

## TOTÁLNÍ SYNTÉZA PŘÍRODNÍCH LÁTEK: PŘÍPADOVÉ STUDIE PRO ZHODNOCENÍ NOVÝCH SYNTETICKÝCH METOD, OBJASNĚNÍ STRUKTURNÍCH ASPEKTŮ A VÝVOJ LÉČIV

LUKÁŠ RÝČEK\*

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 9, 128 40 Praha 2  
rycekl@natur.cuni.cz*

Došlo 9.8.21, přijato 7.12.21.

**Klíčová slova:** přírodní produkty a deriváty, totální syntéza, biologická aktivita

• <https://doi.org/10.54779/chl20220204>

### Obsah

1. Úvod – totální syntéza
2. Totální syntéza a vývoj nových syntetických metod – (–)-tetrodotoxin, hydromorfon a selaginpulviliny C a D
3. Totální syntéza a potvrzení strukturních aspektů přírodních látek – notoincisol A a selaginbenzofenony 1.A a B
4. Totální syntéza a vývoj biologicky aktivních látek
5. Závěry

### 1. Úvod

Totální syntéza je disciplína, která v organické chemii zaujímá speciální místo. Zajisté se dá považovat za pomyslné zrcadlo, reflektující pokrok v organické chemii. Bylo toho o ní napsáno již mnoho, lidmi daleko pověřenějšími<sup>1,2</sup>. Není však lehké se při této příležitosti nepohlédnout zpět a nepoukázat alespoň na pár milníků, které se nesmazatelně zapsaly do historie tohoto oboru. Za úplně první krůček by se dala považovat Wöhlerova syntéza močoviny, jež znamenala zlom nejen v organické chemii, ale v celé vědě, a potažmo změnila i náš pohled na život jako takový<sup>3</sup>. Velkým milníkem je Robinsonova syntéza tropinonu<sup>4</sup>, která na míle předběhla svou dobu. Ač ne první, je Robinsonova syntéza lekcí z efektivity, a atributy, jimiž disponuje (one step, one-pot, multicomponent anebo biomimetic), lze bez větších obtíží najít v titulcích odborných publikací dodnes. A to se psal rok 1917. Dalšími milníky jsou například Woodwardovy syntézy strychninu<sup>5</sup>, kontroverzní syntéza chininu<sup>6</sup> z roku 1944, jež v odborné komunitě vzbudila vášnivou diskusi o tom, zda byla, či nebyla provedena (odpověď definitivně poskytl Robert

Williams – Woodwardův student – až na začátku 21. století)<sup>7</sup> a v neposlední řadě první a doposud jediná dokončená syntéza vitamínu B (cit.<sup>8</sup>). Fascinujícím zůstává fakt, že všechny tyto syntézy byly provedeny předtím, než byly chemikům běžně k dispozici analytické a separační techniky, bez kterých si dnes práci v organické laboratoři jen těžko dokážeme představit – nukleární magnetická rezonance (NMR) a chromatografie. Právě nedostatek analytických metod byl proto v první polovině 20. století jednou z hlavních motivací syntézy přírodních látek, jež sloužila jako přesvědčivý prostředek pro potvrzení jejich struktury. V této souvislosti stojí za připomenutí například Gatesova syntéza morfinu, která byla završením 120 let trvajících snahy o rozluštění struktury tohoto alkaloidu<sup>9</sup>.

Druhá polovina dvacátého století znamenala posun jak v komplexitě cílených molekul, tak i ve významu totální syntézy. Revoluční objev nukleární magnetické rezonance umožnil relativně snadnou strukturní analýzu a totální syntéza už proto primárně nesloužila k účelům spjatým s řešením strukturních otázek. Její nová role však pravděpodobně znamenala ještě větší výzvu než role předchozí. Ruku v ruce s vývojem nových chemických metod, kladla si za cíl prozkoumat limity toho, čeho jsme schopni v laboratoři dosáhnout. Tohle vzrušující období je spjata především se jmény E. J. Coreyho, jenž do totální syntézy vnesl řád jménem retrosyntetická analýza<sup>10</sup> a K. C. Nicolaou, který svými syntézami molekul jako



*Dr. Lukáš Rýček, M.Sc. absolvoval bakalářské studium na Masarykově Univerzitě v Brně a posléze magisterské studium na Vrije Universiteit v holandském Amsterdamu. V roce 2015 získal doktorský titul na Technické Univerzitě ve Vídni a mezi lety 2015 až 2017 působil jako postdoktorandský pracovník na Brockově Univerzitě v Kanadě, pod vedením profesora Tomáše Hudlického. Po návratu do vlasti působil jeden rok jako vývojový chemik ve společnosti Zentiva, k.s. a poté jako postdoktorandský pracovník ve skupině profesora Martina Kotory na Katedře organické chemie, PřF, UK v Praze. Zde od roku 2020 vede výzkumnou skupinu organometalické a syntetické chemie. Hlavními oblastmi jeho zájmu jsou vývoj nových katalyzátorů a chemie přírodních látek.*

\* Autor je laureátem Ceny Alfreda Badera za organickou chemii pro rok 2020.

brevetoxin<sup>11</sup>, taxol<sup>12</sup> nebo vancomycin<sup>13</sup> syntetické kruhy přesvědčil o tom, že nic není nemožné, tedy alespoň co se totální syntézy týče.

Jaký účel má totální syntéza dnes, na začátku 21. století? Je stále disciplínou, která si zaslouží naši pozornost nebo jde o přežití, který v dnešní době nemá valnou hodnotu? Tento referát si klade za cíl přesvědčit čtenáře o tom, že první z možností je správná a totální syntéza stále zaujímá v organické chemii privilegované místo. Ač schopni připravit téměř jakoukoli molekulu, v mnoha případech vynaložené úsilí a prostředky převyšují mez snesitelnosti. Hnacím motorem pro nás proto není syntetizovat cokoli, za jakoukoli cenu, ale faktory jako kreativita a zejména efektivita se stávají klíčovými. Neexistuje snad efektivnější způsob demonstrace užitečnosti nové syntetické metody než její aplikace v totální syntéze přírodního produktu. Naopak, během totální syntézy jsou často chemici nuceni vyvíjet nové transformace, využitelné při syntéze určitého strukturálního motivu přírodní látky a totální syntéza tedy slouží jako nástroj či inspirace pro vývoj nových metodologií. Nutno podotknout, že i v době pokročilé NMR analýzy nejsou případy chybného rozluštění struktury izolovaných přírodních látek výjimkou<sup>14</sup>. I když se v drtivé většině jedná o pochybení v určování stereochemických aspektů molekuly, není to pravidlem. A zde je totální syntéza stále nepostradatelná. V neposlední řadě dnes hraje syntéza přírodních látek významnou roli v rámci přípravy léčiv. Důležitost tohoto aspektu je prokázána skutečností, že necelých 10 % veškerých FDA schválených léků tvoří přírodní produkty, ale pokud bychom uvažovali látky z přírodních produktů odvozené, dostaneme se až k jedné třetině<sup>15</sup>. Zejména v případě látek odvozených od přírodních zůstává syntéza často jediným prostředkem, jak tyto látky získat.

Následující referát pojednává o výše zmíněných aspektech v kontextu naší práce. V úvodní části je nastíněna strategie při syntéze přírodních látek (–)-tetrodotoxinu (TTX, **1**), morfinanů hydromorfonu (**2**) a *ent*-hydromorfonu (*ent*-**2**) a přírodních selaginpulvilinů C (**3**) a D (**4**), kde je využito moderních chemických metodologií k dosažení efektivních syntéz těchto molekul. V druhé části referátu je diskutována syntéza látek notoincisolu A (**5**) a potvrzení absolutní konfigurace přírodního produktu a dále syntézy selagibenzofenonu A (**7**) a B (**8**), jež odhalily, že struktura jedné z nich byla v literatuře popsána chybně. Poslední část referátu pojednává o syntéze derivátů přírodních látek magnololu (**8**) a honokiolu (**9**) a profilaci jejich biologické aktivity (Schéma 1).

