyltricyclo[6.3.2.0<sup>2,5</sup>]tridec-8-en-1-ol.
4. Synthesis of chlorinated hemiketals rumphellatins A–C as well as norsesquiterpenoid rumphellolide C with structure revisions for rumphellatins A and C.

## Structure of the Thesis

The thesis is a collection of scientific publications on the application of  $\beta$ -caryophyllene and/or its oxide in semisynthesis of rare natural products.

## Publications and approbation of the Thesis

The main results of the Thesis were summarized in four scientific publications. The results of the research were presented at five conferences.

### Scientific publications

1. **Stakanovs, G.**; Belyakov, S.; Jirgensons, A.; Rasina, D. Convergent Biomimetic Semisynthesis of Disesquiterpenoid Rumphellolide J. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20 (12), 2455–2461. DOI: 10.1039/D2OB00238H
2. **Stakanovs, G.**; Blazevica, A.; Belyakov, S.; Rasina, D.; Jirgensons, A. Semisynthesis of Linariophyllenes A–C and Rumphellolide H, Structure Revisions and Proposed Biosynthesis Pathways. *J. Nat. Prod.* **2023**, 86 (10), 2368–2378. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00574
3. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Belyakov, S.; Kinens, A.; Jirgensons A. Bridgehead Epoxide iso-Euphoranin E from  $\beta$ -Caryophyllene Oxide *via* Sequential Cationic Formation and Scission of [4.3.2]Propellane. *Org. Chem. Front.* **2024**, 11 (18), 5086–5092. DOI: 10.1039/D4QO00940A
4. **Stakanovs, G.**; Blazevica, A.; Rasina, D.; Belyakov, S.; Jirgensons, A. Bioinspired Semisynthesis and Structure Revisions of Chlorinated Norsesquiterpenoids Rumphellatins A–C. *Org. Lett.* **2024**, 26 (38), 8074–8078. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c02942

### Results of the Thesis were presented at the following conferences

1. Rasina, D.; **Stakanovs, G.** Semisynthesis of Rumphellaones A–C and Rumphellolide J from Caryophyllene. *3<sup>rd</sup> Online International Conference of Biocatalysis & Green Chemistry*. Online, 4–5 April **2022**.
2. **Stakanovs, G.**; Rasina, D. Semisynthesis of Natural Products from (–)- $\beta$ -Caryophyllene. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2022)*. Vilnius, Lithuania, 3–6 July **2022**.
3. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Jirgensons A. Synthesis of Low-Abundance Sesquiterpenoids from  $\beta$ -Caryophyllene. *International Scientific Conference of the University of Latvia*. Riga, Latvia, 17 March **2023**.
4. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Jirgensons, A. Semisynthesis and Structure Revision of Linariophyllenes A–C and Rumphellolide H. *Paul Walden 13<sup>th</sup> Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 14–15 September **2023**.
5. **Stakanovs, G.**; Rasina, D.; Jirgensons, A. Synthesis and Structure Revision of Linariophyllenes A–C. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2024)*. Riga, Latvia, 7–10 July **2024**.

# MAIN RESULTS OF THE THESIS

## 1. Semisynthesis of disesquiterpenoid rumphellolide J

Disesquiterpenoids (sesquiterpenoid dimers) are a rare class of natural products which consist of two different sesquiterpenoid fragments.<sup>22</sup> Rumphellolide J (**24**), a disesquiterpenoid isolated from *Rumphella antipathies*, contains scaffolds of rumphellaic acid A (**23**) and 4 $\beta$ ,8 $\beta$ -epoxycaryophyllan-5-ol (**22**), which are connected with ester bond,<sup>23</sup> hence, the proposed biogenetic pathway (Fig. 4) involves esterification of alcohol **22** and acid **23**. Furthermore, while rumphellaic acid A (**23**) shows anti-inflammatory activity, inhibiting the elastase release by human neutrophils,<sup>24</sup> and alcohol **22** enhances the generation of superoxide anion,<sup>25</sup> the biological activity of rumphellolide J (**24**) has not been yet determined.

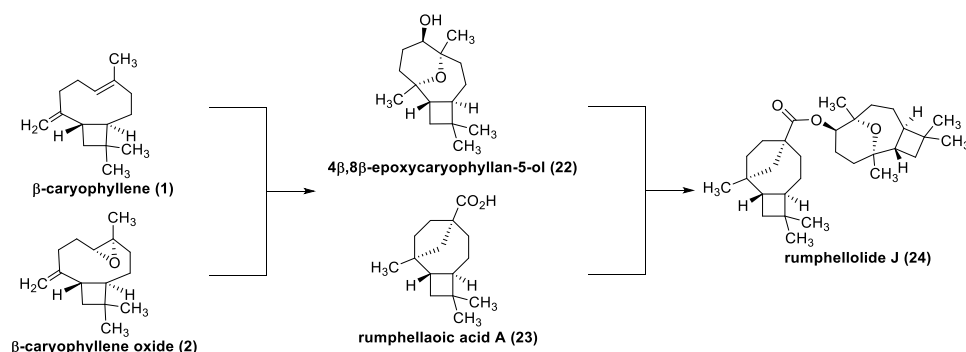
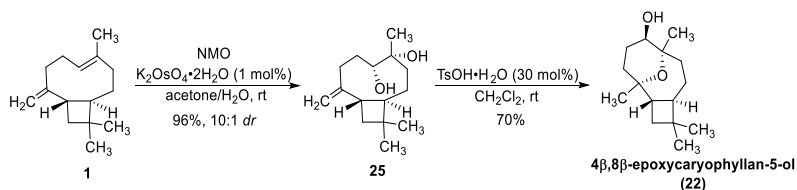


Fig. 4. Plausible biogenetic pathway towards rumphellolide J (**24**).

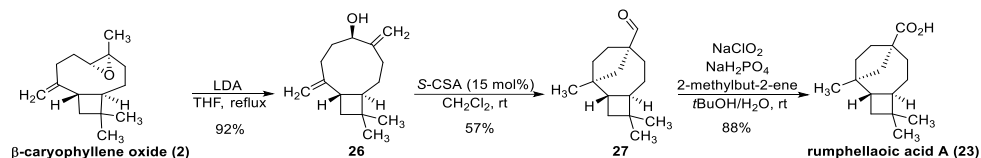
Alcohol **22** is known as one of the products of acid-promoted non-selective transformation of  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**).<sup>26</sup> Fortunately, the selectivity towards the desired product **22** can be driven by employing a two-step protocol. Initially,  $\beta$ -caryophyllene (**1**) was dihydroxylated, and the resultant vicinal diol **25** furnished alcohol **22** with catalytic amounts of TsOH·H<sub>2</sub>O (Scheme 5). Noteworthy, the cyclization proceeded with an exclusive formation of tetrahydropyran cycle with no detectable amount of tetrahydrofuran-containing isomer.



Scheme 5. Two-step synthesis of alcohol **22** from  $\beta$ -caryophyllene (**1**).

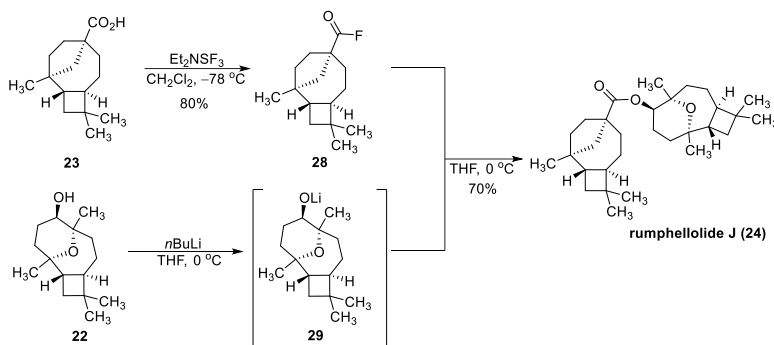
In order to obtain rumphellaic acid A (**23**),  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**) was isomerized to allylic alcohol **26** in the presence of LDA. Then, acid-catalyzed tandem transannular cyclization with pinacol rearrangement furnished aldehyde **27** (Scheme 6). Varying Brønsted acids (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TsOH·H<sub>2</sub>O, *S*-CSA) and solvents (MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCE, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), it was found that the most

optimal conditions for the synthesis of aldehyde **27** from alcohol **26** were catalytic amounts of *S*-CSA in either benzene or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution. Afterwards, aldehyde **27** was oxidized under Pinnick conditions (Scheme 6) to yield target rumphellaic acid A (**23**).



