

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická chemie



Bc. Dominik Kunák

Vývoj syntézy selaginellinu T

Towards the Synthesis of Selaginellin T

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Dr. Lukáš Rýček, M.Sc.

Praha 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracoval samostatně, a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 22.08.2024

podpis: Bc. Dominik Kunák

Poděkování

Tímto způsobem bych velice rád poděkoval vedoucímu mé diplomové práce Dr. Lukáši Rýčkovi, M.Sc. za to, že mi umožnil vypracování výzkumné činnosti ve skupině Organometalické a syntetické chemie na katedře organické chemie a též za velmi cenné rady, informace a ochotu mi s čímkoliv ohledně výzkumu a studia pomoci.

Také bych rád poděkoval M.Sc. Miguelu Mateusovi, Dr. Sundaravellu Nallapanovi a Bc. Tereze Havlíkové za rady, které mi předali, a pomoc při mé výzkumné práci. Mimo jiné bych rád poděkoval celé své rodině za podporu při celém mém studiu na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá syntézou selaginellinu T. Práce je zaměřena na identifikaci vhodných chránících skupin. Je popsána příprava vhodně chráněného substrátu pro klíčový [2+2+2] cyklotrimerizační krok, ověření vlivu těchto chránících skupin na průběh trimerizační reakce a následné převedení produktu trimerizace na přírodní produkt.

Klíčová slova

Totální syntéza, přírodní produkt, rod *vranečkovité*, polyfenoly, cyklotrimerizace, selaginelliny

Abstract

This master's thesis is focused on the synthesis of selaginellin T. The work is focused on an identification of suitable protecting groups. It was necessary to prepare a protected substrate for the key [2+2+2] cyclotrimerization step, verify the effect of these protecting groups on the course of the trimerization reaction, and subsequently convert the trimerization product into the natural product.

Key words

Total Synthesis, Natural Product, Genus *Selaginellaceae*, Polyphenols, Cyclotrimerization, Selaginellines

Seznam zkratek a symbolů

PDE4	enzym fosfodiesteráza-4
PTP1B	Protein Tyrosin Fosfatáza 1B Inhibitor
NMR	Nukleární Magnetická Rezonance
Me	Methyl
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát
deprot.	deprotekce/odchránění chránících skupin
Kat./kat.	katalyzátor
TMS	trimethylsilyl
NBS	N-bromsukcinimid
THF	tetrahydrofuran
TEA	triethylamin
MeOH	methanol
BuLi	butyl lithium
DCE	dichlorethan
X%	procentní
min	minuta
FGI	přeměna funkčních skupin
MOM	methoxymethyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
h	hodina
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylethylamin
DCM	dichlormethan
XM	molární
TLC	tenkovrstvá chromatografie
LDA	diisopropylamid lithný
TBS	tert-butyl dimethylsilyl
ekv.	ekvivalent
R _f	retardační faktor
DMSO	dimethylsulfoxid
IBX	kyselina jodoxybenzoová
nd	nedefinováno (z anglického not determined)
¹ H NMR	vodíková/protonová nukleární magnetická rezonance
¹³ C NMR	uhlíková nukleární magnetická rezonance
MHz	megahertz
Hz	hertz
δ	chemický posun
s	singlet
d	dublet
dd	dublet dubletů
t	triplet
dt	dublet tripletů
m	multiplet
am	zjevný multiplet (z anglického apparent multiplet)
<i>J</i>	spin-spinová interakce
HRMS	vysoko-rozlišená hmotnostní spektrometrie
LRMS	nízko-rozlišená hmotnostní spektrometrie
IČ	infračervená spektrometrie

HEX
Et
Ac
TMS

hexan
ethyl
acetyl
trimethylsilyl

Obsah

1	TEORETICKÁ ČÁST	10
1.1	Rostliny rodu Selaginella	10
1.2	Biologická aktivita rostlin.....	12
1.3	Přírodní produkty vyskytující se v rostlině	12
1.3.1	Typ A – Selaginelliny	13
1.3.2	Typ B - Selaginpulviliny	15
1.3.3	Typ E - Selagibenzofenony	18
1.3.4	Selaginelin T	19
1.4	[2+2+2] cyklotrimerizační reakce	19
1.4.1	Úvod	19
1.4.2	Běžně používané katalyzátory	21
1.4.3	Mechanismus [2+2+2] cyklotrimerizace.....	21
1.4.4	Regiosektivita a chemosektivita [2+2+2] cyklotrimerizací.....	23
1.4.5	Intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace	27
1.4.6	[2+2+2] cyklotrimerizace využívaná v syntéze přírodních produktů	31
1.4.7	[2+2+2] cyklotrimerizace využívaná při syntéze přírodních produktů rodu Selaginella	34
1.4.8	Syntéza selaginellinu T s methoxy- chránícími skupinami.....	37
2	CÍL PRÁCE	40
3	VÝSLEDKY A DISKUSE	41
3.1	Retrosyntetická analýza syntézy Selaginellinu T	41
3.2	Syntéza selaginellinu T s chráněním fenolů jako methoxymethyl etherů.....	42
3.3	Syntéza selaginellinu T s využitím TBS chránících skupin	46
3.3.1	[2+2+2] cyklotrimerizační reakce za vzniku regioizomerní směsi cyklických etherů 116 a 117	53

4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	56
4.1	Použité chemikálie.....	56
4.2	Použité nástroje pro analýzu	56
4.3	Postup syntéz	57
4.3.1	Syntéza Selaginellinu T s MOM chránícími skupinami	57
4.3.1.1	4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (99)	57
4.3.1.2	1-(2,2-dibromovinyl)-4-(methoxymethoxy)benzen (100).....	57
4.3.1.3	Bis[4-(methoxymethoxy)fenyl]methanon (97)	58
4.3.2	Syntéza Selaginellinu T s TBS chránícími skupinami	58
4.3.2.1	4-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (109)	58
4.3.2.2	<i>tert</i> -butyl(4-(2,2-dibromovinyl)phenoxy)dimethylsilan (110)	59
4.3.2.3	<i>tert</i> -butyl(4-ethynylphenoxy)dimethylsilan (111).....	60
4.3.2.4	bis[4-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)fenyl]methanon (113)	60
4.3.2.5	1,1,3-tris(4-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol (113). 61	
4.3.2.6	(((1-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-2-yne-1,1,3-triyl)tris(benzen-4,1-diyl))tris(oxy))tris(<i>tert</i> -butyldimethylsilan (115)	62
4.3.2.7	4,4',4''-(1-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-2-yn-1,1,3-triyl)tris((prop-2-yn-1-yloxy)benzen) (116)	62
4.3.2.8	<i>tert</i> -butyldimethyl(4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)-3,3-bis(4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)prop-1-yn-1-yl)phenoxy)silan (117)	63
4.3.2.9	(((5-(trimethylsilyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1,1,7-triyl)tris(benzene-4,1-diyl))tris(oxy))tris(<i>tert</i> -butyldimethylsilan) (118) a (((6-(trimethylsilyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1,1,7-triyl)tris(benzene-4,1-diyl))tris(oxy))tris(<i>tert</i> -butyldimethylsilan) (119).....	64
4.3.2.10	3,3,4-tris(4-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-6-(trimethylsilyl)isobenzofuran-1(3H)-on (120).....	65
4.3.2.11	Selaginellin T (18)	66
5	ZÁVĚR.....	67
6	POUŽITÉ INFORMAČNÍ ZDROJE.....	68

1 TEORETICKÁ ČÁST

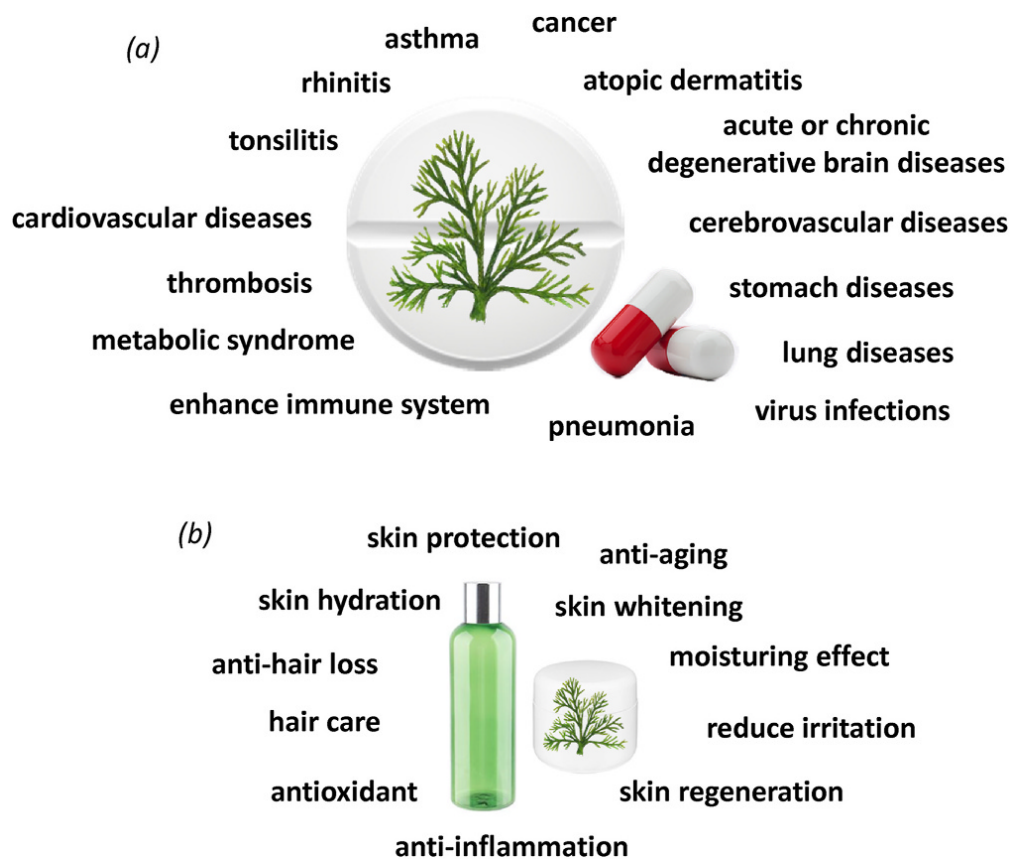
1.1 Rostliny rodu *Selaginella*

Rostliny rodu *Selaginella* jsou rozmanitým rodem rostlin, které patří do nejstarší čeledi cévnatých rostlin na Zemi zvané *Lycopodiophyta* a zahrnují více než 700 druhů. Rostliny rodu *Selaginella* (Selaginellaceae) řadíme mezi malé růžicovité byliny patřící do raných cévnatých rostlin s výškou kolem 25 cm. Vzhledově je můžeme poznat podle toho, že listy těchto rostlin rostou ve tvaru elipsy na větvených stoncích. Rostliny zahrnují jak plazivé, tak i vzpřímené druhy.^{1,2}

Tyto rostliny se hojně vyskytují ve východní Asii. Nalezneme je v zemích jako jsou Čína, Nepál, Thajsko, Japonsko, kde je využívají místní obyvatelé pro jejich léčivé účinky.¹ Někteří zástupci těchto rostlin se nachází také v Jižní Americe, v oblastech pohoří And. V České republice jsou původními rostlinami dva druhy vranečků, vraneček brvitý (*Selaginella selaginoides*) a vraneček švýcarský (*Selaginella helvetica*, vyhynulý druh v ČR).¹

Pro vranečky je typické, že jim nejvíce vyhovují podmínky skalnatých a zemitých podloží, které dosahují nadmořských výšek od 500 do 1500 m.n.m a jsou schopné přežít i extrémní podmínky.¹ Tyto rostliny známe již z období karbonu, s odhadovaným stářím 400 milionů let, představují živoucí fosilie.^{2,3}

Využití těchto rostlin je díky svým vlastnostem zejména v tradiční medicíně, nejvíce se používají například při léčbě astmatu, dýchacích potíží, rýmy a plicních onemocnění (**Obrázek 1**).^{4,5}



Obrázek 1: a) Seznam nemocí a zdravotních potíží, kterých existuje možné využití látek rostlin *Selaginella tamariscina* a *Selaginella pulvinata* ve farmaceutickém odvětví. b) Seznam kosmetických přípravků, kde byly využity přírodní látky z rostliny *Selaginella tamariscina*.⁵

1.2 Biologická aktivita rostlin

Rostliny rodu *Selaginella*, především *Selaginella pulvinata* a *Selaginella tamariscina* vykazují mnoho léčivých účinků. Bylo prokázáno, že tyto rostliny a jejich biologicky aktivní látky vykazují antimikrobiální,⁶ cytotoxický,⁷ antidiabetický⁸ a protinádorový účinek⁹. Momentálně podléhají nejintenzivnějšímu výzkumu látky, které vykazují protinádorové a antidiabetické účinky.

V roce 2010 Cao potvrdil antimikrobiální aktivitu selaginellinů A-L proti bakteriím *Staphylococcus aureus* a *Candida albicans*.⁶ Yang publikoval v roce 2006 článek, kde popisuje inhibiční schopnosti extraktů rostliny *Selaginella tamariscina* proti rakovinným buňkám A549 a LLC. Mimo jiné bylo zjištěno, že extrakt vykazuje inhibiční účinek proti rakovině plic. Jiný výzkum prokázal, že extrakt z rostliny *Selaginella tamariscina* vede ke snížení proteinových hladin souvisejících s nádorovými metastázemi, např. MMP-2.¹⁰

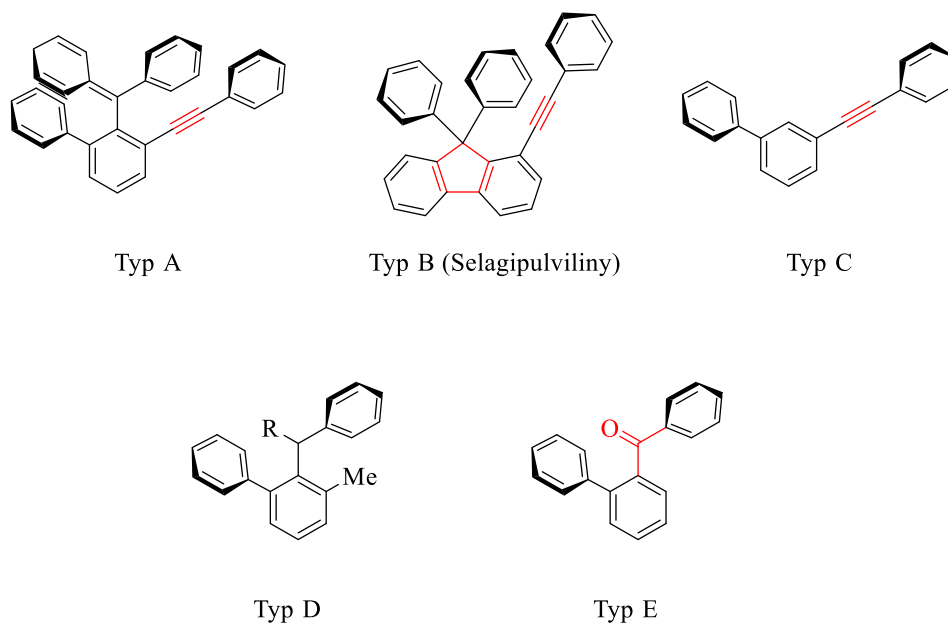
Ve studii, která byla publikována v roce 2011, Xiao popsal antidiabetické účinky flavonoidů nacházejících se v rostlinách *Selaginella tamariscina*. Bylo prokázáno, že extrakty rostlin *Selaginella tamariscina* mohou být využity proti poruchám metabolismu glukózy a poruchám metabolismu lipidů. Metabolismus lipidů byl téměř normalizován vlivem působení extraktů rostlin.¹¹

V roce 2020 Křížovská z VŠCHT Praha popsala biologickou aktivitu extraktů z rostlin *Selaginella*, kdy byla pozorována inhibice acetylcholinesterázy.¹²

1.3 Přírodní produkty vyskytující se v rostlině

Rostliny rodu *vranečkovité* obsahují velké množství strukturně bohatých přírodních látek jako jsou flavonoidy, biflavonoidy, lignany a steroly, které jsou nicméně běžné i pro jiné druhy. Avšak v těchto rostlinách se nachází také přírodní látky, které jsou charakteristické a jedinečné pro zástupce tohoto druhu rostlin. Mezi těmito látkami bychom našli např. selafeniny, selaginelliny, selaginpulviliny, selagibenzofenony, selagitamarliny a selaginony.^{13–15} Tyto přírodní látky se rozdělují podle své struktury na jednotlivé typy A-E (**Obrázek 2**). Typ A je typický pro zástupce selaginellinů, typ B pro selaginpulviliny a např. typ E zahrnuje selagibenzofenony.

Díky jedinečným vlastnostem, potenciálnímu farmakologickému využití, strukturní jedinečnosti a široké biologické aktivitě jsou tyto látky zajímavými pro další výzkum a staly se předmětem bádání i v naší výzkumné skupině.^{14,16,17}



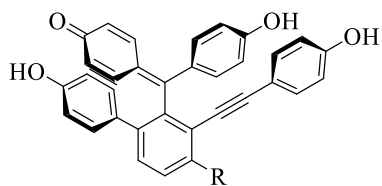
Obrázek 2: Jednotlivé typy struktur přírodních látek rostlin rodu *Selaginella*.

1.3.1 Typ A – Selaginelliny

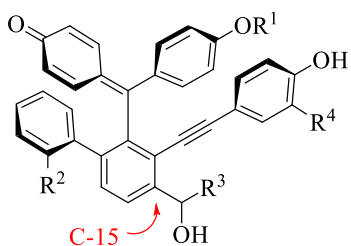
Selaginelliny jsou malou skupinou polyfenolů, které byly objeveny výhradně v rostlinách rodu *Selaginella*. První selaginelliny byly izolovány v roce 2007 z rostliny *Selaginella sinensis* a od té doby se podařilo popsat 34 druhů selaginellinů s různými polyfenolovými strukturami.³ V následných výzkumech bylo dokázáno, že selaginelliny vykazují inhibiční aktivity fosfodiesterázy-4 (PDE4), inhibiční aktivity proteinové tyrosin fosfatázy 1B (PTP1B), cytotoxicitu a antimikrobiální aktivitu.^{3,12}

Selaginelliny A (1) a B (2) byly izolovány ze *Selaginella tamariscina*. Selaginellin C (7), který obsahuje jedinečnou 1,2-dihydroxyethylovou skupinu na pozici C-15, byl izolován ze *Selaginella pulvinata* (**Obrázek 3**). Selaginelliny D–G byly izolovány Wangovou skupinou ze stejné rostliny, tj., *Selaginella pulvinata*. V roce 2011 Tanov izoloval dva nové selaginelliny z rostliny *S. tamariscina* a byly popsány jako selaginelliny I (9) a J (10). Selaginellin M (5) byl následně izolován z rostliny *S. pulvinata*. V roce 2012 Zhang izoloval selaginellin N (11), ze *S. tamariscina*. Brzy poté byla Yangem publikována struktura izolovaného selaginellinu O (6). V roce 2015 Cao izoloval tři nové ethoxy selaginelliny P–R (12–14; **Obrázek 3**) ze *S. pulvinata*.³ Do této skupiny také formálně patří selaginellin X (17) selaginellin T (18) a H (19), jemuž se v rámci této diplomové práce věnuje zvláštní kapitola (**Obrázek 4**).

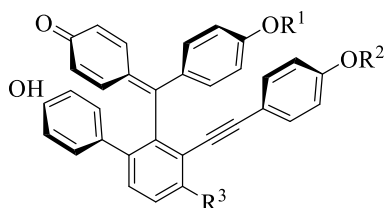
Mezi biologické aktivity, které selaginelliny vykazují patří: antimikrobiální, cytotoxická, antioxidační aktivita a jsou to účinné inhibitory fosfodiesterázy-4 (PDE4).³



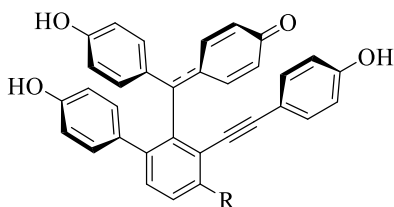
- R = H Selaginellin A (1)
 R = Me Selaginellin B (2)
 R = CH(OMe)₂ Selaginellin E (3)
 R = H₂C--COOH Selaginellin F (4)
 R = CH₂OCH₂CH₂OH Selaginellin M (5)
 R = CHO Selaginellin O (6)



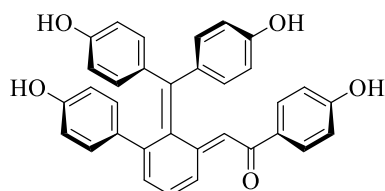
- R¹ = H R² = OH R³ = CH₂OH R⁴ = H Selaginellin C (7)
 R¹ = Et R² = H R³ = H R⁴ = H Selaginellin D (8)
 R¹ = H R² = OH R³ = H R⁴ = H Selaginellin I (9)
 R¹ = H R² = OH R³ = H R⁴ = OH Selaginellin J (10)



- R¹ = H R² = Me R³ = H Selaginellin N (11)
 R¹ = Et R² = H R³ = H Selaginellin P (12)
 R¹ = Et R² = H R³ = CHOH Selaginellin Q (13)
 R¹ = Et R² = H R³ = Me Selaginellin R (14)

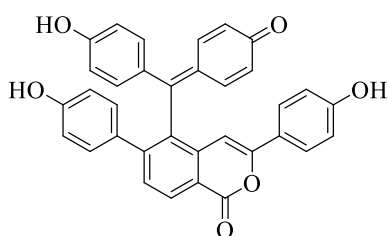


R = Me, Selaginellin U (15)

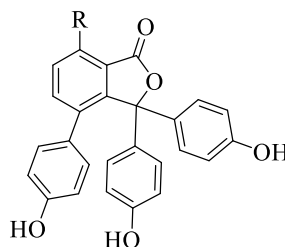


Selaginellin G (16)

Obrázek 3: Vybrání zástupci selaginellinů typu A, kteří se nacházejí v rostlinách *Selaginella tamariscina* a *Selaginella pulvinata*.³



Selaginellin X (17)



R = H, Selaginellin T (18)
 R = CH₂OH, Selaginellin H (19)

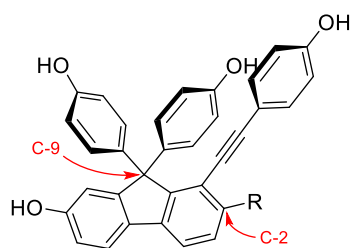
Obrázek 4: Vybrání zástupci selaginellinů vyznačující se přítomností heterocyklu ve své struktuře.³

1.3.2 Typ B - Selaginpulviliny

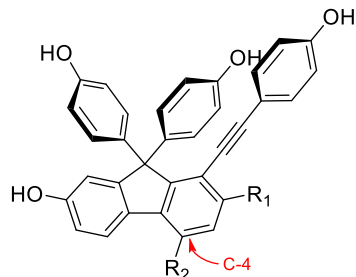
Selaginpulviliny jsou přírodní látky, které byly objeveny a poprvé identifikovány Yinem a Linem v roce 2014 z rostliny *Selaginella pulvinata*, kde ve své publikaci popsali nový druh přírodních látek, které pojmenovali selaginpulviliny A-D (**20a-20d**).⁴ Tyto látky se vyznačují tím, že obsahují ve své struktuře fluorenové jádro, které nese dva arylové substituenty v poloze C-9 (**Obrázek 5**). Následnou izolací a provedenými výzkumy izolovaných látek bylo popsáno, že jednotlivé selaginpulviliny se mohou lišit substitucí nejen v polohách C-2 a C-4 na fluorenovém jádře, ale také substitucí aromatických jednotek vázaných do polohy C-9.