## 2. Totální syntéza a vývoj nových syntetických metod – (–)-tetrodotoxin, hydromorfon a selaginpulvilin C a D

Enzymatická *cis*-dihydroxylace aromatických látek je užitečná transformace, při které dochází k tvorbě opticky aktivních produktů z achirálních aromatických prekurzorů, za využití geneticky modifikovaných bakterií. Výhodami této reakce je vysoká enantioselektivita, relativně vysoká tolerance funkčních skupin a tvorba produktů s množstvím dále modifikovatelných funkčních skupin, jež činí tyto látky atraktivními výchozími substráty, které byly využity pro totální syntézu mnoha přírodních produktů a jejich potenciál se stále nezdá být vyčerpán<sup>16</sup>. Námi cílené látky byly (–)-TTX (**1**) a hydromorfon (**2**). V případě hydromorfonu bylo naším cílem prokázat, že využití enzymatické dihydroxylace a vhodně zvoleného sledu stereospecific-

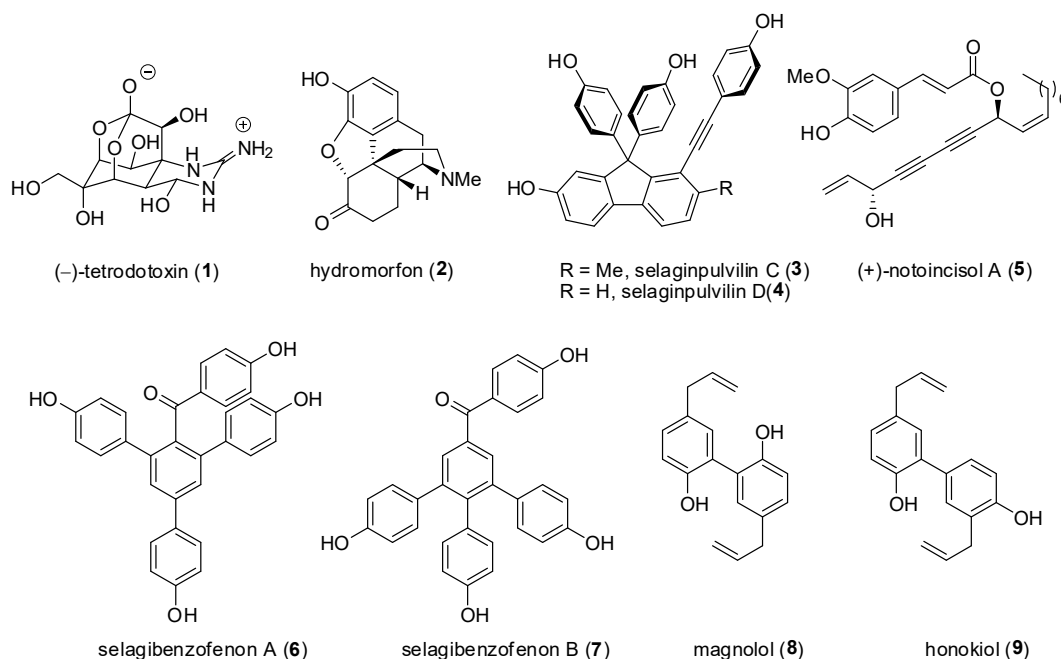


Schéma 1. Přírodní produkty diskutované v tomto referátu

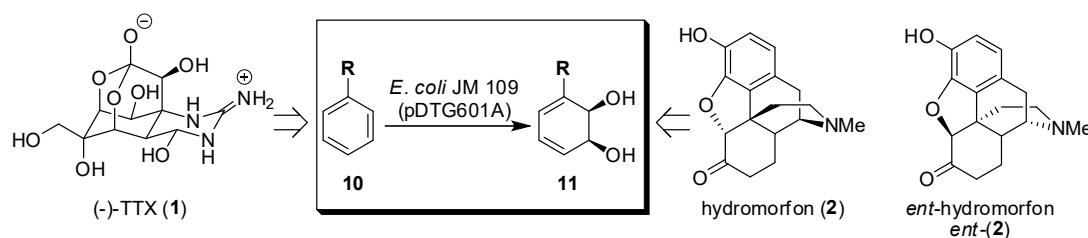


Schéma 2. Enzymatická dihydroxylace aromatických látek jako klíčový krok v syntéze tetrodotoxinu, hydromorfonu a *ent*-hydromorfonu

kých operací je strategie využitelná při syntéze obou enantiomerů tohoto analgetika (Schéma 2).

Tetrodotoxin (TTX, 1) je fascinující mořský toxin s bohatou historií, produkovaný symbiotickými bakteriemi v útrokách některých ryb z čeledi čtverzubcovitých<sup>17</sup>. Pokrm zvaný fugu, připravovaný z těchto ryb, je v Japonsku vyhledávanou delikátní, při jejíž konzumaci je gastronomický zážitek umocněn zážitkem adrenalinovým. Špatná příprava ryby může vést až ke smrti konzumenta, který je tedy zcela odevzdán kuchařskému umu šéfkuchaře. Potenciální otrava je způsobena právě TTX, jež blokuje sodíkové kanály nervových buněk, čímž zabraňuje šíření nervového vzruchu. Následně dochází k fatálnímu selhání některých důležitých životních funkcí, zejména správnému fungování svalů či dýchání a smrti intoxikované osoby v důsledku zadušení.

Specifickým znakem struktury TTX je přítomnost oxadantylové a guanidinové jednotky, které ovšem ze syntetického hlediska nepředstavují takový problém, jakým je konstrukce centrálního šestičlenného uhlíkatého kruhu, obsahujícího stereogenní centrum na každém z atomů uhlíku s relativní stereochemií všech objemných substituentů *cis* (Schéma 3).

Chemie TTX představovala vždy mnoho výzev a první z nich byla rozluštění jeho komplikované struktury. Tohoto úkolu se zmocnilo hned několik chemiků, mezi nimi i samotný R. B. Woodward, a jejich úsilí vyústilo v úspěšné rozluštění struktury v roce 1964. Další výzvou byla totální syntéza. Prvnímu, komu se tento nelehký úkol podařilo zdolat byl Y. Kishi v roce 1972 (cit.<sup>18</sup>). Klíčovými kroky byla Dielsova-Alderova cykloadice a Beckmannův přesmyk, pomocí nichž došlo k sestavení centrálního kruhu a instalaci aminů do polohy C8a v rané fázi syntézy. Následná série regio- a stereospecifických operací, zahrnujících např. epoxidace či stereo/regioselektivní substituční reakce) vedla k tvorbě racemického ( $\pm$ )-TTX v 32 krocích, čímž Kishi nasadil laťku poměrně vysoko. Následující tři dekády byly svědky řady nedokončených syntetických pokusů a teprve v roce 2003 popsal Isobe první syntézu opticky aktivního (-)-TTX, vycházející z cukernatého chironu, která však čítala celých 72 kroků<sup>19</sup>. Klíčovým krokem k sestavení vysoce substituovaného cyklohexanového kruhu byla intramolekulární Mukaiyama aldolová reakce. Ve stejném roce popsal o poznání kratší syntézu opticky čistého toxinu, čítající 33 kroků, také DuBois<sup>20</sup>.

Dvě strategicky důležité operace, tedy sestavení centrálního kruhu a zavedení aminového dusíku, byly provedeny pomocí rhodium katalyzované inserce karbenu či nitrenu. O rok později, v roce 2004 byla popsána další, syntéza (-)-TTX pocházející opět z Isobeho laboratoře<sup>21</sup>. Opticky aktivní tetrodotoxin byl připraven v 39 krocích a zdlouhává příprava centrálního kruhu z první syntézy byla zkrácena s využitím Dielsovy-Alderovy reakce. V kontextu tohoto referátu zaujímají důležité místo syntézy popsané Satem v letech 2005 (33 kroků, ( $\pm$ )-TTX)<sup>22</sup> a 2008 (34 kroků, (-)-TTX)<sup>23</sup>. První z nich vycházela z *myo*-inositolu, jež představoval centrální kruh produktu, jehož postupnou homologizací C<sub>1</sub> stavebními jednotkami byl sestaven uhlíkatý skelet alkaloidu. Druhá vycházela z D-glukosy, která byla v několika krocích převedena na vysoce substituovaný centrální cyklohexanový kruh, využívající Henryho reakce, jakožto klíčové přeměny. V roce 2017 popsal Fukuyama syntézu TTX (31 kroků, (-)-TTX), která vycházela z benzochinonu, jež představoval centrální kruh, který byl postupně dekorován, pomocí rozličných stereospecifických operací, jako například dihydroxylace, Ichikawův přesmyk nebo [3+2]-dipolární cykloadice<sup>24</sup>. V neposlední řadě je nutno zmínit poslední Fukuyamovu a Yokoshimovu syntézu z roku 2020, kdy byl opticky čistý (-)-TTX připraven v 22 krocích, začínaje ovšem z pokročilého výchozího materiálu<sup>25</sup>. Strategie spočívala na stereospecifickou Dielsovu-Alderovu reakci pro vytvoření centrálního kruhu a Curitiův přesmyk pro zavedení aminu do polohy C8a. Pro úplnost je nezbytné uvést Ciufoliniho formální syntézu ( $\pm$ )-TTX (30 kroků)<sup>26</sup> a také Alonsovu formální syntézu ( $\pm$ )-TTX, čítající celkových 26 kroků<sup>27</sup>. Detailnější popis výše zmíněných syntéz je nad rámec tohoto referátu a v případě zájmu je čtenář odkázán na review, jež se detailně zabývá historií, rozluštěním struktury, biologií a chemií této fascinující přírodní látky a jejich derivátů<sup>17</sup>.

