

# Univerzita Karlova

## Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická chemie

Studijní obor: Organická chemie



Bc. Nela Beytlerová

Vývoj nových metod syntézy selaginpulvilinů.  
Development of new approaches to selaginpulvilins.

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha, 2022

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 26. 08. 2022

Podpis

# Abstrakt

Tato diplomová práce pojednává o syntéze selaginpulvilinů S a O za využití [2+2+2]cyklotrimerizace katalyzované komplexy přechodných kovů. Selaginpulviliny jsou biologicky aktivní přírodní látky, s fluorenovým skeletem, jejichž izolaci a strukturu poprvé popsal Yin ve své publikaci v roce 2014.<sup>1</sup> Všechny známé selaginpulviliny byly izolovány z asijských rostlin rodu *Selaginella*, které jsou využívány v tradiční čínské medicíně především k léčbě astmatu a chronických plicních onemocnění. Součástí výzkumu bylo vyhodnotit účinnost různých katalyzátorů a katalytických systémů, rozpouštědel, reakčních časů a teplot na průběh cyklotrimerizační reakce. Prekurzor pro [2+2+2]cyklotrimerizaci byl připraven z komerčně dostupného 2-brom-5-hydroxybenzaldehydu (**153**). Totální formální syntéza selaginpulvilinů O a S byla dokončena konverzí společného produktu cyklotrimerizace.

Klíčová slova: *[2+2+2]cyklotrimerizace; selaginpulvilin O; selaginpulvilin S; fluorenové jádro; katalýza přechodnými kovy*

## Abstract

The objective of this diploma thesis was application of catalytic [2+2+2]cyclotrimerization of alkynes induced by transition metals complexes in synthesis of selaginpulvilins O and S —natural products with the fluorene scaffold. Selaginpulvilins are bioactive natural compounds present in the Asian plants from *Selaginella* genus. Their isolation and structure determination was reported for the first time by Yin *et al.* in 2014.<sup>1</sup> The plants are used in traditional Chinese medicine for treatment of asthma and chronic pneumonia disease. The integral part of the project was a study to assess efficacy of various transition metal catalysts and catalytic systems, solvents, reaction temperatures and reaction time on the course of the cyclotrimerization reaction. Synthesis of a suitable precursor for the cyclotrimerization step was achieved from commercially available 2-bromo-5-hydroxybenzaldehyde (**153**) as that starting compound. The total formal synthesis of selaginpulvilins O and S were completed by conversion of cyclotrimerization product.

**Key words:** *[2+2+2]cyclotrimerization; selaginpulvilin O; selaginpulvilin S; fluorene core; transition metal catalysis*

# 1. Obsah

Abstrakt.....	3
Abstract.....	4
Použité zkratky .....	6
2. Úvod .....	8
3. Cíle práce.....	9
4. Přehled problematiky.....	10
4.1. Katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace .....	10
4.1.1. Obecné poznatky.....	10
4.1.2. Mechanismus .....	11
4.1.3. Katalytický systém.....	12
4.1.4. Regioselektivita .....	15
4.2. Syntéza fluorenů.....	20
4.2.1. Nekatalytické metody .....	20
4.2.2. Katalytické metody .....	21
4.3. Přírodní látky s fluorenovým skeletem .....	26
4.3.1. Selaginpulviliny .....	28
5. Výsledky a diskuse .....	38
5.1. Totální formální syntéza selaginpulvilinu O a S.....	38
5.1.1. Retrosyntéza.....	38
5.1.2. Syntéza triynu 148a .....	39
6. Experimentální část .....	51
6.1. Obecné postupy a chemikálie.....	51
7. Závěr.....	64
8. Poděkování .....	65
9. Literatura .....	66

## Použité zkratky

Å	Ångström
Ac	acetyl
app.d	apparent dublet
Ar	aryl
BINAP	(2,2'-bis(difenylfosfin)-1,1-binaftalen
cod	1,5-cyklooktadien
d	dublet
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylethylamin
DMA	dimethylacetamid
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMP	dimethyl-ftalát
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI	ionizace elektrosprejem
EtOAc	ethylacetát
GC-MS	plynová chromatografie-hmotnostní spektrometrie
h	hodina
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IC <sub>50</sub>	poloviční maximální inhibiční koncentrace
IR	infračervená spektroskopie (Infrared Spectroscopy)
<i>J</i>	interakční konstanta
L	ligand
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením

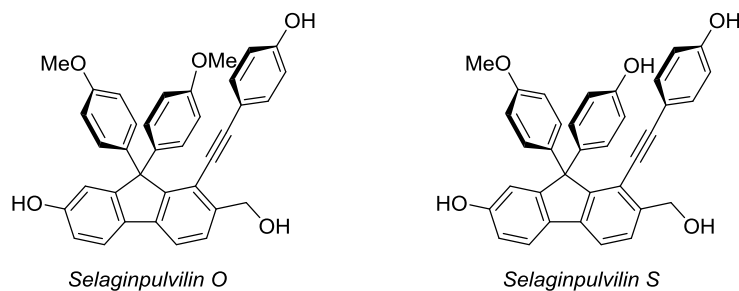
---

m	multiplet
MOM	methoxymethyl
MS	molekulární síta
NBE	norbornen
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NHC	<i>N</i> -heterocyklický karben
NMR	nukleární magnetická resonance
PCC	pyridinium-chlorchromát
PDE4	enzym fosfodiesteráza-4
PDEs	fosfodiesterázy
Piv	pivaloyl
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
q	kvartet
R <sub>f</sub>	retenční faktor
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet
t	triplet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butyl amonium fluorid
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilylether
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
δ	chemický posun

## 2. Úvod

Tvorba kruhových systémů s využitím cykloadičních reakcí je jednou z klíčových součástí organické syntézy pro přípravu přírodních a biologicky aktivních látek. [2+2+2]Cyklotrimerizace alkynů katalyzovaná sloučeninami přechodných kovů je dnes, po vývoji trvajícím desítky let, často využívaná metoda pro syntézu benzenových kruhů a tedy i aromatických sloučenin s komplexnější strukturou.

V roce 2014 poprvé popsal Yin ve své publikaci izolaci a strukturu čtyř přírodních sloučenin – selaginpulvilinů A–D izolovaných z rostliny rodu *Selaginella*, která je využívána v tradiční čínské medicíně především k léčbě astmatu a chronických plicních onemocnění. Typickou strukturní charakteristikou těchto sloučenin je přítomnost fluorenového skeletu. První syntéza selaginpulvilinů C a D byla provedena v roce 2016 Leem a jeho výzkumnou skupinou a během několika následujících let byly vypracovány i jiné syntetické postupy. Přítomnost dvou benzenových jader však ukázala na možnost jejich přípravy pomocí cyklotrimerizační reakce, kterou by bylo možné připravit požadovaný základní fluorenový skelet. V této diplomové práci byla vyvíjena syntéza selaginpulvilinů O a S.



Obrázek 1. Struktura selaginpulvilinů O a S.

### 3. Cíle práce

Cíle mé diplomové práce jsou následující:

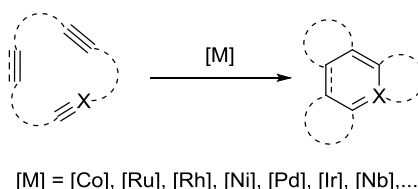
1. Navržení syntézy a příprava vhodného substrátu pro [2+2+2]cyklotrimerizaci vedoucí k tvorbě flurenového skeletu selaginpulvinu O a S.
2. Zjištění vlivu chránicích skupin při přípravě triynu vhodného pro cyklotrimerizační reakci.
3. Využití produktu [2+2+2]cyklotrimerizace pro dokončení totální syntézy selaginpulvinů O a S.

## 4. Přehled problematiky

### 4.1. Katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace

#### 4.1.1. Obecné poznatky

Komplexy přechodných kovů jsou užitečné nástroje moderní organické syntézy, která v posledních desetiletích hojně využívá jejich schopností katalyzovat celou řadu různých reakcí. Jejich specifická reaktivita umožňuje zprostředkovávat molekulární transformace, které nejsou proveditelné za podmínek klasické organické chemie. Ruku v ruce s vývojem nových ligandů, které moduluji reaktivitu komplexů přechodných kovů, tak došlo v této oblasti chemie k mimořádnému vývoji a rozvoji. Klíčovou součástí organické syntézy je konstrukce kruhových systémů cykloadičními reakcemi katalyzovanými právě komplexy přechodných kovů. V tomto ohledu je katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace elegantní metodou pro přípravu aromatických karbo- a heterocyklů zahrnující tvorbu několika C–C vazeb v jednom kroku (obrázek 2). Z hlediska termochemie je [2+2+2]cyklotrimerizace exotermní reakcí, jejíž hnací silou je nabytí aromaticity.<sup>2</sup>



Obrázek 2. Tvorba kruhových systémů katalytickou [2+2+2]cyklotrimerizací.

Již v roce 1866 publikoval Berholet termální cyklotrimerizační reakci acetylenů na benzen provedenou v autoklávu za vysokého tlaku.<sup>3</sup> První [2+2+2]cyklotrimerizaci katalyzovanou sloučeninou přechodného kovu, konkrétně komplexem niklu, popsal Reppe a Schweckendiek ve své studii z roku 1948. Cyklotrimerizační reakce propargyl alkoholů **1** poskytla směs dvou regioizomerních substituovaných benzenů **2** a **3** (schéma 1).<sup>4</sup>

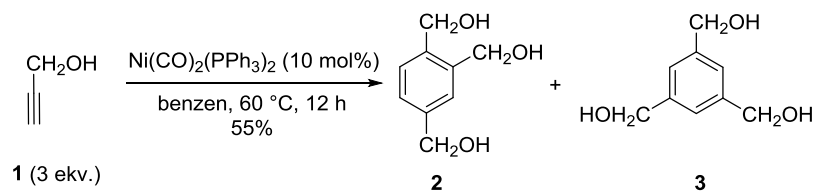


Schéma 1. Katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace dle Reppeho a Schweckendieka, 1948.

#### 4.1.2. Mechanismus

Mechanismus katalytické [2+2+2]cyklotrimerizace záleží především na povaze kovu, jakožto katalyzátoru, ligandů a reakčních partnerů, byl však navržen obecný princip mechanismu, který zobrazuje Schéma 2. Postupným nahrazením pomocných ligandů za alkyne v prvních dvou krocích, dochází k vytvoření bisalkynového komplexu kovu **5** a následná oxidativní dimerizace poskytne metalacyklopentadien **6**. Po koordinaci třetího alkynu za vzniku meziprojektu **7** mohou následovat dvě reakční cesty vedoucí ke stejnému arenovému komplexu **10**. V prvním případě dochází k inserci alkynu do vazby M–C za vzniku metalacykloheptatrienu **8**, který reaktivní eliminací poskytuje arenový komplex **10**. Druhou možnou cestou vzniku **10** je intramolekulární [4+2] cykloadice meziprojektu **7** a následná izomerizace vzniklého bicyklického komplexu **9**. Dekomplexace arenového komplexu **10** v posledním kroku poskytne sloučeninu s aromatickým jádrem **11** jako hlavní produkt reakce.<sup>5</sup>

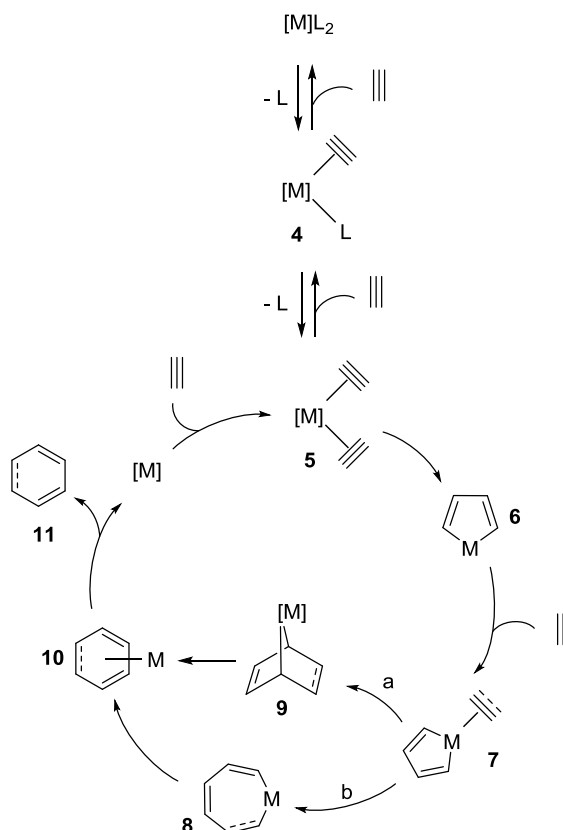


Schéma 2. Mechanismus katalytické [2+2+2]cyklotrimerizace.

#### 4.1.3. Katalytický systém

Na počátku vývoje cyklotrimerizační reakce byly pro katalýzu nejpoužívanější komplexy kobaltu, zejména kvůli jejich univerzálnosti a syntetické dostupnosti. Široce používány jsou komplexy kobaltu typu  $\text{CpCoL}_2$  ( $\text{L} = \text{CO}, \text{PR}_3, \text{alken}$ ), které vykazují vysokou úroveň chemo-, regio- a stereoselektivity.<sup>6</sup> Mezi všemi dostupnými katalyzátory je pro [2+2+2]cyklotrimerizaci alkyňů dodnes nejvíce využívaný  $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$ , také nazývaný jako Vollhardtův katalyzátor.<sup>7</sup> Příkladem využití Vollhardtova katalyzátoru pro cyklotrimerizaci alkyňů může být reakce diynu **12** s terminálním alkyňem **13** pro přípravu 6,7-cyklopropylallocalchicinoidu (**14**) publikovaná Ramanem v roce 2016 (schéma 3).<sup>8</sup>

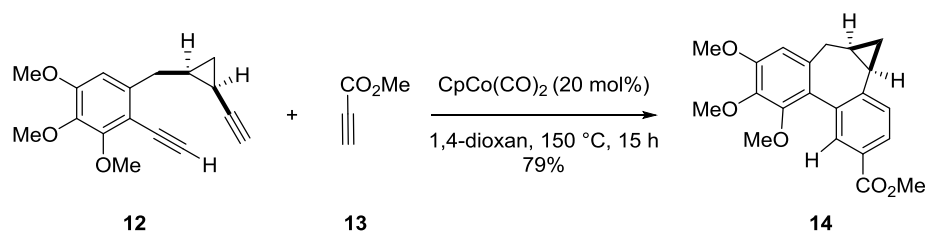


Schéma 3. [2+2+2]Cyklotrimerizační reakce alkyňů katalyzovaná komplexem kobaltu.

Katalytické systémy bez přítomnosti oxidu uhelnatého jako ligandu mohou být založeny na jednoduchých halogenidech kobaltu, jako je  $\text{CoBr}_2$  nebo  $\text{CoCl}_2$ , používané v kombinaci s práškovým zinkem jako redukčním činidlem a iminy či fosfiny jako ligandy.<sup>9</sup> Iminopyridinový ligand byl využit například v syntéze substituovaného benzenu **17** [2+2+2]cyklotromerizací diynu **15** s alkyňem **16** katalyzovanou systémem  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  za přítomnosti práškového zinku jako reductantu (schéma 4).<sup>10</sup>

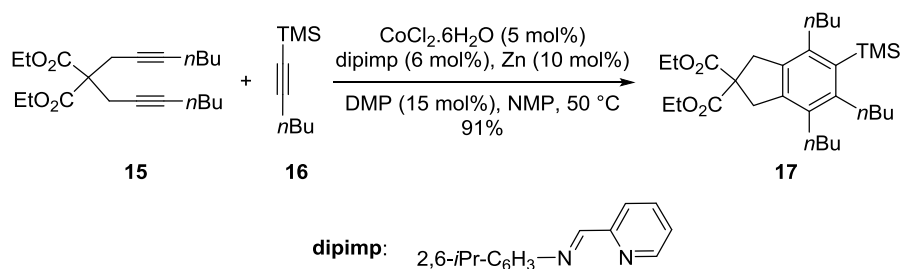


Schéma 4. [2+2+2]Cyklotrimerizační reakce s použitím iminového ligandu.

Zkoumáním reakčních podmínek [2+2+2]cyklotrimerizace bylo zjištěno, že pro katalýzu reakce mohou být využity i jiné komplexy přechodných kovů, například Ni, Pd, Ru, Rh, Ir, Fe a další. Od publikování Reppeho průkopnické práce pojednávající o cyklotrimerizaci alkyňů katalyzované komplexem niklu, je užíváno mnoho sloučenin niklu Ni(0/II) v přítomnosti různorodých ligandů jako efektivních katalyzátorů pro inter- a intramolekulární cyklotrimerizační reakce alkyňů a další příbuzné reakce.<sup>11</sup> Široké využití mají například *N*-heterocyklické karbenové (NHC) komplexy niklu(0), které jsou katalyticky aktivní pro mnoho typů substrátů. V roce 2004 publikoval Louie syntézu 2-pyridonu **20** cyklotrimerizací diynu **18** s izokyanáty **19** katalyzovanou systémem Ni(0)-SIPr (SIPr = 1,3-bis(2,6-diizopropylfenyl)-4,5-dihydroimidazolin-2-ylidene) (schéma 5).<sup>12</sup>

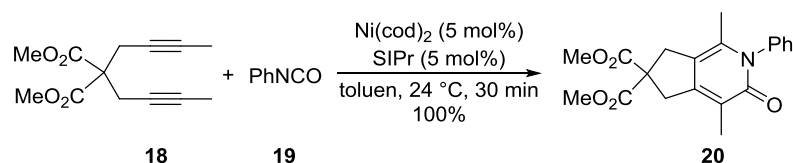


Schéma 5. Cyklotrimerizace diynu s izokyanátem katalyzována systémem Ni(0)-SIPr.

V posledních letech jsou stále více využívány komplexy sloučeniny rhodia, zejména pak chirální katalytické systémy tvořené kombinací komplexních sloučenin rhodia s labilními ligandy a chirálního ligandu. Příkladem využití chirálního katalytického systému  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/(\text{R})\text{-H}_8\text{-BINAP}$  může být enantioselektivní syntéza chirálního metacyklofanu **22** (schéma 6).<sup>13</sup>

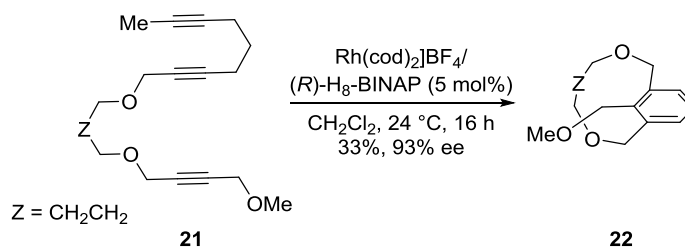


Schéma 6. Cyklotrimerizace trialkynu katalyzovaná komplexem rhodia s chirálním ligandem.

Mezi nejvíce aktivně užívané rhodiové katalyzátory používané pro [2+2+2]cyklotrimerizaci alkinů je univerzální chloridotris(trifenylfosfan) rhodium, též nazývaný jako Wilkinsonův katalyzátor. V roce 1999 publikoval Witulsky použití Wilkinsonova katalyzátoru pro cyklotrimerizaci diynu **23** s acetylenem v syntéze substituovaného indolinu **24** (schéma 7).<sup>14</sup> Pro cyklotrimerizaci alkinů jsou používány také jiné rhodiové sloučeniny jako například  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ ,<sup>15</sup>  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ <sup>16</sup> či  $[\text{RhCl}(\text{cod})(\text{NHC})]$ .<sup>17</sup>

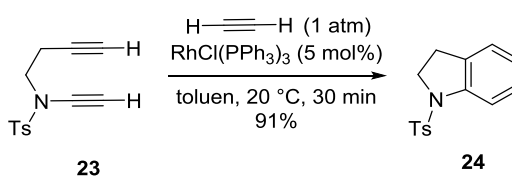


Schéma 7. Využití Wilkinsonova katalyzátoru v [2+2+2]cyklotrimerizaci alkinů.

