

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

Syntéza sekundárních metabolitů rostlin s dihydropyranovým kruhem – aplikace při syntéze (+)-obolactonu

**Adam Horák
Olomoucký kraj**

Hranice 2025

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

**Syntéza sekundárních metabolitů rostlin
s dihydropyranovým kruhem – aplikace při
syntéze (+)-obolactonu**

**Synthesis of plant secondary metabolites
with dihydropyran ring – towards
(+)-obolactone synthesis**

Autoři: Adam Horák

Škola: Gymnázium, Hranice, Zborovská 293
753 11 Hranice

Kraj: Olomoucký kraj

Konzultant: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších předpisů.

V Hranicích dne 4. 4. 2025

Adam Horák

Poděkování

Na prvním místě chci poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Jiřímu Pospíšilovi, Ph.D. z Katedry organické chemie PřF UP v Olomouci za skvělé vedení, seznámení s problematikou, cenné rady na mé neustálé a zvědavé dotazy, stálou podporu a ochotu.

Děkuji výzkumné skupině doc. RNDr. Jiřího Pospíšila, Ph.D. za jejich pomoc a udržování přátelské a pozitivní atmosféry při práci, za což vděčím především Mgr. Danielu Chrenkovi, Ph.D. Nesmím zapomenout poděkovat doc. Ing. Ivanu Němcovi, Ph.D. z Katedry anorganické chemie PřF UP za změření veškerých krystalografických dat.

V neposlední řadě bych rád poděkoval nadaci The Kellner Family Foundation, která mi umožnila vycestovat na odbornou stáž do Německa, kde jsem se blíže seznámil s teoretickou a výpočetní chemií. Za uvedení do problematiky DFT kalkulací bych chtěl především poděkovat Henriku Papsimu a Maxu Dietlovi z Universität Regensburg a Ing. Tatianě Nemirovich z ÚOCHB AV ČR, v. v. i. za konzultaci výpočetní části.

Děkuji také Univerzitě Palackého v Olomouci za financování mého projektu, dále vedení školy Gymnázia Hranice a třídní učitelce Mgr. Dagmar Kolářové za vstřícnost při omlouvání mé absence a umožnění trávit týdny v laboratoři místo výuky.

V neposlední řadě také velmi děkuji své rodině a přátelům za neustálou podporu.

Anotace

Sekundární metabolity jsou malé organické molekuly, které jsou produkovány přisedlými živými organismy, často vykazující zajímavou biologickou aktivitu z pohledu využitelnosti pro člověka. Slouží jako zdroj léčiv (např. alkaloidy, flavonoidy), potravinových doplňků a přírodních pesticidů. Mnohé z nich mají antioxidační, protizánětlivé nebo antibakteriální účinky a jsou základem moderní i tradiční medicíny. Bohužel se v přírodě nacházejí pouze v extrémně malém množství, a proto je jejich izolace a následná strukturní identifikace velmi obtížná.

Ve své práci SOČ jsem se zabýval problematikou sekundárních metabolitů rostlin polyketidického typu. U mnoha přírodních látek tohoto typu lze spatřit jeden společný motiv – dihydropyranový kruh. Příprava této podjednotky, resp. nalezení univerzálního přístupu k její syntéze, je nejen jedním z cílů této práce, ale také jedním z dlouhodobých cílů výzkumné skupiny doc. Pospíšila.

Cílem této práce je připravit sekundární metabolit ze skupiny polyketidů – (+)-obolacton – pomocí univerzálního přístupu, otestovat fyzikálně-chemické vlastnosti této látky a v budoucnu také provést její ohodnocení z pohledu biologické aktivity. V průběhu práce jsem se také věnoval vyhodnocení vybraných provedených reakcí výpočty elektronových struktur za pomoci metod založených na teorii funkcionálu hustoty (DFT výpočty).

Klíčová slova

sekundární metabolity; polyketidy; totální syntéza; univerzální přístup; (+)-obolacton; DFT výpočty

Annotation

Secondary metabolites are small organic molecules that are produced by sessile living organisms, often exhibiting interesting biological activity in terms of human applicability. They serve as a source of pharmaceuticals (e.g. alkaloids, flavonoids), food supplements and natural pesticides. Many of them have antioxidant, anti-inflammatory or antibacterial properties and are the basis of modern and traditional medicine. Unfortunately, they are only found in extremely small quantities in nature, making their isolation and subsequent structural identification very difficult.

In my SOČ thesis I have been dealing with the problem of secondary metabolites of plants of polyketide type. One common motif can be seen in many natural compounds of this type – the dihydropyran ring. The preparation of this subunit, or finding a universal approach to its synthesis, is not only one of the goals of this thesis, but also one of the long-term goals of the research group of doc. Pospíšil.

The aim of this work is to prepare a secondary metabolite from the group of polyketides – (+)-obolactone – using a universal approach, to test the physicochemical properties of this substance and in the future also to evaluate its biological activity. In the course of the work I also worked on the evaluation of selected performed reactions by calculating the electronic structures using methods based on density functional theory (DFT calculations).

Keywords

secondary metabolites; polyketides; total synthesis; universal approach; (+)-obolactone; DFT calculations

OBSAH

Seznam použitých zkratk	8
1 Úvod	9
1.1 Cíle práce	10
2 Teoretická část	11
2.1 Sekundární metabolismus a metabolity rostlin	11
2.1.1 Alkaloidy	13
2.1.2 Isoprenoidy	15
2.1.3 Fenolické látky	18
2.1.4 Polyketidy	23
2.1.5 Glykosidy	26
2.1.6 Význam sekundárních metabolitů pro člověka	28
2.2 Diverzitně orientovaná syntéza	29
2.2.1 Obecný přístup k dihydropyranovým derivátům	30
2.3 (+)-obolacton	32
2.4 Klíčové syntetické kroky využité při syntéze z pohledu jejich mechanismu	33
2.4.1 Sharplessova asymetrická dihydroxylace	33
2.4.2 Hydrozirkonace	38
2.5 Výpočetní chemie	40
2.5.1 Molekulová mechanika	40
2.5.2 Molekulová dynamika	41
2.5.3 Kvantová mechanika/molekulární mechanika	41
2.5.4 Kvantová mechanika	41
3 Diskuze a výsledky	44
3.1 Optimalizace obecného přístupu DOS-3 – příprava building bloku (87)	44
3.2 Navržená retrosyntéza (+)-obolactonu	49
3.3 Syntéza (+)-obolactonu (1)	51
3.3.1 Otevření (<i>R</i>)-epichlorhydrinu (<i>R</i>)-89	51
3.3.2 Uzavření epoxidu	51
3.3.3 Otevření epoxidu za vzniku stavebního bloku DOS-3, látky (<i>R</i>)-98	53
3.3.4 Laktonizace – syntéza laktonu (<i>R</i>)-95	53
3.3.5 Hydrozirkonace phenylacetylenu	55

3.3.6	Transmetalace a adice vinyl jodidu 96 na lakton (<i>R</i>)-95	56
3.3.7	Asymetrická dihydroxylace alkenů na ketonů (<i>R</i>)-94	60
3.4	Další plánované kroky syntézy	62
3.4.1	Příprava epoxidu 93	62
3.4.2	Otevření epoxidu.....	64
3.4.3	Syntéza esteru 91 – příprava prekursoru k RCM.....	64
3.4.4	Metateze uzavírající kruh.....	65
3.5	DFT výpočty	66
4	Experimentální část.....	68
4.1	Použité metody organické syntézy.....	68
4.1.1	Vizualizační roztoky pro TLC	69
4.2	Použitý software a hardware pro DFT kalkulace.....	69
4.3	Organická syntéza	70
4.3.1	Příprava DOS-3 aduktů 87 a 98	71
4.3.2	Syntéza laktonu z alkoholů pomocí MeONa iniciované cyklizace	73
4.3.3	Syntéza (<i>E</i>)-(2-iodovinyl)benzenu (96)	74
4.3.4	Syntéza (<i>R</i>)-2-allyl-6-butyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-onu (<i>R</i>)-101	75
4.3.5	Syntéza (<i>R</i>)-6-butyl-2-((<i>S</i>)-2,3-dihydroxypropyl)-2,3-dihydro-4H-pyran-4-onu (104a).....	75
5	Závěr	77
6	Použitá literatura	79
7	Seznam obrázků a tabulek.....	96
8	Přílohy	100
8.1	Kopie ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spekter.....	100
8.2	Struktura vstupních souborů pro DFT kalkulace a výstupní .xyz soubory	109

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

*	chirální centrum/látka	LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
AD	asymetrická dihydroxylace	NMM	N-methylmorpholin
AD-mix	směs pro asymetrickou dihydroxylaci podle K. B. Sharplesse	NMO	N-methylmorpholin N-oxide
		NMR	nukleární magnetická rezonance
Bn	benzyl	Ph	phenyl
CNS	centrální nervová soustava	PHAL	phthalazinový ligand pro AD
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan	PMA	kyselina fosfomolybdenové
DCM	dichlormethan	PPTS	pyridinium p-toluenesulfonát
DFT	teorie funkcionálu hustoty (angl. density functional theory)	PTFE	polytetrafluorethylen = teflon
		PYR	pyrimidinový ligand pro AD
DHP	dihydropyran/ dihydropyranový kruh	RCM	metateze uzavírající kruh
DHP-2-on	dihydropyran-2-on	RT	laboratorní teplota
DHP-4-on	dihydropyran-4-on	RVO	rotační vakuová odparka
DIBAL	diisobutylaluminiumhydrid	SPE	single point energy = energie základního stavu
DOS	diverzitně orientovaná syntéza	TBAI	tetra- <i>n</i> -butylamoniumjodid
%ee	procentuální enantiomerní přebytek	TBPS	<i>t</i> -butylbicyclophosphorothionát
Et ₂ O	diethylether	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
IC ₅₀	letální koncentrace	THF	tetrahydrofuran
IND	indolinový ligand pro AD	TIPSCl	triisopropylsilyl chlorid
LD _{LO}	nejnižší publikovaná letální dávka	TsCl	4-toluensulfonylchlorid
		VMK	vyšší mastné kyseliny

1 ÚVOD

Sekundární metabolity jsou nízkomolekulární organické látky produkované přisedlými organismy (převážně rostlinami, ale také některými mikroorganismy či houbami), jejichž tvorba není pro daný organismus životně nezbytná. Sekundární metabolity představují „pouze“ jakousi přidanou hodnotu pro dané organismy. Mají značný vliv na kvalitu jejich života, např. zvyšují úspěšnost při souboji s ostatními organismy v rámci daného biotopu. Poskytují organismům evoluční výhody a tím ovlivňují přirozenou selekci. Na druhou stranu primární metabolity (sacharidy, lipidy, proteiny, či nukleové kyseliny) jsou nepostradatelné pro přežití organismů. Jedná se totiž o základní stavební látky všech živých organismů na Zemi.

Pokud budeme mluvit specificky o rostlinách, jakožto největších rezervoárech sekundárních metabolitů, zjistíme, že tyto látky mají hojné využití. Jedním z příkladů je barva květů, za kterou jsou odpovědné fenolické sekundární metabolity. Tuto barevnost využívají rostliny k přilákání opylovačů. Naopak pro odpuzení býložravců vytvářejí sekundární metabolity hořké chuti. Rostliny obsahují na několik desítek tisíc různých sekundárních metabolitů. Nejstřízlivější odhady dokonce mluví o tom, že každý jednotlivý list rostliny může obsahovat 35 až 50 tisíc různých sekundárních metabolitů. Jejich struktura a funkce závisí na lokalitě výskytu rostliny, druhu a také na daném vegetativním období¹. Obecně se jednotlivé látky vyskytují v nízkomolekulárních koncentracích, která je způsobena ve většině případů značnou strukturní rozmanitostí jednotlivých derivátů přírodních látek kolem daného strukturního motivu.

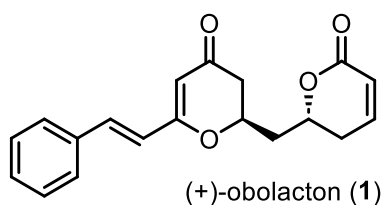
Tato „rozmanitost v jednotvárnosti“ (mnoho derivátů se liší například pouhým zavedením methylové skupiny, dodatečnou oxidací atp.) je způsobena post-syntetickými modifikacemi připravených látek, které probíhají v rámci buňky. Pro rostliny a obecně pro přisedlé organismy se jedná o velmi přínosný proces, protože umožňuje, aby připravené sekundární metabolity měly „širokospektrální“ účinek. Organismus totiž nikdy neví, který typ býložravce si přijde kousnout, zda přiletí včela či čmelák, anebo jestli by se semena, respektive plody, měly zalíbit ptákům nebo vysoké zvěři. Tato strukturní rozmanitost spojená s nízkou četností nám následně znesnadňuje jejich izolaci a strukturní identifikaci.

Dalším fenoménem spojeným se sekundárními metabolity je jejich biologická aktivita, která je založena na jejich 3D strukturním motivu, jenž se formoval v průběhu miliónů let. Struktura přírodních látek je totiž evolučně „předselektována“, a tak přírodní látky, a ještě častěji jejich deriváty, nachází aplikace při léčení různých neduhů a nemocí.

V průběhu lidské historie samozřejmě docházelo nejprve k adaptaci přírodních látek ve formě bylinných a jiných lektvarů například na snižování horečky či hojení různých ran. Posléze započali lidé experimentovat s různými extrakty, následně od 18. století také s modifikacemi (bazická nebo kyselá cílená extrakce) získanými ze směsí přírodních látek. V konečném důsledku se v 19. století vyvinuly v to, co nyní nazýváme medicínální chemie. Přestože s rozvojem toho, co nazýváme „moderní věda“, by se čekalo, že tento tradiční přírodními látkami inspirovaný přístup bude v době *in silico* výpočtů dávno překonán. Opak je pravdou.

V posledních 25 letech nadpoloviční většina všech nových léčiv uznaných FDA byly přírodní látky, látky odvozené z přírodních látek anebo přírodními látkami inspirované².

Právě jedna z přírodních látek se zajímavou biologickou aktivitou (+)-obolacton (**1**) je cílem této práce. Tato látka, obsahující styryl α -pyranovou podjednotku, byla poprvé izolována³ v roce 2004 z rostliny *Cryptocarya obovata*^{3,4} (čeleď vavřínovité) vyskytující se endemicky v severním Vietnamu. Po izolaci byl (+)-obolacton podroben testování biologické aktivity a bylo u něj zjištěno, že obdobně s dalšími typy těchto laktonů, vykazuje cytotoxicitu³ vůči lidským nádorovým buňkám (viz 2.3 (+)-obolacton). Tento typ látky se nám z pohledu svého strukturního motivu velice zalíbil, protože zapadal do kontextu jednoho z projektů zkoumaného v rámci naší výzkumné skupiny – vývoj univerzálního syntetického přístupu k α -pyranovým strukturním podjednotkám. Tato práce nejprve představí tento syntetický přístup a následně jej zasadí do kontextu totální syntézy (+)-obolactonu (**1**) (Obr. 1).



Obr. 1. Struktura (+)-obolactonu (**1**)

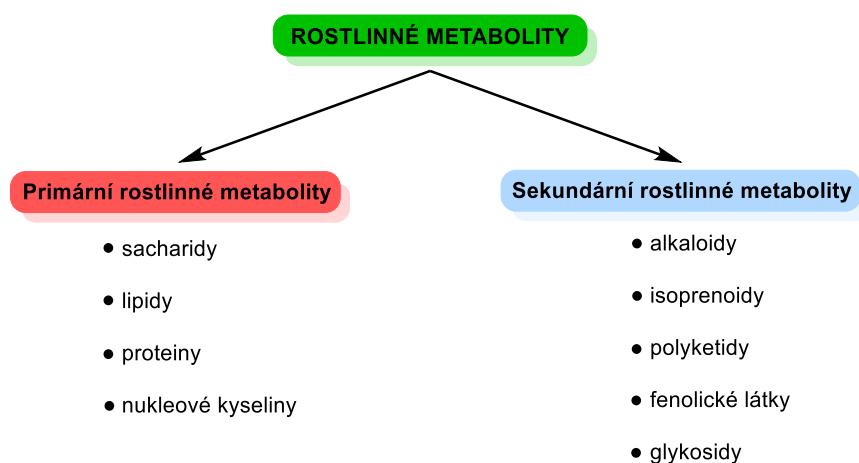
1.1 Cíle práce

- ✓ provést literární rešerši na téma sekundární metabolity a jejich vliv na lidský život
- ✓ otestovat a optimalizovat vyvinutý univerzální přístup k α -pyranovým strukturním jednotkám
- ✓ navrhnout strategii vhodnou pro přípravu (+)-obolactonu (**1**) a plně tuto látku charakterizovat z pohledu dostupných fyzikálně-chemických přístupů
- ✓ provést DFT výpočty vybraných kroků reakcí a umístit je do kontextu experimentálních dat

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Sekundární metabolismus a metabolity rostlin

Sekundární metabolity⁵ (obecně, ale i u rostlin, *Obr. 2*) jsou malé organické látky, které převážně produkují rostliny, ale také houby, bakterie, či plísňe. Živočichové s aktivní schopností pohybu je nevytvářejí, neboť mají možnost útěku, kterou přisedlé organismy nedisponují. Obecně tyto látky nejsou pro organismus nezbytně nutné pro přežití, významně ale zlepšují kvalitu jeho života a tím navyšují jeho šance na přežití.

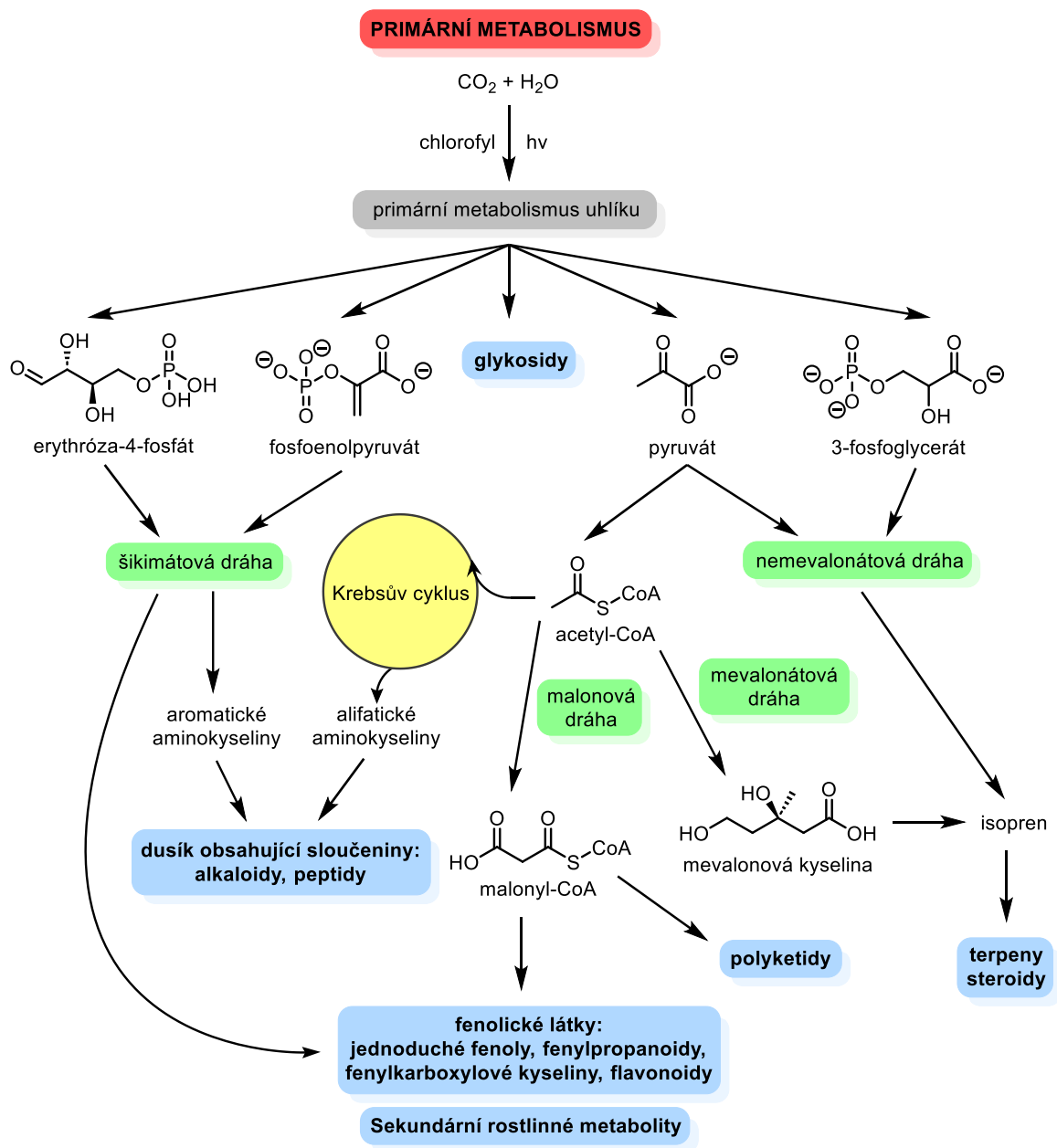


Obr. 2 Schéma rozdělení rostlinných metabolitů.

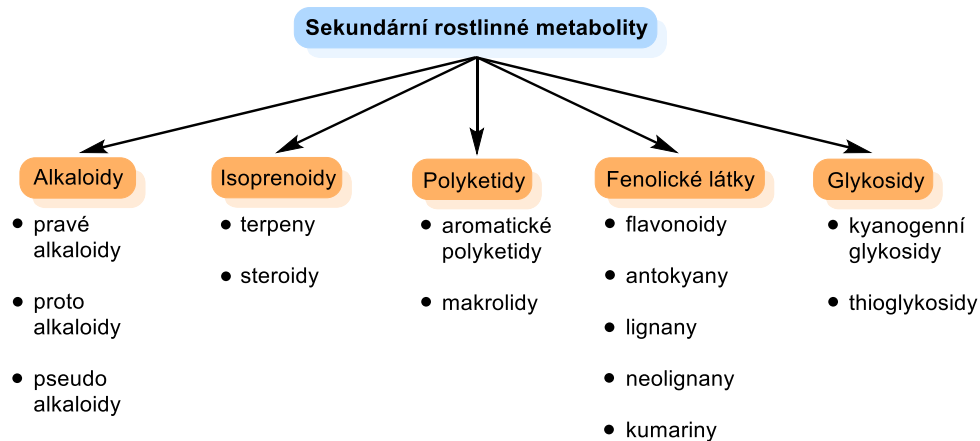
Sekundární metabolismus jde ruku v ruce s metabolismem primárním (*Obr. 3*). V primárním metabolismu vznikají ze základních anorganických látek, jako je voda, oxid uhličitý a amoniak, základní biomolekuly – sacharidy, lipidy, proteiny a nukleové kyseliny, které jsou nezbytné pro život všech živých organismů na Zemi. Tyto látky se podílí na procesu růstu, stavby, fungování a rozmnožování daného organismu⁶.

Sekundární metabolity, jak již bylo dříve popsáno, nejsou nezbytné pro život organismu. Obvykle vykazují zajímavé farmaceutické účinky a jsou často velmi specifické pouze pro určitý druh přisedlého organismu, popřípadě mohou být produkovány pouze jedinci vyskytujícími se na malém území v rámci daného organismu, resp. jeho druhu (endemiti). Produkce sekundárních metabolitů je však úzce spjata s primárním metabolismem, neboť produkty primárního metabolismu jsou základními jednotkami pro tvorbu sekundárních metabolitů. Jedná se o známku faktu, že tyto dva děje jsou velmi blízce propojeny, a proto se velmi obtížně stanovuje ostrá hranice mezi nimi.

Jednotlivé skupiny sekundárních metabolitů dále dělíme na podskupiny podle charakteristických strukturních znaků (*Obr. 4*), které jsou prodiskutovány v následujících podkapitolách 2.1.1 až 2.1.5. Dělení do podskupin je velmi obtížné a mnohdy subjektivní, protože látky mohou obsahovat více strukturních motivů, což umožňuje zařazení do více skupin.



Obr. 3 Propojení primárního a sekundárního metabolismu rostlin (vlastní tvorba).

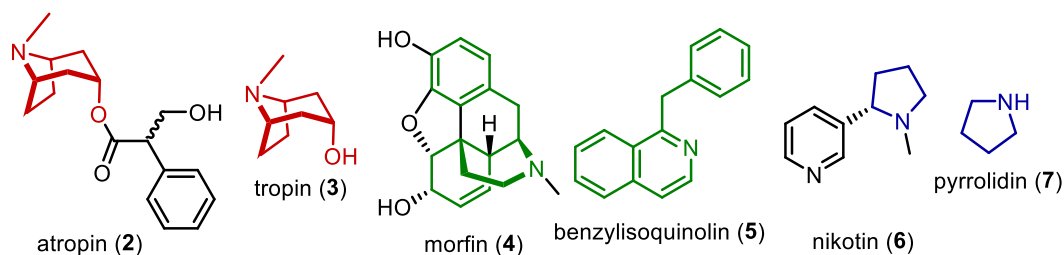


Obr. 4 Variabilita sekundárních metabolitů a vybrané podskupiny.

2.1.1 Alkaloidy

Alkaloidy jsou poměrně běžně vyskytující se sekundární metabolity (až 20 % všech rostlin produkuje alkaloidy⁷), které ve své struktuře obsahují atomy dusíku pocházející z aminokyselin, kterými jsou převážně lysin, fenylalanin, tyrosin a tryptofan⁸. Jedná se o slabě zásadité látky, proto je kořen slova alkaloid odvozen od latinského *alkali* = bazický⁹. Tyto látky hrají klíčovou roli při obraně rostlin proti býložravcům a různým patogenům. Z rostlin mohou být extrahovány kyselou či zásaditou extrakcí nebo extrakcí do organického rozpouštědla následovanou sloupcovou chromatografií. Mají široké uplatnění v medicíně i farmakologii díky svým analgetickým, stimulačním či psychotropním vlastnostem. Alkaloidy mohou být podle povahy dusíku ve struktuře rozděleny do jednotlivých skupin¹⁰, jak je uvedeno níže.

- 1) **Pravé alkaloidy**¹¹ (Obr. 5) jsou skupinou alkaloidů, které obsahují dusíkový atom zabudovaný přímo do heterocyklu – pyrrol, tropin (3), piperidin, pyridin, pyrrolidin (7) quinolin, indol... Typickými zástupci mohou být atropin (2), morfin (4), nikotin (6) a jejich deriváty.



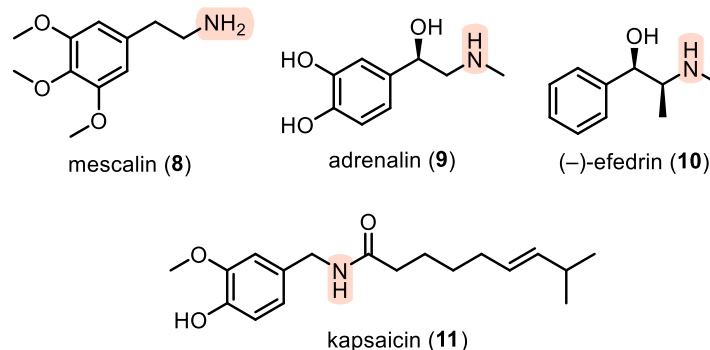
Obr. 5 Vybraní zástupci pravých alkaloidů se zvýrazněnými heterocykly.

Atropin (2) je alkaloid obsažený v rulíku zlomocném (*Atropa belladonna*) nebo durmanu obecném (*Datura stramonium*). Působí na muskarinové receptory, při užití dochází k euforii, pocení a zrychlení srdečního tepu¹². V lékařství se využívá na rozšíření zornic a uvolnění křečí hladkého svalstva.

Morfin (4) byl izolován již roku 1806, ale kvůli komplexní stavbě nebyla jeho struktura známa až do roku 1952¹³. Jeho základem je benzyloisoquinolinový skelet, který je syntetizován převážně z aminokyselin fenylalaninu a tyrosinu. Můžeme jej nalézt společně s dalšími opioidovými alkaloidy v máku setém (*Papaver somniferum*). Jedná se o silné analgetikum, jehož účinek spočívá v blokaci receptorů bolesti v CNS, na které se standardně vážou transmittery endorfiny a enkefaliny.

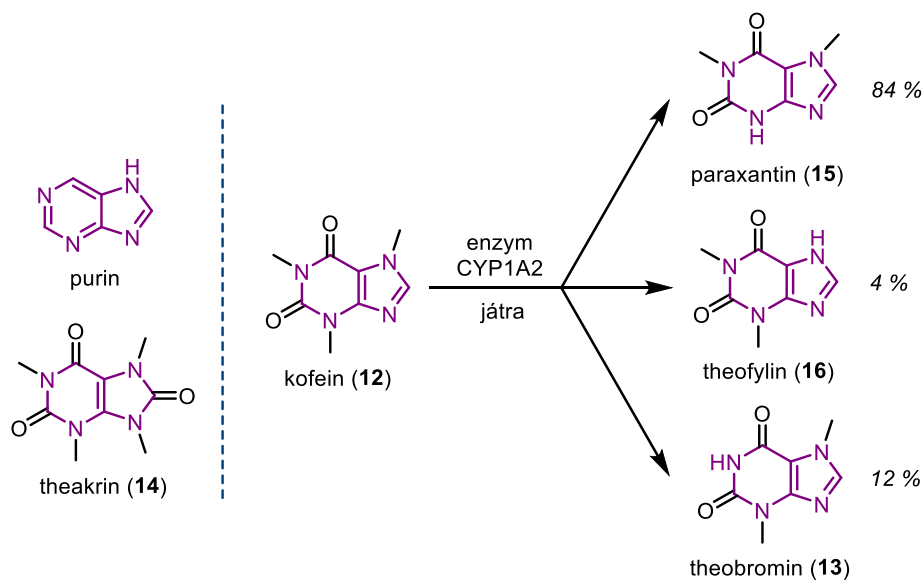
Nikotin (6) řadíme mezi stimulanty a lze jej převážně nalézt v rostlinách z rodu tabáku (*Nicotiana tabacum*). Tvorba probíhá v kořenech, ale nikotin je dále distribuován do listů, kde plní funkci přírodního insekticidu a zabraňuje okusu. Jedná se o jednu z nejnávykovějších látek na světě, stimuluje činnost CNS, zrychluje srdeční činnost a stahuje cévy¹⁴.

- 2) **Proto alkaloidy**¹¹ (Obr. 6) jsou alkaloidy, které také obsahují atom dusíku v molekule, který ale není obsažen v heterocyklu, nýbrž se nachází v bočním řetězci. Jejich biosyntéza opět vychází z aminokyselin. Příkladem mohou být deriváty amfetaminů (**8-10**) a kapsaicin (**11**).



Obr. 6 Struktury nejznámějších přírodních proto alkaloidů.

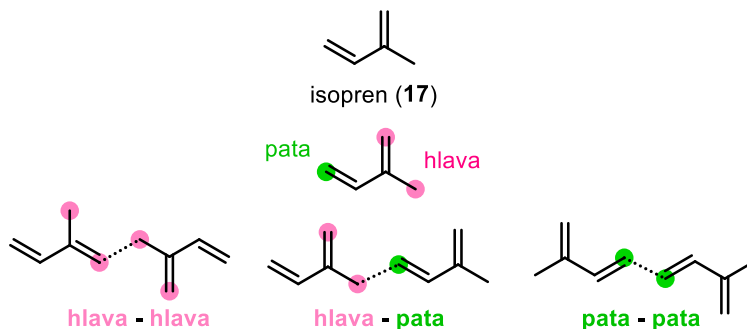
- 3) **Pseudo alkaloidy**¹¹ (Obr. 7) jsou látky obsahující atom dusíku, který nepochází z aminokyselin. Tato skupina zahrnuje alkaloidy odvozené od terpenů a steroidů. Nejvýznamnějšími zástupci jsou purinové alkaloidy – kofein (**12**), theobromin (**13**), theakrin (**14**), paraxantin (**15**) a theofylin (**16**) (liší se stupněm methylace). Obecně lze říct, že všechny výše zmíněné látky se nacházejí v kávových zrnech, čajových listech a kakaových bobech.



Obr. 7 Zástupci pseudo alkaloidů (vlevo) a metabolity kofeinu¹⁵ (vpravo).

2.1.2 Isoprenoidy

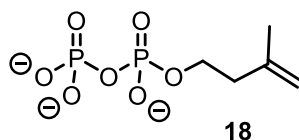
Isoprenoidy jsou látky přírodního a převážně rostlinného původu, do které patří terpeny (jejich oxidovaným formám, kde alespoň jeden atom uhlíku skeletu nese atom kyslíku, se říká terpenoidy) a steroidy. Jejich základním stavebním motivem je opakující se jednotka isoprenu¹⁶ neboli 2-methylbuta-1,3-dienu (**17**), které se mohou spojovat způsoby „hlava–hlava“, „hlava–pata“ nebo „pata–pata“ (Obr. 8).



Obr. 8 Isopren a jeho možné vzájemné propojení.

Propojení isoprenových jednotek umožňuje tvorbu lineárních i cyklických molekul, které dále můžeme dělit podle počtu isoprenových jednotek na hemiterpeny (celkem 5 uhlíkatých atomů (5 C) – isoprenový monomer), monoterpeny (10 C), seskviterpeny (15 C), diterpeny (20 C), triterpeny (30 C), steroidy, tetraterpeny (40 C) a polyterpeny¹⁷.

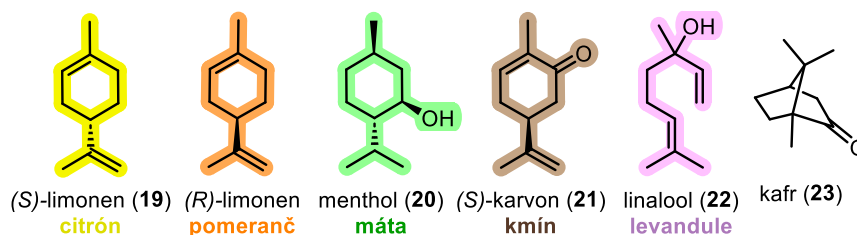
Biosyntéza terpenů může probíhat dvěma způsoby. Živočichové a rostliny vytvářejí seskviterpeny a triterpeny primárně mevalonátovou metabolickou dráhou¹⁸; monoterpeny, diterpeny a tetraterpeny nemevalonátovou dráhou¹⁸ (viz Obr. 3). Klíčovým krokem syntézy isoprenoidů je aktivace isoprenu, která má za následek tvorbu tzv. *aktivního isoprenu 18* (Obr. 9).



Obr. 9 Struktura isopentenylidifosfátu (**18**).

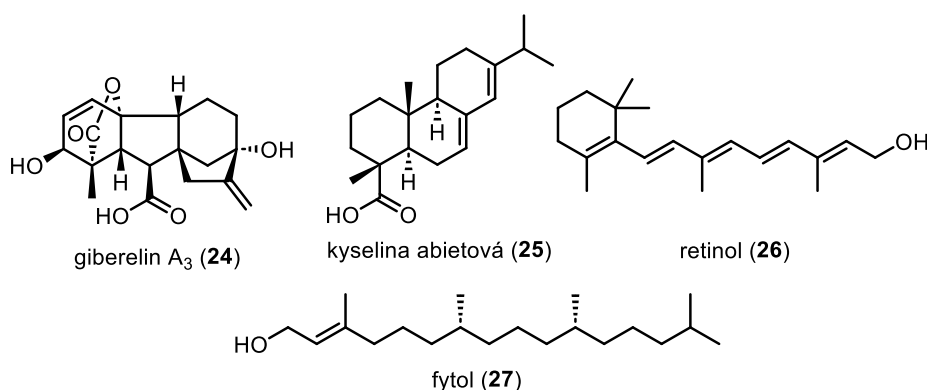
Terpeny jsou často nízkomolekulární látky, což způsobuje jejich těkavost. Souhrnně se vonné terpeny nazývají *silice*¹⁹, které lze jednoduše izolovat z rostlinného materiálu destilací s vodní parou. Vzdušnou oxidací silic vznikají tuhé *pryskyřice*²⁰.

Monoterpeny a monoterpenoidy (Obr. 10) jsou především různé květinové vůně a esenciální oleje bylin a koření^{19,21}. Mají široké využití jako parfémy a příchutě – limonen (**19**), mentol (**20**) a karvon (**21**)¹⁹. U rostlin plní funkci lákadla pro opylovače – linalool (**22**), eukalyptol. Kafr (**23**)²² byl poprvé identifikován ve dřevě kastrovníku *Cinnamomum camphora*, jedná se o látku užívanou v lékařství, která má insekticidní účinky a zabraňuje klíčení semen jiných druhů rostlin.



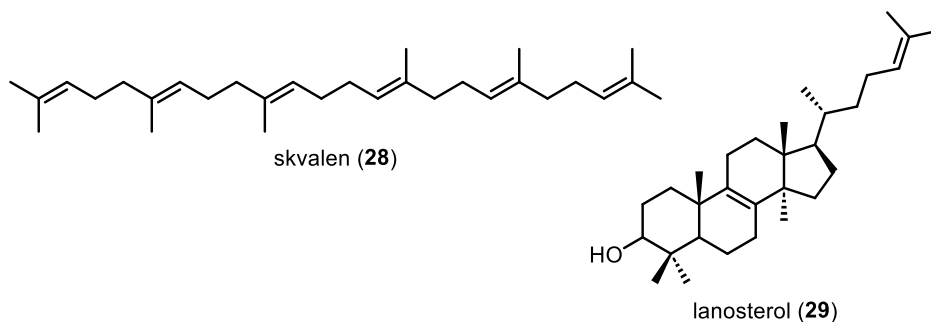
Obr. 10 Zástupci monoterpenů a jejich typické vůně.

Diterpeny a diterpenoidy (Obr. 11) zahrnují skupiny rostlinných hormonů gibereliny²³ (24, stimulace růstu a rozmnožování), pryskyřičné kyseliny (kyselina abietová (25)), retinol (26, vitamín A) a fytol (27, součást chlorofylu)^{24,25}.



Obr. 11 Významní zástupci diterpenů a diterpenoidů.

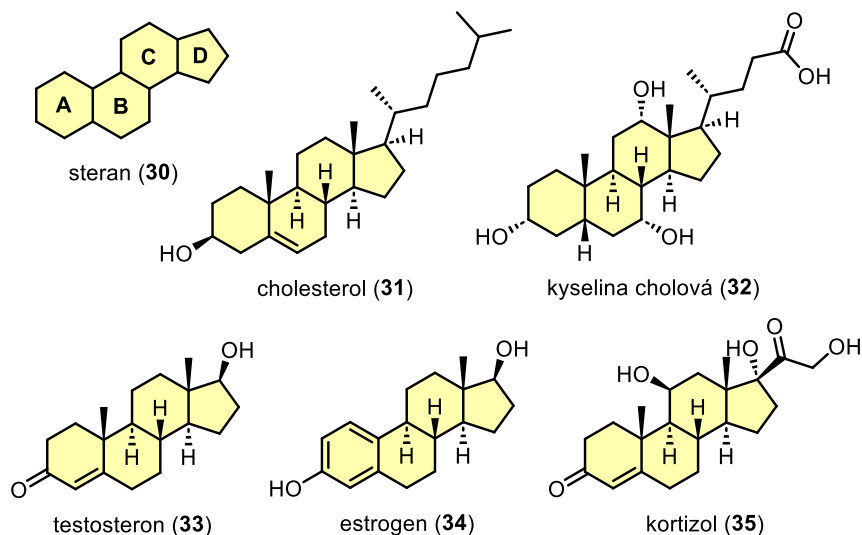
Mezi **triterpeny a triterpenoidy** (Obr. 12) řadíme látky obsahující šest isoprenových jednotek. Mezi nejvýznamnější zástupce patří skvalen (28), který byl izolován z jater žraloka a vykazuje antioxidační účinky²⁶. Jedná se o výchozí látku pro syntézu steroidů. Cyklizací skvalenu v játrech vzniká lanosterol²⁷ (29), jehož struktura se velmi podobá steranu (30).



Obr. 12 Významné triterpeny.

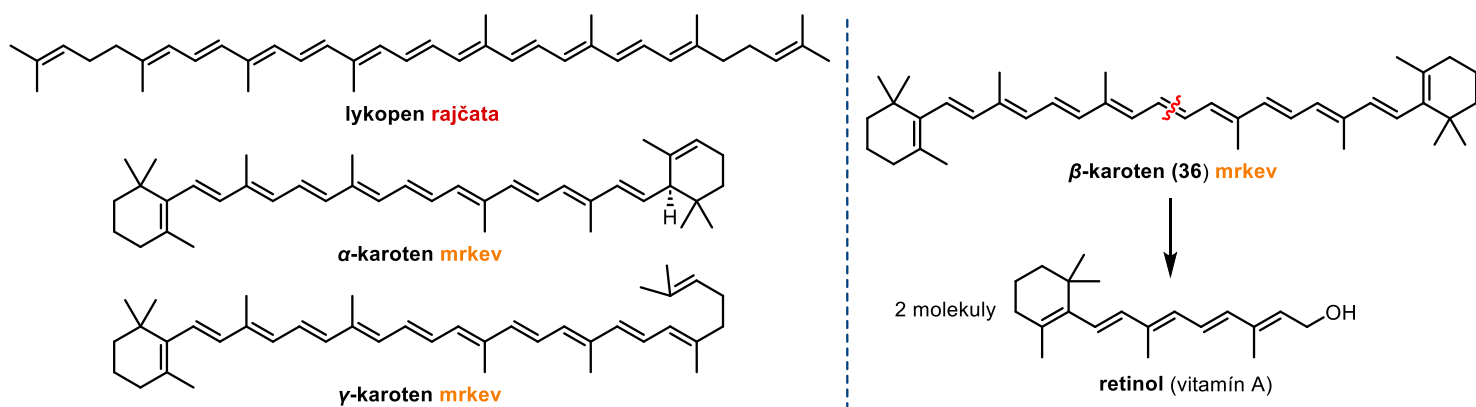
Steroidy (Obr. 13) jsou látky, které vznikají z lanosterolu²⁷ (29). Jejich základním stavebním motivem je čtyřčlenný cyklus – steran (30), jehož kruhy jsou označovány písmeny A, B, C a D. Jedná se o velmi důležité látky pro chod lidského těla, které dělíme na:

- a) steroly (cholesterol (31) – stavba biomembrán)
- b) žlučové kyseliny (kyselina cholová (32) – přírodní emulgátor tuků)
- c) steroidní hormony – pohlavní hormony (testosteron (33), estrogen (34)) a hormony kůry nadledvin (kortizol (35), aldosteron)



Obr. 13 Zástupci steroidů.

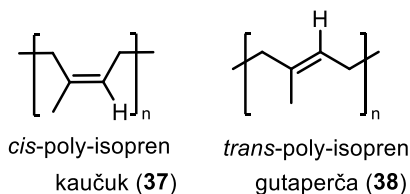
Tetraterpeny (Obr. 14) zahrnují látky s velkým konjugovaným systémem dvojných vazeb, díky kterému tyto látky vnímáme jako barevné i ve viditelném spektru (karotenoidy absorbují převážně v rozmezí 460-550 nm). Fungují jako antioxidanty, přenašeče energie a provitamíny (hydrolyzou karotenoidů v tenkém střevě vzniká vitamín A)²⁸. Nejvýznamnějším karotenem je β -forma (36), protože produkuje přímo vitamín A²⁹.



Obr. 14 Zástupci tetraterpenů (vlevo) a β -karoten a jeho hydrolyza (vpravo).

Polyterpeny (Obr. 15) jsou isoprenoidy s velmi dlouhým řetězcem, mohou obsahovat až 20 000 isoprenových stavebních jednotek³⁰. Významnými zástupci jsou kaučuk (37) a gutaperča (38). Výchozí surovinou je latex, který je produkován mléčnicemi některých rostlin z rodu kaučukovník (*Hevea*). Jedná se o bílý koloidní roztok, který obsahuje *cis*-poly-

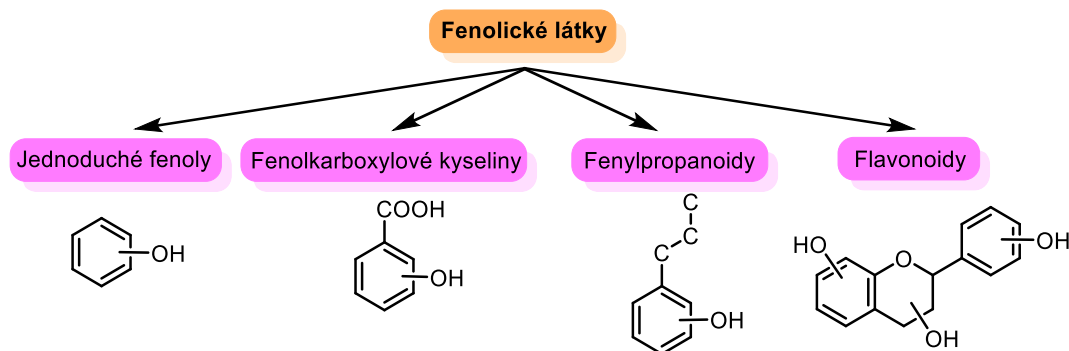
isopren, ze kterého se následně vyrábí přírodní kaučuk, který je elastický a využívá se pro výrobu pryže (vulkanizace sírou). Na druhou stranu gutaperča je z chemického hlediska *trans*-poly-isopren, který se získává z perčovníku pravého (*Palaquium gutta*). Výsledná pryž není elastická a měkká, využívá se v elektrotechnice díky izolačním vlastnostem.



Obr. 15 Struktura polymerních jednotek přírodního kaučuku a gutaperči.

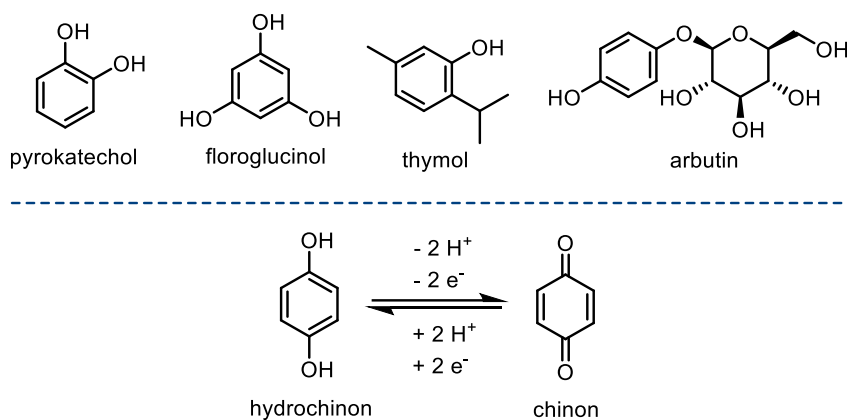
2.1.3 Fenolické látky

Fenolické látky jsou rozsáhlou skupinou organických látek, která má své zastoupení také mezi sekundárními metabolity³¹. Jedná se o látky strukturně odvozené od fenolu, tudíž musí obsahovat aromatický kruh s nejméně jednou aromatickou OH skupinou. Jsou to fyziologicky velmi významné látky, protože v organismech plní mnoho rozličných funkcí. Přenášejí elektrony, zpevňují buněčnou stěnu, zajišťují ochranu před UV zářením, fungují jako lákadla opylovačů (vůně, pachy) a jako signální a barevné látky³². Dle základního motivu v molekule dělíme fenolické látky na čtyři skupiny, které jsou znázorněny na Obr. 16.