Od roku 2017 Lin a Yin dále objevili dalších 6 analogů selaginpulvilinů, které byly pojmenovány jako selaginpulviliny E-J (**20e-20j**).¹⁶ S dalšími navazujícími výzkumy byly objeveny nové látky a v dnešní době registrujeme celkem 21 selaginpulvilinů, které byly izolovány převážně z rostlin *Selaginella pulvinata* a *Selaginella tamariscina*. Tyto objevené selaginpulviliny jsou znázorněné na **Obrázku 5**.^{3,4,16}

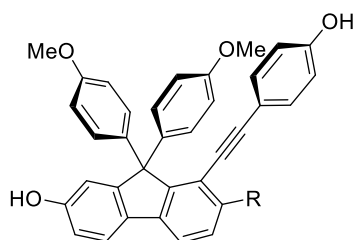
Mezi nejvíce prozkoumané selaginpulviliny patří selaginpulviliny A-D (**20a-20d**), které vykazují nezanedbatelnou inhibiční aktivitu enzymu PDE4.^{7,16} Dalšími výzkumy bylo zjištěno, že nejen selaginpulviliny A-D, ale všechny selaginpulviliny vykazují inhibiční aktivitu proti zmíněnému enzymu PDE4, kdy tento enzym hydrolyzuje cAMP před cGMP.¹⁷ Tyto přírodní látky mají zajímavé farmakologické vlastnosti a proto se rozvíjí jejich výzkum.⁷



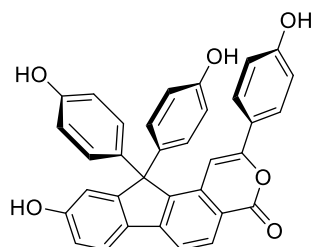
R = CH₂OH, Selaginpulvilin A (**4a**)
 R = CHO, selaginpulvilin B (**4b**)
 R = Me, selaginpulvilin C (**4c**)
 R = H, selaginpulvilin D (**4d**)



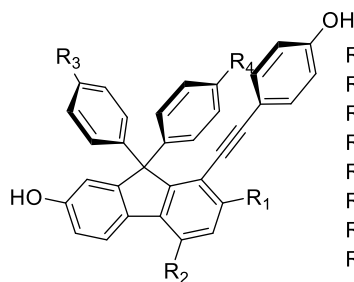
R₁ = COOH, R₂ = H, Selaginpulvilin F (**4f**)
 R₁ = CH₂OH, R₂ = OH, Selaginpulvilin G (**4g**)
 R₁ = CH(OMe)₂, R₂ = H, Selaginpulvilin H (**4h**)
 R₁ = H, R₂ = OH, Selaginpulvilin I (**4i**)
 R₁ = OH, R₂ = H, Selaginpulvilin J (**4j**)



R = CHO, selaginpulvilin K (**4k**)
 R = H, Selaginpulvilin L (**4l**)



Selaginpulvilin E (**4e**)



R ₁ = Me	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = OMe	Selaginpulvilin M (4m)
R ₁ = CH ₂ OMe	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = OMe	Selaginpulvilin N (4n)
R ₁ = CH ₂ OH	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = OMe	Selaginpulvilin O (4o)
R ₁ = CH ₂ OMe	R ₂ = OH	R ₃ = OH	R ₄ = OH	Selaginpulvilin P (4p)
R ₁ = CH ₂ OMe	R ₂ = H	R ₃ = OH	R ₄ = OH	Selaginpulvilin Q (4q)
R ₁ = Me	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = OH	Selaginpulvilin R (4r)
R ₁ = CH ₂ OH	R ₂ = H	R ₃ = OMe	R ₄ = OH	Selaginpulvilin S (4s)
R ₁ = CH ₂ OMe	R ₂ = H	R ₃ = OH	R ₄ = OMe	Selaginpulvilin T (4t)

Obrázek 5: *Struktury známých selaginpulvilinů.* ^{3,15}

Bylo navrženo, že by syntéza selaginpulvilinů mohla probíhat cyklizačními reakcemi jejich prekurzorů, tj. Selaginellinů (**Schéma 1**).¹⁶

Navržený mechanismus zahrnuje kyselé katalyzovanou tvorbu karbokationtu a následnou intramolekulární Friedel-Craftsovu reakci za vzniku selaginpulvilinu A (**20a**). Selaginpulvilin A je prekurzorem pro syntézu dalších selaginpulvilinů.¹⁶

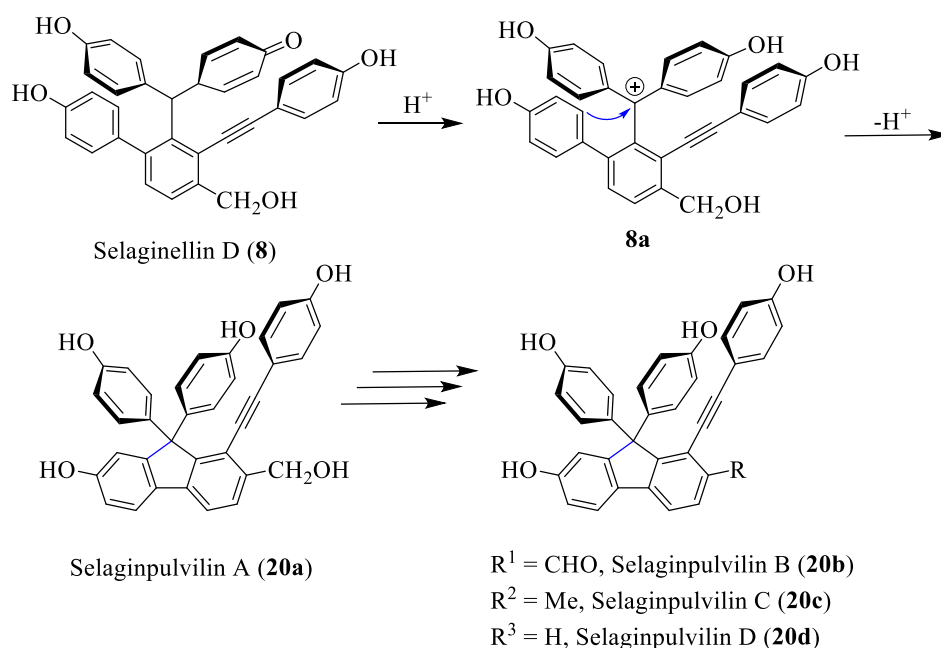


Schéma 1: Geneze selaginpulvilinů ze selaginellinu D (**8**).^{15,16}

Biosyntetický návrh byl posléze experimentálně ověřen, přeměnou karbeniového kationtu **8c**, který byl připraven protonací methoxy derivátu selaginellinu D **8b** (**Schéma 2**). Bylo experimentálně dokázáno, že uvažovaná reakce vedla ke vzniku fluorenového jádra selaginpulvilinu A. Finální reakcí bylo odchránění methoxy skupin, čímž byl připraven selaginpulvilin A (**20a**).¹⁶

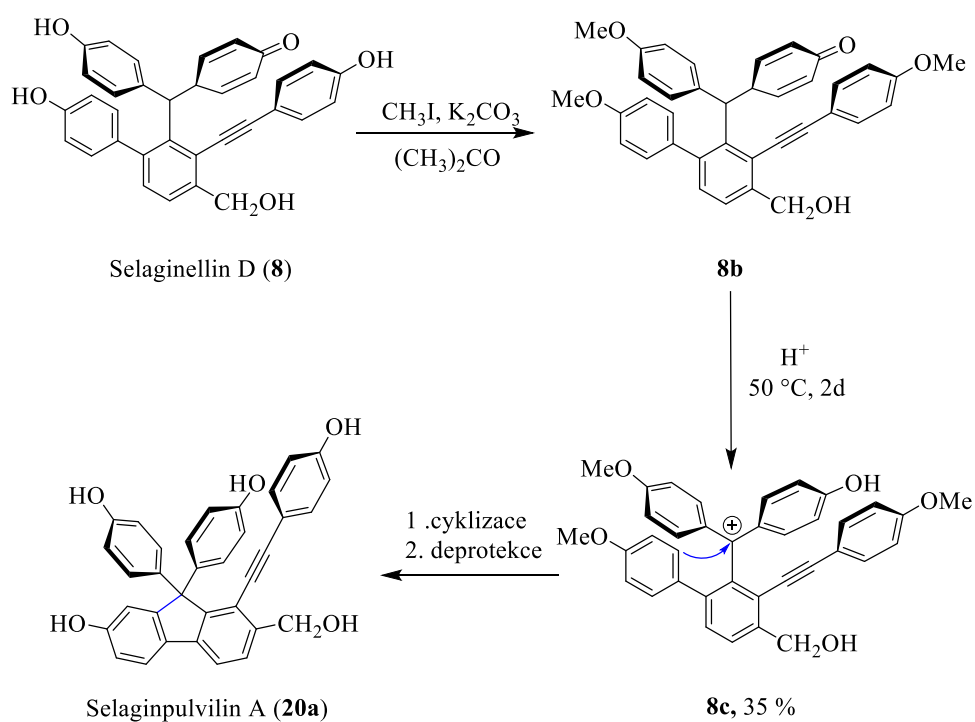
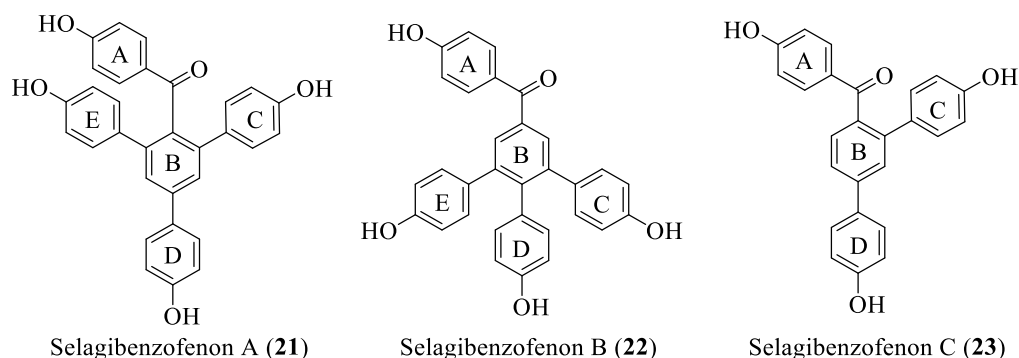


Schéma 2: Syntéza selaginpulvilinu A (**20a**) cyklizací ze Selagellinu D (**8**).¹⁶

1.3.3 Typ E - Selagibenzofenony

Selagibenzofenony jsou deriváty benzofenonu, který jsou substituované v různých polohách aromatickými, fenolovými, skupinami. Jednotlivé selagibenzofenony se liší polohou a počtem navázaných fenolových jader. Selagibenzofenon A (**21**) je trisubstituovaný benzofenon, který nese svá arylová jádra C, D, E v polohách 2,4,6 benzenového jádra B (**Obrázek 6**), selagibenzofenon B (**22**) má 3 arylová jádra C, D, E navázané v polohách 3,4,5 benzenového jádra B (**Obrázek 6**), avšak syntetickou cestou a následnou analýzou bylo zjištěno, že selagibenzofenon B není přírodní produktem. Selagibenzofenon B popsal v roce 2018 Liu.¹⁸ Ve svém článku Liu popsal, že extrahovaný selaginebenzofenon B má stejné NMR spektrum jako je jiná látka ze skupiny selagibenzofenonů, konkrétně selagibenzofenon A. Obě tyto popsané látky byly v naší laboratoři připraveny syntetickými cestami. Porovnáním NMR spekter izolovaných a syntetických produktů bylo zjištěno, že selagibenzofenon B není přírodní látkou. Publikovaná struktura selagibenzofenonu B (**22**) byla chybně interpretována a uvedené spektrum odpovídá selagibenzofenonu A (**21**).¹⁹ Selagibenzofenon C (**23**) se řadí mezi disubstituované benzofenony se dvěma arylovými jádry C a D v polohách 2 a 4 benzenového jádra B (**Obrázek 6**).^{14,15} Selagibenzofenony byly extrahovány a izolovány z rostliny *Selaginella pulvinata*. Mezi biologické aktivity, které byly uváděny, můžeme poukázat na inhibiční aktivitu vůči enzymu PDE4 u selagibenzofenonu A.^{3,17} V nedávné studii bylo zjištěno, že selagibenzofenon A nevykazuje inhibiční aktivitu vůči PDE4. Avšak bylo zjištěno, že některé deriváty selagibenzofenonu A vykazují selektivní cytotoxicitu vůči buněčným liniím rakoviny prostaty nebo tlustého střeva. Bylo prokázáno, že některé z derivátů selagibenzofenonu A jsou inverzními agonisty jaderného receptoru ROR γ .²⁰

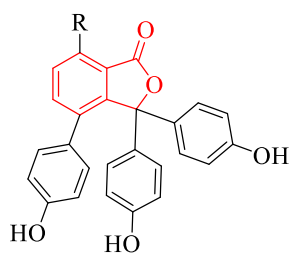
Byla zkoumána biologická aktivita nepřírodního selagibenzofenonu B a jeho derivátů. Bylo zjištěno, že selagibenzofenon B (**22**) vykazuje silnou a selektivní antiproliferativní aktivitu proti buňkám rakoviny prostaty. Na molekulární úrovni vykazovaly některé deriváty dvojí inhibiční účinek vůči oběma enzymům topoizomerázy I a II. Na buněčné úrovni poté docházelo k ferroptóze buněk. Tyto výsledky prokazují, že selagibenzofenony by mohly sloužit jako inovativní a multitargetové farmakofory pro vývoj účinných látek proti rakovině prostaty.²¹



Obrázek 6: *Struktury selagibenzofenonu A,^{4,19} selagibenzofenonu B,^{18,19} a selagibenzofenonu C.^{14,22}*

1.3.4 Selaginellin T

Selaginellin T (**18**) a příbuzný derivát selaginellin H (**19**) jsou látky patřící do skupiny selaginellinů, které byly izolovány z rostlin *Selaginella pulvinata* a *Selaginella tamariscina*. Selaginellin T je jedním z 29 Selaginellinů. Selaginellin T patří do skupiny aromatických látek s jedinéčnou strukturou rozdílnou od ostatních selaginellinů izolovaných z rostlin rodu *Selaginella*. Strukturně je selaginellin T (**18**) derivátem isobenzofuran-1(3*H*)-onu (**Obrázek 7**). U selaginellinu T byla pozorována aktivita inhibitoru fosfodiesterázy-4 (PDE4).³



R = H, Selaginellin T (**18**)
R = CH₂OH, Selaginellin H (**19**)

Obrázek 7: *Chemická struktura selaginellinu T (**18**) a H (**19**) se znánorněnou isobenzofuran-1(3*H*)-onovou strukturou, která je vyobrazena červeně.*

1.4 [2+2+2] cyklotrimerizační reakce

1.4.1 Úvod

[2+2+2] cyklotrimerizace je nedílnou součástí organické syntézy. Během této chemické přeměny dochází ke vzniku aromatických karbo- a heterocyklů. Sloučeniny s násobnými vazbami efektivní cestou za katalýzy přechodného kovu se spojí do cyklu za vzniku C–C vazeb,

popřípadě C-X vazeb, v jednom kroku za mírných podmínek bez využití extrémních teplot a tlaků. Typickým příkladem cyklotrimerizační reakce je použití tří alkynů za vzniku benzenového jádra. Alkyny mohou být různě substituované, např. elektron odtahujícími, ale i elektron donujícími skupinami (**Schéma 3**).²³ Kromě alkynů je možné použití i dalších nenasycených sloučenin obsahujících heteroatom. Mezi tyto sloučeniny patří např. nitrily, isokyanáty, karbonylové sloučeniny a iminy. Zmíněné látky mohou být použity v [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcích za vzniku šestičlenných heterocyklů, případně částečně nasycených 1,3-cyklohexadienů.^{24,25,26}

Z termochemického hlediska klasifikujeme [2+2+2] cyklotrimerizace mezi exotermní reakce. Hnací silou je vznik výhodného aromatického kruhu a zisk aromaticity příslušné struktury vzniklého produktu.²⁵

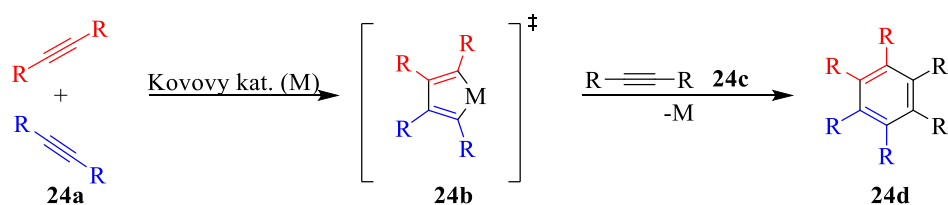


Schéma 3: Zjednodušený mechanismus [2+2+2] cyklotrimerizace za účasti kovového katalyzátoru.

První syntéza byla publikována v roce 1948, kdy němečtí chemici W. Reppe a W. J. Schweckendiek během svého výzkumu dokázali, že reakce je účinná při použití niklových katalyzátorů (**Schéma 4**).²⁷

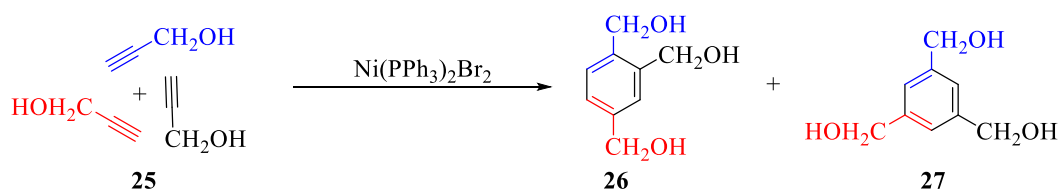


Schéma 4: První úspěšná [2+2+2] cyklotrimerizace s použitím kovového katalyzátoru, který publikoval W. Reppe a W. J. Schweckendiek v roce 1948.²⁷

Tímto objevem se výrazně zjednodušila syntéza aromatických kruhů. Mimo komplexů niklu jako katalyzátoru je v dnešní době možné využití jiných komplexů jako katalyzátorů, a to například komplexy rhodia²⁸, kobaltu²⁹, železa³⁰, iridia³¹, ruthenia³² a palladia.³³

1.4.2 Běžně používané katalyzátory

Od první niklem katalyzované [2+2+2] cyklotrimerizace popsané Reppem došlo k vývoji nespočtu katalytických systémů vhodných pro aplikaci v těchto reakcích²⁶

Hojně využívané jsou například komplexy kobaltu, které jsou nejen dobře dostupné, ale mají široké využití s různými druhy látek při [2+2+2] cyklotrimerizacích.²⁹ Mezi takovéto komplexy můžeme řadit sloučeniny typu CpCoL_2 , kde L značí použitý typ ligandu. Mezi využívanými kobaltovými katalyzátory jsou např. Volhardtův katalyzátor $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, vhodný pro syntézu tetracyklických struktur z allendiynů.^{26,34,46} Dalšími využívanými kobaltovými katalyzátory jsou $\text{CpCo}(\text{PPh}_3)_2$,^{36,37} a $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$.³⁸ Všechny tyto katalyzátory vykazují vysokou chemoselektivitu, regioselektivitu a v neposlední řadě i vysokou stereoselektivitu.²⁹

Široké uplatnění pro [2+2+2] cyklotrimerizace alkyňů našly rhodiové katalyzátory. Mezi nejpoužívanějšími je univerzální Wilkinsonův katalyzátor, chloridotris(trifenylfosfan)rhodium $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$. Jeho nevýhodou je nižší reaktivita v některých případech.³⁹ Wilkinsonův katalyzátor je využíván např. pro syntézu tricyklických systémů v intramolekulárních [2+2+2] cyklotrimerizacích diynů s enony.^{40,41} Dalšími katalyzátory využívanými pro [2+2+2] cyklotrimerizaci alkyňů nalezneme také jiné komplexní sloučeniny na bázi rhodia např. $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$,⁴² $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$,^{43,44} či $[\text{RhCl}(\text{cod})(\text{NHC})]$.⁴⁵

Své využití stále mají i niklové katalyzátory $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_n\text{L}_m$, které jsou velice reaktivní a některé reakce s nimi probíhají již za laboratorní teploty. Niklový katalyzátor s fosfinovými ligandy byl využit pro syntézu substituovaných aromatických sloučenin s vysokou regioselektivitou, např. při [2+2+2] cyklotrimerizaci ethyl esteru kyseliny prop-2-ynové za vzniku 1,2,4-trisubstituovaného benzenu s vysokou regioselektivitou.⁴⁶

$\text{Pd/C} + \text{TMSCl}$, tento katalytický systém je vhodný pro homotrimerizace terminálních alkyňů. Byla publikována práce o možnosti využití Pd/C katalytického systému pro přípravu aromatických triolů kyseliny olejové a erukové [2+2+2] cyklotrimerizací. Vzniklé produkty mají následné využití jako prekurzory v syntézách ve farmaceutickém a farmakologickém průmyslu.⁴⁷⁻⁴⁹

1.4.3 Mechanismus [2+2+2] cyklotrimerizace

Mechanismus [2+2+2] cyklotrimerizační reakce je dán převážně použitým katalyzátorem. Reakce jsou ovlivňovány nejen použitým kovem, ale i jeho ligandy v rámci

komplexu. Dále může hrát roli typ použitého substrátu, který podléhá [2+2+2] cyklizační reakci.

V počátečním kroku reakčního mechanismu dochází ke koordinaci katalyzátoru ke dvěma jednotkám alkynu, čímž je vytvořen bisalkynový komplex kovu **24i**. Následujícím krokem v mechanismu je **oxidativní dimerizace (I)**, která vede ke vzniku metallacyklopentadienu **24b**. Po vytvoření metallacyklopentadienu se na kov **koordinuje (II)** další alkyne **24c** za vzniku **intermediátu 24b**. Poté dochází k **inserci (IIIa)** alkynu do vazby uhlík-kov. Alternativně může probíhat intramolekulární **[4+2] cykloadice (IIIB)** za vzniku metallabicyklu **24f**, který po dekomplexaci bicyklického intermediátu **24f** přechází na arylový komplex **24g**. **Reduktivní eliminací (IV)** intermediátů **24e**, nebo **24f** a následnou **substitucí (V)** dalšími dvěma alkyny **24a** do koordinační sféry kovu vzniká stejný produkt **24d**. Struktura vzniklého produktu **24d** je tedy nezávislá na průběhu mechanismu (**Schéma 5**).⁵⁰

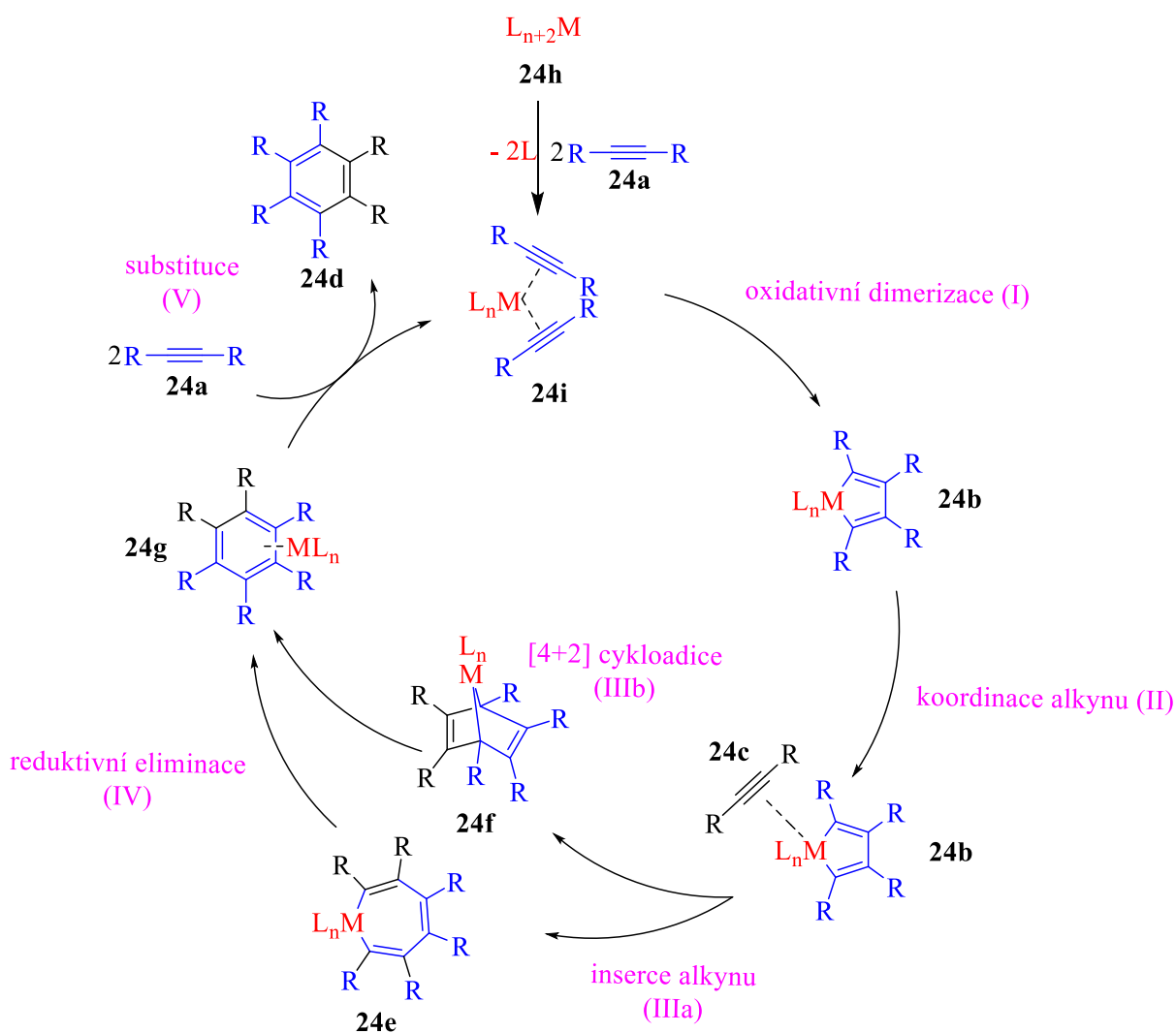


Schéma 5: Mechanismus $[2+2+2]$ cyklotrimerizace substituovaných alkynů **24a** a **24c** katalyzovaný komplexem přechodného kovu za vzniku substituovaného benzenu **24d**.