Komplexy ruthenia jsou vhodné pro [2+2+2]cyklotrimerizaci alkynů s aktivovanými nitrily, kyanidy i izokyanáty a obecně tak pro přípravu heteroaromatických sloučenin. Často využívaný v této oblasti organické syntézy je prekatalyzátor Cp\*RuCl(cod). Disociací ligandu cyklooktadienu (cod) z komplexu kovu dochází ke vzniku aktivního fragmentu Cp\*RuCl či Cp\*Ru<sup>+</sup>, který reaguje s nenasyceným substrátem.<sup>18</sup> Příkladem cyklotrimerizační reakce katalyzované systémem Cp\*RuCl(cod) je například reakce 1,6-diynu **25** s malonnitrilem (**26**) poskytující substituovaný pyridin **27** v 95% výtěžku (schéma 8).<sup>5</sup>

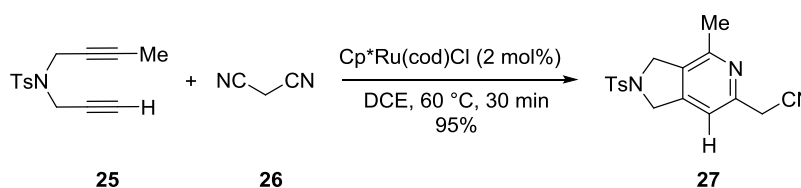


Schéma 8. Cyklotrimerizace diynu s malonnitrilem katalyzovaná komplexem ruthenia.

#### 4.1.4. Regioselektivita

Syntéza polysubstituovaných derivátů benzenů katalytickou [2+2+2]cyklotrimerizační reakcí je i přes svoji efektivitu limitovaná dvěma nevýhodami. Jedním z problémů je vznik směsi 1,2,4- a 1,3,5-regioizomerů produktu reakce, formálně označované jako *ortho* a *meta* regioizomery, druhou nevýhodou je obtížné řízení této regioselektivity.<sup>19</sup> Zejména intermolekulární reakce dvou nebo tří různých alkynů vede k vytvoření komplexní směsi produktů, což výrazně komplikuje její aplikaci v organické syntéze.<sup>11</sup> Hlavním problémem cyklotrimerizace různých alkynů je kontrola chemoselektivity během tvorby metalacyklopentadienu **28a-c** a následné řízení regioselektivity při inserci třetího alkynu za vzniku *ortho* a *meta* regioizomeru **29a** a **29b** (schéma 9).<sup>20</sup>

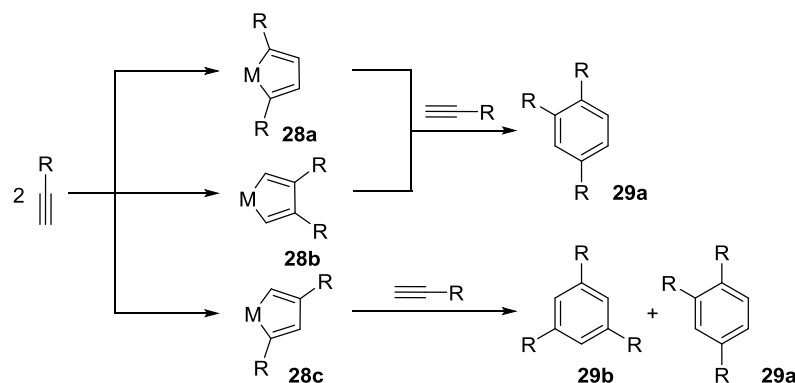


Schéma 9. Vznik regioizomerů intermolekulární [2+2+2]cyklotrimerizací alkyňů.

V závislosti na struktuře reaktantů a charakteru použitého katalytického systému bylo během vývoje cyklotrimerizace nalezeno několik metod, jak upřednostnit vznik jednoho z regioizomerů.<sup>21</sup>

#### 4.1.4.1. Vliv katalytického systému

Regioselektivitu [2+2+2]cyklotrimerizace je možné ovlivnit použitím různých typů komplexů přechodných kovů jako katalyzátorů nebo různými typy ligandů obklopující atom kovu.<sup>22</sup> Z výzkumu Guana z roku 2013 vyplývá, že kombinace Ni(cod)<sub>2</sub> s ligandem PPh<sub>3</sub> je vhodným katalytickým systémem pro vysoce regioselektivní [2+2+2]cyklotrimerizaci alkyňu **30** vedoucí přednostně ke vzniku *ortho* regioizomeru substituovaného benzenu **31** (schéma 10).<sup>23</sup>

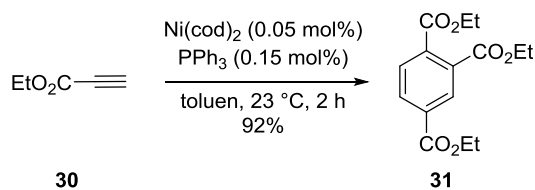


Schéma 10. [2+2+2]Cyklotrimerizace alkyňu katalyzovaná komplexem niklu.

U katalýzy komplexy kobaltu<sup>24</sup> a rhodia se setkáváme s obdobnými obecnými pravidly, kdy intramolekulární cyklotrimerizací diynů s alkyňem dochází ke vzniku především *ortho* regioizomeru.<sup>25</sup> V tomto směru je však značný vliv stérických vlastností alkyňových substituentů. McDonald použil ve své publikaci z roku 1995 Wilkinsonův katalyzátor pro katalýzu cyklotrimerizace 1,6-diynů **32** s terminálním alkyňem **33** (schéma 11). Z důvodu stérické náročnosti alkyňových substituentů dochází ke vzniku především *meta* regioizomerů 2,3-dihydroizobenzofuranu **34a** a to v poměrech vůči *ortho* izomeru od 63:37 až 100:1 (**34a:34b**).<sup>26</sup>



katalyzovaná systémem rhodium(I)/H<sub>8</sub>-BINAP, poskytla selektivně 1,2,3,4-substituovaný benzen **40a** (schéma 13).<sup>30</sup>

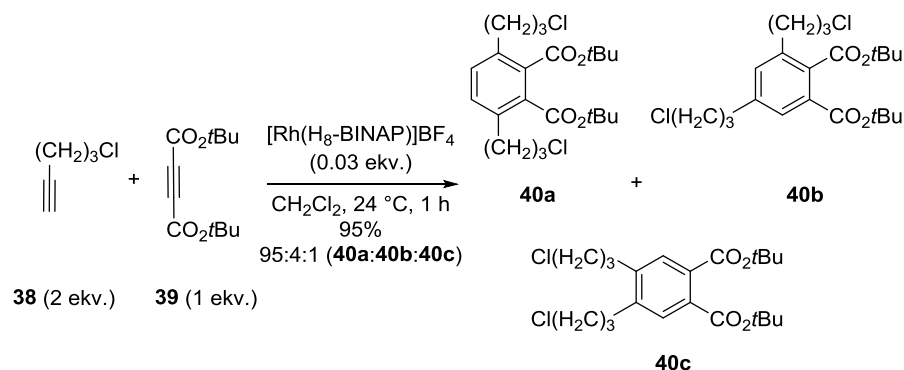


Schéma 13. Intermolekulární katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace různých alkynů.

Problémy spojené s regioselektivitou při intermolekulární [2+2+2]cyklotrimerizaci alkynů je možné obejít cyklotrimerizační reakcí diynu s alkynem. Nevýhodou je však snadná dimerizace diynu, která vyžaduje použití nadbytku monoalkynu k zabránění vedlejší reakce tohoto typu.<sup>27</sup> Během reakce dochází ke vzniku dalšího cyklu spojeného s aromatickým kruhem, jehož velikost závisí na struktuře výchozího diynu. Ve většině případů je pro reakci použit 1,6-diyne, a dochází tak k vytvoření 5členného karbo- nebo heterocyklu.<sup>2</sup> Příkladem může být syntéza indanu **43** katalytickou cyklotrimerizační reakcí 1,6-diynu **41** s disubstituovaným acetylenem **42** publikovaná Griggem v roce 1988 (schéma 14).<sup>31</sup>

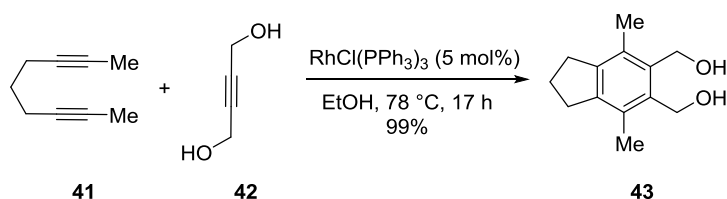


Schéma 14. [2+2+2]Cyklotrimerizace diynu s alkynem dle Grigga, 1988.

Intramolekulární [2+2+2]cyklotrimerizace triynu poskytuje kýžený produkt s vysokou regio- i chemoselektivitou a v organické syntéze je proto stále více upřednostňována před reakcemi intermolekulárními.<sup>32</sup> Stará ve své publikaci z roku 1999 využila enantioselektivní [2+2+2]cyklotrimerizaci triynu **44** katalyzovanou chirálním komplexem niklu pro přípravu tetrahydro [6]helicenu (**45**) (schéma 14).<sup>33</sup>

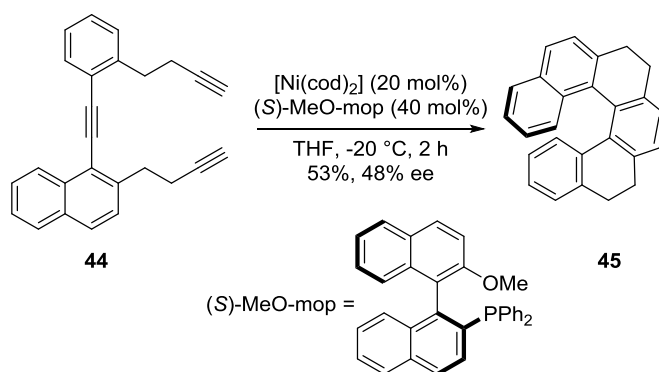


Schéma 15. Enantioselektivní [2+2+2]cyklotrimerizace triynu.

## 4.2. Syntéza fluorenů

Molekula fluorenu je tvořena cyklopentanovým kruhem a dvěma kondenzovanými benzenovými kruhy a patří mezi nejjednodušší aromatické sloučeniny s methylenovým můstkem.<sup>34</sup> Fluoreny a jejich deriváty našly uplatnění ve výrobě nových optoelektronických materiálů<sup>35</sup> a jsou také široce využívány jako barviva a optické rozjasňovače.<sup>36</sup> Díky jejich schopnosti různých způsobů koordinace k iontům kovů, jsou fluoreny také často využívány jako ligandy v organokovové chemii.<sup>22</sup>

Pro syntézu fluorenového skeletu bylo vyvinuto několik metod zahrnujících klasické postupy organické syntézy a metody katalytické zprostředkované převážně komplexy přechodných kovů ale i jinými katalytickými systémy.

### 4.2.1. Nekatalytické metody

Často užívanou metodou pro tvorbu derivátů aromatických sloučenin vytvořením nové C–C vazby je Friedel-Craftsova reakce. Příkladem využití Friedel-Craftsovy alkylace v syntéze fluorenů je reakce substituovaného indolu **46** s derivátou 2-formylbifenyly **47** v přítomnosti chirální kyseliny (schéma 16). Chirální Brønstedova kyselina aktivuje aldehyd **47** vůči první Friedel-Craftsově reakci s přítomným indolem **46**. Vzniklý sekundární alkohol **48** pak v přítomnosti chirální kyseliny podléhá enantioselektivní Friedel-Craftsově alkylici vedoucí ke kýženému produktu s fluorenovým skeletem **49**.<sup>37</sup>

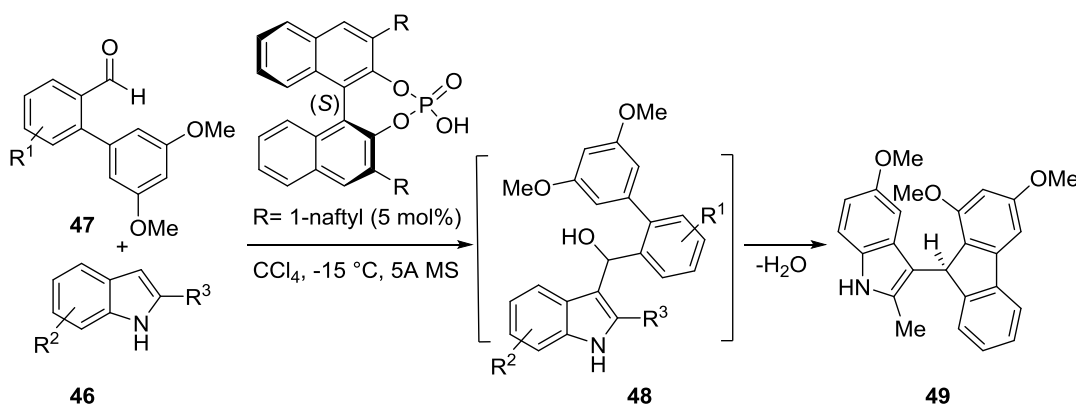


Schéma 16. Dvojitá Friedel-Craftsova reakce v přítomnosti chirální kyseliny.

V roce 2014 byla popsána metoda přípravy substituovaných fluorenů využívající intramolekulární cyklizaci výchozího *o*-methylbiaryltriazenu **50** v přítomnosti nadbytku Brønstedovy kyseliny (schéma 17). V průběhu reakce dochází ke vzniku pentakoordinovaného karbokationtu **52**, jehož deprotonace poskytla fluoren **53**.<sup>10</sup>

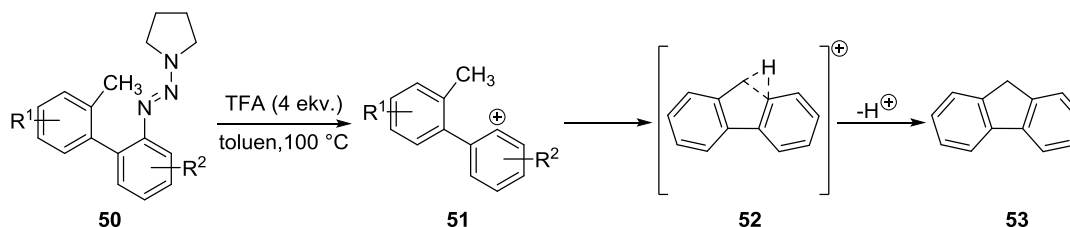


Schéma 17. Intramolekulární cyklizace biaryltriazenu v přítomnosti TFA.

#### 4.2.2. Katalytické metody

Užívání silných kyselin a náročných podmínek, které bylo v syntéze fluorenů limitující vedlo k vytvoření nových a efektivnějších syntetických strategií za užití katalytických systémů. Zástupcem této metodiky může být příprava fluorenů dekarboxylativní radikálovou cyklizací arylbenzoové kyseliny **54** v přítomnosti octanu stříbrného jako katalyzátoru publikována v roce 2012. Reakce je založena na oxidativní dekarboxylaci s AgOAc a nadbytkem K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> jako oxidantu za vzniku arylového radikálu **55** a jeho následné cyklizaci (schéma 18). Fluoren **57** byl získán jednoelektronovou oxidací a deprotonací **56** v celkovém výtěžku 76%.<sup>38</sup>

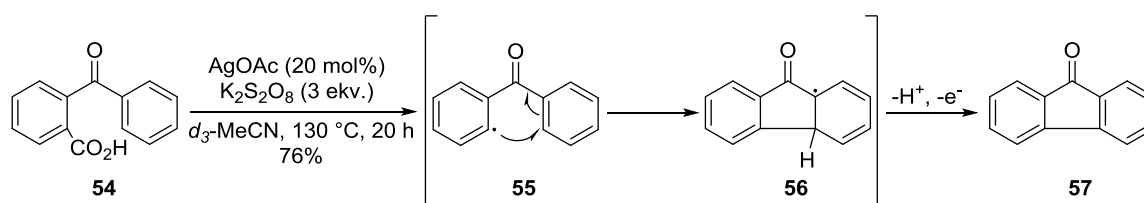


Schéma 18. Syntéza fluorenonu dekarboxylativní radikálovou cyklizací.

V posledních letech byly pro přípravu fluorenů a jejich derivátů stále častěji využívány reakce zprostředkované komplexy přechodných kovů.<sup>39</sup> Rozsáhle byly zkoumány C–H aktivace katalyzované především komplexy palladia následované tvorbou C–C vazby. Příkladem může být reakce 2-jodbifenyly (**58**) s CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (**59**) (schéma 19). Klíčový intermediát, dibenzopalladacyklopentadien **60**, vzniká Pd(OAc)<sub>2</sub> katalyzovanou C–H aktivací substrátu **58**. Vytvořením dvou nových C–C vazeb

prostřednictvím katalytické tandemové reakce **60** s  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  vznikl fluoren **61** v 81% výtěžku.<sup>40</sup>

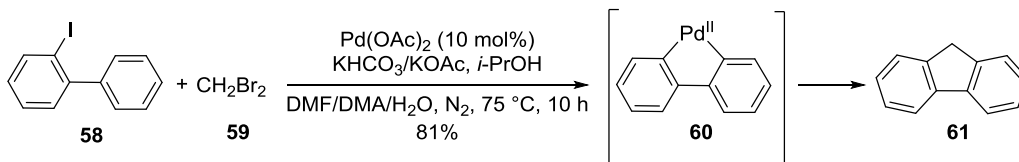


Schéma 19. Syntéza fluorenu z 2-jodbifenyly katalytickou C–H aktivací.

Dalším příkladem katalytické C–H aktivace pro syntézu fluorenového skeletu může být reakce 2-brombifenyly **62** s diazosloučeninou **63** (schéma 20). Po oxidativní adici palladia v prvním kroku, reaguje **64** s (trimethylsilyl)diazomethanem (**63**) za vzniku Pd(II) karbenu **65**. Migrační inserce v dalším kroku dává vzniknout intermediátu **66**, který podléhá katalytické C–H aktivaci. Následná redukční eliminace a desilylace **67** poskytla kýžený produkt, fluoren **68**.

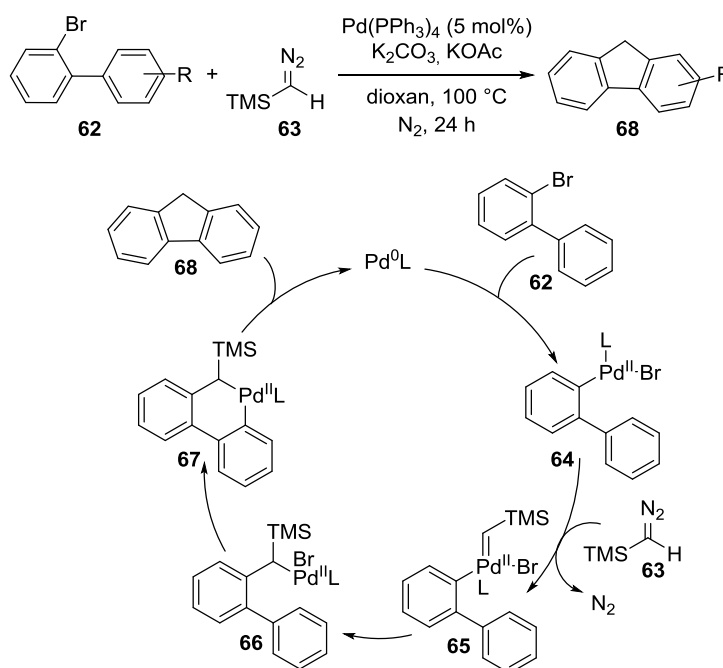


Schéma 20. Příprava fluorenu katalytickou C–H aktivací.

