

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**Přírodovědecká fakulta**

Katedra Organické Chemie



Syntetické studie vedoucí k syntéze fragmentů B a C  
voratinů A a B

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Autor:

Jakub Mynařík

Studijní obor:

Chemie

Forma studia:

prezenční

Vedoucí práce:

doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.

Akademický rok:

2023/2024

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl všechny literární prameny a další zdroje informací, které byly použity při psaní této práce. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Olomouci dne .....

.....

Podpis

## **Poděkování**

V první řadě chci poděkovat mému vedoucímu doc. RNDr. Jiřímu Pospíšilovi Ph.D. za cenné rady, velikou trpělivost při mých otázkách, odborné vedení a ochotu mi se vším vždy pomoci, když bylo potřeba. Také bych chtěl poděkovat Mgr. Jozefovi Kristkovi za cenné rady a velkou trpělivost při realizaci mé experimentální části. V neposlední řadě chci poděkovat celé své rodině a kamarádům za jejich podporu při mém studiu:

Chtěl bych také poděkovat Interní Grantové Agentuře Univerzity Palackého (IGA\_PrF\_2024\_028) za pomoc při financování výzkumu spojeného s touto závěrečnou prací.

## Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Jakub Mynařík  
Název práce: Syntetické studie vedoucí k syntéze fragmentů B a C voratinů A a B  
Typ práce: Bakalářská  
Pracoviště: Katedra organické chemie  
Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého  
Školitel: doc. RNDr. Jiří Pospíšil Ph.D.  
Rok obhajoby práce: 2024

Abstrakt: Tato bakalářská práce se zabývá vývojem syntetických metod majících za cíl vyvinout rychlou a efektivní metodu přípravy fragmentů B a C voratinů A a B. Alkaloidů, jež jsou sekundárními metabolity nedávno izolovanými ze symbiotických mořských bičíkovců *Effrenium voratum*. Teoretická část této práce pak zahrnuje literární rešerši na téma sekundární metabolity přisedlých mořských organismů, kde hlavním cílem a kritériem výběru popsaných případů je struktura cílových látek a jejich vztah mezi strukturou a biologickou aktivitou.

Klíčová slova: alkaloidy; voratiny A a B; totální syntéza; přírodní látky; sekundární metabolity;

Počet stran: 76  
Počet stran příloh: 19  
Počet příloh: 1  
Jazyk: Český

### **Bibliographical identification**

Author's first name and surname: Jakub Mynařík

Title: Towards the fragment B and C of voratin A and B synthesis

Type of thesis: Bachelor

Department: Department of Organic Chemistry,  
Faculty of Science, Palacký University,

Advisor: Assoc. Prof. Jiří Pospíšil Ph.D.

The year of presentation: 2024

Abstract: The Bachelor thesis deals with the development of synthetic methods aiming to develop a fast and efficient method for the preparation of B and C fragments of voratins A and B. Those alkaloids, which are secondary metabolites of the recently isolated from the symbiotic marine flagellate *Effrenium voratum*. Theoretical part of this thesis includes a literature search on secondary metabolites of sessile marine organisms, where the main objective and selection criteria for the cases described is the structure of the target compounds and their relationship between structure and biological activity.

Keywords: alkaloids; voratins A and B; total synthesis; natural substances; secondary metabolites;

Number of pages: 76

Number of appendix pages: 19

Number of appendices: 1

Language: Czech

# Obsah

Seznam použitých zkratk	9
1. Úvod	1
1.1 Cíle práce	1
2. Teoretická část	3
2.1 Sekundární metabolity	3
2.1.1 Sekundární metabolity rostlin	4
2.1.2 Sekundární metabolity přisedlých mořských živočichů	5
2.2 Sekundární metabolity – struktura a biologická aktivita	7
2.2.1 Terpenoidy	7
2.2.2 Alkaloidy	9
2.2.3 Fenolické sloučeniny	11
2.2.4 Bioaktivní peptidy	12
2.3 Voratiny A a B	14
2.3.1 Izolace a určení struktury	14
2.3.2 Biologická aktivita	15
2.4 Voratin A a B jako cílové molekuly	16
3 Výsledky a diskuze	17
3.1 Původní syntéza fragmentu B (2)	17
3.1.1 Reakce vedoucí k laktonu <b>30</b>	18
3.2 Nová retrosyntéza (teď již správná) fragmentu B (2)	21
3.2.1 Reakce vedoucí k přípravě aldehydu <b>40</b>	21
3.2.2 Reakce vedoucí k přípravě halogenderivátu <b>41</b>	23
3.2.3 Reakce vedoucí k přípravě chráněného alkoholu <b>72</b>	26
3.2.4 Reakce vedoucí k fragmentu B (2)	27
3.3 Alternativní přístup k fragmentu B (2)	28
3.3.1 Reakce vedoucí k přípravě alkynu <b>58</b>	28
3.3.2 Reakce vedoucí k přípravě alkynu <b>59</b>	29