Scheme 6. Synthesis of rumphellaic acid A (**8**) from  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**).

Rumphellolide J (**24**) was prepared on a gram-scale by conversion of rumphellaic acid A (**23**) to acyl fluoride **28**, which reacted with lithium alkoxide **29** derived from alcohol **22** (Scheme 7). The structure of rumphellolide J (**24**) was unambiguously confirmed by single-crystal X-ray diffraction.



Scheme 7. Synthesis of rumphellolide J (**24**).

Alternative strategies, such as Steglich esterification with HOBt/EDCI, did not form the ester bond between compounds **22** and **23**. Instead, only intermediates (acyl isourea, HOBt-derived ester and acyl pyridinium ion) were detectable in LC/MS. The conversion of acid **23** into acyl chloride with Vilsmeier reagent ((COCl)<sub>2</sub> + DMF), SOCl<sub>2</sub> or PCl<sub>3</sub> gave only trace amounts of the desired chloride.

## 2. Semisynthesis of linariophyllenes A–C

The next step of our study involved the semisynthesis of linariophyllenes A–C (proposed structures **30–32**, Fig. 5), caryophyllane-type terrestrial natural products from *Evolvulus linaroides* that possess anti-inflammatory activity by inhibiting nitrogen monoxide production and the pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$ .<sup>27</sup> Among these compounds, linariophyllene B (**31**) displays the most potent biological activity.<sup>27</sup>

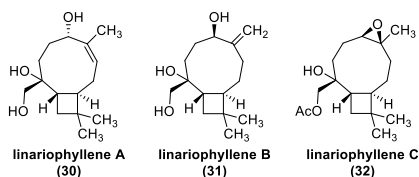
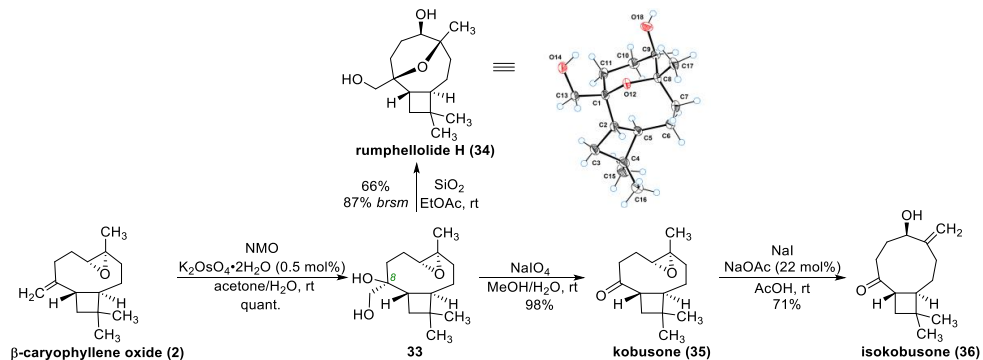


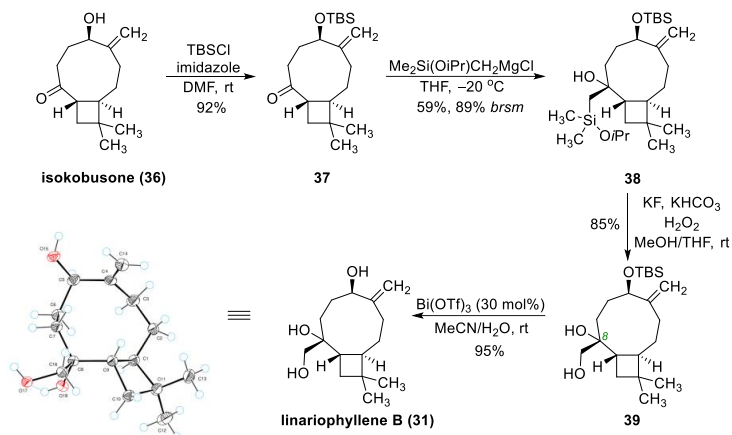
Fig. 5. Proposed structures of linariophyllenes A–C.

Firstly, we developed the synthesis of linariophyllene B (triol **31**), bearing an exocyclic double bond (Schemes 8 and 9). Dihydroxylation of  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**) gave epoxydiol **33**, albeit with opposite configuration of C-8 in comparison with the target compounds **30–32** (Scheme 8). The installation of the desired C-8 configuration was achieved downstream by converting epoxydiol **33** to kobusone (**35**), which was then isomerized in acidic media to isokobusone (**36**). Diol **33** underwent cyclization in the presence of  $\text{SiO}_2$ , furnishing rumphellolide H (**34**), a marine natural product isolated from *Rumphella antipathies*,<sup>28</sup> whose structure was confirmed by X-ray crystallography (Scheme 8).



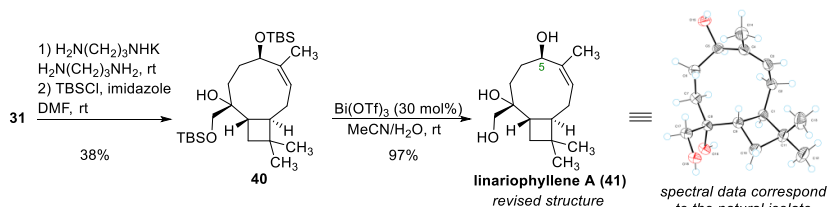
Scheme 8. Synthesis of rumphellolide H (**34**), kobusone (**35**) and isokobusone (**36**) and ORTEP image of rumphellolide H with 50% contour probability.

Isokobusone (**36**) was then silylated, furnishing silyl ether **37**, which then reacted with  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OiPr})\text{CH}_2\text{MgCl}$  (Scheme 9). The resultant  $\beta$ -silyl alcohol **38** was immediately converted to vicinal diol **39** using Tamao oxidation. This approach resulted in the stereoselective installation of the desired configuration of C-8, as no formation of C-8 epimer of **39** was detected, indicating perfect diastereocontrol during the Grignard addition step. The final desilylation of compound **39** was performed using catalytic amounts of  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  in aqueous media (Scheme 9). The structure of linariophyllene B (**31**) was confirmed by X-ray crystallography, and the spectral data perfectly corresponded to those of the natural isolate.



Scheme 9. Synthesis of linariophyllene B (**31**) and its ORTEP image with 50% contour probability.

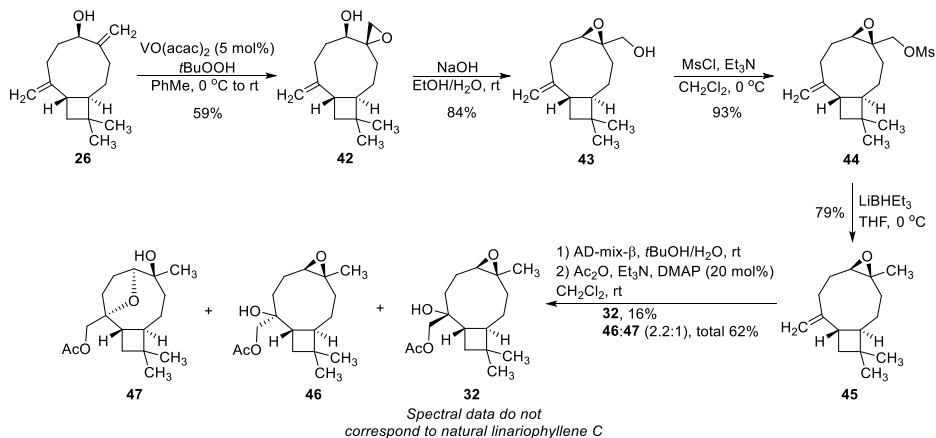
The isomerization of the exocyclic double bond of linariophyllene B (**31**) to the endocyclic double bond was achieved using potassium 3-aminopropylamide (Scheme 10). To facilitate the separation, the resultant mixture was silylated. After the cleavage of TBS groups from compound **40**, it was revealed (Scheme 10) that the correct structure of linariophyllene A (**41**) possesses the same configuration of C-5 as linariophyllene B (**31**).