1.4.4 Regioselektivita a chemoselektivita $[2+2+2]$ cyklotrimerizací

Ačkoliv je syntéza substituovaných aromatických sloučenin prostřednictvím $[2+2+2]$ cyklotrimerizační reakce velice účinná, tak reakce má své limitace a nevýhody. Jedním z problémů $[2+2+2]$ cyklotrimerizačních reakcí je regioselektivita. Během homotrimerizačních cyklizačních reakcí monosubstituovaných alkynů vzniká směs dvou produktů.⁵¹ Směs produktů je složena ze dvou regioizomerů, 1,2,4- (**29**) a 1,3,5- (**30**) substituovaných benzenů, které jsou formálně označovány jako *ortho*- a *meta*- regioizomery (**Schéma 6**).^{52,53}

Příčinou problémů spjatých s regioselektivitou cyklotrimerizace různých alkynů je kontrola chemoselektivity během tvorby metallacyklopentadienu **31a** a **31b**. Pokud budeme uvažovat inserci alkynu do vazby C1-kov i C5-kov metallacyklopentadienu **31a**, bude docházet

ke vzniku komplexů **31c** a **31d** a nezáleží na orientaci přístupujícího třetího alkyne. Následná redukční eliminace bude vždy poskytovat 1,2,4-regioizomer **29**.

Při inserci do metallacyklopentadienu **31b** je situace složitější. Jsou zde totiž dvě přístupové cesty, kam se může alkyne vázat, **A inserce** a **B inserce**. Pokud nastává **A inserce**, vzniká směs komplexů **31e** a **31f**. V tomto případě nevzniká pouze jeden izomerický produkt, jako v předchozím případě, nýbrž při redukční eliminaci komplexu **31e** dochází ke vzniku 1,2,4- regioizomeru **29**, zatímco při eliminaci kovu z komplexu **31f** byl získán 1,3,5-izomer **30**. Naprosto totožná situace probíhá i při **B inserci** metallacyklopentydienu **31b**. V tomto případě také dochází ke vzniku komplexu **31e** a **31f** vůči kovu. Komplex **31e** přechází redukční eliminací na produkt 1,2,4- regioizomer **29**. Vyštěpením kovu z komplexu **31f** dochází opět ke vzniku 1,3,5-izomer **30** (Schéma 6). V případech inserce alkyne do metallacyklopentadienu **31b** záleží nejen na přístupové cestě ale i na pozici substituentu alkyne vůči kovu (neboli orientaci přístupujícího alkyne).

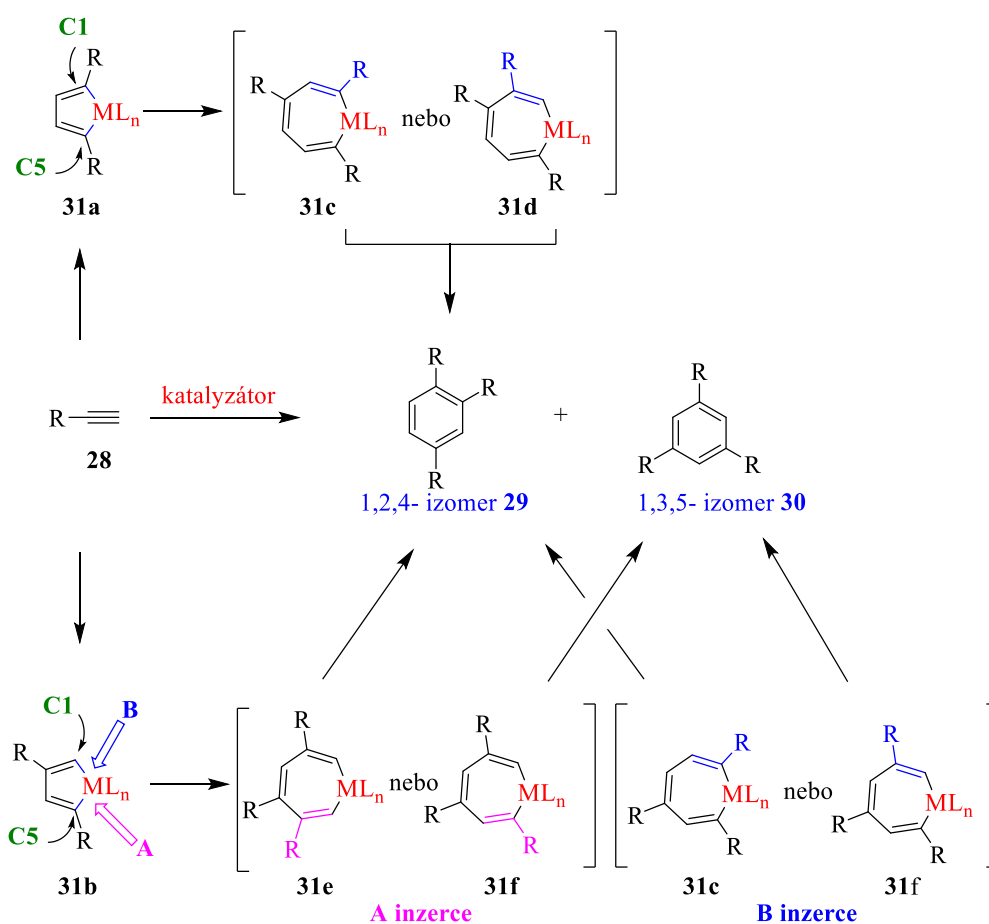


Schéma 6: Mechanismus tvorby jednotlivých izomerů **29** a **30** a zobrazení tvorby regioizomerních meziproduktů během [2+2+2] homotrimerizační cyklizační reakce.

Bylo experimentálně zjištěno, že při optimalizovaných [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcích dochází v určitých případech pouze ke vzniku 1,2,4-trisubstituovaných produktů, což podpořilo teorii o mechanismu [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí.⁵⁴ Proto bylo uvažováno o možnosti řízení [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí změnou různých podmínek.

Podmínky [2+2+2] cyklotrimerizací, které určují regiosektivitu a poměr regioizomerů, lze ovlivnit například použitím substrátu. Provedené reakce budou ovlivňovány nejen systémem vazeb C-C/C-X, ale i substituenty, které nesou.

V roce 2016 Matoušová popsala vlivy různých substrátů na regiosektivitu [2+2+2] cyklotrimerizační reakce (**Schéma 7, Tabulka 1**).⁵⁵ Ze schématu 7 a tabulky 1 je patrné, že při [2+2+2] cyklotrimerizační reakci dienu **32** s alkenem **33a** vzniká regioizomerní poměr produktů 1/1.5 ve prospěch produktu **35** na úkor produktu **34** (**Tabulka 1, Řádek 1**). V reakci s alkynem **33a** byl pozorován vznik směsi produktů **36** a **37** v 40% výtěžku v regioizomerním poměru 1/1 (**Tabulka 1, Řádek 1**). Avšak jakmile byla reakce provedena s odlišným alkynem, tj. alkyn **33a** byl vyměněn za alkyn **33b**, změnila se regiosektivní preference pro vznik produktu **35b**. Změnou použitého alkynu **33b** bylo pozorováno i výrazné omezení vzniku vedlejších produktů **36** a **37** (**Tabulka 1, Řádek 2**).

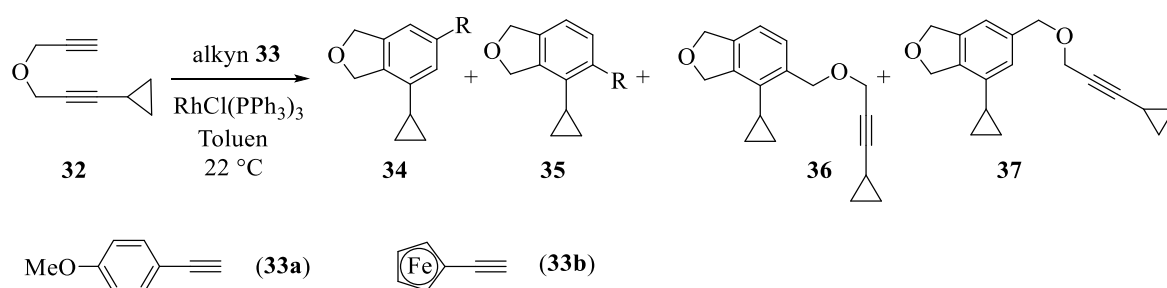


Schéma 7: Substrátem kontrolovaná regiosektivita [2+2+2] cyklotrimerizace.⁵⁵

Tabulka 1: Zaznamenané podmínky pro ovlivňování [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí dienu **32** s alkyne **33a** a **33b**.⁵⁵

Řádek	Alkyn 33 (ekv.)	t (h)	Produkt	34/35 ^a	Výtěžek 34/35 (%)	36/37 ^b	Výtěžek 36/37 (%)
1	33a (3)	16	34a + 35a	1/1,5	22	1/1	40
2	33b (2)	22	34b + 35b	7/1	23	1/1	4

^[a] – poměr regioisomerů **34/35**

^[b] – poměr regioisomerů **36/37**

Další možností řízení [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí je výběr katalyzátoru. Reakce jsou kontrolovány nejen kovem daného katalyzátoru, ale také ligandy, které jsou na kov navázány.⁵⁶ Yamamoto v roce 2003 popsal vliv kovu na regiosektivitu [2+2+2] cyklotrimerizační reakce. Pro stejné výchozí látky, tj. diyn **38** a alkyň **39**, zvolil různé katalytické systémy. Při použití katalyzátoru na bázi ruthenia dochází ke vzniku *meta*-produktu **40** s vysokou regiosektivitou (Tabulka 2, Řádek 1). Poté reakci opakovl s téměř identickými podmínkami, ale tentokrát zvolil nikelnatý katalyzátor a zjistil, že dochází ke vzniku *ortho*-produktu **41** v poměru 30/70 (*meta/ortho*) (Tabulka 2, Řádek 2). Nutno konstatovat, že rozdílná regiosektivita může být způsobena mimo jiné i volbou rozdílného rozpouštědla, což v článku nebylo diskutováno.

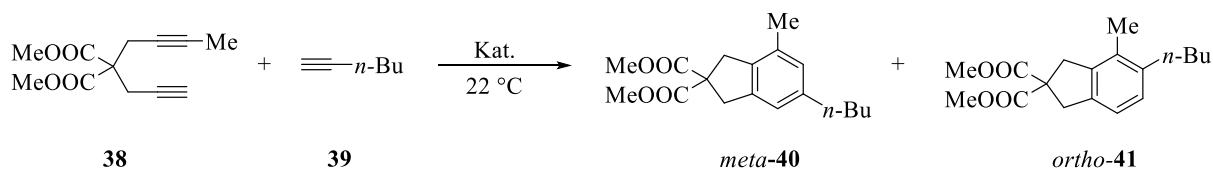


Schéma 8: Příklad [2+2+2] cyklotrimerizační reakce, která byla regiosektivně řízena volbou katalyzátoru.⁵⁶

Tabulka 2: Tabulka pro [2+2+2] cyklotrimerizační reakce, kdy Yamamoto zkoumal vliv regiosektivity katalyzátoru v závislosti na použitém kovu.⁵⁶

Řádek	Kat. (mol %)	Rozpouštědlo	t (h)	Výtěžek (%) ^a	Meta/ortho (%) ^b
1	CpRuCl(cod) (1)	DCE	1	85	93/7
2	Ni(cod) ₂ /4PPh ₃ (15)	THF	4	83	30/70

^[a] – izolovaný výtěžek

^[b] – poměry izomerů **40** a **41** byly stanoveny pomocí GC analýzy izolovaných produktů

Regiosektivita [2+2+2] cyklotrimerizací katalytického systému závisí také na typu použitých ligandů. Hilt v roce 2008 studoval vliv ligandů na regiosektivitu vzniku *ortho*- nebo *meta*- produktů během cyklotrimerizačních reakcí.⁵⁷

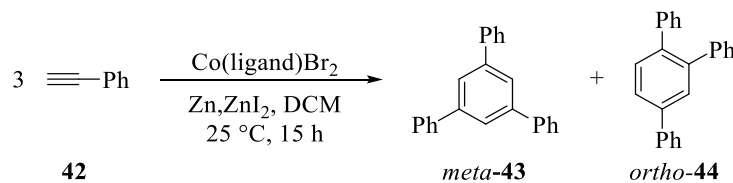
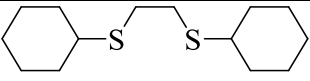



Schéma 9: Vliv ligandů na regiosektivitu [2+2+2] cyklotrimerizační reakce.

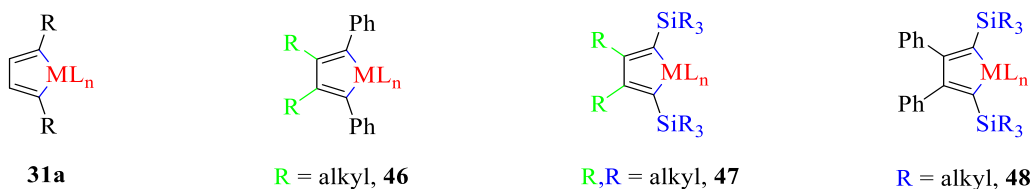
Tabulka 3: Vliv ligandů na regioselektivitu [2+2+2] cyklotrimerizační reakce za vzniku produktů **43** a **44**.

Řádek	Ligand	Označení ligandu	Výtěžek (%)	Poměr regioizomerů 43/44
1		45a	99	1,9/1,0
2		45b	99	1,0/13,3

Z **tabulky 3** je patrné, že při použití ligandu **45a** dochází k preferenčnímu vzniku *meta*-produktu **43**. Pokud byl ale ligand vyměněn za **45b**, docházelo k vysoké regioselektivní preferenci pro vznik *ortho*-produktu **44**.

Mezi dalšími vlivy, kterými můžeme řídit regioselektivitu těchto reakcí, je například volba rozpouštědel, aditiv atp.

Bylo teoreticky a poté i experimentálně ověřeno, že u terminálních alkynů je R-substituent vždy v α -poloze vůči přechodnému kovu katalyzátoru **31a**. Při použití asymetricky substituovaných alkynů jsou v α -poloze metallacyklopentadienu preferenčně navázané arylové a silylové skupiny (R_3Si -) oproti alkylovým substituentům **46** a **47**. (**Obrázek 8**).⁵⁴



Obrázek 8: Znárodnění preferenčních substitucí v α -poloze uhlíku metallacyklopentadienu.

1.4.5 Intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace

Intramolekulární cyklotrimerizace spadají do dvou odlišných kategorií, jak je ukázáno ve **schématu 10**. Jedním z přístupů je částečná intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace diynu s monoalkynem (**Schéma 10, A**). Druhým typem je úplná intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakce triynu (**Schéma 10, B**). Nespornou výhodou těchto reakcí je částečná kontrola regioselektivity reakce v případech reakce diynu a externího alkynu a kompletní kontrola regioselektivity v případě úplně intramolekulární cyklizace. Tato regioselektivita je zapříčiněna danou preorientací alkynů propojených spojkou, a tedy entropickými faktory. Nevýhodou intramolekulárních trimerizací je snadná dimerizace použitých di- nebo tri-ynů, které se dá předcházet provedením reakcí za nízkých koncentrací,

případně použitím nadbytku externího alkynu v případě částečně intramolekulárních cyklizací.⁵⁸⁻⁶⁰

První úspěšná reakce diyne-monalkynové intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace byla poprvé uskutečněna Müllerem. Reakci provedl se stechiometrickým množstvím Wilkinsonova katalyzátoru, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$.⁵⁸

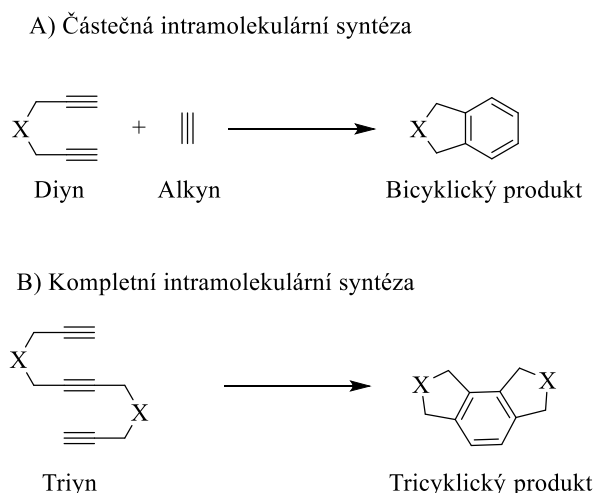


Schéma 10: Znárodnění dvou typů intramolekulárních [2+2+2] cyklotrimerizací, kdy v reakci může reagovat diyne s alkynem (A), nebo může reagovat triyne za vzniku tricyklického produktu (B).⁵⁹⁻⁶¹

Nevýhodou úplných intramolekulárních cyklotrimerizací je ale příprava takového triynového substrátu s potřebnými substituenty nebo funkčními skupinami. Syntéza požadovaných prekurzorů reakcí s násobnými vazbami na požadovaných místech často vyžaduje dlouhé syntetické operace.⁶² Příklady intramolekulárních [2+2+2] cyklotrimerizací jsou uvedeny následně.

Teske a Deiters popsali ve své práci syntézu cannabinodiolu a cannabionolu, kde se věnovali kontrole regiosektivity vhodnou volbou substitutů při klíčové intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizaci diyne s 1-hexynem.⁶³ Během výzkumu provedli úspěšné regiosektivní řízení cyklotrimerizace. Byl použit diyne obsahující ve svém řetězci jeden terminální alkyne a jeden alkyne s navázanou TMS skupinou (**50**, **Schéma 11**). Ze schématu je patrné, že pro úspěšné provedení reakce bylo zapotřebí velkého nadbytku 1-hexynu, protože tímto velkým přebytkem 1-hexynu bylo zamezeno dimerizaci výchozí látky (**Schéma 11**).⁶³

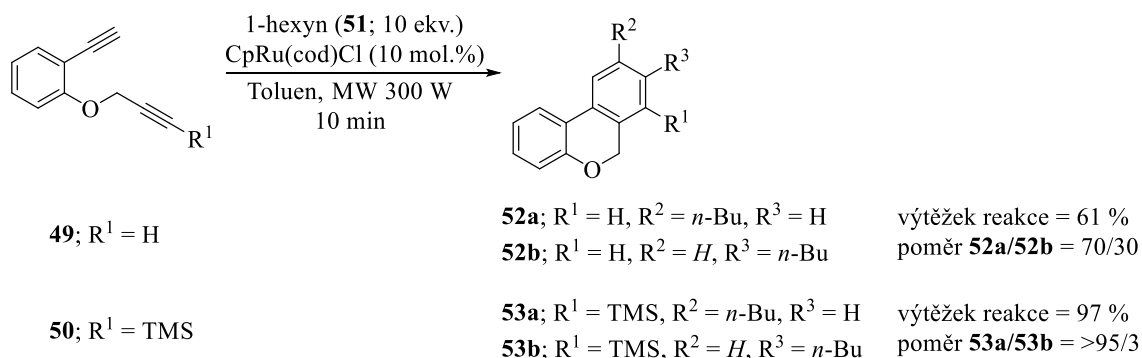


Schéma 11: Regioselektivní intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace diynu **49**, resp. **50**, s 1-hexynem (**51**) za vzniku tricyklického skeletu **52** a **53**. Záměnou substituentů byla popsána také regioselektivita jednotlivých reakcí.

V roce 2019 Caivano z Kotorovy skupiny publikovala článek, kde se zabývala syntézou tri- a disubstituovanými fluoreny intramolekulárními [2+2+2] cyklotrimerizačními reakcemi.⁶⁴ Byl zkoumán vliv na regioselektivitu a výtěžnosti substituentů v diynovém substrátu **54**. Ze **schématu 12** je očividný nepatrný regioselektivní vliv mezi fenylovými a *n*-propylovými substituenty navázanými na diynu. Pokud byl použit diyne **54a**, byl zjištěn vznik produktů **55a** a **55aa** v regioizomerním poměru 3/1. V další reakci byl použit substrát **54b**, který místo fenylových substituentů obsahoval *n*-propylové řetězce. Analýzou byla zjištěna nižší výtěžnost a regioselektivita v porovnání s předchozí reakcí se substrátem s fenylovými substituenty **54a**. U produktů **55b** a **55bb** byl stanoven 67% výtěžek reakce s regioselektivním poměrem 2,5/1 ve prospěch produktu **55b**.

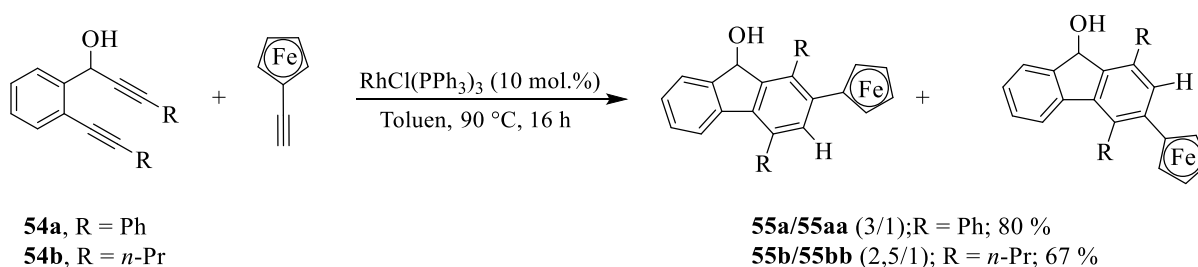


Schéma 12: Syntéza fluorenů **55** [2+2+2] cyklotrimerizací s Wilkinsonovým katalyzátorem a vliv substituentů diynu **54** na průběh reakce.

Witulski publikoval intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakci, kde se ukázala být účinná katalýza sloučeninami rhodia vůči elektronově bohatým alkynům při intramolekulárních [2+2+2] cyklotrimerizacích. V přítomnosti 10 mol % RhCl(PPh₃)₃

proběhla cykloadice diynamidu **56** s alkoxyalkynem **57** při pokojové teplotě s výtěžkem 89 % a regioselektivitou 30:1 (**58/59**) (Schéma 13).⁶⁵

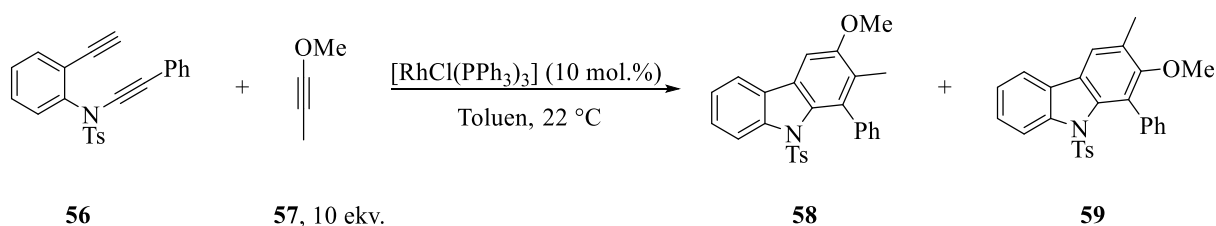


Schéma 13: Příklad rhodium katalyzované částečně intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace

Cadart a Kotora v roce 2023 publikovali článek ve kterém popisují úplnou intramolekulární cyklotrimerizaci při syntéze symetrických [9]helikálních indenofluoreňů **61**.⁶⁶ Ve své práci se zaměřili na maximalizování výtěžnosti reakce při použití různých kovových katalyzátorů. Zjistili, že maximálního výtěžku bylo dosaženo v reakci s Ni(COD)(QD). Pro intramolekulární cyklotrimerizační reakci s niklovým katalyzátorem byl použit i ligand PPh₃ (Schéma 14).

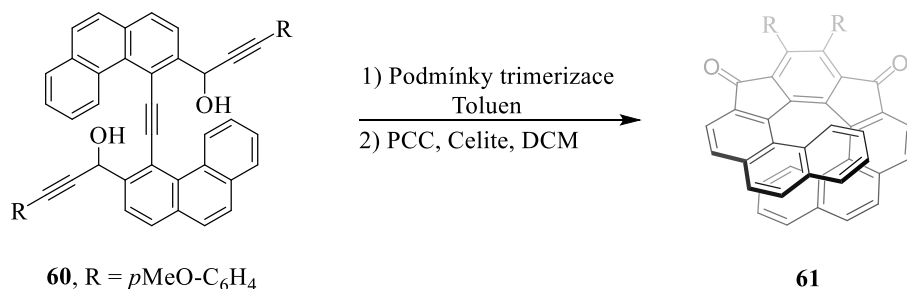


Schéma 14: Úplná intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace symetrického [9]helikálního indenofluorenu podle Cadarta a Kotory. Zaznamenané hodnoty jsou vypsány v **Tabulce 4**.⁶⁶

Tabulka 4: Podmínky intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace triynového systému spojeného spojkou **60** za vzniku [9]helikálního indenofluorenu **61** s využitím různých katalytických systémů dle Cadarta a Kotory.⁶⁶

Řádek	Katalytický systém (mol %)	Ligand (mol %)	Teplota (°C)	Výtěžek 57 (%)
1	CpCo(CO) ₂ (5)	/	130	57
2	Ni(COD)(QD) (10)	PPh ₃ (20)	100	70

Okamoto v roce 2013 zkoumal regioselektivitu úplných intramolekulárních, částečně intramolekulárních a intermolekulárních [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí.⁶⁷ Ve vydané práci potvrdil, že intramolekulární cyklotrimerizace triynů vede ke vzniku pouze jednoho regioizomeru **63** (Schéma 15).⁶⁷

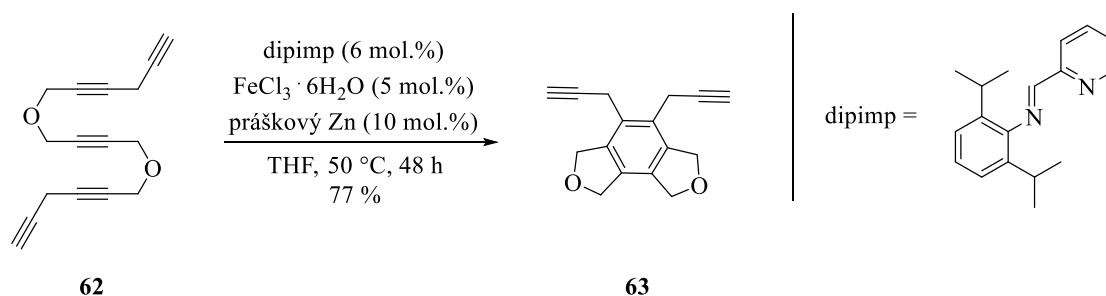


Schéma 15: Úplná intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakce, ve které bylo Okamoto dokázáno naprosté regioselektivní řízení reakce.⁶⁷

1.4.6 [2+2+2] cyklotrimerizace využívaná v syntéze přírodních produktů

Objev [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí se stal užitečným nástrojem v totální syntéze přírodních látek a v mnoha případech umožnil jednoduchý přístup i k struktuře komplexním molekulám. Několik reprezentativních příkladů syntéz je uvedeno níže.