3.3.3	Reakce vedoucí k přípravě fragmentu B ( <b>2</b> ) .....	30
3.4	Retrosyntéza fragmentu C ( <b>3</b> ) .....	31
3.4.1	Reakce vedoucí k přípravě chráněného epoxidu <b>63</b> .....	31
3.4.2	Reakce vedoucí k přípravě esteru <b>64</b> .....	32
3.3.3	Poslední reakce vedoucí k přípravě fragmentu C ( <b>3</b> ).....	35
4	Závěr.....	36
5	Experimentální část.....	37
5.1	Obecné informace .....	37
5.1.1	Vizualizační roztoky pro TLC.....	38
5.2	Syntéza laktonu <b>35</b> .....	38
5.2.1	Syntéza ethyl-( <i>R</i> )-6-chloro-5-hydroxyhex-2-ynonátu ( <b>29</b> ) .....	38
5.2.2	Syntéza ethyl-( <i>R,Z</i> )-6-chloro-5-hydroxyhex-2-enoátu ( <b>33</b> ) .....	39
5.2.3	Syntéza ( <i>R</i> )-6-(chloromethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-onu ( <b>34</b> ) .....	39
5.2.4	Syntéza ( <i>4S,6R</i> )-6-(chloromethyl)-4-methyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-onu ( <b>30</b> ) .....	40
5.3	Syntéza aldehydu <b>40</b> .....	41
5.3.1	Syntéza ( <i>R</i> )-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-onu ( <b>44</b> ) .....	41
5.3.2	Syntéza ( <i>R</i> )-4-benzyl-3-(( <i>S</i> )-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-onu ( <b>39</b> ) .....	42
5.3.3	Syntéza ( <i>S</i> )-4-(( <i>R</i> )-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-methyl-4-oxobutanalu ( <b>40</b> ) .....	43
5.4	Syntéza fragmentu B ( <b>2</b> ) .....	44
5.4.1	Syntéza ( <i>S</i> )-2-methylpent-4-en-1-olu ( <b>71</b> ) .....	44
5.4.2	Syntéza ( <i>S</i> )-(((2-methylpent-4-en-1-yl)oxy)methyl)benzenu ( <b>72</b> ) .....	45
5.4.3	Syntéza ( <i>S</i> )-4-(benzyloxy)-3-methylbutanal ( <b>73</b> ) .....	45
5.4.4	Syntéza Fragmentu B ( <b>2</b> ) .....	46
5.5	Syntéza alkyne <b>59</b> .....	47
5.5.1	Syntéza ( <i>R</i> )-4-benzyl-3-(( <i>S</i> )-2-methylpent-4-ynoyl)oxazolidin-2-onu ( <b>58</b> ).....	47
5.5.2	Syntéza ( <i>S</i> )-2-methylpent-4-yn-1-ol ( <b>61</b> ) .....	48
5.5.3	Syntéza ( <i>S</i> )-terc-butyldimethyl((2-methylpent-4-yn-1-yl)oxy)silanu ( <b>59</b> ).....	48
5.6	Syntéza fragmentu C ( <b>3</b> ) .....	49

5.6.1 Syntéza ( <i>R</i> )-terc-butyldimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silanu ( <b>63c</b> ) .....	49
5.6.2 Syntéza ethyl-( <i>R</i> )-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyhex-2-ynoátu ( <b>64</b> ) .....	50
5.5.3 Syntéza fragmentu C ( <b>3</b> ).....	51
5.6.4 Syntéza ( <i>R</i> )-2-(((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)methyl)oxiranu ( <b>63a</b> ) .....	52
5.6.5. Syntéza ethyl-2-(furan-3-yl)acetátu ( <b>69</b> ).....	52
6 Seznam použité literatury .....	54
7. Přílohy .....	58
7.1 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C spekter látky <b>29</b> .....	58
7.2 Kopie <sup>1</sup> H NMR spektra látky <b>33</b> .....	59
7.3 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>34</b> .....	60
7.4 Kopie <sup>1</sup> H spektra látky <b>30</b> .....	61
7.5 Kopie <sup>1</sup> H NMR spektra látky <b>44</b> .....	62
7.6 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>39</b> .....	63
7.7 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>40</b> .....	64
7.8 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>71</b> .....	65
7.9 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>72</b> .....	66
7.10 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>73</b> .....	67
7.11 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>2</b> .....	68
7.12 Kopie <sup>1</sup> H spektra látky <b>58</b> .....	69
7.13 Kopie <sup>1</sup> H spektra látky <b>61</b> .....	70
7.14 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C spekter látky <b>59</b> .....	71
7.15 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>63c</b> .....	72
7.16 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>64</b> .....	73
7.17 Kopie <sup>1</sup> H NMR spektra látky <b>3</b> .....	74
7.18 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekter látky <b>63a</b> .....	75
7.19 Kopie <sup>1</sup> H a <sup>13</sup> C NMR spekta látky <b>69</b> .....	76