Scheme 10. Synthesis of linariophyllene A (**41**) and its ORTEP image with 50% contour probability.

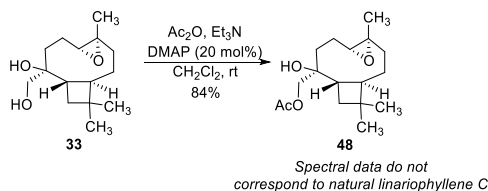
The proposed structure of linariophyllene C (**32**) was obtained using allylic alcohol **26** as a starting material. VO(acac)<sub>2</sub>-catalyzed epoxidation resulted in the diastereoselective formation of epoxyalcohol **42**, which smoothly yielded primary alcohol **43** as a result of the Payne rearrangement. Mesylation followed by reduction of mesylate **44** with LiBHET<sub>3</sub> gave *cis*-epoxide **45**. After a dihydroxylation/acetylation sequence, diastereomeric epoxyacetates **32** and **46**, as well as tetrahydrofuran **47**, were isolated. Surprisingly, the spectral data of neither of the diastereomers **46** and **32** corresponded to natural linariophyllene C (Scheme 11).





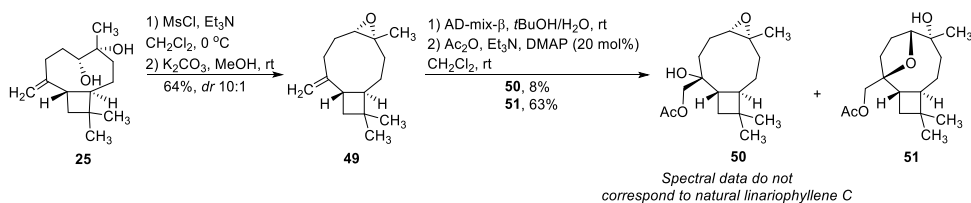
Scheme 11. Synthesis of the proposed structure of linariophyllene C (**32**).

We hypothesized that the correct structure of linariophyllene C may be attributed to another diastereomer of compound **32**. Thus, epoxydiol **33** was acetylated to give acetate **48**; however, its spectral data also did not correspond to linariophyllene C (Scheme 12).



Scheme 12. Synthesis of epoxyacetate **48**.

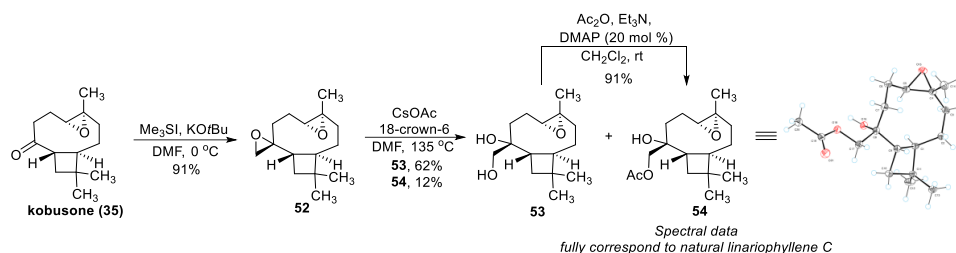
To obtain the other diastereomer of acetate **32**, diol **25** was converted to *cis*-epoxide **49** using Williamson epoxide synthesis. A dihydroxylation/acetylation sequence furnished epoxyacetate **50** and tetrahydrofuran **51**, but the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of compound **50** did not match with the natural linariophyllene C either (Scheme 13).



Scheme 13. Synthesis of epoxyacetate **50**.

Finally, the correct structure of linariophyllene C was determined by converting kobusone (**35**) into acetate **54** (Scheme 14). Kobusone (**35**) was transformed to diepoxide **52** by using the Corey–Chaykovsky reaction. The selective cleavage of 1,1-disubstituted epoxide resulted in the formation of diol **53** and acetate **54**. The diol **53** was transformed into acetate **54** using

standard acetylation conditions (Scheme 14). Gratifyingly, the spectral data of acetate **54** completely matched those of natural linariophyllene C.



Scheme 14. Synthesis and determination of the correct structure of linariophyllene C (**54**) and its ORTEP image with 50% contour probability.

Having confirmed and corrected the structures of linariophyllenes A–C and rumphellolide H, biosynthetic pathways for their formation (Fig. 6) were proposed starting from  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**).

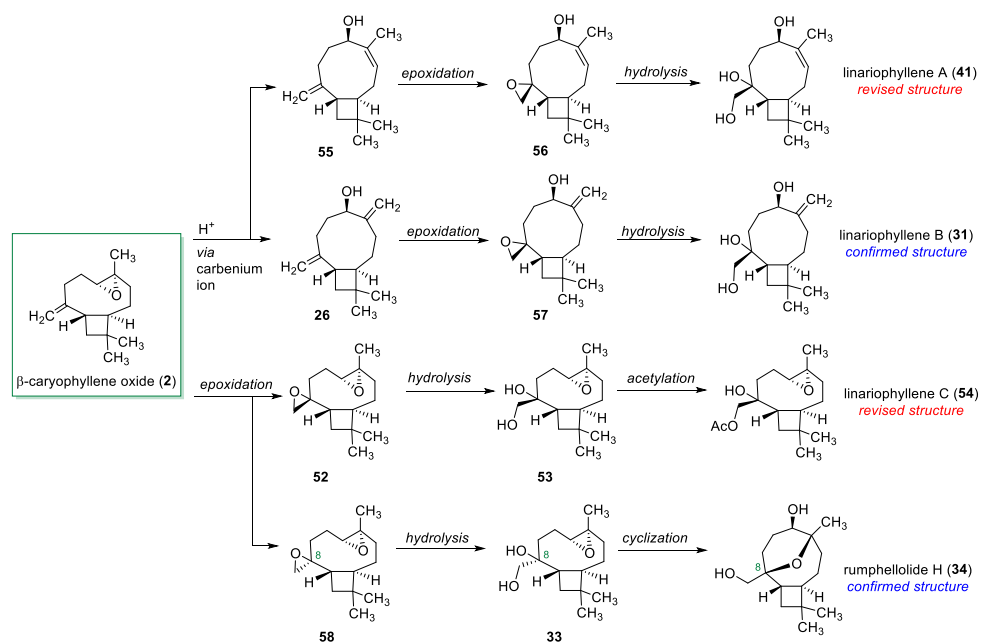


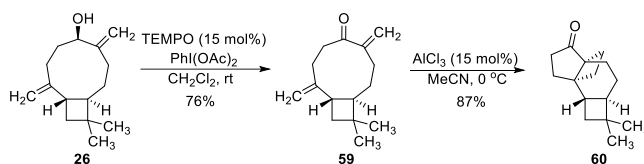
Fig. 6. Proposed biosynthetic pathway towards linariophyllenes A–C and rumphellolide H.