V roce 2000 Vollhardt připravil morfin (**67**), kde klíčový tetracyklický komplex **66** byl syntetizován prostřednictvím [2+2+2] cyklotrimerizační reakce mezi alkyne **65** a benzofuranovým derivátem **64** za přítomnosti $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ jako katalyzátoru bylo zjištěno, že tvorba komplexu **66** byla zcela stereospecifická za daných reakčních podmínek, protože byl izolován pouze jeden ze čtyř možných diastereomerů (Schéma 16).⁶⁸

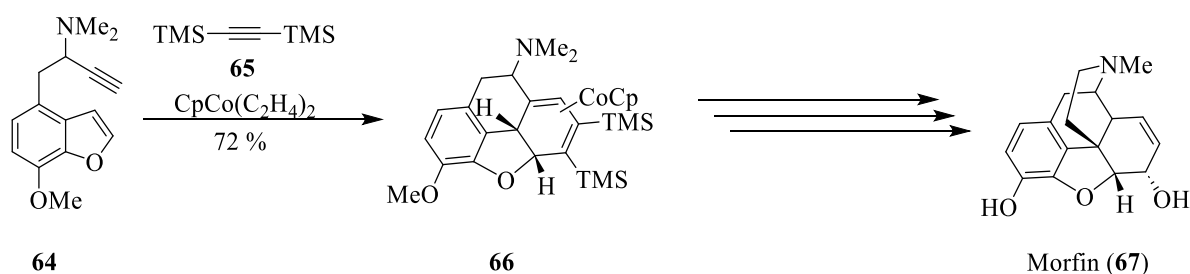


Schéma 16: Syntéza klíčového intermediátu **66** vzniklého stereoselektivní [2+2+2] cyklotrimerizační reakcí, vzniklý **66** intermediát byl dále použit pro syntézu morfinu (**67**).

V roce 2003 Groth a jeho spolupracovníci publikovali nový způsob přípravy angucyklinonového antibiotika (+)-rubiginonu B₂ (**70**) intramolekulární [2+2+2] cykloadiční reakcí triynového prekurzoru **68** s použitím kobaltového katalyzátoru (**Schéma 17**). (+)-rubiginon B₂ byl připraven v 11 krocích v celkovém výtěžku 15 %.⁶⁹

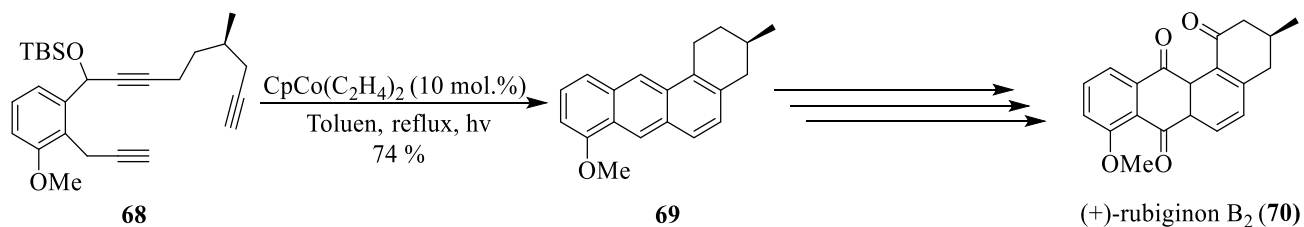


Schéma 17: Syntéza antibiotika (+)-Rubiginonu B₂ (**70**), kde z jedním kroků byla intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakce triynového prekurzoru **68**.

V roce 2002 Witulski publikoval totální syntézu seskviterpenoidu alcyopterosinu E (**41**), izolovaného z mořských zdrojů. Pro intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakci alkyňů byl použit Wilkinsonův katalyzátor [RhCl(PPh₃)₃]. Reakcí trialkynu **71** s 10 mol-% Wilkinsonova katalyzátoru v DCM při 40 °C byl připraven cyklotrimerizovaný produkt **72** v 72% výtěžku, který byl následně převeden na alcyopterosin E (**73**; **Schéma 18**).⁷⁰

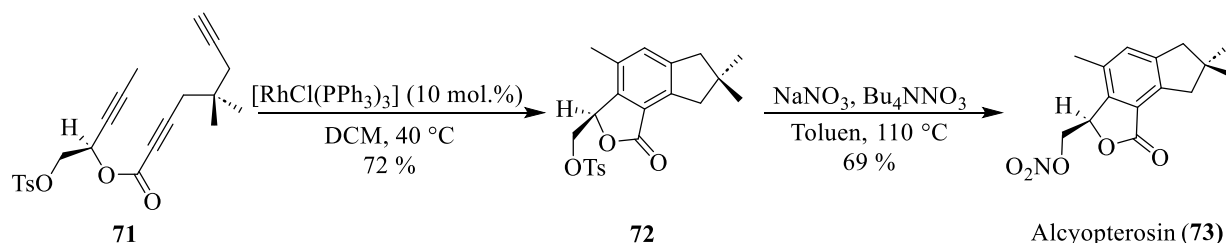


Schéma 18: Syntéza alcyopterosinu E (**73**) rhodiem katalyzované [2+2+2] cyklotrimerizační reakce prekurzoru **71**.

Klíčový meziprodukt, arylnaftalenový derivát **76**, nezbytný pro syntézu taiwaninů C a E (**77** a **78**), byl syntetizován v 61% výtěžku pomocí palladiem (0) katalyzované [2+2+2]

cyklotrimerizace diynu **74** a benzynového intermediátu odvozeného od sloučeniny **75** (Schéma 19).⁷¹

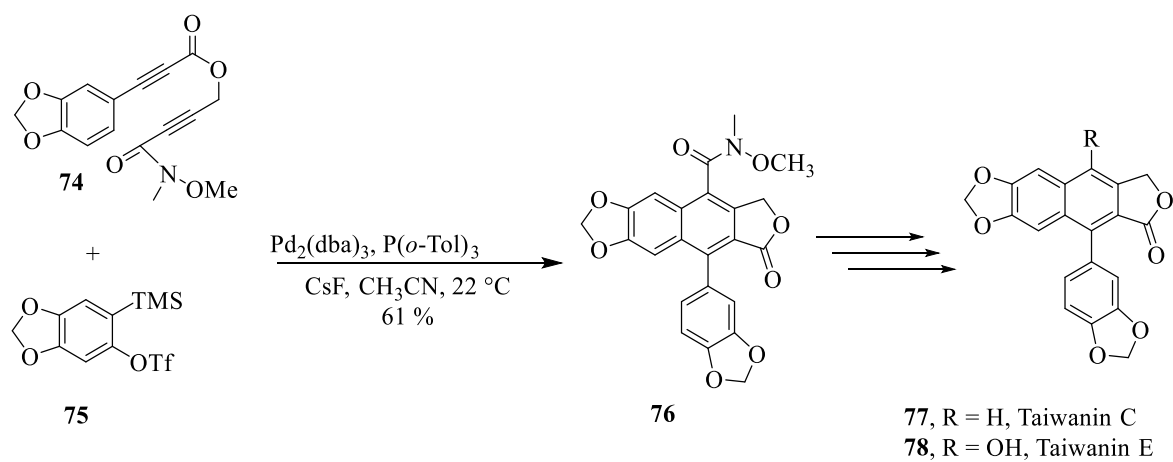


Schéma 19: Syntéza taiwaninu C (**77**) a taiwaninu E (**78**) palladiem katalyzované [2+2+2] cyklotrimerizační reakce benzynu **75** a dialkynu **74**.

1.4.7 [2+2+2] cyklotrimerizace využívaná při syntéze přírodních produktů rodu *Selaginella*

V roce 2021 byla klíčovým krokem k vytvoření charakteristického fluorenového jádra [2+2+2] cyklotrimerizační reakce zahrnující triyn **85** s monosubstituovanými alkyny.³⁹ Syntéza klíčového triynu **85** zahrnovala Sonogashirův coupling mezi aldehydem **79** a trimethylsilylacetylenem (**80**) za vzniku aldehydu **81** v 91% výtěžku. Poté byla provedena radikálová NBS bromace sloučeniny **82** a vzniklý reaktivní intermediát byl Cadiot-Chodkiewiczovým couplingem s trimethylsilyl acetylenem (**80**) přeměněn na TMS-chráněný dialkyn **83** s výtěžkem 30 %. Sloučenina **83** byla následně desilylována uhličitánem draselným v methanolu za vzniku sloučeniny **84** v 90% výtěžku. Požadovaný klíčový mezипrodukt **85** byl připraven alkynylací aldehydu **81** s využitím diynu **84** v 58% výtěžku (Schéma 20).³⁹

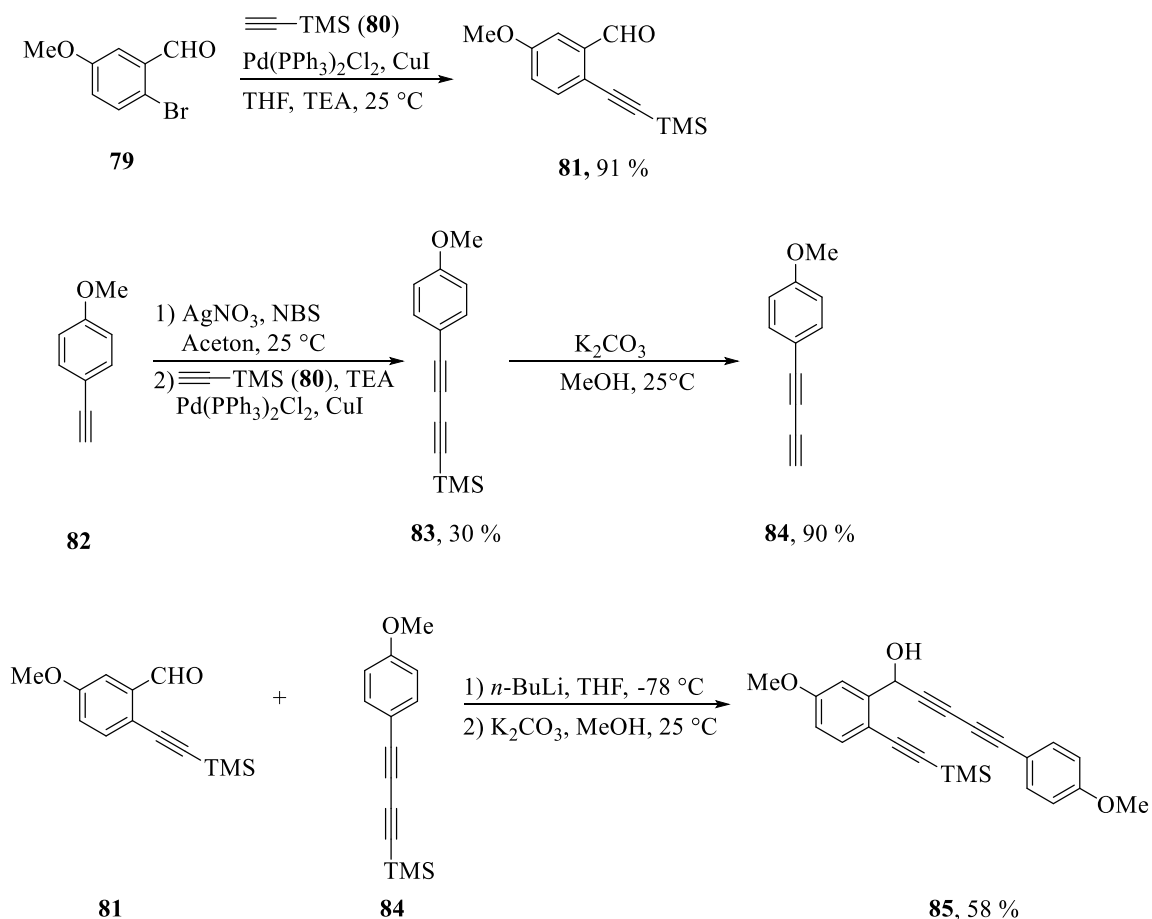


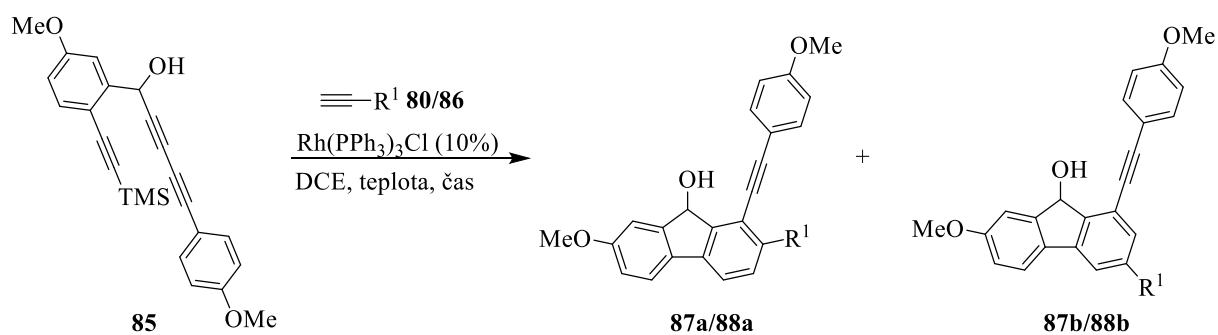
Schéma 20: Příprava klíčového reakčního intermediátu **85** pro syntézu selaginpulvinů C (**20c**) a D (**20d**).

Další reakcí pro syntézu selaginpulvinů C a D byla klíčová [2+2+2] cyklotrimerizace reakčního intermediátu **85**. Intramolekulární cyklizace byla provedena reakcí příslušného

alkylového substrátu **80/86** s připraveným reakčním intermediátem **85**. Pro přípravu selaginpulvilinu C (**20c**) byl zvolen propargyl alkohol (**86**) a pro selaginpulvilinu D (**20d**) trimethylsilyl acetylen (**80**). V syntéze selaginpulvilinu C byly cyklotrimerizační reakce katalyzované sérií Rh a Ru-komplexů za různých reakčních podmínek. Ve všech případech bylo zjištěno, že s použitím jednotlivých katalyzátorů při intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizaci byly získány směsi regioizomerů **87a** a **87b**.

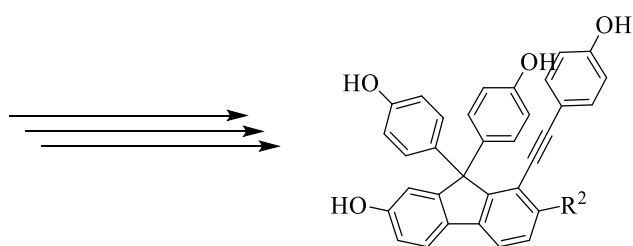
Následně bylo ověřeno, že nejvyšších poměrů pro požadovanou syntézu produktu **87a**, kdy poměr jednotlivých regioizomerů 9,5:1 (**87a:87b**), byl získán při použití 10 mol % Wilkinsonova katalyzátoru $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ v dichlorethanu (DCE). Produkt [2+2+2] cyklotrimerizační reakce s použitím zmíněného katalytického systému byl získán v 48% výtěžku. (**Schéma 21, Tabulka 5**).³⁹

Stejným způsobem byl připraven i selaginpulvilin D (**20d**). I zde byla klíčovým reakčním krokem [2+2+2] cyklotrimerizační reakce intermediátu **85** s trimethylsilyl acetylenem (**80**). Nejlepších výsledků pro tvorbu produktů **88a** a **88b** (v poměru 5,7:1) bylo dosaženo zvýšením na 20 ekvivalentů trimethylsilyl acetyleny (**80**). Pro optimální průběh reakce byl prodloužen reakční čas na 20 hodin a zároveň snížena teplota na 25 °C. Optimalizované reakční podmínky vedly k zisku 36% výtěžku produktu cyklotrimerizační reakce (**Schéma 21, Tabulka 5**). Fluroeny **87** a **88** byly nadále převedeny na známé intermediáty syntézy selaginpulvilinů C a D.³⁹



87a/87b ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$; 48 %; 9,5:1)

88a/88b ($\text{R}^1 = \text{TMS}$; 36 %; 5,7:1)



Selaginpulvilin C ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$, **20c**)

Selaginpulvilin D ($\text{R}^2 = \text{H}$, **20d**)

Schéma 21: Syntéza selaginpulvilinu C (**20c**) a selaginpulvilinu D (**20d**).

Tabulka 5: Tabulka s hodnotami klíčové [2+2+2] cyklotrimerizace v syntéze selaginpulvilinu C a selaginpulvilinu D.

Řádek	R^1	Teplota (°C)	Čas (h)	Produkt	Vedlejší produkt	Poměr regioizomerů a/b	Výtěžek (%)
1	CH_2OH	90	1,5	87a	87b	9,5:1	48
2	TMS	25	20	88a	88b	5,7:1	36

1.4.8 Syntéza selaginellinu T s methoxy- chránícími skupinami

Pokus o syntézu selaginellinu T (**18**) popsala ve své diplomové práci Jane Mutale Vobruba Mulenga.⁷² Pro syntézu Selaginellinu T zvolila methoxy skupiny pro chránění fenolových skupin jednotlivých intermediátů. Tyto skupiny byly zvoleny z důvodu snadné dostupnosti syntetických prekurzorů.

Jedním z prvních kroků byla Williamsova etherifikace za vzniku etheru **91**. Reakce probíhala velice dobře s dobrou výtěžností propargyl etheru **91** ve výtěžku 81 % (Schéma 22).

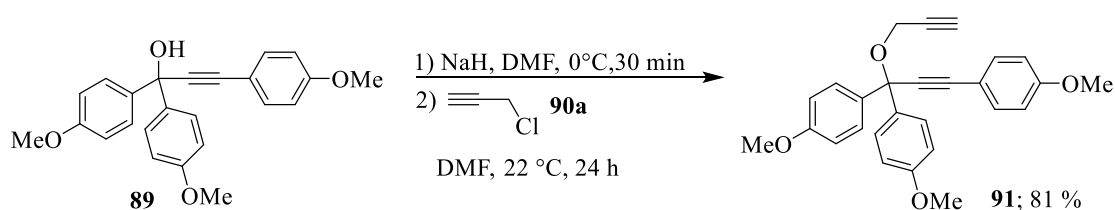


Schéma 22: Williamsova syntéza etheru **91**, důležitého prekurzoru pro intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakci.

Syntetizovaný ether poté reagoval v klíčové intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizační reakci s TMS acetylenem (**80**). Cyklotrimerizační reakcí bylo syntetizováno uhlíkaté jádro přírodního selaginellinu T ve výtěžku 68%. V následujícím reakčním kroku došlo k odstranění TMS skupiny TBAFem v THF, kdy byl syntetizován ether **92** ve výtěžku 78 % (Schéma 23).

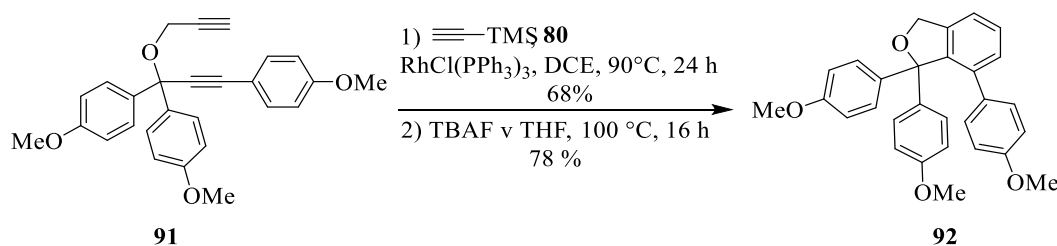


Schéma 23: Klíčová intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace připraveného etheru **91** za vzniku cyklického etherového intermediátu a odstranění TMS skupiny za vzniku jednoho regioisomeru **92**.

Vzniklý ether **92** byl následně oxidován peroxodisíranem draselným za katalýzy octanem měďnatým. Reakcí byl připraven laktonový intermediát **93** v 63% výtěžku (Schéma 24).

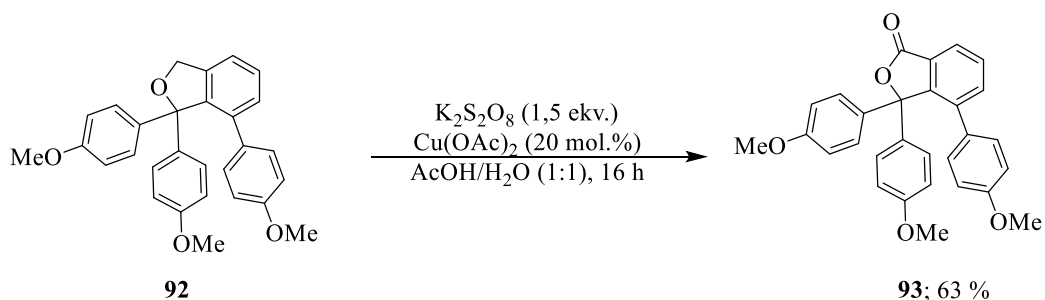


Schéma 24: Oxidace cyklického etheru (**92**) peroxidisíranem draselným za vzniku laktonové struktury (**93**). Bylo použito 20 mol % octanu měďnatého pro katalytickou oxidaci v systému rozpouštědel AcOH/H₂O v poměru 1:1.

Posledním krokem celé syntézy bylo odstranění chránících skupin. Bylo zkoušeno mnoho způsobů, jak odstranit tyto skupiny, ale v žádném nedošlo k plnému odchránění methoxy skupin (**Schéma 25**). Jako první byla reakce prováděna při 22 °C po dobu 16 hodin. Po zpracování reakční směsi bylo zjištěno následnou NMR analýzou, že došlo k odchránění pouze jedné methoxy skupiny na aromatickém jádře A (**Schéma 25; a**). Po tomto zjištění byla reakce opakována za vyšší teploty 48 °C. Reakce byla monitorována pomocí TLC analýzy reakční směsi. Po uplynutí 48 hodin bylo zjištěno, že dochází ke konverzi reaktantu na produkty. NMR analýzou reakční směsi bylo zjištěno, že při zvolených podmínkách zde dochází opět jen k částečnému odchránění, kdy byly odchráněny methoxy skupiny na aromatických kruzích A a C (**Schéma 25; b**). Plného odchránění nebylo možné dosáhnout ani přidávkem dalších 4,4 ekvivalentů BBr₃, ani po prodloužení reakční doby. Poté byla vyzkoušena reakce monomethylovaného prudktu **95** s LiCl v DMF při teplotě 160 °C a za působení mikrovlnného záření. Ale ani tato reakce nevedla ke kýženému výsledku. NMR analýzou reakční směsi byly ve spektru pozorovány pouze signály pro výchozí 1 átku **95** (**Schéma 25, c**).