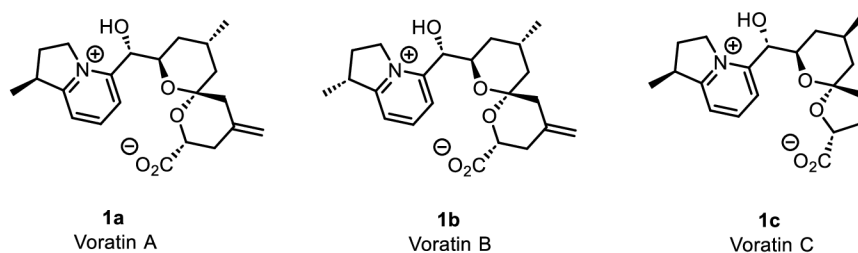


## Seznam použitých zkratek

BPH	benigní hyperplazie prostaty
DMPA	3,4-methoxybenzylalkohol
DCM	dichlormethan
COSY	korelovaná spektroskopie
ED <sub>50</sub>	efektivní dávka
HMBC	heteronukleární korelace více vazeb
HMPA	hexamethylfosforamid
HRESIMS	hmotnostní spektroskopie s ionizací elektrosprejem s vysokým rozlišením
HSV	virus herpes simplex
HSQC	heteronukleární jednotná kvantová koherence
LDA	diisopropylamid lithný
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
MIC	minimální inhibiční koncentrace
NaHMDS	bis(trimethylsilyl)amid sodný
RT	laboratorní teplota
ROESY	nukleární Overhauserův efekt s rotujícím rámem
SM	sekundární metabolit
TBAI	tetrabutylammoniumjodid
TBS	terc-butyldimethylsilyl

# 1. Úvod

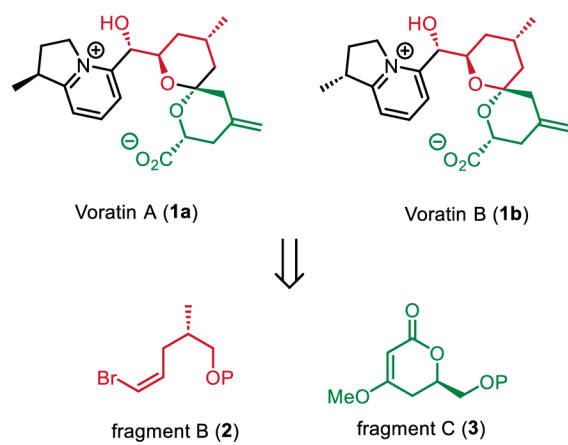
Podmořský svět, a hlavně jeho flóra a fauna jsou poslední desetiletí bohatou sběrnici nových typů malých organických molekul s různou biologickou aktivitou, neboť mnoho přisedlých symbiotických a cizopasných organismů jednobuněčných či mnohobuněčných jsou skvělým pramenem s doposud neprobádanými sekundárními metabolity. A není divu, proč tomu tak je, neboť když se podíváme na naši planetu Zemi, tak téměř 67 % jejího povrchu je tvořeno oceány, které ukrývají fascinující svět nejen pro chemiky.<sup>[1-3]</sup> Příkladem těchto nově objevených látek mohou být voratiny A-C (Obr. 1), které byly objeveny nedávno v symbiotických mořských bičíkovicích *Effrenium voratum*. Strukturální identifikace těchto látek, jež prokázala zajímavou a nečekanou zwitterionickou strukturu, pak v kombinaci s nečekanou biologickou aktivitou látek, kde voratiny se ukázaly aktivní zejména v kontextu benigní prostatické hyperplazie, což předurčilo tyto látky jako jedny z velmi zajímavých cílů pro medicínskou chemii. V budoucnosti by totiž tyto látky mohly být použity v slibnou cílenou léčbu benigní prostatické hyperplazie, kde příznaky této nemoci vykazuje až 50 % mužů po 60 letech svého života.<sup>[4]</sup>



Obr. 1 Struktury voratinů A-C izolovaných z bičíkovce *Effrenium voratum*.

## 1.1 Cíle práce

Cílem této bakalářské práce je sepsání literární rešerše na téma sekundárních metabolitů z přisedlých mořských organismů, s konkrétním zaměřením na jejich strukturu a reaktivitu. Dále v rámci experimentální části budou provedeny syntetické studie vedoucí k přípravě fragmentů B a C (Obr. 2). V neposlední řadě bude provedena charakterizace připravených molekul pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.



Obr. 2 Struktury fragmentů B a C a jejich umístění v rámci struktur voratinů A a B.