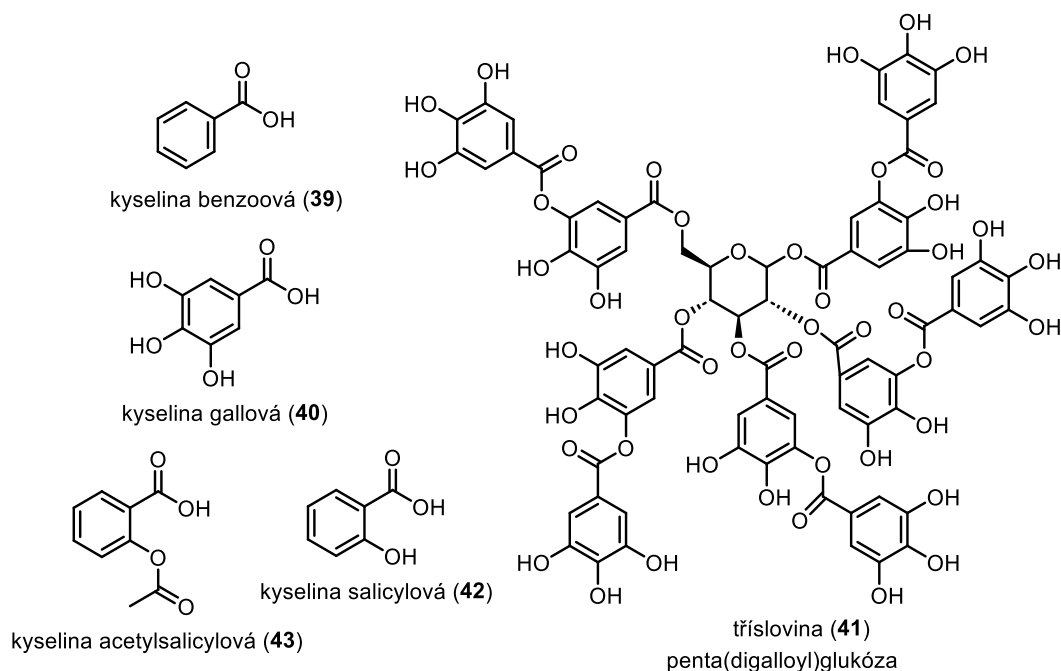
Obr. 16 Schéma dělení fenolických látek.

- 1) **Jednoduché fenoly**³² (Obr. 17) jsou poměrně málo zastoupenou skupinou, vyskytující se buďto ve volné formě, nebo také často ve formě glykosylované. Jejich nejčastější funkcí je přenos elektronů a stabilizace volných radikálů v organismu³³.



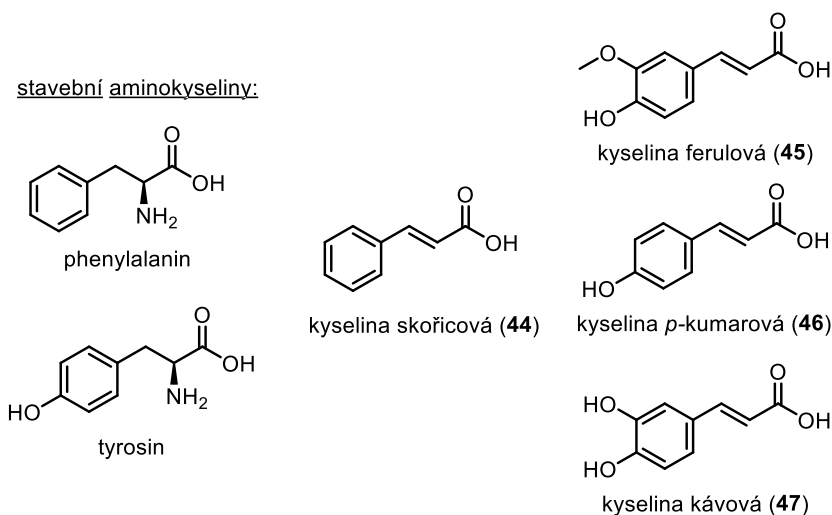
Obr. 17 Vybrání zástupci jednoduchých fenolů (nahore) a oxidačně-redukční vlastnosti hydrochinonu (dole).

- 2) **Fenolkarboxylové kyseliny**³² (Obr. 18) strukturně vycházejí z kyseliny benzoové (39). Jedná se o velmi rozšířenou skupinu látek. Kyselina gallová (40) často tvoří polymery (tzv. *třísloviny* = taniny (41)), které zachytávají volné radikály v organismech a tím je chrání před oxidačním stresem, dále slouží jako ochrana před okusem (trpká chuť)³⁴. Významnou látkou z této skupiny je kyselina salicylová (42), kterou lze nalézt v kůře vrby (*Salix* – odtud odvozen název této kyseliny). Pro člověka má významné uplatnění, její acylovanou formu (43) nalezneme v léčivech proti bolesti a horečce (Aspirin, Acylpyrin).



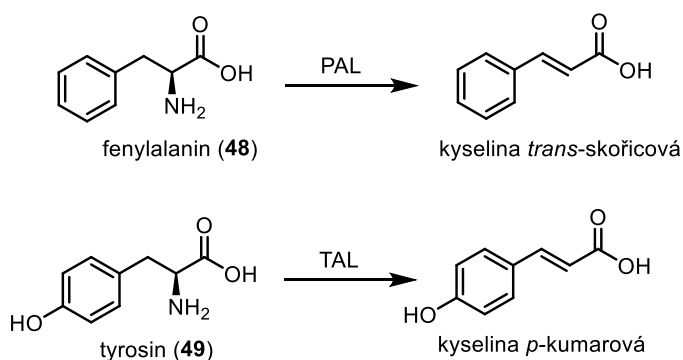
Obr. 18 Vybrání zástupci fenolkarboxylových kyselin a tříslovin.

3) **Fenylpropanoidy**³² jsou látky, které mají na aromatické jádro napojený tříuhlíkatý řetězec. V organismech plní řadu funkcí. Fungují jako přírodní antibiotika, pesticidy, lákadla pro opylovače, ochrana před UV zářením a jako vonné látky. Významným zástupcem je kyselina skořicová (**44**), od které lze snadno odvodit dlouhou řadu derivátů – kyselina ferulová (**45**), *p*-kumarová (**46**), kávová (**47**) aj.



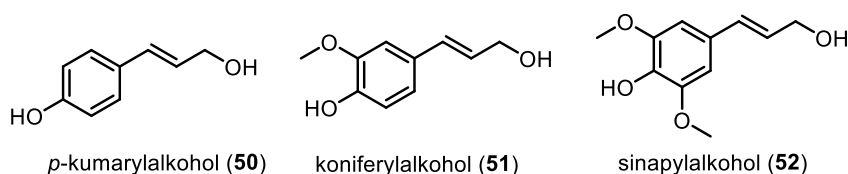
Obr. 19 Vybrané důležité kyseliny pro syntézu fenylpropanoidů.

Biosyntéza fenylpropanoidů vychází z aminokyselin fenylalaninu (**48**) a tyrosinu (**49**), které jsou produktem šikimátové metabolické dráhy³⁵. Klíčovým krokem je deaminace fenylalaninu za vzniku kyseliny *trans*-skořicové, který je katalyzován enzymem fenylalaninamoniaklyasou (PAL)³². Obdobně probíhá i deaminace tyrosinu, která je katalyzována enzymem tyrosinamoniaklyasou (TAL).



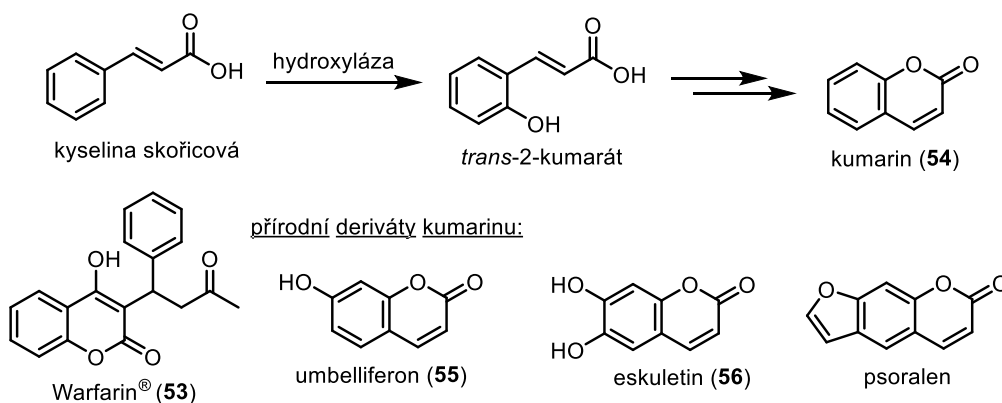
Obr. 20 Biosyntéza stavebních bloků pro fenylpropanoidy.

Lignin³⁶ je fenylpropanoidový polymer zpevňující buněčné stěny. Z evolučního hlediska byla pevná buněčná stěna kritickou vlastností rostlin pro přechod z vody na souš. Tvoří 20-40 % dřevní hmoty vyšších rostlin a po celulóze se jedná o nejdůležitější stavební látku rostlin. Struktura ligninu je velmi komplexní, jedná se o trojrozměrnou síť, která je vytvářena z jeho prekurzorů *p*-kumarylalkoholu (**50**), koniferylalkoholu (**51**) a sinapylalkoholu (**52**).



Obr. 21 Prekurzory ligninu.

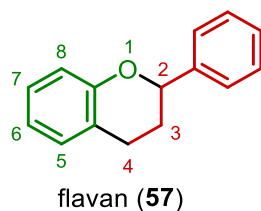
Zvláštní skupinou fenyylpropanoidů jsou **kumariny**³⁷, což jsou cyklické, aromatické laktony, které mají typickou vůni. Vyskytují se ve volné formě nebo glykosylované. Vykazují rozmanité biologické vlastnosti, působí jako antikoagulanty (Warfarin® (53) a jeho deriváty)³⁸, odpuzovače hmyzu, tlumí křeče a podporují srdeční činnost³⁹. Jejich biosyntéza opět vychází z kyseliny skořicové (44), která je podrobena hydroxylaci do polohy *ortho*. Následnou izomerizací a laktonizací vzniká kumarin⁴⁰ (54). V případě předchozí hydroxylace do jiné polohy vznikají deriváty kumarinu – např. umbelliferon (55), eskuletin (56).



Obr. 22 Biosyntéza kumarinu a jeho deriváty.

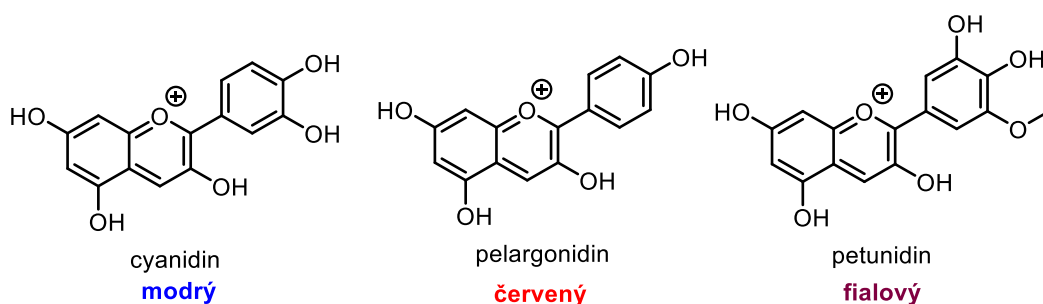
- 4) **Flavonoidy**³² jsou nejrozšířenější skupinou fenolických sekundárních metabolitů, již bylo identifikováno přes 5000 zástupců patřící do této skupiny. Název pochází z latinského slova *flavus*, což v překladu znamená žlutý a odkazuje na jejich typickou barvu v přírodě. V rostlinách plní důležité funkce – lákají opylovače ke květům, konzumenty k plodům (rozšíření semen), působí jako ochrana před UV zářením (absorbují v UV oblasti) a fungují jako signální látky.

Základním motivem těchto sloučenin je flavan (57) sestávající ze dvou jednotek (Obr. 23), které často obsahují hydroxylové skupiny. Na ty se následně váží cukerné složky (nejčastěji glukóza) pomocí glykosidických vazeb. Takto vzniklé konjugáty následně umožňují lepší rozpustnost flavonoidů ve vodě. Hromadí se převážně v centrální vakuole.



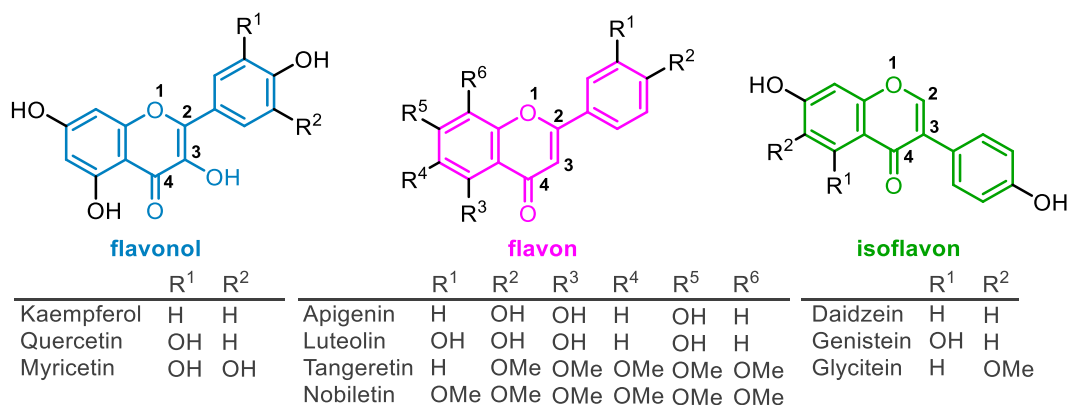
Obr. 23 Struktura flavanu (57) s vyznačenými podjednotkami – červená část je produktem šikimátové dráhy, jejím prekursorem je kyselina skořicová; zelená část je odvozena od acetátů, jejímž donorem je acetyl-CoA.

Anthokyany (Obr. 24) (z řeckého *anthos* – květ a *kyanos* – tmavě modrý) jsou barevné pigmenty, které se běžně vyskytují v červených, purpurových a modrých květech a plodech⁴¹. Charakteristickým znakem anthokyanů je jejich barevná závislost na pH (kyselé pH – červená; neutrální pH – fialová; zásadité pH – modrá). Vyskytují se ve velkém množství v tmavých bobulovinách (borůvky, černý rybíz, ostružiny, maliny...) a působí prospěšně pro člověka, protože fungují jako přírodní antioxidanty⁴². Dále je nalezneme v hroznovém víně, třešních, švestkách, broskvích a v červeném víně³².



Obr. 24 Struktury vybraných anthokyanů; pozn. barvy odpovídají barvám květů, ze kterých byly dané látky izolovány.

Flavony, isoflavony a flavonoly³² jsou neobsáhlejší skupinou flavonoidů. Flavony ve své struktuře obsahují navíc oproti flavanu karbonylovou skupinu na prostředním pyranovém heterocyklu, flavonoly mají navíc hydroxylovou skupinu na centrálním kruhu. Flavon je v isomerii s isoflavonem, který je také obsažen ve značném množství přírodních látek.



Obr. 25 Strukturní rozmanitost flavonolů, flavonů a isoflavonů.

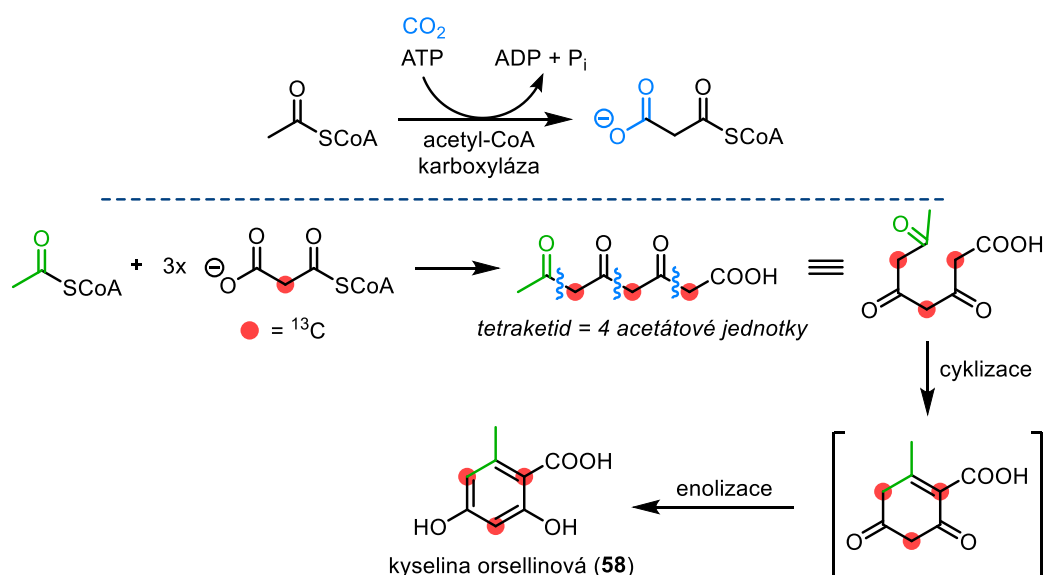
Flavonoly jsou C3 hydroxylované flavony, což z nich dělá jedny z nejlepších antioxidačních flavonoidů, protože se předpokládá, že OH skupina na C3 zvyšuje stabilitu flavonolového radikálu, který vznikne po zachycení volného radikálu v organismu. Nejhojněji jsou zastoupené v ovoci a zelenině.

Flavony jsou často obsaženy v bylinkách a koření (petržel, tymián), ovoci a zelenině (meloun, paprika). Polymethoxylované flavony jsou obsaženy převážně ve slupkách citrusových plodů a jejich šťávách. Vykazují zajímavou bioaktivitu³².

Isoflavony jsou strukturně podobné estrogenům (ženským pohlavním hormonům), a proto vykazují mírnou estrogenní aktivitu⁴³. Jsou hojně zastoupeny v sójových bobech, v menším množství i ve fazolích a arašídech.

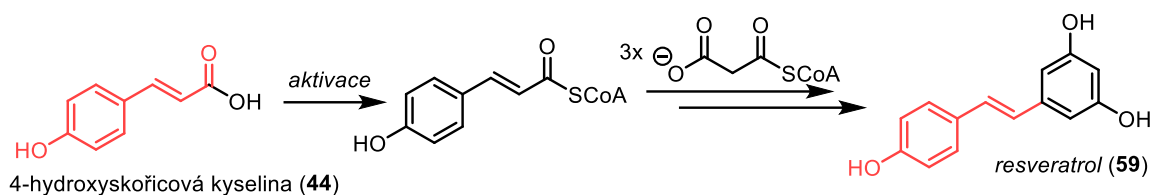
2.1.4 Polyketidy

Polyketidy⁴⁴ jsou rozsáhlou skupinou sekundárních metabolitů, které mohou být produkovány bakteriemi, houbami, rostlinami a mořskými organismy⁴⁵. Ve své struktuře střídavě obsahují karbonylovou a methylenovou skupinu („ β -polyketony“) a jsou biogeneticky odvozené z opakované kondenzace acetyl-CoA, ze kterého následně vzniká malonyl-CoA (viz schéma na Obr. 3). Biosyntéza polyketidů je v mnohém podobná syntéze vyšších mastných kyselin, jelikož využívají podobnou postupnou kondenzaci malonyl-CoA jednotek k prodlužování uhlovodíkového řetězce, který ale není na rozdíl od biosyntézy VMK redukován⁴⁶ (částečné či úplné redukce mohou nastat v libovolném kroku). Na Obr. 26 je uvedena biosyntéza kyseliny orsellinové (58), kterou lze považovat za jednoduchý polyketid.



Obr. 26 Biosyntéza malonyl-CoA (nahore) a kyseliny orsellinové (dole; převzato z ⁴⁶); pozn. tato dráha byla prokázána podáním ¹³C značeného malonyl-CoA mikroorganismu.

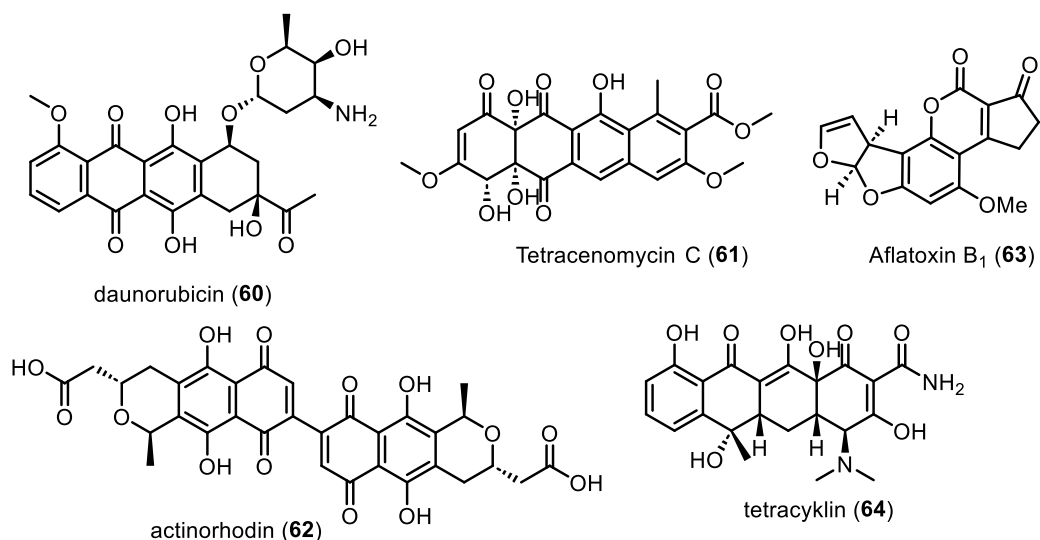
Alternativními startovními jednotkami nahrazujícími acetyl z Ac-SCoA mohou být produkty šikimové metabolické dráhy, například metabolit kyseliny skořicové (**44**), na který se dále napojují jednotky malonyl-CoA za vzniku resveratrolu (**59**; Obr. 27)



Obr. 27 Biosyntéza resveratrolu (**59**; převzato z ⁴⁶).

Výše uvedené polyketidické látky spadají do skupiny „jednodušších“ **aromatických polyketidů**, které vznikají postupnou kondenzací acetátových jednotek. Vzniklý řetězec může být enzymaticky či samovolně prostorově upraven do vhodné konformace, čímž dojde k umožnění aldolové kondenzace vedoucí k tvorbě šestičlenných aromatických kruhů⁴⁷. Struktury významných aromatických polyketidů jsou uvedeny na Obr. 28.

Daunorubicin^{48,49} (**60**) se využívá na léčbu akutní leukémie a jako antibiotikum. Tetracenomycin C⁵⁰ (**61**) a actinorhodin⁵¹ (**62**) vykazují antibiotickou aktivitu. Jedna z nejvíce karcinogenních látek na světě je Aflatoxin B₁⁵² (**63**), který je produkován štetíčkovcem (*Aspergillus flavus*). Komerčně významným zástupcem této skupiny jsou tetracykliny (**64**), jejichž polosyntetické deriváty se využívají jako antibiotika⁵³.



Obr. 28 Struktury aromatických polyketidů.

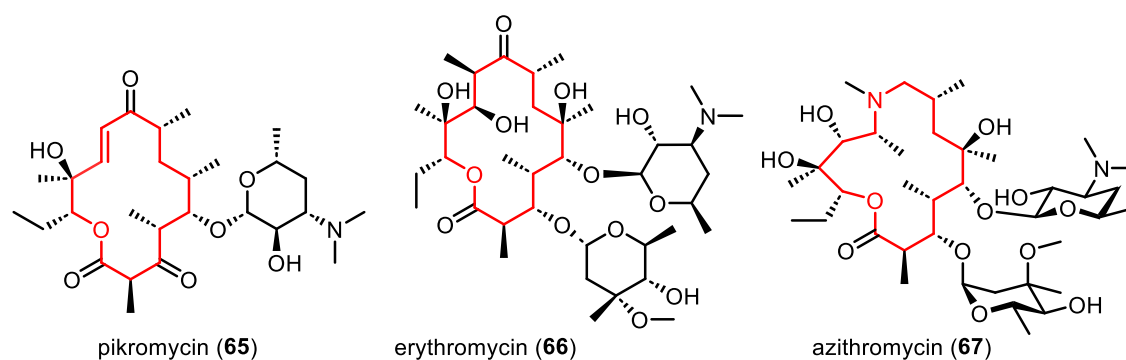
Druhou skupinou polyketidů jsou **komplexní polyketidy**⁴⁷, které jsou strukturně rozmanitější než aromatická skupina a skládají se z acetátů, propionátů a butyrátů v různých poměrech. Tyto molekuly nemohou podléhat skládání a aromatizaci, a proto mnohé z těchto sloučenin cyklizují laktonizací (makrolidy = makrocyclické laktony), jiné zůstávají jako dlouhé acylové řetězce. Významným enzymem, který zajišťuje cyklizaci je polyketidsynthasa⁴⁷. Nejlepší

biologickou aktivitu vykazují 14-, 15- a 16členné makrolidy, které se používají jako antibiotika již více než půl století. Jejich účinnost spočívá ve schopnosti inhibovat syntézu bílkovin na ribozomech bakterií⁵⁴⁻⁵⁶. Velká část makrolidů obsahuje také sacharidové jednotky napojené glykosidickou vazbou⁵⁴.

Prvním izolovaným makrolidem byl pikromycin (65), který se podařilo získat z grampozitivní bakterie rodu *Streptomyces*⁵⁷ již v roce 1951.

Dalším zástupcem makrolidů je erythromycin (66), produkovaný grampozitivními mikroorganismy *Saccharopolyspora erythraea*⁴⁷. Jedná se o první makrolidové antibiotikum, které se klinicky používá k léčbě infekcí u lidí. Má poměrně široké spektrum účinnosti, zejména proti grampozitivním, ale i některým gramnegativním bakteriím^{58,59}.

Důležitým makrolidem je také azithromycin (67). Ve své struktuře obsahuje 15členný laktonový kruh, v němž je obsažen atom dusíku. Azithromycin je semisyntetický derivát erythromycinu, poprvé syntetizovaný v 80. letech 20. století. Stejně jako erythromycin má azithromycin široké spektrum účinků proti bakteriím, ale vykazuje také zajímavé antivirové a protizánětlivé vlastnosti^{60,61}.



Obr. 29 Zástupci významných makrolidů se zvýrazněným makrolidickým kruhem.

Do polyketidů patří také skupina látek, které ve své struktuře obsahují pyranový či dihydropyranový kruh. Tento typ sekundárních metabolitů se díky své biologické aktivitě stal jedním z cílových strukturních intermediátů ve skupině doc. Pospíšila, který byl vybrán pro vývoj nového typu tzv. DOS intermediátů. Obecné postupy, jež by měly ve svém konečném důsledku vést k přípravě celé knihovny strukturně podobných látek s těmito klíčovými motivy, jsou diskutovány dále (viz kap. 2.2 a 2.2.1).

Otázkou zůstává, proč většina polyketidů vykazuje toxické (protirakovinné, antihelmintické, antibiotické aj.) účinky, které následně využíváme pro náš prospěch – výroba léčiv, insekticidů, antibiotik. Nejpravděpodobnější odpovědí může být fakt, že organismy samotné využívají polyketidy pro obranu proti predátorům (jedná se o látky obranné). Ale odpovědi na tyto otázky je samozřejmě více.

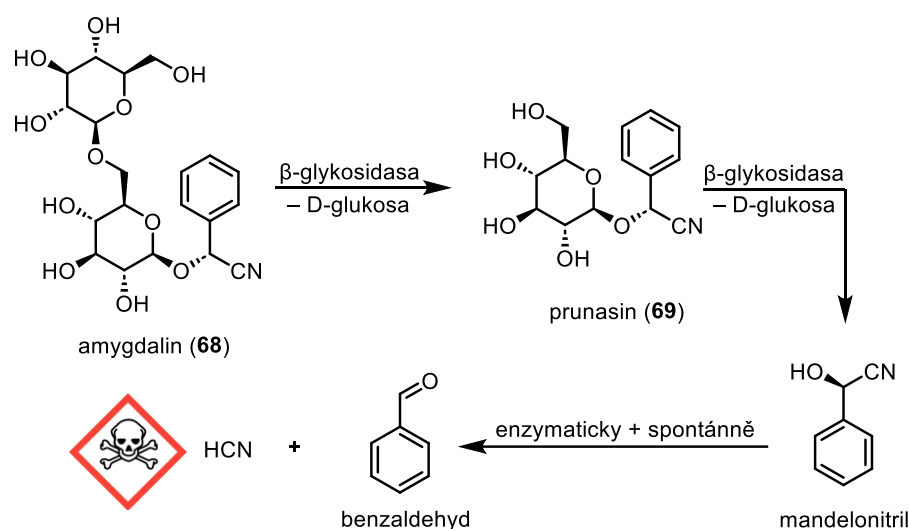
2.1.5 Glykosidy

Glykosidy⁶² jsou skupinou sekundárních metabolitů rostlin, které ve své struktuře obsahují cukernou složku. Vznikají nahrazením poloacetalové nebo poloketalové skupiny za další monosacharidovou jednotku nebo za jiný necukerný fragment⁶³.

Většina již dříve zmíněných látek (převážně flavonoidy, anthokyany, makrolidy) lze také zařadit do skupiny glykosidů, protože v přírodě se často vyskytují se zakomponovanou cukernou složkou ve své struktuře. Dále je kladen důraz na vybrané typické glykosidy, tzn. látky, které by se zařazovaly do předchozích kategorií velmi obtížně.

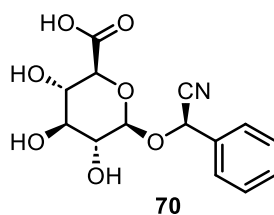
- 1) Kyanogenní glykosidy** jsou přírodní látky, které obsahují kyanohydrinovou skupinu ve své struktuře. Rostlinám tyto sekundární metabolity slouží k ochraně před býložravci. Neaktivní formy jsou uchovávány ve vakuole, v případě napadení dojde k vypuštění do cytoplazmy a k aktivaci enzymy (odstranění cukerných jednotek), což vede k uvolnění toxického kyanovodíku^{64,65}, který způsobuje zástavu buněčného dýchání. Pravděpodobně netvoří pouze obranný mechanismus rostlin, ale také se podílejí na transportu dusíku, uhlíku a mohou fungovat také jako antioxidanty⁶⁵.

Nejznámějším glykosidem obsahující kyanoskupinu je amygdalin⁶⁶ (**68**), který se vyskytuje společně s prunasinem (**69**) v hořkých mandlích, peckách meruněk a jablek. Struktury výše zmíněných glykosidů a jejich aktivace enzymy⁶⁷ je uvedena na *Obr. 30*.



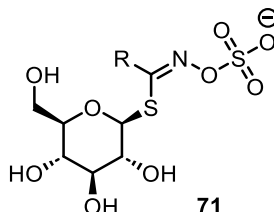
Obr. 30 Mechanismus uvolnění HCN z amygdalinu.

V minulosti byla snaha o uvedení Laetrile (**70**; syntetický derivát amygdalinu, *Obr. 31*) na trh jako alternativního léku proti rakovině. Účinek však nebyl zcela prokázán a stále se zde vyskytuje riziko intoxikace kyanovodíkem^{68,69}.



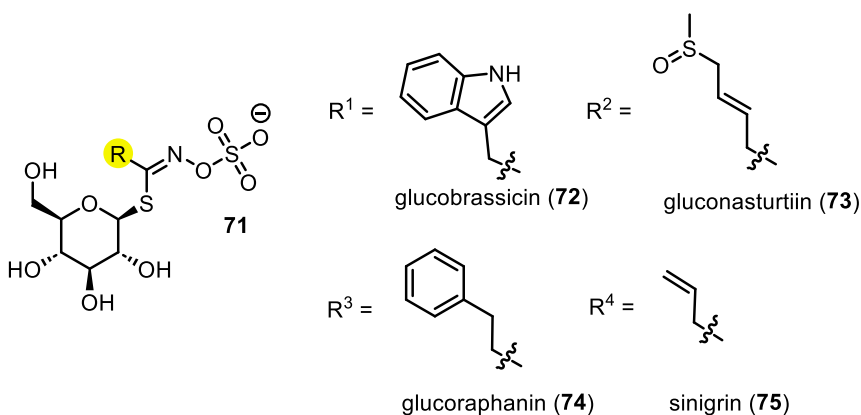
Obr. 31 Struktura alternativního „léčiva“ Laetrile.

2) **Glukosinoláty** (thioglykosidy) jsou skupinou glykosidických sekundárních metabolitů typických pro čeleď brukvovitých rostlin (*Brassicaceae* – zelí, kapusta, květák, ředkev, růžičková kapusta, hořčice, řepka, brokolice...), které ve své struktuře obsahují zakomponovanou jednotku β -D-glucopyranosy a atom síry, jejímž zdrojem bývá aminokyselina L-cystein⁷⁰. Obecný vzorec (71) těchto látek je znázorněn na Obr. 32.



Obr. 32 Obecná struktura glukosinolatů – kostra je tvořena β -D-glucopyranosou.

Zajímavá je aktivace glukosinolatů⁷¹, při které vznikají látky, jejichž aktivita je využívána rostlinami pro obranu před predátory (hořká chuť, intenzivní zápach)⁷². Enzym myrosinasa odstraní cukernou podjednotku, vznikající intermediát okamžitě přesmykuje na isothiokyanát, který je velmi reaktivní a toxický pro predátory⁷³ (okusovači, hmyz, larvy...). Pro člověka tyto látky mají neopomenutelný význam, protože některé vykazují protinádorovou aktivitu a fungují jako biopesticidy⁷⁴. Níže uvedené látky (Obr. 33) jsou nejzastoupenějšími sloučeninami v brukvovitých rostlinách, které využívají pro svou ochranu.



Obr. 33 Zástupci glukosinolatů.

2.1.6 Význam sekundárních metabolitů pro člověka

Sekundární metabolity jsou nepochybně velice důležité sloučeniny pro člověka a lidstvo samotné, jelikož nám sama příroda ukazuje diverzitu strukturních motivů, které mohou vykazovat zajímavé biologické vlastnosti. Takové látky nám mohou posloužit jako „odrazový můstek“ pro syntézu molekul přírodou inspirovaných s lepšími a využitelnějšími účinky.

Z pohledu lidstva látky produkované přisedlými organismy nalézají uplatnění ve farmacii při přípravě léčiv s antibiotickými, antivirovými, protirakovinnými a protizánětlivými účinky^{75,76}, dále v potravinářském a kosmetickém průmyslu (přírodní barviva a vonné látky) a zemědělství (insekticidy a herbicidy).

Přisedlé organismy nám, syntetickým chemikům, značně usnadňují práci, protože totální syntéza některých sekundárních metabolitů by byla zcela neekonomická a neekologická (nízké výtěžky, použití toxických a jedovatých reagentů při syntéze atp.). Naštěstí si příroda sama optimalizovala biosyntézu takových látek a my můžeme dané organismy využít pro levnější a ekologičtější produkci chtěných metabolitů v bioreaktorech.

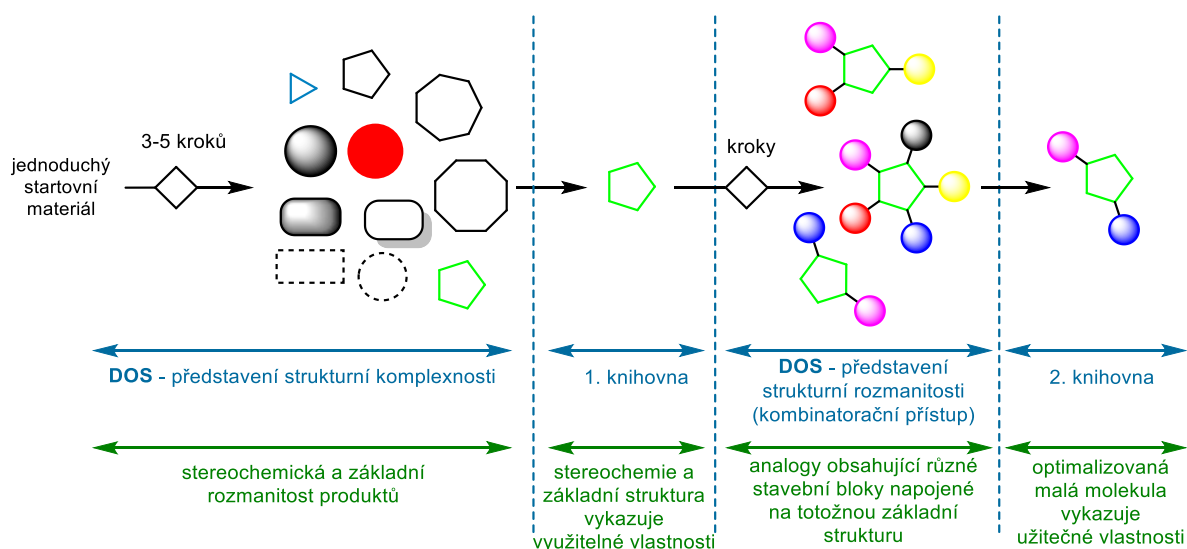
Jako příklad lze uvést nejznámější antibiotikum na světě – penicilin. Penicilin G se vyrábí fermentací⁷⁷ *Penicillium chrysogenum* v bioreaktoru, produkt se průběžně izoluje. Vstupními surovinami jsou běžně dostupné a nezávadné sloučeniny – glukosa, sacharóza, škrob, dusičnany, amonné soli, kukuřičný kvas a samozřejmě plíseň, která za nás penicilin syntetizuje. Naopak, pokud bychom chtěli Penicilin G syntetizovat v laboratoři, museli bychom se připravit na 11 krokovou syntézu s celkovým výtěžkem asi 0,4 %⁷⁸. Celosvětovou spotřebou penicilinu by takto ani zdaleka nebylo možné pokrýt.

Polyketidy jsou bezpochyby výjimečnou skupinou sekundárních metabolitů, protože ze všech polyketidů našlo komerční využití (mluvíme-li o přímých produktech biosyntézy) až 0,3 % z nich, což je pozoruhodně více než u jiných skupin látek, jejichž komerční využití se obvykle pohybuje kolem 0,1 %⁷⁹.

2.2 Diverzitně orientovaná syntéza

Malé organické látky jsou definovány jako molekuly s nízkou molekulovou hmotností ($\approx$ do 1000 g/mol). Ať již historicky (první definovaná léčiva prodávaná v lékárnách) anebo na základě poznatků chemické biologie (jsou to právě typy látek, jež organismy využívají ke komunikaci, boji se škůdci apod.). Chemická biologie je využívá jako molekulární sondy, aby odhalila komplexnost biologických přeměn, a právě molekuly těchto velikostí jsou využívány a zkoumány jakožto účinná léčiva. To je přesně i cílem medicínálních chemiků – přidavkem malé organické molekuly významně ovlivnit biologické procesy v lidském těle. Tyto malé organické molekuly ale nemusí plnit pouze roli biologicky aktivních molekul využitelných pro terapeutické účely. Lze je totiž využít i jako „sondy“ do nitra orgánů, buněk a buněčných organel. V obecné míře mohou snadno pronikat buněčnými membránami a následně interagovat s receptory, jež nám doposud nebyly známe. S určením nových molekulárních cílů může přijít identifikace nových aktivních sloučenin následně využitelných v klinické praxi.

Diverzitně orientovaná syntéza (DOS – přejato z angličtiny Diversity-Orientated synthesis) je strategie využívaná zejména v oblasti medicínální chemie, jež se snaží pokrýt co největší oblast chemického prostoru (chemickým prostorem se rozumí prostor, který zahrnuje všechny připravitelné látky s potenciální biologickou aktivitu) pomocí syntetického metodického přístupu. Takový přístup využívá kaskádu (obecně sekvenci tří reakcí) chemických transformací, jež na rozdíl od cílené syntézy nemají za úkol připravit právě jednu definovanou sloučeninu, ale spíše paletu strukturně drobně odlišných molekul. Takto definovaná chemická knihovna látek umožňuje transformovat přesně definované základní stavební jednotky (molekuly) na strukturně divergentní látky (Obr. 34). Z generované knihovny, tedy knihovny 1. generace, vzejde tzv. HIT molekula, která se dále vyvíjí v rámci dalších knihoven modifikujících okolí této cílové struktury⁸⁰.



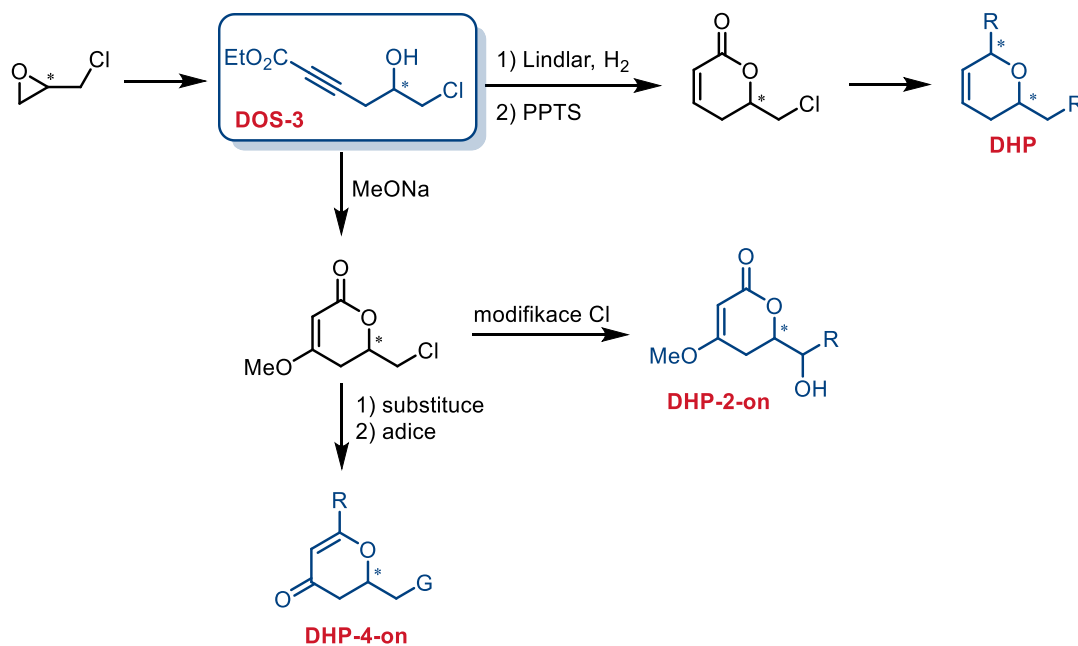
Obr. 34 Celkový přístup založený na DOS, který umožňuje identifikovat a vyvinout "HITy" malých molekul do podoby biologických sond nebo léčiv.

V rámci naší výzkumné skupiny se zabýváme vývojem takto navržených obecných přístupů, kterých by bylo možné využít pro pokrytí co nejširšího „okna“ v chemickém prostoru. V minulosti se nám povedlo vyvinout takovéto přístupy, které nám umožnily konstituovat chemické knihovny některých typů přírodních látek inspirovaných fenolickými sekundárními metabolity rostlin, přesněji pak lignany a neolignany^{81–88}. V novějších pracích se zaměřujeme zejména na polyketidy obsahující dihydropyranový (**DHP**) cyklus jako klíčový strukturní motiv.

2.2.1 Obecný přístup k dihydropyranovým derivátům

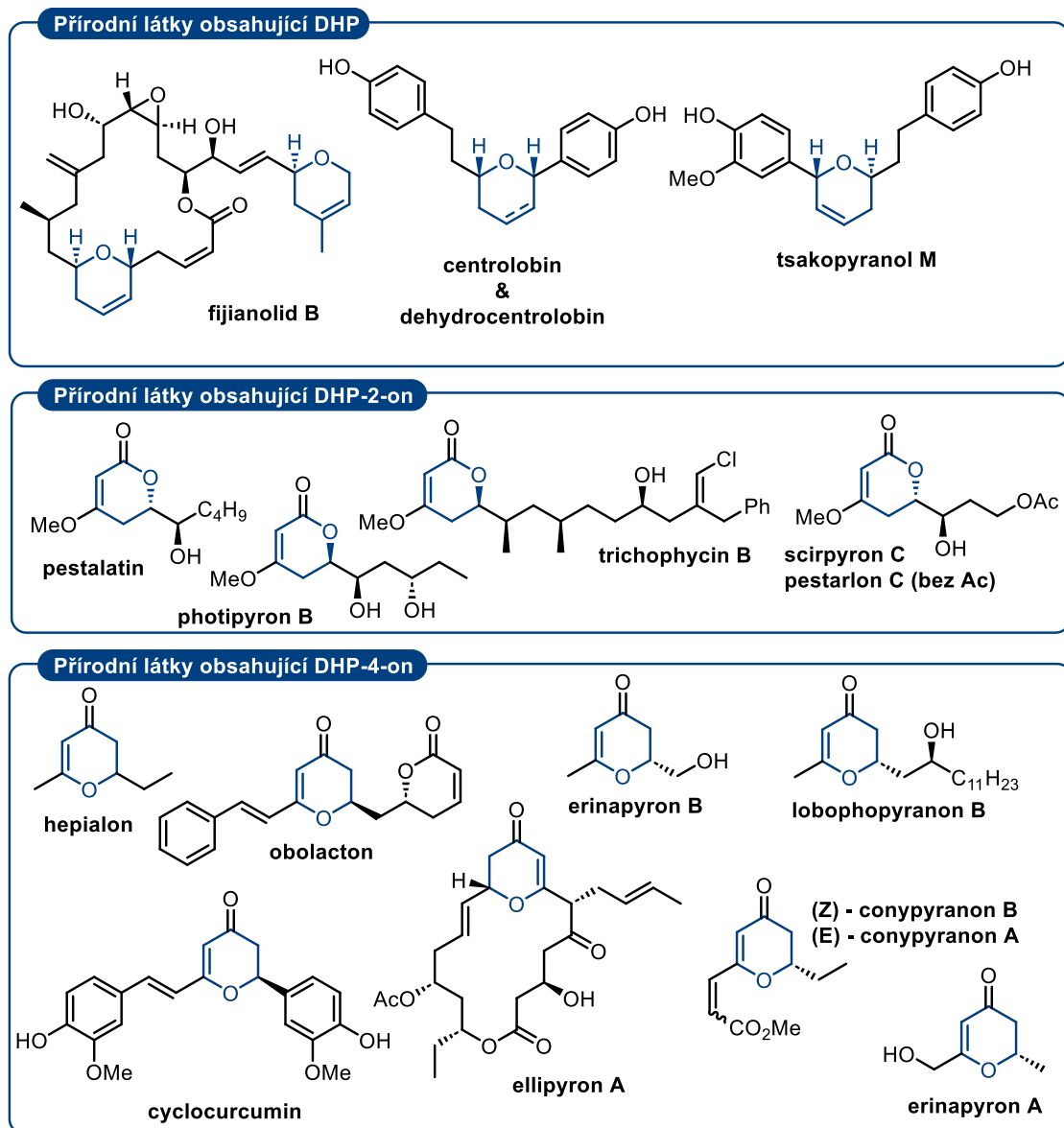
Jak již bylo zmíněno výše, jedním z cílů naší výzkumné skupiny je identifikace nových přírodních látek, jejich charakterizace (určení struktury) a následné biologické ohodnocení připravených (pseudo)přírodních látek. V tomto okamžiku se věnujeme převážně polyketidům – látkám obsahujícím společný strukturní prvek, heterocyklus **DHP**. Z tohoto důvodu jsme navrhli a stále vyvíjíme univerzální přístup ke třem typům **DHP** cyklů: samotnému **DHP**^{89–92} a také dvěma dalším formám **DHP-2-on**^{93–97} a **DHP-4-on**^{98–101}. Cílem je, aby tyto tři typy intermediátů byly připravitelné ze stejné výchozí látky pomocí obdobných chemických transformací v rozsahu 2-4 kroků (Obr. 35).