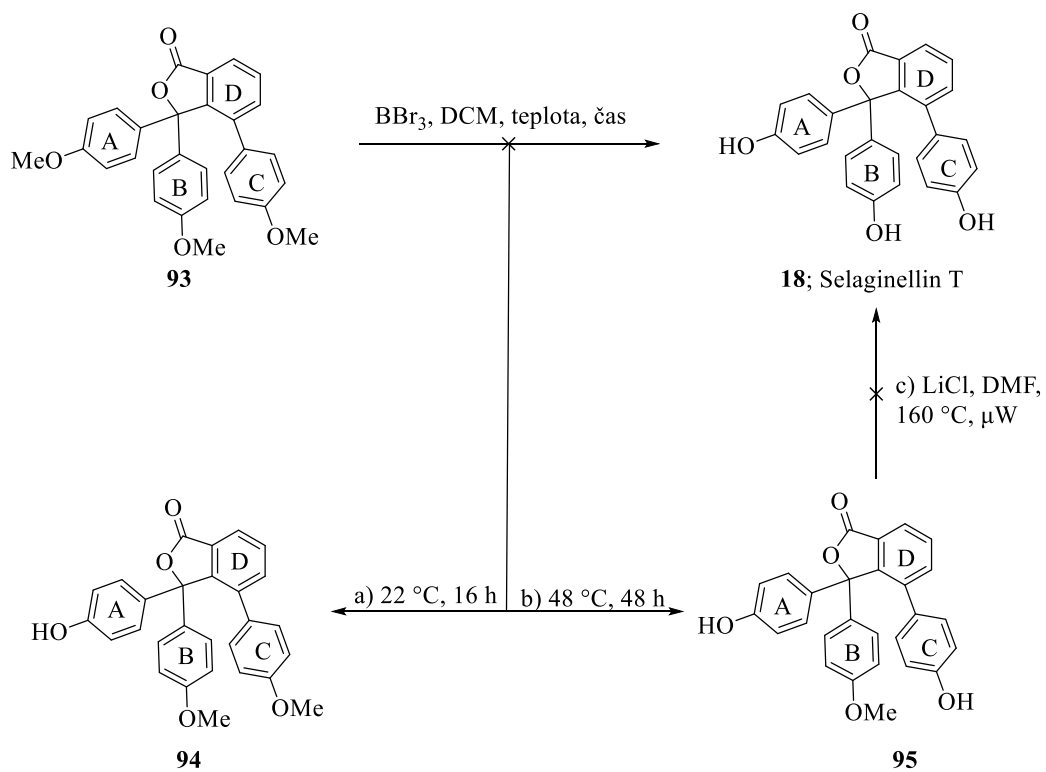
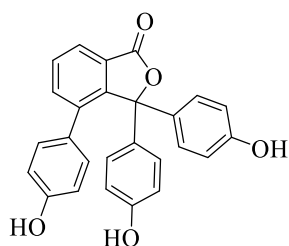


Schéma 25: Odchránění methoxy skupin z laktonového intermediátu (93) za různých podmínek, kdy nebylo pozorováno v žádném případě plné odchránění na selaginellin T (18).⁷²

2 CÍL PRÁCE

Na základě získaných znalostí v předchozím výzkumu bylo cílem této diplomové práce prozkoumat využitelnost jiných chránících skupin v syntéze selaginellinu T (**18**). Dílčími cíli byla příprava vhodně chráněného substrátu pro klíčový trimerizační krok, ověření vlivu těchto chránících skupin na průběh trimerizační reakce a následné převedení produktu trimerizace na přírodní produkt.



Selaginellin T (**18**)

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1 Retrosyntetická analýza syntézy Selaginellinu T

Retrosyntetická analýza selaginellinu T odhalila, že finální látku **18** lze získat z analogu **118/119**, ve kterém jsou ochráněny reaktivní fenolické skupiny. Lakton **118/119** již obsahuje kompletní uhlíkatý skelet přírodního produktu a lze jej připravit z cyklického etheru **117/118**, který lze sestavit snadnými strategickými operacemi, a to [2+2+2] cyklotrimerizací připraveného etheru **115** a vhodného substituovaného alkyneu **80**. Ether **115** lze syntetizovat etherifikací terciálního alkoholu **114** a příslušného propargylového halogenidu **90**.

Bylo uvažováno vhodné použití chránících skupin, které jsou dostupné, snadno zaveditelné a hlavně těch, které jsou při jednotlivých reakčních krocích stabilní a nepodléhají odchraňujícím reakcím před požadovaným stupněm. Tímto bylo rozhodnuto, že vhodnou chránící skupinou splňující všechny parametry by mohla být MOM, a nebo TBS skupina.

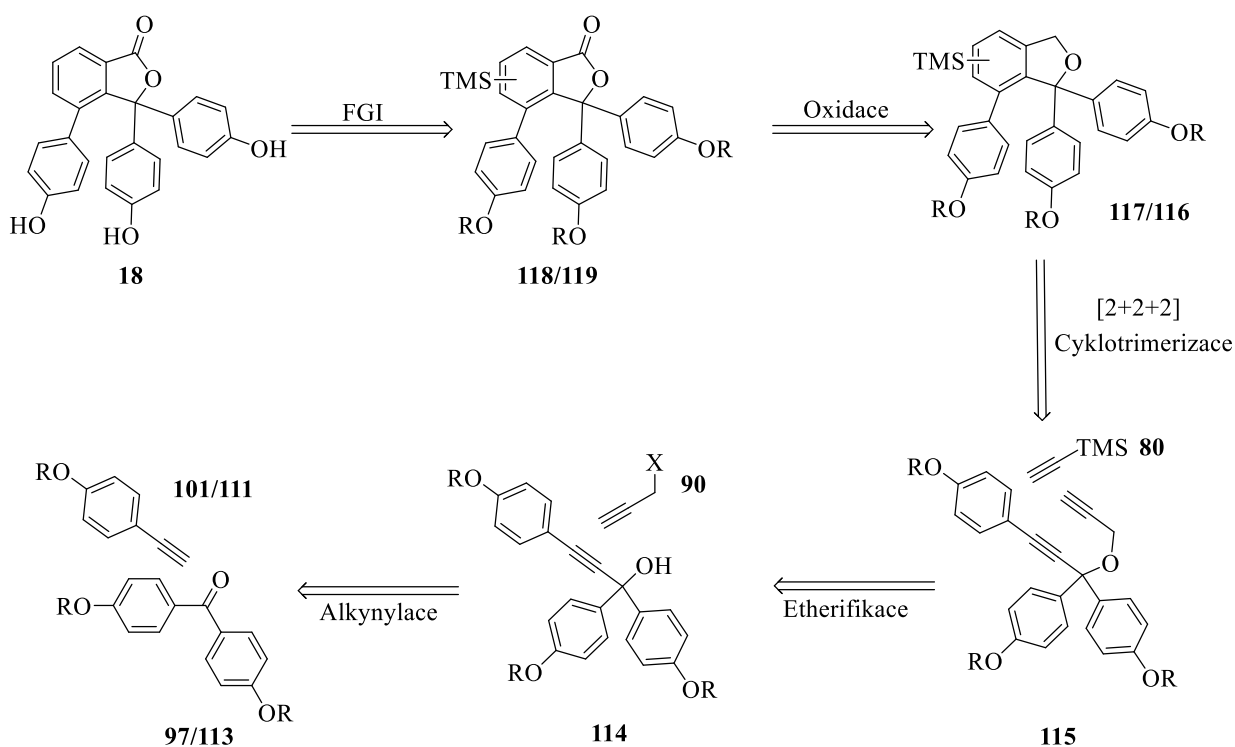


Schéma 26: Retrosyntetická analýza syntézy selaginellinu T (**18**).

3.2 Syntéza selaginellinu T s chráněním fenolů jako methoxymethyl etherů

Substráty s MOM chránícími skupinami nejsou komerčně dostupné, proto bylo nutné je syntetizovat. Prvním reakčním krokem je příprava bis(4-(methoxymethoxy)fenyl)methanonu (**97**) z bis(4-hydroxyfenyl)methanonu (**96**).⁷³ Látka **96** byla v prvním reakčním kroku deprotonována 60% NaH a následně vzniklé alkoxidy podléhaly S_N2 reakci s MOMBr. Reakce poskytovala bis(4-(methoxymethoxy)fenyl)methanon ve vysokém 95% výtěžku (Schéma 27).

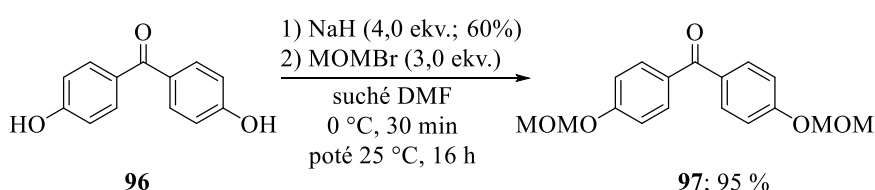


Schéma 27: Syntéza bis(4-(methoxymethoxy)fenyl)methanonu (**97**).

Další výchozí látkou nutnou k přípravě byl 1-ethynyl-4-(methoxymethoxy)benzen (**101**). Alkynylový substrát **101** byl připraven sekvenční reakcí, kdy prvním krokem celé syntézy bylo ochránění 4-hydroxybenzaldehydu (**98**) s MOMBr skrze Williamsonovu syntézu etherů. Prvním reakčním krokem byla deprotonace fenolové skupiny látky **98** působením báze DIPEA a poté přidáním MOMBr byla provedena nukleofilní substituce alkoxidem. Touto reakcí byl připravený 4-methoxymethoxybenzaldehyd **99** v 91% výtěžku (Schéma 28).⁷⁴

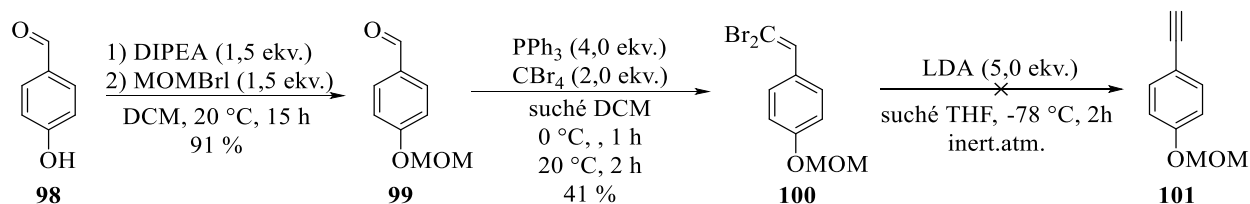


Schéma 28: Syntéza dibromoalkenylového intermediátu **98**, kdy byla použita Williamsova syntéza etherů pro ochránění *p*-hydroxy skupiny benzaldehydu.

Dalším krokem při syntéze 1-ethynyl-4-(methoxymethoxy)benzenu (**101**) byla Corey-Fuchsova reakce.⁷⁵ V první části této reakce byl vygenerován reaktivní ylid reakcí CBr₄ s PPh₃. K takto vzniklému ylidu byl do reakční směsi přidán po malých částech v DCM rozpuštěný 4-methoxymethoxybenzaldehyd (**99**) za vzniku 1-(2,2-dibromovinyl)-4-

(methoxymethoxy)benzenu (**100**) s výtěžkem 41 % (Schéma 28). Jedním z problematických aspektů tohoto produktu bylo skladování. Látka **100** je velmi nestálá i za nízkých teplot a v prostředí inertní atmosféry se po dobu 48 hodin rozloží. V závěrečném kroku Corey-Fuchsovy reakce následuje přeměna dibromoalkenu **100** na 1-ethynyl-4-(methoxymethoxy)benzen **101** (Schéma 28).

Pro syntézu alkynylového produktu **101** bylo použito komerční LDA (5,0 ekv.) jako báze a zdroj lithných kationtů, avšak v reakční směsi nebyl pozorován vznik produktu **101**. Provedením TLC analýzy byla zjištěna pouze přítomnost výchozí látky **100**, což bylo následně potvrzeno i NMR spektrometrií.

Pro eliminaci chyby vzniklé možnou degradací komerčně získané báze bylo generováno LDA *in situ* z diisopropylaminu a *n*-BuLi. Je známo, že komerční LDA je nestabilní a snadno se rozkládá.⁷⁶ Reakce byla kontrolována pomocí TLC a následně analyzována NMR spektrometrií. Analýza prokázala pouze přítomnost výchozího dibromoalkenu **100** (Schéma 29).

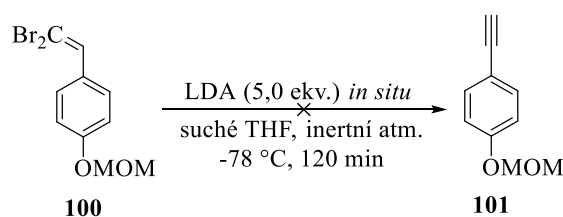


Schéma 29: Syntéza alkynylového produktu **101** s použitím LDA jako báze generované *in situ* z diisopropylaminu a *n*-BuLi.

Po tomto zjištění bylo přikročeno k použití alternativní lithné báze. Na základě dostupných informací bylo rozhodnuto o použití *n*-BuLi pro získání konečného produktu **101**.⁷⁷ Reakční směs byla po celkové reakční době 90 minut zkontrolována pomocí TLC analýzy, která potvrdila plnou konzumpci výchozí látky (Schéma 30). ¹H NMR analýza reakční směsi prokázala přítomnost signálu terminálního alkynu, z čehož bylo usouzeno, že výchozí látka podlehla přeměně na kýžený produkt. Reakční směs byla poté přečištěna kolonovou chromatografií přes silikagel. Následně byla provedena NMR analýza, kterou bylo zjištěno, že požadovaný produkt **101** je na koloně velice nestabilní a ihned se rozkládá. Tento rozklad byl pozorován i v případě, kdy se silikagel v koloně deaktivuje připraveným 2% roztokem TEA a mobilní fází.

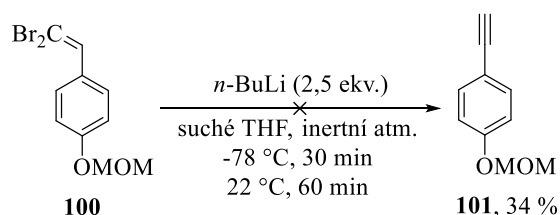


Schéma 30: Syntéza alkynylové sloučeniny **101** s MOM chránicí skupinou, která byla syntetizována z dibromoalkenylové sloučeniny **100**. Byly použity podmínky pro druhou část Corey-Fuchsovy reakce s použitím *n*-BuLi.

Z teoretického hlediska by bylo možné generování reaktivních alkynyl lithných sloučenin **103** z příslušných dibromo alkenylových sloučenin **102**, bez izolace meziproductů, vznikajících Cory-Fuchsovou reakcí. Bylo uvažováno, že přidáním dalšího množství báze do reakční směsi, by mohlo dojít k *in situ* generaci acetylidu **103** a poté k nukleofilnímu ataku na keton **104** za vzniku terciálního alkoxidu lithného **105**. Toto řešení by zamezilo problémům s nestabilitou alkynylového substrátu během čištění na koloně. Vzniklý alkoxid by mohl dále podléhat nukleofilní substituci s propargyl halogenidem **90**, což by vedlo přímo k tvorbě etheru **106** (Schéma 31).

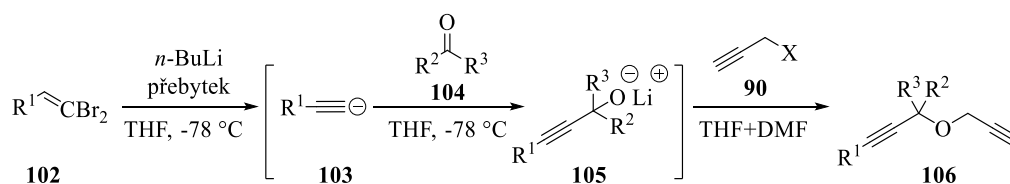


Schéma 31: Teoretické schéma pro "one-pot" uspořádání reakce pro syntézu etherického prekurzoru **106**, který je důležitým reakčním intermediátem pro [2+2+2] cyklotrimerizační reakci.

Syntetizovaný dibromoalken **100** byl proto rozpuštěn v suchém THF při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po vytemperování na požadovanou teplotu bylo k vzniklému roztoku přikapáváno *n*-BuLi. Cílem této reakce bylo generování alkynu **101**, který by byl následně deprotonován a reagoval s elektrofilním substrátem **97**. V průběhu reakce byly odebírány vzorky reakční směsi v pravidelných 30-ti minutových intervalech a reakční směs byla analyzována pomocí TLC. Reakce byla sledována po dobu 6 hodin a bylo zjištěno, že se v analyzované směsi nachází pouze alkyne **101** a benzofenon **97**, což bylo potvrzeno následnou NMR analýzou (Schéma 32).

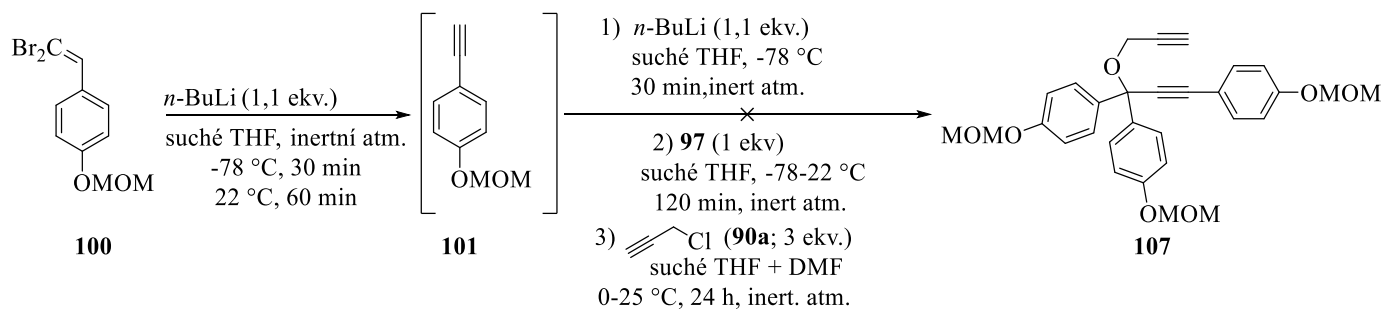


Schéma 32: Zamýšlená „one-pot“ reakce pro přípravu důležitého etherového intermediátu **107** s MOM chránícími skupinami.

Bylo tedy zjištěno, že syntéza selaginellinu T (**18**) se substráty obsahující MOM chránící skupinu není vhodná a bylo přikročeno k reakcím, kde substráty budou chráněny jinou skupinou.

3.3 Syntéza selaginellinu T s využitím TBS chránících skupin

Z předešlých zkušeností a výzkumných výsledků přírodních látek z rostlin *Selaginella* bylo zjištěno, že TBS chránící skupiny jsou pro syntézu těchto přírodních látek vhodné. Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto o využití této chránící skupiny i pro syntézu Selaginellinu T (18).

V prvním kroku celé totální syntézy bylo nutné ochránit 4-hydroxybenzaldehyd (108). Produkt 109 byl připraven reakcí komerčně dostupného 4-hydroxybenzaldehydu (108) s TBSCl v přítomnosti imidazolu v DCM. Po přidání TBSCl byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě, tj. 22 °C. Po přečištění reakční směsi kolonovou chromatografií byl benzaldehyd 109 získán ve výtěžku 80 % (Schéma 33).⁷⁸ V následujícím kroku byl substrát 109 podroben Corey-Fuchsově reakci s PPh₃ a CBr₄ v suchém DCM nejprve při teplotě 0 °C s následným zvýšením teploty na 20 °C (Schéma 33). Reakční směs byla přečištěna na chromatografické koloně. Izolovaný meziprodukt 110 byl získán v 90% výtěžku. Vysušený meziprodukt byl dále rozpuštěn v suchém THF a do reakční směsi přidáváno LDA. Po jeho přidání roztok reagoval při -78 °C, po dobu 120 minut. Po zpracování a přečištění byl výtěžek této reakce 94 % (Schéma 33).⁷⁵

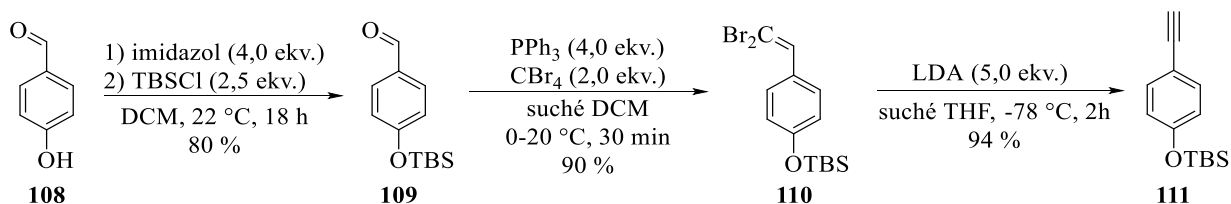


Schéma 33: Syntéza [(4-OTBS)-fenyl]ethynu (71) Williamsovou etherifikací a Corey-Fuchsovou reakcí z 4-hydroxybenzaldehydu (56).^{75,78}

Dále bylo nutné připravit TBS ochráněný benzofenon (113), který je komerčně nedostupný. Látka byla získána reakcí bis(4-hydroxyfenyl)methanonu (112) s 4,0 ekvivalenty imidazolu a 2,5 ekvivalenty TBSCl.⁷⁹ Přečištěný produkt byl izolován z reakční směsi v 99% výtěžku ve formě bílé krystalické látky (Schéma 34).

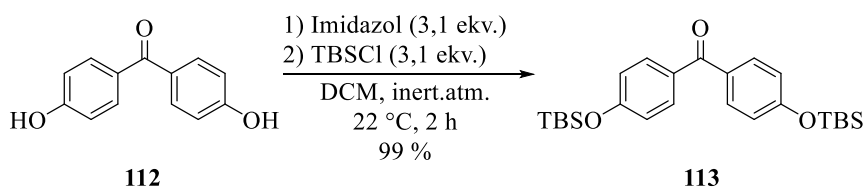


Schéma 34: Příprava ochráněného benzofenonu **113** reakcí bis(4-hydroxyfenyl)methanonu (**112**) s imidazolem a TBSCl v DCM při 22 °C a v inertní dusíkové atmosféře.

Připravený *tert*-butyl(4-ethynylfenoxy)dimethylsilan (**111**) byl následně použit v adiční nukleofilní reakci s benzofenonem **113** (Schéma 36).⁸⁰ Deprotonace kyselého vodíku na *sp* terminálním uhlíku alkyne bylo dosaženo využitím *n*-BuLi v destilovaném THF při teplotě -78 °C. Po 30 minutách byla baňka vyjmuta z lázně a k reakční směsi v baňce byl přidán elektrofilní benzofenon **113** a reakční směs byla míchána po 2 hodiny při 25 °C. Po dvou hodinách reakčního času byla reakce zpracována a kolonovou chromatografií byl přes silikagel izolován produkt **114** v 84% výtěžku (Schéma 35).⁸⁰

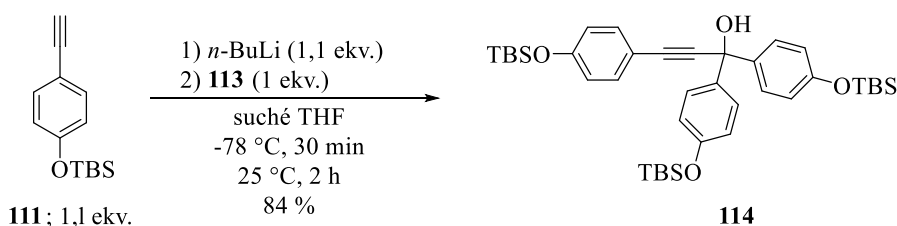


Schéma 35: Adice alkenylového reaktantu **111** na karbonylová uhlík benzofenonu **114**.

Dalším krokem totální syntézy byla syntéza klíčového etheru **115**.^{72,81} Na základě předchozích zkušeností, nabytých během předchozích pokusů s deriváty ochráněnými methoxy skupinami, jsme nejprve přistoupili k použití 4,0 ekvivalentů 60% hydridu sodného absorbovaného na minerálním oleji při 0 °C.^{72,81} Pro provedení etherifikační reakce bylo použito 3,0 ekvivalentů propargyl chloridu (**90a**) v rozpouštědle *N,N*-dimethylformamidu (DMF). Reakce byla míchána po dobu 120 minut. Po dvou hodinách reakčního času byla provedena kontrolní TLC analýza a bylo zjištěno, že došlo k úplné konverzi reaktantů.

Po analýze reakční směsi pomocí NMR spektrometrie bylo zjištěno, že požadovaný ether **115** nebyl v reakční směsi přítomen. (Schéma 36).

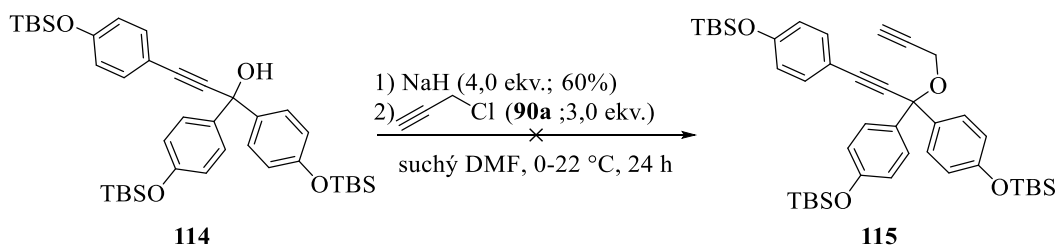


Schéma 36: Williamsova syntéza etheru z alkoholového reakčního intermediátu **73**.⁷²

Po provedení kolonové chromatografie a izolaci jednotlivých látek z reakční směsi bylo následnou NMR analýzou zjištěno, že za daných reakčních podmínek dochází k nechtěnému odchránění TBS skupin, a následné propargylaci vznikajících fenolátů, za vzniku arylpropargyl etherů. V případě látky **116** byla zřejmá přítomnost čtyř propargylových skupin (dvě identické a dvě chemicky rozdílné) a v případě látky **117** byla zřejmá přítomnost dvou chemicky identických a jedné další propargylové skupiny. Byla také detekována jedna TBS skupina.

Výtěžek reakce, kdy došlo k úplné propargylaci alkoholové a všech odchráněných fenolových skupin, byl 65 % (**116**). Dále byl izolován produkt **117** v 10% výtěžku (**Schéma 37**).