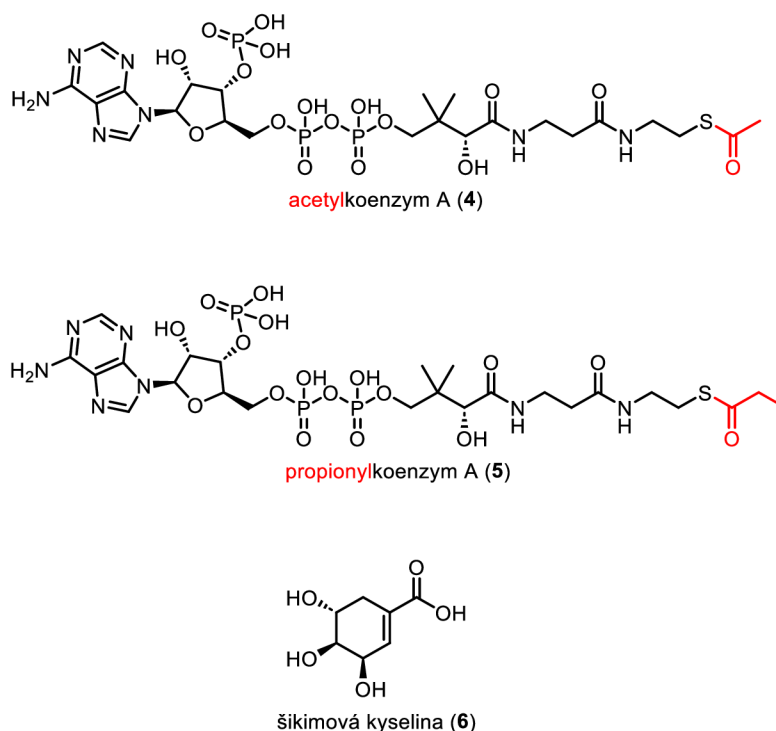
## 2. Teoretická část

### 2.1 Sekundární metabolity

Sekundární metabolity (SM) jsou přírodní látky, které jsou produkovány zejména rostlinami, houbami a bakteriemi. Jedná se o nízkomolekulární látky s různorodou chemickou strukturou a velmi často i významnou biologickou aktivitou. Na rozdíl od primárních metabolitů, kam řadíme tuky, cukry, aminokyseliny a nukleové kyseliny, nejsou tyto látky esenciálními pro život těchto organismů, nicméně tyto nízkomolekulární látky (SM) hrají nesmírně důležitou roli při přežití těchto organismů. Důvodem, proč některé organismy produkují SM jsou například: efektivní „zbraň“ proti jiným mikroorganismům, houbám, hmyzu a dalším živočichům, dále mohou mít funkci jako transportní molekuly při přenosu informací nebo mohou stimulovat růst rostlin.<sup>[5,6]</sup>

Sekundární metabolity jsou nesmírně důležitými pomocníky také pro zdraví lidí, neboť zde nacházíme plno antibiotik, látky snižujících hladinu cholesterolu, imunosupresiva či látky s protinádorovou aktivitou. Dále mnoho SM nachází uplatnění v zemědělství jako antihelmintika a antiparazitika. Za nejdůležitější SM ve 20. století bychom mohli považovat ty, které mají protizánětlivou aktivitu. Do této třídy spadají například  $\beta$ -laktamy (peniciliny), jejichž objev měl za následek záchranu mnoha lidských životů díky jejich antibakteriálním vlastnostem. Dalšími látkami vykazující protizánětlivou aktivitu jsou aminoglykosidy, tetracykliny, lipopeptidy a makrolidy.<sup>[6]</sup>

Většina sekundárních metabolitů jsou malými molekulami (do 1500 Da) a jsou produkovány neribozomálním systémem.<sup>[6]</sup> Ačkoliv existují desítky tisíc různých sekundárních metabolitů, jež jsou produkovány mikroorganismy či rostlinami, všechny jsou syntetizovány z poměrně malého počtu bioprekurzorů, které mají původ v primárním metabolismu. Příkladem velmi důležitých prekurzorů pro SM jsou acetylkoenzym A (**4**) a propionylkoenzym A (**5**) (Obr. 3) z nichž posléze vznikají terpeny, polyketidy, steroidy a metabolity odvozené od mastných kyselin. Dalšími významnými prekurzory pro SM jsou meziproducty metabolické dráhy kyseliny šikimové (**6**), aminokyseliny a meziproducty citrátového cyklu.<sup>[6]</sup>

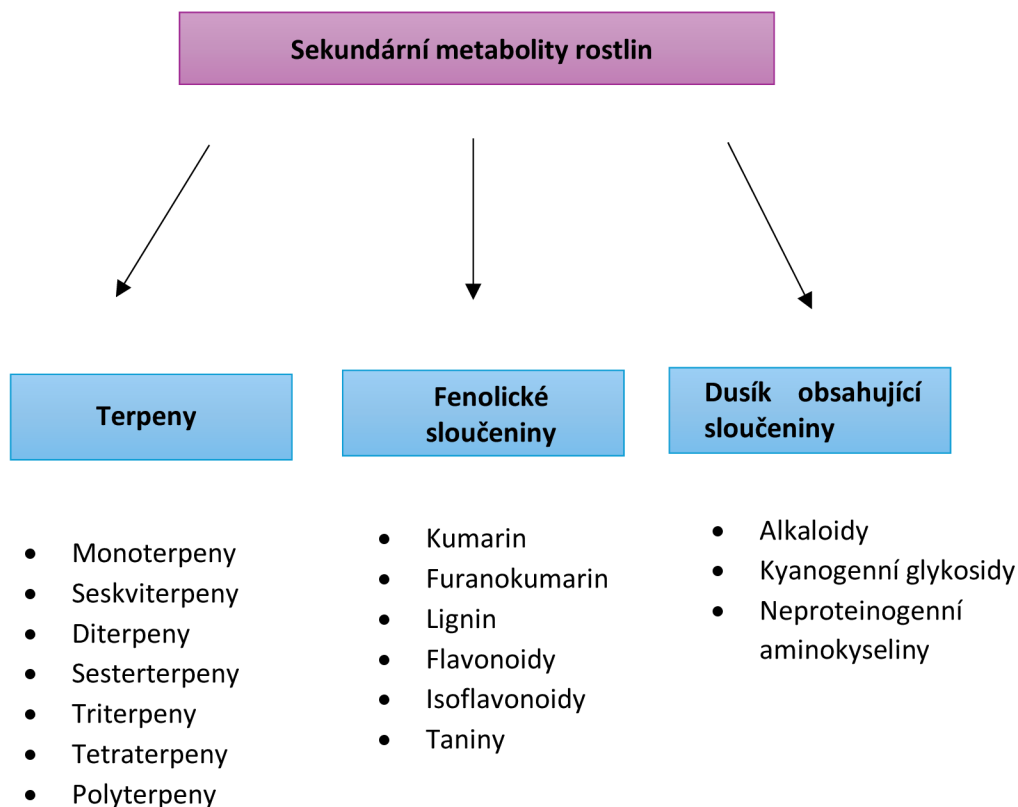


Obr. 3 Příklady prekurzorů pro syntézu sekundárních metabolitů.