Initially, acid-catalyzed epoxide isomerization of  $\beta$ -caryophyllene oxide (**2**) can form allylic alcohols with exo- (**26**) or endocyclic double bond (**55**). Linariophyllenes A and B then can be formed after epoxidation<sup>29</sup> and subsequent hydrolysis of spiroepoxides **56** and **57** (Fig. 6). Linariophyllene C (**54**) and rumphellolide H (**34**) may stem from diepoxides **52** and **58**. Epimer **52** can lead to linariophyllene C (**54**) after hydrolysis and acetylation of the primary alcohol, whereas hydrolysis of epimer **58** forms diol **33**, which can undergo acid-mediated cyclization

to yield rumphellolide H (**34**), as it was demonstrated in developed synthetic routes (Scheme 8). The opposite diastereoselectivity of epoxidation of C-8 (Fig. 6) *en route* to rumphellolide H (**34**) can be explained by different enzymes ensuring this transformation in marine and terrestrial organisms.

### 3. [4.3.2]Propellane and bridgehead epoxide-containing natural products

Next, we aimed to investigate acid-catalyzed rearrangements of enone **59**, which can be prepared from allylic alcohol **26** via standard oxoammonium-catalyzed oxidation. While the acid-catalyzed rearrangements of alcohol **26** are known, the analogous transformations of enone **59** have not been reported. This study revealed that Lewis acids, such as  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$  and  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ , initiate [2 + 2] cycloaddition, furnishing [4.3.2]propellane-containing ketone **60** (Scheme 15).



Scheme 15. Synthesis of ketone **60**.

DFT calculations indicated that the mechanism of this [2 + 2] cycloaddition is concerted; however, the reason for the diastereoselectivity remains unclear, as the calculated difference between conformations **SM-A** and **SM-B** of the enone– $\text{AlCl}_3$  complex is only 0.5 kcal/mol (Fig. 7). A similar reaction was discovered by Gassman,<sup>30, 31</sup> however, the transformation from **59** to **60** does not employ the 1,3-dioxolane protection of the carbonyl, as described in the original findings.<sup>30, 31</sup> Moreover, it is the first time when the construction of a [4.3.2]propellane motif was achieved employing acid catalysis.

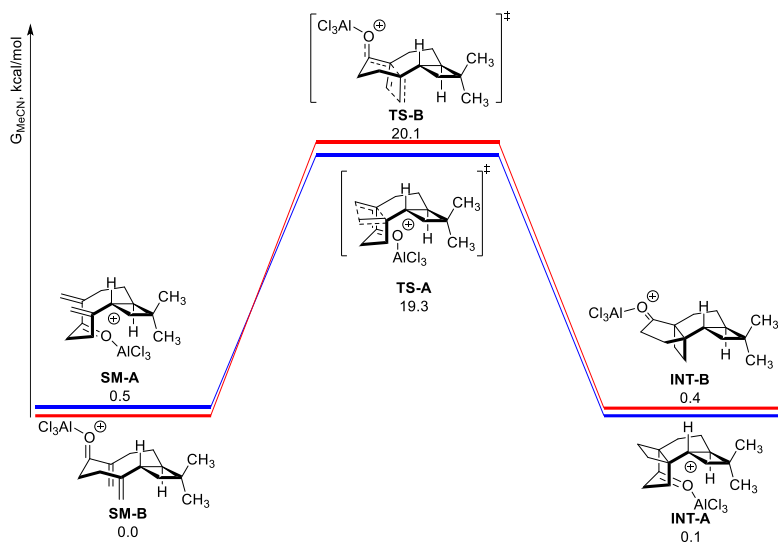
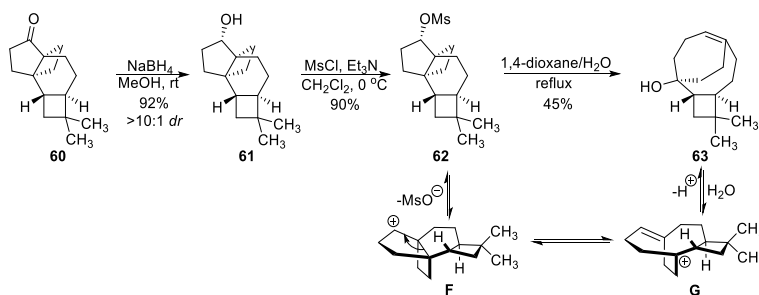


Fig. 7. Potential energy surface for the [2 + 2] cycloaddition of enone **59** (DFT calculations were performed in collaboration with Dr. chem. Artis Kinēns).

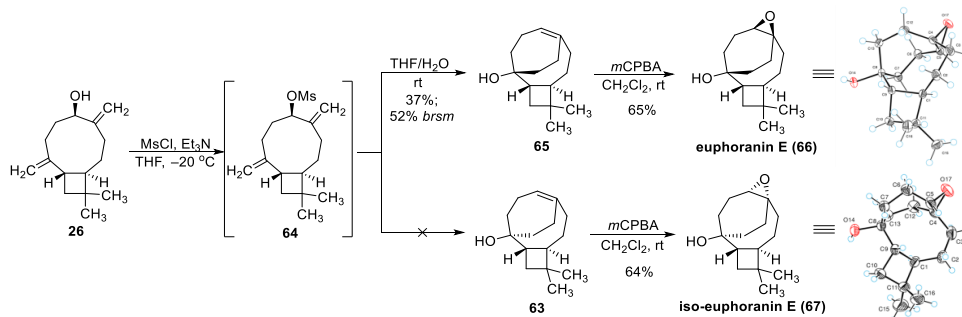
Ketone **60** was then reduced to alcohol **61** (Scheme 16), which is a natural product found in a variety of plant extracts (*Tagetes lucida*, *Psidium guajava*).<sup>32, 33</sup> The transformation from the naturally occurring enone **60** to alcohol **61** suggests a possible biosynthetic link between two compounds and implies that similar [2 + 2] cycloaddition may occur in plants. The mesylation of alcohol **61** gave rise to the corresponding mesylate **62**, which underwent solvolysis, resulting in the formation of bridgehead olefin **63** (Scheme 16). The mechanism of this reaction most probably involves the formation of secondary carbocation **F**, which rearranges to bridgehead carbocation **G** that undergoes hydration with the formation of product **63**.



Scheme 16. Synthesis of alcohol **61** and the route towards bridgehead olefin **63**.

Bridgehead olefin **63** is a diastereomer of the natural product **65**,<sup>34</sup> which can be synthesized from allylic mesylate **64** (Scheme 17). Interestingly, the solvolysis of compound **64** did not produce the alcohol **63**. Both olefins **63** and **65** were epoxidized to products **66** and **67** in a stereoselective fashion (Scheme 17). After comparing with the literature, the spectral data of epoxide **66** corresponded to euphoranin E, a natural product from the terrestrial plant *Euphorbia*

wangii.<sup>35</sup> Nevertheless, the probability of the natural occurrence of compounds **63** and **67** is also high, since they can be synthesized from the natural [4.3.2]propellane **60**.



Scheme 17. Synthesis of bridgehead epoxides **66** and **67** and their ORTEP images with 50% contour probability.

The DFT calculations (Fig. 8) were also used in this case to explain the stereoselectivity of the solvolysis of mesylate **64**. The equatorial position of the –OMs group in **SM-C** conformation establishes the overlap between the  $\pi$  orbital of the double bond and the antibonding orbital of the C–O bond; thus, the departure of mesylate anion is more favorable compared to **SM-D** conformation, in which –OMs group is directed axially. This hyperconjugational effect results in the 3.5 kcal/mol difference between transition states **TS-C** and **TS-D**, leading to a > 99:1 diastereomeric ratio that corresponds to the experimental results.