Syntéza stavebního bloku **DOS-3** (číslovka 3 poukazuje již na 3. typ univerzálního intermediátu umožňujícího DOS syntézu strukturně podobných látek vyvinutou v rámci naší výzkumné skupiny), je založena na využití homochirálního epichlorhydrinu, jehož oba enantiomery jsou komerčně dostupné. Jednokroková transformace této stavební látky na **DOS-3** a následná jedno až dvoukroková transformace na odpovídající **DHP** derivát pak vytvoří základ pro nově konstituovanou chemickou knihovnu látek inspirovaných přírodou.



Obr. 35 Obecný přístup k α -pyranovým skeletům a aplikace společného intermediátu **DOS-3** na syntézu (+)-obolactonu.

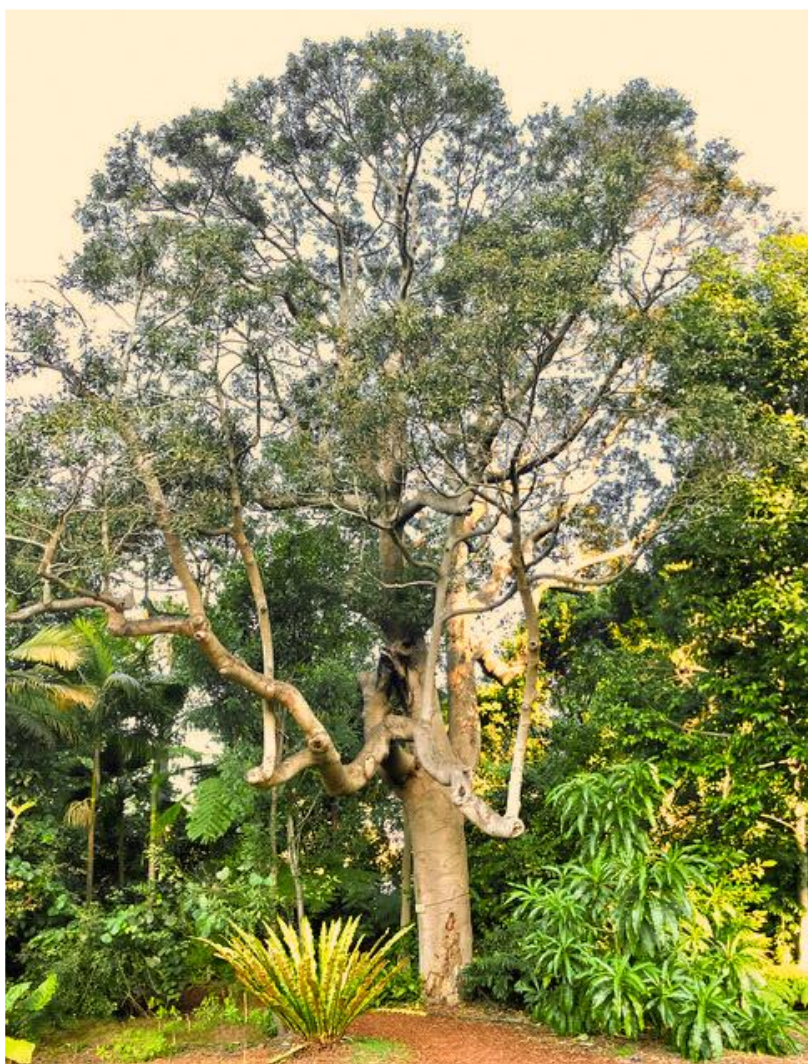
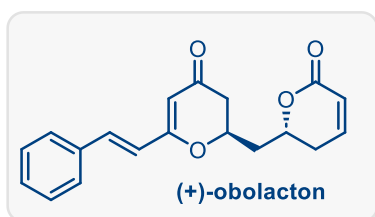
Očekáváme, že s využitím takového centrálního motivu budeme schopni zacílit na syntézu přírodních a biologicky aktivních látek (příklady uvedeny na Obr. 36).



Obr. 36 Vybrání zástupci látek s DHP kruhy.

2.3 (+)-obolacton

(+)-obolacton (**1**; Obr. 37) řadíme mezi sekundární metabolity rostlin polyketidového typu. Poprvé byl v literatuře popsán v roce 2004³ a tudíž se jedná o poměrně mladou a málo probádanou látku. (+)-obolacton byl společně s dalšími cytotoxickými flavonoidy izolován z rostliny *Cryptocarya obovata* (čeleď vavřínovité – dalšími známějšími zástupci jsou například skořicovník *Cinnamomum tamala* nebo hruškovec *Persea americana*), jež byla objevena v severním Vietnamu. Podle struktury můžeme (+)-obolacton (**1**) zařadit mezi **DHP-4-on** deriváty a následně použít příslušnou modifikaci univerzálního přístupu **DOS-3** (Obr. 35). Již dříve byla publikována cytotoxická aktivita³ této látky vůči buněčným liniím A549 ($IC_{50} = 43 \mu M$), MCF-7 ($IC_{50} = 32 \mu M$) a HeLa buňkám ($IC_{50} = 24 \mu M$)⁴. Jakmile se nám podaří tuto látku připravit, budeme moci ověřit, že syntetický materiál má obdobnou aktivitu jako přírodní (extrahované látky mohou obsahovat malé množství příměsí, jež v některých případech působí s danou látkou synergicky) a otestovat danou látku v rámci dalších biologických testů.



Obr. 37 *Cryptocarya obovata* (převzato a upraveno z ¹⁰²) – strom, z něžž byl (+)-obolacton (**1**) poprvé izolován v roce 2004.

2.4 Klíčové syntetické kroky využité při syntéze z pohledu jejich mechanismu

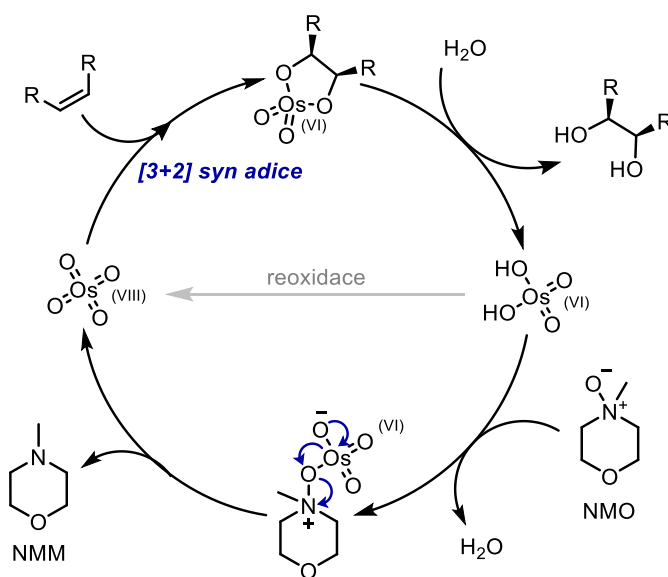
2.4.1 Sharplessova asymetrická dihydroxylace

Sharplessova asymetrická dihydroxylace^{103,104} je název pro vysoce stereoselektivní dihydroxylaci alkenů. Objevitelem této reakce je současný americký chemik Karl Barry Sharpless, který se ve svém výzkumu převážně zabýval asymetrickou organickou syntézou a následně bioorthogonálními organickými reakcemi. Další reakce nesoucí jeho jméno, které jsou často využívány při syntéze nejen přírodních látek díky velmi dobrým výtěžkům se skvělou stereoselektivitou, jsou Sharplessova aminohydroxylace^{105–108} nebo Sharplessova asymetrická epoxidace^{109,110}.

V roce 2001 získal Nobelovu cenu za chemii¹¹¹ „za práci na chirálně katalyzovaných oxidačních reakcích“^{112–114}, kterou sdílí s Williamem Knowlesem a Ryoji Noyori, kteří ji obdrželi „za práci na chirálně katalyzovaných hydrogenačních reakcích“¹¹⁵.

K. B. Sharpless je držitelem dvou Nobelových cen za chemii, druhou získal poměrně nedávno v roce 2022¹¹⁶ společně s Carolyn Bertozzi a Morten Meldalem „za vývoj click-chemistry a bioorthogonální chemie“^{117–120}.

Pro dihydroxylaci se standardně využívá oxid osmičelý, který ale snadno sublimuje a jeho páry jsou vysoce toxické ($LD_{50} = 423 \text{ mg/m}^3 - \text{myš, 4 hodiny}$)^{121,122}. Osmium se řadí mezi těžké a drahé kovy (stejně jako Au, Ag, Pt), tudíž jeho sloučeniny jsou velmi nákladné, a proto by bylo neekonomické a neekologické využívat jej jako stechiometrický oxidant. Z těchto důvodů se využívá pouze katalytické množství oxidu osmičelého, které se například v reakci firmy Upjohn¹²³ publikované v roce 1976 oxiduje zpět do oxidačního čísla +VIII pomocí NMO (reoxidant je použitý ve stechiometrickém množství). Katalytický cyklus pro obecný alken je znázorněn na Obr. 38.

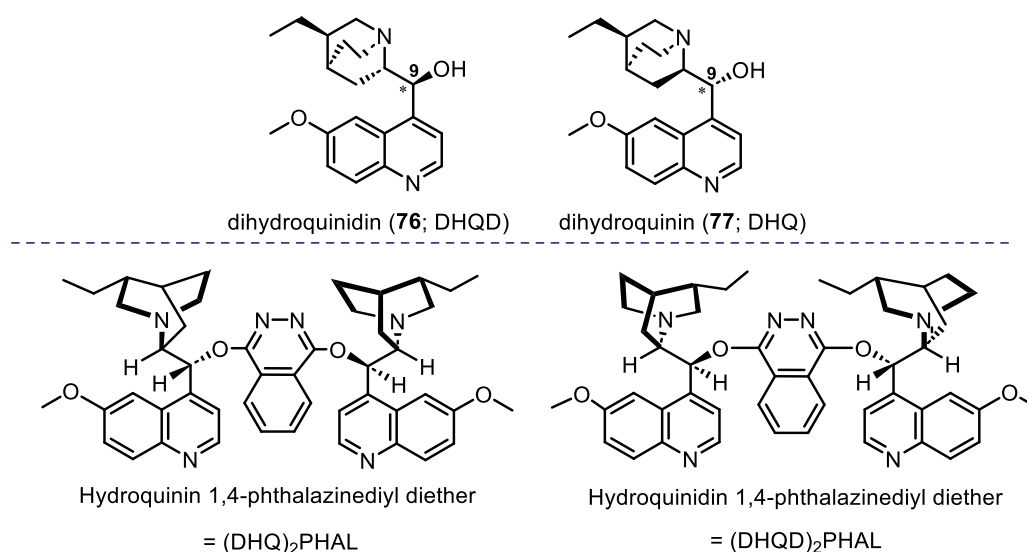


Obr. 38 Schematické znázornění mechanismu OsO_4 mediované dihydroxylace.

2.4.1.1 Mechanismus selektivity Sharplessovy asymetrické dihydroxylace¹⁰⁴

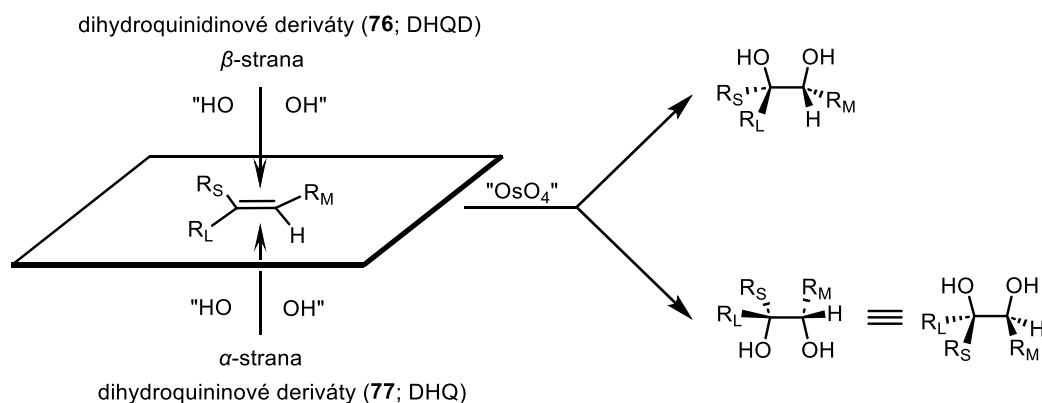
Jak je patrné z Obr. 38, klíčovým krokem reakce je *syn* adice OsO_4 na olefin, která je způsobena tetraedrickou strukturou OsO_4 . Oba kyslíky přistupující k dvojné vazbě olefinu jsou fixovány na místě, a proto adice probíhá vždy jen z jedné strany (*syn* adice). Produktem je *cis*-diol. Stereochemie dvojné vazby zůstává při reakci zachována.

Z důvodu hledání nových reakcí, které vykazují vysokou selektivitu, toleranci vůči jiným skupinám a poskytují značnou enantiomerní čistotu, K. B. Sharpless použil diastereoizomerní ligandy alkaloidového typu^{104,124} (Obr. 39 *nahoře*) – dihydroquinidin (**76**; DHQD) a dihydroquinin (**77**; DHQ) – pro kontrolu stereoselektivity dihydroxylační reakce.



Obr. 39 Chirální alkaloidy, které tvoří hlavní část chirálních ligandů (*nahoře*); nejúspěšnější (z pohledu stereoselektivní kontroly průběhu reakce) ligandy využitě při asymetrické verzi komerčních dihydroxylačních reakcí (*dole*).

Stereoselektivita reakce spočívá ve sterické blokaci přístupu dihydroxylačního činidla k dvojné vazbě díky objemným chirálním ligandům z jedné strany substrátu (Obr. 40). Důležitým aspektem je také fakt, že tyto ligandy akcelerují reakci oproti možné reakci bez použití ligandů.

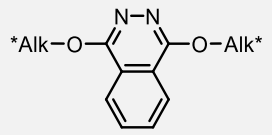
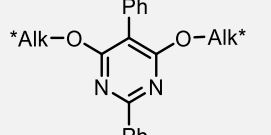
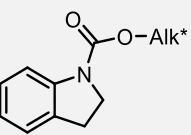


Obr. 40 Znárodnění přístupu dihydroxylačního činidla, který je indukován chiralitou ligandu (pozn. velikost substituentů roste v pořadí: $H < R_S < R_M < R_L$); převzato a upraveno z ¹⁰⁴.

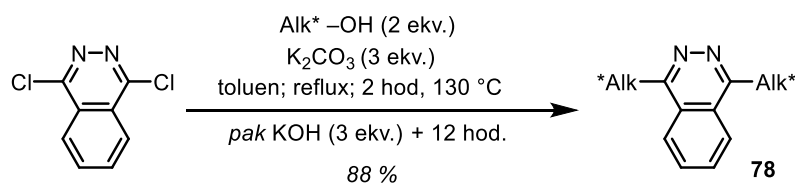
2.4.1.2 Využitelné katalyzátory a ligandy

Již v minulém století bylo vyzkoušeno zhruba 350 ligandů quinidinového typu v AD reakcích a bylo zjištěno, že enantiosektivita je indukována převážně orientací OH skupiny na C9 (Obr. 39)¹⁰⁴. Základní struktura chirálního katalyzátoru se pak skládá z ligandu a chirální alkaloidové části.

Tabulka 1. Sharplessova dihydroxylace – doporučené ligandy pro jednotlivé typy alkenů¹⁰⁴.

TYPY OLEFINŮ						
PREFEROVANÝ LIGAND	PYR PHAL	PHAL	IND	PHAL	PHAL	PYR PHAL
% EE	30-97	70-97	20-40	90-99,8	90-99	20-97
 PHAL ligand  PYR ligand  IND ligand						

Z tabulky lze vyčíst, že pouze *cis*-olefin vyžaduje speciální ligand (IND), tudíž můžeme říci, že ligandy s motivem PHAL a PYR jsou téměř univerzální. Důležité je, aby katalyzátor poskytoval dobré výtěžky, výrazný enantiomerní přebytek, avšak tohoto nemůže být dosaženo na úkor nákladů spojených s jejich přípravou. Následující schéma (Obr. 41) znázorňuje jedнокrokovou přípravu nejčastěji využívaného ligandu PHAL (78) z levných a komerčně dostupných výchozích látek¹²⁵.



Obr. 41 Příprava dimerního PHAL chirálního ligandu.

Chirální ligandy typu PHAL a PYR můžeme považovat za „dimerní“, protože obsahují dva chirální alkaloidy narozdíl od IND, který obsahuje pouze jeden. Bylo zjištěno, že vykazují na sobě nezávislé funkce. Jedna alkaloidová jednotka se koordinuje na oxidant a druhá vytváří prostor pro správnou orientaci olefinu¹²⁶ (Obr. 40).

Dalšími použitelnými ligandy jsou tzv. monodentátní ligandy, které umožňují stereoselektivní průběh AD pouze s katalytickým množstvím OsO_4 , popř. jiného osmičelého analogu (standardní množství publikované K. B. Sharplessem se pohybuje okolo 0,1–0,2 mol%)¹⁰⁴. Monodentátní ligandy jsou ligandy, které se koordinují na centrální atom kovu pouze jednou vazbou. Příkladem mohou být 2,3-disubstituované-1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktany¹²⁷ (deriváty DABCO; Obr. 42 vlevo) nebo chirální isoxazolidinové ligandy¹²⁸ (Obr. 42 vpravo). Oba výše zmíněné typy nových katalyzátorů byly popsány kolem roku 1992.



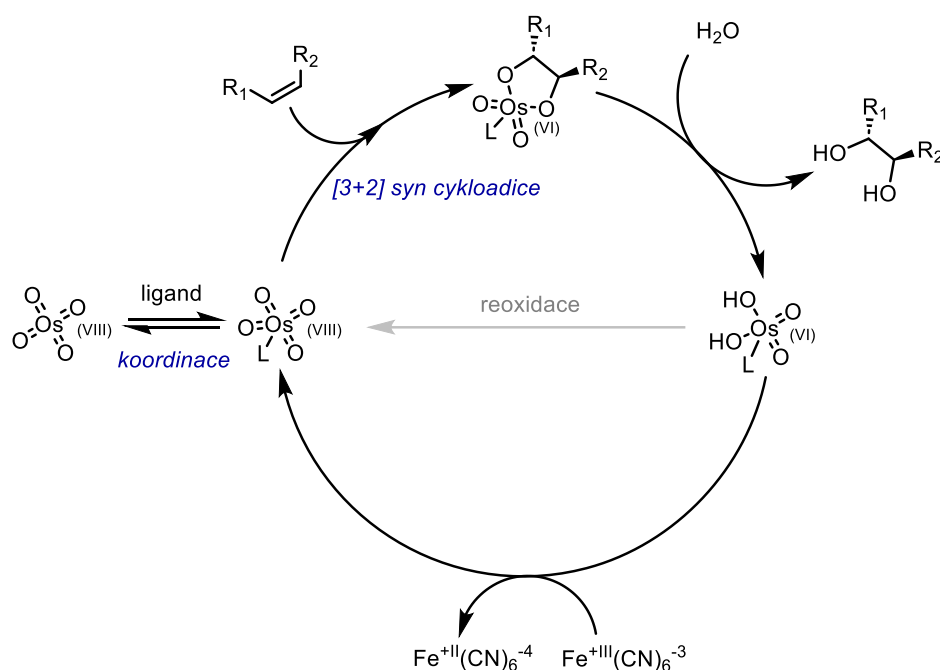
V obou případech byla jako referenční reakce provedena dihydroxylace (*E*)-stilbenu – 1 mol% OsO_4 ; 3 ekv. $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ jako reoxidantu; 3 ekv. K_2CO_3 ; $t\text{BuOH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$; 0,1 ekv. katalyzátoru (DABCO) a 0,3 ekv. katalyzátoru (isoxazolidin).

Obr. 42 Struktury a výtěžky při použití monodentátních ligandů při AD^{127,128}.

DABCO a jeho chirální deriváty tvoří stabilní komplex s osmiem stejně jako DHQD a DHQ, a proto se jedná o potenciálně využitelné katalyzátory pro AD. Samotný isoxazolidin jako katalyzátor není příliš efektivní (jen 10 % ee)^{104,128}, ale pokud nese objemné amidové substituenty, dojde ke značnému zvýšení selektivity (Obr. 42).

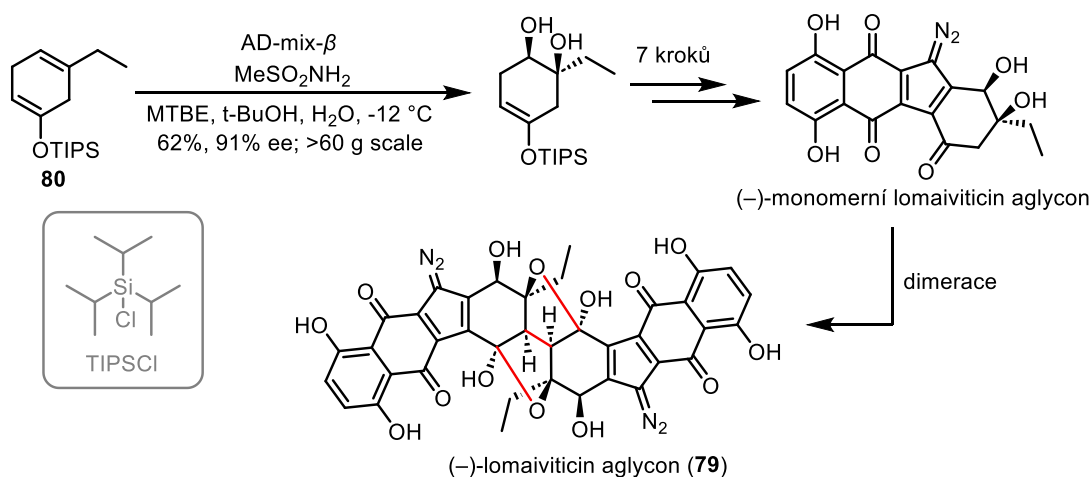
2.4.1.3 Využití

V syntetických transformacích je diastereoizomerní tvorba diolu velmi užitečná, nejen při syntéze látek inspirovaných přírodou¹²⁹, ale také v *late-state* modifikacích při výrobě biologicky aktivních látek pro tvorbu stereodefinovaných center¹³⁰. Z těchto důvodů je na trhu komerčně dostupná AD směs pod názvem AD-mix- α a AD-mix- β . Hlavní komponentou směsi je osman draselný dihydrát (0,002 mmol), který slouží jako dihydroxylační činidlo, dále $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ jako reoxidant (3 mmol), pro správné pH K_2CO_3 (3 mmol) a chirální ligand (0,01 mmol). AD-mix- α obsahuje $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ a AD-mix- β obsahuje $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$. Při větší navážce je možné komponenty zakoupit zvlášť a směs si připravit, popřípadě můžeme zaměnit ligand podle typu oxidovaného olefinu. Reakce probíhá velmi ochotně i za 0 °C ve směsi rozpouštědel $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 1:1$ (V/V). Pokud se jedná o stericky více bráněný nebo velmi deaktivovaný olefin, lze reakci provádět i za RT a za použití většího množství osmia při stálém zachování selektivity^{104,125,131}.



Obr. 43 Katalytický cyklus regenerace osmanu využitý v komerčních AD-mix směsích založený na $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ jako reoxidantu.

Níže je uvedena syntéza přírodní látky (Obr. 44), která je produkována bakteriemi *Micromonospora lomaivitiensis* jako dimer, který je označován jako lomaiviticin aglycon¹³² (79). Tyto přírodní látky jsou zajímavé tím, že ve své struktuře obsahují diazo funkční skupinu, která je poměrně „exotická“ v kontextu sekundárních metabolitů. Glykosilované deriváty lomaiviticin aglyconu – lomaiviticin A a lomaiviticin B – vykazují silnou protinádorovou aktivitu¹³³. V publikované syntéze lomaiviticinů¹³⁴ byla použita komerčně dostupná směs pro asymetrickou dihydroxylaci. Můžeme vidět, že v látce (80) se nachází dvě dvojné vazby, ale AD-mix- β je selektivní jen na méně stericky bráněnou dvojnou vazbu.



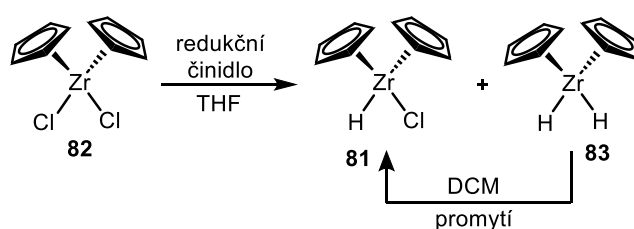
Obr. 44 Ukázka využití AD-mix- β při syntéze zajímavé přírodní látky¹³².

2.4.2 Hydrozirkonace

Hydrozirkonace patří do skupiny hydrometalačních reakcí, kam také řadíme hydroboraci a hydroaluminaci. Jedná se o reakce, při kterých dochází k 1,2-adici atomu vodíku (hydridu) a kovu na násobnou vazbu. Atom kovu může být následně vyměněn za jinou zvolenou funkční skupinu. Hydrometalační reakce jsou velmi užitečné metody pro přípravu různě substituovaných alkenů a alkynů¹³⁵.

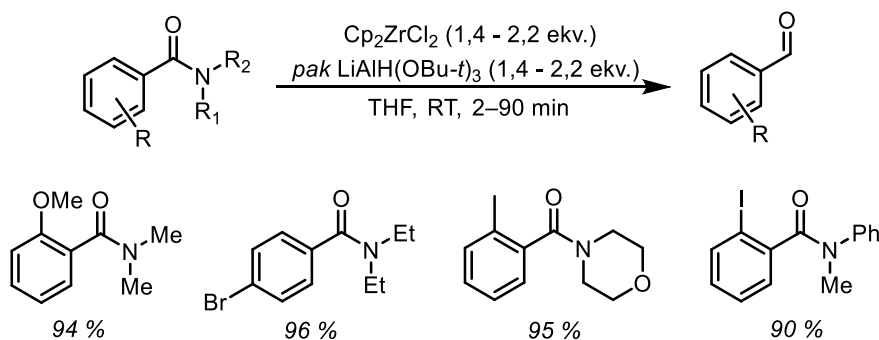
První zmínku o hydrozirkonaci lze najít již v roce 1970, kdy byl Cp_2ZrHCl (**81**) poprvé připraven P. C. Wailesem a následně byl použit pro hydrozirkonaci alkenů a alkynů^{136–138}. Hydrozirkonace začala být velmi populární díky rozsáhlým syntetickým aplikacím, které byly vyvinuty Jeffrey Schwartzem a jeho skupinou na Princetonské univerzitě, neboť reakce poskytuje vysoké výtěžky a značnou stereoselektivitu za mírných podmínek. Z tohoto důvodu začala být sloučenina Cp_2ZrHCl nazývána „Schwartzův reagent“¹³⁹ (**81**).

Vhodnou přípravou Schwartzova reagentu je redukce zirkonocen dichloridu¹⁴⁰ (**82**) redukčním činidlem – LiAlH_4 , $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$, $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, DIBAL^{136,141}. Případný vedlejší produkt Cp_2ZrH_2 (**83**) může být převeden na kýžený produkt promytím DCM (Obr. 45).



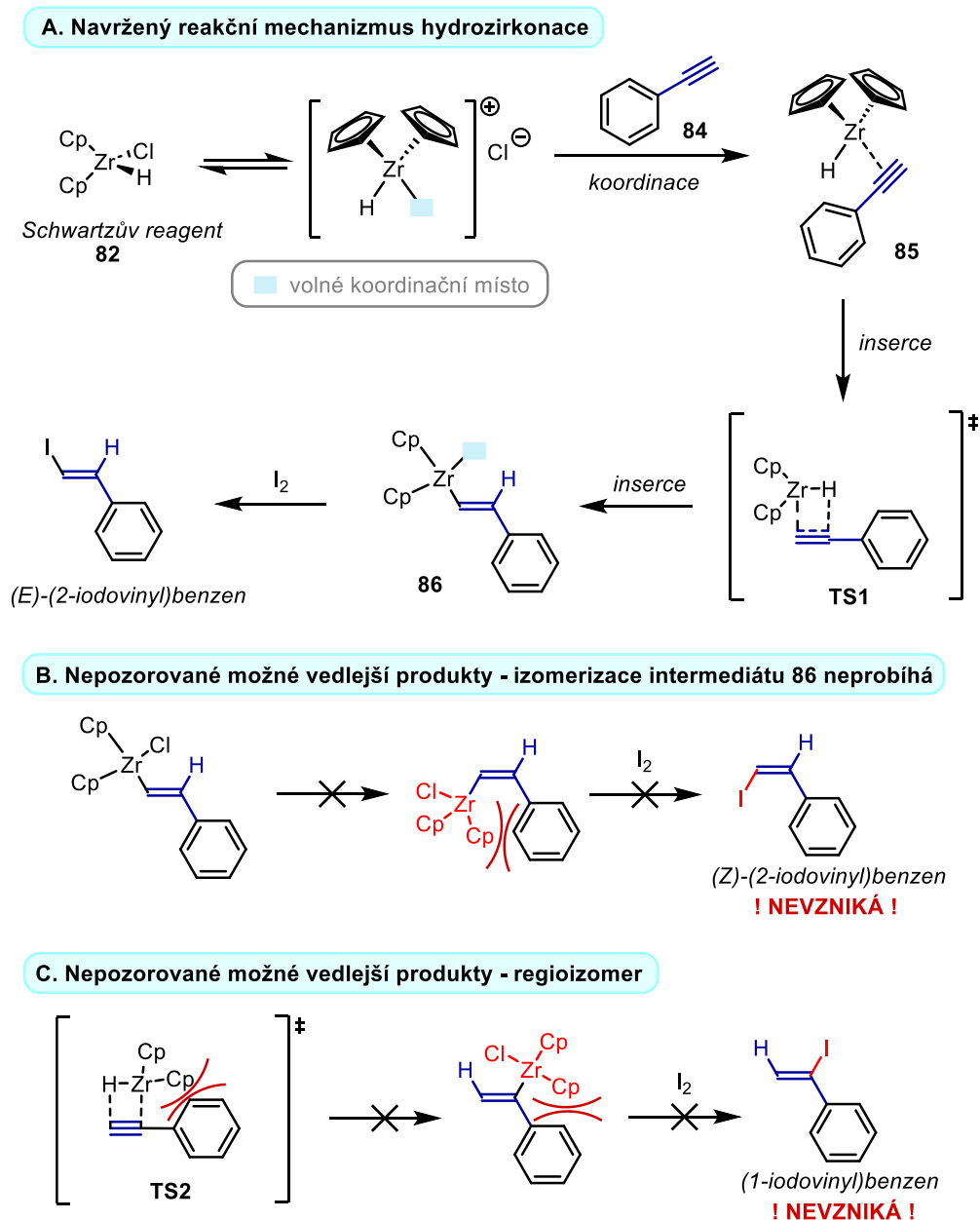
Obr. 45 Schéma přípravy Schwartzova činidla.

Schwartzův reagent (**81**) je velmi užitečná látka pro syntetické transformace. Lze jej například využít pro selektivní redukci amidů na aldehydy za mírných podmínek, které jsou tolerantní vůči esterům¹⁴².



Obr. 46 Příklady amidů redukovatelné Schwartzovým reagentem.

Mechanismus hydrozirkonace je velmi zajímavý, a proto bych jej nyní popsal. Zirkonocen hydrochlorid (**82**) reaguje s trojnou vazbou fenylacetylenu (**84**), vzniká π -komplex (**85**), jenž následně podléhá inserci násobné vazby do vazby vodík-zirkonium¹⁴³. Tato transformace probíhá přes čtyřčlenný cyklický tranzitní stav **TS1**. Výsledná organozirkoničitá sloučenina (**86**) je relativně stabilní a může být podrobena následným transmetalacím¹⁴³ např. pomocí jiných tranzitních kovů (Pd, Ni) anebo elektron deficientními nekovy jako je bor¹³⁵ či kladně nabitými halogeny (I, Br). Elektrofílní halogenací alkenylzirkonia vyvolanou elektrofilním činidlem (v našem případě jódem) získáme alkenyljodid¹⁴⁴. Reakce je velmi selektivní kvůli významné stérické náročnosti cyklopentadienylových ligandů (Obr. 47).



Obr. 47 **A)** Znázornění selektivity hydrozirkonace díky mechanismu; **B)** Nepozorovaný vedlejší produkt, izomerizace intermediátu neprobíhá; **C)** Nepozorovaný vedlejší produkt kvůli stérické náročnosti cyklopentadienových kruhů v **TS2**.

2.5 Výpočetní chemie

Výpočetní chemie je část chemie, která propojuje chemii, fyziku, matematiku a informatiku za účelem předpovězení chování molekulárních systémů pomocí počítačových simulací. Hlavní výhodou je, že umožňuje zkoumat vlastnosti a reakce látek na atomární a molekulové úrovni v teoretické rovině, tedy bez využití experimentálních měření. S pomocí výpočetní chemie můžeme počítat energie a geometrie (porovnání izomerů, reakční mechanismy, tranzitní stavy, aktivační energie...), spektrální vlastnosti látek (IR, Raman, UV-VIS, EPR, NMR...), elektronovou strukturu (vazebné řády, typy vazeb...) a mnoho dalšího.

Výpočetní chemie využívá poznatky molekulární dynamiky, molekulární mechaniky a kvantové mechaniky. Tyto metody se liší využívanou teorií, od které se odvíjí přesnost a náročnost výpočtů. V následujících odstavcích bych rychle tyto metody shrnul z teoretického hlediska a uvedl jejich výhody a nevýhody.

V mém projektu jsem využíval DFT výpočty, které blíže popisují v části 3.5 *DFT výpočty*, kde uvádím konkrétní použitou metodiku.

2.5.1 Molekulová mechanika

Molekulová mechanika (MM) popisuje látky jako soustavu kuliček (atomů) a pružin (vazeb) v silovém poli (Obr. 48)¹⁴⁵. Využívá pouze empirická data, tzn. experimentálně změřená data, a z nich extrapoluje hodnoty pro známé systémy na ty, které chceme popsat. Bohužel nejsme schopni modelovat vznik a zánik vazeb, tudíž není možné simulovat chemické reakce. Na druhou stranu je tato teorie velmi výhodná pro nízkou výpočetní náročnost a pro modelování velkých systémů – např. biomolekul.

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{i < j} \sum 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{i < j} \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} \\
 & + \sum_{\text{bonds}} \frac{1}{2} k_b (r - r_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} k_a (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{torsions}} k_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]
 \end{aligned}$$

Obr. 48 Znáznornění výpočtu potenciální energie molekuly za použití molekulové mechaniky zahrnujícího van der Waalsovské a Coulombické interakce, délku vazeb, vazebné pnutí a rotaci kolem vazeb (převzato z ¹⁴⁶).

2.5.2 Molekulová dynamika

Molekulová dynamika (MD) využívá poznatky molekulové a kvantové mechaniky, nebo jejich vzájemnou kombinaci¹⁴⁷. V molekulové dynamice počítáme s interakcí mezi částicemi, buď na základě velkých aproximací v silovém poli (kap. 2.5.1 *Molekulová mechanika*), nebo je získáváme přesněji z kvantově chemických metod. Z potenciálních energií získáváme síly, které následně používáme při řešení pohybových (Newtonovských) rovnic. Tímto jsme schopni mapovat vývoj a pohyb systému v čase a máme přístup k dynamickým hodnotám, nikoliv jen statistickým. Tato teorie je opět vhodná pro modelování velmi velkých systémů – např. interakce molekul vody, interakce mezi enzymem a substrátem, skládání proteinů v čase...¹⁴⁸.

2.5.3 Kvantová mechanika/molekulární mechanika

Kombinace kvantové a molekulární mechaniky (QM/MM) využívá zapojení teorie jak kvantové mechaniky, tak molekulární mechaniky s cílem zvýšení přesnosti výpočtu (část systému popisujeme velmi přesně díky kvantové mechanice) a zrychlení výpočtu (zbývající část systému popisujeme méně přesnou metodou pomocí molekulární mechaniky)^{145,149}. Tato metoda je velmi výhodná pro modelování např. interakce léčiv v těle, činnost katalyzátorů, fungování enzymů a enzymatických reakcí¹⁵⁰.

2.5.4 Kvantová mechanika

Kvantová mechanika (QM) nám umožňuje za použití aproximací vypočítat vlnovou funkci, kterou následně používá pro popis chování elektronů či jader (obecně mikročástic) podle Schrödingerovy rovnice. Tato metoda je ryze pravděpodobnostní (již z definice orbitalu), protože počítá pravděpodobnost výskytu elektronů v určitém prostoru v určitém čase.

$\hat{H}\psi = E\psi$ Schrödingerova rovnice, kde ψ je vlnová funkce (která je funkcí $3N$ proměnných, kde N je počet částic systému), kterou neumíme analyticky vyřešit.

Cílem kvantové mechaniky je vyřešit Schrödingerovu rovnici a získat vlnovou funkci, ze které následně pomocí matematických úprav jsme schopni získat naprosto všechny vlastnosti systému, které nás zajímají (např. energii, dipólové momenty, absorpční a vibrační spektra atd.). Bohužel pro systém s více než jedním elektronem (což je vlastně skoro každý chemický systém, který nás může zajímat) nejsme schopni rovnici vyřešit analyticky, a proto je potřeba použít různé aproximace, které nám umožní řešení.

Kvantově chemické metody obecně třídíme na *ab initio* a DFT.

1) *ab initio* metody:

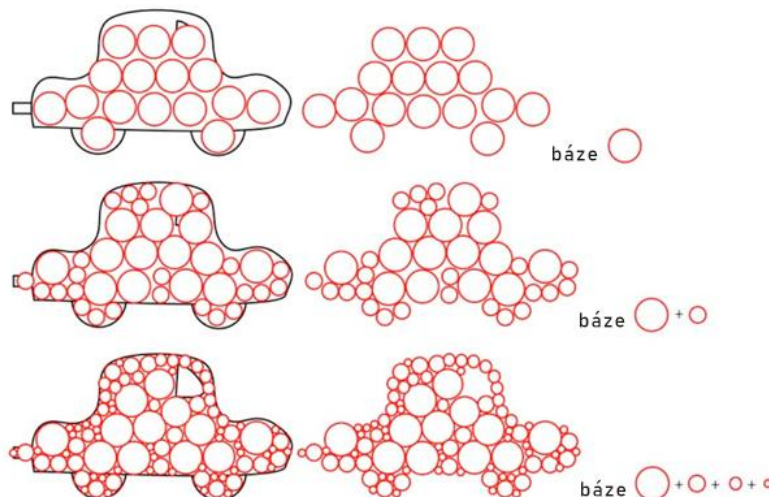
Ab initio metody^{151–153} využívají k výpočtům vlnovou funkci, která je získána pomocí aproximací, protože pro více elektronový systém není přesné řešení možné. Vstupními hodnotami jsou pouze fyzikální konstanty a nejsou zadána empirická data¹⁵⁴, a proto název v překladu znamená „od počátku“ (poprvé byl tento termín použit Robertem Parrem a jeho spolupracovníky¹⁵⁵). Nejjednodušší metodou spadající do *ab initio* metod je Hartree-Fock (HF), která považuje elektrony za nezávislé částice pohybující se v poli vytvořeném ostatními elektrony. Vylepšením nepřesné HF metody jsou tzv. post-HF metody, které jsou podstatně přesnější, protože zahrnují elektronovou korelaci – např. Møller-Plesset perturbace druhého řádu (MP2), metoda konfigurační interakce (CI) a Coupled Cluster (CC; velmi náročný na výpočetní výkon, ale poskytuje velmi přesné výsledky v porovnání s experimentálně změřenými daty).

2) DFT (Density Functional Theory):

Density Functional Theory = Teorie elektronové hustoty je teorie kvantové mechaniky, která využívá funkcionálu hustoty elektronů podle Hohenberg-Kohnových teorémů¹⁵⁶ (tím obejdu řešení Schrödingerovy rovnice). Na rozdíl od *ab initio* metod pracujeme s konceptem elektronové hustoty, který je funkcí jen tří proměnných (prostorové souřadnice bez ohledu na počet částic), čímž se náš problém významně matematicky zjednoduší.

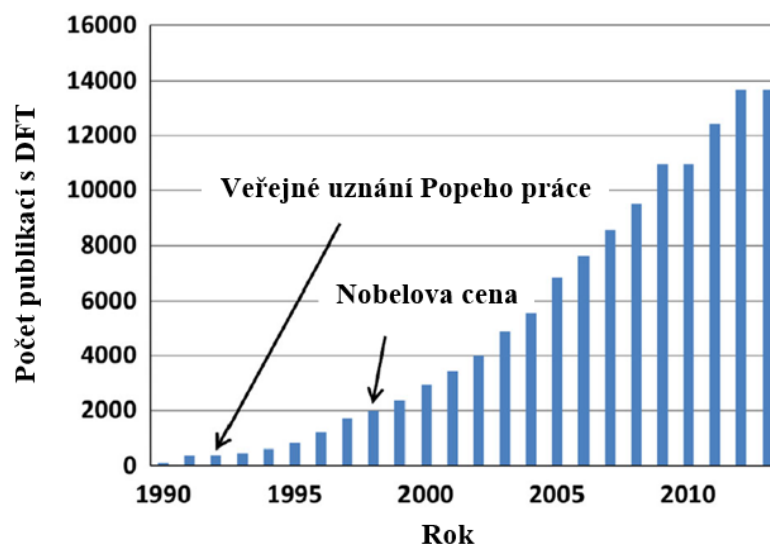
Jedná se o velmi využívanou výpočetní metodu v chemii pro popis převážně organických molekul, komplexů a pro výpočty elektronických vlastností látek (např. přechod HOMO/LUMO, ionizační energie), protože poskytuje velmi dobré výsledky v závislosti na ceně výpočtu.

Pro dobré výpočetní výsledky potřebujeme nejenom zvolit správnou kvantově-chemickou metodu, ale i báze funkce, což reprezentuje množství různých atomových orbitalů vodíkového typu, ze kterých budou následně zkonstruovány molekulové orbitály studované molekuly. Obecně platí, že čím více orbitalů zahrneme (větší báze set), tím přesnější výsledek dostaneme, avšak za vyšší cenu výpočtu. Ilustrováno na Obr. 49.



Obr. 49 Znárodnění přesnosti při použití různé velikosti setu bází pro DFT (převzato z 157).

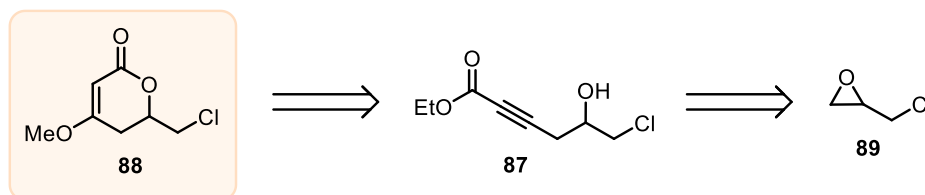
Roku 1998 byla udělena Nobelova cena za chemii¹⁵⁸ Walteru Kohnovi za „vývoj teorie elektronové hustoty“ a Johnu Poplovi za „vývoj výpočetních metod v kvantové chemii“, který vyvinul stále využívaný výpočetní program GAUSSIAN a další DFT funkce. Od tohoto významného roku lze pozorovat prudký nárůst publikací využívajících DFT výpočty, jak lze vyčíst z grafu na Obr. 50.



Obr. 50 Počet publikací s využitím DFT podle webu Web of Science (převzato a upraveno z ¹⁵⁹).

3 DISKUZE A VÝSLEDKY

V této části popíšu své experimentální výsledky získané v průběhu mého projektu. Nejprve jsem se zaměřil na přípravu intermediátu (building bloku) **DOS-3 (87)** zobrazeného na Obr. 51. Cílem prvních experimentů bylo: (a) připravit **DOS-3** intermediát z epichlorhydrinu dle ve skupině již popsanych protokolů a (b) mým dílem přispět k objasnění reprodukovatelnosti a mechanismu této reakce. V hlavní části této kapitoly se pak budu zabývat aplikací vyvinutých podmínek na syntézu (+)-obolactonu (**1**; kap. 3.2 a 3.3).



Obr. 51 Schéma úvodních kroků syntézy DHP derivátů.

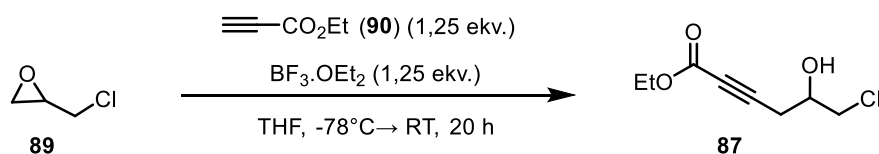
3.1 Optimalizace obecného přístupu DOS-3 – příprava building bloku (87)

Jak již bylo zmíněno dříve, na počátku projektu jsem se věnoval přípravě laktonu **88**, jednoho z typických představitelů building bloku (BB) **DOS-3**. BB **DOS-3** je důležitým stavebním prvkem zamýšlené syntézy (+)-obolactonu **1**. Syntéza laktonu **88** byla provedena ve dvou krocích přes intermediát **87** vycházející z epichlorhydrinu **89**. Prvním krokem je otevření epichlorhydrinu pomocí organolithného reagentu generovaného z ethyl propiolátu **90** (Tabulka 2). Druhým krokem je cyklizace BB **DOS-3**.

Může se zdát s podivem, že i když jsem měl k dispozici optimalizované podmínky¹⁶⁰, tak jsem přesto vyzkoušel tři různé báze k deprotonaci ethyl propiolátu **90**. Cílem bylo vyzkoušet jednotlivé báze a prozkoumat jejich rozdílnou reaktivitu. Všechny tři báze jsou dostatečně reaktivní k tomu, aby mohly kvantitativně deprotonovat lehce kyselý acetylenový vodíkový atom ($pK_a = 21$)¹⁶¹. V případě *n*-BuLi (řádek 1, $pK_a = 50$) dochází při reakci ke kompetitivním reakcím, kdy s velkou pravděpodobností dochází k deprotonaci, ale zároveň také k adici *n*-BuLi na ester. V případě LDA (řádek 2, $pK_a = 38$) také došlo k deprotonaci, ale s velkou pravděpodobností došlo i k interakci mezi epoxidem a přítomným diisopropylaminem, který vznikl po deprotonaci alkynu **90**. Výsledkem pak byla rovnovážná směs produktů (otevření epoxidu pomocí $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$ následované zpětnou reakcí), jež nakonec skončila po work upu rekuperací epoxidu a alkynu (určeno na základě ^1H NMR spektra surové reakční směsi, výchozí látky nekvantifikovány). Reakce s LiHMDS (řádek 3, nenukleofilní báze, $pK_a = 28$) naopak poskytuje produkt otevření epoxidu jako hlavní produkt a ve vysokém výtěžku. V tomto případě dochází ke vzniku $\text{HN}(\text{TMS})_2$, báze, která není nukleofilní, takže nedochází ke kompetitivnímu otevírání epoxidu. Výtěžek se ještě zvýšil, pakliže byla reakce provedena

ve větším měřítku (10 mmol epoxidu **89**, řádek 4; lepší rekuperace produktu při čištění pomocí kolonové chromatografie).