Naší strategií bylo využití *cis* dihydroxylace při syntéze pokročilých intermediátů předchozích syntéz, a to konkrétně Fukuyamova intermediátu 12 a Satova intermediátu 13. Hlavní motivací bylo zkrácení syntézy těchto intermediátů, a tak i zkrácení celkové syntézy TTX (Schéma 3)<sup>28</sup>.

Syntéza obou látek spočívala v přípravě společného intermediátu, enonu 17, jež byl připraven za využití enzymatické dihydroxylace a posléze převeden na cílené produkty (Schéma 4). Syntéza započala dihydroxylací benzyl-

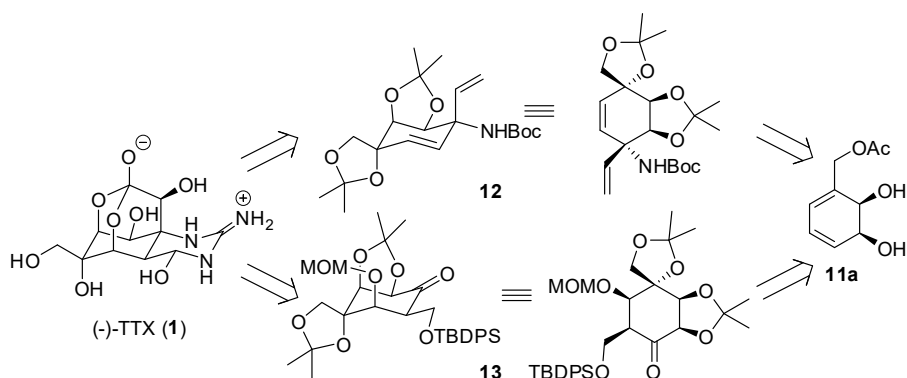
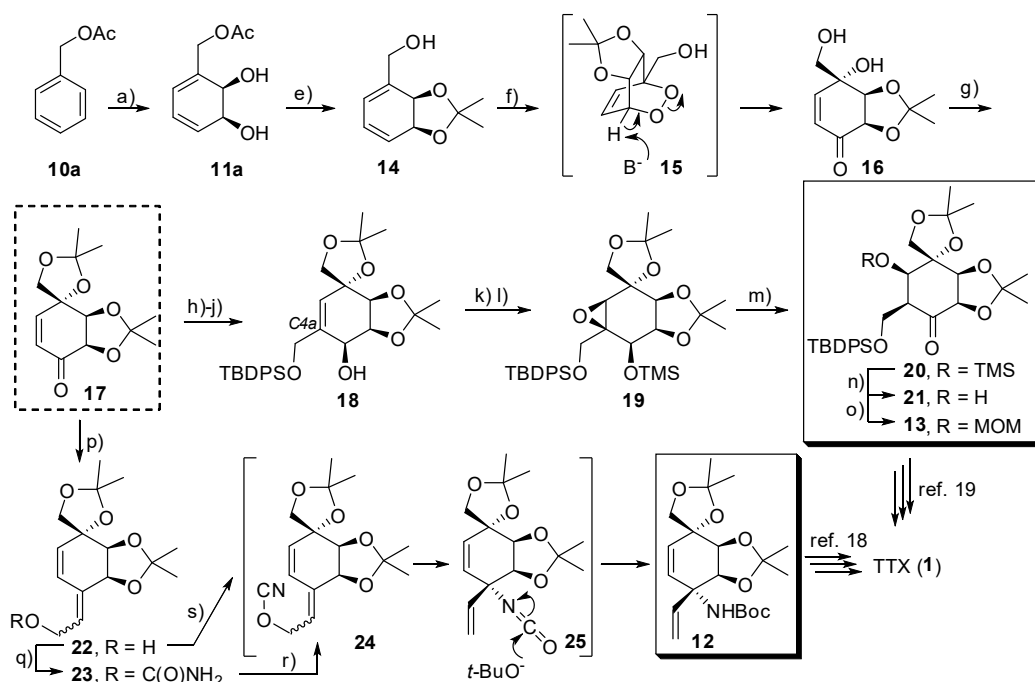


Schéma 3. Strategie při formální syntéze tetrodotoxinu (5)

acetátu (10a). Vzniklý diol 11a byl poté v jedné operaci ochráněn jako acetal a zároveň byla hydrolyzována acetátová skupina za vzniku alkoholu 14. Elegantní sekvencí [4+2] cykloadice singletového kyslíku s dienem 14, za vzniku endoperoxidu 15 a následným *in situ* báží iniciovaným Korbiumovým-DeLaMareovým přesmykem byl alko-

hol 14 převeden na diol 16. Ochráněním diolu jako acetalu byl získán klíčový enon 17.

V rámci syntézy Satova intermediátu 13 byl keton 17 nejprve převeden na alkohol 18. Hydroxymethylová skupina na uhlíku C4a (TTX číslování) byla zavedena pomocí sekvence bromace/Stilleho reakce. Redukce keto skupiny poté vedla ke vzniku alkoholu 18, jenž byl dále převeden



a) *E. coli* JM 109 (pDTG<sub>601A</sub>), 10–15 g.L<sup>-1</sup>; b) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, 2,2-DMP, 25 °C; poté K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 25 °C; f) O<sub>2</sub>, TPP, hv, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Et<sub>3</sub>N, 25 °C, 68 % (2 kroky z 52); g) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, 2,2-DMP, 25 °C, 80 %; h) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; Et<sub>3</sub>N, 0 °C, 68 %; i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>OTBDPS, 1,4-dioxan, 90 °C, 64 %; j) DIBAL, toluen, -78 až 0 °C, 94 %; k) *m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>, reflux; l) TMSCl, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60 % (2 kroky); m) TiCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 52 % (21:20 = 4:1); n) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 93 %; o) CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 79 %; p) BuLi, Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH Br, THF, -30 °C až 25 °C, 64 % (*E/Z*=8:1); q) Cl<sub>3</sub>CC(O)NCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C; Et<sub>3</sub>N, MeOH, 25 °C, 96 %; r) TFAA, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C až 25 °C; LiOt-Bu, -78 to 0 °C, 56 %; s) BrCN, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C až 25 °C, 39 %

Schéma 4. Příprava pokročilých intermediátů pro formální syntézu tetrodotoxinu (5)

na epoxid **19**. Působení Lewisovy kyseliny na tento epoxid vedlo k migraci hydridu (a TMS skupiny), otevření epoxidu a vzniku ketonu **20**. Přítomnost TMS skupiny byla nutná ke zvýšení sterického efektu a TMS ochráněný alkohol v molekule **19** poté zaujal ryze ekvatoriální uspořádání nutné pro efektivní orbitalový překryv a úspěšnou migraci hydridu. V případě volné hydroxylové skupiny migrace hydridu neproběhla. Následná manipulace chránících skupin vedla ke vzniku Satova intermediátu **13**. Za účelem syntézy Fukuyamova aminu **12** byl keton podroben Wittigově olefinaci za vzniku směsi *E/Z* isomerů alkoholu **22**, jenž byl převeden na karbamát **23**. Dehydratace karbamátu vedla ke vzniku dvou stereoisomerů kyanátu **24**, které oba spontánně podléhaly diastereoselektivní Ichikawově 1,3-transpozici na isokyanát **25**. *In situ* nukleofilní atak *t*-butoxylátém vedl ke vzniku Fukuyamova intermediátu **12**.

Alternativně, dvoustupňový protokol pro přípravu allylového aminu **12** může být nahrazen jednostupňovým. Alkohol **22** podléhá reakci s *in situ* připraveným kyanaminopyridinem **26** (Schéma 5) za tvorby kyanátu **28**, jenž podléhá 1,3-transpozici a posléze je napaden nukleofilem. Tato reakce se ukázala jako obecná pro řadu allylických alkoholů (Schéma 5)<sup>29</sup>. Bylo syntetizováno 9 produktů ve výtěžcích v rozmezí mezi 35–74 %.