U tohoto typu reakcí je však častá špatná tolerance vůči některým funkčním skupinám, či nízká regioselektivita. Nedostatečná efektivita této metodiky vedla k vývoji dalších praktických přístupů pro syntézu fluorenu a jeho derivátů.<sup>41</sup>

V roce 2013 popsal Miura dehydrogenativní cyklizaci triarylmethanolů **69** katalyzovanou komplexy iridia pro syntézu substituovaných fluorenolů **70** (schéma 21). Reakce byla prováděna v přítomnosti octanu měďnatého, který byl použit jako oxidační činidlo. V prvním kroku reakce dochází ke koordinaci kyslíku hydroxylové skupiny výchozího triarylmethanolu **69** na atom iridia za vzniku alkoxidu **71**. Následně dochází k tvorbě iridaoxacyklopentenu **72** metalací **71**, ten podléhá druhé cyklometalaci s přenosem protonu, která vede k vytvoření šestičlenného dibenzoiridacyklohexadienu **73**. Reduktivní eliminace **73** v posledním kroku poskytla fluorenol **70**.<sup>42</sup>

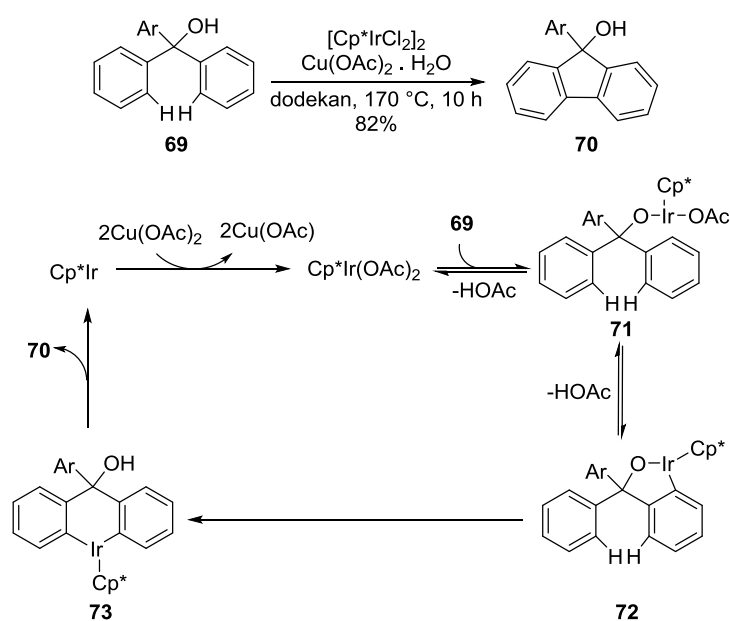


Schéma 21. Dehydrogenativní cyklizace katalyzovaná komplexem iridia.

Příkladem dalších metod pro tvorbu fluorenového skeletu využívajících katalýzu přechodnými kovy mohou být cross-couplingové reakce. V roce 2015 publikoval Xie syntézu fluorenonu **76** založenou na Suzukiho cross-couplingové reakci bromjodbenzenu (**74**) s arylboronovou kyselinou **75** poskytující *o*-brombiaryl **78** (schéma 22). Oxidativní adicí **78** na  $\text{Pd}(0)$  a následnou inzercí koordinovaného CO vzniká intermediát **80**, který je eliminací  $\text{HBr}$  a reductivní eliminací v dalším kroku konvertován na fluoren **76**.<sup>43</sup>

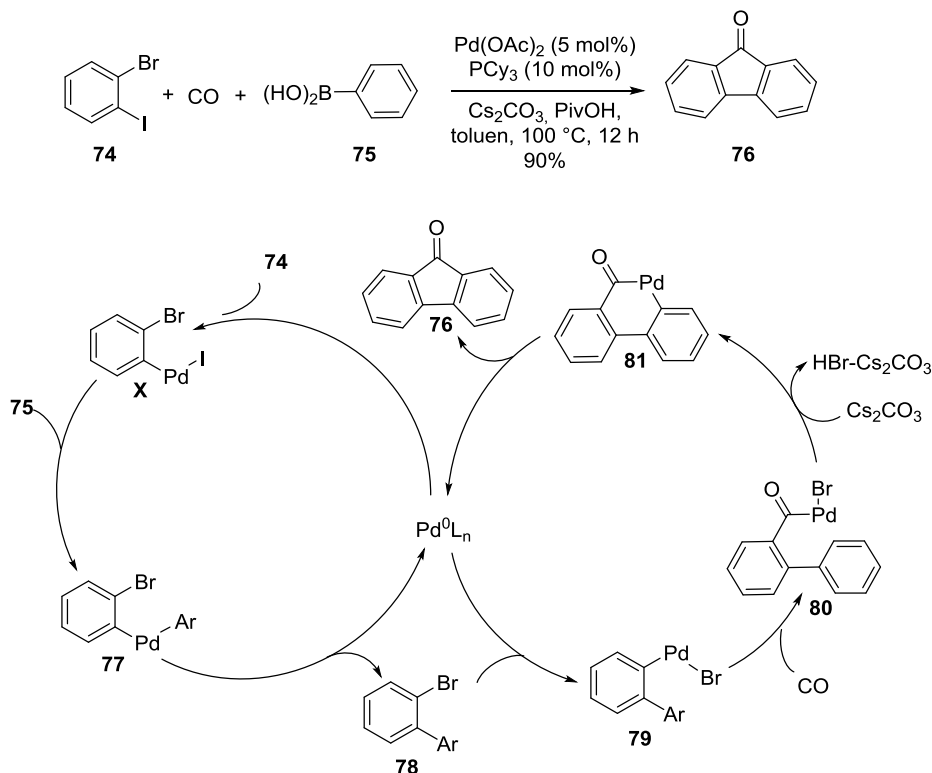


Schéma 22. Cross-coupingová reakce dihalogenbenzenu s arylboronovou kyselinou.

Cross-coupingovou reakci s organoboronovými sloučeninami využil také Wang v syntéze substituovaných fluorenů. Kruhový systém je vytvořen tandemovou cross-coupingovou reakcí výchozího 2,2'-dibrombifenyly **82** s 2,2'-(3-fenylpropan-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolanem) (**83**) (schéma 23).<sup>35</sup>

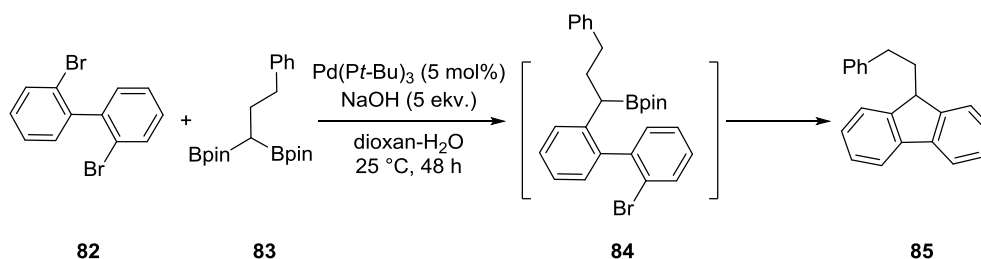


Schéma 23. Tandemová cross-coupingová reakce katalyzovaná komplexem palladia.

K tvorbě aromatických systémů s jedním nebo více aromatickými kruhy, je dnes stále více užívaná katalytická  $[2+2+2]$ cyklotrimerizace.<sup>2</sup> V syntéze fluorenových derivátů bylo však zveřejněno jen několik metod založených na  $[2+2+2]$ cyklotrimerizaci.

V roce 2015 byla v naší laboratoři vypracována strategie pro přípravu substituovaných spirobifluorenů, založena na katalytické cyklotrimerizaci diyolu **86** s alkyne **87** (schéma 24). Pro reakci byl jako katalytický systém použit Wilkinsonův komplex. Produkt cyklotrimerizace, nesymetricky substituovaný fluorenol **88**, byl v dalším kroku oxidován na keton **89**. Následná reakce fluorenonu **89** s bifenyllithiem poskytla spirobifluoren **90**.<sup>44</sup>

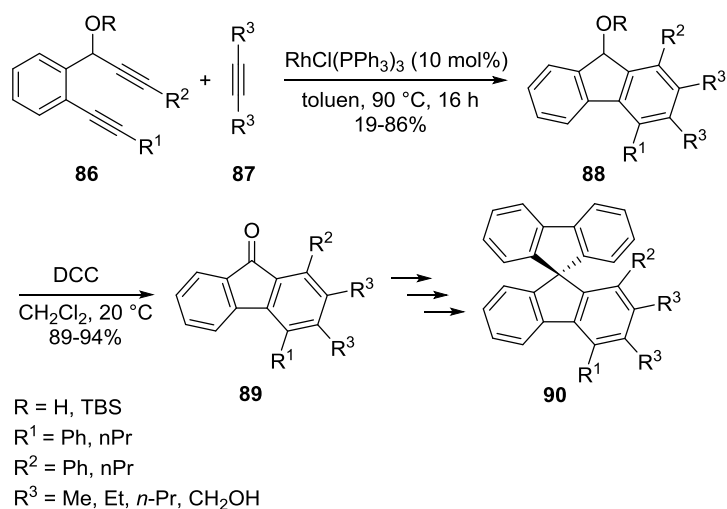


Schéma 24. Syntéza 9,9'-spirobifluorenů katalytickou [2+2+2]cyklotrimerizací.

Na podobném principu byla založena syntéza substituovaných fluorenonů **93** publikována Micheletem v roce 2016. Kýžený fluorenonový skelet byl získán katalytickou [2+2+2]cyklotrimerizací diyonů **91** s alkyne **92** katalyzovanou komplexem ruthenia (schéma 25).<sup>45</sup>

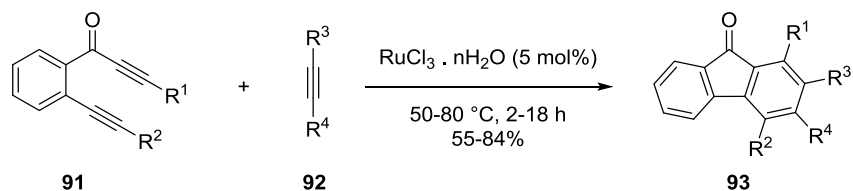


Schéma 25. Katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace diyonů s alkyne.

Monosubstituované i polysubstituované fluoreny byly připraveny také reakcí hydrazinu **95** se substituovaným jodofenolem **94**, která byla katalyzovaná komplexem palladia v přítomnosti norbornenu jako kokatalyzátoru (schéma 26). Hlavní meziprodukt reakce, aryl-norbornen palladacyklus **96**, podléhá reductivní eliminaci,

kteřá je následovaná  $\beta$ -eliminací norbornenu (NBE) za vzniku hydrazonu **97**. Deprotonace **97** a následná reaktivní eliminace poskytne diazen **98**, jehož denitrogenací za bazických podmínek vzniká substituovaný fluoren **99**.<sup>46</sup>

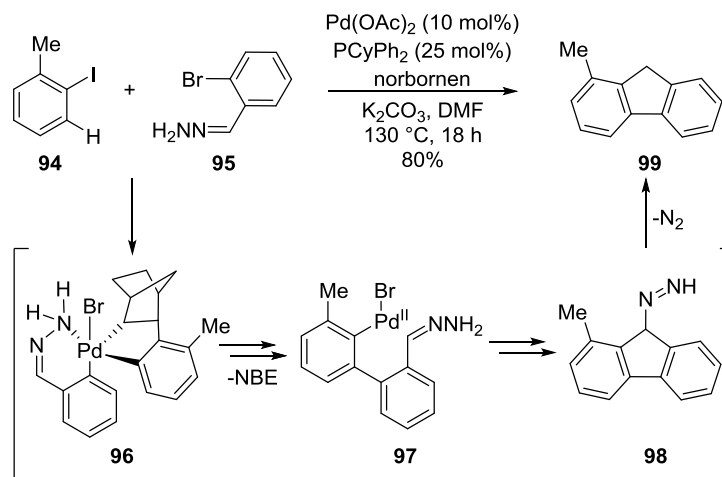
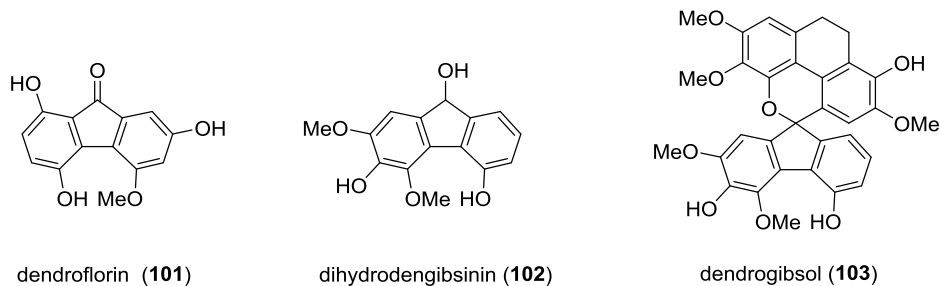


Schéma 26. Syntéza fluorenu katalytickou denitrogenací.

### 4.3. Přírodní látky s fluorenovým skeletem

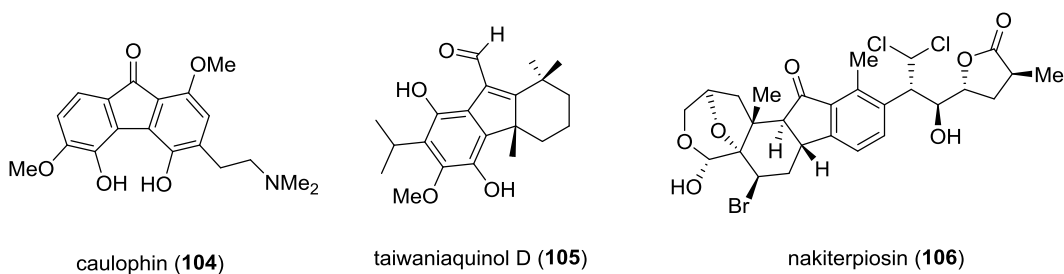
Přítomnost fluorenového skeletu byla zjištěna u několika přírodních a biologicky aktivních látek, které jsou dnes využívány především na poli medicíny (obrázek 3 a 4).

Jedním z prvních izolovaných přírodních derivátů fluorenu byl dendroflorin (**101**) získaný z rostliny *Dendrobium densiflorum* již v roce 1864. Pro svou biologickou aktivitu je dendroflorin (**101**) využíván především ve farmaceutickém průmyslu jako součást protinádorových léčiv.<sup>47</sup> Ze stejného rodu rostlin, konkrétně *Dendrobium gibsonii*, byla izolována další skupina látek s fluorenovým jádrem, včetně dihydrodengibsininu (**102**) a dendrogibsolu (**103**), u kterých byl prokázán inhibiční účinek vůči  $\alpha$ -glukosidase. Studium enzymatické kinetiky u dendrogibsolu (**103**) bylo zjištěno jeho působení jako nekompetitivní inhibitor  $\alpha$ -glukosidasy.<sup>48</sup>



Obrázek 3. Přírodní látky s fluorenovým skeletem.

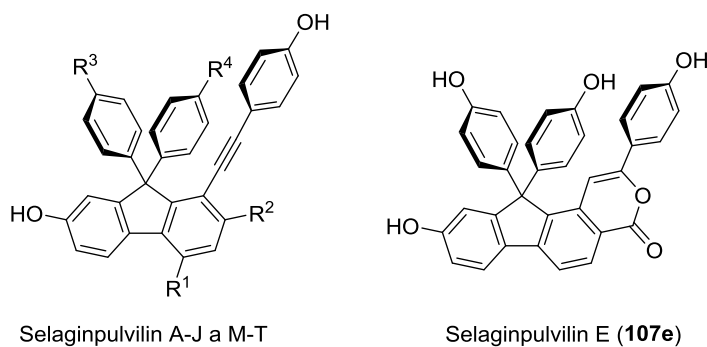
Podobný skelet má také alkaloid caulophin (**104**) izolovaný z kořenů asijské rostliny *Caulophyllum robustum*, která je v tradiční čínské medicíně užívaná pro léčbu vnějších zranění a artritidy. Schopnost ochrany kardiomyocytů prostřednictvím antioxidačního mechanismu dělá z caulophinu (**104**) slibný prostředek pro léčbu ischemické choroby srdeční a studiu biologické aktivity tohoto přírodního alkaloidu je tak věnována velká pozornost.<sup>49</sup> Taiwaniaquinol D (**105**), látka s tetrahydrofluorenovým skeletem, byl izolovaný z tchaj-wanského druhu borovice *Taiwania cryptomerioides*. Taiwaniaquinol D (**105**) patří mezi skupinu diterpenoidů nazývanou taiwaniaquinoidy, z nichž některé vykazují silnou cytotoxickou aktivitu proti rakovinovým buňkám epidermoidního karcinomu.<sup>50</sup> Další látkou s tetrahydrofluorenovým jádrem je nakiterpiosin (**106**) izolovaný z mořské houby *Terpios hoshinota*, který se řadí mezi C-nor-D homosteroidy. Jeho biologická aktivita může být využita jako alternativní chemoterapeutické činidlo v případě nádorů, které jsou rezistentní vůči používaným antitubulinovým činidlům.<sup>51</sup>



Obrázek 4. Přírodní deriváty fluorenu.

### 4.3.1. Selaginpulviliny

V roce 2014 byla Yinem publikována práce o izolaci, struktuře a biologické aktivitě látek obsažených v rostlině *Selaginella pulvinata*. Tato rostlina asijského původu je hojně využívána v tradiční čínské medicíně, a to především pro léčbu astmatu a chronických plicních onemocnění. Byly izolovány čtyři sloučeniny s do té doby nepopsaným 9,9-diarylfluorenovým skeletem, selaginpulviliny A-D.<sup>52</sup> Od roku 2017 se Yinova skupina zabývala rozsáhlejším výzkumem a podařilo se jim izolovat dalších 6 analogů selaginpulvilinů E-J z rostliny *Selaginella pulvinata*. Dalších 8 analogů selaginpulvilinů M-T bylo izolováno z druhu *Selaginella tamamariscina* v roce 2019 Kangem a jeho výzkumnou skupinou.<sup>53</sup> Všechny izolované selaginpulviliny vykazují inhibiční aktivitu vůči enzymu PDE4,<sup>54</sup> který patří mezi fosfodiesterázy (PDEs), skupinu 11 enzymů katalyzujících hydrolýzu sekundárních messengerů lidské buňky, cAMP a cGMP. Enzym PDE4 hydrolyzuje cAMP přednostně před cGMP.<sup>55</sup> Z dosud objevených přirozených inhibitorů PDEs projevíly selaginpulviliny nejvyšší inhibiční účinky (hodnoty  $IC_{50}$  v rozsahu 0,11–0,26  $\mu$ M), a přitáhly tak velkou pozornost výzkumného pole.<sup>54</sup>



Selaginpulvilin A ( <b>107a</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OH	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin B ( <b>107b</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CHO	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin C ( <b>107c</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin D ( <b>107d</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -H	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin F ( <b>107f</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CO <sub>2</sub> H	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin G ( <b>107g</b> )	R <sup>1</sup> = -OH	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OH	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin H ( <b>107h</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin I ( <b>107i</b> )	R <sup>1</sup> = -OH	R <sup>2</sup> = -H	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin J ( <b>107j</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -OH	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin M ( <b>107m</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -Me	R <sup>3</sup> = -OMe	R <sup>4</sup> = -OMe
Selaginpulvilin N ( <b>107n</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OMe	R <sup>3</sup> = -OMe	R <sup>4</sup> = -OMe
Selaginpulvilin O ( <b>107o</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OH	R <sup>3</sup> = -OMe	R <sup>4</sup> = -OMe
Selaginpulvilin P ( <b>107p</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OMe	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin Q ( <b>107q</b> )	R <sup>1</sup> = -OH	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OMe	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin R ( <b>107r</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -Me	R <sup>3</sup> = -OMe	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin S ( <b>107s</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OH	R <sup>3</sup> = -OMe	R <sup>4</sup> = -OH
Selaginpulvilin T ( <b>107t</b> )	R <sup>1</sup> = -H	R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> OMe	R <sup>3</sup> = -OH	R <sup>4</sup> = -OMe

Obrázek 5. Struktura selaginpulvilinů A-J a M-T.