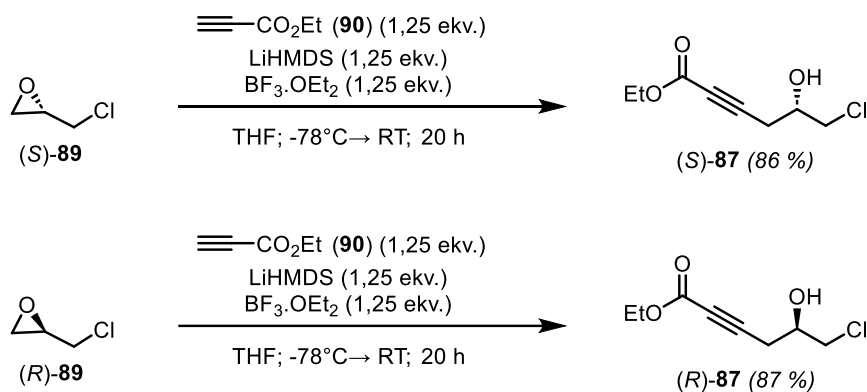
Tabulka 2. Otevírání epoxidu **89**^{a)} pomocí organolithního reagentu generovaného z acetylenu **90**.



ŘÁDEK	BÁZE	KONVERZE EPOXIDU 89 ^{B)}	VÝTĚŽEK LÁTKY 87 [%]	POZNÁMKA
1	n-BuLi	> 90 %	< 5 %	deg.
2	LDA	> 75 %	< 5 %	n.r.
3	LiHMDS	> 95 %	82 %	-
4	LiHMDS	> 95 %	86 %	Z 10 mmol epoxidu 89

^{a)} Všechny reakce byly prováděny s racemickým epoxidem **89** (1 mmol). ^{b)} Určeno na základě ¹H NMR spektra surové reakční směsi.

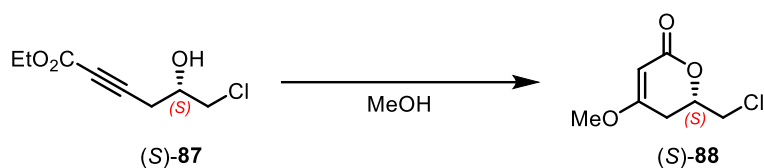
Po sérii těchto „optimalizačních“ reakcí jsem použil LiHMDS jakožto nejvhodnější bázi pro reakci s homochirálním epoxidem (S)-**89** a (R)-**89** (Obr. 52).



Obr. 52 Optimalizovaná reakce přípravy univerzálního stavebního bloku **DOS-3**: (S) a (R)-**87**.

Následující klíčovou reakcí je cyklizace (S)-**87** na lakton (S)-**88** (**DHP-2-on**). Optimalizace reakce je uvedena v *Tabulka 3*.

*Tabulka 3. Optimalizace cyklizace alkoholu (S)-**87** na lakton (S)-**88**.^{a)}*



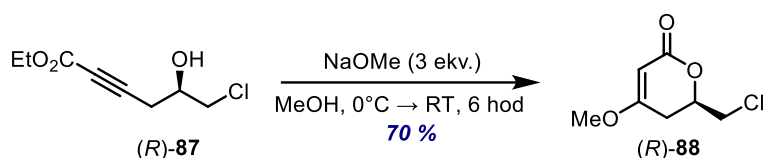
ŘÁDEK	REAGENT [ekv.]	TEPLOTA [°C]	REAKČNÍ ČAS [HOD.]	VÝTĚŽEK ^{b)} [%]
1	MeONa (4 ekv.)	0 °C	2 hod.	< 10 %
2	MeOH, Na _(s) (3 ekv.) 1 M roztok v MeOH	0 °C	2 hod.	≈ 20 %
3	MeOH, Na _(s) (3 ekv.) 1 M roztok v MeOH	0 °C	5 hod.	42 %
4	K ₂ CO ₃ (1,25 ekv.) v MeOH	0 °C → RT	20 hod.	14 %
5	K ₂ CO ₃ (1,25 ekv.) v MeOH	0 °C	1,5 hod.	42 %
6	MeOH, Na _(s) (3 ekv.) 1 M roztok v MeOH	0 °C → RT	6 hod.	70 %

^{a)} Reakce byly prováděny s 1 mmol výchozí látky **87**. ^{b)} Odpovídá izolovanému výtěžku.

Ukázalo se, že komerčně dostupný MeONa není nejvhodnější volbou pro reakci z důvodu své nízké reaktivity (pasivace díky Na₂CO₃ vzniklého reakcí s CO₂ ze vzduchu). Mnohem lepší volbou se ukázala generace 1 M roztoku NaOMe reakcí kovového sodíku s methanolem. Takto připravený MeONa poskytoval cílový produkt ve větším výtěžku.

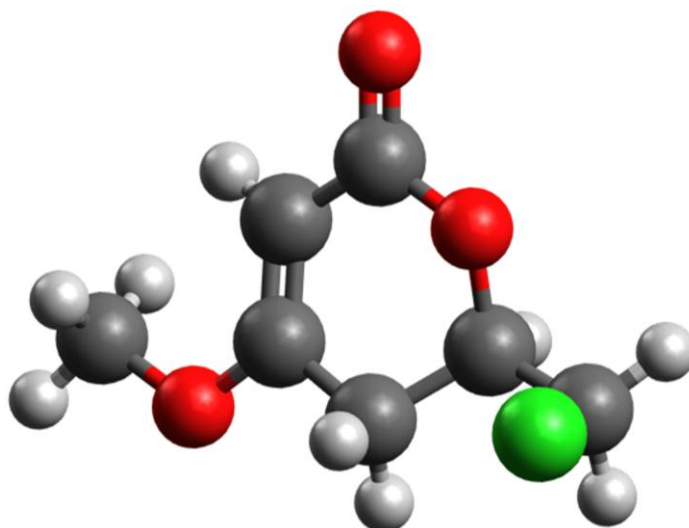
Při provádění tohoto typu cyklizací byl u mě, stejně jako u ostatních členů skupiny doc. Pospíšila, zaznamenán problém s reprodukovatelností reakcí. Při větších navážkách stavebních bloků (> 5 g) docházelo ke značnému snížení výtěžků. Bylo prokázáno, že za daných reakčních podmínek dochází k postupné degradaci cílového produktu. Připravený lakton se totiž rozkládá v bazickém prostředí. Obdobná situace byla pozorována také u K₂CO₃, báze, jež byla využita k *in situ* generaci MeOK. V tomto případě se reprodukovatelnost reakcí ukázala jako ještě složitější.

Za optimalizovaných reakčních podmínek (*in situ* generace MeOH, 6 hod.) pak byla provedena laktonizace alkoholu (S)-**87** (*Tabulka 3*, řádek 6) a (S)-**87** (*Obr. 53*).



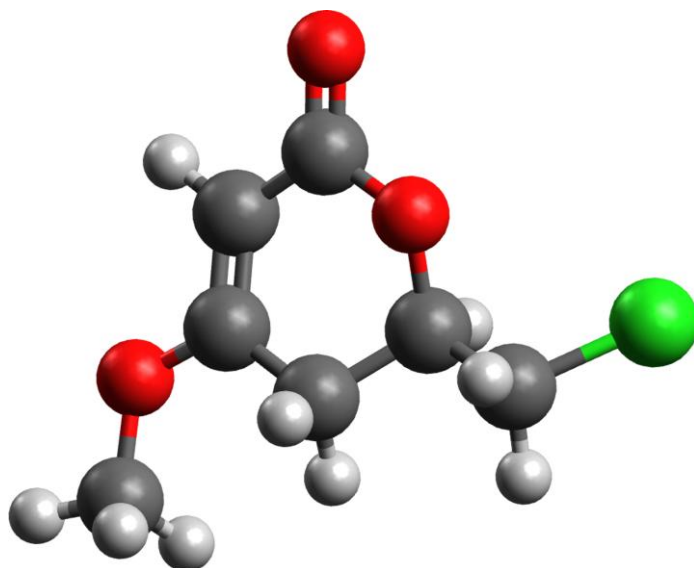
Obr. 53 Optimalizované podmínky pro laktonizaci alkoholu (R)-87 na lakton (R)-88.

Vzniklý lakton **88** je stabilní bílá krystalická látka, která snadno krystalizuje. Z produktu (R)-**88** se mi povedlo vypěstovat monokrystal, který byl změřen pomocí RTG difrakce na Katedře anorganické chemie PřF UP doc. I. Němcem. Na základě této struktury se nám také dostalo potvrzení absolutní chiralitě výsledného produktu – chirální centrum v (R)-**88** je opravdu *R*. Níže naleznete reprodukci struktury laktonu s atomem chloru na bočním řetězci (Obr. 54). Výstupní soubor z difrakce byl převeden do .xyz formátu a vizualizován v programu Avogadro.



Obr. 54 Struktura základního chirálního laktonu (R)-**88** získaná pomocí RTG difrakce.

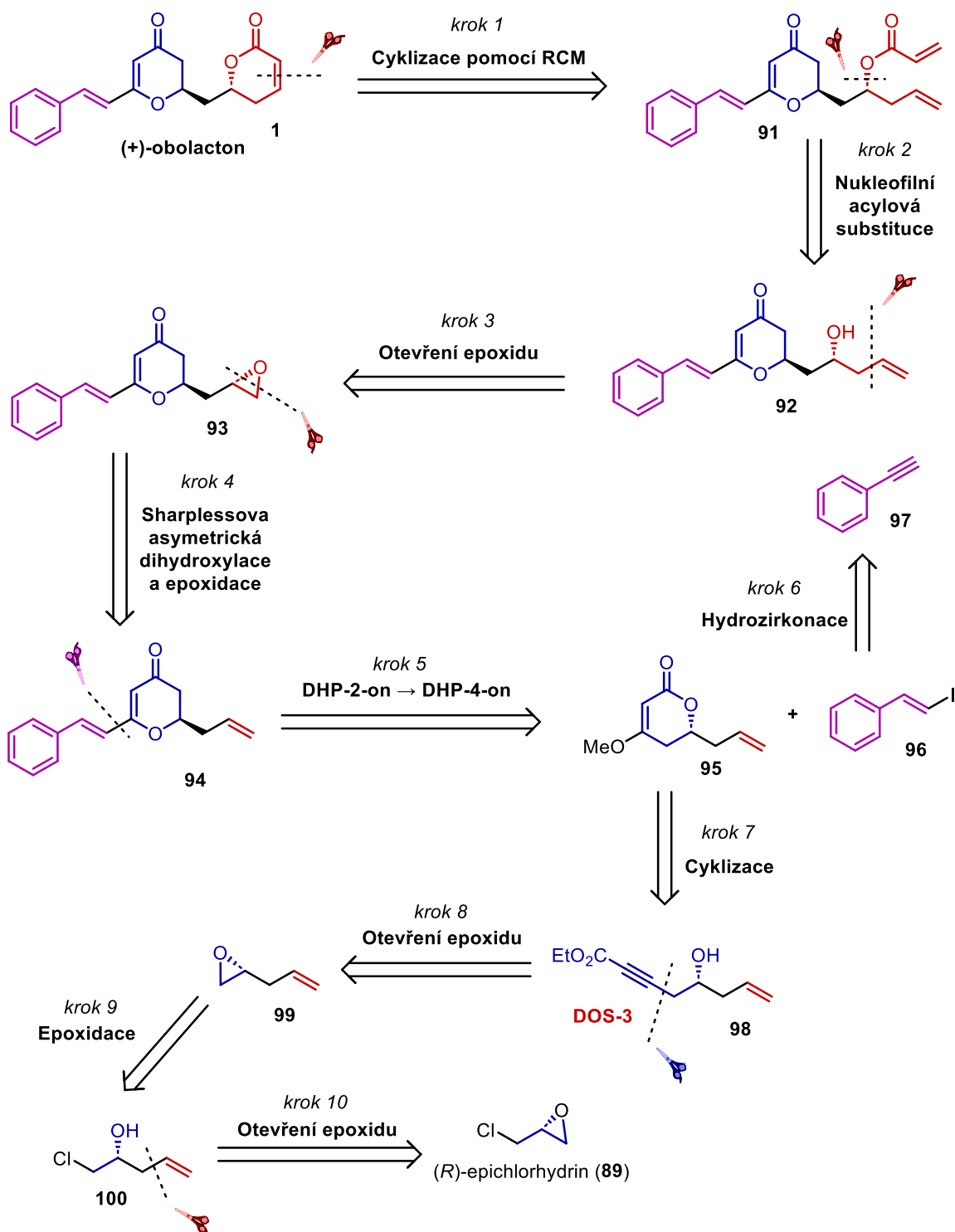
Díky používání výpočetní chemie v projektu byla struktura základního laktonu zoptimalizována také v programu ORCA 6.0.1 (Obr. 55). (Ne)výhodou této optimalizace je, že dojde ke změně struktury, která je „fixována“ v krystalické mřížce (data z RTG) kvůli simulaci vlivu použitého rozpouštědla. Krystal byl získán v pevné fázi, tudíž jednotlivé atomy jsou orientovány tak, aby měly co nejvíce kladných interakcí s dalšími molekulami v krystalové mřížce. Na optimalizované struktuře laktonu (R)-**88** si pak můžeme všimnout odlišné orientace methoxidové skupiny a atomu chloru. Nejedná se o problém či nepřesnost výpočtu, protože kolem těchto jednoduchých vazeb je možná volná rotace v kapalné fázi (THF), ve které byl výpočet prováděn.



Obr. 55 Struktura chirálneho laktonu (*R*)-**88** vypočítaná pomocí software ORCA.

3.2 Navržená retrosyntéza (+)-obolactonu

Nyní se již věnujme retrosyntéze naší cílové látky, (+)-obolactonu (+)-**1**. Naše retrosyntetická analýza v tomto kontextu identifikovala dva klíčové kroky a několik strukturních modifikací, jež by nás v konečném důsledku měly přivést k totální syntéze přírodního produktu (+)-**1**.



Obr. 56 Retrosyntéza (+)-obolactonu (+)-**1**.

(Obr. 56) Naše úvaha ohledně retrosyntézy ubírala následujícím směrem. (+)-obolacton (+)-**1** si můžeme představit jako produkt RCM metateze dienu **91** (*krok 1*). Pakliže využijeme Grubbsův katalyzátor 2. generace (tvorba kinetického produktu), pak terminální alkeny budou mnohem reaktivnější než tri anebo disubstitované alkeny přítomné v substrátu **91**. Výchozí látka pro RCM, ester **91** bude připraven z alkoholu **92** pomocí acylace (*krok 2*) a alkohol **92** následně získáme pomocí Cu(I) katalyzovaného otevření epoxidu **93** (*krok 3*).

Syntézu epoxidu **93** jsme navrhli jako dvoukrokovou z DHP-2-on intermediátu **94** (*krok 4*). Nejprve tento intermediát dihydroxylojeme a poté získaný diol přetvoříme pomocí tosylace/S_N2 substituční reakce na cílový epoxid **93**. Důvody pro tuto dvoukrokovou transformaci jsou dvojí: (a) dihydroxylační reakce reaguje preferenčně s elektronově bohatými olefiny (terminální vůči olefinům stabilizovaným pomocí elektron akceptorů skupiny), (b) vyšší publikovaná enantioselektivita terminálních olefinů pro Sharplessovu dihydroxylaci než pro jakékoli epoxidační reakce.

Intermediát **94** pak získáme z laktonu **95** pomocí adice organolithného reagentu generovaného *in situ* z vinyl jodidu **96** (*krok 5*). Vinyl jodid **96** lze získat hydrozirkonací¹⁶² komerčně dostupného fenyl acetyleny **97** (*krok 6*). Adice organolithného reagentu generovaného z **96** na **95** by měla probíhat adičně eliminačním mechanismem a umožnit přípravu chtěného intermediátu **94**.

Základní strukturní motiv (+)-obolactonu (**1**) tvořený látkou **95** bude vytvořen v jediném kroku pomocí báží urychlené laktonizace (*krok 7*) z alkoholu **98** (viz předchozí kapitola) a alkohol **98** připravíme otevřením epoxidu **99** (*krok 8*).

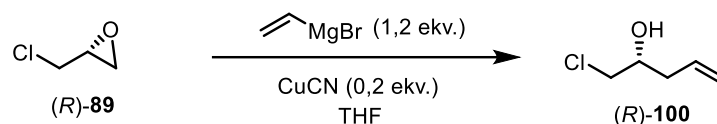
Epoxid **99** bude připraven z (*R*)-epichlorhydrinu **89** ve dvou krocích: 1) jeho otevřením pomocí vinylmagnesiumbromidu v přítomnosti Cu(I) (*krok 10*) a 2) následnou S_N2 substituční reakcí alkoholu **100** (*krok 9*). (*R*)-epichlorhydrin (*R*)-**89** je pak zdrojem prvního stereogenního centra, jež bude následně určovat všechny ostatní stereogenní centra molekuly (+)-obolactonu (+)-**1**.

3.3 Syntéza (+)-obolactonu (1)

3.3.1 Otevření (R)-epichlorhydrinu (R)-89

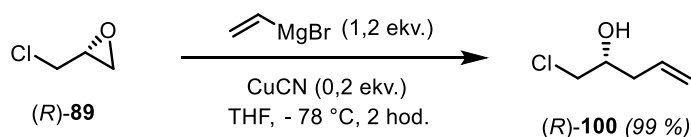
Prvním krokem syntézy je otevření (R)-epichlorhydrinu (R)-89 pomocí vinylmagnesium bromidem v přítomnosti katalytického množství Cu(I). V mém případě jsme využili CuCN jako zdroj Cu(I). Připravený alkohol (R)-100 byl produkován ve vysoké čistotě a otevření epoxidu probíhalo s excelentní selektivitou díky použití Cu^I. V přítomnosti Cu^I totiž organohorečnaté sloučeniny reagují primárně s Cu-solemi za vzniku Gilmanova činidla, které následně *in situ* atakuje epoxid (generovaný organokuprátový reagent je mnohem měkčí nukleofil (dle teorie HSAB)). Produkt byl obdrženo po 2 hodinách reakce při -78 °C jako jediný produkt, a proto nebylo nutné použít sloupcovou chromatografii pro přečištění produktu. Bylo zjištěno, že produkt je velmi těkavý, což vedlo ke ztížení práce s touto látkou. Na RVO dochází k odpařování produktu za vyšší teploty lázně a příliš silného vakua (max. teplota lázně 20 °C a tlak max. 50 mbar; případné zbytkové THF v další reakci nevadí).

Tabulka 4. Optimalizace otevření (R)-epichlorhydrinu (R)-89 pomocí *in situ* generovaného kuprátu.^{a)}



REAKCE	SCALE [mmol]	TEPLOTA [°C]	REAKČNÍ ČAS [HOD.]	VÝTĚŽEK ^{b)} [%]
1	19,2	-78 °C → RT	2,5 hod.	64 %
2	51,1	-78 °C → RT	1,5 hod.	76 %
3	100	-78 °C	2 hod.	99 %

^{a)} Reakce byly prováděny v 0,1M THF. ^{b)} Odpovídá izolovanému výťažku.



Obr. 57 Otevření epoxidu (R)-89 za optimalizovaných podmínek.
Reakce provedena ze 100 mmol (R)-89.

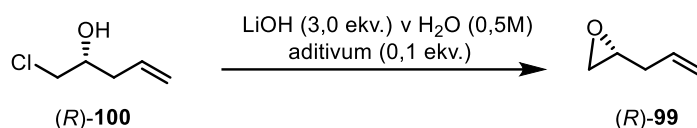
3.3.2 Uzavření epoxidu

Druhým krokem syntézy je tvorba nového epoxidu na „druhé straně“ od původního epoxidu epichlorhydrinu 89 (Tabulka 5). Principem této reakce je *in situ* generování alkoholátu pomocí báze. Generovaný alkoholát následně v rámci intramolekulární S_N2 reakce vygeneruje cílový epoxid (R)-99. Reakce probíhá kvantitativně, ale výsledný produkt se ukázal být ještě těkavější než výchozí látka (nižší molární hmotnost a epoxidová funkční skupina – obdobu

lze nalézt u hmyzích feromonů). Izolované výtěžky epoxidu (*R*)-**99** byly v některých případech z důvodu těchto ztrát velmi tristní. Muselo se přistoupit ke změně rozpouštědla, došlo k výměně THF za diethylether (řádek 2) – je těkavější, a tudíž jej lze lépe odstranit po reakci. Výměna rozpouštědla (Et₂O) ale způsobila jiné problémy – generovaný produkt a/nebo reaktanty se ukázaly nerozpustné v etheru a vygenerovaly nemísitelnou dvoufázovou směs. Po přidání malého množství THF do této směsi došlo ke konverzi (řádek 3), ale produkt byl ztracen na RVO kvůli odpařování THF. Konečným řešením bylo zvýšit rozpustnost báze pomocí kvartérních amoniových solí. Z tohoto důvodu byl do reakce přidán TBAI (řádek 4). Tento katalyzátor fázového přenosu se nakonec ukázal klíčový a cílený produkt, epoxid (*R*)-**99** mohl být izolován v téměř kvantitativním výtěžku (řádek 4). Extrahovaný produkt je po zpracování nutné odpařovat na RVO s teplotou lázně 0 °C a minimálním vakuem 140 mbar, jinak dochází i k odpařování epoxidu a ztrátě produktu.

Reakce následně mohla být provedena i v preparativním měřítku na 100 mmol alkoholu (*R*)-**100** (Obr. 58).

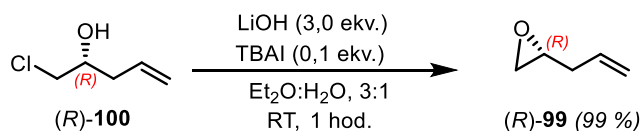
Tabulka 5. Syntéza epoxidu (*R*)-**99** – optimalizace reakce.^{a)}



ŘÁDEK	SOLVENT	ADITIVUM	TEPLOTA [°C]	REAKČNÍ ČAS	VÝTĚŽEK ^{B)} [%]
1	THF	—	50 °C	20 min.	18 %
2	ether	—	RT	2,5 hod.	> 5%
3	ether	THF 10 ml	40 °C	2 hod.	25 %
4	ether	TBAI	RT	1 hod.	99 %

^{a)} Reakce byly prováděny na 10 mmol alkoholu (*R*)-**100** v 0,1M roztoku odpovídajícího rozpouštědla.

^{b)} Odpovídá izolovanému výtěžku.

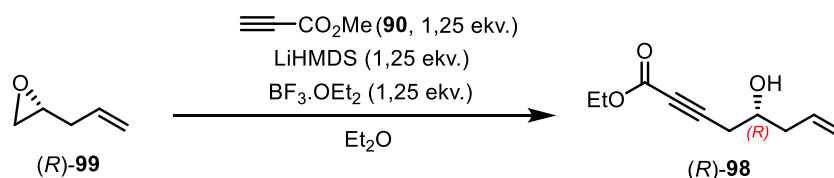


Obr. 58 Syntéza epoxidu (*R*)-**99** za optimalizovaných podmínek ze 100 mmol alkoholu (*R*)-**100**.

3.3.3 Otevření epoxidu za vzniku stavebního bloku DOS-3, látky (R)-98

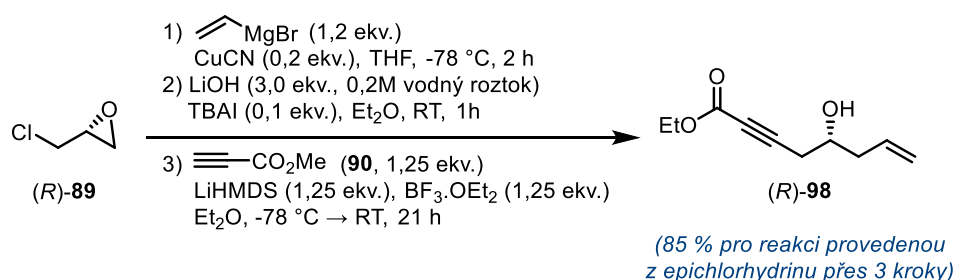
Epoxid (R)-99 byl následně podroben reakcí s ethyl propiolátovým aniontem v přítomnosti Lewisovy kyseliny ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), která zde slouží k aktivaci epoxidového kruhu. Byly aplikovány optimalizované podmínky, které byly získány při optimalizaci obecného přístupu k DOS-3 intermediátům (kap. 3.1). Reakce byla nejprve optimalizována z pohledu množství výchozí látky (Tabulka 6). Ukázalo se ale, že rozdíly v izolovaných výtěžcích lze připsat spíše problémům s těkavostí výchozí látky než nereprodukovatelnosti reakce (čistota výchozí látky, resp. přítomnost zbytkového rozpouštědla zde hrála podstatnou roli). Z tohoto důvodu jsem provedl reakční sekvenci začínající epichlorhydrinem (R)-89 „v jednom záprahu“ (co nejméně izolování, využití surových reakční směsí) a cílový alkohol (R)-98 jsem pak izoloval v 85% výtěžku přes všechny tři kroky (Obr. 59).

Tabulka 6. Syntéza alkoholu (R)-98 – vliv množství epoxidu na výtěžek.^{a)}



REAKCE	SCALE [mmol]	TEPLOTA [°C]	REAKČNÍ ČAS [HOD.]	VÝTĚŽEK ^{B)} [%]
1	1,5	-78 °C → RT	22 hod.	37 %
2	32,1	-78 °C → RT	19 hod.	26 %
3	61,8	-78 °C → RT	21 hod.	87 %

^{a)} Koncentrace (R)-99 v roztoku Et_2O byla 0,1M. ^{b)} Odpovídá izolovanému výtěžku čisté látky.



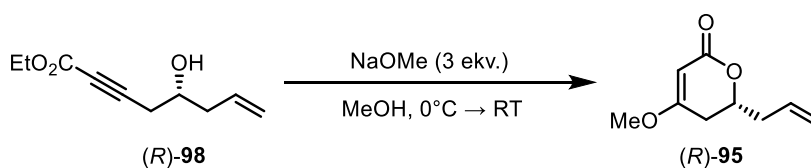
Obr. 59 Sekvenční (bez purifikace) příprava DOS-3 intermediátu (R)-98.

3.3.4 Laktonizace – syntéza laktonu (R)-95

Klíčovou reakcí syntézy (+)-obolactonu (+)-1 je cyklizace modifikovaného stavebního bloku (R)-98 na lakton (R)-95 (Tabulka 7). Tato sekvence již byla optimalizována v kap. 3.1 pro obdobný intermediát (R)-87 a i tato modifikace je, jak již bylo dříve podotknuto, velmi náchylná na přítomnost vlhkosti. Cílové produkty, cyklizované laktony, pak při delších reakčních časech v bazickém reakčním prostředí podléhají rozkladu. Tento fakt je zejména

patrný při provádění reakcí ve větším množství (20 mmol a více, řádek 2). Prakticky bylo zjištěno, že reakce funguje v pořádku cca do 5 g navážky výchozí látky (řádek 3). V případě mého substrátu (*R*)-**98** se první rozkladné produkty začali objevovat již po 5 hodinách. Bylo zjištěno, že je lepší reakci předčasné ukončit (neúplná konverze výchozí látky (*R*)-**98**) a následně po izolaci produktu (*R*)-**95** znovu použít alkohol (*R*)-**98** v další reakci (řádek 3), než ponechat reakci delší reakční čas, při kterém dojde k degradaci jak produktu, tak nezreagované výchozí látky.

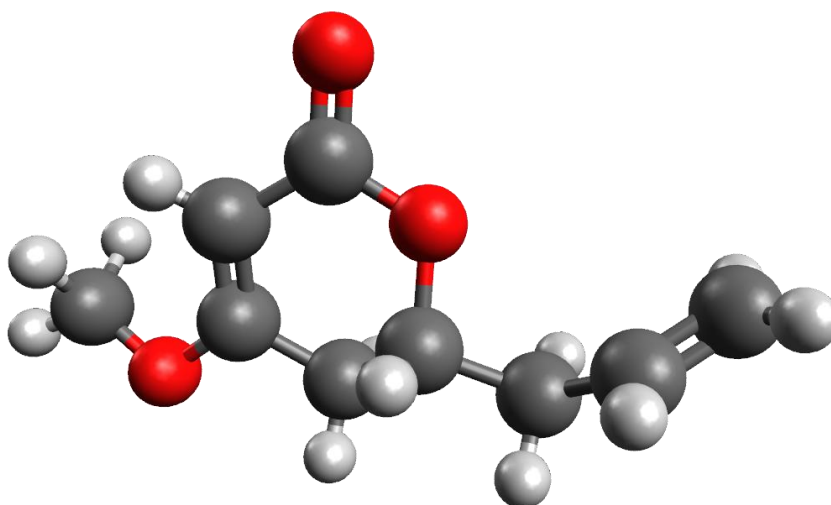
Tabulka 7. Příprava laktonu (*R*)-**95** – vliv množství (navážky) výchozí látky (*R*)-**98** na výtěžek reakce.^{a)}



ŘÁDEK	SCALE [mmol]	TEPLOTA [°C]	REAKČNÍ ČAS [HOD.]	VÝTĚŽEK ^{B)} [%]
1	2,74	0 °C → RT	23 hod.	75 %
2	53,8	0 °C → RT	40 hod.	17 %
3	27,4	0 °C → RT	24 hod.	70 % (85 %) ^{c)}

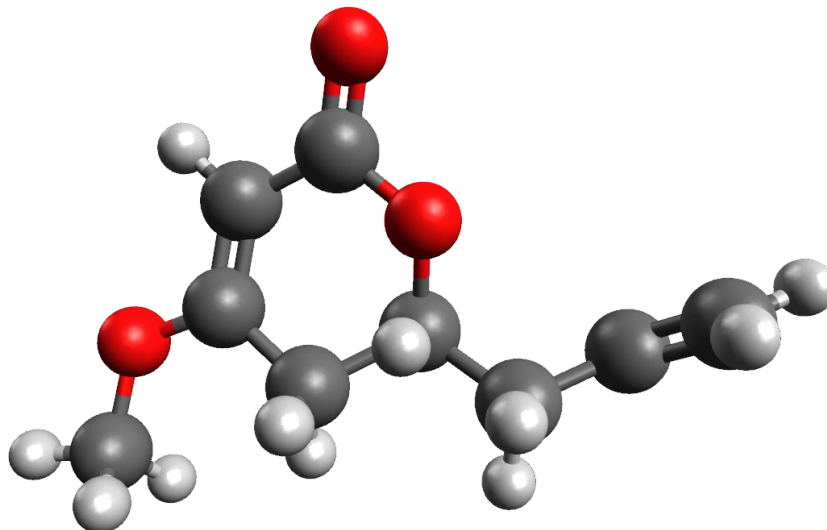
^{a)} Koncentrace (*R*)-**98** v roztoku MeOH byla 0,2M. ^{b)} Odpovídá izolovanému výtěžku čisté látky. ^{c)} Výtěžek v závorce odpovídá výtěžku po přepočítání na reizolovanou výchozí látku.

I při této reakci se mi povedlo izolovat produkt ve formě malých bílých krystalků vhodných ke měření pomocí RTG difrakce (Obr. 60).



Obr. 60 Struktura laktonu (*R*)-**95** z RTG difrakce. Potvrzení absolutní konfigurace laktonu.

Na *Obr. 61* uvádím 3D optimalizovanou strukturu laktonu (*R*)-**95**. Optimalizace v simulovaném rozpouštědla (THF) ovlivnila prostorové uspořádání jednotlivých atomů, čehož si můžeme povšimnout u odlišné orientace methoxidové skupiny stejně jako bylo pozorováno v případě laktonu (*R*)-**88** (kap. 3.1).

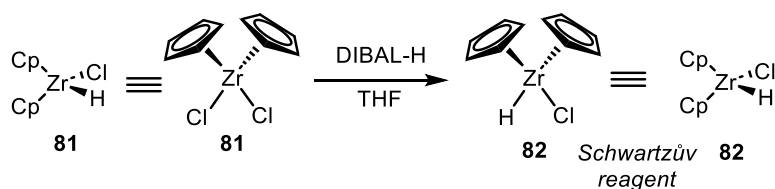


Obr. 61 Optimalizovaná struktura laktonu (R)-95. Optimalizace zohledňující vliv rozpouštědla (THF) byla provedena pomocí DFT výpočtů.

3.3.5 Hydrozirkonace phenylacetyleny

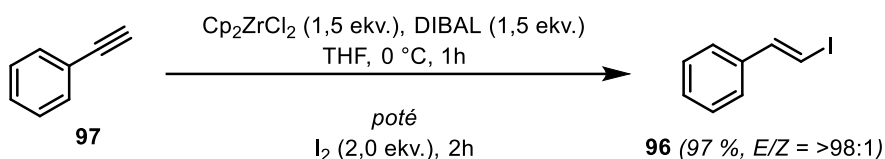
Pro následující krok reakční sekvence, adici organolithného reagentu generovaného z vinyl jodidu **96** na lakton (*R*)-**95** (*Obr. 63*), jsem si nejprve musel připravit vinyl jodid **96**^{162,163}. Tato látka není komerčně dostupná, a tak jsme jako nejjednodušší a nejstereoselektivnější přístup k ní využili hydrozirkonační reakci (reakce popsána v kapitole 2.4.2). Klíčovým reaktantem pro tuto reakci je Schwartzův reagent (Cp_2ZrHCl), který není příliš stabilní, a proto jsme se jej rozhodli připravit (Schwartzův reagent je komerčně dostupný, ale jeho různorodá kvalita je způsobena degradací nevhodným skladováním při převozu). K jeho přípravě jsme zvolili *in situ* přípravu Schwarzova reagentu, jež je založena na redukci zirkonocen dichloridu (Cp_2ZrCl_2) vhodným redukčním činidlem (LiAlH_4 nebo DIBAL).

Jako nejjednodušší se zdálo využít redukci pomocí DIBAL redukčního činidla (*Obr. 62*). Generace Schwarzova reagentu se ale ukázala být více než problematická, protože se zjistilo, že roztoky DIBAL v toluenu, DCM, hexanu a THF, které byly přítomné v laboratoři, nedokázaly výchozí zirkonocen **81** zredukovat na reagent **82**. Usoudili jsme, že pozorovaná nízká reaktivita komerčně dostupných roztoků DIBAL je způsobena schopností tvorby agregátů (dimery, trimery) v rámci dlouhodobého pobytu v roztoku (viz níže). Z tohoto důvodu jsme se uchýlili k přípravě čerstvého roztoku DIBAL v THF, který byl okamžitě přidán do reakční směsi obsahující Cp_2ZrCl_2 .



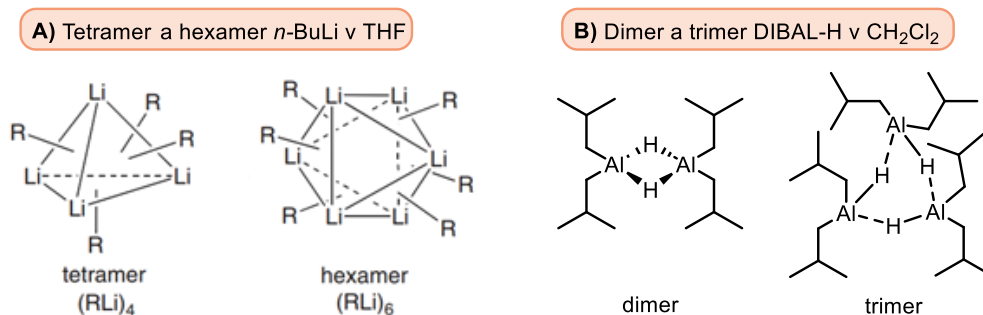
Obr. 62. Příprava Schwartzova reagentu **82** z Cp_2ZrCl_2 v přítomnosti DIBAL-H.

Ukázalo se, že náš předpoklad je správný, neboť použitím čistého DIBAL (komerčně dostupný reagent dodávaný v kovových hermeticky uzavřených kontejnerech), ze kterého se těsně před reakcí připraví roztok v THF, generace Schwartzova reagentu probíhá bez problémů a výsledný vinyl jodid **96** byl izolován z reakční směsi v 97 % výtěžku (Obr. 63).



Obr. 63 Stereoselektivní syntéza vinyl jodidu **96** reakcí *in situ* generovaného Schwartzova reagentu.

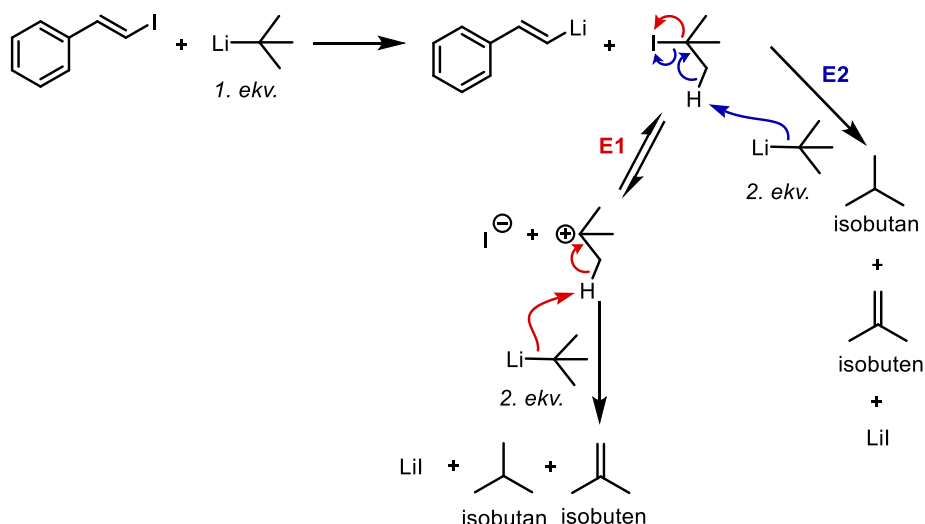
Pozorovaná nereaktivita komerčních roztoků DIBAL byla nejpravděpodobněji způsobena *in situ* komplexací organolithných sloučenin. Z literatury je známo, že organolithné sloučeniny mohou tvořit dimery a trimery, obdobně jako mnohem lépe popsané organolithné sloučeniny^{164–166}. V případě organolithných sloučenin se typ agregátů mění s rozpouštědlem. Např. v případě *n*-BuLi byl popsán tetramer a hexamer¹⁶⁷ (dokázáno měřením ^6Li NMR spekter a X-RAY; Obr. 64A). V analogii k těmto experimentálním datům byly navrženy dimery a trimery DIBAL-H v DCM¹⁶⁸ (Obr. 64B).



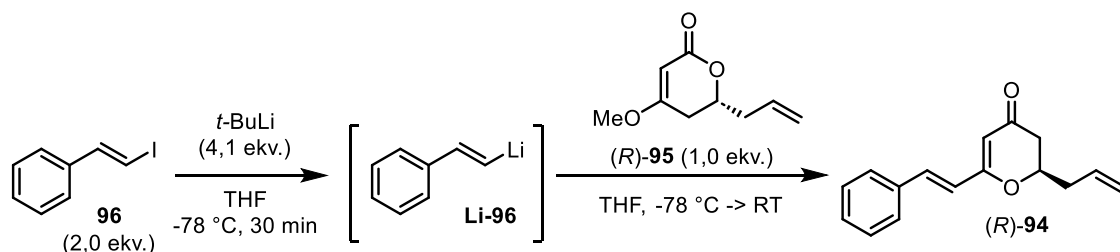
Obr. 64. **A)** Agregáty *n*-BuLi v THF (převzato a upraveno z¹⁶⁷);
B) Navržené typy agregátů pro DIBAL-H v DCM.

3.3.6 Transmetalace a adice vinyl jodidu **96** na lakton (**R**)-**95**

Připravený (*E*)-(2-iodovinyl)benzen **96** mi poslouží jako prekurzor k požadovanému styryl lithium organokovovému činidlu **Li-96**, které je z **96** generováno *in situ* pomocí *t*-BuLi (Obr. 65). Takto generovaný organolithný reagent (**Li-96**) následně poslouží jako nukleofil pro adici na DHP-2-on (**R**)-**95**. Výsledkem reakce by pak měl být skeleton (+)-obolactonu **1**, DHP-4-on (**R**)-**94** (Obr. 66).



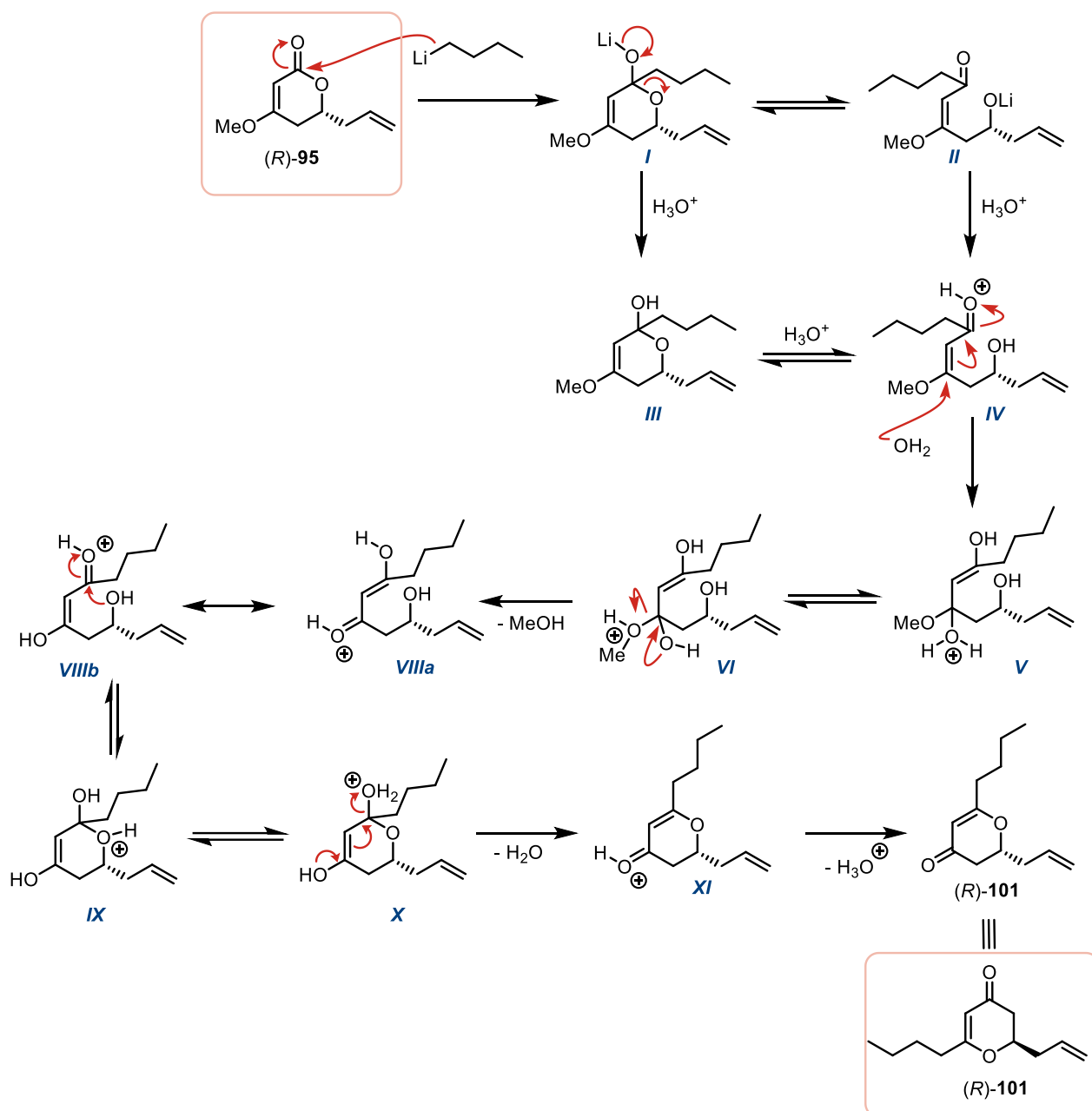
Obr. 65 Schéma transmetalace vinyl jodidu **96** na **Li-96** – obecně přijímaný reakční mechanismus zdůvodňující použití 2 ekvivalenů $t\text{-BuLi}$.



Obr. 66 Schématické znázornění očekávané adiční reakce vinyl lithia **Li-96** na lakton **(R)-95**.

Znázorněná adice organolithných sloučenin na laktony¹⁶⁹ (Obr. 66) již byla v literatuře popsána, ale od výše zmíněné reference ji nikdo při syntézách překvapivě nepoužil. Z pohledu transformace tato reakce pravděpodobně probíhá adičně eliminačním mechanismem. Pro přehlednost jsem tuto reakci znázornil na Obr. 67 pomocí reakce $n\text{-BuLi}$ s naším laktonem **(R)-95**.

V průběhu reakce nejprve **(R)-95** podlehne adici $n\text{-BuLi}$ na karbonylovou funkční skupinu a vznikne adukt **I**. Ten je v rámci reakční směsi v rovnováze s otevřenou formou **II**, která je s velkou pravděpodobností přítomna ve větším množství z důvodu vyšší termodynamické stability. Po dokončení adice (přídavek H_3O^+ do reakční směsi) pak následně dojde ke kaskádě reakcí, které iniciují transformaci DHP-2-on skeletu **(R)-95** na DHP-4-on **(R)-94**. Nejprve dojde k protonaci jednotlivých intermediátů **III** a **IV**. V kyselém prostředí by pak intermediát **III** měl dát intermediát **IV**, protože pouze tento intermediát může následně pokračovat v sekvenci transpozice karbonylové skupiny. 1,4-adice molekuly vody na **IV** totiž poskytne intermediát **V**, který následně povede přes hemiacetal **VI** na transponovaný skeleton **VIIIb**. Ten může být znázorněn ve dvou rezonančních strukturách, kde reprezentace **VIIIb** lépe evokuje intramolekulární cyklizaci na DHP-4-on skeleton **IX**. Následná eliminace H_2O a odštěpení protonu, který inicioval celou transformaci povede k cílovému produktu **(R)-101**.



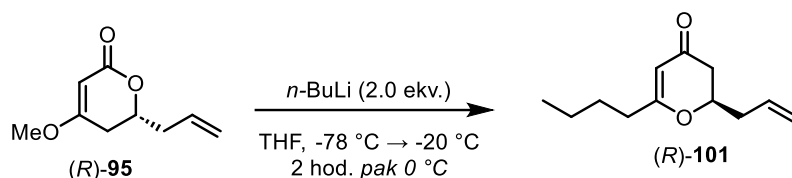
Obr. 67 Předpokládaný adičně-eliminační mechanismus umožňující transformaci (R)-95 na cílový DHP-4-on skeleton.

Protože jsem neměl k dispozici prekurzor vinyl lithiované sloučeniny **Li-96**, vinyl jodid **96**, nejprve jsem zkoušel reakci transpozici karbonylové sloučeniny na substrátu (R)-95 s *n*-BuLi (Tabulka 8). Cílem těchto experimentů bylo vyzkoušet, jak snadno probíhá tato transpozice a jak snadné bude její provedení ve větším měřítku. Obávali jsme se, že eliminační krok by se mohl ve vyšších navážkách výchozího laktonu stát problematickým anebo hůře reprodukovatelným. Dle původního protokolu¹⁶⁹ bylo zpracování reakční směsi provedeno jen vodou (řádek 1), ale za těchto podmínek jsme neobdrželi uspokojivé výsledky.