V porovnání s originálními syntézami těchto pokročilých intermediátů se naše strategie založená na enzymatické dihydroxylaci jevila jako výhodná. Příprava Satova intermediátu **13** byla zkrácena z původních 21 na 11 kroků, vycházejí z iodobenzenu a Fukuyamův intermediát **12** byl získán v celkových 6 krocích oproti původním 13. Celková délka syntézy (–)TTX by tedy činila 21 kroků cestou Fukuyamova intermediátu a 25 kroků cestou Satova intermediátu a došlo tedy k významnějšímu zkrácení syntézy této přírodní látky a kombinace naší a Fukuyamovy strategie reprezentuje doposud nejkratší syntézu této přírodní látky.

Morfin patří k nejstarším známým lékům, a přesto do dnešního dne zůstává v zájmu vědců z mnoha oborů, syntetickou chemii nevyjímaje. Jak již bylo zmíněno v úvodu, první syntéza morfinu popsána Gatesem v roce 1952 zůstává jedním z milníků organické chemie<sup>9</sup>. Od této klíčové syntézy bylo vyvinuto přes tři desítky syntéz k různým přírodním či nepřírodním morfinanům, mezi nimiž vynívá například Riceho syntéza dihydrokodeinonu, které bylo dosaženo ve 14 krocích<sup>30</sup>. Rozebírat detailně všechny syntézy je nad rámec tohoto článku, nicméně by bylo záhodno

zmínit alespoň některé důležité syntézy, relevantní k naší práci, jež byla založena na enzymatické dihydroxylaci. Využitím této reakce byly v minulosti získány morfinany *ent*-kodein (15 kroků)<sup>31,32</sup>, kodein (18 kroků)<sup>33</sup>, hydrokodon (21 kroků)<sup>34</sup> a v neposlední řadě byla vyvinuta první generace syntézy syntézy *ent*-hydromorfonu, provedená v 12 krocích<sup>35</sup>, jež pro nás byla odrazecím bodem k vývoji druhé generace syntézy *ent*-hydromorfonu (*ent*-**2**, Schéma 6), kde klíčovým krokem přípravy tetracyklického skeletu *ent*-**39** je oxidativní dearomatizace/[4+2] cykloadice fenolu *ent*-**37**, objasnění stereochemického průběhu klíčového kroku a rozšíření syntézy na enantiomer s přírodní konfigurací<sup>36</sup>.

Syntéza vycházela z diolu **11b**, jenž byl známou sekvencí reakčních kroků převeden na amin **31** (cit.<sup>35</sup>), který byl posledním společným intermediátem divergentní syntézy obou stereoisomerů (Schéma 6). V případě syntézy nepřirodního *ent*-hydromorfonu (*ent*-**2**) byla C3 hydroxylová skupina ochráněna a allylická hydroxylová skupina v poloze C2 podrobena Mitsunobuově reakci za využití fenolu **34a** s inverzí stereochemie, za tvorby etheru *ent*-**35**. Ten byl dále ve dvou krocích převeden na klíčový fenol *ent*-**37**.

Alternativně, hydroxylová skupina v poloze C2 v látce **31** může být podrobena Mitsunobuově reakci s *p*-nitrobenzovou kyselinou a C3 hydroxyl převeden na tosylát **32**. Hydrolýza esteru poté vede ke vzniku epoxidu **33**, jenž je regioselektivně otevřen fenolátem **34b** za vzniku etheru **35**, jenž je enantiomerem etheru *ent*-**35**. Enzymatickou dihydroxylací a vhodně zvoleným sledem stereospecifických operací je tedy možné získat klíčové mezi produkty syntézy obou enantiomerů hydromorfonu.

Pro další účely byl využit ether *ent*-**37**, který byl podroben oxidativní dearomatizaci za vzniku ketalu *ent*-**38**, který podléhal intramolekulární *exo* [4+2]-cykloadici poskytující tetracyklický intermediát *ent*-**39**, jenž byl převeden na známý intermediát syntézy *ent*-**(4)**, čímž byla dokončena formální syntéza této látky.

V rámci naší účasti v programu, zahrnujícím enzymatickou *cis* hydroxylaci, se nám podařilo využít tuto efektivní transformaci v syntéze obou enantiomerů hydromorfonu a také v dosud nejkratší syntéze mořského toxinu (–)-tetrodotoxinu, čítající pouhých 21 kroků.

Selaginpulviliny C (**3**) a D (**4**) jsou přírodní látky s neobvyklým fluorenovým skeletem z rostliny *Selaginella pulvinata*<sup>37</sup>.

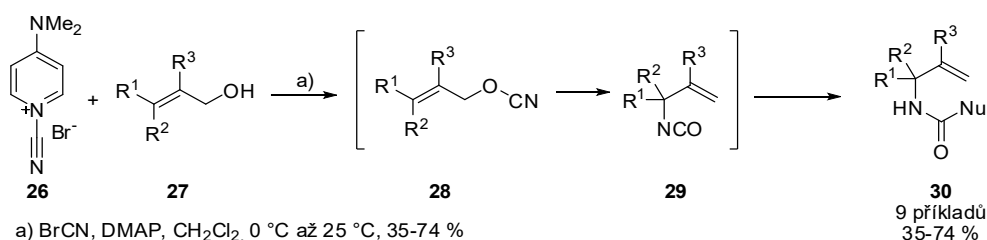
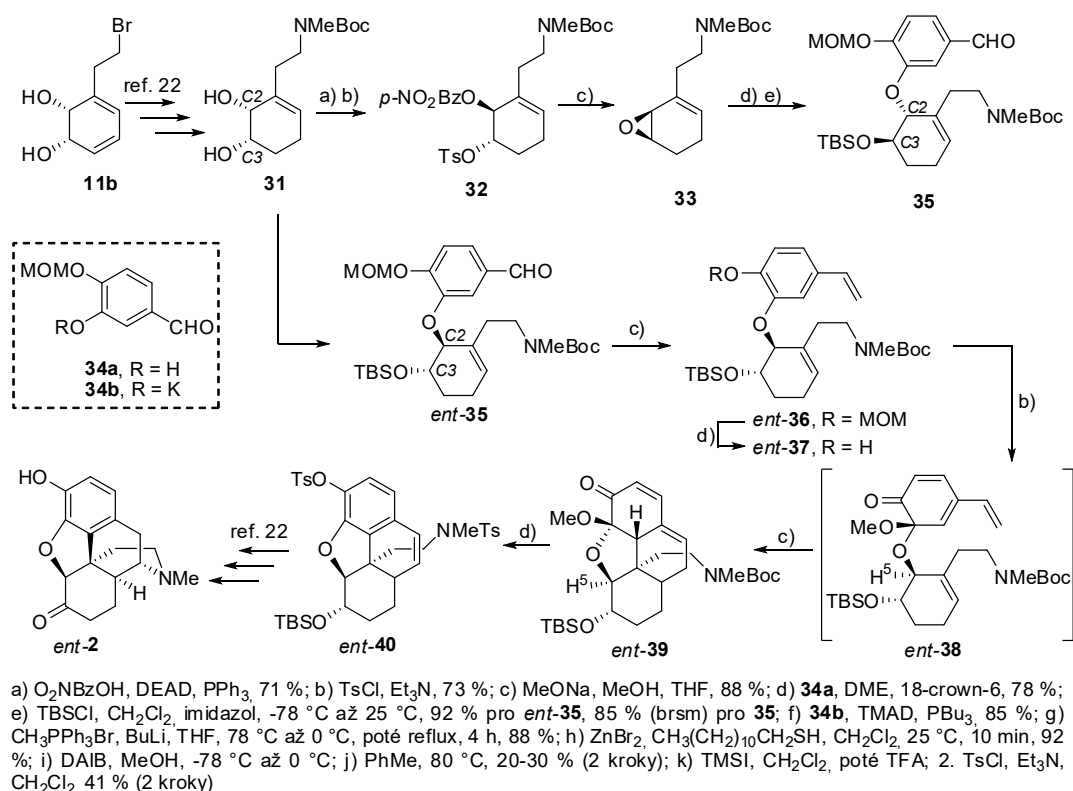


Schéma 5. Přímá příprava allylových kyanátů a jejich *in situ* přesmyk na isokyanáty

Schéma 6. Formální syntéza hydromorfonu a *ent*-hydromorfonu

Nejkratší doposud popsanou syntézou zástupce této skupiny je syntéza selaginpulvilinu D, jenž byl připraven v pouhých 4 krocích, s využitím Suzukiho reakce, sledu  $S_EAr$  reakcí a Sonogashirova couplingu k sestavení uhlíkatého skeletu<sup>38</sup>. Tato metoda je nicméně prakticky aplikovatelná pouze na selaginpulvilin D. Další popsané syntézy jsou založeny na hexadehydro Dielsově-Alderově reakci tetraynu, pomocí níž byly připraveny selaginpulviliny C (**3**) a D (**4**), v obou případech v 12 krocích (nejdelší lineární sekvence)<sup>39</sup>. Podobná strategie pro syntézu látek (**3**) a (**4**) je založena na dehydro Dielsově-Alderově reakci enyn-alkynu. S využitím této strategie je možné připravit selaginpulvilin C (**3**)<sup>40</sup> a selaginpulvilin D (**4**)<sup>41</sup> v 9 krocích.