#### 4.3.1.1. Známé syntézy selaginpulvilinů

První syntézu selaginpulvilinů C a D provedl Lee v roce 2016. Pro přípravu základního fluorenového skeletu v syntéze selaginpulvilinu C (**107c**) využil intramolekulární hexadehydro-Diels-Alderovy reakce výchozího tetraynu **108** za vzniku fluorenonu **109** v 59% výtěžku (schéma 27). Adice anisylmagnesiumbromidu na keton **109** následovaná Friedel-Craftsovou arylací fenolů za běžných podmínek poskytla diarylfluoren **111**. Kýžený selaginpulvilin C (**107c**) byl získán desilylací **111** užitím TBAF v THF a následnou demethylací **112** methylmagnesiumjodidem.<sup>56</sup>

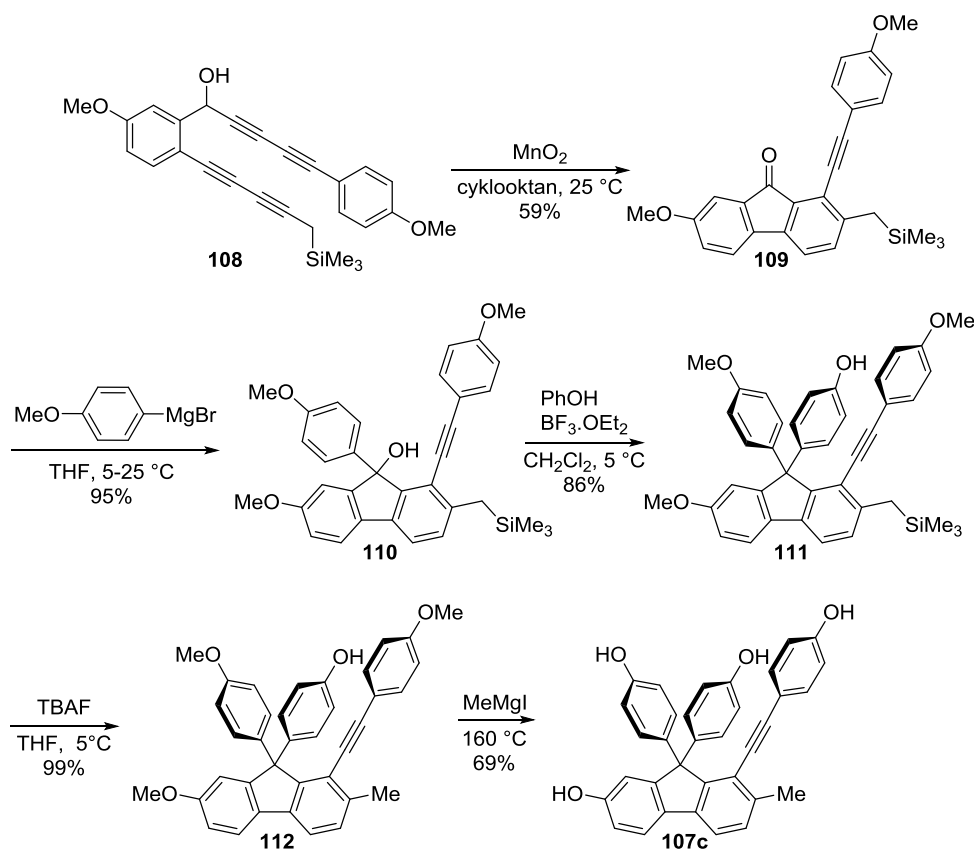


Schéma 27. Syntéza selaginpulvilinu C podle Lee z roku 2016.

V syntéze selaginpulvilinu D (**107d**) bylo pro tvorbu substituovaného fluorenu **116** využito stejné metodiky vycházející z transformace tetraynu **113** za vzniku směsi dvou izomerů **114a** a **114b** v poměru 6:1 (schéma 28). Grignardova reakce **114a** s anisylmagnesiumbromidem poskytla alkohol **115**, který byl Friedel-craftsovou arylací konvertován na diarylfluoren **116**. Selaginpulvilin D (**107d**) vznikl desilylací, následovanou demethylací **116** za totožných podmínek jako v syntéze **107c**.<sup>56</sup>

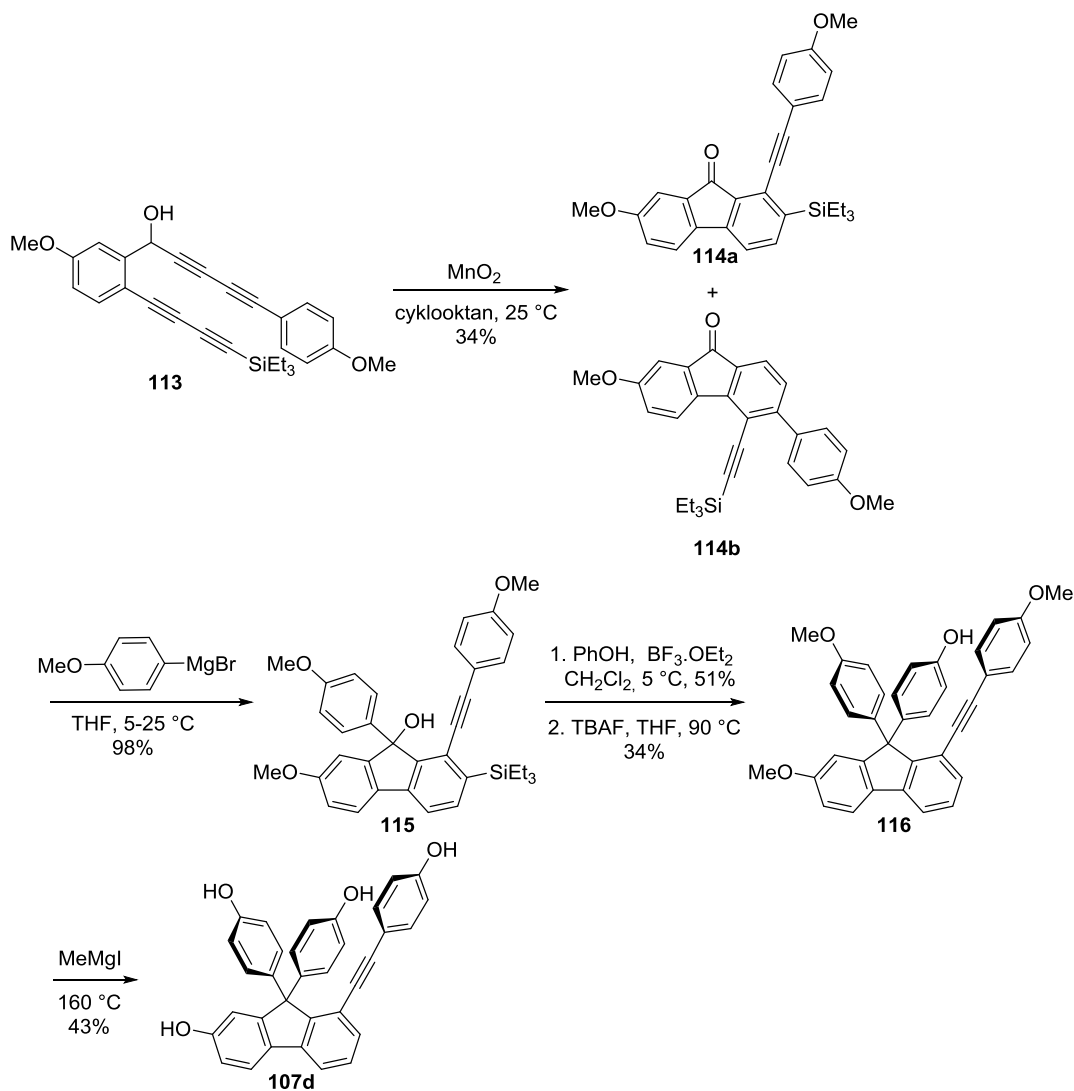


Schéma 28. Syntéza selaginpulvilinu D podle Lee z roku 2016.

O rok později byla Sherburnem publikována další syntéza selaginpulvilinu D založena na intramolekulární Friedel-Craftsově reakci výchozího substituovaného brombifenylu **117** následovaná reakcí s anisolem za vzniku příslušného 1-brom-9,9-diarylfluorenu (**118**) (schéma 29). Sonogashirovým couplingem **118** s 4-methoxyfenylethyne katalyzovaným Buchwaldovým prekatalyzátorem XPhos Pd druhé generace (XPhos Pd G2), za přítomnosti fosfinového ligandu, a následnou demethylací **119** byl získán selaginpulvilin D (**107d**).<sup>57</sup>

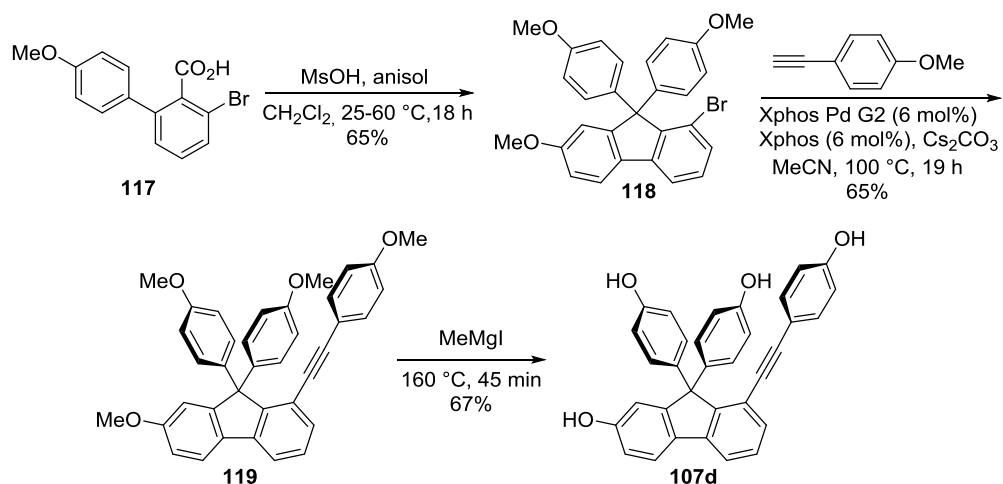


Schéma 29. Syntéza selaginpulvilinu D dle Sherburna z roku 2017.

Ve stejném roce zveřejnil Baire syntézu selaginpulvilinu D (schéma 30). Syntézy substituovaného fluorenonu **121** bylo dosaženo intramolekulární tetrahydro-Diels-Alderovo reakcí enyn-diynu **120** za výtěžku 63%. Adice anisylmagnesiumbromidu na karbonylovou skupinu **121** a následná Friedel-Craftsova reakce s nadbytkem fenolu katalyzovaná TfOH poskytla biarylovaný fluoren **123**. Demethylací **123** methylmagnesiumjodidem v posledním kroku syntézy vznikl selaginpulvilin D (**107d**).<sup>58</sup>

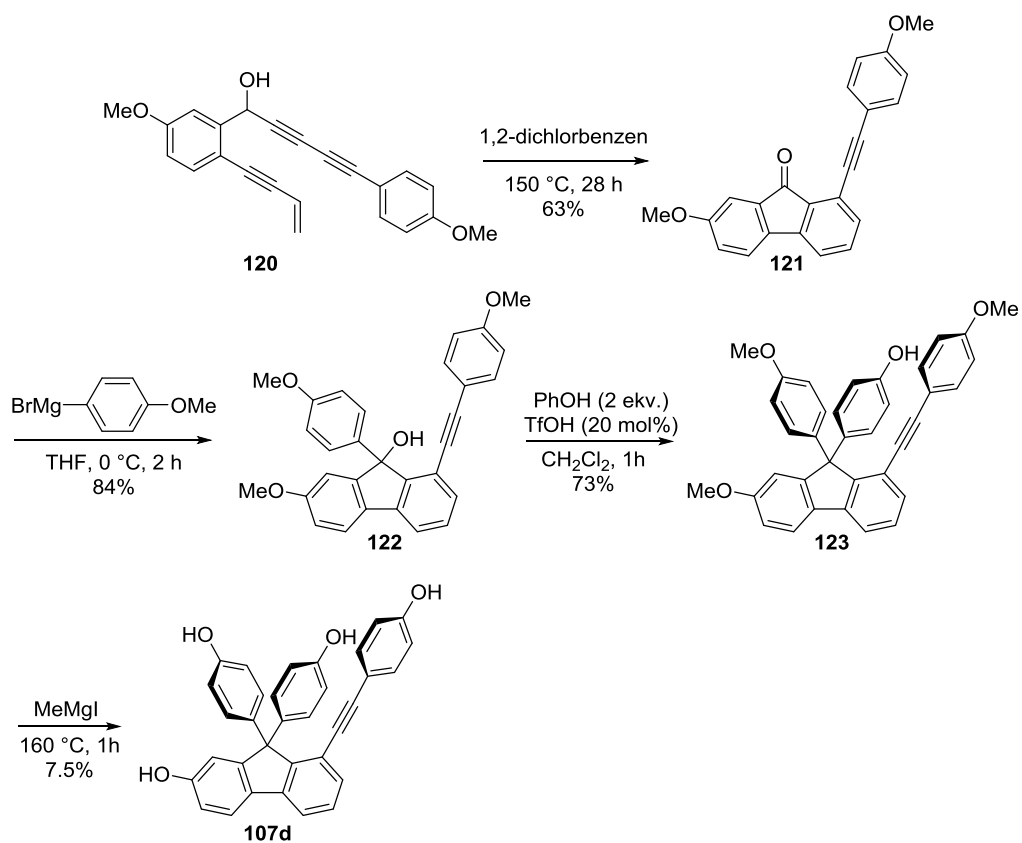


Schéma 30. Syntéza selaginpulvilinu D podle Baira z roku 2017.

V roce 2018 byla Bairem provedena také syntéza selaginpulvilinů A a C za využití intramolekulární tetrahydro-Diels-Alderovy reakce enyn-diynu **124** pro přípravu klíčových meziproduktů, fluorenonů **125** a **129** (schéma 31 a 32). Následující syntetický postup byl totožný se syntézou selaginpulvilinu D (**107d**).<sup>59</sup>

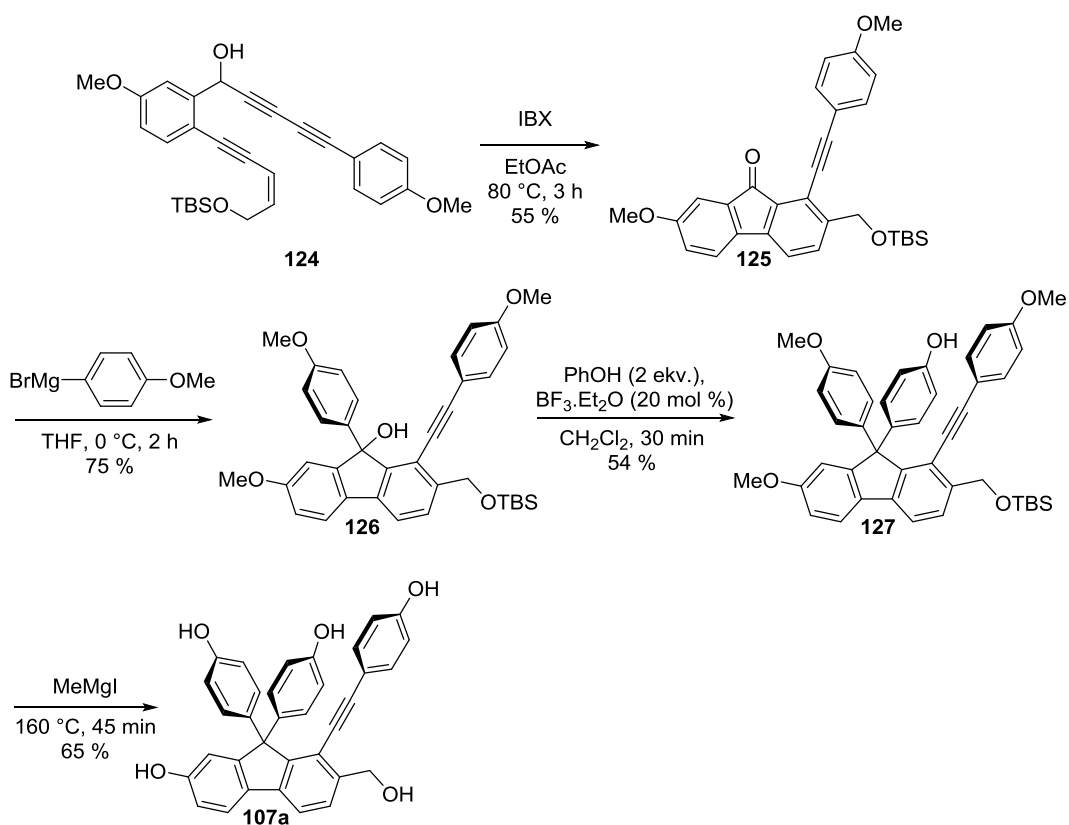


Schéma 31. Syntéza selaginpulvilinu A podle Baira z roku 2018.

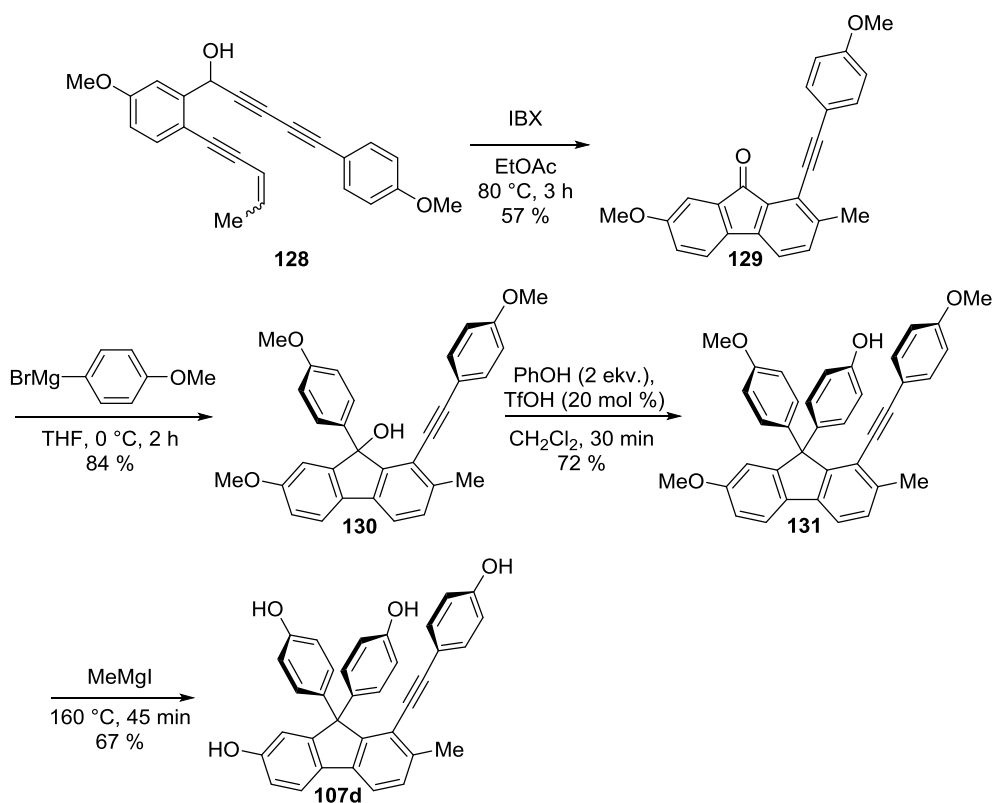


Schéma 32. Syntéza selaginpulvilinu C podle Baira 2018.

V roce 2021 byla Kotorou zveřejněna totální formální syntéza selaginpulvilinů C a D. Klíčovým krokem syntézy byla [2+2+2]cyklotrimerizace triynu **132** s terminálními alkyny katalyzovaná Wilkinsonovým katalyzátorem za vzniku dvou regioizomerů fluorenolu (schéma 33 a 34). V syntéze **107d** byl konverzí směsi produktů cyklotrimerizační reakce **133a** a **133b** na keton **134** a následnou desilylací pomocí TBAF v THF získán již známý meziprodukt syntézy selaginpulvilinu D, flurenon **135** (schéma 33).<sup>60</sup>

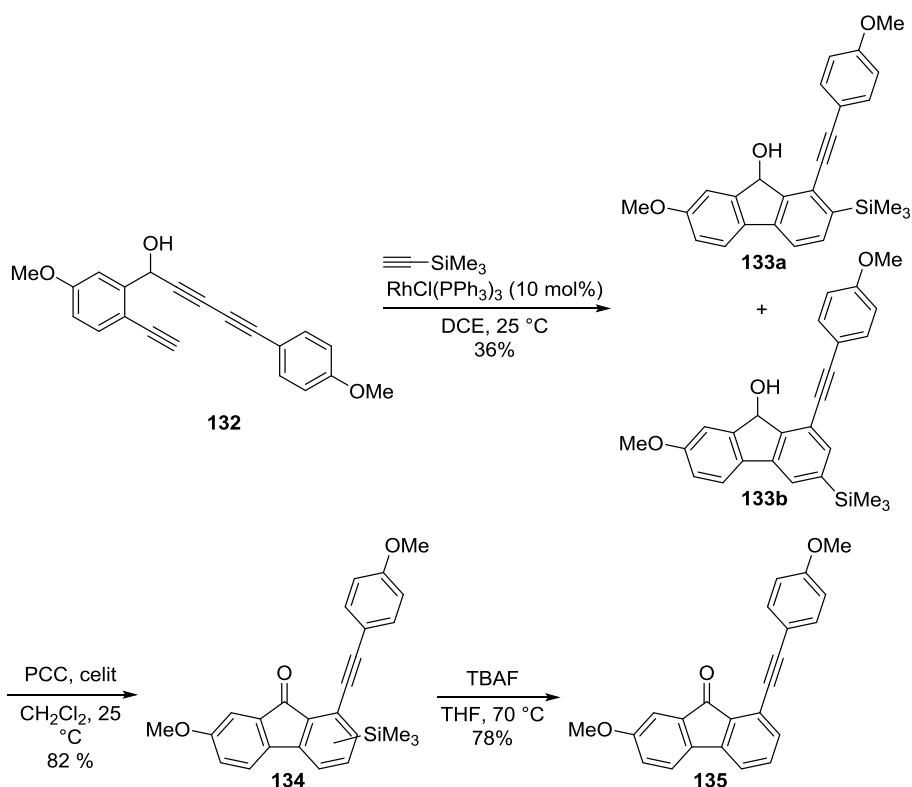


Schéma 33. Formální totální syntéza selaginpulvilinu D dle Kotory z roku 2021.