### 2.1.1 Sekundární metabolity rostlin

Rostliny, a obdobně i houby a některé mikroorganismy, jsou na rozdíl od jiných živočichů odkázané žít přisedlým způsobem života, a tak aby se mohly účinně bránit vůči vnějšímu prostředí např. proti býložravcům, tak si musí jako ochranu vytvářet širokou škálu sekundárních metabolitů. Tyto biologicky aktivní látky potom slouží rostlinám nejen k obraně (hořká chuť pro býložravce, toxicita, popálení), ale mohou mít i jiné fyziologické funkce jako je například přilákání opylovačů nebo navázání symbiózy s jinými organismy. Sekundárních metabolitů v říši rostlin je k dnešnímu dni identifikováno více než 50 000 a další stále čekají na svoji identifikaci. A mnoho z těchto látek již našlo uplatnění ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu. [7,8] Z praktických důvodů pak sekundární metabolity rostlin dělíme dle jejich biosyntetického původu do 3 významných skupin na terpeny, fenolické látky a dusík obsahující sloučeniny (Obr. 4). [9]

Naše znalosti o biosyntéze těchto látek sahá již do 1. poloviny 20 století, kdy byl biochemiky popsán způsob, jak si rostliny syntetizují sekundárních metabolity, přičemž tyto biosyntézy s malými odchylkami a upřesněními zůstávají platnými i v dnešní době. Biosyntéza SM rostlin probíhá *de novo* z jednoduchých produktů primárního metabolismu katalyzovanými enzymy s vysokou substrátovou specifitou. Příkladem těchto enzymů jsou např. O-methyltransferázy, které jsou zodpovědné za metabolismus flavonoidů. [10]



Obr. 4 Rozdělení sekundárních metabolitů u rostlin

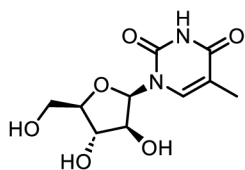
## 2.1.2 Sekundární metabolity přisedlých mořských živočichů

Přisedlé mořské organismy produkují širokou škálu biologicky aktivních sekundárních metabolitů, které jsou do strukturní rozmanitosti mnohem rozmanitější než jejich suchozemskými organismy produkovanými ekvivalenty. Důvod existence velkého množství SM lze připsat extrémním podmínkám, v jakých jsou nuceny tyto organismy žít. Příkladem těchto podmínek je vysoký tlak, nedostatek světla, pH, koncentrace iontů, změny teploty, nedostatek živin a omezený prostor pro žití. Tyto SM pak, obdobně jako SM v rostlinné říši, mají za funkci bránit organismy proti jiným predátorům a konkurenčním organismům. V menší míře si některé organismy také syntetizují lákadla pro účel kopulace nebo látky, které odpuzují či přitahují jiné organismy. Z pohledu lidstva, a pro naše využití, látky produkované těmito organismy nalézají uplatnění zejména ve farmacii při přípravě léčiv s antibiotickými, antivirovými, protirakovinovými a protizánětlivými účinky. Mezi přisedlé mořské organismy řadíme mořské řasy, mořské houby, korály a houby.<sup>[11,12]</sup>

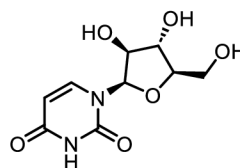
### 2.1.2.1 Mořské houby

Mořské houby jsou přisedlým organismem, který zpravidla postrádá jakoukoliv morfologickou obranu, jako je například biologická kostra nebo ostny svého měkkého těla.

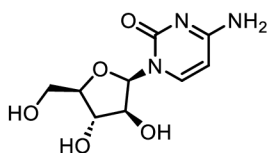
Z tohoto důvodu jsou pak tyto živočichové odkázáni na své SM, jež jim nejen poskytují ochranu proti rybám, ale také slouží jako inkubátory pro jiné organismy jako jsou například bakterie a plísně. Mnozí z těchto symbiontů se následně podílejí na produkci dalších bioaktivních látek. Jedním z prvních objevených molekul z mořských hub byly nukleosidy spongothymidin (**7**) a spongouridin (**8**) (Obr. 5). Tyto látky byly izolovány z karibské houby *Cryptotethya crypta*. Ústřední strukturní motiv látek **7** a **8** následně sloužil jako klíčový strukturní motiv při vývoji nových antivirových cytarabinu (**9**) a vidarabinu (**10**).<sup>[11]</sup>



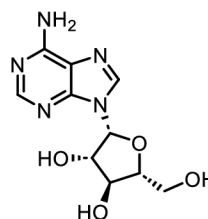
spongothymidin (**7**)



spongouridin (**8**)



cytarabin (**9**)



vidarabin (**10**)

Obr. 5 Molekuly izolované z karibské houby *Cryptotethya crypta* a jejich strukturně odvozené molekuly cytarabin (**9**) a vidarabin (**10**) s antivirální aktivitou.