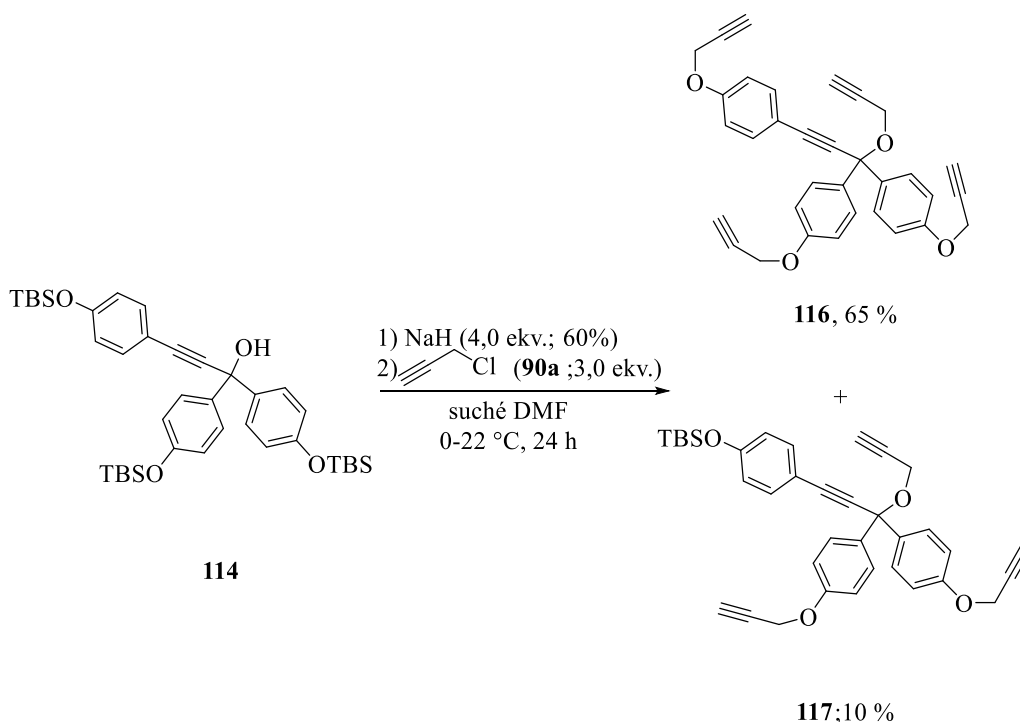


Schéma 37: Zkoumaná Williamsova etherifikace s použitím 4,0 ekvivalentů 60% NaH a 3,0 ekvivalentů propargylchloridu **63a** v suchém DMF za vzniku majoritní sloučeniny **116** a minoritní látky **117**.

Po zjištění nových informací bylo přistoupeno k použití jiných podmínek, které by mohly vést k syntéze požadovaného etheru **115**. Alkohol **114** byl rozpuštěn v CH_3CN při $22\text{ }^\circ\text{C}$. Jako báze pro deprotonaci terciálního alkoholu byl použit Cs_2CO_3 . Do této reakční směsi bylo přidáno 2,0 ekvivalentů propargylbromidu (**90b**) při teplotě $22\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce byla míchána po dobu 48 hodin při teplotě $22\text{ }^\circ\text{C}$, avšak po analýze reakční směsi bylo zjištěno, že v reakční směsi byly přítomné pouze výchozí látky a nedochází k požadované reakci a konverzi na produkt **115** (Schéma 38).

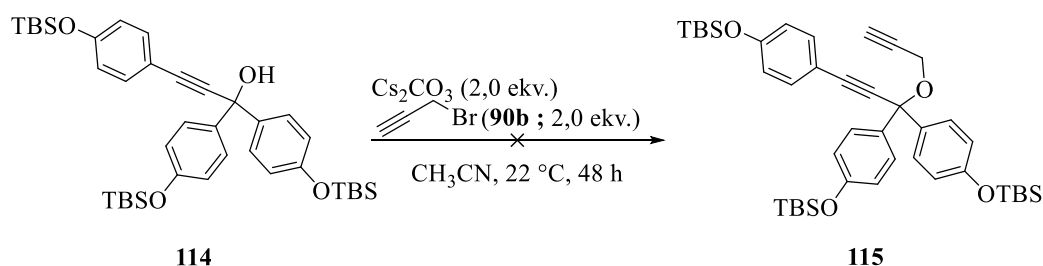


Schéma 38: Podmínky pro propargylační reakci, kdy byl s terciální alkohol **114**, uhličitán cesný a propargyl bromid **90b** v CH_3CN .

V následujícím kroku bylo pro deprotonaci využito LDA. Terciální alkohol byl nejprve deprotonován v THF, za vzniku alkoxidového aniontu, ke kterému byl následně přidán roztok propargyl bromidu (**90b**) v DMF. Z dřívějších experimentů provedených v naší laboratoři byl ověřen pozitivní vliv DMF na průběh substituční reakce v případě použití methoxy chráněných derivátů. Nadále byly zvoleny tři různé reakční teploty, tj. -78 , -40 a $0\text{ }^\circ\text{C}$, které byly použity pro ověření vlivu teploty na průběh deprotonační reakce. Reakční čas pro deprotonaci byl stanoven na 90 minut, načež byl po 90 minutách do roztoku přidán propargyl bromid (**90b**) a reakce probíhala po dobu 3 hodin při $22\text{ }^\circ\text{C}$. Po uplynutí stanoveného času byla každá reakce zastavena, zpracována a podrobena analýze složení reakční směsi NMR spektrometrií.

Po provedení těchto analýz bylo zjištěno, že nejlepších výsledků bylo dosaženo při generaci alkoxidového aniontu při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Tabulka 6, Řádek 1). Při těchto podmínkách byl sledován vznik produktu **115**. Byly kontrolovány NMR poměry produktu **115** a výchozí látky **114**. Po vyčištění reakční směsi kolonovou chromatografií bylo zjištěno, že se v reakční směsi nachází nezreagovaná výchozí látka **114**, produkt **115** a stopové množství látky **116**. Pokud bylo použito 2M LDA a nižších teplot, nedocházelo ke vzniku

vedlejší látky **116** s dvěma odchráněnými TBS skupinami, která vznikala při použití 60% NaH (Tabulka 6, Schéma 39).

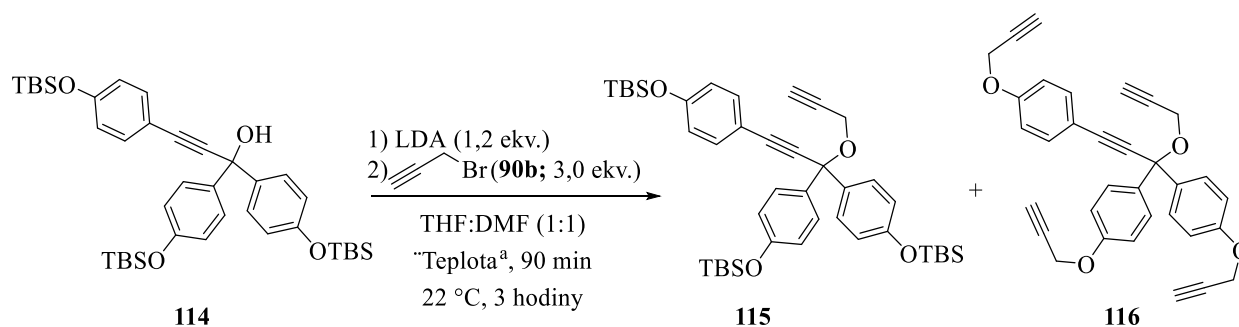


Schéma 39: Optimalizace teplot Willimasovy syntézy etheru.

Tabulka 6: Optimalizace Willimasovy syntézy etherů, při sledování tvorby produktu **115** při různých teplotách pro generaci alkoxidového intermediátu.

Řádek	Báze (ekv.; XM)	Rozpouštědlo (poměr)	T ^[a] (°C)	t (min)	Poměr (114:115:116)
1	LDA (1.2 ekv; 2M)	THF:DMF 1:1	-78	90	5,5:1:<1
2	LDA (1.2 ekv; 2M)	THF:DMF 1:1	-20	90	6:1: <1
3	LDA (1.2 ekv; 2M)	THF:DMF 1:1	0	90	10:1: <1

^[a] - Teplota, při které byla prováděna deprotonace terciálního alkoholu látky **114**

Během optimalizace propargylační reakce byly měněny různé reakční podmínky, aby byl maximalizován výtěžek a konverze Williamsovy syntézy etherů za vzniku produktu **115** (Schéma 40).

Dále byl zkoumán vliv počtu ekvivalentů LDA použitých v reakci s etherem **114**, který byl rozpuštěný ve směsi THF:DMF v poměru 1:1. Pro deprotonaci bylo nejdříve použito 1,2 ekv. LDA. Po přečištění přes kolonovou chromatografii a následnou NMR analýzou bylo zjištěno, že byla izolována výchozí látka **114**, požadovaný ether **115** ve výtěžku 13 % a malé množství látky **116** (5 %) (Tabulka 7, Řádek 1). Dále bylo izolováno 47 % výchozí látky. Reakce byla opakována při stejných podmínkách s rozdílem vyššího počtu ekvivalentů použitého LDA (3,0 ekv.), kdy kolonovou chromatografií bylo izolováno 20 % etheru **115** a 6 % látky **116** (Tabulka 7, Řádek 2).

Mezi dalšími uvažovanými vlivy byl efekt rozpouštědla. Bylo rozhodnuto o použití směsi rozpouštědel THF:CH₃CN v poměru 1:1 a LDA jako báze. Po důkladné analýze byla zjištěna absence vedlejšího produktu **116**. Bylo zjištěno, že v reakcích s THF a CH₃CN byl požadovaný produkt **115** v 15% výtěžku. Byla zkoumána také změna počtu ekvivalentů lithné báze LDA (Tabulka 7, Řádek 3-6). Bylo zjištěno, že při zvýšení ekvivalentů LDA na 4,0 a 6,0 ekvivalentů došlo ke snížení výtěžku požadovaného produktu **115**.

Byly použity i jiné lithné báze, kdy bylo využíváno *n*-Buli, *t*-Buli. Mimo jiné byl vyzkoušen roztok NaOH. Všechny tyto použité reakční podmínky nevedly ke zlepšení výsledku reakce a jsou zaznamenány v Tabulce 7, Řádek 7-9.

Bylo pozorováno, že nejideálnějších výsledků bylo dosaženo při zreagování 38 % výchozí látky při použití 3,0 ekvivalentů 2M LDA; 3,0 ekvivalentů **90b** ve směsi rozpouštědel THF:CH₃CN (1:1) (Tabulka 7, Řádek 3). Za těchto podmínek nevznikal vedlejší produkt **116** a zbylá výchozí látka **114** byla izolována a využita v opětovné propargylaci.

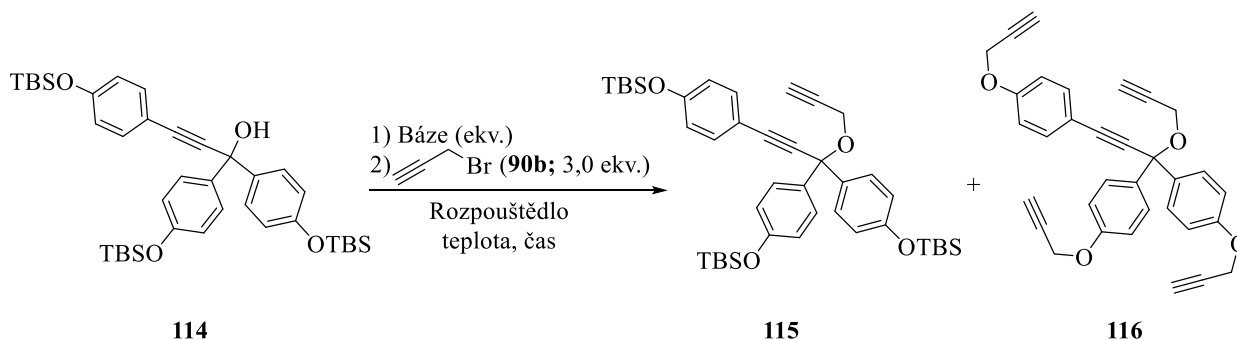


Schéma 40: Optimalizace syntézy etheru **115** chemickou přeměnou z výchozí látky **114**. Závislost reakčních podmínek na výtěžek reakce je zaznamenána v Tabulce 6.

Tabulka 7: Optimalizace Williamsovy syntézy etherů při použití různých bází pro deprotonaci vodíkového kationu z terciálního alkoholu sloučniny 114 pro syntézu produktu 115 (Schéma 40).

Řádek	Báze (ekv.)	Rozpouštědlo/a (poměr) ^[a]	T (°C)	t (h)	Výtěžek 115 (%)	Výtěžek 116 (%)
1	LDA (1,2 ekv.)	THF:DMF (1:1)	-78-22	16	13	5
2	LDA (3,0 ekv.)	THF:DMF (1:1)	-78-22	16	20	6
3	LDA (2,0 ekv.)	THF:CH ₃ CN (1:1)	-78-22	17,5	15	/
4	LDA (3,0 ekv.)	THF:CH ₃ CN (1:1)	-78-22	17,5	15	/
5	LDA (6,0 ekv.)	THF:CH ₃ CN (1:1)	-78-22	17,5	12	/
6	LDA (4,0 ekv.)	THF:CH ₃ CN (1:1)	-78-22	17,5	10	/
7	<i>n</i> -Buli (1,2 ekv)	THF:DMF (1:1)	-78-22	18	11	/
8	<i>t</i> -Buli (3,0 ekv.)	THF:CH ₃ CN (1:1)	-78-22	17,5	3	/
9	NaOH (1,5 ekv.)	DMF	0-22	16	0	/

^[a] - Byla použita suchá rozpouštědla

3.3.1 [2+2+2] cyklotrimerizační reakce za vzniku regioizomerní směsi cyklických etherů 116 a 117

Dalším krokem byla příprava cyklického etheru 118/119. Cyklické ethery 116 a 117 byly připraveny klíčovou [2+2+2] cyklotrimerizační reakcí (Schéma 41).^{39,72}

Ether 115 byl rozpuštěn v baňce s inertní atmosférou v suchém DCE a následně byl tento vzniklý roztok pomalu zahříván až na teplotu 50 °C. Ke vzniklému roztoku byl poté přidán katalyzátor. Na základě předchozích výzkumů byl použit 10 mol % Wilkinsonův katalyzátor [RhCl(PPh₃)₃]. Reakce vedla ke vzniku směsi regioizomerů cyklických etherů 118 a 119 v celkovém výtěžku 47 %, nedělitelných pomocí kolonové chromatografie, v důsledku totožných retenčních faktorů. Po vyčištění přes silikagel bylo z reakční směsi izolováno také malé množství nezreagované výchozí látky 115 (Schéma 41).

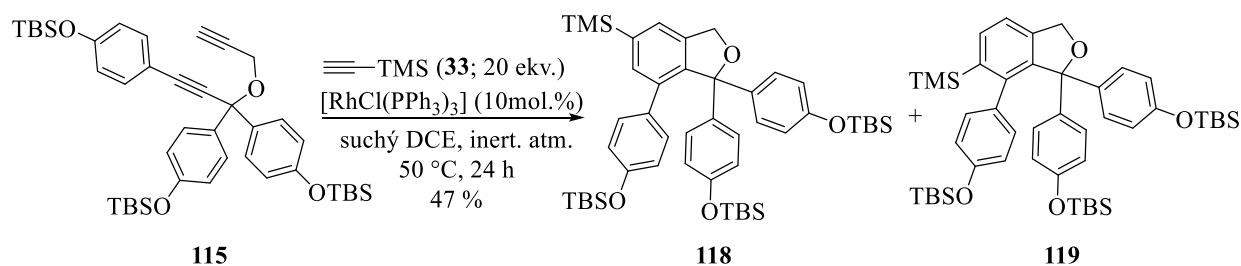


Schéma 41: Klíčová [2+2+2] cyklotrimerizační reakce připraveného etheru 115 za vzniku cyklického etheru 118 a 119^[39,59]

Směs cyklických etherů 118 a 119 byla dále oxidována za vzniku regioisomerní směsi derivátů isobenzofuran-1(3H)-onu 120 a 121 (Schéma 27, Tabulka 7). Bylo využíváno různých podmínek. Směs regioizomerů 118 a 119 byla rozpuštěna v baňce ve směsi kyseliny octové a vody v poměru 1:1. K vzniklému roztoku byl postupně přidán katalyzátor Cu(OAc)₂ · H₂O (5 mol %) a peroxodisíran draselný (K₂S₂O₈; 1,5 ekvivalentů). Reakce byla míchána po dobu 16 hodin při 105 °C. Po 24 hodinách byla provedena kontrolní TLC analýza a bylo zjištěno, že se v reakční směsi nachází pouze výchozí látky 118 a 119 a k reakci nedochází (Tabulka 7, Řádek 1).

Oxidační reakce byla opakována s využitím jiného oxidačního systému. Směs výchozích regioizomerů 118 a 119 byla rozpuštěna v DMSO. Vzniklý roztok byl zahřán na teplotu 85 °C. Po malých částech byl do roztoku přidán oxidant IBX. Reakce byla míchána po dobu 24 hodin při 85 °C. Po 24 hodinách byla opět provedena TLC analýza a bylo zjištěno,

že i při těchto podmínkách k reakci nedochází a v reakční směsi se nachází pouze výchozí látky **118** a **119** (Tabulka 7, Řádek 2).⁸²

Po tomto zjištění bylo uvažováno o použití silnějšího oxidačního systému a podmínek. Bylo rozhodnuto o použití kyseliny H₅IO₆ jako oxidačního činidla s katalytickým množstvím CrO₃, které publikoval Yamazaki ve svém článku v roce 1999.⁸³

V reakční baňce byl nejprve vytvořen oxidační systém tvořený 2,0 ekvivalenty H₅IO₆ a 1,2 mol % CrO₃ v CH₃CN. K takto vzniklému oxidačnímu systému byl přenesen injekční stříkačkou roztok regioizomerů **118** a **119** v a reakce byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě 22 °C (Tabulka 7, Řádek 3). Reakce byla ukončena a vzniklá reakční směs byla přečištěna kolonovou chromatografií. ¹H NMR analýza reakční směsi vypovídala o přítomnosti dvou regioisomerních produktů. Po provedení kolonové chromatografie se podařilo získat majoritní izomer **120** (znečištěn malým množstvím neznámého vedlejšího produktu) ve výtěžku 22 %. Minoritní isomer se nepodařilo získat v čisté formě, vhodné pro analýzu.

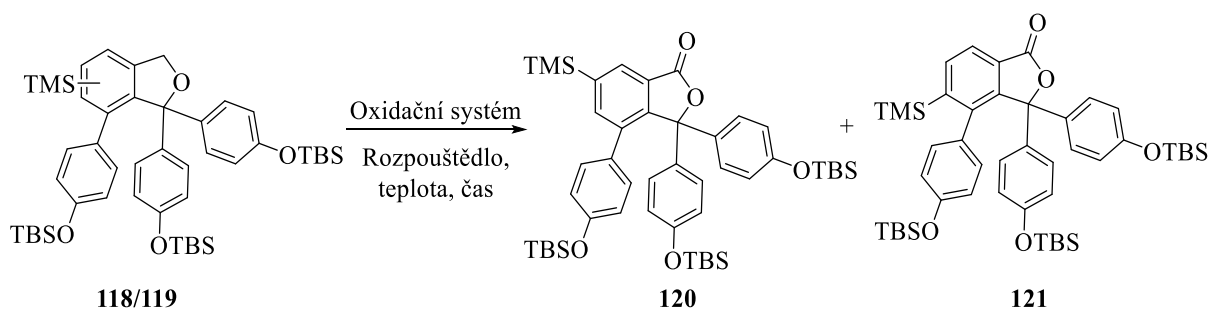


Schéma 42: Oxidace směsi regioizomerů cyklických etherů **118** a **119** připravených [2+2+2] cyklotrimerizační reakcí.

Tabulka 8: Optimalizace reakčních podmínek oxidační reakce.

Řádek	Oxidovadlo (ekv.; X%)	Kat. (Xmol %)	Rozpouštědlo (poměr)	T (°C)	t (h)	Výtěžek 118/119 (%)
1 ^[a]	K ₂ S ₂ O ₈ (1,5 ekv.)	Cu(OAc) ₂ · H ₂ O (5 mol %)	AcOH:H ₂ O (1:1)	105	16	0
2 ^[a]	IBX (4,0 ekv.)	/	DMSO	85	24	0
3	H ₅ IO ₆ (2,0 ekv.)	CrO ₃ (1,2 mol %)	CH ₃ CN	22	3	22/nd

^[a] - Reakce vůbec neprobíhala s výchozí směsí substrátů **118** a **119**

Odchránění TBS skupin z fenolů a TMS skupiny z uhlíkatého skeletu bylo provedeno pomocí roztoku TBAFu v THF. Byla pozorována plná konverze výchozí látky a vznik několika reakčních produktů. Tyto produkty byly izolovány pomocí kolonové chromatografie. Získané frakce byly analyzovány pomocí NMR spektroskopie a MS spektrometrie. Z důvodů malých množství izolovaných produktů nebylo možné vyvodit plné závěry z NMR analýzy, nicméně MS analýza prokázala přítomnost molekuly, odpovídající hmotnosti požadovaného produktu. Z časových důvodů nebyla reakce zopakována, ale v současné době probíhají další experimenty pro plné ověření struktury produktu.

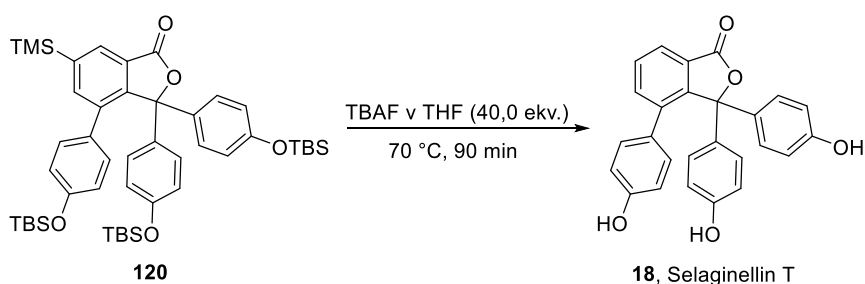


Schéma 43: Odchránění laktonové struktury **120**, kdy byl použit TBAF v THF při 70 °C po dobu 90 minut za vzniku selaginellinu T (**18**), jehož struktura byla potvrzena MS spektrometrií.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Použité chemikálie

Veškeré použité chemikálie byly zakoupeny od společností Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, Fluorchem, PENTA Chemicals. Tyto chemikálie nebyly nijak přečišťovány. Rozpuštědla použitá při reakcích byla destilována a vysušena.

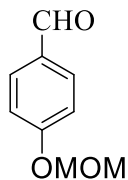
4.2 Použité nástroje pro analýzu

Průběh reakcí byl monitorován za pomoci tenkovrstvé chromatografie s využitím TLC desek se silikagelem 60 F254 od firmy Merck, dále byla používána UV lampa při vlnové délce 254 nm. NMR spektra byla nahrávána na přístroji Bruker Avance III spektrometru při 400 MHz pro ^1H NMR and 100 MHz pro ^{13}C NMR. Dále byl také používán Varian NMR Solutions 300, kdy bylo měřeno spektrum při 300 MHz pro ^1H NMR a 75 MHz pro ^{13}C NMR. Všechny chemické posuny δ jsou zaznamenány v jednotkách ppm. Hmotnostní spektrometrie byla prováděna na hmotnostním spektrometru VG-Analytical ZAB SEQ. Infračervená spektra byla měřena ve směsi s KBr v přístroji Hermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR spektrometr. Bod tání byl zjišťován pomocí Kofler apparatus KB T300.

4.3 Postup syntéz

4.3.1 Syntéza Selaginellinu T s MOM chránícími skupinami

4.3.1.1 4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (**99**)



Ve vysušené 100 ml baňce byl rozpuštěn ve 20 ml suchého DCM 4-hydroxybenzaldehyd (**98**; 2,5 g; 20,5 mmol) a DIPEA (1,5 ekv.; 3,97 g; 5,5 ml; 30,7 mmol). Vzniklý roztok byl ponechán míchat 5 minut při teplotě 22 °C.

Po uplynutí tohoto intervalu byl do roztoku přidán po kapkách MOMBr (1,5 ekv.; 3,84 g; 2,5 ml; 30,7 mmol). Reakce byla ponechána reagovat po dobu 15 hodin při teplotě 22 °C. Reakční směs byla po 16 hodinách zakoncentrována na vakuové odparce. Reakční směs byla přečištěna přes kolonovou chromatografii s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 5:1. Výtěžek produktu byl 3.1 g (91 %) ve formě bezbarvé kapaliny.

Rf: 0,29; HEX:EtOAc 10:1

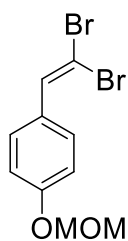
NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 162.2, 131.9 (2C), 127.9, 116.3 (2C), 94.1, 55.9.