V rámci programu zahrnujícího vývoj nových katalytických [2+2+2]-cyklotrimerizačních reakcí bylo této reakce využito ke konstrukci fluorenového motivu selaginpulvilinů, jakožto alternativní strategie syntézy těchto látek (Schéma 7)<sup>42</sup>. Klíčový substrát **43** byl získán z diynu **42** a aldehydu **41**. Triyn **43** byl poté podroben [2+2+2]-cyklotrimerizaci s využitím externího alkynu. Využití propargylalkoholu se ukázalo jako výhodné v syntéze látky **3**. Přítomnost polární hydroxylové skupiny se ukázala rozhodujícím faktorem pro regiosektivitu transformace, která přednostně poskytovala požadovaný *ortho* regioisomer. Oxidace fluorenolu **44a** na fluorenon a redukce benzylic-

kého alkoholu vedla ke vzniku intermediátu **45a**, známého v syntéze látky **3**, a bylo tedy dosaženo formální syntézy<sup>43</sup>. V rámci syntézy látky **4** bylo k trimerizaci využito ethylen-trimethylsilanu. Využití látky neobsahující polární skupinu vedlo k mírnému poklesu regiosektivity a reakce poskytla směs dvou regioisomerů *ortho* a *meta*. Tento fakt se ovšem nejevil jako problematický, jelikož po oxidaci fluorenolu **44b** na fluorenon byla TMS skupina odstraněna, a oba regioisomery poskytly požadovaný intermediát **45b**, dříve popsaný v syntéze selaginpulvilinu D (cit.<sup>44</sup>).

Celková délka obou syntéz činila 12 kroků ve své nejdelší lineární sekvenci. V porovnání s publikovanými syntézami nabízí naše strategie možnost modulární syntézy obou látek bez nutnosti *de novo* syntézy intermediátů pro klíčové kroky syntéz. Ze společného substrátu je možné pomocí [2+2+2]-cyklotrimerizace získat meziprodukty využitelné v syntéze obou selaginpulvilinů C a D.

### 3. Totální syntéza a potvrzení strukturálních aspektů přírodních látek – notoincisol A a selagibenzofenon A a B

Notoincisol A (**5**), izolovaný z rostliny *Notopterygium incisum*, je přírodní agonista  $PPAR\gamma$  receptorů<sup>45</sup>. Před naší prací nebyla žádná totální syntéza popsána. Naši motivací

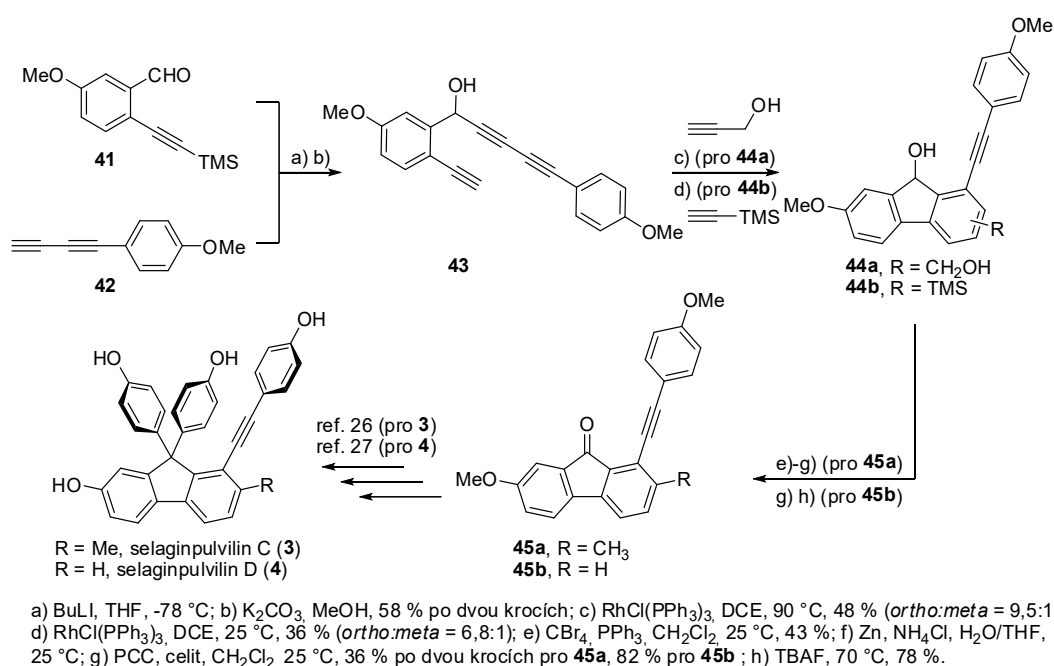


Schéma 7. [2+2]-Cyklotrimerizace ve formální syntéze selaginpulvilinu C a D

byla syntéza všech stereoisomerů látky (**5**), a na základě porovnání analytických dat syntetických a přírodní látky potvrzení absolutní konfigurace přírodní látky (**5**). Dalším cílem bylo vyhodnocení biologické aktivity všech isomerů na PPAR $\gamma$  a GABA<sub>A</sub> receptorech<sup>46</sup>.

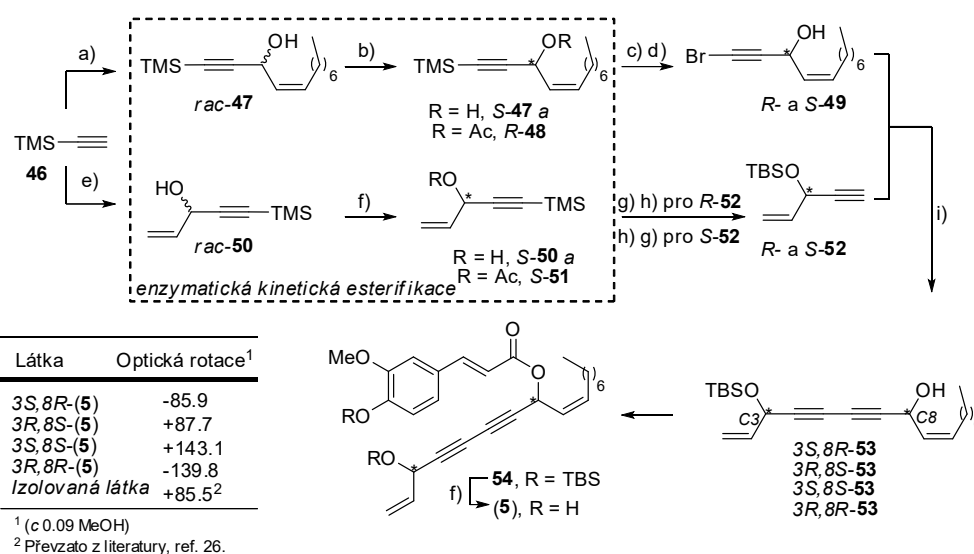
Syntetická strategie spočívala v přípravě racemických alkoholů *rac*-**47** a *rac*-**50**, jež byly podrobeny enzymatické kinetické esterifikaci za pomoci lipasy PS (Schéma 8). Tímto krokem byly získány obě opticky aktivní komponenty obou alkoholů, tedy alkoholy *S*-**47** a *S*-**50** a acetáty *R*-**48** a *R*-**51**, jež byly dále převedeny na opticky aktivní bromalkyny *S*- a *R*-**49** a alkyne *S*- a *R*-**52**. Cadiotova-Chodkiewiczova reakce každého enantiomeru alkyne **49** s každým z enantiomerů alkyne **52** poskytla požadované stereoisomery skeletu **53**. Esterifikací hydroxylové skupiny v pozici C8 TBS-ochráněnou ferulovou kyselinou a následným odštěpením TBS skupin byly získány všechny stereoisomery látky **5**. Hodnota optické rotace přírodního produktu se shodovala s hodnotou zjištěnou pro syntetický produkt s absolutní konfigurací chirálních center *3R,8S* a tato konfigurace byla tedy přiřazena i přírodnímu notoincisolu A. Ukázalo se, že pouze tento isomer měl schopnost aktivovat PPAR $\gamma$  receptor.