Z analýzy surové reakční směsi pomocí ¹H NMR spektroskopie jsme vydedukovali, že reakční směs obsahuje značné množství intermediátu **III**. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli při work upu využít kyselejšího prostředí. Náš první pokus směřoval k využití Brønstedovské

kyseliny (1.0 M aq. HCl, řádek 2), ale tato volba se ukázala pouze o málo úspěšnější. Abychom podpořili adici H₂O na intermediát **IV**, rozhodli jsme se nejprve aktivovat reakční intermediát pomocí Lewisovy kyseliny BF₃.OEt₂ (řádek 3). Reakce tedy byla nejprve ukončena přidavkem Lewisovy kyseliny a až poté byla přidána H₂O. V tomto případě došlo k tvorbě očekávaného produktu ve 45 % výtěžku. V tomto okamžiku jsme předpokládali, že potřebujeme přidat nukleofil (H₂O) zároveň s aktivátorem pro 1,4-adici (BF₃.OEt₂ anebo HCl). Rozhodli jsme se tedy nejprve okyselit reakční směs pomocí 1.0 M aq. HCl (hydrolyza vzniklých solí) a následně zvýšit reaktivitu substrátu vůči nukleofilnímu ataku přidavkem BF₃.OEt₂ (řádek 4). V tomto případě byl pak cílový produkt (*R*)-**101** izolován v 71 % výtěžku. Zároveň s kýženým produktem (*R*)-**101** pak byl izolován neeliminovaný intermediát **102** (18%). Tento intermediát je možno nezávisle ponechat reagovat v 1M aq. HCl při 0 °C a získat tak výsledný produkt v celkovém 87% výtěžku (Obr. 68).

Tabulka 8. Optimalizace transformace laktonu (*R*)-**95** na DHP-4-on (*R*)-**101**. Vliv ukončení reakce na reakční výtěžek.^{a)}



ŘÁDEK	UKONČENÍ ^{b)} [ekv.]	TEPLOTA ^{b)} [°C]	PONECHÁNO [HOD.]	POTÉ ^{c)}	VÝTĚŽEK ^{d)} <i>(R)</i> - 101 [%]
1	H ₂ O (100 ekv.)	0 °C až RT	72 hod.	H ₂ O	18 %
2	1M HCl (100 ekv.)	0 °C až RT	3 hod.	H ₂ O	32 %
3	BF ₃ ·Et ₂ O (2 ekv.)	0 °C až RT	2 hod.	sat. aq. NH ₄ Cl	45 %
4	1M HCl (100 ekv., 10 min) pak BF ₃ ·Et ₂ O (2 ekv.)	0 °C	1 hod.	sat. aq. NH ₄ Cl	71 % (87 %) ^{e)}

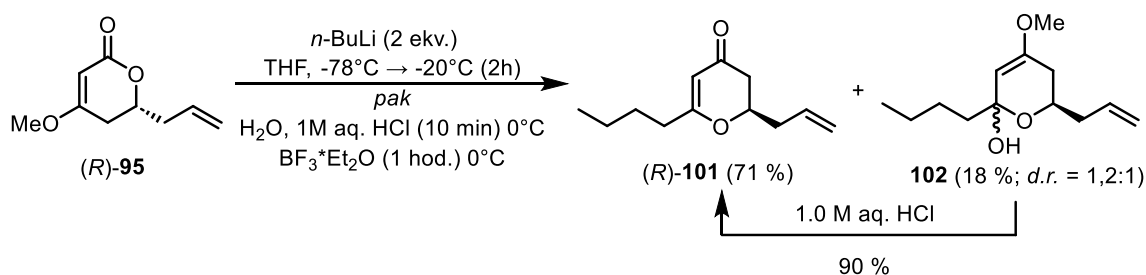
^{a)} Reakce byly prováděny z 1 mmol výchozího laktonu (*R*)-**95**.

^{b)} Po 1 h při -78 °C byla reakční směs ohřáta na 0 °C a následující reagenty za dané teploty byly přidány.

^{c)} Reakce byla před extrakcí rozředěna 50 ml indikované kapaliny.

^{d)} Odpovídá izolovanému výtěžku čisté látky.

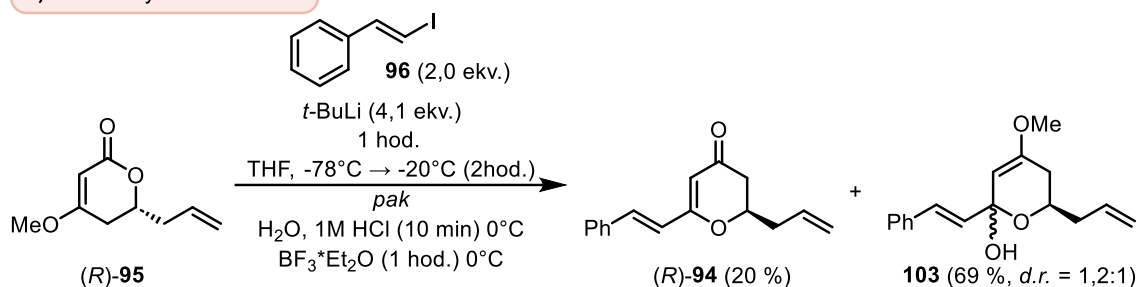
^{e)} Výtěžek v závorce odpovídá výtěžku po přepočítání na reizolovanou výchozí látku a neeliminovaný intermediát.



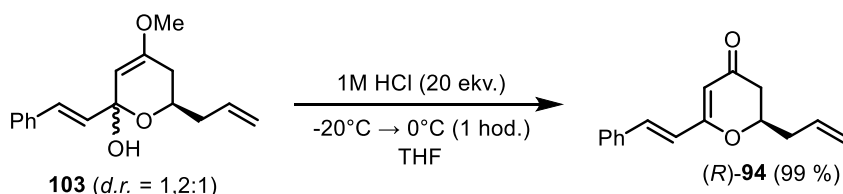
Obr. 68 Transformace laktonu $(R)\text{-95}$ na keton $(R)\text{-101}$. Optimalizované reakční podmínky pro přeměnu **DHP-2-on** skeletů na **DHP-4-on** skelety.

Optimalizované reakční podmínky byly následně aplikovány v reakci vinyl lithia **Li-96** generovaného z vinyl jodidu **96** s laktonem $(R)\text{-95}$ (Obr. 69A). Překvapivě, cílový keton $(R)\text{-94}$ byl izolován pouze ve 25% výtěžku. Zbytek reakční směsi tvořil netransponovaný adukt **103** (69 %, *d.r.* = 1,2:1). Ten však mohl být velmi jednoduše převeden na cílový produkt $(R)\text{-94}$ pomocí 1,0M aq. HCl (Obr. 69B). V současném stádiu ale zatím nebyla dokončena plná charakterizace tohoto produktu, a tedy jeho spektra nejsou součástí experimentální části.

A) Adice vinyl lithia na lakton



B) Dokončení transpozice karbonylové skupiny



Obr. 69 Použití optimalizovaných podmínek pro přípravu ketonu $(R)\text{-94}$.

A) Použití optimalizovaných podmínek pro adici a následnou transpozici karbonylu.

B) Post reakční transformace vzniklého intermediátu **103** na kýžený produkt $(R)\text{-94}$.

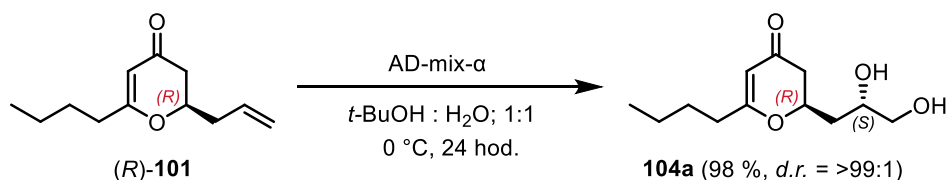
3.3.7 Asymetrická dihydroxylace alkenů na keton $(R)\text{-94}$

Následujícím krokem reakčního schématu je Sharplessova asymetrická dihydroxylace^{103,170} (Obr. 70). V tomto kroku využíváme *enantioselektivní* reakce ke tvorbě nového stereogenního centra na substrátu $(R)\text{-94}$ v přítomnosti již existujícího stereogenního centra. Dle modelu selektivit využijeme AD-mix- α (přístup „zespodu“ z pohledu našeho substrátu). Klíčovou složkou je osman draselný, který slouží jako dihydroxylační činidlo, a chirální ligand $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ alkaloidového typu (zaručuje enantioselektivitu), hexakyanidoželezitan

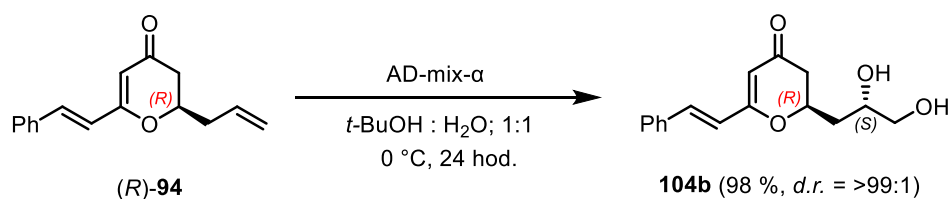
draselný (regenerace osmia v katalytickém cyklu) a uhličitán draselný. Podle modelu bychom měli získat nové stereogenní centrum s *S* konfigurací. Náš substrát ale již jedno stereogenní místo má (v *R* konfiguraci v rámci DHP kruhu), tak je otázkou, jestli reakce bude probíhat s vysokou, anebo nízkou diastereoselektivitou (nově generované chirální centrum bude v *syn*, anebo *anti* konfiguraci vůči původnímu). Výhodou tohoto přístupu na druhou stranu je, že výsledné produkty po dihydroxylaci budou *diastereoisomery*, a proto mohou být rozlišeny například pomocí ^1H NMR spektroskopie.

Abychom byli schopni ohodnotit tuto diastereoselektivitu, nechali jsme reagovat DHP-4-on obsahující skelet (*R*)-**101** (produkt adice *n*-BuLi na (*R*)-**95**) za dihydroxylačních reakčních podmínek (Obr. 70A). S potěšením jsme zjistili, že cílový produkt, diol **104a**, byl izolován v 98% výtěžku jako jedinný diastereoisomer (na základě analýzy ^1H NMR spektra reakční směsi, *d.r.* = >98:1). Obdobné situace nastala v okamžiku, kdy dané reakční podmínky byly aplikovány na adukt (*R*)-**94** (Obr. 70B). V tomto případě byl cílový produkt **104b** také izolován v 98% výtěžku a ve formě pouze jednoho diastereoizomeru (na základě analýzy ^1H NMR spektra reakční směsi, *d.r.* = >98:1). V obou případech předpokládáme, že reakce probíhala dle aplikovatelného modelu a že konfigurace na nově vytvořeném alkoholu je (*S*). Experimentální důkaz tohoto tvrzení (např. RTG analýza) nám ale ještě chybí. Z časového nedostatku nebyla úplná charakterizace mého produktu **104b** ještě dokončena, a proto chybí v experimentální části.

A. Testovací reakce prováděná na modelovém substrátu



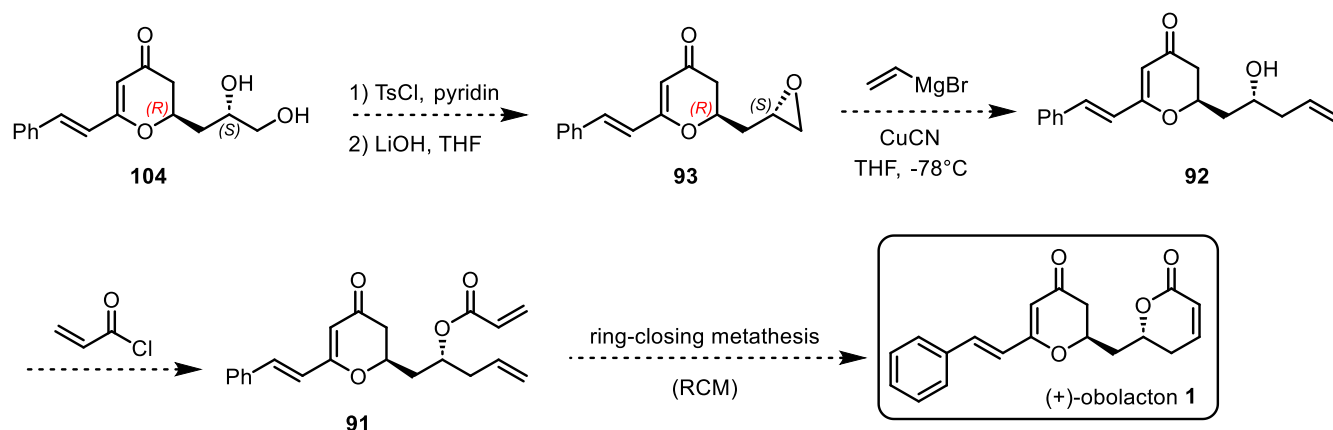
B. Syntéza intermediátu vedoucího k (+)-obolactonu 1



Obr. 70 Sharplessova diastereoselektivní dihydroxylace terminální dvojné vazby na DHP-4-onu
(A) (*R*)-**101** (modelový substrát) a (B) (*R*)-**94** (substrát vedoucí k (+)-obolactonu **1**).

3.4 Další plánované kroky syntézy

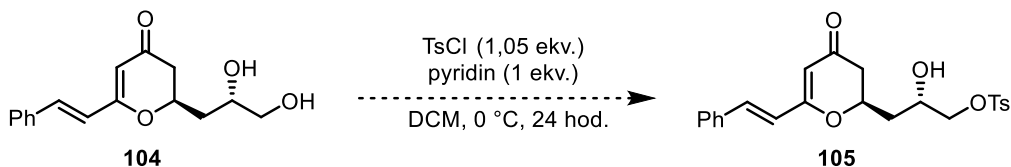
V této části popíšu další kroky vedoucí k syntéze (+)-obolactonu **1**, ke kterým jsem se prozatím nedostal, ale pro úplnost je zde uvedu (*Obr. 71*). V rámci projektu jsem u vybraných kroků provedl podpůrné kvantově-chemické výpočty.



Obr. 71. Další plánované kroky syntézy, které povedou k syntéze (+)-obolactonu 1.

3.4.1 Příprava epoxidu **93**

Prvním plánovaným krokem je transformace diolu ve strukturu laktonu **104** na odpovídající epoxid. Náš postup je založen na tom, že při reakci musí být zachováno *S* stereogenní centrum. Nejprve bude terminální primární alkohol přeměněn na dobře odstupující skupinu pomocí tosyl chloridu (sterický náročný reagent), který zajistí selektivní tosylování terminálního, méně stericky bráněného alkoholu (*Obr. 72*). Sterická náročnost tosylové skupiny vytváří kolem tohoto alkoholu objemný kužel, jež následně zabráni dvojnásobné tosylování již téměř nepřístupného sekundárního alkoholu. Navíc předpokládáme, že kdyby došlo k vedlejší reakci (prvotní tosylování sekundárního alkoholu), blízká přítomnost primárního alkoholu by způsobila migraci tosylové skupiny na tuto hydroxy skupinu.

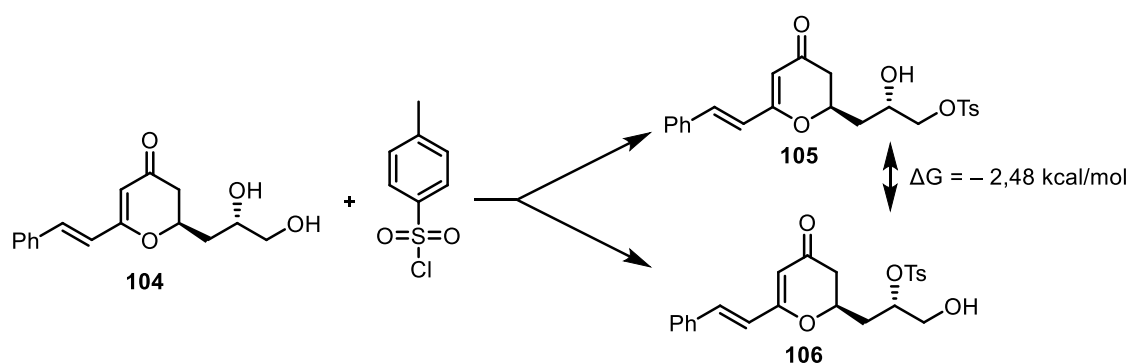


Obr. 72 Tosylace terminálního alkoholu pomocí TsCl.

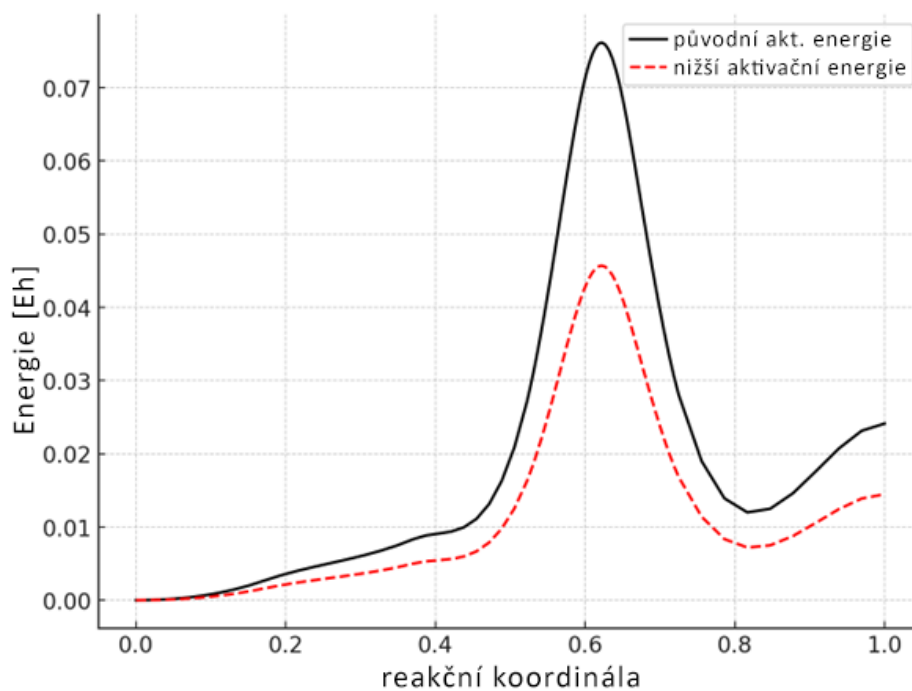
V rámci projektu jsem chtěl podpořit tvrzení o selektivitě tosylování pomocí DFT výpočtů, pomocí kterých jsme měli v plánu vypočítat změnu Gibbsovy energie a výšku energetické bariéry mezi reaktanty a produkty.

Optimalizovali jsme struktury výchozích látek a vypočítali jejich energie. Zjistili jsme, že právě struktura s tosylovanou sekundární hydroxy skupinou (**106**) je termodynamicky

stabilnější než struktura s tosylátem na primárním alkoholu (**105**) o 2,48 kcal/mol, což je zajímavé, jelikož experimentálně se obecně získává pouze jeden produkt (v našem případě by to byla látka **105**), který je dle výpočtů termodynamicky méně stabilní. Možným vysvětlením může být rozdílná výška reakčních bariér reakcí (ilustrováno na Obr. 74), kvůli kterým dochází primárně (kineticky) ke vzniku produktu (**105**). Výšku reakčních bariér jsme měli v plánu spočítat pomocí metody NEB-TS, která je velmi náročná na výpočetní výkon, jelikož je nutné provést optimalizaci každé teoretické struktury na reakční koordinále. Jedná se o poměrně netriviální úkol i pro zkušeného výpočetního chemika, a proto se tyto výpočty nepodařilo dokončit, avšak stále se nich pracuje. Z důvodu nedostatku výpočetního výkonu jsme byli prozatím schopni spočítat jen ΔG , které nám ale naznačuje, že přednostně by měla být tosylována právě sekundární hydroxy skupina, a tedy by měl vzniknout produkt **106** (Obr. 73).

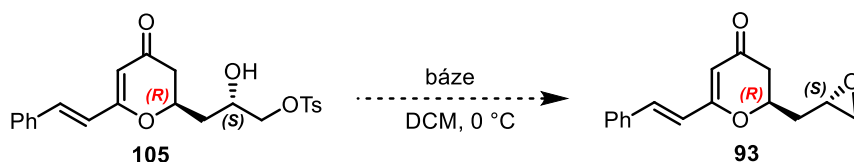


Obr. 73 Vypočítané rozdíly v hodnotách Gibbsovy energie pro produkty tosylování diolu **104**, látky **105** a **106**.



Obr. 74 Ilustrační znázornění rozdílu ΔE_A při tosylování.

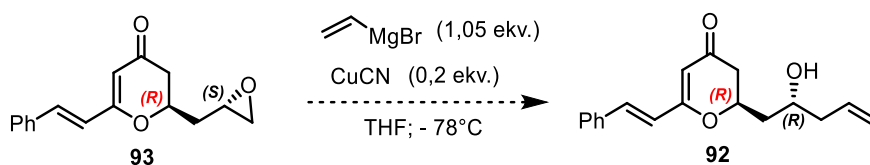
V následném kroku pak bude monotosylovaný intermediát **105** ponechán reagovat v přítomnosti báze, která pomocí intramolekulární S_N2 reakce vytvoří cílový epoxid **93** (Obr. 75). V rámci této reakce nejprve vyzkoušíme jako bázi anorganický LiOH (předchozí zkušenosti ve skupině s daným typem reakce) a pokud nedojde k transformaci s vysokým výtěžkem anebo selektivitou, budou testovány další nenukleofilní organické báze, např. DBU, Et₃N.



Obr. 75. Příprava epoxidu **93** z monotosylovaného intermediátu **105**.

3.4.2 Otevření epoxidu

Získaný epoxid **93** bude následně ponechán reagovat s vinyl magnesium bromidem v přítomnosti Cu(I) solí (Obr. 76). Tento typ reakce již byl jednou v této totální syntéze použit (viz 3.3.1), a proto další komentář není nutný.



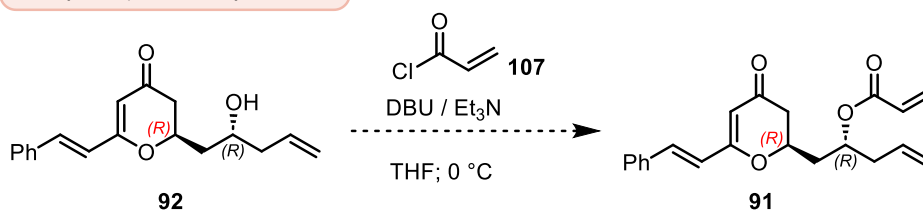
Obr. 76. Otevření epoxidu **93** pomocí organokuprátů.

3.4.3 Syntéza esteru **91** – příprava prekursoru k RCM

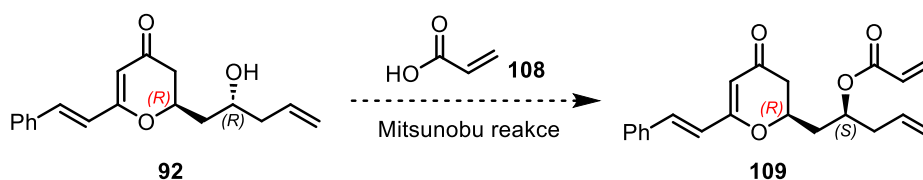
Předposlední plánovanou reakcí je pak acylace alkoholu ve struktuře **92**. Tato reakce je víceméně standardní reakcí v organické chemii, a tak se nám nabízí celá řada reagentů jež mohou být použity. Naši první volbou bude použití akryloylchloridu **107** v přítomnosti nenukleofilní báze (Obr. 77A). V tomto kroku by se také mohla udělat „late-stage“ modifikace v rámci cílové molekuly. Pokud bychom použili pro reakci kyseliny akrylovou **108** a provedli reakci za podmínek Mitsunobu reakce, pak bychom měli dostat epimer látky **91**, RCM prekurzor **109** (Obr. 77B).

V případě špatných výsledků zamýšlíme vyzkoušet podmínky Mitsunobovy reakce, při které ale dochází k inverzi chirálního centra, což by se muselo zohlednit při asymetrické dihydroxylace a použít AD-mix- β .

A) acylace pomocí acyl chloridu



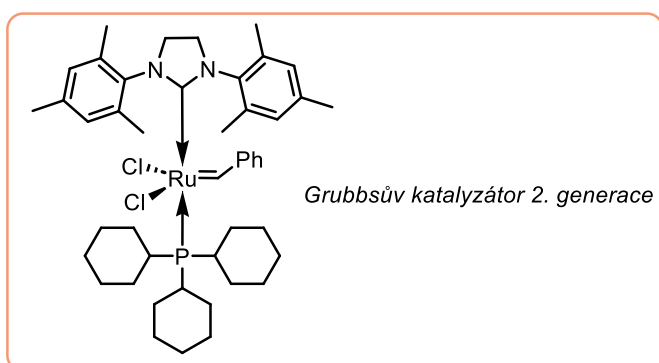
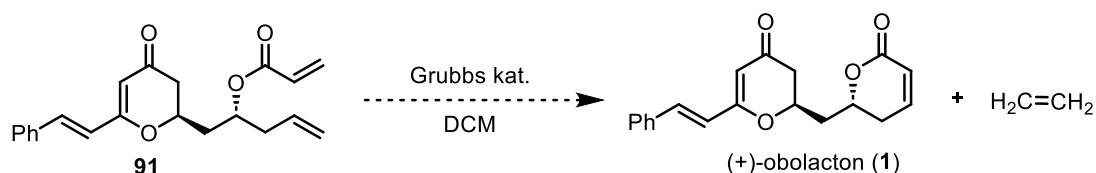
B) Mitsunobu reakce a inverze stereochemie



Obr. 77. Příprava RCM prekurzorů (A) **91** a (B) **109**.

3.4.4 Metateze uzavírající kruh

Posledním krokem syntézy (+)-obolactonu (**1**) je metateze uzavírající kruh využívající Grubbsův katalyzátor 2. generace (Obr. 78). Tato reakce využívá karbenový komplex přechodového kovu a je známa význačnou tolerancí vůči jiným funkčním skupinám, a tak se hodí pro poslední krok celé syntézy. Za vývoj takovéto reakce byla udělena Nobelova cena za chemii Robertu Howardu Grubbsovi v roce 2005^{171,172}.

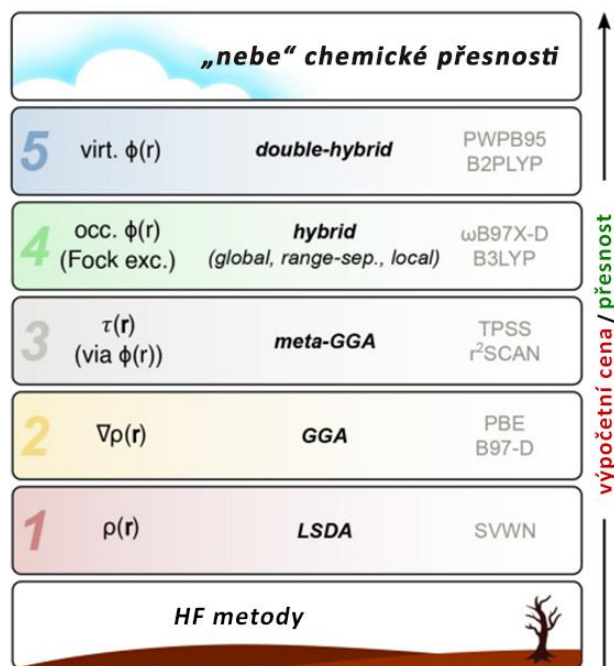


Obr. 78. Poslední plánovaná reakce reakční sekvence uzavírá pomocí RCM druhý laktonový kruh v rámci struktury (+)-obolactonu **1**.

3.5 DFT výpočty

V této části bych se rád zaměřil na konkrétní a více podrobný popis metod a veškerých funkcí, které jsem používal.

Podle vyžadované přesnosti a výpočetního času volíme kategorie DFT funkcí, jejichž rozdělení může být popsáno podle Perdewova Jákovova žebříčku¹⁷³, který je znázorněn na Obr. 79. V mém případě bylo využito hybridních funkcí.



Obr. 79 Znáznornění přesnosti výpočtu na použitých funkcích
(pozn. legenda: ρ = elektronová hustota, τ = hustota kinetické energie,
 ϕ = molekulové orbitály, Fock exc. = Fock exchange).

Pro prvotní nakreslení molekuly byl využit program Avogadro, ve kterém byla molekula zoptimalizována pomocí silového pole UFF. Výsledná struktura byla uložena do .xyz souboru a použita pro následující výpočty v software ORCA 6.0.1^{174–182}.

Pro geometrické optimalizace molekul a výpočet termodynamických vlastností byla využívána hybridní DFT funkce B3LYP, která je optimální pro většinu organických látek kvůli dobré přesnosti. Účinky rozpouštědla na strukturu a vlastnosti byly zahrnuty pomocí implicitního solvatačního modelu CPCM, který nahrazuje prostor kolem molekuly prostředím o určité dielektrické konstantě rozpouštědla. Bylo využíváno rozpouštědlo THF a DCM.

Bázový set pro geometrické optimalizace a výpočet frekvencí byl zvolen def2-TZVPP, který zahrnuje trojitou polarizaci valenční vrstvy a dva sety polarizačních funkcí. Výpočetní software ORCA 6.0.1 automaticky přidá také def2-TZVPP/J, což je pomocný bázeový set, který pomáhá snižovat odchylku od reálných hodnot, významným způsobem zrychluje výpočet a nevnáší skoro žádnou chybu do výpočtu¹⁸³.

Známou slabinou DFT výpočtů je špatný popis korelačních efektů na delší vzdálenosti, mezi které můžeme zařadit Londonovy disperzní síly a Van der Waalsovy interakce. Naštěstí existují velmi dobré disperzní korelace, které tento nedostatek napravují. V programu ORCA můžeme zvolit D3¹⁸⁴ nebo novější D4¹⁸⁵ disperzní korelaci, které byly využity ve veškerých výpočtech, protože významně neprodłużují výpočet, ale znatelně výsledek přibližují realitě.

Pro výpočet přesnější SPE byla využita funkce wB97M-V s větším bazovým setem def2-QZVP (vzhledem k předchozím výpočtům), CPCM a korelací D4.

V části 3.4.1 *Příprava epoxidu 93* jsem chtěl výpočtem odůvodnit selektivitu tosylace. Použitou metodou je NEB-TS, který optimalizuje jednotlivé struktury na reakční koordinále, dokud nedosáhne tranzitního stavu a následně hledá struktury koncových produktů. Tato metoda je velmi náročná na výpočetní výkon, a proto výpočty stále probíhají. Byla použita funkce PBEh-3c a báze def2-mSVP.

Funkcionály a bazové sety byly voleny podle *Tabulka 9* převzaté z¹⁸⁶, která znázorňuje ideální kombinaci těchto dvou parametrů podle zaměření výpočtu.

Tabulka 9. Vhodné kombinace funkcionálu a báze pro určité výpočty

Funkcionály	Bázový set	Struktura	Frekvence	Reakční energie	Bariéry
<u>hybridní</u> PW6B95, PBE0, B3LYP...	DZ				
	TZ				
	QZ				
<u>range-separated hybrid</u> wB97M-V, wB97X-V...	DZ				
	TZ				
	QZ				
červená = nedoporučená kombinace; žlutá = střední přesnost; zelená = přesné výsledky; modrá = doporučená kombinace + dobrý poměr cena/přesnost					

Výsledky provedených DFT výpočtů byly již zmíněny a diskutovány v částech 3.1 *Optimalizace obecného přístupu DOS-3 – příprava building bloku (87)*, 3.3.4 *Laktonizace – syntéza laktonu (R)-95* a 3.4.1 *Příprava epoxidu 93*.

Kompletní vstupní soubory pro výpočty a optimalizované výstupní struktury ve formátu .xyz jsou vloženy v kapitole 8.2 *Struktura vstupních souborů pro DFT kalkulace a výstupní .xyz soubory*.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Použité metody organické syntézy

Veškeré provedené reakce byly provedeny standardními laboratorními postupy s využitím komerčně dostupných chemikálií a rozpouštědel od firem Merck, Sigma Aldrich, VWR a PENTA bez dodatečné purifikace a v kvalitě stanovené a udávané výrobcem a dodavatelem. Pro reakce se používala suchá rozpouštědla a inertní atmosféra argonu pro minimalizaci případných negativních výsledků způsobené kyslíkem či vodou. Reakční nádoby byly před každou reakcí vyžihány, kvůli odstranění vzdušné vlhkosti.

Syntézy probíhaly v běžném laboratorním vybavení vyrobeného z chemicky odolného borosilikátového skla, míchání bylo zajištěno magnetickými míchačkami a PTFE míchadly. Většina reakcí byla prováděna za RT nebo chlazení, které bylo zajištěno chladicí lázní z tekutého dusíku a acetonu ($\approx -78^\circ\text{C}$). Pro reakce vyžadující ohřev byly využívány lázně se silikonovým olejem a zpětný chladič, který byl v horní části opatřený balonkem s argonem pro zachování inertní atmosféry.

Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na kovových destičkách pokrytých silikagelem 60 SIL G/UV254 s fluorescenčním indikátorem (Machery-Nagel nebo Sigma-Aldrich) absorbujícím při 254 nm. Pro vizualizaci TLC byla využívána UV lampa, popřípadě vizualizační roztoky (viz oddíl 4.1.1). Pro odpařování organických rozpouštědel byly používány vakuové rotační odparky I-300 od výrobce Büchi (Švýcarsko).

Produkty byly purifikovány pomocí sloupcové chromatografie (CC) za použití silikagelu 34 od firmy Sigma Aldrich (velikost částic 230-400 mesh; velikost pórů 60 Å).

Hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (HRMS) byla měřena na hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením Agilent 6230 s ionizací elektrosprejem (ESI) a analyzátozem času letu pracujícím v pozitivním nebo negativním režimu plného skenování v rozsahu 100–1700 m/z. Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) byla provedena pomocí systému Agilent 1290 Infinity II s UV-VIS detektorem a hmotnostním detektorem Agilent InfinityLab LC/MSD. Purifikace pomocí semiprep HPLC byla provedena na systému Agilent 1290 Infinity II s UV-VIS a hmotnostním detektorem Agilent InfinityLab LC/MSD za použití kolony s reverzní fází C18 (Agilent 5Prep-C18 10x21,2 mm). Gradient byl tvořen 15 mM vodným octanem amonným (pufr) a methanolem s průtokem 20 ml/min.

^1H NMR a ^{13}C NMR experimenty byly měřeny na přístroji JEOL 500 JNM-ECA měřícího na frekvenci 500 MHz pro ^1H experimenty a 125 MHz pro ^{13}C experimenty. Použitým deuterovaným rozpouštědlem byl CDCl_3 , chemické posuny (δ , ppm) a štěpící konstanty (Hz) byly zpracovány vzhledem k signálu zbytkového rozpouštědla, tzn. CDCl_3 – ^1H : $\delta = 7,27$ ppm; ^{13}C : $\delta = 77,23$ ppm. Jednotlivé signály v NMR spektrech jsou označeny standardně jako singlet (s), dublet (dd), triplet (t), triplet tripletu (tt), quartet (q), pentet (p), multiplet (m).

Pro měření monokrystalů byl využit monokrystalový RTG difraktometr XtaLAB Synergy-i (Rigaku) s mikrofokusem RTG zdrojem PhotonJet-i (Cu) a plošným detektorem HyPix Bantam. Měření byla provedena doc. I. Němcem z Katedry anorganické chemie PřF UP.

4.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC

Nejčastěji využívanými vizualizačními roztoky pro TLC byly:

Vanilinový roztok: připraven rozpuštěním 15 g vanilinu v 250 ml ethanolu a přidáním 2,5 ml koncentrované kyseliny sírové

Zásaditý roztok KMnO₄: připraven rozpuštěním 1,5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃ a 1,25 ml 10% roztoku NaOH ve 200 ml vody

Roztok kyseliny fosfomolybdenové: připraven rozpuštěním 10 g PMA ve 100 ml absolutního ethanolu

4.2 Použitý software a hardware pro DFT kalkulace

Pro DFT kalkulace byl využíván open-source program ORCA 6.0.1, pro zobrazení vstupních a výstupních souborů jsem využíval komerčně dostupný Notepad++, pro vizualizaci molekul a tvorbu .xyz souborů jsem používal program Avogadro s ORCA plug-inem.

Kalkulace probíhaly na mém osobním počítači. Jehož hardwarové specifikace jsou uvedeny níže. Kalkulace využívají jen procesor.

OS: Windows 11 Pro 64-bit

CPU: Intel® Core™ i5-10300H CPU@2,50GHz, 4 jádra, 8 vláken

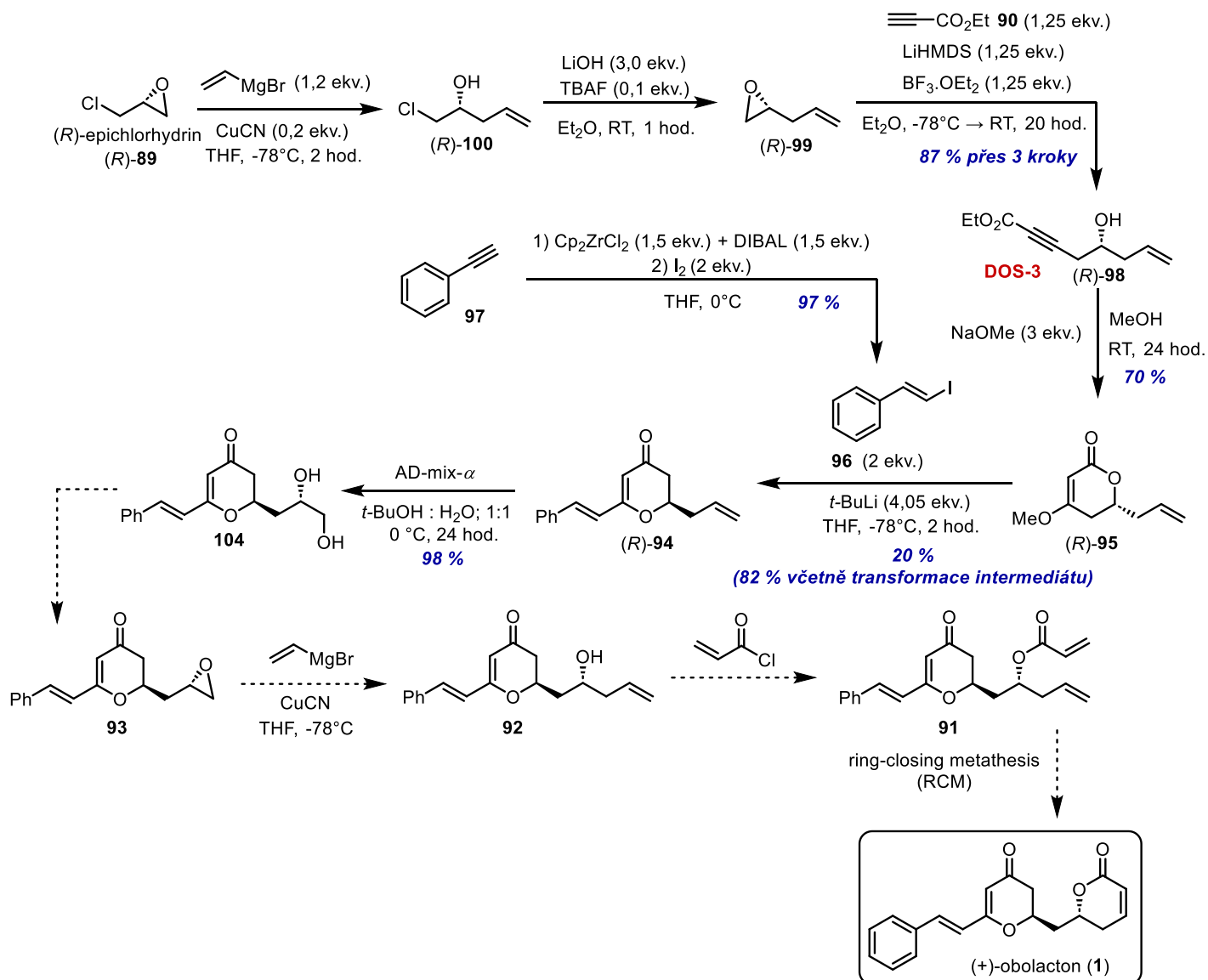
GPU: NVIDIA GeForce RTX 3060 Laptop GPU

RAM: DDR4 16GB

disk: 1TB SSD Disk 0 (C:)

4.3 Organická syntéza

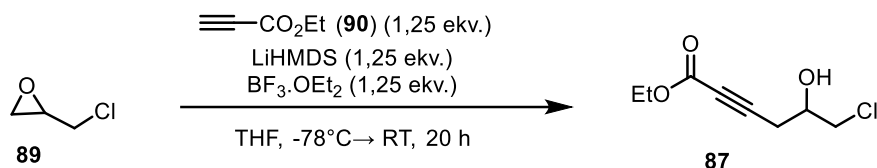
Následující schéma na Obr. 80 znázorňuje syntézu (+)-obolactonu **1** a to i včetně plánovaných kroků. Jednotlivé etapy syntézy včetně předcházejících kroků uvedených v první části, budou následně popsány a připravené látky charakterizovány.



Obr. 80 Schéma kompletní syntézy (+)-obolactonu (**1**) včetně ještě neprovedených kroků.

4.3.1 Příprava DOS-3 aduktů **87** a **98**

4.3.1.1 Příprava DOS-3 aduktu **87**



K roztoku ethyl propiolátu **90** (3,35 ml; 32,4 mmol; 1,5 ekv.) v etheru (182 ml) bylo po kapkách přidáno LiHMDS (32,4 ml; 32,4 mmol; 1,5 ekv.) během 15 minut za -78°C . Po 1,5 hodině za -78°C byl do reakce po kapkách přidán roztok epichlorhydrinu **89** (2 g; 21,6 mmol; 1 ekv.) v etheru (0,75 M; 28,8 ml). Následně byl přidán $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,74 ml; 21,6 mmol; 1 ekv.) a reakce byla míchána další 2 hodiny za -78°C a dalších 18 hodin za RT. Reakce byla ukončena přidavkem sat. aq. NaHCO_3 (150 ml) a jednotlivé vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3x150 ml), organické vrstvy byly zkombinovány, promyty solankou (300 ml) a sušeny nad MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Surový produkt byl purifikován pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; hex/EtOAc = 10:1 $\rightarrow$ 8:1 $\rightarrow$ 5:1) za zisku čistého alkoholu **87**.

Výtěžky reakcí byly:

racemický epichlorhydrin **89**: získáno 3,4 g alkoholu **87** (86 %)

(S)-epichlorhydrin (S)-**89**: získáno 3,4 g alkoholu (S)-**87** (86 %)

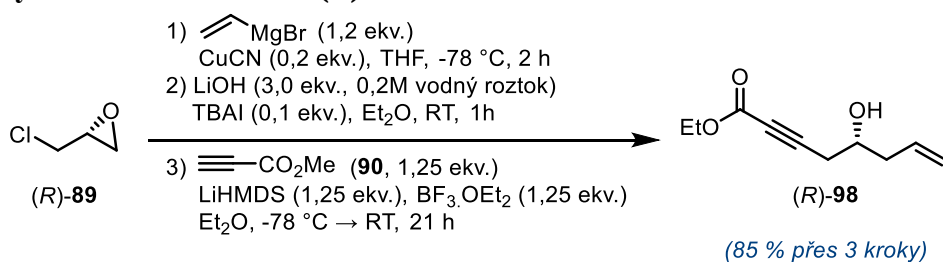
(R)-epichlorhydrin (R)-**89**: získáno 3,5 g alkoholu (R)-**87** (87 %)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d_6) δ (ppm): 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (123 MHz, Chloroform- d_6) δ (ppm): 153.5, 83.9, 75.5, 69.2, 62.3, 48.3, 24.7, 14.1.

MS (ESI $^+$, m/z): 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.3.1.2 Syntéza DOS-3 aduktu (R)-**98**



1) (*R*)-epichlorhydrin (*R*)-**89** (5,5 ml; 63,3 mmol; 1 ekv.) a kyanid měďný (1,15 g; 12,7 mmol; 0,2 ekv.) byl rozpuštěn v suchém THF (250 ml) a ochlazen na -78 °C (externí, aceton / N₂(l)). Po ochlazení byl pomalu v průběhu 20 minut přidán roztok vinylmagnesium bromidu (1 M v THF; 75,9 ml; 75,9 mmol; 1,2 ekv.). Po 2 hodinách při -78 °C byla reakce ukončena přidáním 200 ml sat. aq. NH₄Cl. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována pomocí Et₂O (3x150 ml), spojené organické vrstvy byly promyty solankou (100 ml) a vysušeny nad MgSO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Surový produkt (*R*)-**100** byl okamžitě použit v dalším kroku.

TLC (hex:EtOAc; 3:1); R_f=0,61

Analytická data pro alkohol (*R*)-**100**:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.82 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 4.9, 3.3, 1.4 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (123 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 133.39, 118.89, 70.72, 49.59, 38.85.

2) Surový alkohol (*R*)-**100** byl rozpuštěn v Et₂O (300 ml). Do roztoku byl přidán TBAI (2,3 g; 6,18 mmol; 0,1 ekv.) a LiOH·H₂O (7,8 g; 185 mmol; 3 ekv.) ve 300 ml vody. Reakční směs byla míchána 1 hodinu za RT. Při zpracování byla oddělena vodná vrstva, která byla extrahována pomocí Et₂O (3x200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (50ml), vysušeny na Na₂SO₄, zfiltrány a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO za 0 °C s maximálním tlakem 140 mbar (jinak dochází i k odpařování produktu z důvodu nízké molární hmotnosti a těkavosti produktu). Surový produkt (*R*)-**99** byl ihned použit v další reakci.

TLC (hex:EtOAc; 2:1); R_f=0,71

Analytická data pro epoxid (*R*)-**99**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.84 (ddt, *J* = 17.06, 10.24, 6.68 Hz, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 2H), 3.01 (tdd, *J* = 5.16, 3.97, 2.76 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 5.03, 3.91 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 5.06, 2.70 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR (123 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133.0, 117.6, 51.2, 46.6, 36.5.

3) Ethyl propiolát **90** (7,74 ml; 77,3 mmol; 1,25 ekv.) byl rozpuštěn v Et₂O (250 ml) a celá reakční směs byla ochlazená na -78 °C (externí, aceton / N₂(l)). Po 15 minutách při této teplotě byl v průběhu 15 minut přidán LiHMDS (1 M v THF; 77,3 ml; 77,3 mmol; 1,25 ekv.). Reakce byla míchána 1,5 hodiny při -78 °C než byl přidán epoxid (*R*)-**99** (1 ekv.) následovaný BF₃·Et₂O (9,79 ml; 77,3 mmol; 1,25 ekv.). Teplota reakční směsi byla ponechána samovolně ohřát na RT a byla míchána po dobu 15 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 250 ml sat. NaHCO₃, organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována pomocí Et₂O (3x250 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (100ml), vysušeny nad MgSO₄, zfiltrány a rozpouštědla byla odpařena na RVO. Surová reakční směs byla následně čištěna

pomocí chromatografie (SiO₂; hexan:EtOAc = 10:1→2:1) a poskytla cílový produkt (*R*)-**98** (9,5 g; 85 %) ve formě nažloutlého oleje.