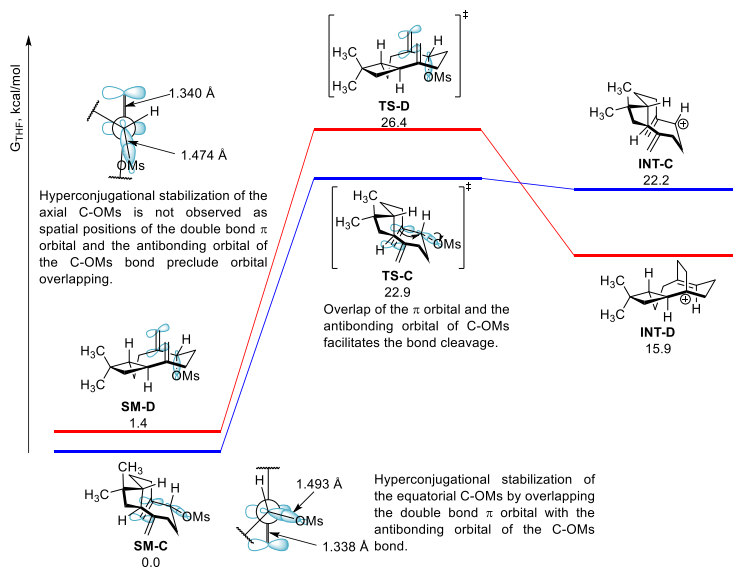


Fig. 8. Potential energy surface for the solvolysis of mesylate **64** (DFT calculations were performed in collaboration with Dr. chem. Artis Kinēns).

## 4. Synthesis of chlorinated hemiketals rumphellatins A–C

Rumphellatins A–C (proposed structures **68–70**) are chlorinated norsesquiterpenoids isolated from *Rumphella antipathies* possessing a hemiketal moiety (Fig. 9).<sup>36, 37</sup> The presence of both halogen and hemiketal functionalities renders these natural products structurally exotic among caryophyllane-type terpenoids. Rumphellatins A and B (**68** and **69**) exhibit modest antibacterial activity according to preliminary studies.<sup>36, 37</sup> An unsuccessful attempt at total synthesis of these natural products was made, which prompted us to explore a semisynthetic strategy.<sup>38</sup>

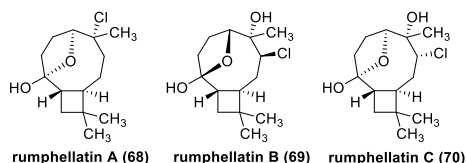
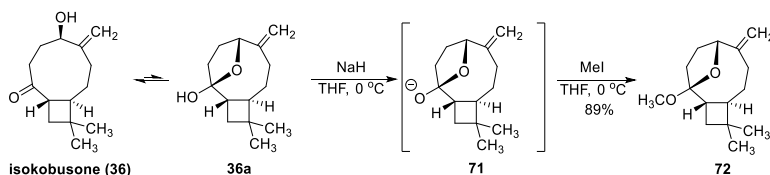


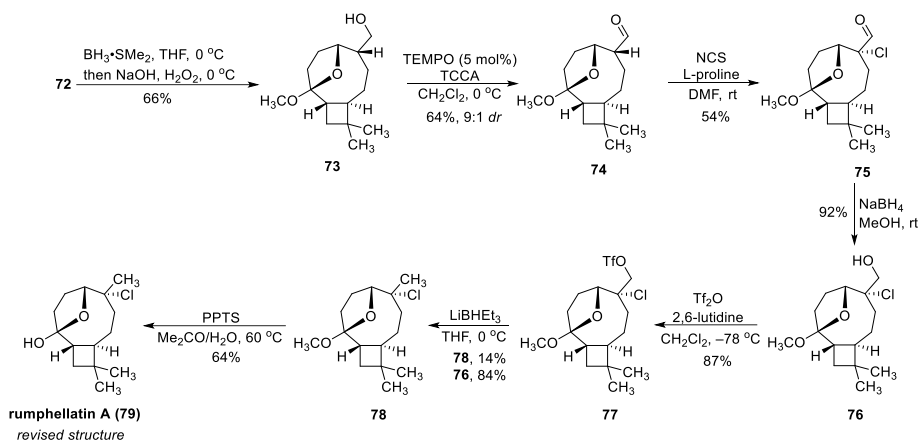
Fig. 9. Proposed structures of rumphellatins A–C (**68–70**).

During our previous studies, it was observed that isokobusone (**36**) exists as a mixture of major keto-tautomer **36** and minor (~13%) hemiketal tautomer **36a** in CDCl<sub>3</sub> solution (Scheme 18). This observation facilitated the development of a semisynthesis of rumphellatins A–C, employing isokobusone (**36**) as a key intermediate. Deprotonation of isokobusone with NaH resulted in the formation of the corresponding alkoxide, which formed a hemiketal anion **71**. It was then successfully trapped using MeI as an electrophile, producing ketal **72** in excellent yield (Scheme 18).



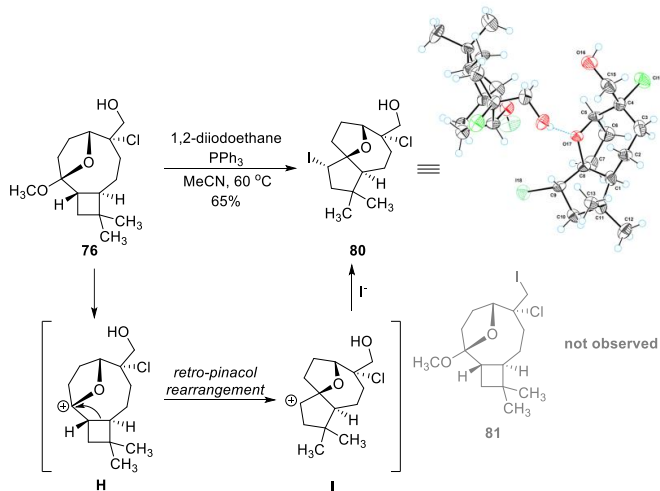
Scheme 18. Isokobusone ketone–hemiketal tautomerism and synthesis of ketal **72**.

The initial synthesis of rumphellatin A (Scheme 19) started with the hydroboration-oxidation of ketal **72**, resulting in primary alcohol **73**. It was oxidized to aldehyde **74**, which underwent  $\alpha$ -chlorination in the presence of NCS and L-proline. The obtained  $\alpha$ -chloroaldehyde **75** was reduced to chlorohydrin **76**. Subsequent triflation and reduction of triflate **77** with LiBHET<sub>3</sub> yielded compound **78**. Demethylation of ketal **78** produced hemiketal **79**, whose spectral data fully corresponded to natural rumphellatin A; therefore, the configuration of tetrahydrofuran fragment of rumphellatin A was revised.



Scheme 19. Initial synthesis of rumphellatin A (**79**).

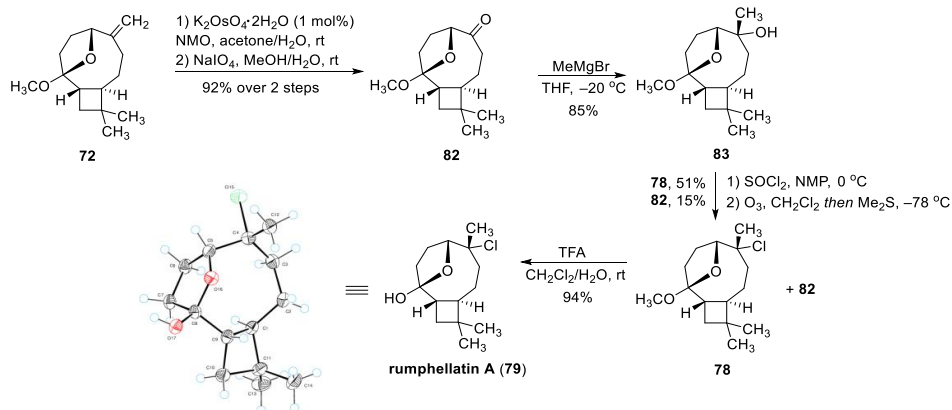
The major disadvantage of this synthesis (Scheme 19) was the long linear sequence and low yield of triflate **77** reduction, in which the main product was alcohol **76**. This can originate from a hydride attack on a sulfur atom instead of a sterically hindered neopentyl carbon atom. Importantly,  $\text{LiBHET}_3$ -mediated reduction of the corresponding mesylate or tosylate derived from alcohol **76** did not occur at all. When alcohol **76** was subjected to Appel iodination to introduce iodide as an alternative leaving group, iodocyclopentane **80** was obtained instead of the primary iodide **81** as a result of competitive retro-pinacol rearrangement (Scheme 20).