Při přípravě selaginpulvilinu C byla užitá [2+2+2]cyklotrimerizace **132** s propargyl alkoholem vedoucí ke směsi dvou regioizomerů se substituenty v *ortho*- a *meta*- poloze (**136a** a **136b**) vzhledem k alkynylovému substituentu. Oproti syntéze selaginpulvilinu D bylo nutné od sebe regioizomery oddělit. V dalším kroku byl *ortho*-regioizomer **136a** převeden Appelovou reakcí na bromid **137** a následně redukován užitím práškového zinku. Oxidace **137** užitím PCC poskytla fluorenol **138**, který byl již charakterizován jako známý meziprodukt syntézy selaginpulvilinu C (**107c**).<sup>60</sup>

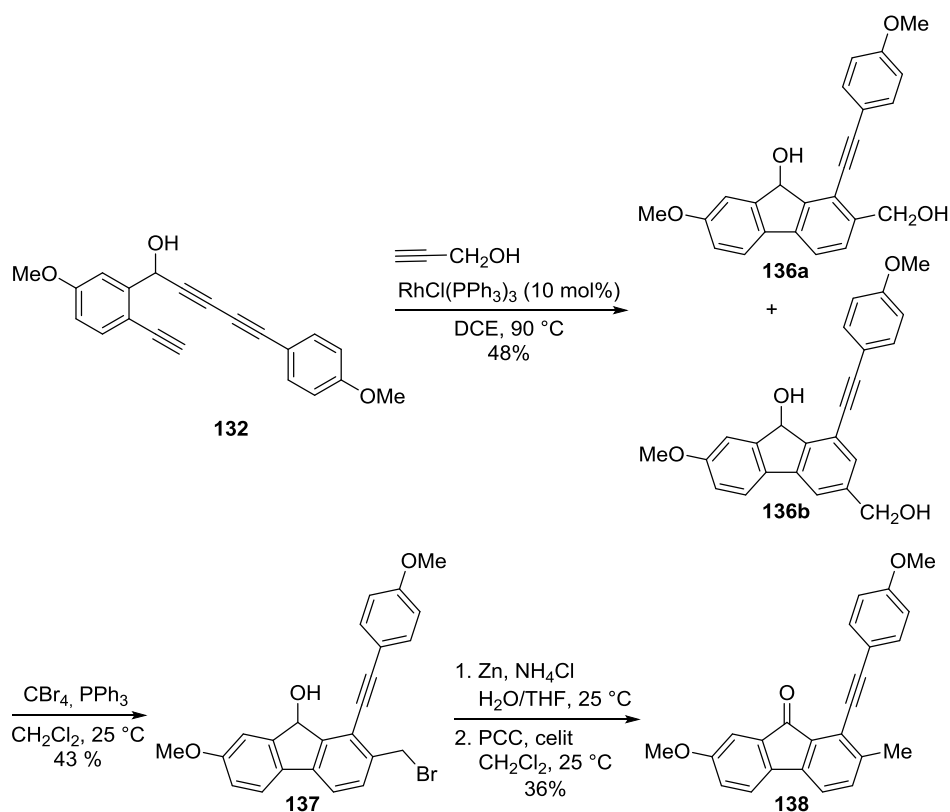


Schéma 34. Formální totální syntéza selaginpulvilinu C dle Kotory z roku 2021.

Roku 2021 byla Anandem zveřejněna první syntéza selaginpulvilinu I (schéma 35). Východí substituovaný *p*-chinonmethid **139** byl kyselě katalyzovanou intramolekulární 1,6-konjugovanou arylací konvertován na 9-aryl fluoren **140** ve výtěžku 88%. Reakce byla provedena v mikroreaktoru za kontinuálního průtoku. Kyselě katalyzovaná adice anisolu na produkt oxidace **141** a následné odstranění *tert*-butylových skupin užitím  $\text{AlCl}_3$  poskytlo diarylfluoren **142**. Selaginpulvilin I (**107i**) byl získán Sonogashirovým cross-couplingem **143** s 4-ethynylanisolem a následnou demethylací za stejných podmínek jako ve výše zmíněných syntézách selaginpulvilinů.<sup>61</sup>

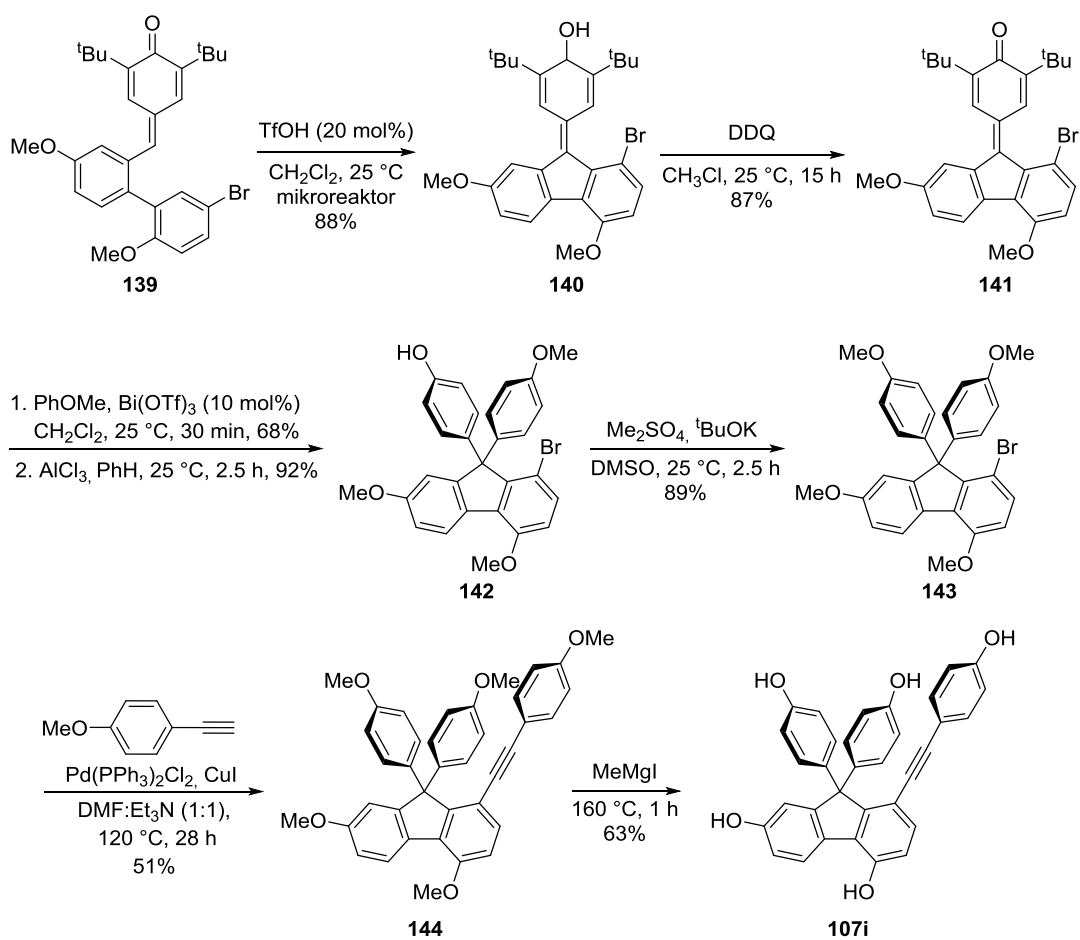


Schéma 35. Syntéza selaginpulvilinu I dle Ananda 2021.

## 5. Výsledky a diskuse

### 5.1. Totální formální syntéza selaginpulvilinu O a S

#### 5.1.1. Retrosyntéza

Pro novou přípravu selaginpulvilinu O a S (**107o** a **107s**), která by měla odstranit některé problematické kroky předchozích syntéz, byl navržen postup, jenž byl založen na níže uvedené retrosyntetické úvaze (Schéma 36. Návrh retrosyntézy selaginpulvilinů S a O. schéma 36). Předpokládalo se, že arylové skupiny v meziprojektu **145** budou zavedeny reakcí anisylmagnesiumbromidu s ketonem **146** a následnou Friedel-Craftsovou alkylací s fenolem, jehož hydroxylová skupina bude ochráněna vhodnou chránicí skupinou. Keton **146** by měl být připravený oxidací produktu cyklotrimerizace **147**. Klíčovým krokem syntézy selaginpulvilinů je, jako v našem předchozím případě, katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace triynu **148** s propargylalkoholem na fluorenol **147**.

Diyn **150**, jehož příprava vychází z alkynylbenzaldehydu **151**, by měl Cadiot-Chodkiewiczovým couplingem s příslušným alkynylbromidem **159** poskytnout triyn **149**, který je po odchránění TMS skupiny vhodný pro cyklotrimerizační reakci. Alkynylbenzaldehyd **151** by měl být připraven Sonogashirovým couplingem z brombenzaldehydu **152**, který má hydroxylovou skupinu ochráněnou vhodnou chránicí skupinou (TBS, Piv) pro zabránění nežádoucích vedlejších reakcí během dalších kroků. Ten by se připravil z komerčně dostupného 2-brom-5-hydroxybenzaldehydu (**153**).

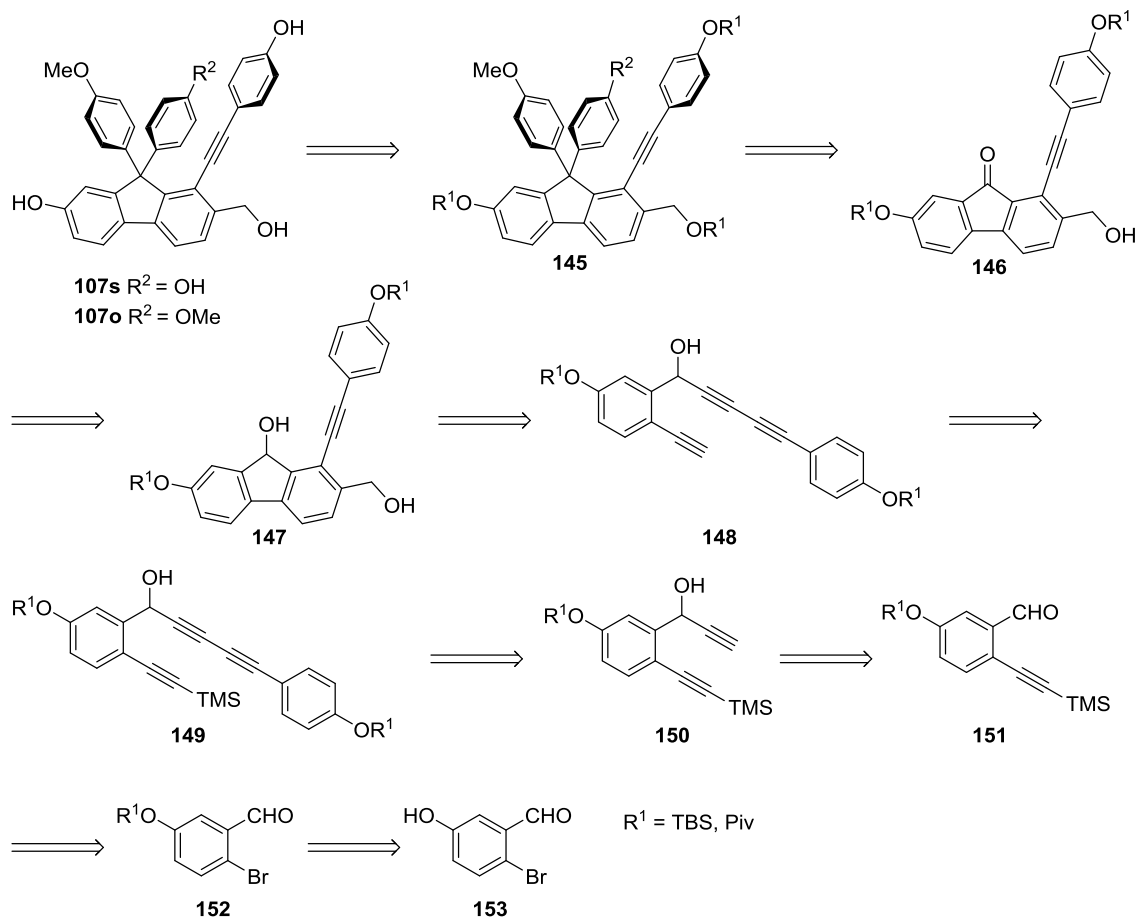
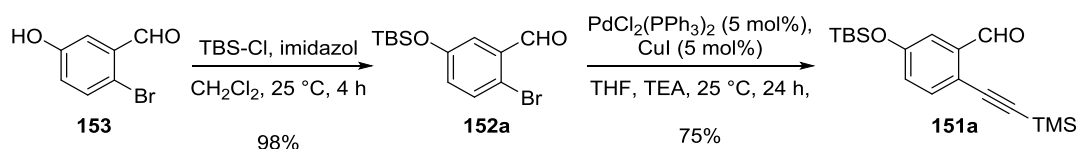


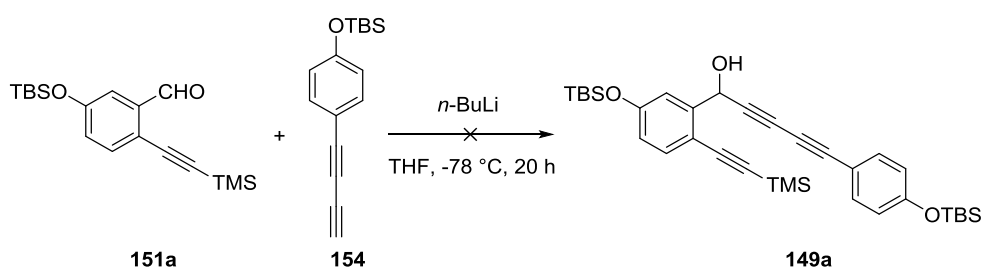
Schéma 36. Návrh retrosyntézy selaginpulvinů S a O.

### 5.1.2. Syntéza triynu 148a

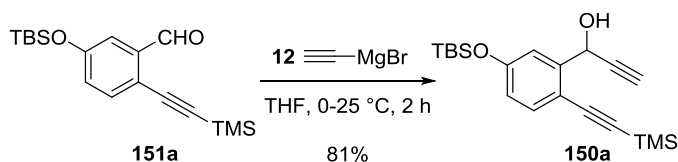
Příprava triynu **148a** pro katalytickou [2+2+2]cyklotrimerizaci vycházela z komerčně dostupného 2-brom-5-hydroxybenzaldehydu (**153**), jehož hydroxylová skupina byla ochráněna za vzniku bromaldehydu **152a**. Pro ochránění hydroxylové skupiny v prvním kroku syntézy byla zvolena *tert*-butyldimethylsilylová chránicí skupina. Tato chránicí skupina byla vybrána především kvůli snadnému odstranění, které by mělo být posledním krokem syntézy obou selaginpulvinů. Následně byl proveden Sonogashirův cross-coupling brombenzaldehydu **152a** s trimethylsilylethyнем katalyzovaný komplexem palladia, který poskytl alkynylbenzaldehyd **151a** (schéma 37).

Schéma 37. Příprava alkynylbenzaldehydu **151a**.

Pro syntézu triynu **149a** měl být benzaldehyd **151a** podroben alkynylaci s diyne **154**. Diyn **154** byl připraven podle postupu popsáno v naší laboratoři.<sup>60</sup> Reakcí s *n*-butyllithiem (-78 °C) byl z diynu **154** připraven acetylid, avšak jeho reakce s **151a** kýžený triyn **149a** neposkytla (Schéma 388). Na základě provedené NMR analýzy byla po ukončení reakce zjištěna pouze přítomnost výchozího benzaldehydu **151a** bez chránící TBS skupiny.

Schéma 38. Syntéza triynu **149a**.

Pro přípravu triynu **149a** byly proto navrženy jiné kroky. Předpokládalo se, že v prvním kroku bude provedena příprava diynu **150a** následovaná Cadiot-Chodkiewiczovým couplingem s příslušným alkynylbromidem **159a**. Alkynylace benzaldehydu **151a** byla provedena ethynylmagnesium bromidem (**155**). Reakce poskytla diyn **150a** v 81% výtěžku (schéma 39).

Schéma 39. Syntéza diynu **150a**.

Paralelně k syntéze diynu **150a** byl ve dvou krocích připraven (4-(bromethynyl)fenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**159a**). V prvním kroku proběhl Sonogashirův cross-coupling ochráněného 4-jodfenolu **156a** s trimethylsilyethynem (**157**) katalyzovaný komplexem palladia (schéma 40) za vzniku *tert*-butyldimethyl(4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenoxy)silanu (**158a**). Následně byla provedena bromace C–Si vazby na alkynylbromid **159a** pomocí NBS a katalytického množství AgNO<sub>3</sub>. Pro úspěšné provedení bylo nutné použít rekrystalizovaný NBS a reakce se prováděla za nepřítomnosti světla, aby se zabránilo redukci stříbra z AgNO<sub>3</sub>. Alkynylbromid **159a** byl získán v 50% výtěžku.

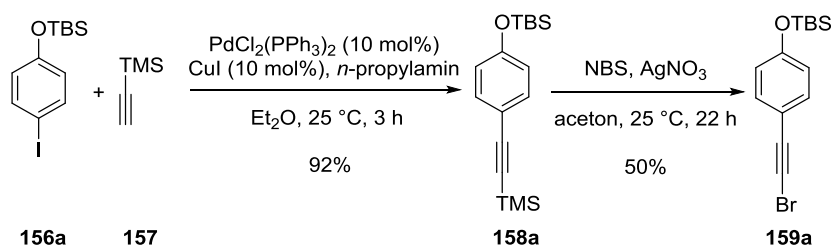


Schéma 40. Dvoukroková syntéza bromovaného alkynu **159a**.

V další fázi byl triyn **148a** byl připraven dvoukrokovou reakcí diynu **150a** s alkynylbromidem **159a** (schéma 41). V prvním kroku byl proveden Cadiot-Chodkiewiczův coupling příslušných komponent za katalýzy komplexem palladia ve výtěžku 48%.