TLC (hex:EtOAc; 2:1); R_f=0,53

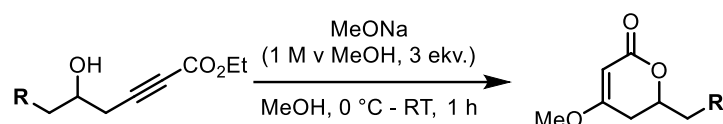
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.86 – 5.75 (m, 1H), 5.21 – 5.16 (m, 3H), 4.23 (qd, *J* = 7.12, 1.03 Hz, 3H), 3.91 (dddd, *J* = 7.24, 5.93, 3.72, 1.26 Hz, 1H), 2.55 (dt, *J* = 6.24, 1.55 Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.30 (dtd, *J* = 14.03, 7.56, 1.13 Hz, 1H), 1.31 (td, *J* = 7.20, 1.01 Hz, 4H).

¹³C{¹H} NMR (123 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.7, 133.6, 119.3, 85.4, 75.3, 68.6, 62.1, 40.9, 26.9, 14.2.

MS (ESI⁺, *m/z*): 183 [M+H]⁺

4.3.2 Syntéza laktonu z alkoholů pomocí MeONa iniciované cyklizace

Obecný postup:



Výchozí ester (1 ekv.) byl rozpuštěn v methanolu (0,03 M) a ochlazen na 0 °C. Během 10 minut byl k reakční směsi přidán čerstvě připravený 1 M roztok MeONa (3 ekv.). Reakční směs byla ponechána 5 minut při 0 °C (externí, voda/led) a poté 1 hodinu při pokojové teplotě. Po 1 hodině byla reakce ukončena přidávkem nasyceného roztoku NH₄Cl (40 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3×50ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NaCl (50 mL), sušeny nad bezvodým MgSO₄, zfiltrvány a organická rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Vzniklý surový produkt byl poté čištěn pomocí chromatografie na SiO₂ za vzniku cílového laktonu.

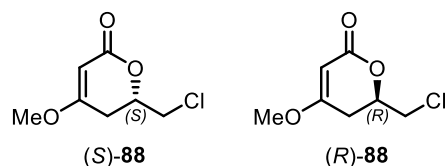
Příprava 1 M roztoku methoxidu sodného (MeONa):

Methanol (34 ml) byl pomalu přidáván ke kovovému sodíku (782 mg, 34 mmol, 1 ekv.) po dobu 15 minut při udržování teploty 0 °C (voda/led). Reakční směs byla poté míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, aby došlo k úplnému rozpuštění sodíku. Výsledný roztok byl poté připraven k použití.

4.3.2.1 Laktony **88**

Čištěno pomocí sloupcové chromatografie na SiO₂ (Hexan:EtOAc = 10:1→4:1→2:1).

(*S*)-**88**: Připraven z (*S*)-alkoholu (*S*)-**87** (190 mg, 1 mmol, 1 ekv.), izolováno 124 mg (70 %).



(*R*)-**88**: Připraven z (*R*)-alkoholu (*R*)-**87** (1,5 g, 8 mmol, 1 ekv.), izolováno 985 mg (70 %).

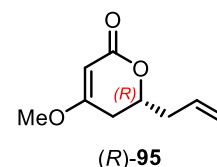
^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d_6) δ (ppm): 5.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 17.1, 11.4, 1.3 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 17.1, 4.1 Hz, 1H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (123 MHz, Chloroform- d_6) δ (ppm): 172.2, 166.0, 90.3, 74.5, 56.4, 44.6, 30.5.

MS (ESI $^+$, m/z): 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.3.2.2 Lakton (R)-95

Čištěno pomocí sloupcové chromatografie na SiO_2 (hexan:EtOAc = 3:1 $\rightarrow$ 1:1).



Reakce prováděna z (R)-98 (5 g, 27,4 mmol, 1 ekv.), izolován produkt (R)-95 (6,4 g; 70 %).

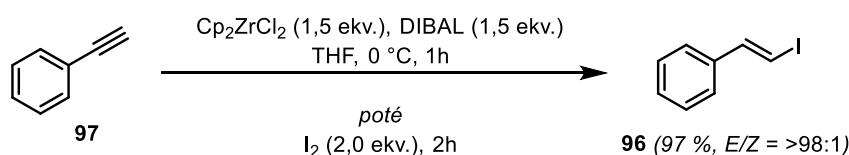
TLC (hex:EtOAc; 1:1); R_f = 0,37

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.18 – 5.14 (m, 1H), 5.13 (dt, J = 7.16, 1.44 Hz, 2H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.27 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (123 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.9, 167.3, 132.3, 119.1, 90.4, 75.2, 56.1, 38.9, 32.3.

MS (ESI $^+$, m/z): 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.3.3 Syntéza (E)-(2-iodovinyl)benzenu (96)



Zirkonocen dichlorid **81** (5,99 g; 20,1 mmol; 1,5 ekv.) byl rozpuštěn v THF (46 ml) za 0 °C, ke vzniklému roztoku byl pomalu přidán čerstvě naředěný DIBAL (1 M v THF; 20,1 ml; 20,1 mmol; 1,5 ekv.). Reakce byla míchána 1 hodinu za 0 °C, aby se *in situ* vygeneroval Schwartzův reagent **82**. Phenylacetylen **97** (1,5 ml; 13,4 mmol; 1 ekv.) byl přidán po kapkách. Reakce byla míchána 2 hodiny za samovolného ohřátí na RT. Roztok jódu (6,86 g; 26,8 mmol; 2 ekv.) v THF (28 ml) byl přidán za 0 °C a po 10 minutách byla reakce ukončena přidáním 1M HCl (36 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována pomocí Et_2O (3x100 ml), spojené organické vrstvy byly promyty sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2x75 ml), sat. aq. NaHCO_3 (2x50 ml), solankou (50 mL), vysušeny nad MgSO_4 , zfiltrován a organická rozpouštědla byla odpařena pomocí RVO. Surová reakční směs byla čištěna na chromatografické koloně (SiO_2 , cyklohexan = 100%) a poskytla produkt **96** (3 g; 97 %) ve formě žluté viskózní kapaliny, kterou je nutno uchovávat v temnu, aby se zamezilo štěpení vazby C–I působením UV/VIS záření.

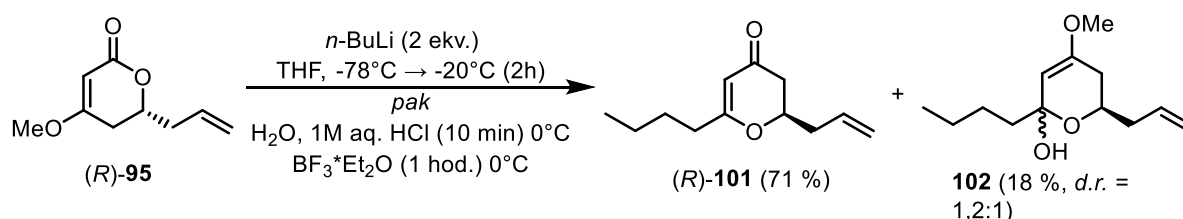
TLC (cyklohexan); $R_f=0,69$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 (d, $J = 14.92$ Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 6H), 6.83 (d, $J = 14.91$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.0, 137.7, 128.7, 128.4, 126.0, 76.7.

MS (ESI^+ , m/z): 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.3.4 Syntéza (R)-2-allyl-6-butyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-onu (R)-101



Lakton (R)-95 (50 mg; 0,297 mmol; 1 ekv.) byl rozpuštěn v THF (3 ml), reakční směs byla ochlazena na -78°C . Po 10 min na této teplotě byl přidán $n\text{-BuLi}$ (2,5 M v pentanu; 0,238 ml; 0,595 mmol; 2 ekv.), reakce byla míchána 2 hodiny, poté byla přidána HCl (1M ve vodě; 3 ml) a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,05 ml; 0,398 mmol; 1,34 ekv.). Reakce byla intenzivně míchána za 0°C . Po 30 minutách byla ledová lázeň odstraněna, aby bylo umožněno samovolné ohřívání na RT. Po 1 hodině byla reakce ukončena, organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována pomocí Et_2O (3x25 ml), spojené organické vrstvy byly promyty sat. NaHCO_3 a solankou, vysušeny nad MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Surový produkt byl přečištěn na chromatografické koloně (SiO_2 , hexan: $\text{EtOAc} = 2:1 \rightarrow 1:1$) a byl získán chtěný produkt (R)-101 (41 mg; 71 %), tak i neeliminovaný intermediát 102 (11 mg; 16 %).

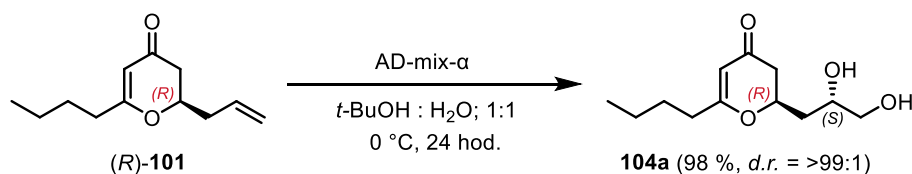
TLC (hex: EtOAc ; 2:1); $R_f=0,57$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.88 – 5.76 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.51 – 2.34 (m, 2H), 2.24 (td, $J = 7.41, 3.51$ Hz, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.1, 178.0, 132.4, 118.9, 104.2, 78.5, 40.5, 38.8, 34.6, 28.6, 22.3, 13.9.

MS (ESI^+ , m/z): 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.3.5 Syntéza (R)-6-butyl-2-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2,3-dihydro-4H-pyran-4-onu (104a)



AD-mix- α (900 mg; 187 mmol) byl rozpuštěn v *t*-BuOH a vody v objemovém poměru 1:1 (6,2 ml *t*-BuOH; 6,2 ml H₂O) za RT. Po vyčerpání roztoku došlo k ochlazení reakce na 0 °C, což bylo doprovázeno částečným vysrážením anorganických solí. Po ochlazení byl přidán **DHP-4-on** derivát **104a** (120 mg; 0,618 mmol, 1,0 ekviv), reakce byla intenzivně míchána za 0 °C po dobu 6 hodin, následně bylo umožněno samovolné ohřátí na RT. Po 24 hodinách byl přidán siřičitan sodný (1,5 g) a reakce byla míchána po dobu 1 h za RT. Celá reakční směs byla extrahována pomocí CH₂Cl₂ (3x 15 mL). Organické vrstvy byly spojeny a následně promyty solankou (25 ml), sušeny nad MgSO₄, filtrovány a organická rozpouštědla byla odpařena na RVO. Surová reakční směs byla purifikována pomocí sloupcové chromatografie na SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5) a poskytla produkt **104a** jako jeden diastereisomer (*d.r.* = >98:1; na základě ¹H NMR spektra) v 98% výtěžku.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.37 – 5.32 (m, 1H), 4.71 – 4.55 (m, 1H), 4.09 – 3.93 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.25 (tdd, *J* = 7.3, 3.5, 1.6 Hz, 2H), 2.05 (ddd, *J* = 14.5, 8.5, 7.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.67, 177.55, 104.47, 75.86, 69.42, 68.07, 66.89, 66.43, 41.44, 41.02, 37.84, 37.63, 34.47, 31.22, 28.43, 22.17, 13.75.

MS (ESI⁺, *m/z*): 229 [M+H]⁺

5 ZÁVĚR

Ve své práci jsem se zabýval syntézou (+)-obolactonu (**1**) a ověřením fungování navrženého univerzálního přístupu k **DOS-3** intermediátům. Mým hlavním cílem bylo připravit tento přírodní produkt, určit veškeré fyzikálně-chemické vlastnosti a jednoznačně určit strukturu jak cílové látky, tak jednotlivých intermediátů. Tohoto ambiciózního cíle se bohužel nepodařilo dosáhnout, ale předpokládám, že se mi vytyčený cíl podaří brzy splnit. Následně v budoucnu plánuji veškeré připravené látky podrobit testům biologické aktivity.

Díky teoretické části, která byla zaměřena na sekundární metabolity rostlin jsem si znatelně rozšířil obzory a uvědomil jsem si diverzitu strukturních motivů, které vytváří sama příroda.

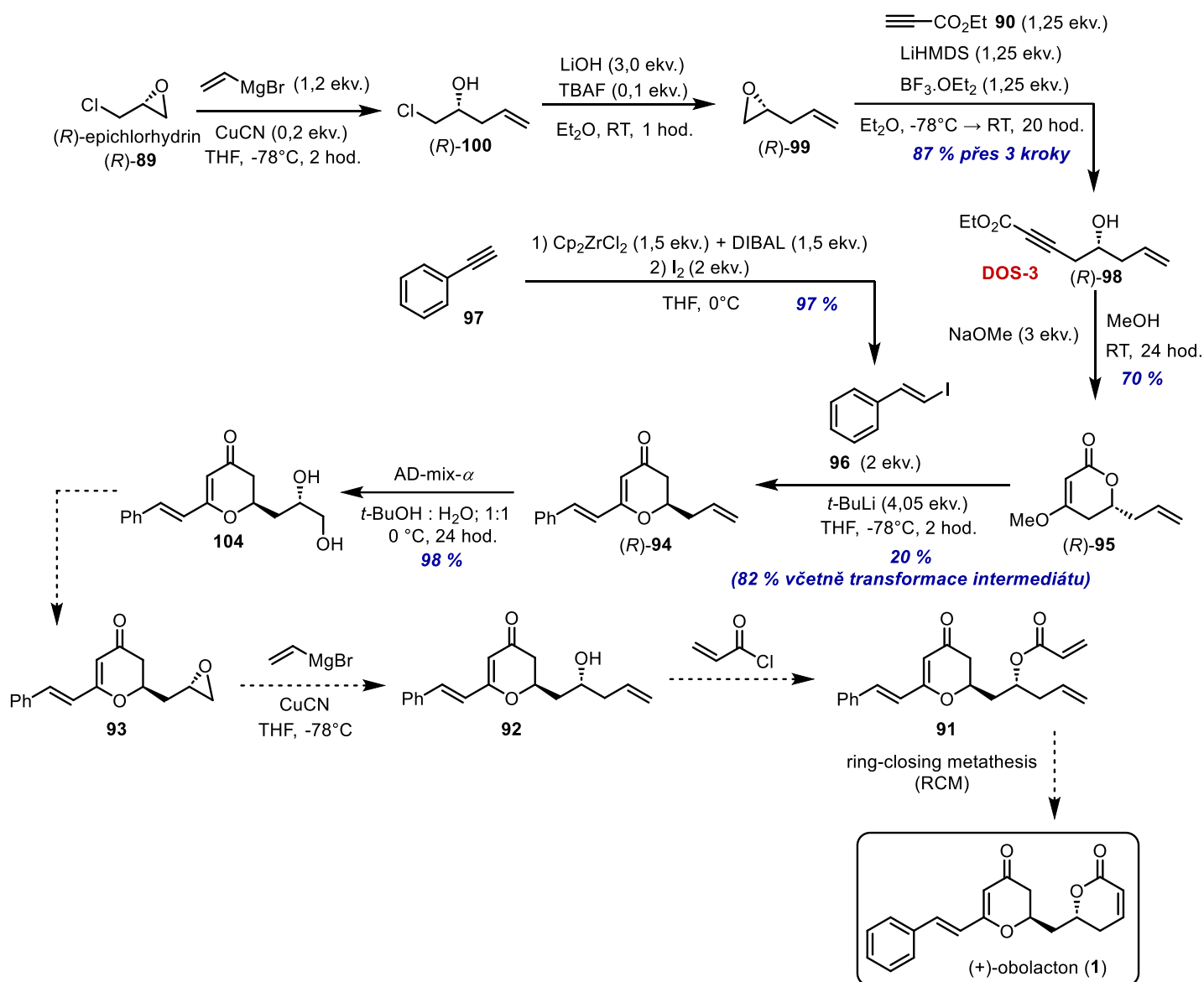
Dále jsem objevil potenciál, který se ukrývá v teoretické chemii, jež mě naprosto okouzila. V následující vědecké kariéře bych rád kombinoval metody teoretické a organické chemie, protože si uvědomuji sílu této kombinace, která nám např. umožní rychlejší vývoj léčiv.

Z praktického hlediska jsem ověřil a optimalizoval fungování univerzálního přístupu **DOS-3**, který jsem následně aplikoval v totální syntéze (+)-obolactonu (**1**). Podařilo se mi zvládnout zhruba polovinu celé syntézy a v nejbližší době plánuji její dokončení. Neustále jsem musel překonávat velké množství nástrah a nečekaných situací, které se v průběhu mé práce opakovaně vyskytovaly a zdržovaly mě v postupu kupředu. Ale dle slov mého školitele „alespoň jsem se kouknul, jak vypadá opravdový výzkum“ – zjistil jsem, že jakékoliv plány i kdyby na papíře, resp. *in silico* skvěle fungovaly, tak až experiment ověří schůdnost tohoto přístupu.

Zdokonalil jsem se v práci v chemické laboratoři a prohloubil jsem své dosavadní znalosti v organické i teoretické chemii. Pobyt na akademické půdě mě velmi obohatil a poskytl mi cenné zkušenosti do dalších let při studiu na vysoké škole.

V následujícím výzkumu bude ověřeno, zda by výsledná látka mohla být účinná pro léčbu rakoviny, bude zjištěna její biologická aktivita pomocí dostupných biochemických metod. Dále budu po jednotlivých krocích optimalizovat celou syntézu pro dosažení co nejvyššího výtěžku a věnovat se i jiným ekologičtějším přístupům k syntéze. Alternativně by bylo možné aplikovat vyvinutý univerzální přístup **DOS-3** i na jiné strukturně podobné látky s potenciálním léčivým účinkem. Tato metoda představuje efektivní způsob syntézy celé knihovny dosud neprobádaných léčiv, což je jeden z hlavních směrů naší výzkumné skupiny, kterým se i nadále budeme vydávat.

Celkové syntetické schéma, jež zachycuje prozatím dokončenou syntézu a další plánované kroky, je vyobrazeno na Obr. 81.



Obr. 81 Kompletní schéma syntézy (+)-obolactonu 1.

6 POUŽITÁ LITERATURA

- (1) Ramasamy Vijayakumar; Suresh Selvapuram; Sudalaimuthu Raja. *Secondary Metabolites - Trends and Reviews*; Vijayakumar, R., Selvapuram Sudalaimuthu Raja, S., Eds.; IntechOpen, 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98129>.
- (2) Patridge, E.; Gareiss, P.; Kinch, M. S.; Hoyer, D. An Analysis of FDA-Approved Drugs: Natural Products and Their Derivatives. *Drug Discov Today* **2016**, 21 (2), 204–207. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.009>.
- (3) Dumontet, V.; Hung, N. Van; Adeline, M.-T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Guéritte, F. Cytotoxic Flavonoids and α -Pyrone from *Cryptocarya o Bovata*. *J Nat Prod* **2004**, 67 (5), 858–862. <https://doi.org/10.1021/np030510h>.
- (4) Davis, R. A.; Demirkiran, O.; Sykes, M. L.; Avery, V. M.; Suraweera, L.; Fechner, G. A.; Quinn, R. J. 7',8'-Dihydroobolactone, a Typanocidal α -Pyrone from the Rainforest Tree *Cryptocarya Obovata*. *Bioorg Med Chem Lett* **2010**, 20 (14), 4057–4059. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.091>.
- (5) David S. Seigler. *Plant Secondary Metabolism*, 8th ed.; 1998.
- (6) De, B. *Chemical Diversity of Plant Specialized Metabolites*; Royal Society of Chemistry, 2023. <https://doi.org/10.1039/9781837671472>.
- (7) De Luca, V.; Laflamme, P. The Expanding Universe of Alkaloid Biosynthesis. *Curr Opin Plant Biol* **2001**, 4 (3), 225–233. [https://doi.org/10.1016/S1369-5266\(00\)00165-5](https://doi.org/10.1016/S1369-5266(00)00165-5).
- (8) *Alkaloids*. https://www-archiv.fdm.uni-hamburg.de/b-online/library/newton/Chy251_253/Lectures/AminesII/Alkaloids.html (accessed 2025-01-17).
- (9) Friedrich, C.; von Domarus, C. [Carl Friedrich Wilhelm Meissner (1792-1853)--Pharmacist and Alkaloid Researcher]. *Pharmazie* **1998**, 53 (1), 67–73.
- (10) Hesse, M. Alkaloids: Nature's Curse or Blessing? **2002**.
- (11) M. F. Roberts; Michael Wink. *Alkaloids*; Roberts, M. F., Wink, M., Eds.; Springer US: Boston, MA, 1998. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2905-4>.
- (12) Marine, J. E.; Watanabe, M. A.; Smith, T. W.; Monahan, K. M. Effect of Atropine on Heart Rate Turbulence. *Am J Cardiol* **2002**, 89 (6), 767–769. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02352-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02352-9).
- (13) *Plant Secondary Metabolites*; Crozier, A., Clifford, M. N., Ashihara, H., Eds.; Wiley, 2006. <https://doi.org/10.1002/9780470988558>.

- (14) Linhart Igor. *Toxikologie: Interakce Škodlivých Látek s Živými Organismy, Jejich Mechanismy, Projevy a Důsledky*; VŠCHT Praha, 2022; Vol. 3.
- (15) Shan, L.; Wang, F.; Zhai, D.; Meng, X.; Liu, J.; Lv, X. Caffeine in Liver Diseases: Pharmacology and Toxicology. *Front Pharmacol* **2022**, *13*.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1030173>.
- (16) Terpenoids. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology* **2008**.
<https://doi.org/10.1351/GOLDBOOK.T06279>.
- (17) McMurry, J. E. *Organic Chemistry: A Tenth Edition*.
- (18) Ajikumar, P. K.; Tyo, K.; Carlsen, S.; Mucha, O.; Phon, T. H.; Stephanopoulos, G. Terpenoids: Opportunities for Biosynthesis of Natural Product Drugs Using Engineered Microorganisms. *Mol Pharm* **2008**, *5* (2), 167–190.
<https://doi.org/10.1021/mp700151b>.
- (19) Loza-Tavera, H. Monoterpenes in Essential Oils; 1999; pp 49–62.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4729-7_5.
- (20) Breitmaier, E. *Terpenes*; Wiley, 2006. <https://doi.org/10.1002/9783527609949>.
- (21) Grayson, D. H. Monoterpenoids (Mid-1997 to Mid-1999). *Nat Prod Rep* **2000**, *17* (4), 385–419. <https://doi.org/10.1039/a804437f>.
- (22) Hamidpour, R.; Hamidpour, S.; Hamidpour, M.; Shahlari, M. Camphor (Cinnamomum Camphora), a Traditional Remedy with the History of Treating Several Diseases. *IJCRI-International Journal of Case Reports and Images* **201** (2).
<https://doi.org/10.5348/ijcri2012RA>.
- (23) aspects, Z. A.-A. in selected plant physiology; 2012, undefined. Terpenoids and Gibberellic Acids Interaction in Plants. *books.google.com*.
- (24) Eksi, G.; Kurbanoglu, S.; Erdem, S. A. Analysis of Diterpenes and Diterpenoids. In *Recent Advances in Natural Products Analysis*; Elsevier, 2020; pp 313–345.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816455-6.00009-3>.
- (25) Hanson, J. R. Diterpenoids. *Nat Prod Rep* **2009**, *26* (9), 1156.
<https://doi.org/10.1039/b807311m>.
- (26) Lozano-Grande, M. A.; Gorinstein, S.; Espitia-Rangel, E.; Dávila-Ortiz, G.; Martínez-Ayala, A. L. Plant Sources, Extraction Methods, and Uses of Squalene. *International Journal of Agronomy* **2018**, *2018* (1), 1829160.
<https://doi.org/10.1155/2018/1829160>.
- (27) Schaller, H. The Role of Sterols in Plant Growth and Development. *Prog Lipid Res* **2003**, *42* (3), 163–175. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(02\)00047-4](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(02)00047-4).

- (28) Zakyntinos, G.; Varzakas, T. Carotenoids: From Plants to Food Industry. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal* **2016**, 4 (1), 38–51.
<https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.Special-Issue1.04>.
- (29) Russell, R. M.; Paiva, S. A. R. β -Carotene and Other Carotenoids as Antioxidants. *J Am Coll Nutr* **1999**, 18 (5), 426–433.
<https://doi.org/10.1080/07315724.1999.10718880>.
- (30) Nováček, F. Fytochemické Základy Botaniky. In *Fytochemické základy botaniky*; 2017; Vol. 1, pp 200–209.
- (31) De Luca, V.; St Pierre, B. The Cell and Developmental Biology of Alkaloid Biosynthesis. *Trends Plant Sci* **2000**, 5 (4), 168–173. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(00\)01575-2](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(00)01575-2).
- (32) de la Rosa, L. A.; Moreno-Escamilla, J. O.; Rodrigo-García, J.; Alvarez-Parrilla, E. Phenolic Compounds. In *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*; Elsevier, 2019; pp 253–271. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813278-4.00012-9>.
- (33) Foti, M. C. Antioxidant Properties of Phenols. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2007**, 59 (12), 1673–1685. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.12.0010>.
- (34) Patel, V.; Patel, R. The Active Constituents of Herbs and Their Plant Chemistry, Extraction and Identification Methods. Available online www.jocpr.com *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2016**, 8 (4), 1423–1443.
- (35) Barros, J.; Serrani-Yarce, J. C.; Chen, F.; Baxter, D.; Venables, B. J.; Dixon, R. A. Role of Bifunctional Ammonia-Lyase in Grass Cell Wall Biosynthesis. *Nat Plants* **2016**, 2 (6), 16050. <https://doi.org/10.1038/nplants.2016.50>.
- (36) Boerjan, W.; Ralph, J.; Baucher, M. Lignin Biosynthesis. *Annu Rev Plant Biol* **2003**, 54 (Volume 54, 2003), 519–546.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.ARPLANT.54.031902.134938/1>.
- (37) Zou, Y.; Teng, Y.; Li, J.; Yan, Y. Recent Advances in the Biosynthesis of Coumarin and Its Derivatives. *Green Chemical Engineering* **2024**, 5 (2), 150–154.
<https://doi.org/10.1016/j.gce.2023.04.003>.
- (38) Rádl Stanislav. *Příběhy Spojené s Objevou Nových Léčiv*; VŠCHT Praha: Praha, 2023.
- (39) *BYLINÁŘ - interaktivní studijní materiál o léčivých rostlinách pro žáky a učitele I. st. ZŠ*. https://www.ped.muni.cz/wchem/sm/dp/davidova/www_ucitele1/kumariny.html (accessed 2025-01-03).

- (40) Brown, S. A. Biochemistry of The Coumarins. In *Biochemistry of Plant Phenolics*; Springer US: Boston, MA, 1979; pp 249–286. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3372-2_8.
- (41) Richard, von; Nallison, H. *Über Variationen Der Blütenfarben*; 1915.
- (42) LOTITO, S.; FREI, B. Consumption of Flavonoid-Rich Foods and Increased Plasma Antioxidant Capacity in Humans: Cause, Consequence, or Epiphenomenon? *Free Radic Biol Med* **2006**, *41* (12), 1727–1746. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.033>.
- (43) Vitale, D. C.; Piazza, C.; Melilli, B.; Drago, F.; Salomone, S. Isoflavones: Estrogenic Activity, Biological Effect and Bioavailability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **2013**, *38* (1), 15–25. <https://doi.org/10.1007/S13318-012-0112-Y/TABLES/2>.
- (44) Polyketides. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology* **2008**. <https://doi.org/10.1351/GOLDBOOK.P04734>.
- (45) Lane, A. L.; Moore, B. S. A Sea of Biosynthesis: Marine Natural Products Meet the Molecular Age. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28* (2), 411–428. <https://doi.org/10.1039/C0NP90032J>.
- (46) Clayden Jonathan. Natural Products. In *Organic Chemistry*; 2012; pp 1413–1449.
- (47) reviews, L. K.-C.; 1997, undefined. Manipulation of Modular Polyketide Synthases. *ACS PublicationsL KatzChemical reviews, 1997•ACS Publications* **1997**.
- (48) *DAUNOrubicin Monograph for Professionals - Drugs.com*. <https://www.drugs.com/monograph/daunorubicin.html> (accessed 2025-03-16).
- (49) Boiron, M.; Jacquillat, C.; Weil, M.; Tanzer, J.; Levy, D.; Sultan, C.; Bernard, J. DAUNORUBICIN IN THE TREATMENT OF ACUTE MYELOCYTIC LEUKÆMIA. *The Lancet* **1969**, *293* (7590), 330–333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)91296-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)91296-3).
- (50) Weber, W.; Zöhner, H.; Siebers, J.; Schröder, K.; Zeeck, A. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 175. Mitteilung. Tetracenomycin C. *Arch Microbiol* **1979**, *121* (2), 111–116. <https://doi.org/10.1007/BF00689973>.
- (51) Mak, S.; microbiology, J. N.-M.; 2017, undefined. Actinorhodin Is a Redox-active Antibiotic with a Complex Mode of Action against Gram-positive Cells. *Wiley Online Library* **2017**, *106* (4), 597–613. <https://doi.org/10.1111/mmi.13837>.
- (52) Rushing, B.; toxicology, M. S.-F. and chemical; 2019, undefined. Aflatoxin B1: A Review on Metabolism, Toxicity, Occurrence in Food, Occupational Exposure, and Detoxification Methods. *Elsevier*.

- (53) Tetracyclines. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology* **2014**.
<https://doi.org/10.1351/GOLDBOOK.T06287>.
- (54) Dinos, G. P. The Macrolide Antibiotic Renaissance. *Br J Pharmacol* **2017**, *174* (18), 2967–2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>.
- (55) Al-Fadhli, A. A.; Threadgill, M. D.; Mohammed, F.; Sibley, P.; Al-Ariqi, W.; Parveen, I. Macrolides from Rare Actinomycetes: Structures and Bioactivities. *Int J Antimicrob Agents* **2022**, *59* (2). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106523>.
- (56) Vázquez-Laslop, N.; Mankin, A. S. How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem Sci* **2018**, *43* (9), 668–684. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.011>.
- (57) Woo, M. W.; Nah, H. J.; Choi, S. S.; Kim, E. S. Pikromycin Production Stimulation through Antibiotic Down-Regulatory Gene Disruption in *Streptomyces Venezuelae*. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* **2014**, *19* (6), 973–977.
<https://doi.org/10.1007/S12257-014-0407-8/METRICS>.
- (58) Schafhauser, B. H.; Kristofco, L. A.; de Oliveira, C. M. R.; Brooks, B. W. Global Review and Analysis of Erythromycin in the Environment: Occurrence, Bioaccumulation and Antibiotic Resistance Hazards. *Environmental Pollution* **2018**, *238*, 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.03.052>.
- (59) Ashraf, A.; Liu, G.; Yousaf, B.; Arif, M.; Ahmed, R.; Irshad, S.; Cheema, A. I.; Rashid, A.; Gulzaman, H. Recent Trends in Advanced Oxidation Process-Based Degradation of Erythromycin: Pollution Status, Eco-Toxicity and Degradation Mechanism in Aquatic Ecosystems. *Science of the Total Environment* **2021**, *772*.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145389>.
- (60) Parnham, M. J.; Haber, V. E.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.; Perletti, G.; Verleden, G. M.; Vos, R. Azithromycin: Mechanisms of Action and Their Relevance for Clinical Applications. *Pharmacol Ther* **2014**, *143* (2), 225–245.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
- (61) Oliver, M. E.; Hinks, T. S. C. Azithromycin in Viral Infections. *Rev Med Virol* **2021**, *31* (2). <https://doi.org/10.1002/rmv.2163>.
- (62) Bartnik, M.; Facey, P. Glycosides. *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications, and Strategies, Second Edition* **2024**, 103–165. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00001-3>.
- (63) Kytidou, K.; Artola, M.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. G. Plant Glycosides and Glycosidases: A Treasure-Trove for Therapeutics. *Front Plant Sci* **2020**, *11*.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00357>.

- (64) Francisco, I. A.; Pinotti, M. H. P. Cyanogenic Glycosides in Plants. *Brazilian Archives of Biology and Technology* **2000**, 43 (5), 487–492.
<https://doi.org/10.1590/S1516-89132000000500007>.
- (65) Gleadow, R. M.; Møller, B. L. Cyanogenic Glycosides: Synthesis, Physiology, and Phenotypic Plasticity. *Annu Rev Plant Biol* **2014**, 65 (1), 155–185.
<https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050213-040027>.
- (66) He, X. Y.; Wu, L. J.; Wang, W. X.; Xie, P. J.; Chen, Y. H.; Wang, F. Amygdalin - A Pharmacological and Toxicological Review. *J Ethnopharmacol* **2020**, 254, 112717.
<https://doi.org/10.1016/J.JEP.2020.112717>.
- (67) Gómez Castaño, J. A.; Amaya Salcedo, J. C.; Cardenas González, O. E. Solid-to-Liquid Extraction and HPLC/UV Determination of Amygdalin of Seeds of Apple (*Malus Pumila* Mill): Comparison between Traditional-Solvent and Microwave Methodologies. *Acta Agron* **2018**, 67 (3), 381–388.
<https://doi.org/10.15446/acag.v67n3.67186>.
- (68) Song, Z.; Xu, X. Advanced Research on Anti-Tumor Effects of Amygdalin. *J Cancer Res Ther* **2014**, 10 (5), 3. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.139743>.
- (69) Moertel, C. G. A Pharmacologic and Toxicological Study of Amygdalin. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **1981**, 245 (6), 591.
<https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310310033018>.
- (70) Halkier, B. A.; Gershenzon, J. Biology and Biochemistry of Glucosinolates. *Annu Rev Plant Biol* **2006**, 57 (Volume 57, 2006), 303–333.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.ARPLANT.57.032905.105228/CITE/REFWORKS>.
- (71) Grubb, C. D.; Abel, S. Glucosinolate Metabolism and Its Control. *Trends Plant Sci* **2006**, 11 (2), 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2005.12.006>.
- (72) Ishida, M.; Hara, M.; Fukino, N.; Kakizaki, T.; Morimitsu, Y. Glucosinolate Metabolism, Functionality and Breeding for the Improvement of Brassicaceae Vegetables. *Breed Sci* **2014**, 64 (1), 48–59. <https://doi.org/10.1270/jsbbs.64.48>.
- (73) Morant, A. V.; Jørgensen, K.; Jørgensen, C.; Paquette, S. M.; Sánchez-Pérez, R.; Møller, B. L.; Bak, S. β -Glucosidases as Detonators of Plant Chemical Defense. *Phytochemistry* **2008**, 69 (9), 1795–1813.
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.03.006>.
- (74) Mithen, R. Glucosinolates - Biochemistry, Genetics and Biological Activity. *Plant Growth Regul* **2001**, 34 (1), 91–103.
<https://doi.org/10.1023/A:1013330819778/METRICS>.

- (75) Petersen, L.-E.; Kellermann, M. Y.; Schupp, P. J. Secondary Metabolites of Marine Microbes: From Natural Products Chemistry to Chemical Ecology. In *YOUMARES 9 - The Oceans: Our Research, Our Future*; Springer International Publishing, 2020; pp 159–180. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20389-4_8.
- (76) Conte, M.; Fontana, E.; Nebbioso, A.; Altucci, L. Marine-Derived Secondary Metabolites as Promising Epigenetic Bio-Compounds for Anticancer Therapy. *Mar Drugs* **2021**, *19* (1), 1–24. <https://doi.org/10.3390/md19010015>.
- (77) Haque, M. A.; Nath, N. D.; Johnston, T. V.; Haruna, S.; Ahn, J.; Ovissipour, R.; Ku, S. Harnessing Biotechnology for Penicillin Production: Opportunities and Environmental Considerations. *Science of the Total Environment* **2024**, *946*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174236>.
- (78) Synthesis of Penicillin V. *Synfacts* **2019**, *15* (02), 0113. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611973>.
- (79) Rokem, J. S.; Lantz, A. E.; Nielsen, J. Systems Biology of Antibiotic Production by Microorganisms. *Nat Prod Rep* **2007**, *24* (6), 1262–1287. <https://doi.org/10.1039/b617765b>.
- (80) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (1), 46–58. <https://doi.org/10.1002/anie.200300626>.
- (81) Pospíšil, J.; Konrádová, D.; Strnad, M. Antileishmanial Activity of Lignans, Neolignans, and Other Plant Phenols. In *Progress in the chemistry of organic natural products*; Springer International Publishing, 2021; Vol. 115, pp 115–176. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64853-4_3.
- (82) Zálešák, F.; Bon, D. J.-Y. D.; Pospíšil, J. Lignans and Neolignans: Plant Secondary Metabolites as a Reservoir of Biologically Active Substances. *Pharmacol Res* **2019**, *146*, 104284. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104284>.
- (83) Supikova, K.; Kosinova, A.; Vavrusa, M.; Koplikova, L.; François, A.; Pospisil, J.; Zatloukal, M.; Wever, R.; Hartog, A.; Gruz, J. Sulfated Phenolic Acids in Plants. *Planta* **2022**, *255* (6), 124. <https://doi.org/10.1007/s00425-022-03902-6>.
- (84) Vacek, J.; Zatloukalová, M.; Vrba, J.; De Vleeschouwer, F.; De Proft, F.; Obluková, M.; Sokolová, R.; Pospíšil, J. Diferulate: A Highly Effective Electron Donor. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2020**, *869*, 113950. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.113950>.
- (85) Tan, S.; Abas, M.; Verstraeten, I.; Glanc, M.; Molnár, G.; Hajný, J.; Lasák, P.; Petřík, I.; Russinova, E.; Petrášek, J.; Novák, O.; Pospíšil, J.; Friml, J. Salicylic Acid Targets Protein Phosphatase 2A to Attenuate Growth in Plants. *Current Biology* **2020**, *30* (3), 381–395.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.058>.

- (86) Barbušćáková, Z.; Kozubíková, H.; Zálešák, F.; Doležal, K.; Pospíšil, J. General Approach to Neolignan-Core of the Boehmenan Natural Product Family. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2018**, *149* (4), 737–748. <https://doi.org/10.1007/s00706-017-2132-4>.
- (87) Konrádová, D.; Kozubíková, H.; Doležal, K.; Pospíšil, J. Microwave-Assisted Synthesis of Phenylpropanoids and Coumarins: Total Synthesis of Osthol. *European J Org Chem* **2017**, *2017* (35), 5204–5213. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701021>.
- (88) Grúz, J.; Pospíšil, J.; Kozubíková, H.; Pospíšil, T.; Doležal, K.; Bunzel, M.; Strnad, M. Determination of Free Diferulic, Disinapic and Dicoumaric Acids in Plants and Foods. *Food Chem* **2015**, *171*, 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.131>.
- (89) He, X. F.; Zhang, X. K.; Geng, C. A.; Hu, J.; Zhang, X. M.; Guo, Y. Q.; Chen, J. J. Tsakopyranols A–M, 2,6-Epoxydiarylheptanoids from *Amomum Tsao-Ko* and Their α -Glucosidase Inhibitory Activity. *Bioorg Chem* **2020**, *96*. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103638>.
- (90) Schmidt, B.; Hölter, F.; Kelling, A.; Schilde, U. Pd-Catalyzed Arylation Reactions with Phenol Diazonium Salts: Application in the Synthesis of Diarylheptanoids. *J Org Chem* **2011**, *76* (9), 3357–3365. <https://doi.org/10.1021/jo2002787>.
- (91) Gajewski, M. M.; Tuszynski, J. A.; Barakat, K.; Torin Huzil, J.; Klobukowski, M. Interactions of Laulimalide, Peloruside, and Their Derivatives with the Isoforms of β -Tubulin. *Can J Chem* **2013**, *91* (7), 511–517. <https://doi.org/10.1139/cjc-2012-0360>.
- (92) Johnson, T. A.; Sohn, J.; Inman, W. D.; Estee, S. A.; Loveridge, S. T.; Vervoort, H. C.; Tenney, K.; Liu, J.; Ang, K. K. H.; Ratnam, J.; Bray, W. M.; Gassner, N. C.; Shen, Y. Y.; Lokey, R. S.; McKerrow, J. H.; Boundy-Mills, K.; Nukanto, A.; Kanti, A.; Julistiono, H.; Kardono, L. B. S.; Bjeldanes, L. F.; Crews, P. Natural Product Libraries to Accelerate the High-Throughput Discovery of Therapeutic Leads. *J Nat Prod* **2011**, *74* (12), 2545–2555. <https://doi.org/10.1021/np200673b>.
- (93) Ghosh, A. K.; Wang, Y. Total Synthesis of (-)-Laulimalide [12]. *Journal of the American Chemical Society*. November 8, 2000, pp 11027–11028. <https://doi.org/10.1021/ja0027416>.
- (94) Jennings, M. P.; Clemens, R. T. Total Synthesis of (-)-Centrolobine: β -C-Glycoside Formation via a Tandem Grignard Addition and Stereoselective Hemi-Ketal Reduction. *Tetrahedron Lett* **2005**, *46* (12), 2021–2024. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.01.156>.
- (95) Kimura, Y.; Suzuki, A.; Tamura, S.; Mori, K.; Oda, M.; Matsui, M. Biological Activity of Pestalotins on the Elongation Growth of Rice Seedlings. *Plant Cell Physiol* **1977**, *18*, 1177–1179. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.pcp.a075531>.

- (96) Mallula, V. S.; Srinivas, B.; Radha Krishna, P. Divergent Synthesis of (6S,1'S,2'R)-Hydroxypestalotin via Tandem Conjugate Addition–Lactonization Sequence. *Tetrahedron Lett* **2015**, 56 (9), 1115–1117. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.069>.
- (97) Mori, K.; Otsuka, T.; Oda, M. Synthesis of All of the Four Possible Stereoisomers of Pestalotin, a Gibberellin Synergist Isolated from Pestalotia Cryptomeriaecola Sawada. *Tetrahedron* **1984**, 40 (15), 2929–2934. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91303-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91303-1).
- (98) Bertin, M. J.; Saurí, J.; Liu, Y.; Via, C. W.; Roduit, A. F.; Williamson, R. T. Trichophycins B–F, Chlorovinylidene-Containing Polyketides Isolated from a Cyanobacterial Bloom. *J Org Chem* **2018**, 83 (21), 13256–13266. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02070>.
- (99) Liu, C.-M.; Wang, Y.-L.; Wang, X.; Li, G.-H. Active Metabolites from the Fungus Pestalotiopsis Sp. YMF1.0474. *Chem Nat Compd* **2021**, 57 (2), 257–259. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03331-z>.
- (100) Li, J.; Wu, X.; Ding, G.; Feng, Y.; Jiang, X.; Guo, L.; Che, Y. α -Pyrone and Pyranes from the Plant Pathogenic Fungus Pestalotiopsis Scirpina. *European J Org Chem* **2012**, No. 12, 2445–2452. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200007>.
- (101) Xia, X.; Kim, S.; Liu, C.; Shim, S. Secondary Metabolites Produced by an Endophytic Fungus Pestalotiopsis Sydowiana and Their 20S Proteasome Inhibitory Activities. *Molecules* **2016**, 21 (7), 944. <https://doi.org/10.3390/molecules21070944>.
- (102) *Cryptocarya obovata - Pepperberry* | © All Rights Reserved - ... | Flickr. <https://www.flickr.com/photos/blackdiamondimages/36877903360> (accessed 2024-11-09).
- (103) Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. Asymmetric Dihydroxylation via Ligand-Accelerated Catalysis. *J Am Chem Soc* **1988**, 110 (6), 1968–1970. https://doi.org/10.1021/JA00214A053/SUPPL_FILE/JA00214A053_SI_001.PDF.
- (104) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem Rev* **1994**, 94 (8), 2483–2547. https://doi.org/10.1021/CR00032A009/ASSET/CR00032A009.FP.PNG_V03.
- (105) Rubin, A. E.; Sharpless, K. B. A Highly Efficient Aminohydroxylation Process. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, 36 (23), 2637–2640. <https://doi.org/10.1002/ANIE.199726371>.
- (106) Sharpless, K. B.; Patrick, D. W.; Truesdale, L. K.; Biller, S. A. A New Reaction. Stereospecific Vicinal Oxyamination of Olefins by Alkyl Imido Osmium

- Compounds. *J Am Chem Soc* **1975**, 97 (8), 2305–2307.
https://doi.org/10.1021/JA00841A071/ASSET/JA00841A071.FP.PNG_V03.
- (107) Li, G.; Chang, H. T.; Barry Sharpless, K. Catalytic Asymmetric Aminohydroxylation (AA) of Olefins. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, 35 (4), 451–454. <https://doi.org/10.1002/ANIE.199604511>.
- (108) Herranz, E.; Biller, S. A.; Sharpless, K. B. Osmium-Catalyzed Vicinal Oxyamination of Olefins by N-Chloro-N-Argentocarbamates. *J Am Chem Soc* **1978**, 100 (11), 3596–3598. https://doi.org/10.1021/JA00479A051/ASSET/JA00479A051.FP.PNG_V03.
- (109) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J Am Chem Soc* **1980**, 102 (18), 5974–5976.
https://doi.org/10.1021/JA00538A077/ASSET/JA00538A077.FP.PNG_V03.
- (110) Gao, Y.; Sharpless, K. B.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H. Catalytic Asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution: Modified Procedures Including in Situ Derivatization. *J Am Chem Soc* **1987**, 109 (19), 5765–5780.
https://doi.org/10.1021/JA00253A032/ASSET/JA00253A032.FP.PNG_V03.
- (111) *The Nobel Prize in Chemistry 2001 - NobelPrize.org*.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/> (accessed 2024-11-09).
- (112) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J Am Chem Soc* **1980**, 102 (18), 5974–5976.
https://doi.org/10.1021/JA00538A077/ASSET/JA00538A077.FP.PNG_V03.
- (113) Rubin, A. E.; Sharpless, K. B. A Highly Efficient Aminohydroxylation Process. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, 36 (23), 2637–2640.
<https://doi.org/10.1002/ANIE.199726371>.
- (114) Li, G.; Chang, H. T.; Barry Sharpless, K. Catalytic Asymmetric Aminohydroxylation (AA) of Olefins. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, 35 (4), 451–454. <https://doi.org/10.1002/ANIE.199604511>.
- (115) Knowles, W. S.; Noyori, R. Pioneering Perspectives on Asymmetric Hydrogenation †. *Acc Chem Res* **2007**, 40 (12), 1238–1239. <https://doi.org/10.1021/AR7000809>.
- (116) *The Nobel Prize in Chemistry 2022 - NobelPrize.org*.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/summary/> (accessed 2024-11-09).
- (117) Codelli, J. A.; Baskin, J. M.; Agard, N. J.; Bertozzi, C. R. Second-Generation Difluorinated Cyclooctynes for Copper-Free Click Chemistry. *J Am Chem Soc* **2008**, 130 (34), 11486–11493.
https://doi.org/10.1021/JA803086R/SUPPL_FILE/JA803086R-FILE002.PDF.

- (118) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. *J Am Chem Soc* **2004**, *126* (46), 15046–15047. https://doi.org/10.1021/JA044996F/SUPPL_FILE/JA044996FSI20041012_011904.PDF.
- (119) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J Am Chem Soc* **2005**, *127* (1), 210–216. <https://doi.org/10.1021/ja0471525>.
- (120) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- (121) *Osmium and its compounds - Quarterly Reviews, Chemical Society (RSC Publishing)*. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1965/qr/qr9651900254/unauth> (accessed 2024-11-09).
- (122) Griffith, W. P. Osmium and Its Compounds. *Quarterly Reviews, Chemical Society* **1965**, *19* (3), 254–273. <https://doi.org/10.1039/QR9651900254>.
- (123) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. An Improved Catalytic OsO₄ Oxidation of Olefins to -1,2-Glycols Using Tertiary Amine Oxides as the Oxidant. *Tetrahedron Lett* **1976**, *17* (23), 1973–1976. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78093-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78093-2).
- (124) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. Asymmetric Induction in the Reaction of Osmium Tetroxide with Olefins. *J Am Chem Soc* **1980**, *102* (12), 4263–4265. https://doi.org/10.1021/JA00532A050/ASSET/JA00532A050.FP.PNG_V03.
- (125) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation: A New Ligand Class and a Process Improvement. *Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57* (10), 2768–2771. https://doi.org/10.1021/JO00036A003/SUPPL_FILE/JO00036A003_SI_001.PDF.
- (126) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; France, M. B.; Svendsen, J. S.; Sharpless, K. B. Kinetic Role of the Alkaloid Ligands in Asymmetric Catalytic Dihydroxylation. *J Am Chem Soc* **1989**, *111* (2), 737–739. https://doi.org/10.1021/JA00184A055/SUPPL_FILE/JA00184A055_SI_001.PDF.
- (127) Oishi, T.; Hirama, M. Synthesis of Chiral 2,3-Disubstituted 1,4-Diazabicyclo [2.2.2] Octane. New Ligand for the Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins. *Tetrahedron Lett* **1992**, *33* (5), 639–642. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92331-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92331-1).