Scheme 20. Synthesis of iodide **80** and its ORTEP image with 50% contour probability.

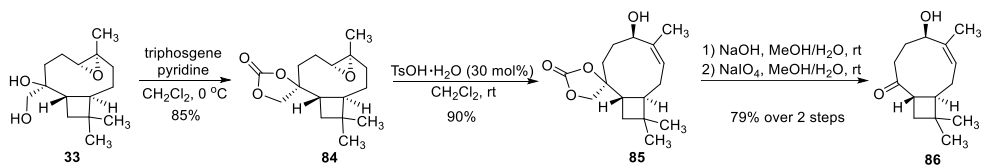
Improved synthesis of rumphellatin A (**79**) involved a dihydroxylation and diol cleavage sequence of ketal **72** (Scheme 21). Ketone **82** was subjected to a reaction with  $\text{MeMgBr}$ , diastereoselectively producing tertiary alcohol **83**. Chlorination of alcohol **83** with  $\text{SOCl}_2$  in NMP afforded the desired chloride **78** and ketal **72** as a result of a competing elimination

reaction. The mixture of compounds **78** and **72** was inseparable using column chromatography; therefore, the subsequent ozonolysis was used to convert alkene **72** into ketone **82**, making the separation of tertiary chloride **78** more facile. Treatment of chloride **78** with aqueous TFA gave rumphellatin A (**79**) in excellent yield.



Scheme 21. Improved synthesis of rumphellatin A (**79**) and its ORTEP image with 50% contour probability.

The synthesis of rumphellatins B and C started with the protection of epoxydiol **33** as a carbonate using triphosgene and pyridine (Scheme 22). The obtained epoxycarbonate **84** smoothly underwent acid-catalyzed isomerization to form the endocyclic double bond, producing allylic alcohol **85**. Alkali-mediated carbonate hydrolysis with subsequent vicinal diol oxidative cleavage gave keto alcohol **86**, which served as a common intermediate for the synthesis of rumphellatins B and C (Scheme 22).



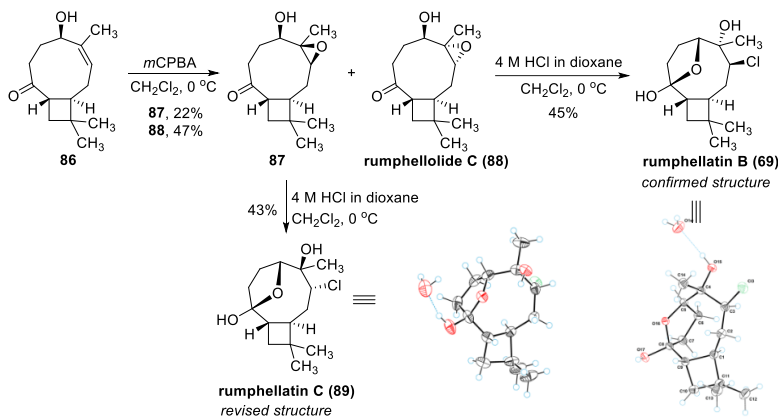
Scheme 22. Synthesis of keto alcohol **86**.

The synthesis of rumphellatin B was completed (Scheme 23) by the epoxidation of allylic alcohol **86**, resulting in the formation of rumphellolide C (**88**),<sup>39</sup> whose structure was confirmed by single-crystal X-ray diffractometry. Treatment of rumphellolide C with HCl yielded rumphellatin B (**69**), whereas diastereomer **87** yielded rumphellatin C under analogous conditions. The facile transformation from rumphellolide C to rumphellatin B indicates that a similar transformation may occur in *Rumphella antipathies*.

While the structure of rumphellatin B was confirmed, it was revealed that the correct structure of rumphellatin C (**89**) possesses the same configuration of tetrahydrofuran moiety as in hemiketals **79** and **69** since the spectral data of compound **89** perfectly corresponded to the

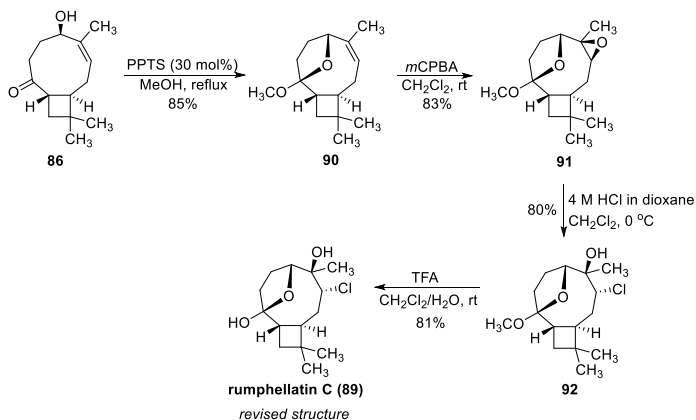


natural isolate. Moreover, the configuration of the tertiary alcohol in rumphellatin C (**89**) was also proven to be opposite compared to the proposed structure.



Scheme 23. Synthesis of rumphellolide C (**88**), rumphellatins B (**69**) and C (**89**) with their corresponding ORTEP images as monohydrates with 50% contour probability.

An alternative diastereoselective synthesis of rumphellatin C (**89**) was developed by the ketalization of keto alcohol **86** in MeOH, furnishing compound **90** (Scheme 24). Stereoselective epoxidation with *m*CPBA resulted in the formation of epoxide **91**, whose treatment with HCl afforded chlorohydrin **92**. Analogously to the synthesis of rumphellatin A (Scheme 19), demethylation was achieved by action of aqueous TFA to yield the final product **89**.



Scheme 24. Diastereoselective synthesis of rumphellatin C (**89**).

With the established structure revisions of these natural products, the biosynthetic pathway can be proposed. It is known that kobusone (**35**) is present in *Rumphella antipathies*,<sup>40</sup> which could be a common starting point for the biogenesis of rumphellatins A–C as well as rumphellolide C (Fig. 10).

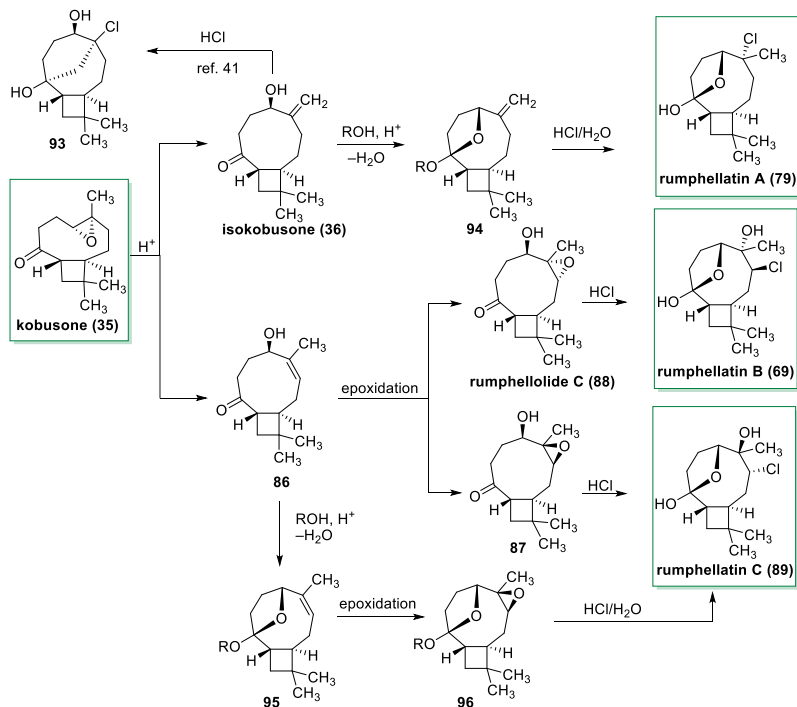


Fig. 10. Proposed biosynthetic pathways towards rumpnellatins A–C.