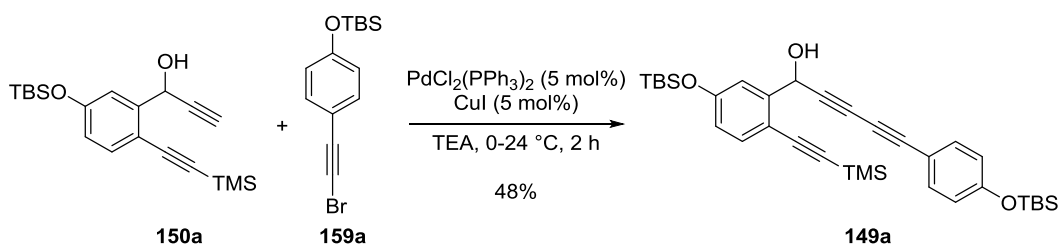
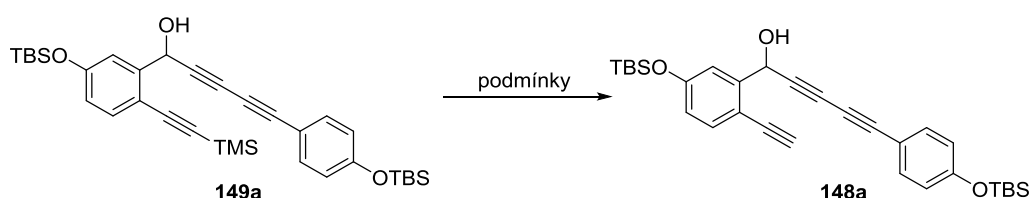


Schéma 41. Cadiot-Chodkiewicz coupling diynu s alkynylbromidem.

Posledním krokem přípravy substrátu **148a** pro [2+2+2]cyklotrimerizaci mělo být odštěpení trimethylsilylové skupiny z triynu **149a**, pro které bylo vyzkoušeno několik různých podmínek (Tabulka 1). Použitím K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v methanolu (reakce 1 a 2) došlo ve všech případech k rozložení substrátu a vzniku neznámé, nerozpustné pevné látky. Dusičnan stříbrný ve vodném prostředí (reakce 3) odstranil včetně

trimethylsilylové také obě *tert*-butylsilylové chránicí skupiny. Výsledek NMR analýzy reakční směsi však ukázal, že ačkoli není již přítomný signál trimethylsilylové skupiny, není přítomný ani signál atomu vodíku na trojně vazbě. Vzniklou látku nebylo možné na základě získaných dat charakterizovat. Stejný výsledek měla reakce při použití AgNO<sub>3</sub> v destilovaném acetonu (reakce 4), resp. směsi rozpouštědel (reakce 5). Veškeré přítomné chránicí skupiny na bázi křemíku byly odštěpeny také hydroxidem draselným (reakce 6). Signál vodíků trimethylsilylové skupiny nebyl na <sup>1</sup>H NMR reakční směsi pozorován, vzniklou neznámou látku však nebylo možno izolovat kvůli nestabilitě reakční směsi na silikagelu.

Tabulka 1. Pokusy o odstranění TMS chránicí skupiny z **149a**.



Reakce	Podmínky	Rozpouštědlo	T (°C)	t (h)	Výtěžek (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	0	3	0
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	0 → 25	1	0
3	AgNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O, aceton (1/1)	25	48	0
4	AgNO <sub>3</sub>	aceton	25	24	0
5	AgNO <sub>3</sub> , KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O/EtOH/lutidin (1/1/1/0.1)	25	24	0
6	KOH	MeOH	25	0.5	0

Při pokusech o odstranění trimethylsilylové skupiny z triynu **149a**, byly ve většině případů odstraněny také *tert*-butylsilylové chránicí skupiny. Z tohoto důvodu byly chránicí skupiny na substituovaných fenolech nahrazeny takovými, které nejsou na bázi křemíku. Pro tyto účely byla použita pivalátová chránicí skupina, který nepodléhá působení štěpení v přítomnosti fluoridů jako silylové skupiny a je stabilní v mírně kyselém prostředí, které je nezbytné pro provedení některých z následujících kroků syntézy selaginpulvilinů. Příprava triynu **149b** nesoucí pivalátovou chránicí skupinu byla analogická jako při použití původní silylové chránicí skupiny.

Hydroxylová skupina 2-brom-5-hydroxybenzaldehydu (**153**) byla v prvním kroku ochráněna reakcí s pivaloylchloridem. Aldehyd **152b** byl následným Sonogashirovým couplingem s trimethylsilylethyneem převeden na příslušný alkynylbenzaldehyd **151b** v 95% výtěžku (schéma 42).

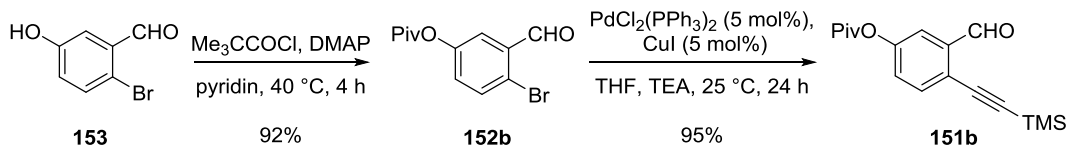


Schéma 42. Dvoukroková syntéza alkynylbenzaldehydu **151b**.

Reakce připraveného alkynylbenzaldehydu **151b** s ethynylmagnesiumbromidem (**155**) poskytla diyn **150b** ve výtěžku 67 %. Následným Cadiot-Chodkiewiczovým couplingem **150b** s alkynylbromidem **159b** katalyzovaným komplexem palladia byl získán triyn **149b** v 34% výtěžku (schéma 43).

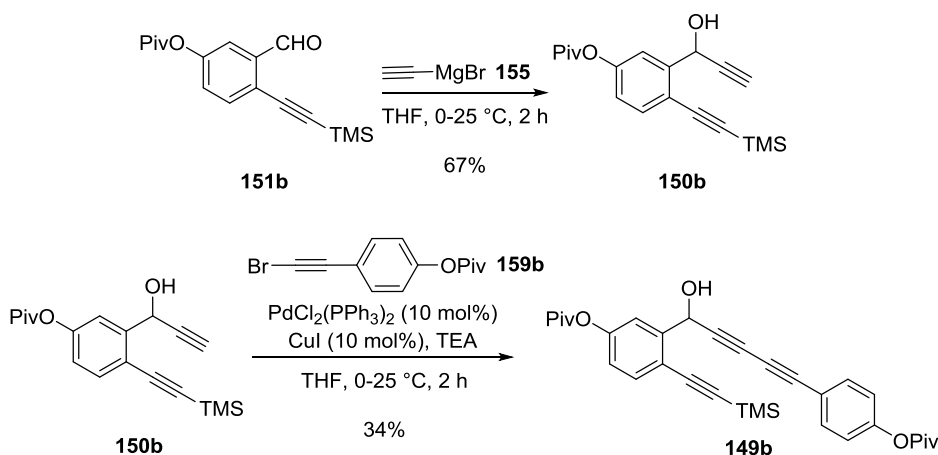


Schéma 43. Převedení alkynylaldehydu **151b** na triyn **149b**.

Alkynylbromid **159b** byl připraven ve 3 krocích z komerčně dostupného 4-jodfenolu (**160**) (schéma 44). V prvním kroku bylo provedeno ochránění hydroxylové skupiny 4-jodfenolu (**160**) reakcí s pivaloylchloridem za vzniku **156b** s téměř kvantitavním výtěžkem (96%). Sonogashirův cross-coupling **156b** s trimethylsilylethyneem (**157**) poskytl alkyn **158b** v 98% výtěžku. Následně byla provedena bromace C–Si vazby na alkynylbromid **159b** pomocí NBS a katalytického množství  $\text{AgNO}_3$ . Pro úspěšné provedení bylo nutné použít rekrystalizovaný NBS a

reakce se prováděla za nepřítomnosti světla, aby se zabránilo redukci stříbra z  $\text{AgNO}_3$ , stejně jako při přípravě **159a**. Alkynylbromid **159b** byl získán v 45% výtěžku.

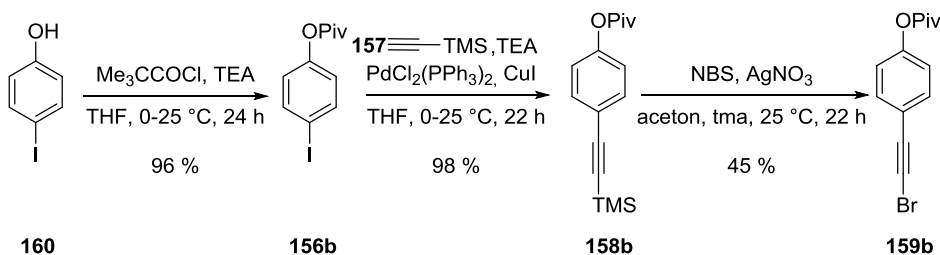
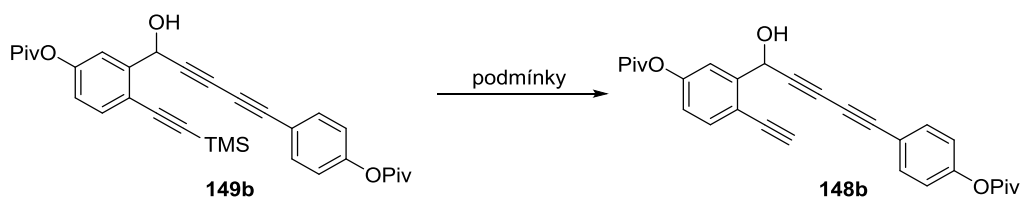


Schéma 44. Příprava alkynylbromidu **159b** ve třech krocích.

V dalším kroku syntézy měla být z triynu **149b** odštěpena trimethylsilylová skupina za vyzkoušení analogických metod jako v případě triynu **149a** (tabulka 2). Užitím  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (reakce 1) vznikla neznámá nerozpustná pevná látka, stejně jako při reakci s **149a**. Také reakce s TBAF v THF (reakce 2) nevedla ke vzniku požadovaného triynu **148b**. Nadbytkem fluoridu draselného v methanolu (reakce 3) byla trimethylsilylová skupina z **149b** odštěpena. NMR analýza reakční směsi však ukázala nejen na nepřítomnost signálu atomu vodíku na terminální trojně vazbě ale také signálu vodíku benzylového alkoholu.

Tabulka 2. Pokusy o odstranění TMS chránicí skupiny z **149b**.



Reakce	Podmínky	Rozpouštědlo	T (°C)	t (h)	Výtěžek (%)
1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	MeOH	0 → 25	1	0
2	TBAF	THF	0 → 25	0.5	0
3	KF	MeOH	50	0.5	0

Nepřítomnost signálu benzylového alkoholu v  $^1\text{H}$  NMR reakčních směsích po pokusech odstranit trimethylsilylové skupiny z **149a** i **149b** (tabulka 1 a 2) ukazuje na nežádoucí reaktivitu alkoholu během reakce. K zabránění interakcí benzylového alkoholu byl diyn **150b** ochráněn snadno odštěpitelnou methoxymethylovou (MOM) chránicí skupinou za vzniku **150c** ve výtěžku 94%.

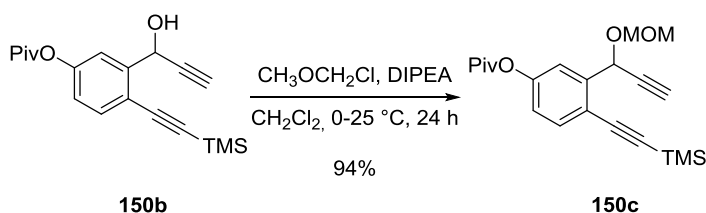
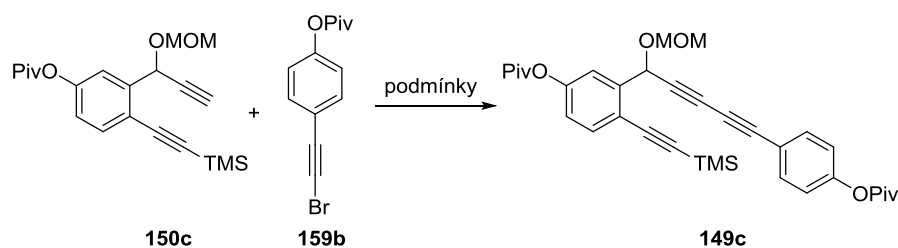


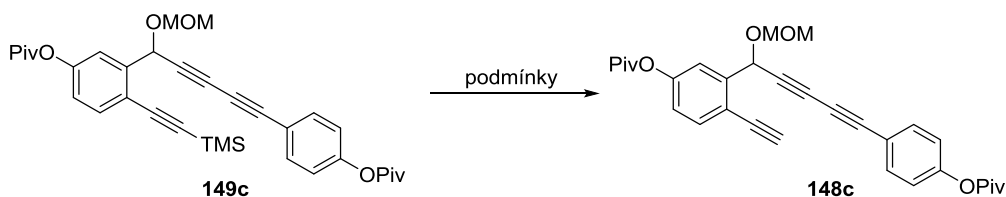
Schéma 45. Syntéza ochráněného diynu **150c**.

Následně byly zkoumány podmínky Cadiot-Chodkiewiczova couplingu připraveného diynu **150c** s alkynylbromidem **159b** (tabulka 3). Nejvyšší výtěžek 67% požadovaného triynu **149c** byl pozorován při použití  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$  a  $\text{CuI}$  (5 mol%) v triethylaminu jako rozpouštědla (reakce 1). Užití pouze  $\text{CuI}$  jako katalytického systému vedlo ke snížení výtěžku reakce (reakce 2). Změna báze za pyrrolidin v přítomnosti obou katalyzátorů (reakce 3) kýžený produkt **149c** neposkytla. V přítomnosti rozpouštědel jako DCE (reakce 4) či ethanol (reakce 5) nebyly pozorovány výtěžky vyšší než v případě užití triethylaminu namísto rozpouštědla (reakce 1).

Tabulka 3. Podmínky Cadiot-Chodkiewiczova couplingu pro syntézu triynu **149c**.

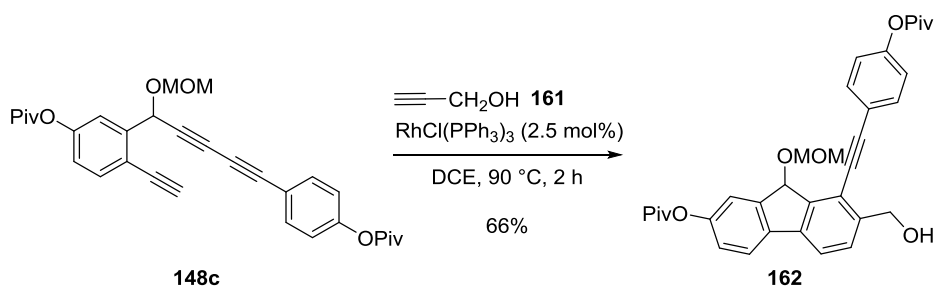
Reakce	Podmínky	Rozpouštědlo	T (°C)	t (h)	Výtěžek (%)
1	CuI (5 mol%), PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol%), TEA	-	0 → 25	2	67
2	CuI (5 mol%), TEA	-	0 → 25	2	11
3	CuI (5 mol%), PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol%), pyrolidin	-	0 → 25	2	0
4	CuI (5 mol%), PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol%), TEA	DCE	0 → 25	2	2
5	CuI (5 mol%), PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol%), TEA	EtOH	0 → 25	2	27

Pro odštěpení trimethylsilylové skupiny z triynu **149c** v dalším kroku byly vyzkoušeny podobné podmínky jako v reakcích s **149b** (tabulka 4). Použitím K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v methanolu (reakce 1) byly odstraněny všechny přítomné chránicí skupiny. Reakcí s TBAF v THF při 0 °C (reakce 2) nedošlo ke vzniku požadovaného produktu **148c**, stejně jako v případě **149b**. Po zchlazení reakce s TBAF v THF na -78 °C byl kýžený triyn **148c** pozorován, ale pouze ve výtěžku 12% (reakce 3). Zahřívání s nadbytkem fluoridu draselného v methanolu (reakce 4) poskytlo selektivní odštěpení trimethylsilylové skupiny za vzniku **148c** ve výtěžku 61%. K zabránění transesterifikačních reakcí na pivalátových chránicích skupinách, ke kterým, na základě NMR analýzy reakční směsi, pravděpodobně docházelo při reakci s KF v methanolu (reakce 4), byl jako rozpouštědlo použit izopropanol, který je méně nukleofilní (reakce 5). Reakce však poskytla nižší výtěžky triynu **148c** než při reakci v methanolu.

Tabulka 4. Odštěpení TMS-skupiny z triynu **148c**.

Reakce	Podmínky	Rozpouštědlo	T (°C)	t (h)	Výtěžek (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	0 → 25	1	0
2	TBAF	THF	0 → 25	0.5	0
3	TBAF	THF	-78	1	12
4	KF	MeOH	50	0.5	61
5	KF	<i>i</i> -PrOH	50	0.5	30

Následujícím krokem syntézy selaginpulvinů O a S byla katalytická [2+2+2]cyklotrimerizace připraveného triynu **148c** s vhodným terminálním alkynem. Pro reakci byly zvoleny stejné podmínky jako při syntéze selaginpulvinu C v publikaci z roku 2021<sup>60</sup> a jako alkyn byl vybrán propargylalkohol (**161**). Reakce **148c** s propargylalkoholem (**161**) katalyzovaná RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (2.5 mol%) poskytla fluorenol **162** v 66% výtěžku (schéma 46).

Schéma 46. [2+2+2]Cyklotrimerizace triynu **148c** s propargylalkoholem **161**.

Jelikož v následujícím kroku syntézy má dojít k ochraně primárního alkoholu na fluorenu **162**, byla [2+2+2]cyklotrimerizace **148c** provedena také s již ochráněným propargylalkoholem **163** (schéma 47). Pro tyto účely byla použita pivalátová chránicí skupina. Cyklotrimerizací katalyzovanou Wilkinsonovým katalyzátorem (5 mol%) vznikla směs regioizomerů **164a** a **164b**, formálně *ortho* (**164a**) a *meta* (**164b**), vzhledem k alkynylóvému substituentu, v poměru 3.2:1 a v celkovém výtěžku 72%.

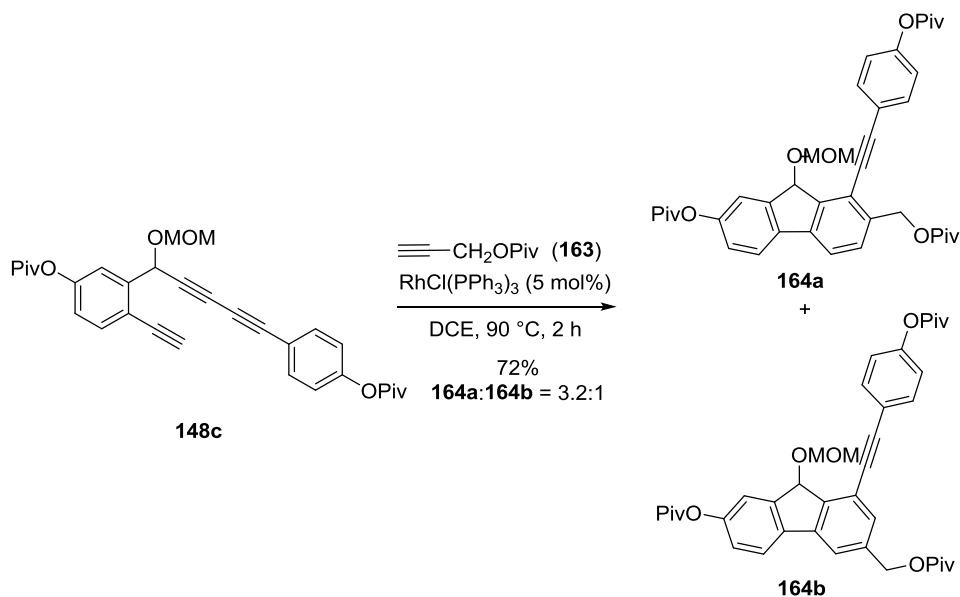


Schéma 47. [2+2+2]Cyklotrimerizace **148c** s ochráněným propargylalkoholem **163**.

Vzniklé regioizomery **164a** a **164b** nebylo možné oddělit kolonovou chromatografií. Pro syntézu selaginpulvinů O a S (**107o** a **107s**) je však nutné získat pouze *ortho* regioizomer, a tak bylo ochránění primárního alkoholu na fluorenu **162** provedeno v samostatném kroku (schéma 48). Pivalátová chránicí skupina byla zavedena za přítomnosti triethylaminu a katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu ve výtěžku 98%.