Dokingové studie odhalily, že změna absolutní konfigurace na jakémkoli centru chiralitě vede ke ztrátě důležitých interakcí mezi ligandem a aminokyselinami vazebného místa proteinu. Oba diastereomery přírodní látky, tedy *3R,8R*-**5** a *3S,8S*-**5** vykazovaly slabé alosterické modulační schopnosti GABA<sub>A</sub> receptoru. Kromě toho bylo zjištěno, že jsou schopny receptor aktivovat i v nepřítomnosti endo-

genního ligandu GABA. Agonistický efekt na těchto receptorech je poměrně vzácný, nicméně obě aktivní látky vykazovaly jak modulační, tak agonistické vlastnosti v poměrně malé míře a jejich fyziologické využití je proto spíše nereálné.

Selagibenzofenony A (**6**) a B (**7**) jsou přírodní látky izolované z různých druhů vranečků, lišící se polohou substituentů centrálního aromatického jádra A. Zatímco 4-hydroxyfenylové skupiny se ve struktuře látky **6** nacházejí v polohách 2, 4 a 6 (cit.<sup>47</sup>), látka **7** obsahuje stejné skupiny v polohách 3, 4 a 5 (Schéma 9)<sup>48,49</sup>. Navzdory této odlišnosti vykazují publikovaná NMR spektra zarážející shodu, která může být čistě náhodná nebo způsobená nesprávným rozluštěním struktury jedné z látek. Obě látky byly proto připraveny a spektrální charakteristiky obou syntetických produktů byly porovnány jak mezi sebou, tak i s daty publikovanými pro přírodní materiál<sup>50</sup>. Klíčovou byla správné volba výchozích látek, jež by odrážela substituční vzor produktů. Isomer **6** byl proto připraven z komerčně dostupného 2,4,6-tribrombenzaldehydu (**55**) za pomoci Suzukiho reakce, adice lithiovaného aromátu na aldehyd **56**, následné oxidace za vzniku ketonu **57** a ochrání fenolových skupin. Podobná strategie byla zvolena pro syntézu isomeru **7**, jež vycházela z methylesteru kyseliny gallové (**58**).

Hydroxylové skupiny byly nejprve převedeny na trifláty a následný cross-coupling látky **59** s *p*-methoxyfenylboronovou kyselinou vedl ke vzniku trisarylovaného methylesteru benzoové kyseliny **60**, jež byl následně zredukován na aldehyd, a podobně jako v případě látky **6**



a) BuLi, dek-2-enon, THF, 0 °C to rt, 4 h; b) Amano lipáza PS, MTBE, vinyl acetát, rt, 4 h, 48 %, (ee > 99 %) pro *R*-**48**, 45 %, (ee > 99 %) pro *S*-**47**; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 2 h; d) AgNO<sub>3</sub>, NBS, aceton, 2 h, rt, 69 % pro *R*-**49** (2 kroky), 62 % pro *S*-**30** (2 kroky) e) BuLi, akrolein, THF, 0 °C to rt, 4 h, 89 %; f) Amano lipáza PS, MTBE, vinyl acetát, rt, 4 h, 48 %, (ee > 99 %) pro *R*-**51**, 33 %, (ee > 99 %) pro *S*-**51**; g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 2 h; h) TBSCl, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 75 % pro *R*-**52** (2 kroky), 73 % pro *S*-**52** (2 kroky); i) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtNH<sub>2</sub>, CuCl, H<sub>2</sub>O/MeOH, 0 °C až rt, 2 h, 64-66 %; b) TBS-ferulová kyselina, EDCl, DMAP c) HF-pyridin, THF, 0 - 25 °C, 75-83 %.

Schéma 8. Totální syntéza notoicisolu A a stereoisomerů

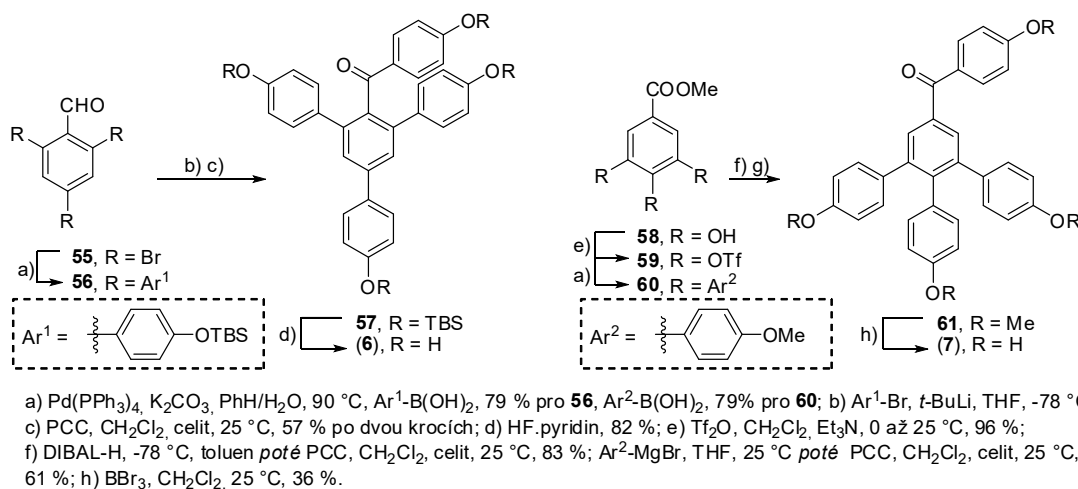


Schéma 9. Syntéza selagibenzofenonu A a selagibenzofenonu B pro potvrzení struktury přírodního produktu

podroben adici Grignardova činidla a oxidaci za vzniku ketonu **61**. Odchránění fenolových skupin vedlo ke vzniku isomeru **7**. Syntetické isomery vykazovaly výraznou odlišnost v posunech signálů vodíkových i uhlíkových spekter a náhodná podobnost spekter obou látek tedy může být bezpečně vyloučena. Porovnáním spekter syntetických a izolovaných látek bylo zjištěno, že struktura látky popsané v literatuře jako selagibenzofenon B byla rozluštěna chybně a ve skutečnosti se jedná o selagibenzofenon A.

#### 4. Totální syntéza a vývoj biologicky aktivních látek

Magnolol (**8**) a honokiol (**9**) jsou přírodní neolignany izolované z rostliny *Magnolia officinalis*<sup>51</sup> se širokou škálou biologické aktivity, mimo jiné působící jako neselektivní alosterické modulatory GABA<sub>A</sub> receptorů a agonisté nukleárních transkripčních faktorů PPAR $\gamma$  a RXR $\alpha$ . Tyto receptory patřily do okruhu našeho zájmu. Jakkoli se širo-



ká škála biologické aktivity může zdát výhodnou, opak je pravdou, pokud jde o vývoj léčiv. Promiskuita vůči biologickým cílům může mít za následek vedlejší účinky a vývoj látek se selektivním účinkem na cílených receptorech je proto žádoucí. Tato strategie pro nás byla klíčovou při vývoji nových derivátů látek **8** a **9**. V první fázi projektu bylo cíleno na přípravu zjednodušených derivátů těchto látek, které by obsahovaly nezměněné aromatické jádro A, společně oběma přírodními látkami, a zjednodušené aromatické jádro B, které by namísto původní allylové a fenolové skupiny neslo pouze jeden substituent s rozličnými chemickými vlastnostmi (Schéma 10)<sup>52</sup>. Za použití 4-brom-2-chlorfenolu (**63**) bylo ve dvou krocích syntetizováno 12 nových derivátů **64a-l**, přičemž nejzajímavější vlastnosti mezi nimi vykazovala na GABA<sub>A</sub>  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  receptoru látka **64a** (%*I*<sub>GABA</sub> = 440±60 při 3  $\mu$ M a 913±286 při 10  $\mu$ M. Pro srovnání: magnolol %*I*<sub>GABA</sub> = 338±93 při 3  $\mu$ M a 702±86 při 10  $\mu$ M, honokiol %*I*<sub>GABA</sub> = 162±31 při 3  $\mu$ M a 594±131 při 10  $\mu$ M). Navíc látka **64a** prokazovala výrazně nižší aktivitu na GABA<sub>A</sub>  $\alpha 1\beta 1\gamma 2$  podtypu a nevykazovala aktivitu na žádném jiném testovaném receptoru (RXR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ ), což ji oproti vzorovým sloučeninám činí selektivním GABA<sub>A</sub>  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  modulátorem. Naproti tomu bylo identifikováno několik látek, které na GABA<sub>A</sub> receptorech neprokázaly modulační schopnost, nicméně byla zjištěna velice slibná agonistická aktivita na receptorech RXR $\alpha$ . Tyto výsledky zatím nebyly publikovány, proto dále nebudou v tomto referátu diskutovány.