- (128) Imada, Y.; Saito, T.; Kawakami, T.; Murahashi, S. I. Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins Using Chiral Isoxazolidine Ligands. *Tetrahedron Lett* **1992**, 33 (35), 5081–5084. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61195-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61195-4).
- (129) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Esfandyari, M.; Lashaki, T. B. Applications of Sharpless Asymmetric Dihydroxylation in the Total Synthesis of Natural Products. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, 28 (8), 987–1043. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.07.004>.
- (130) Dong, Z.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox-Enabled Deoxygenative Arylation of Alcohols. *Nature* **2021**, 598 (7881), 451–456. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03920-6>.
- (131) Mehlretter, G. M.; Döbler, C.; Sundermeier, U.; Beller, M. An Improved Version of the Sharpless Asymmetric Dihydroxylation. *Tetrahedron Lett* **2000**, 41 (42), 8083–8087. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01396-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01396-4).
- (132) Herzon, S. B.; Lu, L.; Woo, C. M.; Gholap, S. L. 11-Step Enantioselective Synthesis of (–)-Lomaiviticin Aglycon. *J Am Chem Soc* **2011**, 133 (19), 7260–7263. <https://doi.org/10.1021/ja200034b>.
- (133) He, H.; Ding, W. D.; Bernan, V. S.; Richardson, A. D.; Ireland, C. M.; Greenstein, M.; Ellestad, G. A.; Carter, G. T. Lomaiviticins A and B, Potent Antitumor Antibiotics from *Micromonospora Lomaivitiensis* [8]. *J Am Chem Soc* **2001**, 123 (22), 5362–5363. https://doi.org/10.1021/JA010129O/SUPPL_FILE/JA010129O_S.PDF.
- (134) Woo, C. M.; Gholap, S. L.; Lu, L.; Kaneko, M.; Li, Z.; Ravikumar, P. C.; Herzon, S. B. Development of Enantioselective Synthetic Routes to (–)-Kinamycin F and (–)-Lomaiviticin Aglycon. *J Am Chem Soc* **2012**, 134 (41), 17262–17273. https://doi.org/10.1021/JA307497H/SUPPL_FILE/JA307497H_SI_001.PDF.
- (135) Lipshutz, B. H.; Pfeiffer, S. S.; Noson, K.; Tomioka, T. Hydrozirconation and Further Transmetalation Reactions. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Wiley, 2002; pp 110–148. <https://doi.org/10.1002/3527600671.ch4>.
- (136) Wailes, P. C.; Weigold, H. Hydrido Complexes of Zirconium I. Preparation. *J Organomet Chem* **1970**, 24 (2), 405–411. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)80281-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)80281-8).
- (137) Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. Hydrido Complexes of Zirconium. *J Organomet Chem* **1971**, 27 (3), 373–378. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)82168-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)82168-3).
- (138) Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. Hydrido Complexes of Zirconium IV. Reactions with Olefins. *J Organomet Chem* **1972**, 43 (2), C32–C34. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)81590-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)81590-9).

- (139) Song, Z.; Takahashi, T. 8.23 Hydrozirconation of Alkenes and Alkynes. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; Vol. 8, pp 838–876. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00825-9>.
- (140) Stephen L. Buchwald; Susan J. LaMaire; Ralph B. Nielsen; Brett T. Watson; Susan M. King. SCHWARTZ'S REAGENT. *Organic Syntheses* **1993**, 71, 77. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.071.0077>.
- (141) Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. A Modified Procedure for the Preparation of Cp₂Zr(H)Cl (Schwartz's Reagent). *Tetrahedron Lett* **1987**, 28 (34), 3895–3898. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96413-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96413-X).
- (142) Zhao, Y.; Snieckus, V. A Practical in Situ Generation of the Schwartz Reagent. Reduction of Tertiary Amides to Aldehydes and Hydrozirconation. *Org Lett* **2014**, 16 (2), 390–393. <https://doi.org/10.1021/ol403183a>.
- (143) Kürti, L.; Czakó, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis; 2005; pp 400–401.
- (144) Schwartz, J.; Labinger, J. A. Hydrozirconation: A New Transition Metal Reagent for Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1976**, 15 (6), 333–340. <https://doi.org/10.1002/anie.197603331>.
- (145) Frank Jensen; John Wiley & Sons. *Introduction to Computational Chemistry*; 2017.
- (146) Anwar, J.; Zahn, D. Polymorphic Phase Transitions: Macroscopic Theory and Molecular Simulation. *Adv Drug Deliv Rev* **2017**, 117, 47–70. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2017.09.017>.
- (147) Cramer, C. J. . Essentials of Computational Chemistry : Theories and Models. **2013**, 623.
- (148) Bera, I.; Payghan, P. V. Use of Molecular Dynamics Simulations in Structure-Based Drug Discovery. *Curr Pharm Des* **2019**, 25 (31), 3339–3349. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190903153043>.
- (149) Hambley, T. W.; Jones, A. R. Molecular Mechanics Modelling of Pt/Nucleotide and Pt/DNA Interactions. *Coord Chem Rev* **2001**, 212 (1), 35–59. [https://doi.org/10.1016/s0010-8545\(00\)00352-0](https://doi.org/10.1016/s0010-8545(00)00352-0).
- (150) Bignon, E.; Monari, A. Molecular Dynamics and QM/MM to Understand Genome Organization and Reproduction in Emerging RNA Viruses. *Comprehensive Computational Chemistry, First Edition: Volume 1-4* **2023**, 3, V3-895-V3-909. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821978-2.00101-X>.

- (151) Marx, D.; Hutter, J. *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*. **2009**.
- (152) Pokluda, J.; Černý, M.; Šob, M.; Umeno, Y. *Ab Initio Calculations of Mechanical Properties: Methods and Applications*. *Prog Mater Sci* **2015**, 73, 127–158. <https://doi.org/10.1016/J.PMATSCI.2015.04.001>.
- (153) Minkin, V. I. Glossary of Terms Used in Theoretical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1999). *Pure and Applied Chemistry* **1999**, 71 (10), 1919–1981. <https://doi.org/10.1351/PAC199971101919/MACHINEREADABLECITATION/RIS>.
- (154) Leach, A. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. **2001**.
- (155) Parr, R. G.; Craig, D. P.; Ross, I. G. Molecular Orbital Calculations of the Lower Excited Electronic Levels of Benzene, Configuration Interaction Included. *J Chem Phys* **1950**, 18 (12), 1561–1563. <https://doi.org/10.1063/1.1747540>.
- (156) Görling, A. Density-Functional Theory beyond the Hohenberg-Kohn Theorem. *Phys Rev A (Coll Park)* **1999**, 59 (5), 3359–3374. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.59.3359>.
- (157) *Computational Inorganic Chemistry: Hunt Research Group, Imperial College London*. https://www.huntresearchgroup.org.uk/teaching/teaching_comp_lab_year2a/4a_pseudo_potentials.html (accessed 2024-12-17).
- (158) *The Nobel Prize in Chemistry 1998 - NobelPrize.org*. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1998/summary/> (accessed 2024-11-22).
- (159) Zangwill, A. The Education of Walter Kohn and the Creation of Density Functional Theory. *Arch Hist Exact Sci* **2014**, 68 (6), 775–848. <https://doi.org/10.1007/s00407-014-0140-x>.
- (160) Strížová Michaela. *Nový Přístup k Neolignanovému Skeletu Odvozenému Od Licarinu A*; Olomouc, 2024.
- (161) *Bordwell pKa Table*. <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/> (accessed 2025-04-04).
- (162) Drescher, C.; Brückner, R. *3D-Structure Clarifying Total Synthesis of the (Polyenoyl)Tetramic Acid Militarione B. A Highly Acid-Labile N-Protecting Group for Amides*.
- (163) Drescher, C.; Brückner, R. Stereostructure Clarifying Total Synthesis of the (Polyenoyl)Tetramic Acid Militarione B. A Highly Acid-Labile N -Protecting Group for Amides. *Org Lett* **2021**, 23 (16), 6194–6199. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01652>.

- (164) Stey, T.; Stalke, D. Lead Structures in Lithium Organic Chemistry. In *Patai's Chemistry of Functional Groups*; Wiley, 2009.
<https://doi.org/10.1002/9780470682531.pat0298>.
- (165) Kottke, T.; Stalke, D. Structures of Classical Reagents in Chemical Synthesis: (*N* BuLi)₆, (*t* BuLi)₄, and the Metastable (*t* BuLi · Et₂O)₂. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, 32 (4), 580–582.
<https://doi.org/10.1002/anie.199305801>.
- (166) Bergander, K.; He, R.; Chandrakumar, N.; Eppers, O.; Günther, H. NMR Spectroscopy of Organolithium Compounds, Part XVI. *Tetrahedron* **1994**, 50 (20), 5861–5868. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90441-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90441-7).
- (167) Tomioka, K.; Yamamoto, Y.; Yamada, K. -i. 3.20 Stoichiometric Auxiliary Ligands for Metals and Main Group Elements: Ligands for Lithium. In *Comprehensive Chirality*; Elsevier, 2012; pp 626–654. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095167-6.00320-7>.
- (168) Self, M. F.; Pennington, W. T.; Robinson, G. H. Reaction of Diisobutylaluminum Hydride with a Macrocyclic Tetradentate Secondary Amine. Synthesis and Molecular Structure of [Al(I□Bu)]₂[C₁₀H₂₀N₄] [Al(I□Bu)₃]₂: Evidence of an Unusual Disproportionation of (I□Bu)₂AlH. *Inorganica Chim Acta* **1990**, 175 (2), 151–153.
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)84819-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)84819-7).
- (169) Winkler, J. D.; Oh, K. A One-Step Synthesis of 2,3-Dihydro-4 *H* -Pyran-4-Ones from 3-Ethoxy α,β-Unsaturated Lactones. *Org Lett* **2005**, 7 (12), 2421–2423.
<https://doi.org/10.1021/ol050702z>.
- (170) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem Rev* **1994**, 94 (8), 2483–2547.
<https://doi.org/10.1021/cr00032a009>.
- (171) Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis. In *Ruthenium in Organic Synthesis*; Wiley, 2004; pp 153–177.
<https://doi.org/10.1002/3527603832.ch6>.
- (172) *The Nobel Prize in Chemistry 2005 - NobelPrize.org*.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/> (accessed 2025-03-14).
- (173) Perdew, J. P. Jacob's Ladder of Density Functional Approximations for the Exchange-Correlation Energy. In *AIP Conference Proceedings*; AIP, 2001; pp 1–20.
<https://doi.org/10.1063/1.1390175>.
- (174) Neese, F. Approximate Second-Order SCF Convergence for Spin Unrestricted Wavefunctions. *Chem Phys Lett* **2000**, 325 (1–3), 93–98.
[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00662-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00662-X).

- (175) Neese, F. The ORCA Program System. *WIREs Computational Molecular Science* **2012**, 2 (1), 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
- (176) Lehtola, S.; Steigemann, C.; Oliveira, M. J. T.; Marques, M. A. L. Recent Developments in Libxc — A Comprehensive Library of Functionals for Density Functional Theory. *SoftwareX* **2018**, 7, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2017.11.002>.
- (177) Neese, F. The <sc>SHARK</Sc> Integral Generation and Digestion System. *J Comput Chem* **2023**, 44 (3), 381–396. <https://doi.org/10.1002/jcc.26942>.
- (178) Garcia-Ratés, M.; Neese, F. Efficient Implementation of the Analytical Second Derivatives of Hartree–Fock and Hybrid DFT Energies within the Framework of the Conductor-like Polarizable Continuum Model. *J Comput Chem* **2019**, 40 (20), 1816–1828. <https://doi.org/10.1002/jcc.25833>.
- (179) Bykov, D.; Petrenko, T.; Izsák, R.; Kossmann, S.; Becker, U.; Valeev, E.; Neese, F. Efficient Implementation of the Analytic Second Derivatives of Hartree–Fock and Hybrid DFT Energies: A Detailed Analysis of Different Approximations. *Mol Phys* **2015**, 113 (13–14), 1961–1977. <https://doi.org/10.1080/00268976.2015.1025114>.
- (180) Neese, F.; Wennmohs, F.; Hansen, A.; Becker, U. Efficient, Approximate and Parallel Hartree–Fock and Hybrid DFT Calculations. A ‘Chain-of-Spheres’ Algorithm for the Hartree–Fock Exchange. *Chem Phys* **2009**, 356 (1–3), 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.10.036>.
- (181) Neese, F. An Improvement of the Resolution of the Identity Approximation for the Formation of the Coulomb Matrix. *J Comput Chem* **2003**, 24 (14), 1740–1747. <https://doi.org/10.1002/jcc.10318>.
- (182) Neese, F. Software Update: The <sc>ORCA</Sc> Program System—Version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science* **2022**, 12 (5). <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>.
- (183) Weigend, F. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2006**, 8 (9), 1057–1065. <https://doi.org/10.1039/B515623H>.
- (184) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J Comput Chem* **2011**, 32 (7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/JCC.21759>.
- (185) Caldeweyher, E.; Bannwarth, C.; Grimme, S. Extension of the D3 Dispersion Coefficient Model. *Journal of Chemical Physics* **2017**, 147 (3). <https://doi.org/10.1063/1.4993215/595235>.

- (186) Bursch, M.; Mewes, J.-M.; Hansen, A.; Grimme, S. Best Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry. April 20, 2022.
<https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-n304h>.

7 SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obr. 1. Struktura (+)-obolactonu (1).....	10
Obr. 2 Schéma rozdělení rostlinných metabolitů.....	11
Obr. 3 Propojení primárního a sekundárního metabolismu rostlin (vlastní tvorba).	12
Obr. 4 Variabilita sekundárních metabolitů a vybrané podskupiny.	12
Obr. 5 Vybraní zástupci pravých alkaloidů se zvýrazněnými heterocykly.	13
Obr. 6 Struktury nejznámějších přírodních proto alkaloidů.	14
Obr. 7 Zástupci pseudo alkaloidů (vlevo) a metabolity kofeinu ¹⁵ (vpravo).	14
Obr. 8 Isopren a jeho možné vzájemné propojení.	15
Obr. 9 Struktura isopentenylidifosfátu (18).	15
Obr. 10 Zástupci monoterpenů a jejich typické vůně.	16
Obr. 11 Významní zástupci diterpenů a diterpenoidů.	16
Obr. 12 Významné triterpeny.	16
Obr. 13 Zástupci steroidů.....	17
Obr. 14 Zástupci tetraterpenů (vlevo) a β -karoten a jeho hydrolýza (vpravo).	17
Obr. 15 Struktura polymerních jednotek přírodního kaučuku a gutaperči.	18
Obr. 16 Schéma dělení fenolických látek.	18
Obr. 17 Vybraní zástupci jednoduchých fenolů (nahore) a oxidačně-redukční vlastnosti hydrochinonu (dole).....	19
Obr. 18 Vybraní zástupci fenolkarboxylových kyselin a tříslovin.	19
Obr. 19 Vybrané důležité kyseliny pro syntézu fenypropanoidů.	20
Obr. 20 Biosyntéza stavebních bloků pro fenypropanoidy.....	20
Obr. 21 Prekurzory ligninu.	21
Obr. 22 Biosyntéza kumarinu a jeho deriváty.	21
Obr. 23 Struktura flavanu (57) s vyznačenými podjednotkami – červená část je produktem šikimátové dráhy, jejím prekursorem je kyselina skořicová; zelená část je odvozena od acetátů, jejímž donorem je acetyl-CoA.....	22
Obr. 24 Struktury vybraných anthokyanů; pozn. barvy odpovídají barvám květů, ze kterých byly dané látky izolovány.	22
Obr. 25 Strukturní rozmanitost flavonolů, flavonů a isoflavonů.	22
Obr. 26 Biosyntéza malonyl-CoA (nahore) a kyseliny orsellinové (dole; převzato z ⁴⁶); pozn. tato dráha byla prokázána podáním ¹³ C značeného malonyl-CoA mikroorganismu.....	23
Obr. 27 Biosyntéza resveratrolu (59; převzato z ⁴⁶).	24
Obr. 28 Struktury aromatických polyketidů.	24
Obr. 29 Zástupci významných makrolidů se zvýrazněným makrolidickým kruhem.	25
Obr. 30 Mechanismus uvolnění HCN z amygdalinu.	26
Obr. 31 Struktura alternativního „léčiva“ Laetrile.....	27
Obr. 32 Obecná struktura glukosinolátů – kostra je tvořena β -D-glucopyranosou.	27
Obr. 33 Zástupci glukosinolátů.....	27
Obr. 34 Celkový přístup založený na DOS, který umožňuje identifikovat a vyvinout "HITy" malých molekul do podoby biologických sond nebo léčiv.....	29
Obr. 35 Obecný přístup k α -pyranovým skeletům a aplikace společného intermediátu DOS-3 na syntézu (+)-obolactonu.	30

Obr. 36 Vybraní zástupci látek s DHP kruhy.	31
Obr. 37 <i>Cryptocarya obovata</i> (převzato a upraveno z ¹⁰²) – strom, z něž byl (+)-obolacton (1) poprvé izolován v roce 2004.	32
Obr. 38 Schematické znázornění mechanismu OsO ₄ mediované dihydroxylace.	33
Obr. 39 Chirální alkaloidy, které tvoří hlavní část chirálních ligandů (nahore); nejúspěšnější (z pohledu stereoselektivní kontroly průběhu reakce) ligandy využití při asymetrické verzi komerčních dihydroxylačních reakcí (dole).	34
Obr. 40 Znázornění přístupu dihydroxylačního činidla, který je indukován chiralitou ligandu (pozn. velikost substituentů roste v pořadí: H < R _S < R _M < R _L); převzato a upraveno z ¹⁰⁴	34
Obr. 41 Příprava dimerního PHAL chirálního ligandu.	35
Obr. 42 Struktury a výtěžky při použití monodentálních ligandů při AD ^{127,128}	36
Obr. 43 Katalytický cyklus regenerace osmanu využitý v komerčních AD-mix směsích založený na K ₃ [Fe(CN) ₆] jako reoxidantu.	37
Obr. 44 Ukázka využití AD-mix-β při syntéze zajímavé přírodní látky ¹³²	37
Obr. 45 Schéma přípravy Schwartzova činidla.	38
Obr. 46 Příklady amidů redukovatelné Schwartzovým reagentem.	38
Obr. 47 A) Znázornění selektivity hydrozirkonace díky mechanismu; B) Nepozorovaný vedlejší produkt, izomerizace intermediátu neprobíhá; C) Nepozorovaný vedlejší produkt kvůli sterické náročnosti cyklopentadienových kruhů v TS2	39
Obr. 48 Znázornění výpočtu potenciální energie molekuly za použití molekulové mechaniky zahrnujícího van der Waalsovské a Coulombické interakce, délku vazeb, vazebné pnutí a rotaci kolem vazeb (převzato z ¹⁴⁶).	40
Obr. 49 Znázornění přesnosti při použití různé velikosti setu bází pro DFT (převzato z ¹⁵⁷).	42
Obr. 50 Počet publikací s využitím DFT podle webu Web of Science (převzato a upraveno z ¹⁵⁹).	43
Obr. 51 Schéma úvodních kroků syntézy DHP derivátů.	44
Obr. 52 Optimalizovaná reakce přípravy univerzálního stavebního bloku DOS-3 : (S) a (R)- 87	45
Obr. 53 Optimalizované podmínky pro laktonizaci alkoholu (R)- 87 na lakton (R)- 88	47
Obr. 54 Struktura základního chirálního laktonu (R)- 88 získaná pomocí RTG difrakce.	47
Obr. 55 Struktura chirálního laktonu (R)- 88 vypočítaná pomocí software ORCA.	48
Obr. 56 Retrosyntéza (+)-obolactonu (+)- 1	49
Obr. 57 Otevření epoxidu (R)- 89 za optimalizovaných podmínek. Reakce provedena ze 100 mmol (R)- 89	51
Obr. 58 Syntéza epoxidu (R)- 99 za optimalizovaných podmínek ze 100 mmol alkoholu (R)- 100	52
Obr. 59 Sekvenční (bez purifikace) příprava DOS-3 intermediátu (R)- 98	53
Obr. 60 Struktura laktonu (R)- 95 z RTG difrakce. Potvrzení absolutní konfigurace laktonu.	54
Obr. 61 Optimalizovaná struktura laktonu (R)- 95 . Optimalizace zohledňující vliv rozpouštědla (THF) byla provedena pomocí DFT výpočtů.	55
Obr. 62 Příprava Schwartzova reagentu 82 z Cp ₂ ZrCl ₂ v přítomnosti DIBAL-H.	56

Obr. 63 Stereoselektivní syntéza vinyl jodidu 96 reakcí in situ generovaného Schwartzova reagentu.....	56
Obr. 64. A) Agregáty n-BuLi v THF (převzato a upraveno z ¹⁶⁷); B) Navržené typy agregátů pro DIBAL-H v DCM.....	56
Obr. 65 Schéma transmetalace vinyl jodidu 96 na Li-96 – obecně přijímaný reakční mechanismus zdůvodňující použití 2 ekvivalenů t-BuLi.....	57
Obr. 66 Schématické znázornění očekávané adiční reakce vinyl lithia Li-96 na lakton (R)- 95	57
Obr. 67 Předpokládaný adičně-eliminační mechanismus umožňující transformaci (R)- 95 na cílový DHP-4-on skeleton.....	58
Obr. 68 Transformace laktonu (R)- 95 na keton (R)- 101 . Optimalizované reakční podmínky pro přeměnu DHP-2-on skeletů na DHP-4-on skelety.	60
Obr. 69 Použití optimalizovaných podmínek pro přípravu ketonu (R)- 94 . A) Použití optimalizovaných podmínek pro adici a následnou transpozici karbonylu. B) Post reakční transformace vzniklého intermediátu 103 na kýžený produkt (R)- 94	60
Obr. 70 Sharplessova diastereoselektivní dihydroxylace terminální dvojné vazby na DHP-4-onu (A) (R)- 101 (modelový substrát) a (B) (R)- 94 (substrát vedoucí k (+)-obolactonu 1)..	61
Obr. 71. Další plánované kroky syntézy, které povedou k syntéze (+)-obolactonu 1	62
Obr. 72 Tosylace terminálního alkoholu pomocí TsCl.....	62
Obr. 73 Vypočítané rozdíly v hodnotách Gibbsovy energie pro produkty tosylace diolu 104 , látky 105 a 106	63
Obr. 74 Ilustrační znázornění rozdílu ΔE_A při tosylaci.	63
Obr. 75. Příprava epoxidu 93 z monotosylovaného intermediátu 105	64
Obr. 76. Otevření epoxidu 93 pomocí organokuprátů.	64
Obr. 77. Příprava RCM prekurzorů (A) 91 a (B) 109	65
Obr. 78. Poslední plánovaná reakce reakční sekvence uzavírá pomocí RCM druhý laktonový kruh v rámci struktury (+)-obolactonu 1	65
Obr. 79 Znázornění přesnosti výpočtu na použitém funkcionálu (pozn. legenda: ρ = elektronová hustota, τ = hustota kinetické energie, ϕ = molekulové orbitály, Fock exc. = Fock exchange).	66
Obr. 80 Schéma kompletní syntézy (+)-obolactonu (1) včetně ještě neprovedených kroků.	70
Obr. 81 Kompletní schéma syntézy (+)-obolactonu 1	78

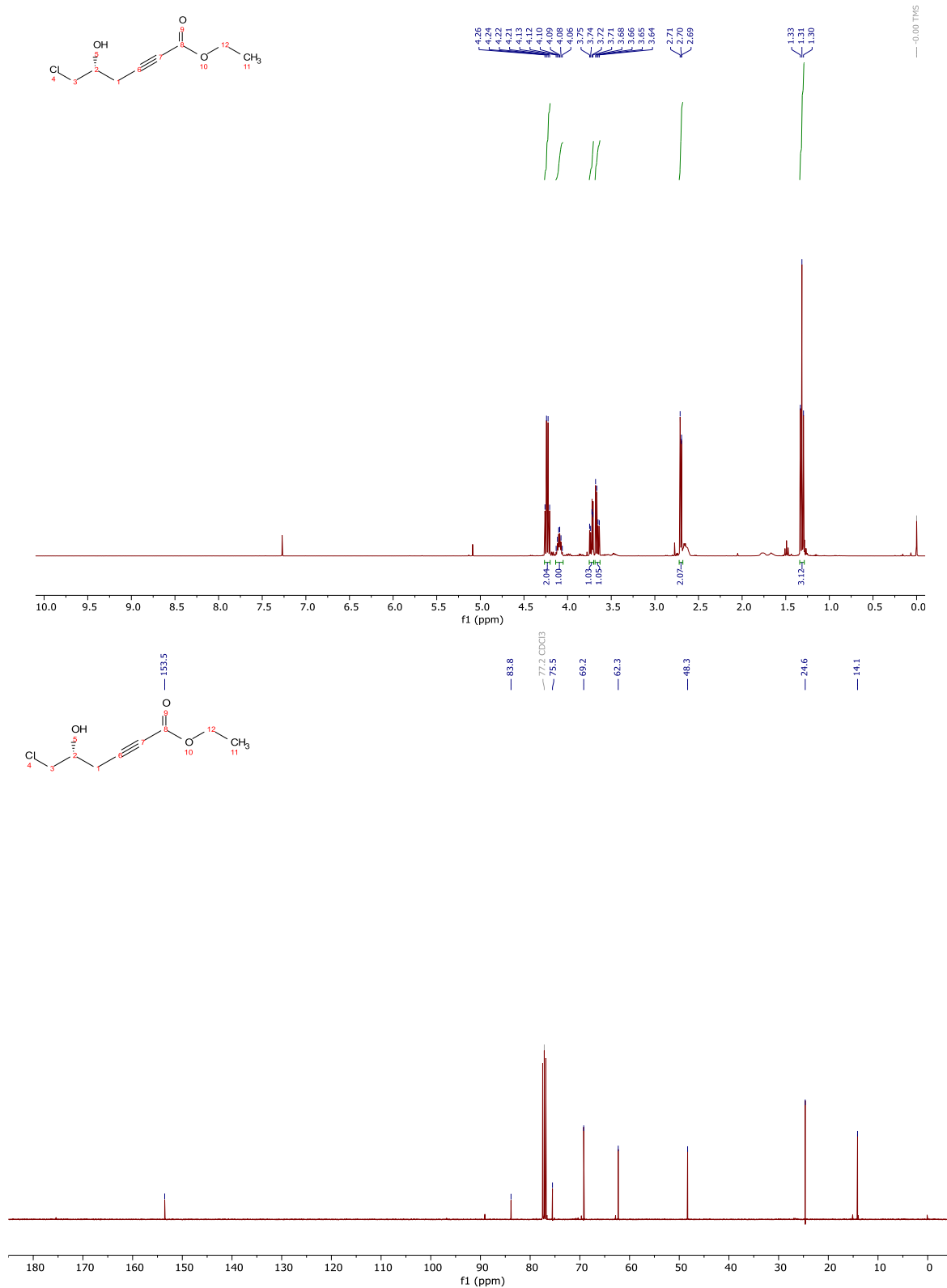
Tabulka 1. Sharplessova dihydroxylace – doporučené ligandy pro jednotlivé typy alkenů ¹⁰⁴	35
Tabulka 2. Otvírání epoxidu 89 ^{a)} pomocí organolithního reagentu generovaného z acetylenu 90	45
Tabulka 3. Optimalizace cyklizace alkoholu (S)- 87 na lakton (S)- 88 . ^{a)}	46
Tabulka 4. Optimalizace otevření (R)-epichlorhydrinu (R)- 89 pomocí in situ generovaného kuprátů. ^{a)}	51
Tabulka 5. Syntéza epoxidu (R)- 99 – optimalizace reakce. ^{a)}	52
Tabulka 6. Syntéza alkoholu (R)- 98 – vliv množství epoxidu na výtěžek. ^{a)}	53

Tabulka 7. Příprava laktonu (R)- 95 – vliv množství (navážky) výchozí látky (R)- 98 na výtěžek reakce. ^{a)}	54
Tabulka 8. Optimalizace transformace laktonu (R)- 95 na DHP-4-on (R)- 101 . Vliv ukončení reakce na reakční výtěžek. ^{a)}	59
Tabulka 9. Vhodné kombinace funkcionalu a báze pro určité výpočty	67

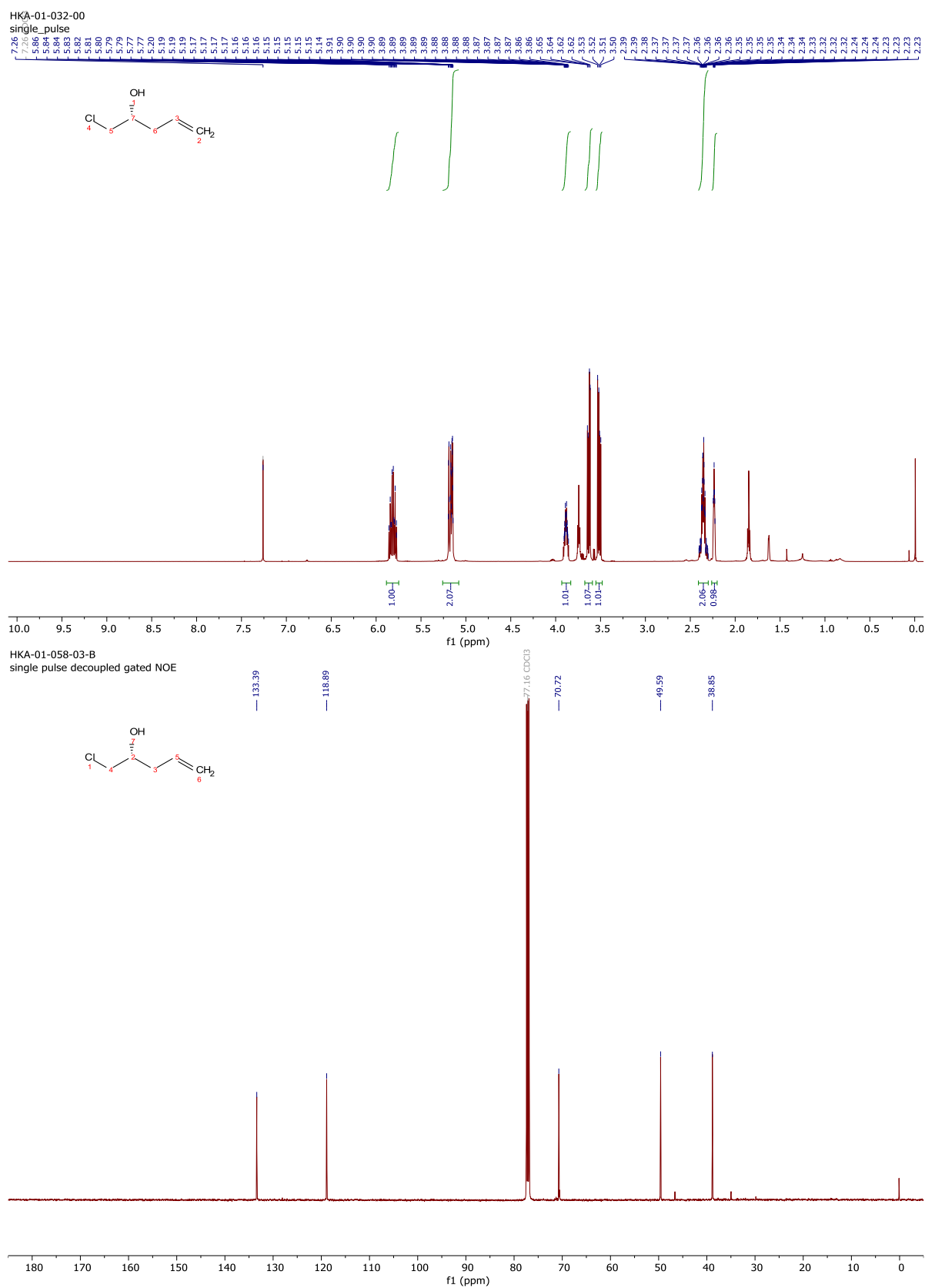
8 PŘÍLOHY

8.1 Kopie ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spekter

8.1.1 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum alkoholu 89

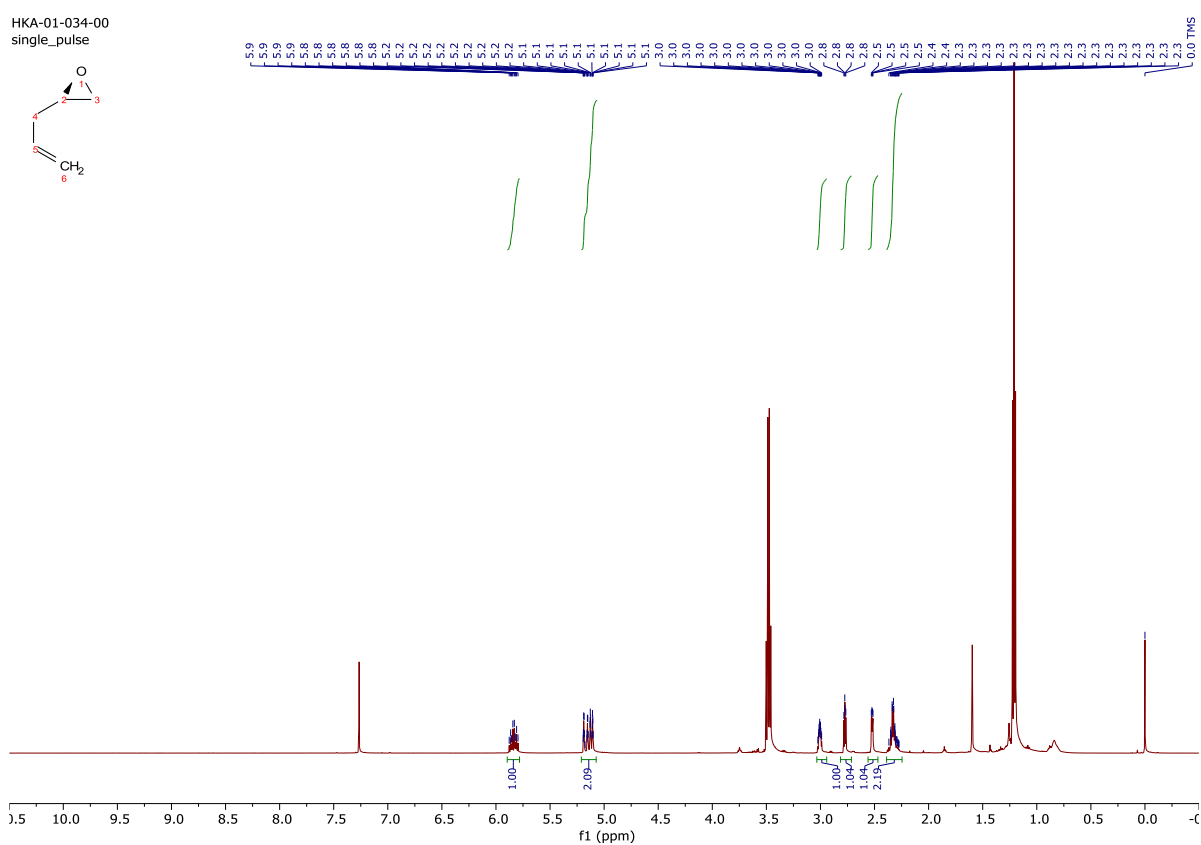


8.1.2 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra alkoholu (*R*)-100

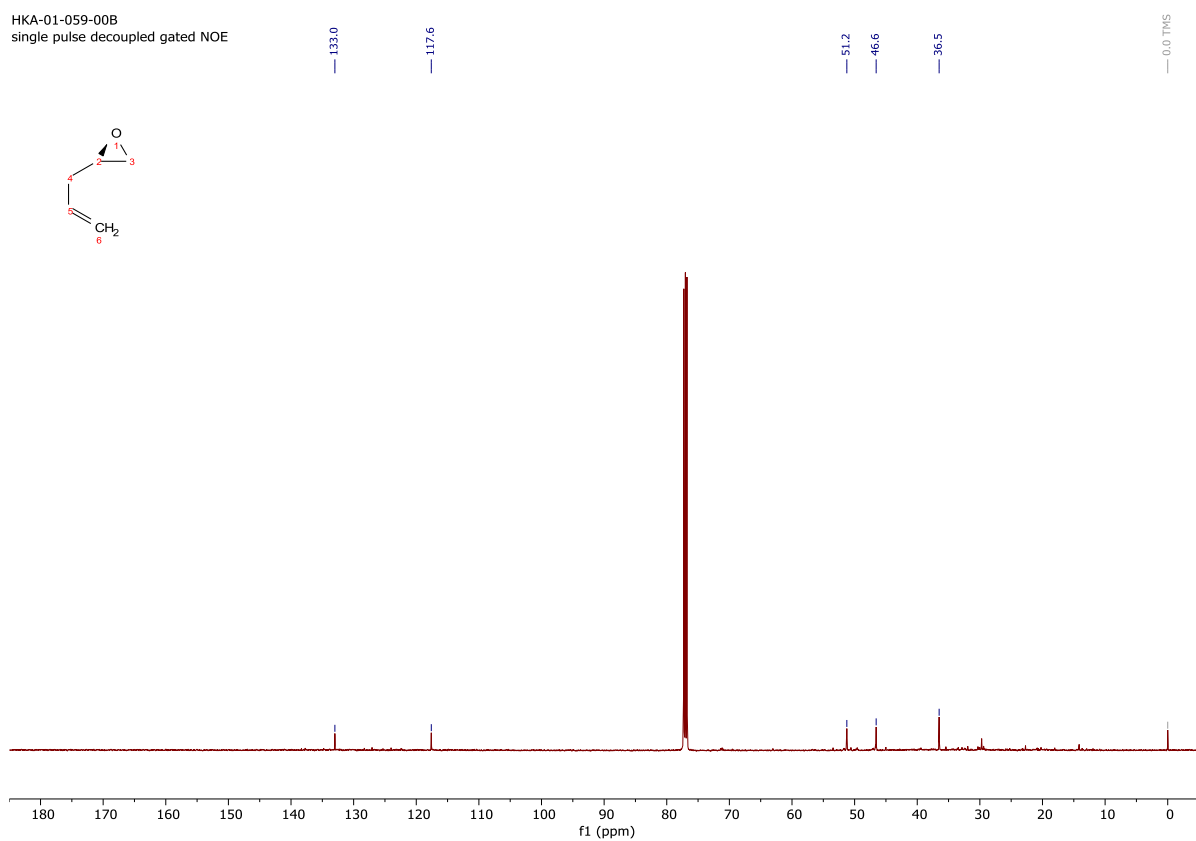


8.1.3 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra epoxidu (*R*)-99

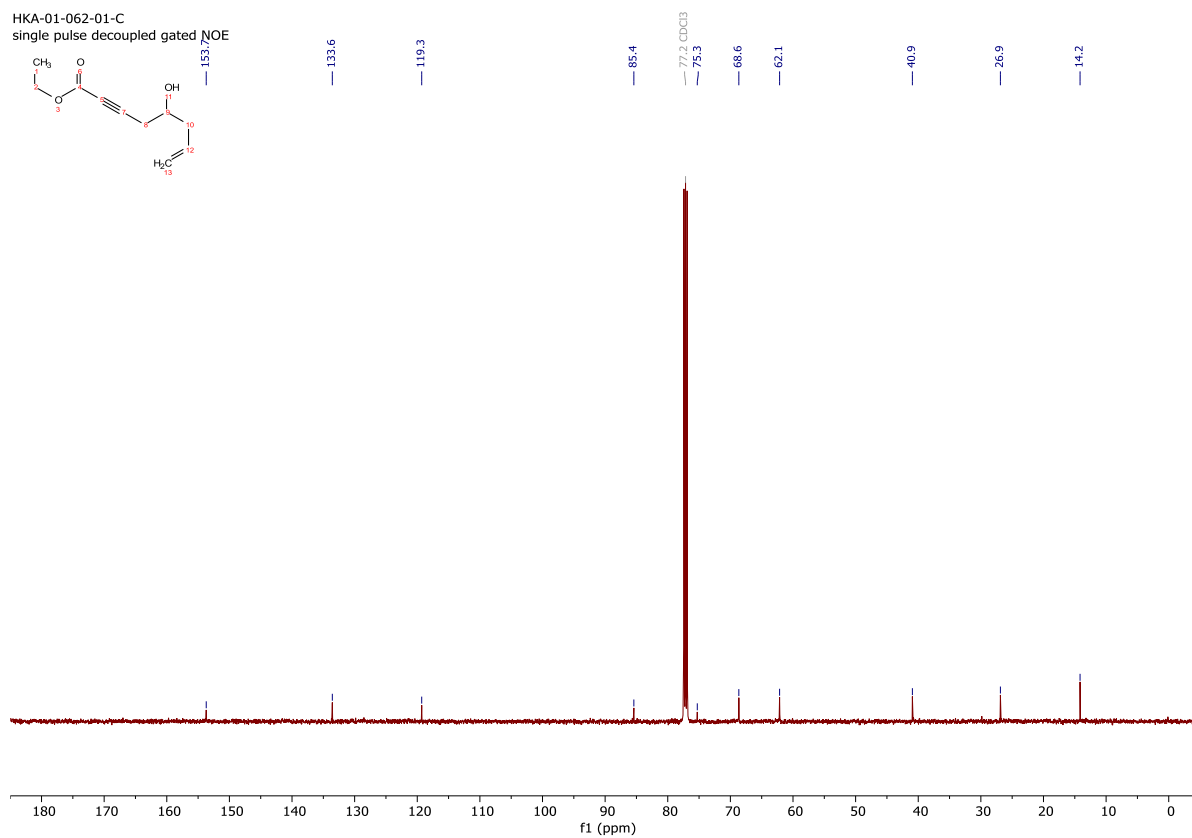
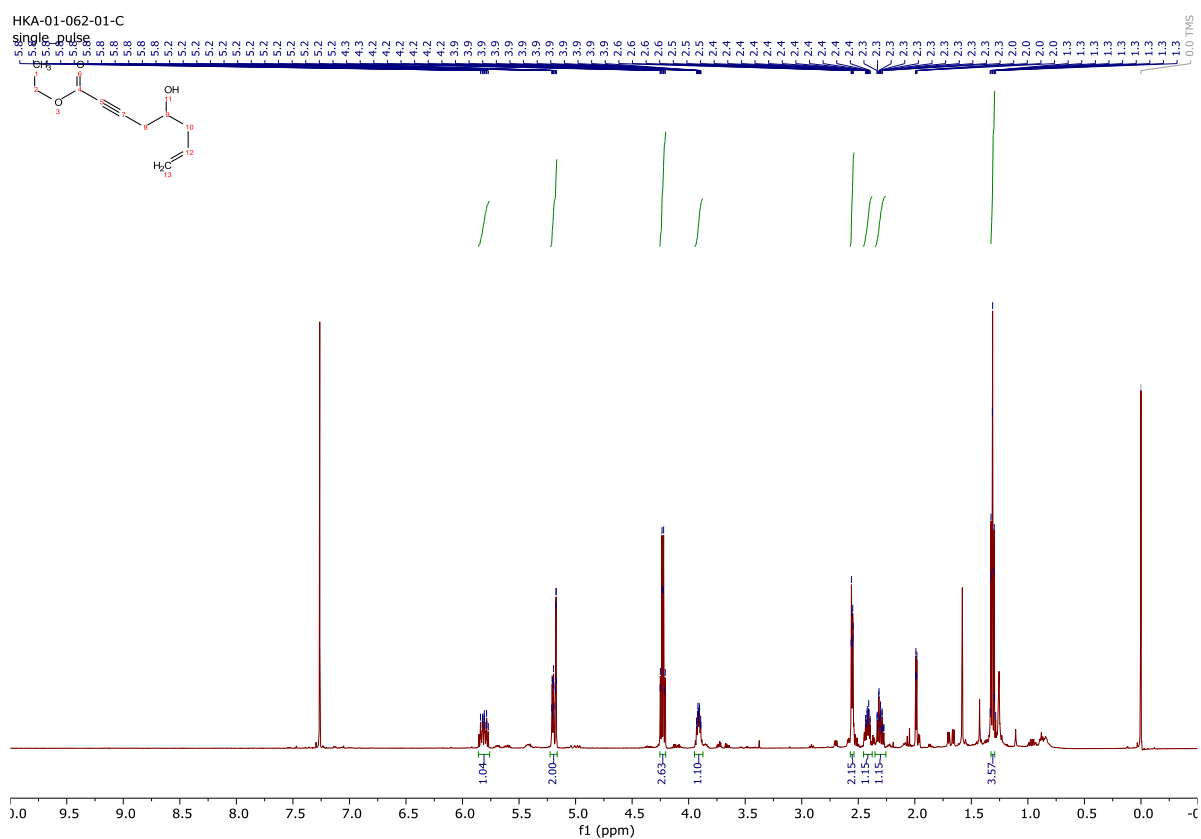
HKA-01-034-00
single_pulse