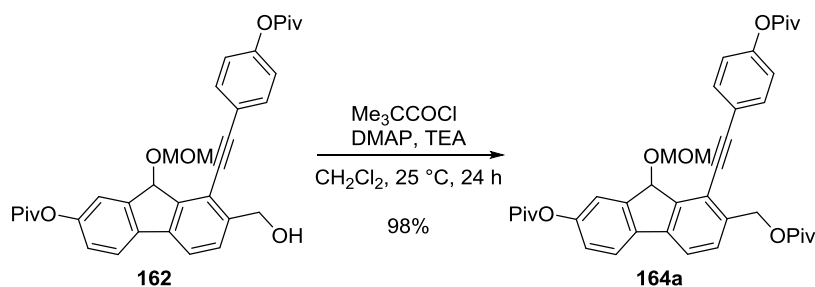


Schéma 48. Ochránění primárního alkoholu na fluorenu **162**.

V dalším kroku byla užitím *p*-toluensulfonové kyseliny z **164a** odstraněna methoxymethylová (MOM) chránicí skupina za vzniku fluorenu **165** v 95% výtěžku. Následná oxidace **165** pomocí PCC v přítomnosti Celitu® poskytla fluorenol **166** (schéma 49).

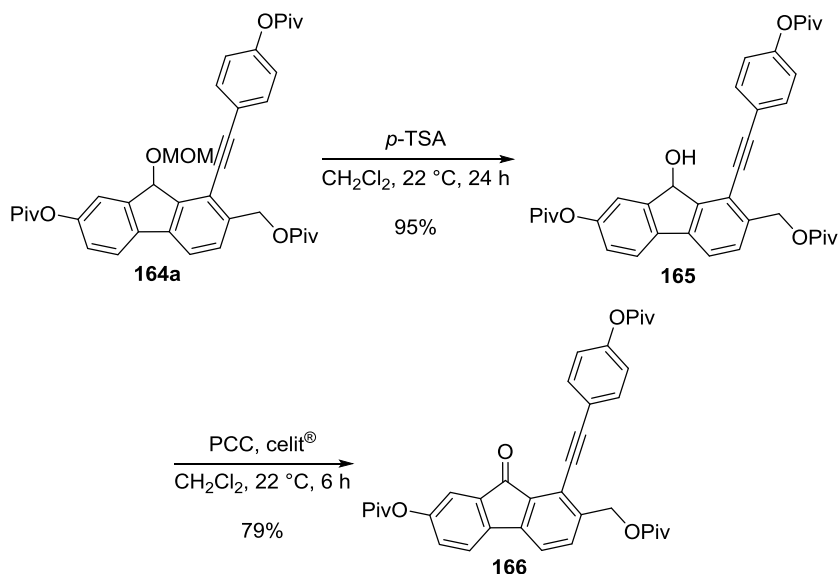


Schéma 49. Příprava fluorenonu **166** ve dvou krocích.

Na připravený fluorenon **166** měla být v následujících reakcích zavedena dvě aromatická jádra. Pro zavedení anisolu byla zvolena Grignardova reakce s anisylmagnesiumbromidem při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  (schéma 50). Kýžený terciární alkohol **167** však nebyl pozorován a byla izolovaná pouze nezreagovaná výchozí látka **166**.

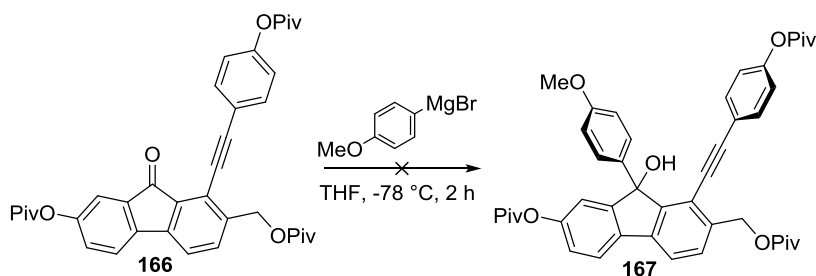


Schéma 50. Grignardova reakce anisylmagnesiumbromidu s fluorenonem **166**.

Alternativou pro připojení prvního z aromatických jader na fluorenon **166** byla reakce s 4-bromanisolem v přítomnosti nadbytku *n*-BuLi za nízké teploty (schéma 51). Ani při této reakci však nedošlo ke vzniku požadovaného produktu **167**.

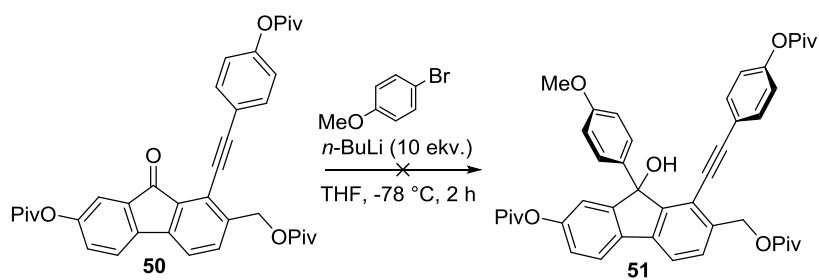


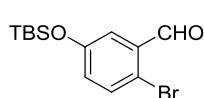
Schéma 51. Reakce fluorenonu **166** s 4-bromanisolem.

Zavedení obou aromatických jader na fluorenon **166** a dokončení totální syntézy selaginpulvinů O (**107o**) a S (**107s**) vyžadující větší množství výchozí látky nebylo z časových důvodů provedeno.

## 6. Experimentální část

### 6.1. Obecné postupy a chemikálie

Veškeré komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny z běžně dostupných zdrojů – Sigma Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Strem Chemicals a PENTA, a byly použity bez dalšího přečištění. Reakce náchylné na přítomnost kyslíku a vlhkost byly prováděny pod inertní, argonovou atmosférou. Rozpouštědla použitá v uvedených reakcích byla před užitím destilována a vysušena. Průběh reakcí byl sledován pomocí TLC za užití desek Merck TLC silikagel 60 F<sub>254</sub>, k vizualizaci výsledků byla použita UV lampa (254 nm). NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance III (400 MHz a 600 MHz pro <sup>1</sup>H NMR resp. 101 MHz a 151 MHz pro <sup>13</sup>C NMR) či na spektrometru Varian NMR system 300 MHz, při 25°C. Veškeré chemické posuny  $\delta$  jsou uváděny v ppm. Naměřená spektra jsou referencována na reziduální signál použitého deuterovaného rozpouštědla CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H  $\delta$  7.26, <sup>13</sup>C  $\delta$  77.16) a zpracována v programu MestReNova. Hmotnostní spektrometrie byla prováděna na přístroji VG-Analytical ZAB SEQ. Infračervená spektra byla měřena v KBr spektrometrem Hermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR. Odpařování rozpouštědel za sníženého tlaku bylo prováděno na rotační vakuové odparce.

**2-brom-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyd (152a)**

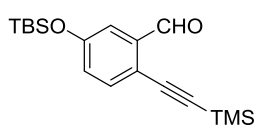
V evakuované baňce byl v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 ml) rozpuštěn 2-brom-5-hydroxybenzaldehyd (**153**) (0.497 mmol, 100 mg). Za chlazení reakční směsi na 0 °C (ledová lázeň) byl přidán *tert*-butylchlorodimethylsilan (0.605 mmol, 91.1 mg) a imidazol (1.22 mmol, 82.9 mg). Reakční směs byla míchána 30 minut při 0 °C, poté 24 hodin za teploty 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (40/1 hexan/EtOAc). Vzniklá bílá sraženina byla odfiltrována a zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (40/1 až 20/1 hexan/EtOAc) poskytla 154 mg (98 %) nažloutlého oleje.

$R_f$  (40/1 hexan/EtOAc) = 0.33.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.30 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.6, 3.1$  Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.7, 155.6, 134.6, 134.2, 127.7, 120.4, 118.4, 25.6, 18.2, -4.5.

Naměřená data souhlasí s daty uvedenými v literatuře.<sup>62</sup>

**5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyd (151a)**

Do evakuované baňky obsahující  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.024 mmol, 16.7 mg) a CuI (0.024 mmol, 4.53 mg) byl přidán aldehyd **152a** (0.476 mmol, 150 mg) rozpuštěný v THF (1.5 ml) a triethylamin (1.43 mmol, 0.2 ml). Po ochlazení reakční směsi na 0 °C (ledová lázeň) byl pomalu přidán trimethylsilylethyn (0.719 mmol, 0.1 ml), poté byla reakční směs míchána 24 hodin při 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (40/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla přefiltrována přes vrstvu Celitu® a zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (40/1 hexan/EtOAc) poskytla 119 mg (75 %) sytě žlutého oleje.

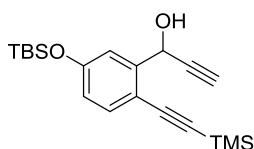
$R_f$  (40/1 hexan/EtOAc) = 0.79.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.28 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.7, 156.4, 137.7, 135.0, 126.1, 119.8, 117.4, 100.6, 100.2, 25.6, 18.2, -0.1, -4.4.

Naměřená data souhlasí s daty uvedenými v literatuře.<sup>63</sup>

**1-(5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl)prop-2-yn-1-ol  
(150a)**



V evakuované baňce byl v THF (10 ml) rozpuštěn 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyd (**151a**) (0.301 mmol, 100 mg). Při chlazení reakční směsi na 0 °C byl pomalu přidán ethynylmagnesiumbromid (**155**) (0.331 mmol, 1.5 ml 0.5 M roztoku v THF). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (40/1 hexan/EtOAc). Reakce byla ukončena přidáním destilované vody (10 ml) a následnou extrakcí s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO<sub>4</sub>, přefiltrovány a zahuštěny za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (40/1 až 20/1 hexan/EtOAc) poskytla 87 mg (81 %) tmavě žlutého oleje.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.33

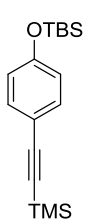
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J$  = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 2.66 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.28 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6, 144.0, 134.2, 121.0, 118.0, 113.8, 103.2, 99.2, 82.5, 74.6, 63.1, 25.6, 18.2, -0.1, -4.4.

IR (KBr): 3311, 2956, 2858, 2154, 1489, 1252, 843 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (M+Na) 381.1677, naměřeno 381.1674.

***tert*-butyldimethyl(4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenoxy)silan (158a)**



V evakuované baňce byl v Et<sub>2</sub>O (22 ml) rozpuštěn *tert*-butyl(4-jodfenoxy)dimethylsilan (**156a**) (4.49 mmol, 1.5 g) připravený v naší laboratoři a PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.449 mmol, 315 mg). Po 5 minutách míchání bylo přidáno CuI (0.449 mmol, 85.5 mg), trimethylsilylethyn (**157**) (6.73 mmol, 0.95 ml) a *n*-propylamin (18.9 mmol, 1.55 ml) a reakční směs byla míchána po 3 hodiny při 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (hexan). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (40/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 1.26 g (92 %) žlutého oleje.

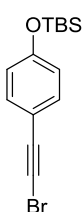
$R_f$  (hexan) = 0.24

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 133.5, 120.1, 116.0, 105.2, 92.6, 25.7, 18.2, 0.1, -4.4.

Naměřená data souhlasí s daty uvedenými v literatuře.<sup>64</sup>

#### (4-(bromethynyl)fenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**159a**)



V evakuované baňce byl v acetonu (25 ml) rozpuštěn *tert*-butyldimethyl(4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenoxy)silan (**158a**) (1.64 mmol, 0.5 g), rekrystalizovaný *N*-bromsukcinimid (2.13 mmol, 380 mg) a  $\text{AgNO}_3$  (0.492 mmol, 83.7 mg). Reakční směs byla míchána za tmy po 22 hodin při 25 °C.

Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (hexan). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (hexan) poskytla 257 mg (50 %) světle žlutého oleje.

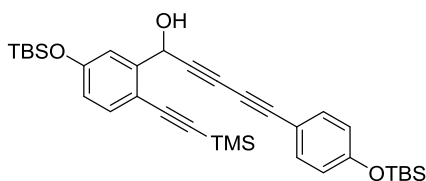
$R_f$  (40/1 hexan/EtOAc) = 0.46

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.3, 133.4, 120.2, 115.4, 80.0, 48.0, 25.6, 18.2, -4.4.

Naměřená data souhlasí s daty uvedenými v literatuře.<sup>65</sup>

#### 1-(5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl)-5-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)fenyl)penta-2,4-diyne-1-ol (**149a**)



Pod inertní atmosférou byl k diynu **150a** (0.39 mmol, 138 mg) rozpuštěném v triethylaminu (3.5 ml) přidán  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.032 mmol, 22.5 mg) a  $\text{CuI}$  (0.016 mmol, 3.1 mg). Po ochlazení reakční směsi na 0 °C (ledová lázeň) byl přidán (4-(bromethynyl)fenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**159a**) (0.32 mmol, 100 mg). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při 0 °C, poté byla vyjmuta z ledové lázně a míchána ještě 1 hodinu za laboratorní teploty. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (40/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (40/ až 20/1 hexan/EtOAc) poskytla 90 mg (48 %) sytě žlutého oleje.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.30.

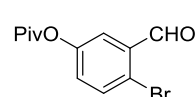
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.82 – 6.73 ( $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.83 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 1.00 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 9H), 0.30 (s, 9H), 0.23 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 161.0, 132.4, 131.5, 118.1, 117.4, 59.8.

IR (KBr): 2956, 2858, 2152, 1506, 1261, 908, 841  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_3$  (M+H) 589.2984, naměřeno 589.2994.

#### 4-brom-3-formylfenyl-pivalát (152b)

 Do evakuované baňky byl k 2-brom-5-hydroxybenzaldehydu (**153**) (0.015 mol, 3.00 g) rozpuštěnému v pyridinu (20 ml) přidán  $\text{Me}_3\text{CCOCl}$  (0.015 mol, 1.85 ml) a 4-dimethylaminopyridin (0.015 mol, 1.83 g). Reakční směs byla míchána při 40 °C (olejová lázeň) po 6 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (30/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 až 10/1 hexan/EtOAc) poskytla 3.92 g (92 %) bezbarvého oleje.

$R_f$  (30/1 hexan/EtOAc) = 0.66

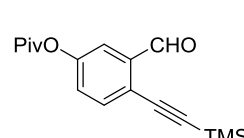
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.33 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.1, 176.5, 150.8, 134.7, 134.3, 128.9, 123.1, 122.7, 39.2, 27.0.

IR (KBr): 3074, 2976, 1751, 1469, 1259, 1111, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrO}_3$  (M+H) 299.0277, naměřeno 299.0278.

#### 3-formyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (151b)

 V evakuované baňce byl v THF (15 ml) rozpuštěn benzaldehyd **152b** (11.4 mmol, 3.24 g),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.570 mmol, 386 mg) a  $\text{CuI}$  (0.570 mmol, 105 mg). K reakční směsi byl přidán triethylamin (34.2 mmol, 4.7 ml) a za chlazení v ledové lázni také trimethylsilylethyn **157** (13.7 mmol, 1.9 ml). Následně byla reakční směs míchána při 25 °C po 24 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (40/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (40/1 až 30/1 hexan/EtOAc) poskytla 3.17 g (95 %) sytě žluté olejovité kapaliny.

$R_f$  (40/1 hexan/EtOAc) = 0.53

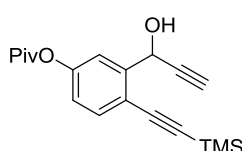
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.53 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.30 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.0, 176.5, 151.3, 137.4, 134.7, 127.3, 124.0, 119.8, 102.4, 99.4, 39.2, 27.0, -0.2.

IR (KBr): 2974, 2156, 1757, 1479, 1255, 1113, 862  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 325.1230, naměřeno 325.1231.

### 3-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (150b)



Pod inertní atmosférou byl v THF (25 ml) rozpuštěn aldehyd **151b** (10.5 mmol, 3.17 g). K reakční směsi byl následně za chlazení v ledové lázni pomalu přidán ethynylmagnesiumbromid (**155**) (10.5 mmol, 20 ml 0.5 M roztoku v THF). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (30/1 hexan/EtOAc). Reakce byla ukončena přidáním destilované vody (10 ml) a byla následně extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  ml). Spojené organické frakce byly vysušeny  $\text{MgSO}_4$ , přefiltrovány a zahuštěny za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (30/1 až 10/1 hexan/EtOAc) poskytla 2.20 g (67%) sytě žlutého oleje.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.45

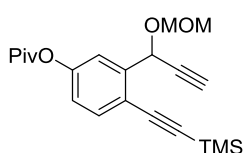
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.6, 151.5, 143.9, 133.8, 121.6, 119.8, 118.5, 101.4, 100.9, 82.3, 74.8, 62.7, 39.2, 27.1, -0.2.

IR (KBr): 3296, 2970, 2156, 1755, 1479, 1117, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 351.1387, naměřeno 351.1388.

### 3-(1-(methoxymethoxy)prop-2-yn-1-yl)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (150c)



Za inertní atmosféry byl v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) rozpuštěn diyn **150b** (3.34 mmol, 1.10 g). Reakční směs byla ponořena do ledové lázně a byl přidán *N,N*-diizopropylethylamin (5.01 mmol, 0.90 ml;). Za stálého chlazení byl po kapkách přidán chlormethyl methyl ether (8.35 mmol, 0.65 ml;). Směs byla míchána vyjmuta z ledové lázně při 25 °C po 24 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (30/1 hexan/EtOAc). Reakce byla ukončena přidáním 2M HCl (5 ml) a promytím vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) a byla následně extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  ml). Spojené organické fáze byly vysušeny  $\text{MgSO}_4$ , přefiltrovány a zahuštěny za

sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (30/1 až 20/1 hexan/EtOAc) poskytla 1.17 g (94 %) nažloutlé olejovité kapaliny.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.68.

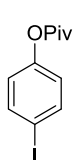
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.60 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.5, 151.5, 141.9, 133.5, 121.8, 120.5, 119.3, 101.4, 99.8, 94.5, 81.0, 75.1, 64.9, 56.0, 39.2, 27.1, -0.1.

IR (KBr): 3284, 2960, 2156, 1755, 1261, 1115, 862  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$  (M+Na) 395.1649, naměřeno 395.1651.

#### 4-jodfenyl-pivalát (156b)



V evakuované baňce byl v THF (20 ml) rozpuštěn 4-jodofenol (**160**) (18.2 mmol, 4.00 g). Po přidání triethylaminu (25.5 mmol, 3.45 ml) byla reakční směs ponořena do ledové lázně a míchána po 5 minut při 0 °C. Následně byl, za stálého chlazení, po kapkách přidán pivaloylchlorid (18.2 mmol, 2.2 ml) tak, aby nevznikla sraženina při reakci s nadbytkem báze. Reakční směs byla míchána po 24 hodin za teploty 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 až 10/1 hexan/EtOAc) poskytla 5.26 g (96 %) bílé krystalické látky.

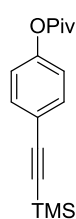
$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.66

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.65 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.7, 151.0, 138.4, 123.8, 89.6, 39.1, 27.1.

Naměřená data souhlasí s daty uvedenými v literatuře.<sup>66</sup>

#### 4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (**158b**)



4-Jodfenyl-pivalát (**156b**) (8.71 mmol, 2.65 g) byl společně s  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.435 mmol, 309 mg) a  $\text{CuI}$  (0.435 mmol, 83 mg) pod inertní atmosférou rozpuštěn v THF (20 ml). Po přidání triethylaminu (26.1 mmol, 3.62 ml) byla reakční směs zchlazena na 0 °C (ledová lázeň) a pomalu byl přidán trimethylsilylethyn **157** (10.5 mmol, 1.50 ml). Po vyjmutí z lázně byla směs míchána za teploty 25 °C po 22 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 2.34 g (98%) sytě žluté olejovité kapaliny.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.69

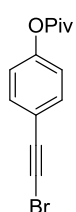
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.27 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.7, 151.1, 133.1, 121.5, 120.6, 104.3, 94.1, 39.1, 27.1, -0.03.

IR (KBr): 2970, 2160, 1757, 1502, 1198, 1109, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 297.1281, naměřeno 297.1286.