HRMS: [C₉H₁₁O₃]⁺: vypočítáno 167,0708; nalezeno 167,0702

Všechny naměřené hodnoty jsou v souladu s dostupnou literaturou.⁵⁹

4.3.1.2 1-(2,2-dibromovinyl)-4-(methoxymethoxy)benzen (**100**)



Ve vysušené 100ml Schlenkově baňce byl rozpuštěn PPh₃ (4,0 ekv.; 6,32 g; 24,08 mmol) v 30 ml destilovaného DCM. Schlenkova baňka byla následně ponořena do ledové lázně se směsí voda:led (0°C). Po vytemperování vzniklého roztoku na požadovanou teplotu byl po částech přidán CBr₄ (2,0 ekv.; 3,99 g; 12,04 mmol) a reakční směs byla ponechána generovat ylid při teplotě 0 °C po dobu

60 minut. Po 60 minutách byl do reakční směsi s vygenerovaným ylidem přidán 4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (**99**; 1,0 ekv.; 1,00 g; 6,02 mmol) při teplotě 0°C. Reakční směs byla míchána po dobu 60 minut při 0 °C. Po 60 minutách byla do reakční směsi přidána voda a reakční směs byla extrahována 3x20 ml DCM. Spojené organické fáze byly odpařeny na vakuové odparce a směs byla přečištěna kolonovou chromatografií přes deaktivovaný silikagel (2% roztokem TEA v použité mobilní fázi) s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 5:1. Výtěžek produktu byl 0,79 g (41 %) ve formě bezbarvé kapaliny.

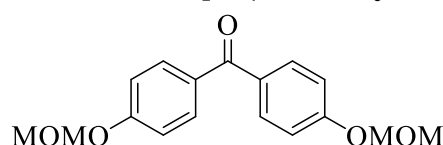
Rf: 0,28; HEX:EtOAc 50:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 136.3, 129.9 (2C), 128.9, 116.0 (2C), 94.3, 87.8, 56.1

HRMS: $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_2]^+$: vypočítáno 320,9126; nalezeno 320,9120

4.3.1.3 Bis[4-(methoxymethoxy)fenyl]methanon (97)



Ve vysušené a evakuované 250ml Schlenkové baňce naplněné dusíkovou atmosférou byl rozpuštěn bis(4-hydroxyfenyl)methanon (**96**; 1,0 ekv.; 5,0 g; 23,34 mmol) v 110 ml suchého DMF. Schlenkova baňka byla následně ponořena do lázně o teplotě 0°C . Po vytemperování vzniklého roztoku na požadovanou teplotu byl po částech přidán NaH (4,0 ekv.; 3,74 g; 93,36 mmol; 50% v minerálním oleji) a reakční směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 30 minut. Po 30 minutách byl do reakční směsi přidán injekční stříkačkou MOMBr (3,0 ekv.; 8,9 g; 5,8 ml; 71,2 mmol) při teplotě 0°C . Reakční směs byla vyňata z lázně a poté byla míchána při teplotě 22°C po dobu 16 hodin. Po 16 hodinách byla do reakční směsi přidána voda a reakční směs byla extrahována 3x60 ml DCM. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 a odpařeny na vakuové odparce a směs byla přečištěna kolonovou chromatografií přes silikagel s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 2:1. Výtěžek produktu byl 6.69 g (95 %) ve formě bílé olejovité látky.

R_f: 0,20; HEX:EtOAc 40:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 4H), 7.11 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 4H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

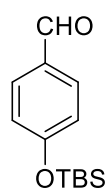
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 194.4, 160.5 (2C), 132.1 (4C), 132.1 (2C), 115.5 (4C), 94.1, 56.2.

HRMS: $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5]^+$: vypočítáno 303.1232; nalezeno 303,1225

Všechny naměřené hodnoty jsou v souladu s dostupnou literaturou.⁵⁸

4.3.2 Syntéza Selaginellinu T s TBS chránícími skupinami

4.3.2.1 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyd (109)



Ve vysušené 100ml baňce byl rozpuštěn 4-hydroxybenzaldehyd (**1**; 1.0 ekv.; 2.0 g; 16.4 mmol) ve 50 ml suchého DCM. Baňka byla následně ponořena do připravené lázně se směsí voda:led o teplotě 0°C . Po vytemperování na teplotu 0°C byl k reakční směsi přidán imidazol (4,0 ekv.; 4,46 g; 65,6 mmol)

a TBSCl (2.5 ekv.; 6.18 g; 40,9 mmol). Reakce byla ponechána reagovat za míchání po dobu 16 hodin při teplotě 22 °C. Reakční směs byla po 16 hodinách převedena do dělicí nálevky, promyta 2 x 15 ml 2M HCl, poté 1x 15 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ a 1x15 ml roztokem solanky. Organická fáze byla zakoncentrována na vakuové odparce. Následně reakční směs byla přečištěna přes kolonovou chromatografii s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 10:1. Produkt byl získán ve formě bezbarvé kapaliny. Výtěžek produktu byl 3.1 g (80 %) ve formě bílé viskózní kapaliny.

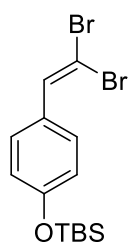
R_f: 0,23, HEX:EtOAc 50:1

NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.8, 161.5, 131.9 (2C), 130.439, 120.5 (2C), 25.7 (3C), 18.2, -4.4 (2C).

Všechny naměřené hodnoty jsou v souladu s dostupnou literaturou.⁶⁰

4.3.2.2 *tert*-butyl(4-(2,2-dibromovinyl)phenoxy)dimethylsilan (110)



Ve vysušené a evakuované 250ml Schlenkově baňce s dusíkovou atmosférou byl rozpuštěn CBr₄ (2.0 ekv.; 2,81 g; 8,46 mmol) ve 50 ml suchého DCM. Baňka byla ponořena do ledové lázně o teplotě 0 °C a poté byl do reakční směsi po malých částech přisypán PPh₃ (4.0 ekv.; 4,44 g; 16,2 mmol), kdy byl po dobu 30 minut generován reaktivní ylid při 0 °C. V 25ml baňce s dusíkovou atmosférou byl rozpuštěn aldehyd (**109**; 1.01 g; 4,27 mmol) v suchém DCM (10 ml) při 0 °C, který byl následně převeden po kapkách injekční stříkačkou do reakční směsi s CBr₄ a PPh₃. Baňka s reakční směsí byla vyjmuta z lázně a reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 22 °C. Po 2 hodinách byla do reakční směsi přidána voda. Organická fáze a vodná fáze byly rozděleny a vodná fáze byla ještě extrahována 3 x 15 ml DCM. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým MgSO₄, zfiltrány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Reakční směs byla vyčištěna kolonovou chromatografií přes silikagel, s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 2:1. Výtěžek získaného produktu byl 1.49 g (90 %) ve formě nažloutlé viskózní kapaliny.

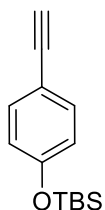
R_f: 0,35; HEX:EtOAc 50:1

NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 136.4, 129.9 (2C), 128.4, 119.9 (2C), 87.3, 25.7 (3C), 18.2, -4.4 (2C).

Všechny naměřené hodnoty jsou v souladu s dostupnou literaturou.⁶⁰

4.3.2.3 *tert*-butyl(4-ethynylphenoxy)dimethylsilan (111)



Tert-butyl(4-(2,2-dibromovinyl)phenoxy)dimethylsilan (110; 1.43 g; 3,63 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (40 ml) ve 250ml baňce. Vzniklý roztok byl ponořen do lázně se směsí aceton:suchý led. Po vytemperování reakční směsi na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo k reakční směsi přidáno po kapkách LDA (5 ekv.; 2M v heptanu/THF/ethylbenzenu; 0.64 ml; 1.28 mmol). Reakce byla ponechána reagovat při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin. Po dvou hodinách byl do reakční směsi přidán nasycený roztok NH_4Cl a reakční směs byla extrahována 3 x 20 ml DCM. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrvány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Odparek byl poté přečištěn kolonovou chromatografií přes silikagel, který byl deaktivován 2% roztokem TEA a mobilní fáze. Byla použita mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru od 10:1 do 5:1. Výtěžek produktu byl 0,80 g (94 %) ve formě bezbarvé kapaliny.

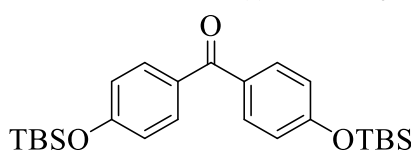
R_f: 0,35; HEX:EtOAc 100:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 133.6 (2C), 120.2 (2C), 114.9, 83.7, 75.9, 31.1, 25.7 (3C), -4.4 (2C).

Všechny naměřené hodnoty jsou v souladu s dostupnou literaturou.⁶⁰

4.3.2.4 bis[4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl]methanon (113)



Bis(4-hydroxyfenyl)methanon (112; 4,0 g; 18,7 mmol) byl rozpuštěn v 50 ml DCM za inertní atmosféry v 250ml baňce a poté byl do roztoku přidán imidazol (3,99 g; 56 mmol; 99 hmot.%). K vzniklému roztoku byl přikapán injekční stříkačkou rozpuštěný TBSCl (8,74 g; 58 mmol) v DCM (12 ml). Reakce byla míchána po dobu 2 hodin při $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po dvou hodinách byla reakce ukončena, přidáním destilované vody (40 ml). Vzniklá emulze byla oddělena v dělicí nálevce a vodná fáze byla extrahována 3x20 ml DCM. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrvány a odpařeny na vakuové odparce. Odparek byl přečištěn kolonovu chromatografií přes silikagel s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 50:1. Produkt byl získán v 99% výtěžku ve formě bílé krystalické látky.⁷⁹

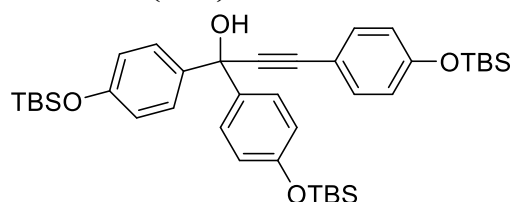
R_f: 0,34; HEX:EtOAc 100:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 1.00 (s, 18H), 0.24 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 159.5 (2C), 132.1 (4C), 131.3 (2), 119.6 (4), 25.6 (6C), 18.2 (2C), -4.4 (4C).

Všechny naměřené hodnoty jsou v souladu s dostupnou literaturou.⁸⁴

4.3.2.5 1,1,3-tris(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol (113)



Alkyn (**111**; 1,0 ekv.; 1,53 g; 6,6 mmol) byl převeden do evakuované, vysušené a dusíkem naplněné 100ml Schlenkovy baňky a rozpuštěn v 25 ml destilovaného THF. Baňka s připraveným

roztokem alkynu v THF byla ponořena do lázně se směsí aceton:suchý led a po vytemperování na teplotu -78 °C bylo k roztoku přikapáváno po částech injekční stříkačkou *n*-BuLi (1,1 ekv.; 2,5M; 2,7 ml; 6,6 mmol) po dobu 30 minut. Po uplynutí 30 minut byl do reakční směsi přidán roztok bis(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)methanonu (**113**) v suchém THF (5ml), který byl připraven v suché a evakuované a dusíkem naplněné 10ml baňce. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 2 hodin při teplotě -78 °C. Po zreagování veškeré výchozí látky byl do reakční směsi přidán nasycený NH_4Cl . Vodná a organická fáze byly odděleny v dělicí baňce a vodná fáze byla extrahována 3 x 20 ml EA. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrvány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Odparek byl následně přečištěn kolonovou chromatografií přes deaktivovaný silikagel s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 150:1. Produkt byl získán ve formě viskózní žluto-oranžové kapaliny. Výtěžek produktu byl 2.91 g (72 %) ve formě žluté pevné látky.

Rf: 0,30; HEX:EtOAc 100:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.78 (m, 6H), 2.71 (s, 1H), 0.97 (s, 27H), 0.19 (s, 18H).

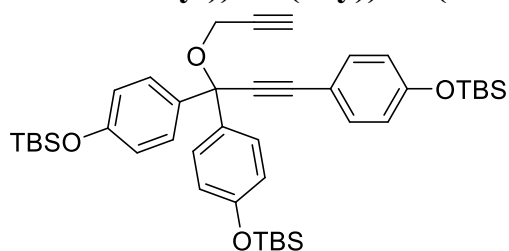
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 155.1 (2C), 138.2 (2C), 133.2 (2C), 127.3 (4C), 120.2 (2C), 119.4 (4C), 115.4, 91.0, 86.8, 74.4, 25.7 (12C), -4.4 (6C).

HRMS: HRMS: $[\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{O}_3\text{Si}_3]^+$ (= M – hydroxy): vypočítáno 657,3610; nalezeno 657,3615

IČ: 3452, 3062, 2956, 2885, 2222, 1504, 845 cm^{-1}

T: 89.5 °C (EtOAc)

4.3.2.6 (((1-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-2-yn-1,1,3-triyl)tris(benzen-4,1-diyl))tris(oxy))tris(*tert*-butyldimethylsilan (115)



V suché baňce naplněné dusíkovou atmosférou byl rozpuštěn alkohol (**114**; 486,8 mg; 0,72 mmol) v suchém THF (10 ml) a vzniklý roztok byl ponořen do lázně se směsí aceton:suchý led o teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do tohoto roztoku byl po kapkách přikapáván roztok LDA (3 ekv.; 2M, 1.1 ml; 2,2 mmol), kdy byl následně po dobu 90 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ponechán generovat alkoxid. Po 90 minutách do reakční směsi přikapán propargylbromid (**90b**; 3 ekv. 97% w/w, 0.2 ml) v CH_3CN (10 ml). Baňka byla vyjmuta z chladicí lázně a reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 16 hodin při $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku NH_4Cl . Reakční směs byla extrahována 3x10ml EA, spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrvány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Odparek byl následně přečištěn kolonovou chromatografií přes deaktivovaný silikagel. Použitá mobilní fáze byla směs HEX:EA v poměru od 100:1 do 50:1. Byla izolována výchozí látka a produkt. Výtěžek produktu byl 102 mg (20 %) ve formě žluté viskózní kapaliny.

R_f: 0,35; HEX:EtOAc 200:1

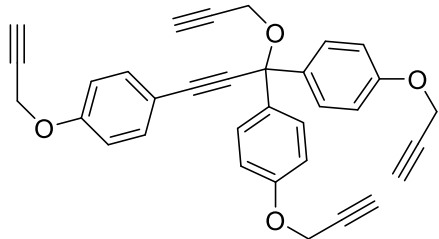
NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 6.76 (m, 4H), 4.22 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (s, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (s, 18H), 0.20 (s, 6H), 0.19 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 155.2 (2C), 135.8 (2C), 133.3 (2C), 128.4 (4C), 128.3 (4C), 128.2 (2C), 125.7 (2C), 120.2, 119.5, 89.8, 87.2, 80.7, 31.1 (3C), 27.5 (3C), 25.7 (6C), 23.5 (3C), -4.4 (4C), -6.12 (4C).

HRMS: $[\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{O}_3\text{Si}_3]^+$ (= M – propargylalkohol): vypočítáno 657,3610; nalezeno 657, 3614

ÍČ: 3311, 2927, 2958, 2220, 1506, 912 cm^{-1}

4.3.2.7 4,4',4''-(1-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-2-yn-1,1,3-triyl)tris((prop-2-yn-1-yloxy)benzen) (116)



Alkohol **115** (1 ekv.; 50 mg; 0,07 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml suchého DMF v suché baňce naplněné inertní atmosférou a baňka byla ponořena do ledové lázně o teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. K vzniklému roztoku byl pomalu přidán NaH (4,0 ekv.; 11,8 mg; 0,3 mmol; 60 % v minerálním

oleji) při 0 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut a následně byl přidán propargyl chlorid (**90a**; 3,0 ekv.; 0,2 mmol; 0,02 ml). Reakce byla poté míchána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě. Po 24 hodinách byla reakce ukončena přidáním vody. Vzniklé fáze byly odděleny v dělicí nálevce a vodná fáze byla extrahována 3x5 ml EtOAc. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄, zfiltrány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Reakční směs byla přečištěna kolonovou chromatografií přes silikagel s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc 20:1. Výtěžek produktu **116** byl 23 mg (65 %) ve formě žlutého oleje.

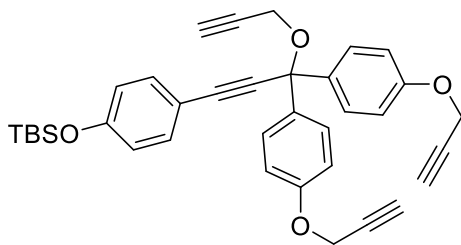
R_f: 0,26; HEX: EtOAc 20:1

NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 6H), 4.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 4.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 157.2 (2C), 136.2, 133.3 (2C), 132.2 (4C), 128.2 (2C), 115.0 (2C), 114.5, 114.5 (4C), 89.8, 87.0, 80.6, 80.5, 78.5 (2C), 75.9, 75.6 (2C), 73.7, 55.8 (3C), 53.2.

HRMS: [C₃₉H₅₇O₃Si₃]⁺ (= M – propargylalcohol): vypočítáno 657,3610; nalezeno 657,3614

4.3.2.8 *tert*-butyldimethyl(4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)-3,3-bis(4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)prop-1-yn-1-yl)phenoxy)silan (**117**)



Alkohol **115** (1 ekv.; 50 mg; 0,07 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml suchého DMF v suché baňce naplněné inertní atmosférou a baňka byla ponořena do ledové lázně o teplotě 0 °C. K vzniklému roztoku byl pomalu přidán NaH (4,0 ekv.; 11,8 mg; 0,3 mmol; 60 % v minerálním

oleji) při 0 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut a následně byl přidán propargyl chlorid (**90a**; 3,0 ekv.; 0,2 mmol; 0,02 ml). Reakce byla poté míchána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě. Po 24 hodinách byla reakce ukončena přidáním vody. Vzniklé fáze byly odděleny v dělicí nálevce a vodná fáze byla extrahována 3x5 ml EtOAc. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄, zfiltrány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Reakční směs byla přečištěna kolonovou chromatografií přes silikagel s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc 20:1. Výtěžek produktu **117** byl 6 mg (10 %) ve formě žluté kapaliny.

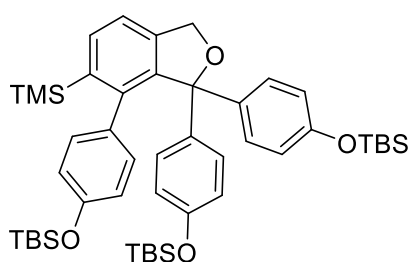
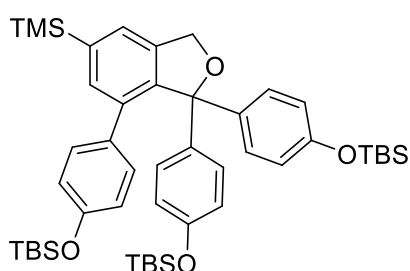
R_f: 0,50; HEX: EtOAc 20:1

NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 6H), 4.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 2.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 157.1, 153.9, 138.6 (2C), 133.20, 127.4 (4C), 115.5, 115.33, 114.9 (2C), 114.5 (4C), 86.8, 85.9, 84.4, 78.5, 77.2, 75.9, 75.6 (2C), 55.9 (3C), 38.3, 29.7 (3C), 1.1 (2C)

4.3.2.9 ((5-(trimethylsilyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1,1,7-triyl)tris(benzene-4,1-diyl))tris(oxy))tris(*tert*-butyldimethylsilan) (118)

a (((6-(trimethylsilyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1,1,7-triyl)tris(benzene-4,1-diyl))tris(oxy))tris(*tert*-butyldimethylsilan) (119)



V evakuované a vysušené 50 ml Schlenkové baňce s dusíkovou atmosférou byl rozpuštěn ether **115** (133,3 mg; 0.19 mmol) v suchém DCE. Baňka s roztokem byla ponořena do olejové lázně a následně byla zahřívána na 50 °C. Do roztoku etheru v DCE byl následně přidán Wilkinsonův katalyzátor ($[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$; 10 mol %; 17,3 mg; 0,02 mmol) a ethynyltrimethylsilan (**80**; 20 ekv.; 0,52 ml; 3,74 mmol). Reakce byla míchána po 24 hodin při teplotě 50 °C. Po 24 hodinách byla baňka s reakční směsí odstraněna z olejové lázně a ponechána zchladnout na teplotu 22 °C. Poté byla reakční směs zfiltrována přes vrstvu Celitu® a silikagelu za sníženého tlaku. Reakční směs je poté zakoncentrována a přečištěna kolonovou chromatografií přes deaktivovaný silikagel. Jako mobilní fáze byla použita směs HEX:EtOAc v poměru od 400:1 do 100:1. Byly izolovány dva regioisomery v poměru 3:1, které nejsou oddělitelné kolonovou chromatografií. Výtěžek této směsi dvou regioisomerů **118** a **119** byl 71 mg (47 %) ve formě nažloutlé olejovité látky.

R_f: 0,38; HEX:EtOAc 200:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.27H, minoritní isomer), 7.40 (s, 0.73H, majoritní isomer), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.27H, minoritní isomer) 7.15 (s, 0.73H, majoritní isomer), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2.9H, majoritní isomer), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1.1H, minoritní isomer), 6.65 – 6.55 (m, 4H, major + minor), 6.56 – 6.38 (m, 4H, major + minor), 5.05 (s, 1.5H, majoritní isomer $-\text{CH}_2-$), 4.98 (s, 0.5H, s, 1.5H, minoritní isomer $-\text{CH}_2-$),

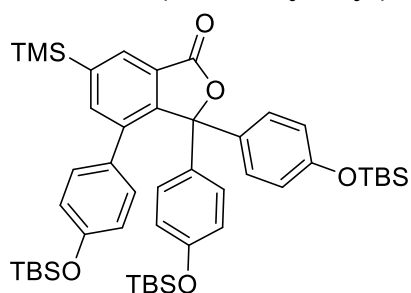
0.98 (am, 27H, majoritní + minoritní TBS), 0.29 (s, 6.5H, majoritní isomer TMS), 0.20 – 0.15 (am, 18H, majoritní + minor TBS), -0.12 (s, 2.5H minoritní isomer TMS).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 154.2, 143.4, 141.7, 140.2, 139.9, 137.7, 136.4, 136.2, 135.6, 133.4, 131.5, 130.4, 130.1, 130.0, 128.4, 124.6, 118.8, 118.7, 118.6, 118.4, 93.5, 70.2, 34.7, 31.6, 29.7, 25.7, 22.7, 18.2, 18.2, 14.1, 0.8, -0.9.

HRMS: $[\text{C}_{47}\text{H}_{71}\text{O}_4\text{Si}_4]^+$: vypočítáno 811,4429; nalezeno 811,4424

IČ: 3037, 2054, 2856, 1600, 1250, 908 cm^{-1}

4.3.2.10 3,3,4-tris(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-6-(trimethylsilyl)isobenzofuran-1(3H)-on (120)



Do vysušené 25ml baňky byla navážena směs dvou regioisomerů **118** a **119** (75,1 mg; 0,01 mmol), která byla rozpuštěna v suchém CH_3CN a suchém DCM (1:1; 5+5 ml). Do vzniklého roztoku byl opatrně přidán CrO_3 (2 mol %; 0,2 mg) a H_5IO_6 (2.1 ekv.; 45 mg; 0,2 mmol). Reakční směs byla ponechána reagovat při teplotě 22 °C po 120 minut.

Reakční směs byla filtrována přes vrstvu Celite® za sníženého tlaku a zfiltrovaný roztok byl zakoncentrován na vakuové odparce. Odparek byl následně přečištěn kolonovou chromatografií přes silikagel. Byla použita mobilní fáze ve směsi HEX:EtOAc v poměru od 200:1 do 100:1. Výtěžek produktu majoritního regioisomeru byl 8 mg (22 %) světle žluté viskózní olejovité kapaliny.

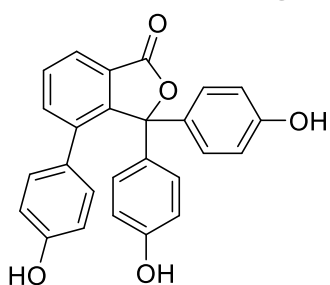
R_f: 0,22; HEX:EtOAc 200:1

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 18H), 0.36 (s, 9H), 0.20 (s, 18H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 155.0, 143.0, 142.1, 138.1, 132.1, 131.7, 130.8, 130.0, 129.9, 29.8, 25.9, 25.7, -1.1, -1.3.

HRMS: $[\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{O}_5\text{Si}_4]^+$: vypočítáno 825.4222, nalezeno 825,4218

4.3.2.11 Selaginellin T (18)



Látka **120** (6,0 mg, 0,047 mmolů, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v roztoku TBAF v THF (40 ekv.) pod argonem a zahřívána na 70 °C po dobu 90 minut. Po 90 minutách byl do reakční směsi přidán EtOAc a směs byla postupně promývána vodou a nasyceným roztokem solanky. Spojené organické fáze byly vysušeny nad MgSO₄, přefiltrovány a odpařeny za sníženého tlaku na vakuové odparce.

Reakční směs byla přečištěna kolonovou chromatografií přes silikagel v Pasteurově pipetě s použitím mobilní fáze HEX:EtOAc v poměru 2:1. Produkt byl izolován ve výtěžku 1,5 mg (50 %). Tato struktura byla potvrzena na základě hmotnostní spektrometrie.