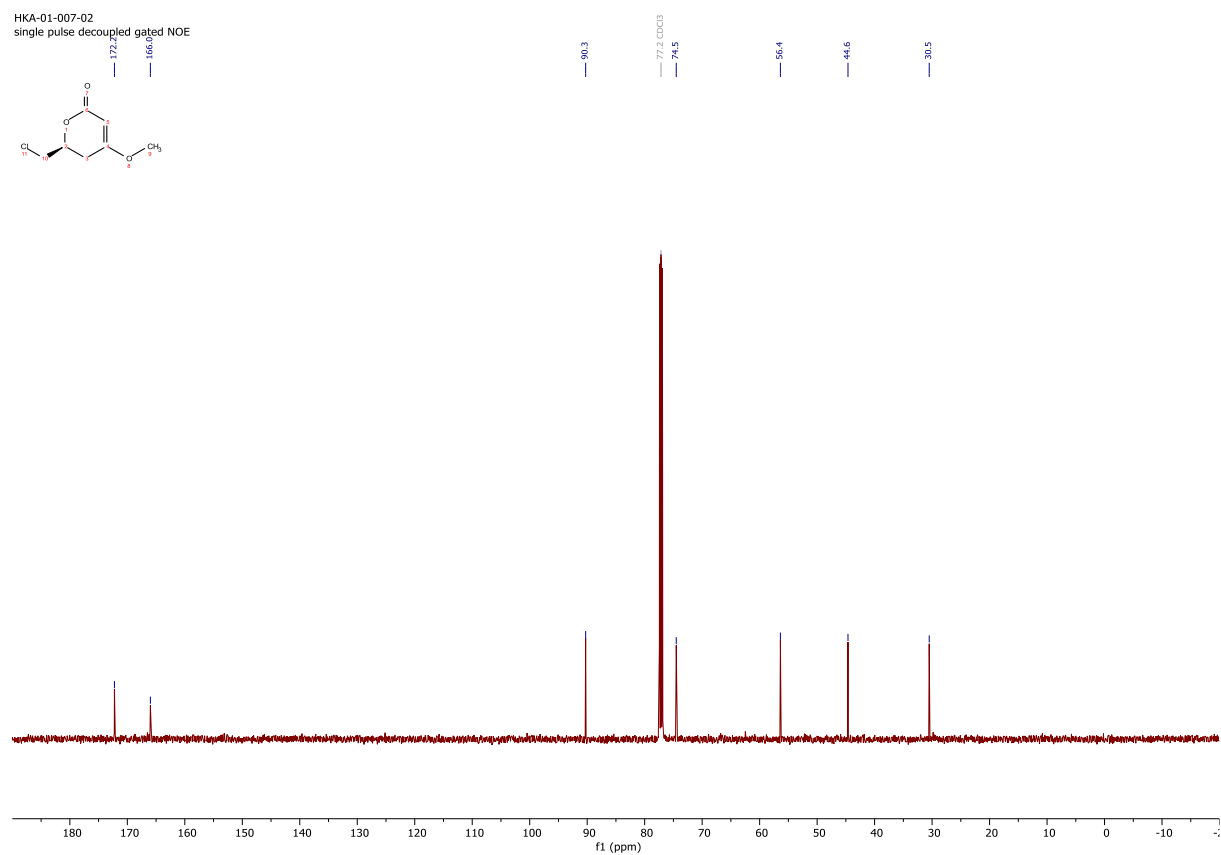
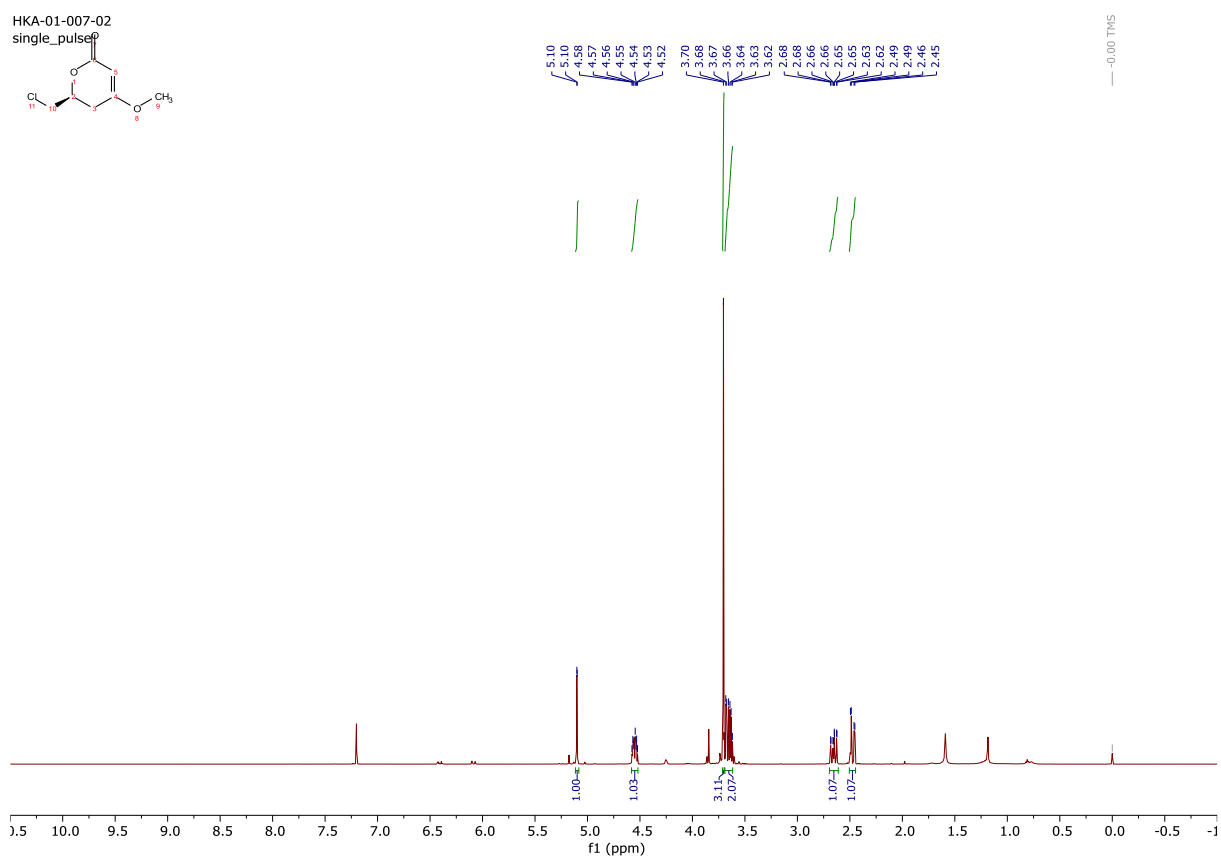
HKA-01-059-00B
single pulse decoupled gated NOE



8.1.4 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra alkoholu (*R*)-98



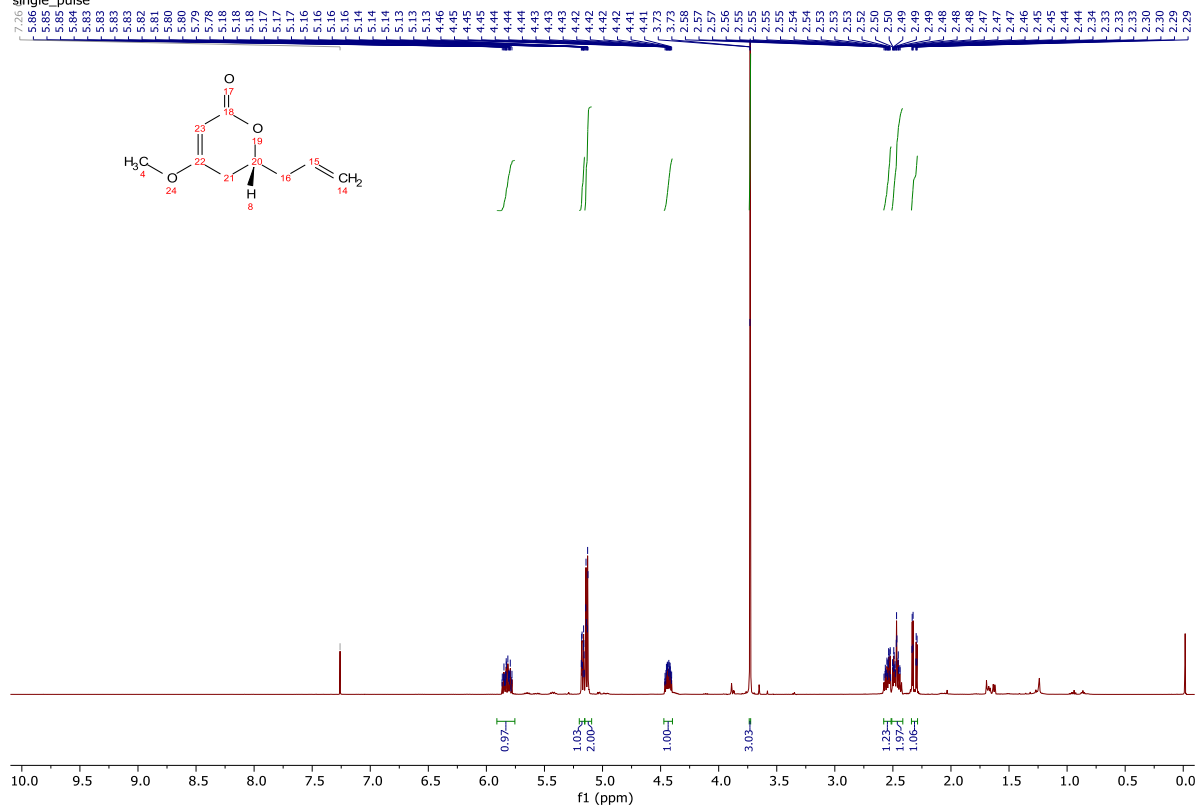
8.1.5 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra laktonu (*R*)-88



8.1.6 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra laktonu (*R*)-95

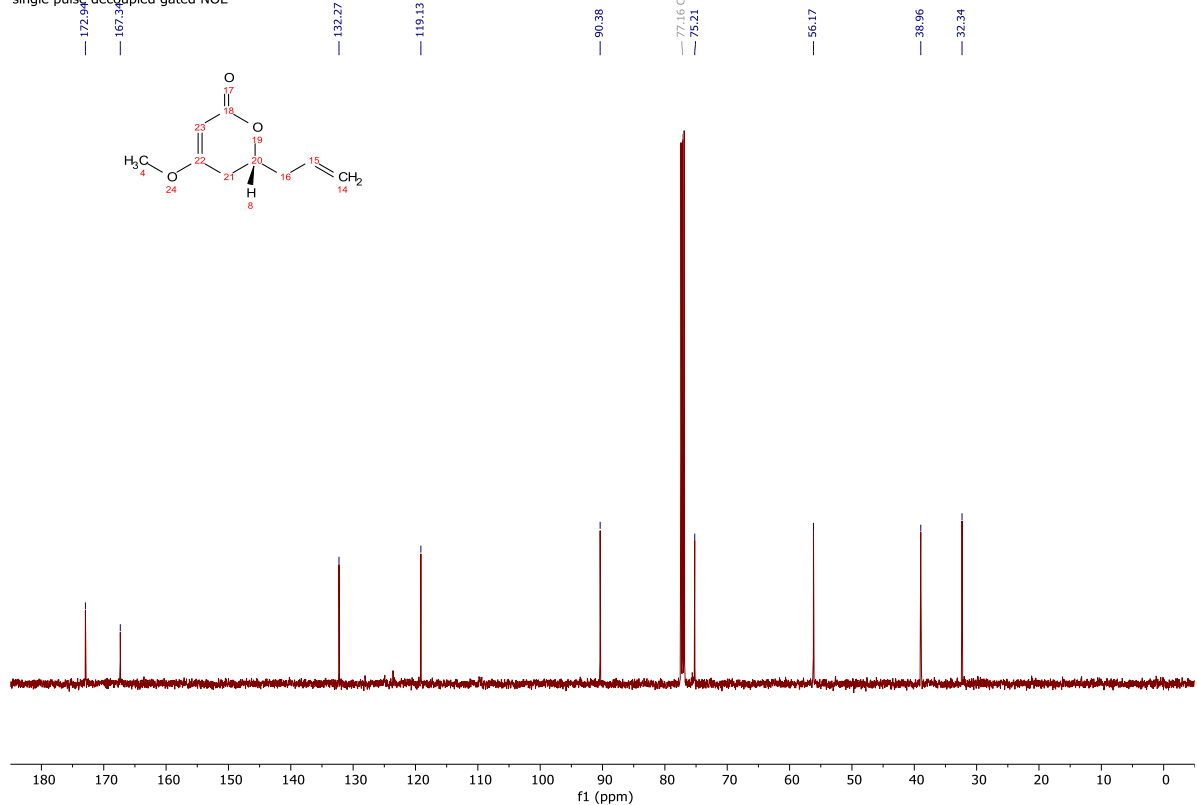
HKA-01-061-02

single_pulse

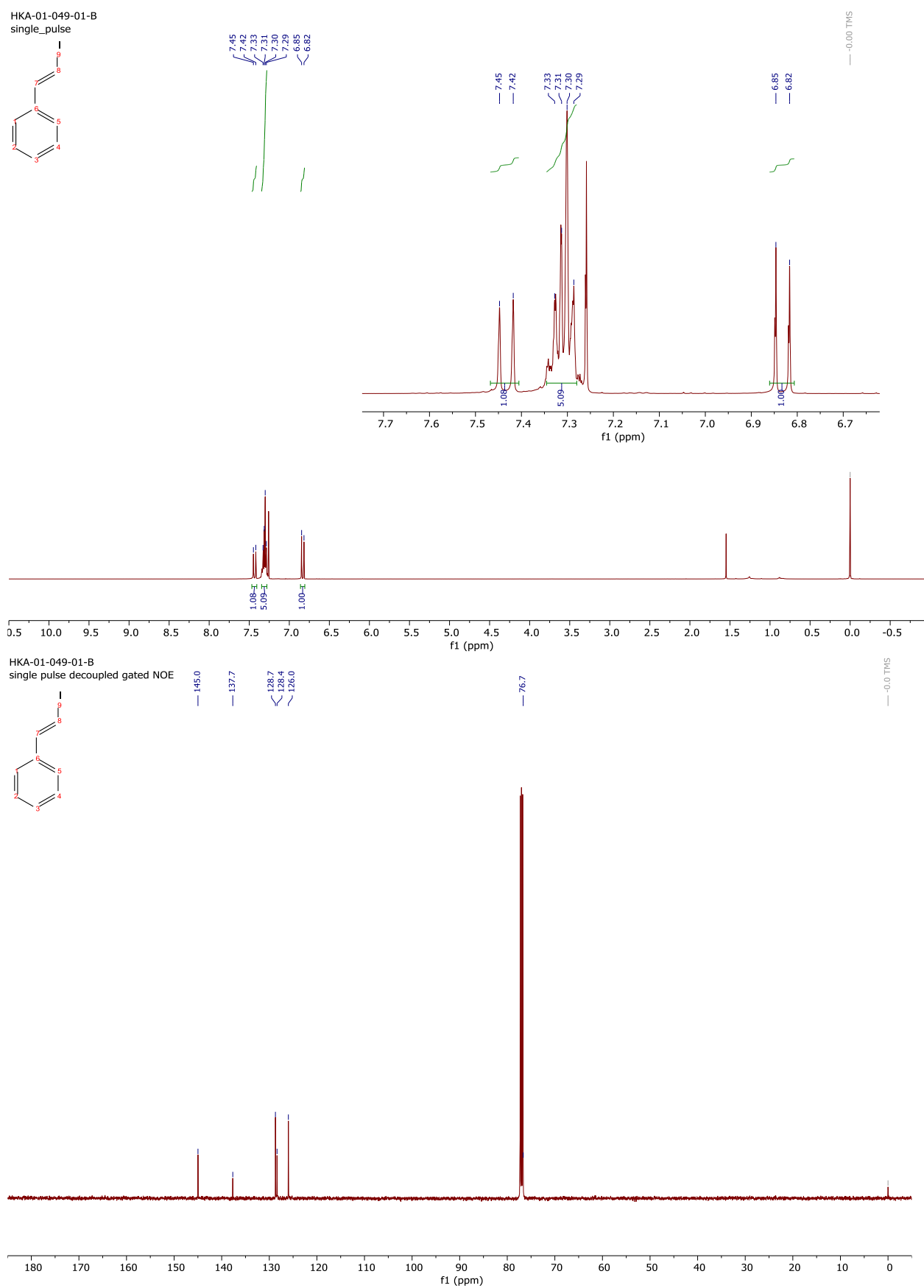


HKA-01-061-02

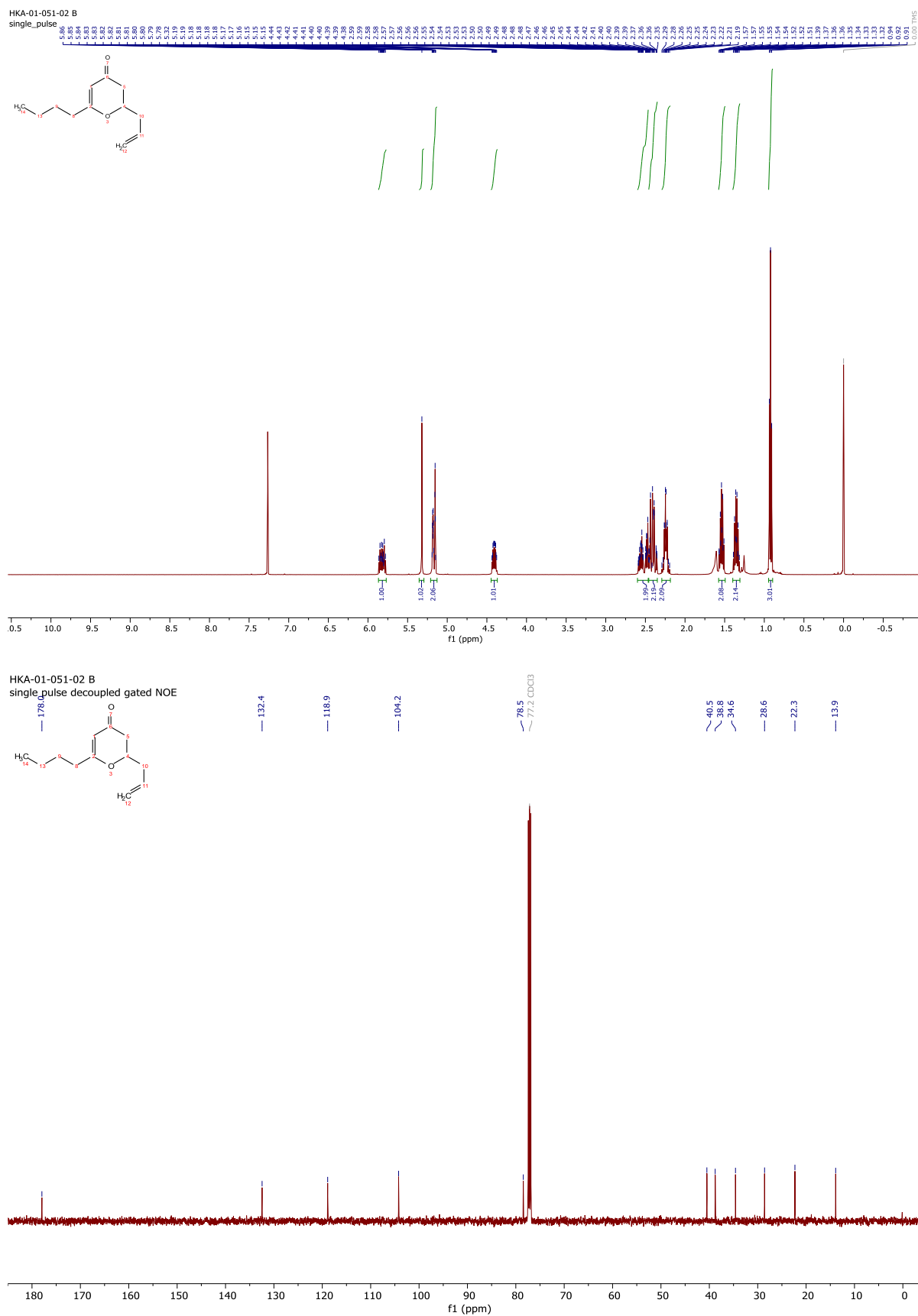
single_pulse decoupled gated NOE



8.1.7 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra vinyl jodidu 96



8.1.8 ^1H a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektra DHP-4-onu (*R*)-101



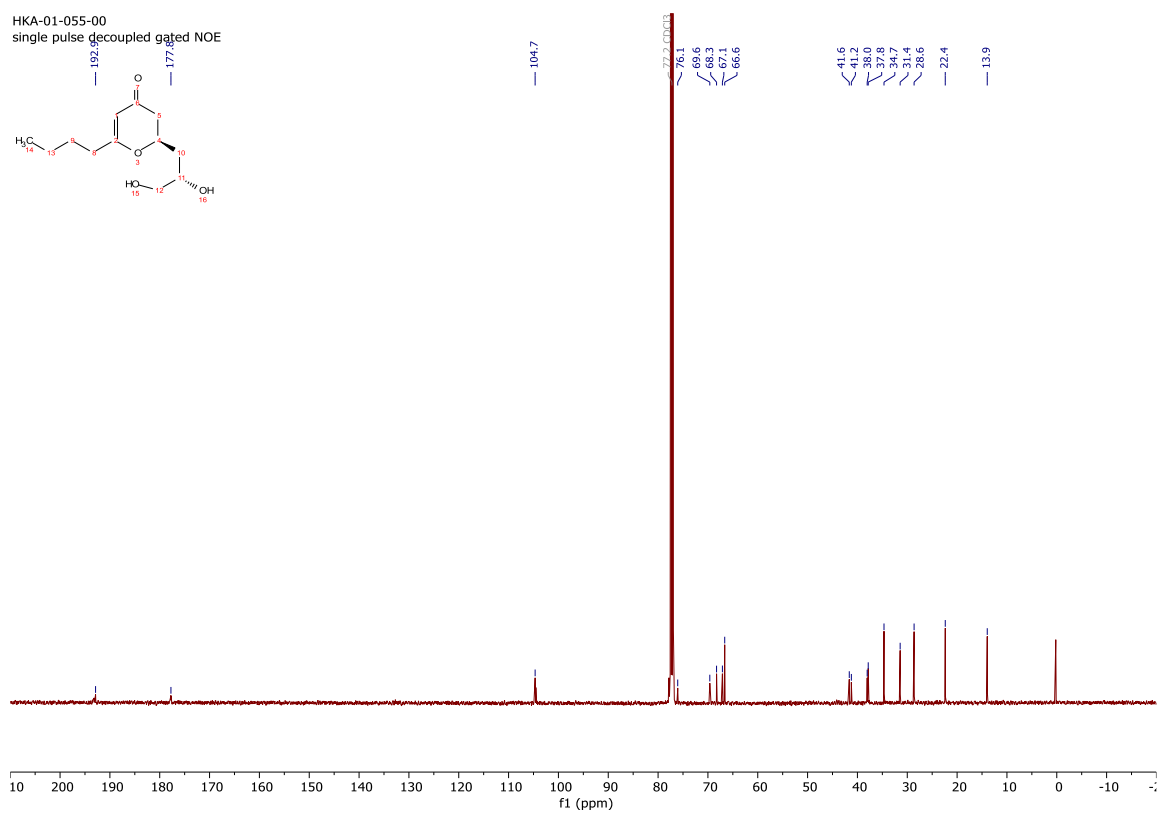
HKA-01-055-00
single_pulse

Chemical structure of 14a (top left):

COC1=CC(=C(C=C1)O)C(CO)O

¹H NMR spectrum (top right) showing chemical shifts (ppm) and integrations. The x-axis ranges from 0.0 to 10.0 ppm. The spectrum shows several peaks, with integrations provided for some of them:

- Peak at ~7.2 ppm (integration 1.00)
- Peak at ~4.5 ppm (integration 1.04)
- Peak at ~3.9 ppm (integration 1.07)
- Peak at ~3.7 ppm (integration 1.07)
- Peak at ~3.5 ppm (integration 1.07)
- Peak at ~2.5 ppm (integration 1.87)
- Peak at ~2.3 ppm (integration 1.84)
- Peak at ~2.1 ppm (integration 2.01)
- Peak at ~1.5 ppm (integration 2.36)
- Peak at ~1.3 ppm (integration 2.30)
- Peak at ~1.1 ppm (integration 3.36)



8.2 Struktura vstupních souborů pro DFT kalkulace a výstupní .xyz soubory

8.2.1 Optimalizace struktury, frekvencí a SPE pro základní lakton (R)-88

.inp soubor

```
1  %Compound
2
3  # -----
4  # First job: Opt Freq of Lakton
5  # -----
6  New_Step
7
8  ! B3LYP D4 def2-TZVPP OPT Freq
9  ! CPCM(THF)
10 ! NormalPrint
11
12 %scf
13 maxiter 500
14 end
15
16 %geom
17 maxiter 500
18 end
19
20 *XYZFILE 0 1 lakton-origo-struct.xyz
21
22 Step_End
23 # -----
24 # Second job: SPE of Lakton with optimized structure from first job
25 # -----
26 New_Step
27
28 ! WB97M-V def2-QZVP
29 ! CPCM(THF)
30
31 %scf
32 maxiter 500
33 end
34
35 %geom
36 maxiter 500
37 end
38
39 *XYZFILE 0 1 lakton-origo Compound 1.xyz
40
41 Step_End
42 EndRun
```

.xyz výstupní soubor

```
1  20
2  Coordinates from ORCA-job lakton-origo Compound_1 E -957.959406453614
3  C      -5.62225693258614      1.47264198194696      0.26597557949740
4  C      -5.99383246805972      0.18832770220427      0.07902515594275
5  C      -4.97111366813866     -0.90470309967029      0.08140400373973
6  C      -3.60853604613607     -0.32056733486307     -0.26856077039028
7  H      -5.21384747249636     -1.66938439392868     -0.65498565543175
8  H      -4.95668271561824     -1.38949611673645      1.06299551495623
9  O      -3.30995105956226      0.84819347750785      0.51500664925318
10 C      -4.25968243904869      1.82310137705504      0.60409402777833
11 O      -3.91041229871394      2.91518404229304      1.00872975140103
12 C      -2.51272489043619     -1.32843680303431     -0.01869020146312
13 H      -3.60895076926580     -0.02457226114419     -1.32049049778482
14 O      -7.29290021064003     -0.08603460095358     -0.06952847531480
15 C      -7.73848329277697     -1.44026016758506     -0.25138474418931
16 H      -7.38282510005046     -1.84176764531287     -1.19984433498350
17 H      -8.82239945591082     -1.38420417242031     -0.26356477073455
18 H      -7.41323147921918     -2.07295474750636      0.57322802862386
19 H      -6.35435602228314      2.26557865360447      0.29442533067392
20 Cl     -0.91597868341291     -0.75595866780240     -0.64351620387909
21 H      -2.73181668084636     -2.25807229451262     -0.53564785914180
22 H      -2.38530831479800     -1.51369492914143      1.04422947144657
23
```

8.2.2 Optimalizace struktury, frekvencí a SPE pro modifikovaný lakton (R)-95

.inp soubor

```
1 %maxcore 1500
2 %Compound
3
4 # -----
5 # First job: Opt Freq of Lakton
6 # -----
7 New Step
8
9 ! B3LYP D4 def2-TZVPP OPT Freq
10 ! CPCM(THF)
11
12 %scf
13 maxiter 500
14 end
15
16 %geom
17 maxiter 500
18 end
19
20 *XYZFILE 0 1 lakton-struct.xyz
21
22 Step_End
23 # -----
24 # Second job: SPE of Lakton with optimized structure from first job
25 # -----
26 New Step
27
28 ! WB97M-V def2-QZVP
29 ! CPCM(THF)
30
31 %scf
32 maxiter 500
33 end
34
35 %geom
36 maxiter 500
37 end
38
39 *XYZFILE 0 1 lakton_Compound_1.xyz
40
41 Step_End
42 EndRun
```

.xyz výstupní soubor

```
1 24
2 Coordinates from ORCA-job lakton_Compound_1 E -575.773867360184
3 C -5.58520393458384 1.46970999751515 0.25225652852072
4 C -5.96770414465250 0.18738023387154 0.07308050390357
5 C -4.95230446282291 -0.91107595181311 0.08296336374118
6 C -3.58486402059850 -0.35091313194583 -0.27302655048015
7 H -5.20250248824536 -1.68293872584528 -0.64384571149419
8 H -4.93840241841753 -1.38769435152078 1.06879453633908
9 O -3.27916869595424 0.82844792876085 0.50652775080741
10 C -4.21856042252221 1.80761477851919 0.59093051483966
11 O -3.86421000424229 2.90174321537436 0.99199600792788
12 C -2.46112809885865 -1.35006606441532 -0.03851859464586
13 H -3.59530909284745 -0.04447327273144 -1.32356085671705
14 C -1.12750386014820 -0.86170220218181 -0.51655962413229
15 H -2.73080698104199 -2.26290252490131 -0.57984366132819
16 H -2.42044639641220 -1.60065763728633 1.02377752181846
17 C -0.04457493973251 -0.74926005669766 0.24268064488430
18 H -1.07310286275764 -0.58848046919650 -1.56734434945436
19 H -0.06329421582530 -1.00616496697287 1.29582547767513
20 H 0.89609336813738 -0.39749123558906 -0.16128542968703
21 O -7.27101748423697 -0.07489959156945 -0.07466617972015
22 C -7.72661057335848 -1.42645190681546 -0.24576549748937
23 H -7.37408054937113 -1.83889515029540 -1.19079350001862
24 H -8.81025801553160 -1.36340565347253 -0.25833668574313
25 H -7.40576113037807 -2.05577010054875 0.58323488183552
26 H -6.30996857559771 2.26963683975784 0.27687890861745
27
```

8.2.3 Optimalizace struktury, frekvencí a SPE pro (R)-94

.inp soubor

```
1  %Compound
2
3  # -----
4  # First job: Opt Freq of DHP-4-on
5  # -----
6  New_Step
7
8  ! B3LYP def2-TZVPP OPT Freq
9  ! CPCM(THF)
10 ! LargePrint
11
12 %output
13   print[p_mos] true
14 end
15
16 %scf
17   maxiter 500
18 end
19
20 %geom
21   maxiter 500
22 end
23
24 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-struct.xyz
25
26   Step_End
27   # -----
28   # Second job: SPE of DHP-4-on with optimized structure from first job
29   # -----
30   New_Step
31
32 ! wB97M-V def2-QZVP
33 ! CPCM(THF)
34
35 %scf
36   maxiter 500
37 end
38
39 %geom
40   maxiter 500
41 end
42
43 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on_Compound_1.xyz
44
45   Step_End
46 EndRun
```

.xyz výstupní soubor

```
1  34
2  Coordinates from ORCA-job DHP-4-on_Compound_1 E -769.586072088945
3  C      -4.91063645851738      2.64125016261215      0.26506038212947
4  C      -5.05736371810235      1.27973400005557      0.02177408178337
5  C      -3.92851881810048      0.49569247621207      -0.21818579848901
6  C      -2.66499057860624      1.06542624458181      -0.21515319442697
7  C      -2.49865714314749      2.43895942132005      0.03024265292977
8  C      -3.64450406658202      3.21328747493802      0.26890155985722
9  H      -3.53356968690253      4.27389462622368      0.45855297012006
10 H      -5.78037982601686      3.25767254622025      0.45162250927317
11 H      -6.04162941549003      0.82988611675108      0.01756760390015
12 H      -4.03761775311292      -0.56408091680801      -0.40913117140095
13 H      -1.80409255247658      0.43904230533114      -0.40559087812564
14 C      -1.19718082224381      3.10009258512911      0.04992951678630
15 C      0.00380858115356      2.52383134414027      -0.13127855225312
16 H      -1.23719120544137      4.16716335913681      0.24079401761953
17 C      1.27819249866642      3.22614316988159      -0.11314507495803
18 H      0.08844534282027      1.45559415123598      -0.28784291110733
19 O      2.30968612122941      2.36218103396942      -0.03180768251733
20 C      1.45809415223604      4.57905350422975      -0.17051062044104
21 C      2.74679971218444      5.17830215831290      0.06065390993596
22 C      3.86959943580228      4.20053765129351      0.35755635324193
23 C      3.63485427715827      2.87465564054253      -0.34297472286020
24 H      3.91401511694221      4.05454223280892      1.44258505003007
```

25	H	4.81918835287145	4.63184038421929	0.04410029586401
26	H	0.60862770016984	5.23142055857091	-0.30839314940329
27	O	2.93584869437061	6.39487283267958	0.07713453387910
28	C	4.61802301694533	1.76825713511267	0.02793194267246
29	H	3.64657962192287	3.03273093364900	-1.42733056483902
30	C	6.00740152272157	2.02696860789064	-0.47683045094707
31	H	4.24148241460794	0.84135961449950	-0.41650170365660
32	H	4.62347934339281	1.63569227114004	1.11199244579224
33	C	7.09810513935154	2.06500546644190	0.28064407097495
34	H	6.10236491298953	2.17704628595233	-1.54940746366390
35	H	7.04893771811856	1.92062955585418	1.35408547076105
36	H	8.07733836908510	2.23705506587128	-0.14772542846132
37				

8.2.4 Optimalizace struktury, frekvencí SPE pro (R)-104b

.inp soubor

```

1  %Compound
2
3  # -----
4  # First job: Opt Freq of DHP-4-on-bisOH
5  # -----
6  New_Step
7  %maxcore 1500
8
9  ! B3LYP def2-TZVPP OPT Freq
10 ! CPCM(THF)
11 ! LargePrint
12
13 %output
14   print[p_mos] true
15 end
16
17 %scf
18 maxiter 500
19 end
20
21 %geom
22 maxiter 500
23 end
24
25 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-bisOH-struct.xyz
26
27   Step_End
28   # -----
29   # Second job: SPE of DHP-4-on-bisOH with optimized structure from first job
30   # -----
31   New_Step
32   %maxcore 1500
33
34   ! wB97M-V def2-QZVP
35   ! CPCM(THF)
36
37   %scf
38   maxiter 500
39   end
40
41   %geom
42   maxiter 500
43   end
44
45 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-bisOH_Compound_1.xyz
46
47   Step_End
48 EndRun

```

.xyz výstupní soubor

```
1 38
2 Coordinates from ORCA-job DHP-4-on-bisOH_Compound_1 E -921.260652387888
3 C -4.90797575512740 2.53060204793361 0.13480595159062
4 C -4.98512065241801 1.14318878545082 0.19536311305158
5 C -3.81450946451881 0.38452536489530 0.16685360014827
6 C -2.57827982599387 1.00512271920970 0.07948333741655
7 C -2.48209987604140 2.40571586274889 0.01984121798116
8 C -3.66926681085709 3.15373251951663 0.04772701330639
9 H -3.61208765016039 4.23430695083004 0.00080859669068
10 H -5.81066293809890 3.12725174612421 0.15525686624657
11 H -5.94774646452329 0.65335314617495 0.26313011064463
12 H -3.86971751206944 -0.69547217433046 0.21195088413478
13 H -1.68367891927729 0.39772677155092 0.05553256014029
14 C -1.21282630751795 3.12145985940616 -0.06750221031668
15 C 0.01956721282534 2.58432225515603 -0.06934561761632
16 H -1.30798620408445 4.20037366380236 -0.12695801589962
17 C 1.25935012432876 3.34083294666130 -0.16442768160750
18 H 0.15823640267188 1.51438599132187 0.02503437747393
19 O 2.32434475000201 2.57355025353116 0.13816839067422
20 C 1.37841504916522 4.65770474669721 -0.50874443488036
21 C 2.62464828106653 5.36276463644660 -0.36503109097030
22 C 3.77825710886471 4.53461957466505 0.17353462576469
23 C 3.64015681925938 3.07851816462066 -0.23454337213320
24 H 3.78079516035165 4.62690069907510 1.26538894923569
25 H 4.71524640347079 4.94951575168200 -0.19526022918854
26 H 0.50649824968449 5.21753336539188 -0.81291394527997
27 O 2.75597188636726 6.56429970028334 -0.60071951467125
28 C 4.64737863430977 2.12928649645143 0.39564381913753
29 H 3.69055297852627 3.00284386647288 -1.32442647326970
30 C 6.08536939033661 2.34016583292157 -0.08984814868467
31 H 4.33556672739614 1.10726923044933 0.16365797859601
32 H 4.61591268577778 2.24468063709167 1.48260498177058
33 C 7.07583427093297 1.39928868614236 0.59547793472085
34 H 6.40241849985178 3.36141315559000 0.13241061791710
35 O 6.18618578485877 2.20438084172437 -1.51001013152986
36 H 7.00180061114915 1.49558579188323 1.68190222836436
37 H 8.08670264419347 1.67148641586757 0.29235253315020
38 O 6.89701150025579 0.04057800289541 0.18520943302154
39 H 6.17851403877786 1.25843813536972 -1.70499967298027
40 H 6.16438316626383 -0.34491244170503 0.67577141785007
41
```

8.2.5 Optimalizace struktury, frekvencí a SPE pro 105

.inp soubor

```
1 %Compound
2
3 # -----
4 # First job: Opt Freq of DHP-4-on-OTs-right
5 # -----
6 New_Step
7
8 ! B3LYP def2-TZVPP OPT Freq
9 ! CPCM(THF)
10 ! NormalPrint
11
12 %scf
13 maxiter 500
14 end
15
16 %geom
17 maxiter 500
18 end
19
20 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-OTs-right-struct.xyz
21
```

```

21
22      Step_End
23      # -----
24      # Second job: SPE of DHP-4-on-OTs with optimized structure from first job
25      # -----
26      New_Step
27
28      ! WB97M-V SP def2-QZVP
29      ! CPCM(THF)
30
31      %scf
32      maxiter 500
33      end
34
35      %geom
36      maxiter 500
37      end
38
39      *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-OTs-right_Compound_1.xyz
40
41      Step_End
42      EndRun

```

.xyz výstupní soubor

```

1      54
2      Coordinates from ORCA-job .\DHP-4-on-OTs-right_Compound_1 E -1740.152841746008
3      C      -4.40735777979203      1.55458211478627      -0.17406517611669
4      C      -4.37880306385096      0.17825425356540      0.02458285621764
5      C      -3.15261245765335      -0.47856557260263      0.13239325953167
6      C      -1.96596355337247      0.23211001976500      0.04394484261777
7      C      -1.97663407700913      1.62336109172776      -0.15391619682937
8      C      -3.21850513445210      2.26802856069682      -0.26289526154410
9      H      -3.24378334400373      3.33963666746242      -0.41807251993415
10     H      -5.35370090370726      2.07249745703478      -0.26040520578502
11     H      -5.30238277013653      -0.38160245094984      0.09347062910453
12     H      -3.12528655165493      -1.54981683618232      0.28450234236159
13     H      -1.02680939329654      -0.29808299101516      0.12565027945075
14     C      -0.76483554853006      2.43123667449949      -0.25240830433894
15     C      0.50388947746911      2.00484433879727      -0.12521003728661
16     H      -0.94097040350017      3.48485752076871      -0.44109801951643
17     C      1.68396613233586      2.84791414551840      -0.24608779549275
18     H      0.72116077861470      0.96836083438833      0.10090513799964
19     O      2.78776644348227      2.20851934006732      0.18863502719452
20     C      1.72008408831209      4.12462826295110      -0.73073585657509
21     C      2.90098288452579      4.93928949460646      -0.61846364646833
22     C      4.08736578323240      4.27057020987630      0.05433820600623
23     C      4.07645610740469      2.77175070836659      -0.18973685345839
24     H      4.03305482629813      4.48381428300905      1.12770600786456
25     H      5.00581628866918      4.71638255074468      -0.32513235614852
26     H      0.82485837736308      4.57446598213706      -1.13344966096158
27     O      2.95270373336085      6.11405455422740      -0.98362826459108
28     C      5.11961996336886      1.97783289796964      0.58286298082971
29     H      4.18150643236731      2.58073142814285      -1.26170763147007
30     C      6.55316399173619      2.21868964172665      0.10190308593340
31     H      4.88347115872677      0.81631596658582      0.48179908520101
32     H      5.04961965135854      2.22733416881738      1.64456554199666
33     C      7.58914879634291      1.53591195245237      0.98108875883489
34     H      6.78940317336967      3.28363257816821      0.15634663576154
35     O      6.72790066316790      1.86907439078675      -1.27003751619533
36     H      7.50504969887172      1.86875785065336      2.01510799180202
37     H      8.59003874041433      1.73390203187165      0.60125970290484
38     O      7.34328681023735      0.09567905219147      0.92313196049025
39     H      6.55270200673964      0.92607593524056      -1.37212078458506
40     S      8.36104469965744      -0.86263881672302      1.69744230582472
41     O      8.25270180239622      -0.60259140593269      3.11074554960061
42     O      9.66056508748075      -0.75010312866215      1.08524241013404
43     C      7.63184748346427      -2.41660968638820      1.30354742799305
44     C      6.66071725381150      -2.95266402932189      2.14786545086684
45     C      8.04182027390810      -3.09669331724148      0.16113545627222
46     C      7.46667547775825      -4.32568323688195      -0.13571301812298
47     C      6.48978144039175      -4.88607113924140      0.69060732251310
48     C      6.09902129471368      -4.18016834449042      1.83473488495347
49     H      6.35695383464366      -2.42029093535808      3.03782596559410
50     H      5.34704134230195      -4.60019403970773      2.49087885474385
51     H      8.80260737213479      -2.67693141635531      -0.48134728638374
52     H      7.78645577491332      -4.85810473381862      -1.02217714188268
53     C      5.87050403005851      -6.21870311843034      0.37056442323905
54     H      6.26981685892614      -6.63226292383485      -0.55424017484912
55     H      4.78734081025878      -6.12776329871583      0.26627892251805
56     H      6.05562413637069      -6.93474653774942      1.17405540217973

```

8.2.6 Optimalizace struktury, frekvencí SPE pro 106

.inp soubor

```
1  %Compound
2
3  # -----
4  # First job: Opt Freq of DHP-4-on-OTs
5  # -----
6  New_Step
7
8  ! B3LYP D4 def2-TZVPP OPT Freq
9  ! CPCM(THF)
10 ! NormalPrint
11
12 %scf
13 maxiter 500
14 end
15
16 %geom
17 maxiter 500
18 end
19
20 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-OTs-struct.xyz
21
22 Step_End
23 # -----
24 # Second job: SPE of DHP-4-on-OTs with optimized structure from first job
25 # -----
26 New_Step
27
28 ! wB97M-V SP def2-QZVP
29 ! CPCM(THF)
30
31 %scf
32 maxiter 500
33 end
34
35 %geom
36 maxiter 500
37 end
38
39 *XYZFILE 0 1 DHP-4-on-OTs_Compound_1.xyz
40
41 Step_End
42 EndRun
43
```

.xyz výstupní soubor

```
1  54
2  Coordinates from ORCA-job DHP-4-on-OTs_Compound_1 E -1740.264675617241
3  C      -4.81181451968542      1.07742930964563      0.44785768800148
4  C      -4.42311826590404     -0.24496663522467      0.62943534180846
5  C      -3.06988173419327     -0.57950184367437      0.58474408418609
6  C      -2.11352600485073      0.39686583385131      0.36049094791696
7  C      -2.48964110327500      1.73679381614750      0.17610622164633
8  C      -3.85374343938685      2.05710628665271      0.22395294438909
9  H      -4.15769954403979      3.08683061710149      0.08312773058184
10 H      -5.85943623288093      1.34597502608645      0.48037153788790
11 H      -5.16598630453246     -1.01197307140146      0.80402865386357
12 H      -2.76305382713392     -1.60765942763877      0.72502655898013
13 H      -1.06996854218304      0.11574851248220      0.32818980297538
14 C      -1.53423293370780      2.81033189835237     -0.06156902169286
15 C      -0.19770039887284      2.69572599066718     -0.12927850933396
16 H      -1.97948683489327      3.79086804952300     -0.18897567922276
17 C      0.71618241355010      3.79561200103023     -0.38121293436319
18 H      0.28701552447641      1.73926841390733      0.01949183119622
19 O      1.99378674204908      3.42807767213252     -0.16545056817054
20 C      0.37419932742871      5.05441289608157     -0.78329938486320
21 C      1.33345928544282      6.12536971156230     -0.79584896521899
22 C      2.73358542286844      5.74207895786415     -0.35731209441854
23 C      3.02517255544056      4.29575779339727     -0.70583730969265
24 H      2.80623534887271      5.89340954386637      0.72496880842987
25 H      3.44975385892350      6.40437991872310     -0.83852222611564
26 H      -0.65496282434875      5.28757225233748     -1.01059681143886
27 O      1.04914222640732      7.28831932552395     -1.08238878922842
```

28	C	4.33839129717751	3.76043970426973	-0.16404686856194
29	H	2.98055167647215	4.17138048277778	-1.79130172466782
30	C	5.56866920419501	4.36549259610283	-0.81022517276598
31	H	4.36936524441902	2.67875205495869	-0.30983821603316
32	H	4.39393913594236	3.95249958734028	0.90869149832211
33	C	6.87199384510934	3.93999725003025	-0.13668252407008
34	H	5.51049201117546	5.45373206663048	-0.82375711103043
35	O	5.63984277085435	3.87849133663785	-2.19365609805362
36	H	7.71565727317444	4.28176641028796	-0.73950368192863
37	H	6.91264905741329	2.85209963846157	-0.07548888232558
38	O	6.95325392248348	4.43282412220194	1.19309359546690
39	H	7.14100875292953	5.37717716738783	1.16368472487205
40	S	5.68141114662691	4.92152228185017	-3.39684009083799
41	C	7.23193777904721	5.72708115581363	-3.20109895901107
42	C	7.28280143865005	6.99892540663147	-2.64561543447882
43	C	8.51896731524228	7.60353730263989	-2.45644230853968
44	C	9.70083725305075	6.95577141458347	-2.81397486207392
45	C	9.61862258821696	5.67569906244426	-3.37545441058551
46	C	8.39703922021856	5.05700148653758	-3.57071448428487
47	H	8.34437600793066	4.06863344151927	-4.00452590063506
48	H	6.37191252270770	7.51011208971147	-2.37103192170085
49	H	8.56243612588561	8.59580730270698	-2.02688384432577
50	H	10.52576737581317	5.16006671343502	-3.66370239094802
51	C	11.03734635958912	7.61000072677412	-2.61029400340966
52	H	10.93289278921078	8.59485057786930	-2.15818930833976
53	H	11.56198340647701	7.72276520560951	-3.56128431051747
54	H	11.67260845038976	7.00019731562089	-1.96468087445470
55	O	5.69727364206677	4.09149919727088	-4.56755813451234
56	O	4.62815219195907	5.88557405289784	-3.21785815867197
57				

8.2.7 Optimalizace struktury, frekvencí SPE pro TsCl

.inp soubor

```

1  %Compound
2
3  # -----
4  # First job: Opt Freq of TsCl
5  # -----
6  New_Step
7
8  ! B3LYP D4 def2-TZVPP OPT Freq
9  ! CPCM(THF)
10 ! NormalPrint
11
12 %scf
13 maxiter 500
14 end
15
16 %geom
17 maxiter 500
18 end
19
20 *XYZFILE 0 1 TsCl-struct.xyz
21
22 Step_End
23 # -----
24 # Second job: SPE of TsCl with optimized structure from first job
25 # -----
26 New_Step
27
28 ! wB97M-V def2-QZVP
29 ! CPCM(THF)
30
31 %scf
32 maxiter 500
33 end
34
35 %geom
36 maxiter 500
37 end
38
39 *XYZFILE 0 1 TsCl_Compound_1.xyz
40
41 Step_End
42 EndRun
43

```

.xyz výstupní soubor

```
1 18
2 Coordinates from ORCA-job .\TsCl_Compound_1 E -1279.695065698705
3 S 8.38130298416511 -0.90639795217331 1.68622447719828
4 O 8.23448833510871 -0.61184120989782 3.08198750368636
5 O 9.65364870843213 -0.77075347407886 1.03893541443935
6 C 7.65190950941609 -2.45206677528371 1.30046007340144
7 C 6.66587854198384 -2.96298958204594 2.14097605662474
8 C 8.06749293430549 -3.13111719327567 0.16115421597217
9 C 7.48451759041641 -4.35493575260259 -0.13053856114075
10 C 6.49575842780655 -4.89910612244549 0.69187953660473
11 C 6.09891483958620 -4.18547973721011 1.82881558474183
12 H 6.35653164703622 -2.41709338933644 3.01998389394943
13 H 5.33615801312708 -4.59572328253104 2.47776709540399
14 H 8.83215194560617 -2.71578082004058 -0.47845012970498
15 H 7.80477112709445 -4.89590032998666 -1.01096676612228
16 C 5.86619595003597 -6.22409452778756 0.37349597356625
17 H 6.26349788706742 -6.64307316525604 -0.54931674532575
18 H 4.78429938887672 -6.12161765093883 0.26885772077168
19 H 6.04360610500020 -6.93806055652080 1.18043091857014
20 Cl 7.10416606493520 0.43376152141148 0.69591373736337
21
```