S vyvinutými selektivními agenty pro GABA<sub>A</sub> a RXR $\alpha$  receptory se naše pozornost obrátila směrem k vývoji selektivních agonistů PPAR $\gamma$  receptorů. Naše práce vycházela z krystalové struktury agregátu PPAR $\gamma$  receptoru a **8**, ze které je zřejmé, že se ve vazebném místě receptoru nachází dvě molekuly magnololu (**8**) v relativní blízkosti<sup>53</sup>. Naše strategie spočívala v přípravě dimeru magnololu, v němž by obě magnololové jednotky byly propojeny vhodným linkerem tak, aby byla zachována jejich původní orientace ve vazebném místě proteinu<sup>54</sup>. Pomocí dokovacích studií byla navržena látka **73**, v jejíž struktuře linker propojoval allylovou skupinu jedné magnololové jednotky s aromatickým jádrem druhé magnololové jednotky (Schéma 11).

Konvergentní syntéza dimeru **73** vycházela z 4-allyl-anisolu (**65**), jenž byl převeden na boronovou kyselinu **66** a bromid **67**, které byly podrobeny cross-couplingové reakci a po odchránění acetalu poskytly aldehyd **68**. Současně, 3-bromoanisol (**69**) byl ve třech krocích převeden na anisol **70**, který za využití dvou regioselektivních cross-couplingových reakcí a nukleofilní substituce alifatického chloridu trifenyfosfinem poskytl fosfoniovou sůl **71**. Wittigova olefinace a odchránění fenolových skupin vedlo ke vzniku požadovaného dimeru **73**.

Dimer **73** prokázal 12 $\times$  vyšší afinitu k PPAR $\gamma$  receptoru než vzorová sloučenina magnolol (**8**) (*K*<sub>i</sub> = 5,03 nM pro **73** oproti 64,42 nM pro **9**). Látka byla netečná k RXR $\alpha$  receptoru.

Strukturální komplexita a poměrně složitá syntéza dimeru **73** byly podnětem k syntéze jeho zjednodušené formy. Byly proto navrženy fragmenty dimeru **73**, sesquimagnololy **74** a **75**, ze kterých došlo k odebrání jednoho z krajních aromatických jader (jádra D v případě látky **74** a jádra A v případě látky **75**) a zkrácený dimer **76**, který postrádal obě terminální aromatická jádra A i D (Schéma 11). Syntéza fragmentů **74**, **75** a **76** probíhala analogicky k syntéze dimeru **73**, proto nebude v rámci tohoto referátu probírána a čtenář je odkázán na původní literaturu<sup>55</sup>.

Bylo zjištěno, že sesquimagnololy **74** a **75** vykazují aktivitu srovnatelnou s dimerem **73**. Obě molekuly byly popsány jako selektivní agonisté PPAR $\gamma$  receptorů, netečné k RXR $\alpha$  receptorům. Překvapivým zjištěním bylo, že zkrácený dimer **76** vykazoval antagonistické vlastnosti na místo očekávaných agonistických. Dokovacími studiemi bylo zjištěno, že látka vykazuje afinitu k vazebnému místu jiného známého antagonisty tohoto receptoru, betulinové kyseliny.

## 5. Závěry

V rámci našeho výzkumu jsme byli schopni využít moderních syntetických strategií (enzymatická a kovová katalýza) k přípravě komplexních přírodních látek (–)-tetrodotoxinu, morfinanů hydromorfonu a jeho enantiomeru

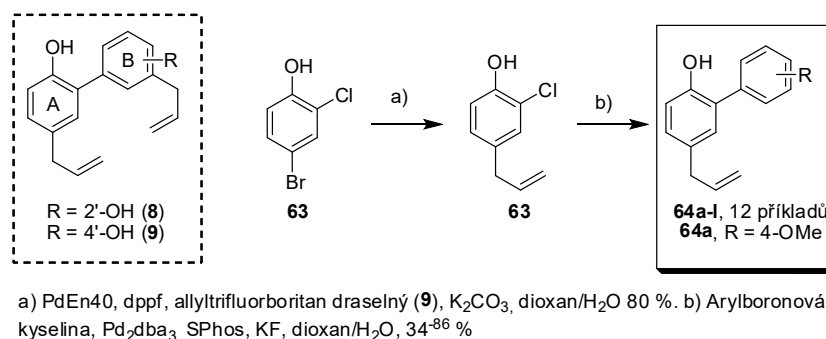
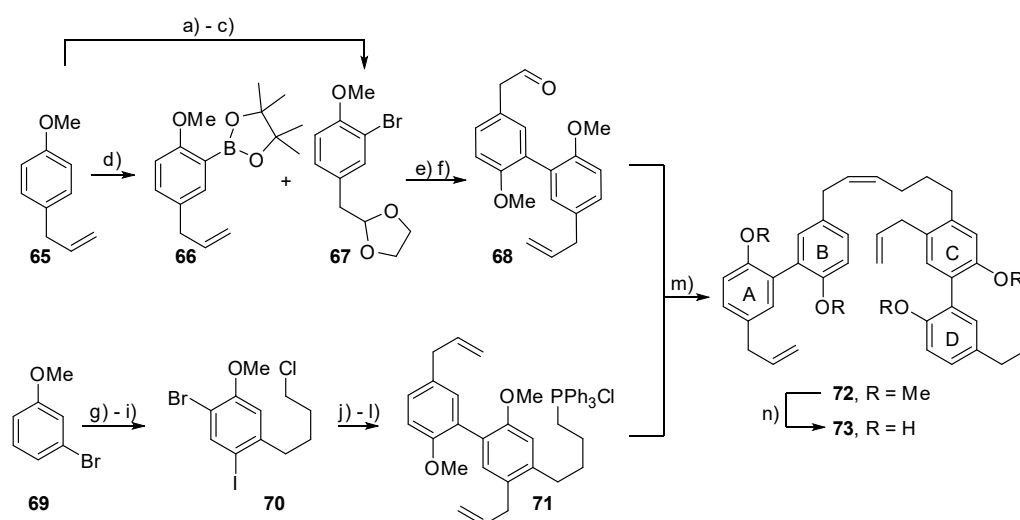


Schéma 10. Syntéza zjednodušených derivátů magnololu (**8**) a honokiolu (**9**)



a)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1), 0 °C - 25 °C, 61 %; b) ethylen glykol, PTSA/ $\text{H}_2\text{O}$ , toluen, reflux, 92 %; c) NBS, MeCN, 0 °C, 95 %; d) *s*-BuLi, TMEDA, THF, -70 °C - 25 °C, poté  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , 25 °C, 62 %; e)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos, KF, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (10/1), reflux, 67 %; f) HCl,  $\mu\text{W}$ , 120 °C, 80 %; g) *t*-BuLi, THF, -78 °C, poté 1-brom-4-chlorbutan, -78 °C - 25 °C, 94 %; h)  $\text{I}_2$ , HgO,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DCM, reflux, 85 %; i) NBS, silikagel, BHT, tma, MeCN, -10 °C, 64 %; j) allyltributylstannan,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DMF, reflux, 95 %; k) 66,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos, *t*-BuOK, THF, reflux, 65 %; l) NaI,  $\text{PPh}_3$ , EtOAc, reflux, 80 %; m) KHMDS,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C - 25 °C, poté aldehyd 68, -55 °C - 25 °C, 75 %; n)  $\text{BBr}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ , DCE, reflux, 60 %.