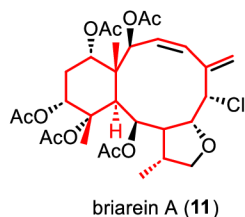
### 2.1.2.2 Mořské řasy

Mořské řasy jsou fotosyntetizujícím přisedlým organismem, který lze pěstovat ve velkých objemech.<sup>[13]</sup> Nejdůležitějšími zástupci mořských řas jsou zelené, hnědé a červené mořské řasy. Tyto organismy syntetizují širokou škálu bioaktivních látek např. polysacharidy, polynenasycené mastné kyseliny, karotenoidy, alkaloidy, terpeny, florotaniny a jiné fenolické sloučeniny. Z pohledu biologické aktivity, pak v těchto látkách převládá antibakteriální, antiparazitická, protivirová, protirakovinná a antifungální aktivita.<sup>[13]</sup>

### 2.1.2.3 Korály

Korálové útesy jsou jedny z nejvíce rozmanitých ekosystémů na Zemi. Korály obecně poskytují vhodné symbiotické prostředí pro život jiných organismů, jakými jsou například bakterie, dinoflageláty, archea a viry. Sekundární metabolity izolované z měkkých korálů se vyznačují svými antibakteriálními a protirakovinnými vlastnostmi. Další z příkladů biologické aktivity korálů, respektive mikroorganismů symbiozujících na korálech jsou například briaranové

diterpenoidy (Obr.6), které byly izolovány z gorgonie, přičemž tyto diterpenoidy vykazují insekticidní aktivitu. [3,11,14–16]



Obr. 6 Struktura briareinu A (**11**) s červeně vyznačeným skeletem briaranového diterpenoidu.

### 2.1.2.3 Houby žijící v moři

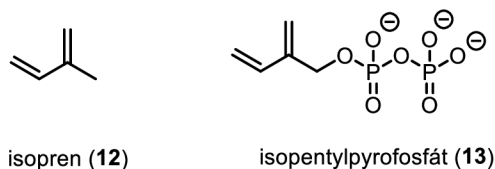
Houby žijící v moři můžeme dělit podle jejich schopnosti růstu na obligátní nebo fakultativní houby.<sup>[2]</sup> V případě obligátních hub je pozorovaný rychlý růst a tyto houby sporulují pouze v moři nebo v ústích řek. Fakultativní houby jsou většinou původem suchozemské houby, jež se v průběhu evoluce zpětně přizpůsobili mořskému prostředí. Tyto organismy jsou většinou spjaté s řasami a korály. K dnešnímu dni bylo popsáno 1500 druhů hub z mořského prostředí a z nichž 530 je obligátních. V posledních desetiletích bylo objeveno v těchto organismech velmi velké množství sloučenin s biologickou aktivitou, avšak pouze málo našlo uplatnění na trhu. Jedním z důvodů tohoto pozorování je fakt, že tyto organismy a zejména pak ty spjaté s korály nebyly využívány v tradiční medicíně. Nově izolované látky tak musí procházet komplexním screeningovým protokolem na jejich biologickou aktivitu. A k tomuto účelu jsou dané SM izolovány pouze ve velmi malém množství.<sup>[2]</sup>

## 2.2 Sekundární metabolity – struktura a biologická aktivita

### 2.2.1 Terpenoidy

Terpenoidy jsou organickými sloučeninami, jejichž struktura je odvozena od isoprenu (**12**) (Obr. 7), přičemž jako prekurzor pro biosyntézu slouží 5-ti uhlíkatý isopentenylpyrofosfát (**13**).<sup>[13]</sup> Podle počtu uhlíku terpenoidy klasifikujeme na hemiterpeny (C5), monoterpeny (C10), seskviterpeny (C15), diterpeny (C20), sesterterpeny (C25), triterpeny (C30) a polyterpeny (>C30).<sup>[13]</sup> Mnoho sloučenin odvozených od terpenů a izolovaných z přisedlých mořských organismů vykazují biologickou aktivitu, jež je různorodá a pohybuje se od antimikrobiální, antivirovou, antibiotickou přes, antifungální, protinádorovou až po insekticidní aktivitu. Příkladem terpenů s biologickou aktivitou jsou například halitunal (**14**) a halmon (**15**). [3,13,17]

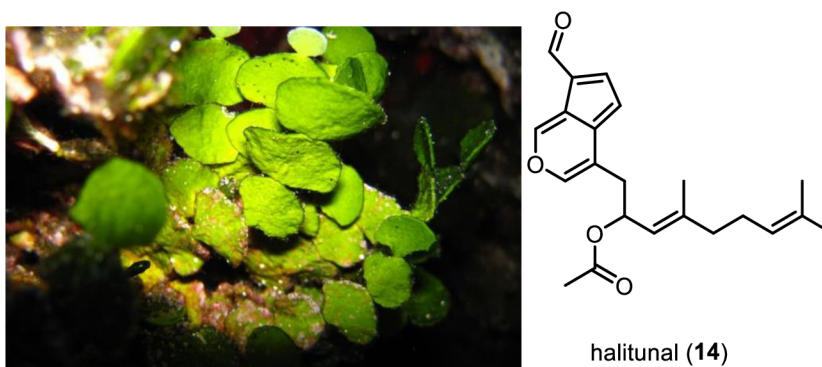




Obr. 7 Struktura isoprenu (12) a isopentylpyrofosfátu (13)