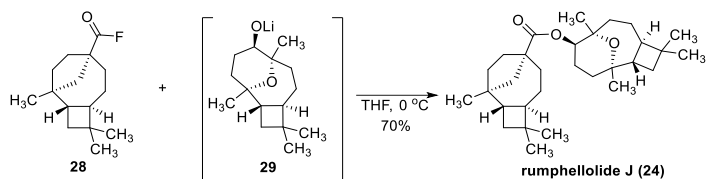
Analogously to the biosynthesis of linariophyllenes A and B (Fig. 6), the first step may involve the acid-catalyzed isomerization of the *trans*-epoxide moiety to allylic alcohols **36** and **86**, whose presence in *Rumphella antipathies* still needs to be confirmed. It is reported that treatment of isokobusone with HCl quantitatively leads to chloride **93**,<sup>41</sup> thus making improbable the direct hydrochlorination of isokobusone in gorgonian corals. Instead, ketalization may occur with the formation of ketal **94**, followed by a reaction with HCl,<sup>42</sup> producing rumpnellatin A (**79**) after ketal cleavage. An alternative pathway involving halohydrin dehalogenase-mediated cleavage of the *trans*-epoxide moiety of kobusone, producing rumpnellatin A in one step, is also feasible.<sup>43</sup>

Rumpnellatin B (**69**) may originate from allylic alcohol **86**, which undergoes epoxidation to form rumpnellolide C (**88**). The epoxide is then cleaved by HCl, potentially assisted by halohydrin dehalogenases.<sup>43</sup> In the case of non-diastereoselective epoxidation of allylic alcohol **86**, a similar pathway can be suggested for rumpnellatin C (Fig. 10).

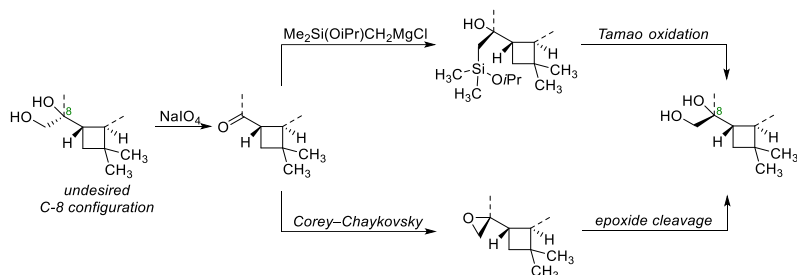
An alternative diastereoselective pathway towards rumpnellatin C can also be proposed, which includes ketalization of allylic alcohol **86** and subsequent epoxidation (Fig. 10), furnishing epoxyketal **96**. Hydrochlorination-deketalization of compound **96** can then produce rumpnellatin C.

## CONCLUSIONS

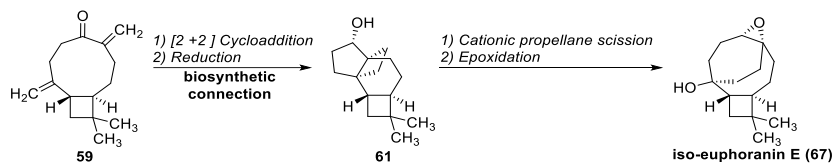
1. Acyl fluoride-lithium alkoxide coupling is the most efficient approach to form an ester bond in rumphelloide J, which successfully delivers the target product on a gram-scale in a biomimetic manner.



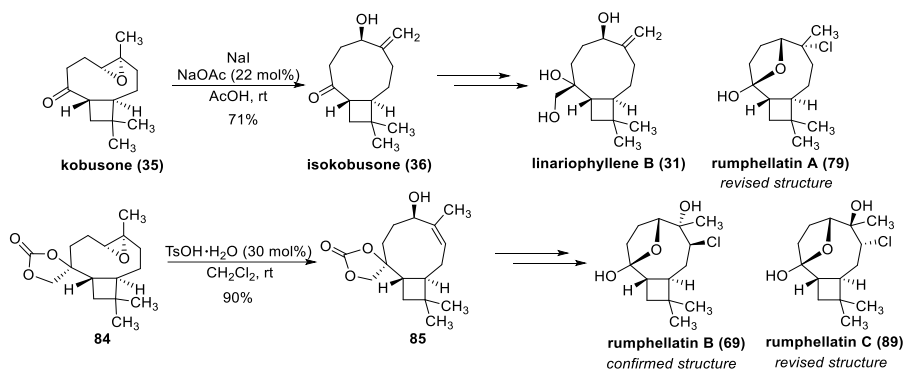
2. Nucleophilic hydroxymethylation of ketone functionality is an effective method for the stereochemical inversion of vicinal diol moiety in caryophyllane-type terpenoids. This approach was successfully employed in the synthesis of linariophyllenes A–C.



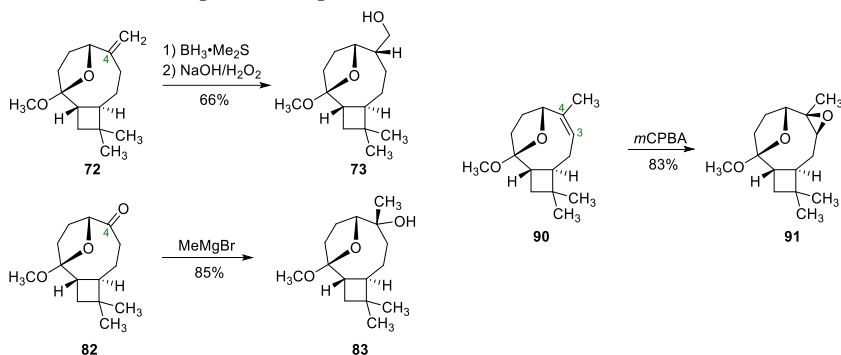
3. The concerted Lewis acid-catalyzed [2 + 2] cycloaddition of enone **59** revealed a biosynthetic link connecting it with the naturally occurring [4.3.2]propellane-containing alcohol **61**. Subsequent cationic scission and epoxidation yielded the eventual natural product iso-euphoranin E (**67**).



4. The acid-mediated selective cleavage of *trans*-epoxide to either endo- or exocyclic allylic alcohols provides an effective route towards linariophyllene B and chlorinated norsesquiterpenoids rumphellatins A–C.



5. 12-Oxatricyclo[7.2.1.0<sup>2,5</sup>]dodecane scaffold enables olefin or carbonyl functionalization at C-3 and/or C-4 positions by the attack of outer electrophile/nucleophile from the face of bridging oxygen. This provides the diastereoselective formation of hydroboration-oxidation, Grignard addition, and epoxidation products.



6. Semisynthesis starting from abundant (–)-β-caryophyllene or its oxide provides an effective approach towards their more exotic congeners in ample quantities (up to gram-scale) with confirmation or revision of the originally proposed structures. These final products can be further applied for profiling their biological activity and as reference standards in studies of the metabolism of terrestrial or marine organisms.