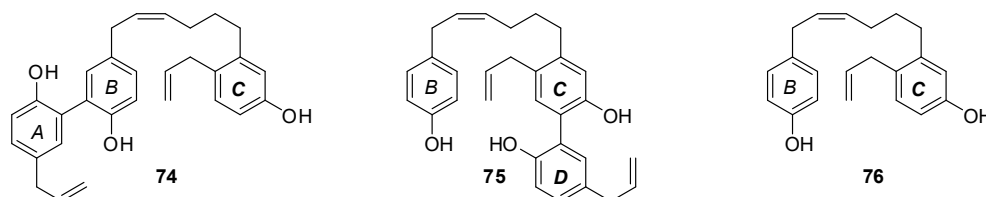


Schéma 11. Syntéza dimeru magnololu a struktura zjednodušených dimerů

a selaginpulvilinů C a D. Naše práce dále vyústila v nové poznatky, týkající se strukturních aspektů látek notoincisolu A, kde jsme potvrdili absolutní konfiguraci přírodního produktu, a dále jsme byli schopni osvětlit strukturní nejasnosti spjaté s látkami selagibenofenon A a B. V neposlední řadě jsme vyvinuli několik derivátů látek magnololu a honokiolu, které na testovaných receptorech svými vlastnostmi předčily vzorové sloučeniny.

#### LITERATURA

- Nicolaou K. C., Hale C. R. H.: *Nat. Sci. Rev.* 1, 233 (2016).
- Baran P.: *J. Am. Chem. Soc.* 140, 4751 (2018).
- Wöhler F.: *Ann. Phys.* 88, 253 (1828).
- Robinson R.: *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 111, 762 (1917).
- Woodward R. B., Cava M. P., Ollis W. D.: *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4749 (1954).
- Woodward R. B., Doering W. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 66, 849 (1944).
- Smith A. C., Williams R. M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 1736 (2008).
- Woodward R. B.: *Pure Appl. Chem.* 33, 145 (1973).
- Gates M., Tschudi G.: *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1262 (1952).
- Corey E. J., and Xue-Min Cheng: *The Logic of Chemical Synthesis*. John Wiley, New York 1989.
- Nicolaou K. C., Yang Z., Shi G., Gunzner J. L. Agrios K. A., Gärtner P.: *Nature* 392, 264 (1998)
- Nicolaou K. C., Yang Z., Liu J. J.: *Nature* 367, 630 (1994).
- Nicolaou K. V. Mitchell H. J. Nareshkumar F. J., Winssinger N., Hughes R., Bando T.: *Angew. Chem Int. Ed.* 38, 240 (1999).
- Nicolaou K. C., Snyder S. A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 1012 (2005).
- Patridge E., Gareiss P., Kinch M. S., Hoyer D.: *Drug Discov. Today.* 21, 204 (2016).
- Bedard K., Hudlicky T., v knize: *Strategies and tactics in Organic Synthesis* (Harmata M., ed.) v tisku, 2020.

17. Makarova M., Rycek L., Hajicek J., Baidilov D., Hudlicky T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 18338 (2019).
18. Kishi Y., Fukuyama T., Aratani M., Nakatsubo F., Goto T., Inoue S., Tanino H., Sugiura S., Kakoi H.: *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 9219 (1972).
19. Ohyabu N., Nishokawa T., Isobe M.: *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 4782 (2003).
20. Hinman A., DuBois J.: *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 11510 (2003).
21. Nishokawa T., Urabe D., Isobe M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 4782 (2004).
22. Sato K., Akai S., Shoji H., Sugita N., Oshawa T., Kogure T., Shoji H., Yoshimura J.: *J. Org. Chem.* **70**, 7496 (2005).
23. Sato K. a 10 spoluautorů: *J. Org. Chem.* **73**, 1234 (2008).
24. Maehara T., Motoyama K., Toma T., Yokoshima S., Fukuyama T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 1549 (2017).
25. Murakami K., Toma T., Fukuyama T., Yokoshima S.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 6253 (2020).
26. Xu S., Ciufolini M. A.: *Org. Lett.* **17**, 2424 (2015).
27. Cagide-Fagín F., Alonso R.: *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6741.
28. Baidilov D., Rycek L., Trant J. F., Froese J., Murphy B., Hudlicky T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**, 10994 (2018).
29. Baidilov D., Makarova M., Rycek L., Hudlicky T.: *Synthesis* **50**, 4606 (2018).
30. Rice K. C.: *J. Org. Chem.* **45**, 3135 (1980).
31. Omori A. T., Finn K. J., Leisch H., Carroll R. J., Hudlicky T.: *Synlett* **2007**, 2859.
32. Endoma-Arias M. A. A., Hudlicky J. R., Simionescu R., Hudlicky T.: *Adv. Synth. Catal.* **356**, 333 (2014).
33. Leisch H., Omori A. T., Finn K. J., Gilmet J., Bissett T., Ilceski D., Hudlicky T.: *Tetrahedron* **65**, 9862 (2009).
34. Varghese V., Hudlicky T.: *Synlett* **24**, 369 (2013).
35. Verghese V., Hudlicky T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 4355 (2014).
36. Rycek L., Hayward J. J., Latif M. A., Tanko J., Simionescu R., Hudlicky T.: *J. Org. Chem.* **81**, 10930 (2016).
37. Liu X., Luo H.-B., Huang Y.-Y., Bao J.-M., Tang G.-H., Chen Y.-Y., Wang J., Yin S.: *Org. Lett.* **16**, 282 (2014).
38. Sowden M. J., Sherburn M. S.: *Org. Lett.* **19**, 636 (2017).
39. Karmakar R., Lee D.: *Org. Lett.* **18**, 6105 (2018).
40. Chinta B. S., Baire B.: *Org. Biomol. Chem.* **16**, 262 (2018).
41. Chinta B. S., Baire B.: *Org. Biomol. Chem.* **15**, 5908 (2017).
42. Rycek L., Mateus M., Byetlerová N., Kotora M.: *Org. Lett.* **23**, 4511 (2021).
43. Shankar B., Baire B.: *Org. Biomol. Chem.* **16**, 262 (2018).
44. Shankar B., Baire B.: *Org. Biomol. Chem.* **15**, 5908 (2017).
45. Liu X. a 12 spoluautorů: *J. Nat. Prod.* **77**, 2513 (2014).
46. Rycek L. a 12 spoluautorů: *J. Nat. Prod.* **81**, 2419 (2018).
47. Liu X., Tang G.-H., Weng H.-Z., Zhang J.-Z., Xu Y.-K., Yin S.: *J. Asian Nat. Prod. Res.* **20**, 1123 (2018).
48. Liu R., Zou H., Zou Y.-X., Cheng F., Yu X., Xu P.S., Li X. M., Li D. Xu K.-P., Tan G.-S.: *Nat. Prod. Res.* **34**, 2709 (2020).
49. Wang C.-G., Yao W.-N., Zhang B., Hua J., Liang D., Wang H.-S.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **28**, 2431 (2018).
50. Lapinskaite R., Malatinec Š., Mateus M., Rycek L.: *Catalysts* **11**, 708 (2021).
51. Lin Y., Li Y., Zeng Y., Tian B., Qu X., Yuan Q., Song Y.: *Front. Pharmacol.* **12**, 632767 (2021).
52. Rycek L., Puthenkalam R., Schnürch M., Ernst M., Mihivilovic M. D.: *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 400 (2015).
53. Zhang H., Xu X., Chen L., Hu L., Jiang H., Shen X.: *PLoS One* **6**, e28253 (2011).
54. Dreier D. a 11 spoluautorů: *Sci. Rep.* **7**, 6022 (2017).
55. Dreier D., Resetar M., Temml V., Rycek L., Kratena N., Schnürch M., Schuster D., Dirsch V. M., Mihivilovic M. D.: *Org. Biomol. Chem.* **16**, 7019 (2018).

**L. Rýček** (*Department of Organic chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague*): **Total Synthesis of Natural Products: Case Studies in the Evaluation of New Synthetic Methods, Structural Elucidation and Drug Discovery**

This review summarizes our work in the field of synthesis of natural products and their derivatives. Application of modern synthetic method is discussed in the context of the syntheses of both enantiomers of hydromorphone, (–)-tetrodotoxin (a marine toxin), and selaginpulvilins C and D (natural fluorene derivatives). Further, synthesis of notoincisol A, selagibenzophenones A and B is described to clarify the structural aspects of the compounds. Last but not least, synthesis and pharmaceutical profilation of derivatives of magnolol and honokiol is discussed as well.

Fulltext of this article is available on the website of this Journal.

Keywords: natural products and derivatives, total synthesis, biological activity

● Rýček L.: *Chem. Listy* **116**, 204–214 (2022).  
 ● <https://doi.org/10.54779/chl20220204>