### Halitunal (14)

Halitunal (14) je diterpenový aldehyd s cyklopentadieno[c]pyranovým kruhem. Tato sloučenina byla izolována z mořské řasy *Halimeda tuna* (Obr. 8), přičemž bylo zjištěno, že halitunal vykazuje antivirovou aktivitu vůči myšímu koronaviru kmenu A59 *in vitro*, kdy při dávce 20 µg/mL látky 14 byla zjištěna přibližně 50% inhibice virové replikace v testovacích jamkách.<sup>[18]</sup>



Obr. 8 Mořská řasa *Halimeda tuna* a z ní izolovaný sekundární metabolit halitunal (14).

### Halmon (15)

Halmon (15) je polyhalogenovaný monoterpen, který je dle National Cancer institute považován za protinádorové *in vitro* činidlo.<sup>[17]</sup> Tento sekundární metabolit byl izolován z červené řasy *Portieria hornemaniai* (Obr. 9). Při studiu této molekuly byla zjištěna vysoká cytotoxicita vůči neinfikovaným lidským lymfoblastoidním kontrolním buňkám, které se používají v antivirovém screeningu AIDS, kdy tento poznatek byl podnětem k podání této látky na *in vitro* screening rakoviny u lidí, kde byla zjištěna široká aktivita vůči různým typům nádorů. Ze strukturního hlediska je tato látka zajímavá allylickým chirálním centrem a přítomností jak chloridových (3x) tak bromidových (2x) substituentů.<sup>[17,19]</sup>



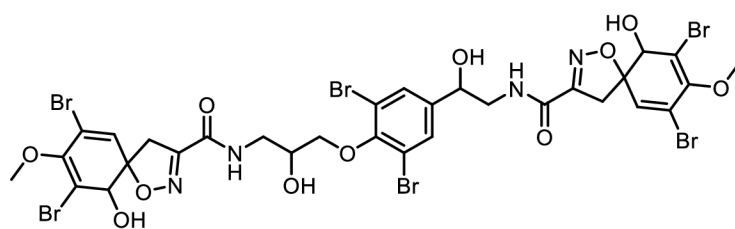
Obr. 9 Mořská řasa *Portieria hornemanii* a SM halmonu (**15**) izolovaný z této řasy.

## 2.2.2 Alkaloidy

Mezi alkaloidy řadíme sekundární metabolity s cyklickou strukturou obsahující heteroatom dusíku, jež svůj biosyntetický původ nachází v aminokyselinách. Na základě typu jejich heterocyklického kruhu a prekursoru pro biosyntézu následně alkaloidy dělíme na tropanové, indolové, purinové piperidinové, imidazolové, pyrrolizidinové, pyrrolidinové, chinolizidinové a isochinolizidinové. Hlavními producenti těchto metabolitů v moři jsou řasy a mořské houby. Vzniklé sekundární metabolity alkaloidového typu pak vykazují například protinádorové či antivirové aktivity. Dále je lze uplatnit jako antimykotika, antimalarika, látky proti osteoporóze či chemoterapeutika. Příkladem některých biologicky aktivních alkaloidů izolovaných z mořských přisedlých organismů jsou isofistularin-3 (**16**) a viridicatol (**17**).<sup>[12,20]</sup>

### *Isofistularin-3 (16)*

Isofistularin-3 je bromovaný alkaloid, který byl izolován z mořské houby *Aplysina aerophoba* (Obr. 10). Tento alkaloid se stal centrem zájmu díky své inhibiční aktivitě vůči DNA methyltransferázám. Tento efekt byl prokázán pomocí *in vitro* docking analýzou. Na základě těchto pokusů byla následně zjištěna protinádorová aktivita látky **16** vůči buněčným lymfomům.<sup>[12,21]</sup>

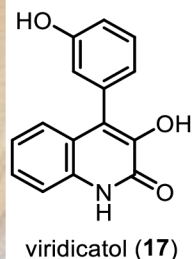


isofistularin-3 (**16**)

Obr. 10 Mořská houba *Aplysina aerophoba* a z ní izolovaný SM isofistularin-3 (**16**).

### Viridicatol (**17**)

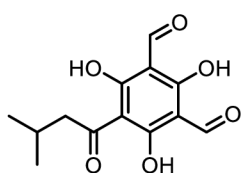
Viridicatol (**17**) je alkaloid v jehož struktuře nacházíme chinolin (Obr. 11). Tato sloučenina byla izolována z hlubinné houby *Penicillium griseofulvum*. Při ohodnocování biologické aktivity této látky byla při studiích na myších zjištěna protialergenová aktivita (pozorována snížená koncentrace specifického imunoglobulinu E, histaminu a mastocytové proteázy 1). Toto zjištění je do budoucna velmi důležité z pohledu potenciální léčby alergií, resp. jejích symptomů. Dále bylo zjištěno, že látka **17** v myších zmenšuje poškození střevních klků a byla pozorována inhibice degranulace střevních mastocytů vedoucí k regeneraci střevní bariéry. Další z aktivit této látky spočívá v silné inhibici nádorových nekroz. <sup>[22,23]</sup>



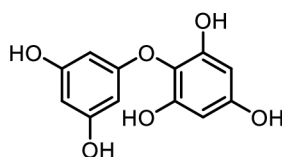
Obr. 11 Hlubinná houba *Penicillium griseofulvum* a z ní izolovaný SM viridicatonu (17).