## ATSAUCES/REFERENCES

1. Kühlborn, J.; Groß, J.; Opatz, T. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37* (3), 380–424.
2. Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11753–11795.
3. Jung, D. H.; Park, M. H.; Kim, C. J.; Lee, J. Y.; Keum, C. Y.; Kim, I. S.; Yun, C.-H.; *Nutrients* **2020**, *12* (4), 1000.
4. Sudeep, H. V.; Venkatakrishna, K.; Amritharaj; Gouthamchandra, K.; Reethi, B.; Naveen, P.; Lingaraju, H. B.; Shyamprasad, K. *J. Food Biochem.* **2021**, *45* (12), e13994.
5. Moghrovyan, A.; Parseghyan, L.; Sevoyan, G.; Darbinyan, A.; Sahakyan, N.; Gaboyan, M.; Karabekian, Z.; Voskanyan, A. *Korean J. Pain* **2022**, *35* (2), 140–151.
6. Raina, A. P.; Kumar, A.; Dutta, M. *Genet. Resour. Crop Evol.* **2013**, *60* (5), 1727–1735.
7. Li, T.; Wang, W.; Guo, Q.; Li, J.; Tang, T.; Wang, Y.; Liu, D.; Yang, K.; Li, J.; Deng, K.; Wang, F.; Li, H.; Wu, Z.; Guo, J.; Guo, D.; Shi, Y.; Zou, J.; Sun, J.; Zhang, X.; Yang, M. *J. Ethnopharmacol.* **2024**, *318*, 116984.
8. Collado, I. G.; Hanson, J. R.; Macías-Sánchez, A. J. *Tetrahedron* **1996**, *52* (23), 7961–7972.
9. Hinkley, S. F. R.; Perry, N. B.; Weavers, R. T. *Tetrahedron* **1997**, *53* (20), 7035–7044.
10. Bé, A. G.; Chase, H. M.; Liu, Y.; Upshur, M. A.; Zhang, Y.; Tuladhar, A.; Chase, Z. A.; Bellcross, A. D.; Wang, H. F.; Wang, Z.; Batista, V. S.; Martin, S. T.; Thomson, R. J.; Geiger, F. M. *ACS Earth Sp. Chem.* **2019**, *3* (2), 158–169.
11. Crossley, S. W. M.; Barabé, F.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (48), 16788–16791.
12. Racero, J. C.; Macías-Sánchez, A. J.; Hernández-Galán, R.; Hitchcock, P. B.; Hanson, J. R.; Collado, I. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (23), 7786–7791.
13. Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F.; Piedra, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (15), 3434–3441.
14. Parshintsev, J.; Nurmi, J.; Kilpeläinen, I.; Hartonen, K.; Kulmala, M.; Riekkola, M.-L. *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, *390* (3), 913–919.
15. Witkowski, B.; Al-sharafi, M.; Gierczak, T. *Environ. Sci. Technol.* **2019**, *53* (15), 231–238.
16. Parker, W.; Raphael, R. A.; Roberts, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6* (27), 2313–2316.
17. Salvador, J. A. R.; Pinto, R. M. A.; Santos, R. C.; Le Roux, C.; Beja, A. M.; Paixão, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (3), 508–517.
18. Ning, S.; Liu, Z.; Wang, Z.; Liao, M.; Xie, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8700–8704.

19. Newton, C. G.; Tran, D. N.; Wodrich, M. D.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (44), 13776–13780.
20. Cheng, X.; Harzendorf, N. L.; Shaw, T.; Siegel, D. *Org. Lett.* **2010**, *12* (6), 1304–1307.
21. a) Stakanovs, G.; Mishnev, A.; Rasina, D.; Jirgensons, A. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (6), 2004–2009; b) G. Stakanovs. (–)- $\beta$ -Kariofilēna modificēšanas iespēju izpēte. Maģistra darbs, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, 2020/G. Stakanovs. Studies of Possible Modifications of (–)- $\beta$ -Caryophyllene. Master's Thesis, Riga Technical University, Riga, 2020.
22. Ma, Y.-H.; Dou, X.-X.; Tian, X.-H. *Phytochem. Rev.* **2020**, *19* (4), 983–1043.
23. Lin, C.-C.; Chung, H.-M.; Su, Y.-D.; Peng, B.-R.; Wang, W.-H.; Hwang, T.-L.; Wu, Y.-C.; Sung, P.-J. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12* (12), 1835–1837.
24. Chung, H.-M.; Wang, W.-H.; Hwang, T.-L.; Fang, L.-S.; Wen, Z.-H.; Chen, J.-J.; Wu, Y.-C.; Sung, P.-J. *Mar. Drugs* **2014**, *12* (12), 5856–5863.
25. Chung, H.-M.; Wang, W.-H.; Hwang, T.-L.; Wu, Y.-C.; Sung, P.-J. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10* (6), 835–838.
26. Tsui, W.-Y.; Brown, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, *20*, 2507–2509.
27. Pereira, L. C. O.; Abreu, L. S.; e Silva, J. P. R.; Machado, F. S. V. L.; Queiroga, C. S.; do Espírito-Santo, R. F.; de Agnelo-Silva, D. F.; Villarreal, C. F.; Agra, M. F.; Scotti, M. T.; Costa, V. C. d. O.; Tavares, J. F.; da Silva, M. S. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (5), 1515–1523.
28. Hwang, T.-L.; Su, Y.-D.; Hu, W.-P.; Chuang, L.-F.; Sung, P.-J. *Heterocycles* **2009**, *78* (6), 1563–1567.
29. da Silva, J. M. R.; Bitencourt, T. B.; Moreira, M. A.; Nascimento, M. d. G. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *95*, 48–54.
30. Gassman, P. G.; Chavan, S. P.; Fertel, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (45), 6489–6492.
31. Gassman, P. G.; Lottes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (2), 157–160.
32. Liliana, P.-D. S.; Manasés, G.-C.; Enrique, J.-F.; Rubén, R.-R.; Cinthya, B.-P.; Belen, M.-H. G.; Alejandro, Z.; Maribel, H.-R. *Nat. Prod. Res.* **2022**, *36* (18), 4745–4750.
33. Chalannavar, R. K.; Venugopala, K. N.; Baijnath, H.; Odhav, B. *J. Essent. Oil Bear. Plants* **2014**, *17* (6), 1293–1302.
34. Shi, J.-G.; Shi, Y.-P.; Jia, Z.-J. *Phytochemistry* **1997**, *45* (2), 343–347.
35. Chen, H.; Jia, Z.-J. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1996**, *35*, 1308–1310.
36. Sung, P.-J.; Chuang, L.-F.; Kuo, J.; Fan, T.-Y.; Hu, W.-P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (23), 3987–3989.

37. Sung, P.-J.; Chuang, L.-F.; Hu, W.-P. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80* (12), 2395–2399.
38. Leiren, M. K.; Törnroos, K. W.; Sydnes, L. K. *Tetrahedron* **2017**, *73* (22), 3153–3159.
39. Sung, P.-J.; Chuang, L.-F.; Kuo, J.; Chen, J.-J.; Fan, T.-Y.; Li, J.-J.; Fang, L.-S.; Wang, W.-H. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55* (9), 1296–1301.
40. Chuang, L. F.; Fan, T. Y.; Li, J. J.; Sung, P. J. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35* (7), 470–471.
41. Greenwood, J. M.; Qureshi, I. H.; Sutherland, J. K. 578. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3154–3159.
42. Cochereau, B.; Meslet-Cladière, L.; Pouchus, Y. F.; Grovel, O.; Roullier, C. *Molecules* **2022**, *27* (10), 3157.
43. Schallmey, A.; Schallmey, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100* (18), 7827–7839.



**Georgijs Stakanovs** dzimis 1994. gadā Rīgā. Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) ieguvis inženierzinātņu bakalaura (2018) un inženierzinātņu maģistra grādu ķīmijas tehnoloģijā (2020), saņēmis Latvijas Zinātņu akadēmijas Mārtiņa Straumaņa un Alfrēda Ieviņa vārdbalvu ķīmijā.

Patlaban strādā Latvijas Organiskās sintēzes institūta Organiskās sintēzes metodoloģijas grupā. Galvenais pētījuma virziens ietver strukturāli sarežģītu dabasvielu sintēžu izstrādi. Ir septiņu oriģinālpublikāciju līdzautors, trijām no tām – korespondējošais autors.

**Georgijs Stakanovs** was born in 1994 in Riga. He obtained a Bachelor's degree (2018) and a Master's degree (2020) in Chemical Engineering, for which he received the Mārtiņš Straumanis and Alfrēds Ieviņš Award in Chemistry of the Latvian Academy of Sciences.

He is currently a research assistant of the Organic Synthesis Methodology Group at the Latvian Institute of Organic Synthesis. His research interests focus on the development of synthetic routes toward structurally complex natural products. He is a co-author of seven original publications, three of which he was a corresponding author.