#### 4-(bromethynyl)fenyl-pivalát (**159b**)



V evakuované baňce byl v acetonu (20 ml) rozpuštěn 4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (**158b**) (8.38 mmol, 2.30 g) a dusičnan stříbrný (4.19 mmol, 715 mg). Po malých dávkách byl postupně přidán čerstvě rekrystalizovaný *N*-bromsukcinimid (10.9 mmol, 1.95 g). Reakční směs byla míchána 22 hodin při 25 °C za tmy, pro zabránění redukce stříbra. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 1.06 g (45%) žluté olejovité látky.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.40

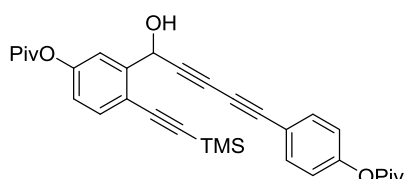
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.7, 151.3, 133.1, 121.7, 120.1, 79.4, 49.8, 39.1, 27.1.

IR (KBr): 2976, 2198, 1755, 1502, 1203, 1111, 897  $\text{cm}^{-1}$ .

LRMS (GC-MS)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$  281.15, naměřeno 281.0.

**3-(1-hydroxy-5-(4-(pivaloyloxy)fenyl)penta-2,4-diyn-1-yl)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (149b)**



V triethylaminu (5 ml) byl pod inertní atmosférou rozpuštěn alkynylbromid **159b** (0.128 mmol, 36 mg) společně s  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.013 mmol, 9.0 mg) a  $\text{CuI}$  (0.013 mmol, 2.5 mg). Po ponoření reakční směsi do ledové lázně byl přidán diyn **150b** (0.166 mmol, 56 mg). Reakční směs byla hodinu míchána při 0 °C, poté další hodinu mimo ledovou lázeň za laboratorní teploty. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 24 mg (34 %) nažloutlé olejovité kapaliny.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.71

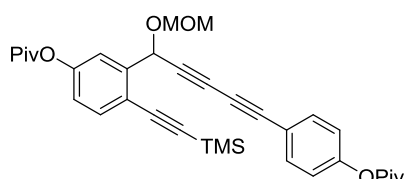
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53- 7.50 (ad,  $J$  = 8.8 Hz, 3H), 7.33 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.37 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 18H), 0.31 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.8, 151.5, 143.5, 133.9, 133.8, 121.9, 121.7, 119.8, 118.8, 118.4, 101.4, 80.7, 78.7, 73.4, 71.0, 63.6, 52.3, 39.2, 29.7, 27.1, -0.2.

IR (KBr): 3494, 2974, 2156, 1755, 1479, 1115, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 551.2230, naměřeno 551.2233.

**3-(1-(methoxymethoxy)-5-(4-(pivaloyloxy)fenyl)penta-2,4-diyn-1-yl)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl-pivalát (6c)**



Pod inertní atmosférou byl v triethylaminu (15 ml) rozpuštěn alkynylbromid **159b** (3.09 mmol, 870 mg) spolu s  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.309 mmol, 217 mg) a  $\text{CuI}$  (0.309 mmol, 59 mg). Za chlazení reakční směsi v ledové lázni na 0 °C byl přidán diyn **150c** (4.64 mmol, 1.73 g). Po 1 hodině byla odstraněna ledová lázeň a směs byla po další hodinu míchána za teploty 25 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 1.1 g (67 %) sytě žluté olejovité kapaliny.

$R_f$  (3/1 hexan/EtOAc) = 0.67

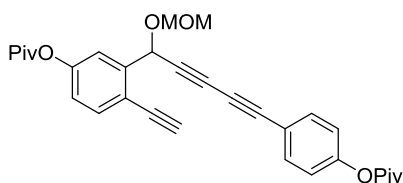
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (app.d,  $J$  = 8.8 Hz, 3H), 7.40 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.75 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 18H), 0.30 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.62, 176.48, 151.82, 151.52, 141.47, 133.80, 133.48, 121.84, 120.47, 119.19, 118.77, 101.29, 100.29, 94.60, 79.75, 78.16, 73.49, 71.24, 65.55, 56.04, 39.16, 27.10, -0.13.

IR (KBr): 2970, 2156, 1755, 1479, 1109, 1026, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 595.2486, naměřeno 595.2478

**4-ethynyl-3-(1-(methoxymethoxy)-5-(4-(pivaloyloxy)fenyl)penta-2,4-diyn-1-yl)fenyl-pivalát (148c)**



Triyn **149c** (0.332 mmol, 190 mg) byl rozpuštěn v MeOH (10 ml). Po přidání nadbytku fluoridu draselného (1.65 mmol, 96.5 mg) byla reakční směs míchána 30 minut při 50 °C (olejová lázeň). Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1

hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 až 10/1 hexan/EtOAc) poskytla 109 mg (61 %) tmavě žluté olejovité kapaliny.

$R_f$  (3/1 hexan/EtOAc) = 0.67

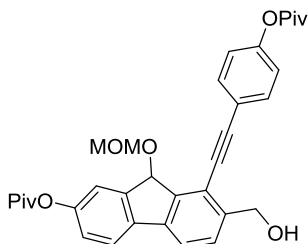
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.5, 151.8, 141.8, 133.8, 122.02, 121.9, 120.6, 118.7, 118.1, 94.5, 82.6, 80.1, 79.5, 78.3, 73.4, 71.5, 65.5, 56.1, 39.2, 27.1.

IR (KBr): 3286, 2974, 2241, 1755, 1479, 1111, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 523.2091, naměřeno 523.2096.

#### 4-((2-(hydroxymethyl)-9-(methoxymethoxy)-7-(pivaloyloxy)-9H-fluoren-1-yl)ethynyl)fenyl-pivalát (162)



V evakuované baňce byl v DCE (8 ml) rozpuštěn triyn **149c** (0.218 mmol, 109 mg) společně s  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  ( $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol, 5.2 mg). Při zahřívání směsi na 90 °C (olejová lázeň) byl přidán propargylalkohol **161** (1.08 mmol, 0.06 ml). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při 90 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (3/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 až 3/1 hexan/EtOAc) poskytla 80 mg (66 %) lehce nažloutlé olejovité kapaliny.

$R_f$  (3/1 hexan/EtOAc) = 0.41

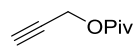
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.48 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H), 4.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.40 (d,  $J = 4.2$  Hz, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.2, 176.8, 151.4, 151.2, 144.9, 142.2, 137.2, 132.7, 128.3, 122.2, 122.0, 121.9, 120.5, 120.2, 120.1, 119.8, 97.8, 97.7, 84.5, 81.1, 63.7, 56.2, 39.2, 39.2, 27.2, 27.1.

IR (KBr): 3298, 2974, 1751, 1479, 1203, 1117, 1039  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_7$  (M+Na) 579.2353, naměřeno 579.2355

#### prop-2-yn-1-yl-pivalát (163)



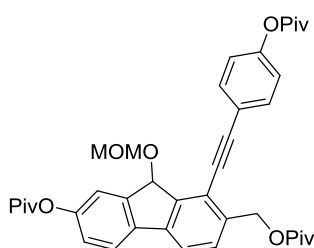
Pod inertní atmosférou byl v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) rozpuštěn propargylalkohol **161** (0.054 mol, 3.1 ml), ke kterému byl za laboratorní teploty přidán triethylamin (0.081 mol, 11 ml). Při 0 °C (ledová lázeň) byl po kapkách přidán  $\text{Me}_3\text{CCOCl}$  (0.054 mol, 6.7 ml). Reakční směs byla poté vyjmuta z ledové lázně a míchána za teploty 25 °C po 6 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (10/1 hexan/EtOAc). Vizualizace TLC byla provedena užitím  $\text{KMnO}_4$ . Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 4.06 g (56%) bezbarvé kapaliny.

$R_f$  (10/1 hexan/EtOAc) = 0.80

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.2, 77.8, 74.5, 51.7, 38.5, 26.9.  
 Naměřená data souhlasí s daty uvedenými v literatuře.<sup>67</sup>

**9-(methoxymethoxy)-7-((pivaloyloxy)methyl)-8-((4-(pivaloyloxy)fenyl)ethynyl)-9H-fluoren-2-yl-pivalát (164a)**



V evakuované baňce byl v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) rozpuštěn fluoren **162** (0.144 mmol, 80 mg) a 4-dimethylaminopyridin (0.023 mmol, 4 mg). Po přidání triethylaminu (0.720 mmol, 0.1 ml) byla reakční směs ponořena do ledové lázně a při teplotě  $0^\circ\text{C}$  byl po kapkách přidán  $\text{Me}_3\text{CCOCl}$  (0.720 mmol, 0.09 ml). Směs byla míchána za teploty  $25^\circ\text{C}$  po 24 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (20/1 hexan/EtOAc). Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (15/1 až 10/1 hexan/EtOAc) poskytla 89 mg (98%) žlutého oleje.

$R_f$  (20/1 hexan/EtOAc) = 0.7

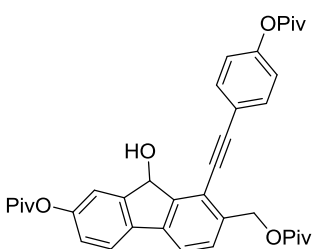
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.62-7.758 (m, 3H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.39 (q,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 5.15 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 18H), 1.24 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.3, 177.1, 176.8, 151.4, 145.6, 145.0, 140.1, 137.2, 137.1, 132.7, 129.7, 122.3, 121.9, 120.6, 120.5, 120.3, 120.1, 119.5, 97.8, 97.6, 84.5, 81.1, 64.7, 56.2, 27.2, 27.1.

IR (KBr): 3039, 2972, 1755, 1479, 1279, 1115, 1039  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_8$  (M+Na) 663.2934, naměřeno 663.2939.

**9-hydroxy-7-((pivaloyloxy)methyl)-8-((4-(pivaloyloxy)fenyl)ethynyl)-9H-fluoren-2-yl-pivalát (165)**



Za inertní atmosféry byl v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) rozpuštěn fluoren **164a** (0.149 mmol, 89 mg). Po zchlazení reakční směsi na  $0^\circ\text{C}$  (ledová lázeň) byla pomalu přidávána *p*-toluensulfonová kyselina (0.223 mmol, 42 mg). Reakční směs byla míchána 24 hodin při teplotě  $25^\circ\text{C}$ . Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (10/1 hexan/EtOAc). Reakce byla ukončena přidáním vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) a byla následně extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  ml). Spojené organické fáze

byly vysušeny MgSO<sub>4</sub>, přefiltrovány a zahuštěny za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 79 mg (95%) světle žlutého oleje.

$R_f$  (10/1 hexan/EtOAc) = 0.39

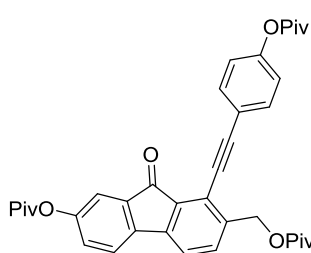
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 9.1, 7.0 Hz, 3H), 7.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.43 – 5.34 (m, 2H), 1.40 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 18H), 1.25 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.3, 177.2, 176.7, 151.6, 151.4, 147.6, 146.4, 139.8, 136.9, 136.6, 132.9, 129.6, 122.5, 121.9, 120.8, 119.8, 119.8, 119.7, 119.1, 98.3, 83.8, 74.5, 64.5, 39.2, 38.9, 27.2, 27.2, 27.1.

IR (KBr): 3500; 2974; 1751; 1479; 1279; 1203; 1117 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub> (M+Na) 619.2666, naměřeno 619.2668.

### 9-oxo-7-((pivaloyloxy)methyl)-8-((4-(pivaloyloxy)fenyl)ethynyl)-9H-fluoren-2-yl-pivalát (166)



Pod inertní atmosférou byl k fluorenu **165** (0.072 mmol, 43 mg) rozpuštěném v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) přidán PCC (0.107 mmol, 23 mg) a Celit® (43 mg). Reakční směs byla míchána při 25 °C 6 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (10/1 hexan/EtOAc). Po odfiltrování Celitu® přes fritu byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku (RVO). Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (1/10 až 1/8 hexan/EtOAc) poskytla 34 mg (79 %) žlutozeleného oleje.

$R_f$  (8/1 hexan/EtOAc) = 0.40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 – 7.58 (m, 5H), 7.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 5.84 (s, 1H), 5.43 – 5.33 (q, 2H), 1.40 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 18H), 1.25 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.3, 151.8, 144.2, 139.8, 138.9, 135.8, 134.3, 133.5, 127.4, 121.8, 121.1, 120.7, 120.1, 119.5, 118.0, 100.3, 83.5, 64.1, 39.2, 38.9, 27.2, 27.1.

IR (KBr): 2974, 2214, 1755, 1506, 1201, 1140, 1113 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$  napočteno pro C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub> (M+Na) 617.2515, naměřeno 617.2510

## 7. Závěr

Společný meziprodukt syntézy selaginpulvinů O a S fluorenon **166** byl připraven syntézou o 10 krocích vycházející z komerčně dostupného 2-brom-5-hydroxybenzaldehydu (**153**). Za použití vhodných chránících skupin byl z výchozího benzaldehydu **153** připraven triyn **149c**, který je vhodným substrátem pro katalytickou [2+2+2]cyklotrimerizaci s propargylalkoholem. Klíčová cylotrimerizační reakce poskytla fluorenol **162**, který byl v několika krocích převeden na konečný fluorenon **166**. Z důvodu časového omezení nebyla totální syntéza selaginpulvinů O a S dokončena. Připojení aromatických jader na **166** a závěrečná deprotektce chránících skupin bude tak předmětem další práce.

## 8. Poděkování

Závěrem bych ráda poděkovala svému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi CSc. za vedení práce, odborné rady a poskytnutí příležitosti být součástí jeho výzkumné skupiny. Dále bych ráda poděkovala Dr. Lukášovi Rýčkovi za jeho trpělivost a ochotu kdykoliv pomoc při mé práci v laboratoři. Velké díky patří také všem členům laboratoře, kteří vytvořili příjemné prostředí pro práci a mé rodině za její nekonečnou podporu a důvěru.

## 9. Literatura

- (1) Liu, X.; Luo, H.-B.; Huang, Y.-Y.; Bao, J.-M.; Tang, G.-H.; Chen, Y.-Y.; Wang, J.; Yin, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 282–285.
- (2) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430.
- (3) Hapke, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5719–5729.
- (4) Reppe, W.; Schweckendiek, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104–116.
- (5) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787–3802.
- (6) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860–8871.
- (7) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, *21*, 2209.
- (8) More, A. A.; Ramana, C. V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3400–3406.
- (9) Kase, K.; Goswami, A.; Ohtaki, K.; Tanabe, E.; Saino, N.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 931–934.
- (10) Gläsel, T.; Baumann, B. N.; Hapke, M. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 3727–3745.
- (11) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307–2327.
- (12) Duong, H. A.; Cross, M. J.; Louie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11438–11439.
- (13) Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522–1523.
- (14) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521–2524.
- (15) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784–7785.
- (16) Yoshida, K.; Morimoto, I.; Mitsudo, K.; Tanaka, H. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 5800–5807.
- (17) González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Synlett.* **2009**, *2009*, 2844–2848.
- (18) Zhang, L.; Sung, H. H.-Y.; Williams, I. D.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics.* **2008**, *27*, 5122–5129.
- (19) Wang, Y.-I.; Hsu, W.-L.; Ho, F.-C.; Li, C.-P.; Wang, C.-F.; Chen, H.-H. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 7210–7216.
- (20) Torres, Ó.; Fernández, M.; Díaz-Jiménez, À.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2019**, *38*, 2853–2862.
- (21) Xu, L.; Yu, R.; Wang, Y.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5744–5750.
- (22) Caivano, I.; Kaiser, R. P.; Schnurrer, F.; Mosinger, J.; Císařová, I.; Nečas, D.; Kotora, M. *Catalysts.* **2019**, *9*, 942.
- (23) Rodrigo, S. K.; Powell, I. V.; Coleman, M. G.; Krause, J. A.; Guan, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7653.
- (24) Hilt, G.; Vogler, T.; Hess, W.; Galbiati, F. *Chem. Commun.* **2005**, *11*, 1474.
- (25) Matoušová, E.; Gyepes, R.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 254–267.
- (26) McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H.; Holmquist, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6605–6606.
- (27) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143–12160.
- (28) Yamamoto, Y.; Ogawa, R.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2000**, *7*, 549–550.
- (29) Mori, N.; Ikeda, S.; Odashima, K. *Chem. Commun.* **2001**, *2*, 181–182.
- (30) Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1145–1156.
- (31) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, *6*, 1357.

- (32) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503–519.
- (33) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, Š.; Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993–1996.
- (34) Lee, C.-W.; Liu, E.-C.; Wu, Y.-T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10446–10456.
- (35) Xu, S.; Shangguan, X.; Li, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7779–7784.
- (36) Hwang, S. J.; Kim, H. J.; Chang, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4588–4591.
- (37) Wang, S.-G.; Han, L.; Zeng, M.; Sun, F.-L.; Zhang, W.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3202.
- (38) Seo, S.; Slater, M.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2650–2653.
- (39) Song, J.; Li, Y.; Sun, W.; Yi, C.; Wu, H.; Wang, H.; Ding, K.; Xiao, K.; Liu, C. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9030–9033.
- (40) Shi, G.; Chen, D.; Jiang, H.; Zhang, Y.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2958–2961.
- (41) Xu, L.; Yang, W.; Zhang, L.; Miao, M.; Yang, Z.; Xu, X.; Ren, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9206–9221.
- (42) Itoh, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Shibata, Y.; Tanaka, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1365–1370.
- (43) Song, J.; Wei, F.; Sun, W.; Li, K.; Tian, Y.; Liu, C.; Li, Y.; Xie, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2106–2109.
- (44) Kaiser, R. P.; Hessler, F.; Mosinger, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13577–13582.
- (45) Ye, F.; Haddad, M.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5612–5615.
- (46) Fu, W. C.; Kwong, F. Y. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1411–1417.
- (47) Deng, Y.; Jiang, K.; Cai, M.-J.; Qu, S.-J.; Dai, Y.-R.; Tan, C.-H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2017**, *19*, 602–609.
- (48) Thant, M. T.; Chatsumpun, N.; Mekboonsonglarp, W.; Sritularak, B.; Likhitwitayawuid, K. *Molecules* **2020**, *25*, 4931.
- (49) Si, K.; Liu, J.; He, L.; Li, X.; Gou, W.; Liu, C.; Li, X. *J. Pharmacol. Sci.* **2010**, *113*, 368–377.
- (50) Kakde, B. N.; Parida, A.; Kumari, P.; Bisai, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3179–3184.
- (51) Gao, S.; Wang, Q.; Huang, L. J.-S.; Lum, L.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 371–383.
- (52) Liu, X.; Luo, H.-B.; Huang, Y.-Y.; Bao, J.-M.; Tang, G.-H.; Chen, Y.-Y.; Wang, J.; Yin, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 282–285.
- (53) Woo, S.; Kang, K. B.; Kim, J.; Sung, S. H. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1820–1830.
- (54) Zhang, J.-S.; Liu, X.; Weng, J.; Guo, Y.-Q.; Li, Q.-J.; Ahmed, A.; Tang, G.-H.; Yin, S. *Org. Chem. Front.* **2017**, *9*.
- (55) Sengupta, S.; Mehta, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6372–6390.
- (56) Karmakar, R.; Lee, D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6105–6107.
- (57) Sowden, M. J.; Sherburn, M. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 636–637.
- (58) Chinta, B. S.; Baire, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5908–5911.
- (59) Chinta, B. S.; Baire, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 262–265.
- (60) Rycek, L.; Mateus, M.; Beytlerová, N.; Kotora, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4511–4515.
- (61) Pankhade, Y. A.; Pandey, R.; Fatma, S.; Ahmad, F.; Anand, R. V. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3363–3377.

- 
- (62) Baker, S.; Sanders, V.; Akama, T.; Bellinger-Kawahara, C.; Freund, Y.; Maples, K.R.; Plattner, J.J.; Zhang, Y.-K.; Zhou, H.; Hernandez, V. S. *Boron-containing small molecules as anti-inflammatory agents*. U.S. Patent WO 200709563; 23.08.2007
- (63) Yu, B.; Yu, H.; Huang, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8962–8966.
- (64) Lin, C.-H.; Chen, C.-C.; Wu, M.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2578–2581.
- (65) Lackmann, H.; Engelking, J.; Menzel, H. *Mater. Sci. and Eng.* **1999**, *8–9*, 127–133.
- (66) Gerleve, C.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15468–15473.
- (67) Achard, T.; Lepronier, A.; Gimbert, Y.; Clavier, H.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G. A *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3552–3556.