LCMS: [C₂₆H₁₉O₅]⁺ vypočítáno 411,1; nalezeno 411,1

5 ZÁVĚR

Diplomová práce pojednává o vývoji syntetické strategie přírodní látky selaginellin T. V rámci syntézy bylo postupováno reakčními cestami s využitím dvou chránících skupin, MOM a TBS skupin. Bylo ověřeno, že syntéza s MOM chránícími skupinami je velice obtížná kvůli nestabilitě připravených reakčních intermediátů během čištění a skladování. Tímto bylo rozhodnuto o použití TBS skupin, které se pro přípravu finální látky ukázaly být více efektivní.

Během této syntézy byly zjištěny problematické části, zejména při přípravě alifatického etheru Williamsovou etherifikací, kdy docházelo pouze k částečné přeměně na produkty. Bylo zjištěno, že při použití hydridů jako bází pro deprotonaci dochází k plnému odchránění TBS skupin a jejich nahrazení za propargylové chránící skupiny.

Během syntézy se ukázalo být efektivní a úspěšné použití klíčové [2+2+2] cyklotrimerizace katalyzované Wilkinsonovým katalyzátorem. Reakce vedla ke vzniku cyklických etherových produktů potřebných pro další syntézu v dobrém výtěžku 57 %.

Byl zjištěn problematický krok při oxidaci cyklického etheru za vzniku laktonové struktury, který obsahoval již připravený skelet přírodní látky. V této reakci bylo dosahováno pouze malého 22% výtěžku. Přírodní látka byla připravena odchráněním TBS skupin reakcí s TBAFem v THF. Tato struktura byla identifikována pouze na základě hmotnostní spektrometrie, kdy byla pozorována hmota odpovídající připravované přírodní látce selaginellinu T. Z časových důvodů nebyla provedena plná charakterizace látky, ale v současné době probíhají další experimenty pro plné ověření struktury přírodního produktu.

6 POUŽITÉ INFORMAČNÍ ZDROJE

- (1) Kremer, B. P.; Muhle, H. *Lišejníky, Mechorosty, Kaprad'orosty : Evropské Druhy*; Ikar, 1998.
- (2) Banks, J. A. Selaginella and 400 Million Years of Separation. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2009**, *60* (Volume 60, 2009), 223–238. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.59.032607.092851>.
- (3) Li, W.; Tang, G.-H.; Yin, S. Selaginellins from the Genus Selaginella: Isolation, Structure, Biological Activity, and Synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38* (4), 822–842. <https://doi.org/10.1039/D0NP00065E>.
- (4) Liu, X.; Tang, G.-H.; Weng, H.-Z.; Zhang, J.-S.; Xu, Y.-K.; Yin, S. A New Selaginellin Derivative and a New Triarylbenzophenone Analog from the Whole Plant of *Selaginella Pulvinata*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, *20* (12), 1123–1128. <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1378646>.
- (5) Bailly, C. The Traditional and Modern Uses of *Selaginella Tamariscina* (P.Beauv.) Spring, in Medicine and Cosmetic: Applications and Bioactive Ingredients. *J. Ethnopharmacol.* **2021**, *280*, 114444. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114444>.
- (6) Cao, Y.; Chen, J.-J.; Tan, N.-H.; Wu, Y.-P.; Yang, J.; Wang, Q. Structure Determination of Selaginellins G and H from *Selaginella Pulvinata* by NMR Spectroscopy. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48* (8), 656–659. <https://doi.org/10.1002/mrc.2623>.
- (7) Zhang, J.-S.; Liu, X.; Weng, J.; Guo, Y.-Q.; Li, Q.-J.; Ahmed, A.; Tang, G.-H.; Yin, S. Natural Diarylfluorene Derivatives: Isolation, Total Synthesis, and Phosphodiesterase-4 Inhibition. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (2), 170–177. <https://doi.org/10.1039/C6QO00623J>.
- (8) Nguyen, P.-H.; Zhao, B.-T.; Ali, M. Y.; Choi, J.-S.; Rhyu, D.-Y.; Min, B.-S.; Woo, M.-H. Insulin-Mimetic Selaginellins from *Selaginella Tamariscina* with Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inhibitory Activity. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (1), 34–42. <https://doi.org/10.1021/np5005856>.
- (9) Wang, C.-G.; Yao, W.-N.; Zhang, B.; Hua, J.; Liang, D.; Wang, H.-S. Lung Cancer and Matrix Metalloproteinases Inhibitors of Polyphenols from *Selaginella Tamariscina* with Suppression Activity of Migration. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (14), 2413–2417. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.024>.
- (10) Yang, S. F.; Chu, S. C.; Liu, S. J.; Chen, Y. C.; Chang, Y. Z.; Hsieh, Y. S. Antimetastatic Activities of *Selaginella Tamariscina* (Beauv.) on Lung Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *110* (3), 483–489. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.010>.
- (11) Zheng, X.; Zhang, L.; Wang, W.; Wu, Y.; Zhang, Q.; Feng, W. Anti-Diabetic Activity and Potential Mechanism of Total Flavonoids of *Selaginella Tamariscina* (Beauv.) Spring in Rats Induced by High Fat Diet and Low Dose STZ. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *137* (1), 662–668. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.018>.
- (12) Křížkovská, B.; Kumar, R.; Řehořová, K.; Sýkora, D.; Dobiasová, S.; Kučerová, D.; Tan, M. C.; Linis, V.; Oyong, G.; Ruml, T.; Lipov, J.; Viktorová, J. Comparison of Chemical Composition and Biological Activities of Eight *Selaginella* Species. *Pharmaceuticals* **2021**, *14* (1), 16. <https://doi.org/10.3390/ph14010016>.
- (13) *Toxicology - Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc - Biologicky účinné látky vranečků (Selaginella)*. <https://www.toxicology.cz/modules.php?name=News&file=print&sid=467> (accessed 2024-08-07).
- (14) Kunák, D.; Mateus, M.; Rycek, L. Synthesis and Structure Confirmation of Selagibenzophenone C. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (11), e202200014. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200014>.
- (15) Kunák, D. Syntéza selagibenzofenonu C a derivátů pro potvrzení struktury přírodní látky. Bachelor, Charles University Faculty of Science, Prague, 2022. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/176661> (accessed 2024-08-07).

- (16) Liu, X.; Luo, H.-B.; Huang, Y.-Y.; Bao, J.-M.; Tang, G.-H.; Chen, Y.-Y.; Wang, J.; Yin, S. Selaginpulvilins A–D, New Phosphodiesterase-4 Inhibitors with an Unprecedented Skeleton from *Selaginella Pulvinata*. *Org. Lett.* **2014**, *16* (1), 282–285. <https://doi.org/10.1021/ol403282f>.
- (17) Sengupta, S.; Mehta, G. Natural Products as Modulators of the Cyclic-AMP Pathway: Evaluation and Synthesis of Lead Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (35), 6372–6390. <https://doi.org/10.1039/C8OB01388H>.
- (18) Liu, R.; Zou, H.; Zou, Z.-X.; Cheng, F.; Yu, X.; Xu, P.-S.; Li, X.-M.; Li, D.; Xu, K.-P.; Tan, G.-S. Two New Anthraquinone Derivatives and One New Triarylbenzophenone Analog from *Selaginella Tamariscina*. *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34* (19), 2709–2714. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1452008>.
- (19) Lapinskaite, R.; Malatinec, Š.; Mateus, M.; Rycek, L. Cross-Coupling as a Key Step in the Synthesis and Structure Revision of the Natural Products Selagibenzophenones A and B. *Catalysts* **2021**, *11* (6), 708. <https://doi.org/10.3390/catal11060708>.
- (20) Lapinskaite, R.; Atalay, H. N.; Malatinec, Š.; Donmez, S.; Cinar, Z. O.; Schwarz, P. F.; Perhal, A. F.; Císařová, I.; Labanauskas, L.; Karpiński, T. M.; Dirsch, V. M.; Tumer, T. B.; Rycek, L. Synthesis of Selagibenzophenone A and Its Derivatives for Evaluation of Their Antiproliferative, ROR γ Inverse Agonistic, and Antimicrobial Effect. *ChemistrySelect* **2023**, *8* (7), e202204816. <https://doi.org/10.1002/slct.202204816>.
- (21) Dönmez, S.; Lapinskaite, R.; Atalay, H. N.; Tokay, E.; Kockar, F.; Rycek, L.; Özbil, M.; Tumer, T. B. Selagibenzophenone B and Its Derivatives: SelB-1, a Dual Topoisomerase I/II Inhibitor Identified through In Vitro and In Silico Analyses. *ACS Bio Med Chem Au* **2024**. <https://doi.org/10.1021/acsbiochemau.4c00027>.
- (22) Chen, W.; Peng, Y.; Huang, W.; Zhou, L.; Quan, X.; Zhao, Q.; Zhang, D.; Sheng, X.; Luo, Y.; Zou, H. A New Diarylbenzophenone from *Selaginella Tamariscina*. *Rec. Nat. Prod.* **2020**, *14* (6), 421–426. <https://doi.org/10.25135/rnp.182.20.03.1586>.
- (23) Amatore, M.; Lebœuf, D.; Malacria, M.; Gandon, V.; Aubert, C. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Dienes to Sulfonimines. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (12), 4576–4579. <https://doi.org/10.1021/ja309301n>.
- (24) Cai, J.; Cen, K.; Shen, W.; Bai, L.-G.; Liu, W.-B. [2+2+2] Cycloaddition of Nitriles to Enantioenriched and Highly Substituted Pyridines. *Chem Catal.* **2022**, *2* (11), 2889–2897. <https://doi.org/10.1016/j.cheecat.2022.10.005>.
- (25) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. Recent Advances in [2+2+2] Cycloaddition Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (7), 3430–3444. <https://doi.org/10.1039/C1CS15029D>.
- (26) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. Transition Metal Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition and Application in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (22), 4741–4767. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500411>.
- (27) Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Toepel, T. Cyclisierende Polymerisation von Acetylen I Über Cyclooctatetraen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560* (1), 1–92. <https://doi.org/10.1002/jlac.19485600102>.
- (28) Cadart, T.; Nečas, D.; Kaiser, R. P.; Favereau, L.; Císařová, I.; Gyepes, R.; Hodačová, J.; Kalíková, K.; Bednářová, L.; Crassous, J.; Kotora, M. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Highly Fluorescent and CPL-Active Dispiroindeno[2,1-c]Fluorenes. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (44), 11279–11284. <https://doi.org/10.1002/chem.202100759>.
- (29) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. Cobalt-Catalyzed Cyclotrimerization of Alkynes: The Answer to the Puzzle of Parallel Reaction Pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (28), 8860–8871. <https://doi.org/10.1021/ja072208r>.
- (30) Gawali, S. S.; Gunanathan, C. Iron-Catalyzed Regioselective Cyclotrimerization of Alkynes to Benzenes. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *881*, 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.12.007>.

- (31) Takeuchi, R.; Tanaka, S.; Nakaya, Y. Iridium Complex-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of α,ω -Diyne with Monoalkynes: A New and Efficient Catalyst for Cyclotrimerization of Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (16), 2991–2994. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00338-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00338-0).
- (32) Bednářová, E.; Colacino, E.; Lamaty, F.; Kotora, M. A Ruthenium Complex-Catalyzed Cyclotrimerization of Halodiyne with Nitriles. Synthesis of 2- and 3-Halopyridines. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (12), 1916–1923. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600127>.
- (33) Cheng, J.-S.; Jiang, H.-F. Palladium-Catalyzed Regioselective Cyclotrimerization of Acetylenes in Supercritical Carbon Dioxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (3), 643–646. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300299>.
- (34) Yamazaki, H.; Hagihara, N. New Phenylacetylene Complexes of Cobalt. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7* (2), P22–P23. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91063-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91063-5).
- (35) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. Recent Progress in Cobalt-Mediated [2 + 2 + 2] Cycloaddition Reactions. *Chem. Commun.* **2006**, No. 21, 2209–2217. <https://doi.org/10.1039/B517696B>.
- (36) Vollhardt, K. P. C. Transition-Metal-Catalyzed Acetylene Cyclizations in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1021/ar50109a001>.
- (37) Vollhardt, K. P. C. Cobalt-Mediated [2 + 2 + 2]-Cycloadditions: A Maturing Synthetic Strategy [New Synthetic Methods (43)]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23* (8), 539–556. <https://doi.org/10.1002/anie.198405393>.
- (38) Jonas, K. Reactive Organometallic Compounds Obtained from Metallocenes and Related Compounds and Their Synthetic Applications. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24* (4), 295–311. <https://doi.org/10.1002/anie.198502951>.
- (39) Rycek, L.; Mateus, M.; Beytlerová, N.; Kotora, M. Catalytic Cyclotrimerization Pathway for Synthesis of Selaginpulvilins C and D: Scope and Limitations. *Org. Lett.* **2021**, *23* (12), 4511–4515. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00519>.
- (40) Dachs, A.; Osuna, S.; Roglans, A.; Solà, M. Density Functional Study of the [2+2+2] Cyclotrimerization of Acetylene Catalyzed by Wilkinson's Catalyst, RhCl(PPh₃)₃. *Organometallics* **2010**, *29* (3), 562–569. <https://doi.org/10.1021/om900836b>.
- (41) Jones, A. L.; Snyder, J. K. Intramolecular Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cyclizations of Diynes with Enones. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (7), 2907–2910. <https://doi.org/10.1021/jo9001678>.
- (42) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cyclotrimerization in an Aqueous–Organic Biphasic System. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (26), 7784–7785. <https://doi.org/10.1021/ja035438o>.
- (43) Smith, P. J.; Tong, Z.; Ragus, J.; Solon, P.; Shimkin, K. W.; Anderson, E. A. Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cyclotrimerizations of Yndiamides with Alkynes. *Org. Lett.* **2022**, *24* (41), 7522–7526. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02770>.
- (44) Tanaka, K.; Nishida, G.; Ogino, M.; Hirano, M.; Noguchi, K. Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls through Rhodium-Catalyzed Complete Intermolecular Cross-Cyclotrimerization of Internal Alkynes. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3119–3121. <https://doi.org/10.1021/ol0511880>.
- (45) González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. Rhodium N-Heterocyclic Carbene Complexes as Effective Catalysts for [2+2+2]-Cycloaddition Reactions. *Synlett* **2009**, *2009*, 2844–2848. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217982>.
- (46) Rodrigo, S. K.; Powell, I. V.; Coleman, M. G.; Krause, J. A.; Guan, H. Efficient and Regioselective Nickel-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cyclotrimerization of Ynoates and Related Alkynes. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (44), 7653. <https://doi.org/10.1039/c3ob41872c>.
- (47) Jhingan, A. K.; Maier, W. F. Homogeneous Catalysis with a Heterogeneous Palladium Catalyst. An Effective Method for the Cyclotrimerization of Alkynes. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (6), 1161–1165. <https://doi.org/10.1021/jo00382a039>.

- (48) Chinchilla, R.; Nájera, C. Chemicals from Alkynes with Palladium Catalysts. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (3), 1783–1826. <https://doi.org/10.1021/cr400133p>.
- (49) Yue, J.; Narine, S. S. Synthesis of Aromatic Triols and Triacids from Oleic and Erucic Acid: Separation and Characterization of the Asymmetric and Symmetric Isomers. *Chem. Phys. Lipids* **2008**, *152* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2007.11.002>.
- (50) Dachs, A.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Jutand, A. Rates and Mechanism of Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Bisalkynes and a Monoalkyne. *Organometallics* **2009**, *28* (20), 6036–6043. <https://doi.org/10.1021/om900544u>.
- (51) Chopade, P. R.; Louie, J. [2+2+2] Cycloaddition Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (16–17), 2307–2327. <https://doi.org/10.1002/adsc.200600325>.
- (52) Torres, Ò.; Fernández, M.; Díaz-Jiménez, À.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Solà, M. Examining the Factors That Govern the Regioselectivity in Rhodium-Catalyzed Alkyne Cyclotrimerization. *Organometallics* **2019**, *38* (14), 2853–2862. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00347>.
- (53) Wang, Y.-I.; Hsu, W.-L.; Ho, F.-C.; Li, C.-P.; Wang, C.-F.; Chen, H.-H. Efficient Regioselective Approach for Polysubstituted Benzene Derivatives by Intermolecular [2+2+2] Cyclotrimerization of Alkynes. *Tetrahedron* **2017**, *73* (51), 7210–7216. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.012>.
- (54) Matton, P.; Huvelle, S.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. Recent Progress in Metal-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition Reactions. *Synth. J. Synth. Org. Chem.* **2021**, *54* (01), 4–32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719831>.
- (55) Matoušová, E.; Gyepes, R.; Císařová, I.; Kotora, M. [2+2+2]-Cyclotrimerization of 1-Cyclopropyl-1,6-Diynes with Alkynes: Formation of Cyclopropylarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (2), 254–267. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500851>.
- (56) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. Ruthenium(II)-Catalyzed Selective Intramolecular [2 + 2 + 2] Alkyne Cyclotrimerizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (40), 12143–12160. <https://doi.org/10.1021/ja0358697>.
- (57) Hilt, G.; Hengst, C.; Hess, W. Solvent-Dependent Regiochemical Cyclotrimerisation of Phenylacetylene with Cobalt Catalysts Containing Disulfide Ligands: A Case Study. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (13), 2293–2297. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800106>.
- (58) Müller, E. The Diyne Reaction of 1,4-, 1,5-, 1,6-, and 1,7-Diynes via Transition Metal Complexes to New Compounds*. *Synthesis* **1974**, *1974* (11), 761–774. <https://doi.org/10.1055/s-1974-23431>.
- (59) Bhatt, D.; Patel, N.; Chowdhury, H.; Bharatam, P. V.; Goswami, A. Additive-Controlled Switchable Selectivity from Cyanobenzenes to 2-Alkynylpyridines: Ruthenium(II)-Catalyzed [2+2+2] Cycloadditions of Diynes and Alkynyl nitriles. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (9), 1876–1882. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800228>.
- (60) Ye, F.; Boukattaya, F.; Haddad, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. Synthesis of 2-Aminopyridines via Ruthenium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of 1,6- and 1,7-Diynes with Cyanamides: Scope and Limitations. *New J. Chem.* **2018**, *42* (5), 3222–3235. <https://doi.org/10.1039/C7NJ04933A>.
- (61) Yamamoto, Y. Recent Advances in Intramolecular Alkyne Cyclotrimerization and Its Applications. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9* (6), 503–519. <https://doi.org/10.2174/1385272053544399>.
- (62) Chien, C.-W.; Teng, Y.-H. G.; Honda, T.; Ojima, I. Synthesis of Colchicinoids and Allocolchicinoids through Rh(I)-Catalyzed [2+2+2+1] and [2+2+2] Cycloadditions of o-Phenylenetriynes with and without CO. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 11623–11644. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01608>.

- (63) Teske, J. A.; Deiters, A. A Cyclotrimerization Route to Cannabinoids. *Org. Lett.* **2008**, *10* (11), 2195–2198. <https://doi.org/10.1021/ol800589e>.
- (64) Caivano, I.; Kaiser, R. P.; Schnurrer, F.; Mosinger, J.; Císařová, I.; Nečas, D.; Katora, M. Synthesis of Tri- and Disubstituted Fluorenols and Derivatives Thereof Using Catalytic [2+2+2] Cyclotrimerization. *Catalysts* **2019**, *9* (11), 942. <https://doi.org/10.3390/catal9110942>.
- (65) Witulski, B.; Alayrac, C. A Highly Efficient and Flexible Synthesis of Substituted Carbazoles by Rhodium-Catalyzed Inter- and Intramolecular Alkyne Cyclotrimerizations. *Angew. Chem.* **2002**, *114* (17), 3415–3418. [https://doi.org/10.1002/1521-3757\(20020902\)114:17<3415::AID-ANGE3415>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1521-3757(20020902)114:17<3415::AID-ANGE3415>3.0.CO;2-X).
- (66) Cadart, T.; Gläsel, T.; Císařová, I.; Gyepes, R.; Nečas, D.; Hapke, M.; Katora, M. Cyclotrimerization Approach to Symmetric [9]Helical Indenofluorenes: Diverting Cyclization Pathways. *Chem. – Eur. J.* **2023**, *29* (58), e202301491. <https://doi.org/10.1002/chem.202301491>.
- (67) Okamoto, S.; Sugiyama, Y. From the Development of Catalysts for Alkyne and Alkyne–Nitrile [2+2+2] Cycloaddition Reactions to Their Use in Polymerization Reactions. *Synlett* **2013**, *24*, 1044–1060. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316913>.
- (68) Perez, D.; Siesel, B. A.; Malaska, M. J.; David, E.; Vollhardt, K. P. C. ChemInform Abstract: Stereoselective Cobalt-Mediated [2 + 2 + 2]Cycloadditions to the Benzofuran Nucleus: A Novel Strategy Towards the Synthesis of Morphinoids. *ChemInform* **2000**, *31* (25). <https://doi.org/10.1002/chin.200025213>.
- (69) Kalogerakis, A.; Groth, U. Total Synthesis of the Angucylinone Antibiotic (+)-Rubiginone B₂. *Synlett* **2003**, No. 12, 1886–1888. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41473>.
- (70) Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. First Total Synthesis of the Marine Illudalane Sesquiterpenoid Alcyopterosin E. *Chem. Commun.* **2002**, No. 24, 2984–2985. <https://doi.org/10.1039/B209573D>.
- (71) Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. Arylnaphthalene Lignans through Pd-Catalyzed [2+2+2] Cocyclization of Arynes and Diynes: Total Synthesis of Taiwanins C and E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (18), 2436–2440. <https://doi.org/10.1002/anie.200453809>.
- (72) Mulenga, B. M. J. Synthesis of Chemical Constituents from the Selaginellaceae Family. Diploma thesis, Charles University Faculty of Science, Prague, 2023. <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/181110/120447866.pdf?sequence=1&isAllOwed=y>.
- (73) Gates, A. M.; Santos, W. L. Regioselective Diboron-Mediated Semireduction of Terminal Allenes. *Synthesis* **2019**, *51*, 4619–4624. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690207>.
- (74) Schmidt, B.; Riemer, M.; Schilde, U. Tandem Claisen Rearrangement/6-Endo Cyclization Approach to Allylated and Pren-ylated Chromones. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (34), 7602–7611. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501151>.
- (75) Xia, Y.; Jin, Y.; Kaur, N.; Choi, Y.; Lee, K. HIF-1 α Inhibitors: Synthesis and Biological Evaluation of Novel Moracin O and P Analogues. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (6), 2386–2396. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.022>.
- (76) Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. Lithium Diisopropylamide: Solution Kinetics and Implications for Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (17), 3002–3017. <https://doi.org/10.1002/anie.200603038>.
- (77) Yang, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Su, W.; Yu, J. Generation of Aryl Radicals from in Situ Activated Homolytic Scission: Driving Radical Reactions by Ball Milling. *Green Chem.* **2022**, *24* (11), 4557–4565. <https://doi.org/10.1039/D2GC00910B>.
- (78) Schwartz, Z. T.; Theisen, P. D.; Bjornstal, O. T.; Rodebaugh, M.; Jemal, M. A.; Lee, D.; Shelton, S. D.; Zhao, Z.; Du, L.; Kerwin, S. M. Scalable Synthesis and Cancer Cell Cytotoxicity of Rooperol and Analogues. *Molecules* **2022**, *27* (6), 1792. <https://doi.org/10.3390/molecules27061792>.

- (79) Tokarenko, A.; Nosek, V.; Mišek, J. Design, Synthesis, and Evaluation of Probes for Spatially Resolved Imaging of Enantioselective Sulfoxide Reductases. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (2), 1585–1588. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02669>.
- (80) Zhang, H.; Tanimoto, H.; Morimoto, T.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. Regioselective Rapid Synthesis of Fully Substituted 1,2,3-Triazoles Mediated by Propargyl Cations. *Org. Lett.* **2013**, *15* (20), 5222–5225. <https://doi.org/10.1021/ol402387w>.
- (81) Chinta, B. S.; Baire, B. On the Distribution of Linear versus Angular Naphthalenes in Aromatic Tetradehydro-Diels–Alder Reactions – Effect of Linker Structure and Steric Bulk. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (23), 3381–3385. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700588>.
- (82) Panja, A.; Das, E.; Maji, M.; Basak, A. Synthesis of Phthalides from Bis-Propargyl Ethers: Use of Garratt–Braverman Cyclization to Construct the Phthalans and IBX as a New Reagent for Subsequent Oxidation. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (44), 5986–5990. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.09.036>.
- (83) Yamazaki, S. Chromium(VI) Oxide-Catalyzed Benzylic Oxidation with Periodic Acid. *Org. Lett.* **1999**, *1* (13), 2129–2132. <https://doi.org/10.1021/ol991175k>.
- (84) Wang, H.; Zhou, F.; Ren, G.; Zheng, Q.; Chen, H.; Gao, B.; Klivansky, L.; Liu, Y.; Wu, B.; Xu, Q.; Lu, J.; Sharpless, K. B.; Wu, P. SuFEx-Based Polysulfonate Formation from Ethenesulfonyl Fluoride–Amine Adducts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (37), 11203–11208. <https://doi.org/10.1002/anie.201701160>.