### 2.2.3 Fenolické sloučeniny

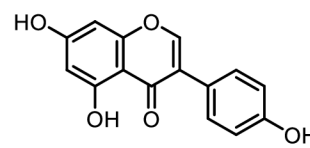
Fenolické sloučeniny řadíme mezi sekundární metabolity, v jejichž struktuře se nachází alespoň jedno aromatické jádro s hydroxylovou skupinou. V případě, že je přítomno jedno nebo více aromatických jader s více hydroxylových skupin, tak mluvíme o polyfenolických sloučeninách, které následně dělíme na floroglucinoly a flortanniny (Obr. 12). Další významnou podskupinou fenolických sloučenin jsou flavonoidy, které ve své struktuře obsahují heterocyklický kyslík vázaný na dvě aromatická jádra, které se mohou lišit stupněm hydrogenace. Díky přítomnosti hydroxylové skupiny na aromatickém jádře mají tyto sloučeniny antioxidační účinky. Další biologické účinky, které tyto sloučeniny vykazují jsou protizánětlivá, protinádorová a antidiabetická aktivita. Příkladem fenolických sloučenin izolovaných z přisedlých mořských organismů jsou Psammaplin A (21) a Psammaplin G (23).<sup>[12,13,24]</sup>



Jensenon (18)



Phlorethol (19)

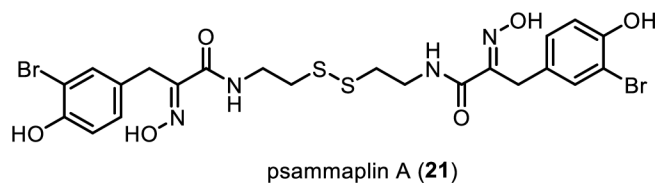


Genistein (20)

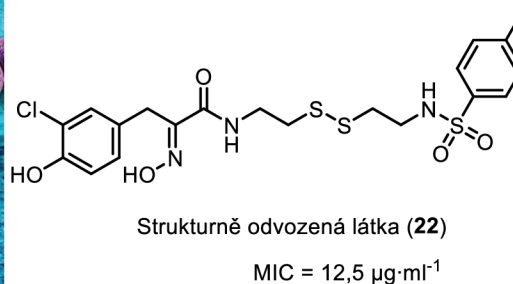
Obr. 12 Příklad vybraných molekul SM floroglucinilu (18), flortanninu (19) a flavonoidu (20).

#### *Psammaplin A (21)*

*Psammaplin A (21)* (Obr. 13) je fenolická sloučenina, která byla poprvé izolována z mořské houby *Psammaplin aplysilla* v roce 1987.<sup>[25]</sup> Strukturně se jedná o derivát bromtyrosinového disulfidu. Tato sloučenina vykazuje zajímavé biologické aktivity jako je například inhibice růstu bakterií, nádorů a angiogenezi. Strukturní motiv této sloučeniny byl následně použit k návrhu dalších biologicky aktivních látek se zvýšenou antibiotickou aktivitou vůči methicilin rezistentnímu *Staphylococcus aureus* (Obr. 14).<sup>[12,25,26]</sup>



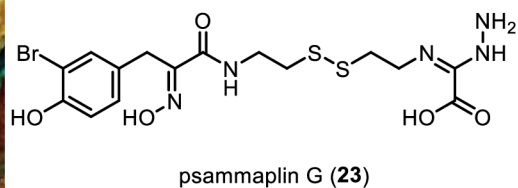
Obr. 13 Molekula psammaplinu A (**21**).



Obr. 14 *Staphylococcus aureus* a látka **22** strukturně odvozená od psammaplinu A (**21**) se zvýšenou aktivitou vůči methicilin rezistentním bakteriím *Staphylococcus aureus*.<sup>[26]</sup>

### Psammaplin G (**23**)

Psammaplin G (**23**) byl izolován z mořské houby *Pseudoceratina purpurea* (Obr. 15) Tuto sloučeninu řadíme mezi fenolické sloučeniny v jejichž struktuře se nachází bromtyrosin a disulfidická vazba. Při studii této biologicky aktivní látky bylo zjištěno, že vykazuje silné *in vitro* inhibiční účinky vůči DNA methyltransferáze.<sup>[27]</sup>

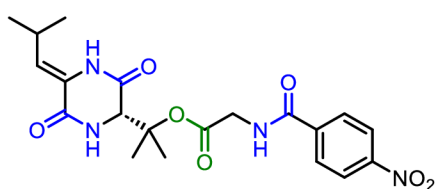


Obr. 15 Mořská houba *Pseudoceratina purpurea* a z ní izolovaná látka psammaplin G (**23**).

## 2.2.4 Bioaktivní peptidy

Bioaktivní peptidy jsou další skupinou sekundárních metabolitů produkovanými mořskými živočichy, zejména pak houbami. Molekulová hmotnost těchto látek se obecně pohybuje mezi 500-5000 Da. Dle struktury můžeme peptidy dělit na lineární a cyklické. Lineární peptidy jsou látky, jejichž aminokyseliny jsou spojeny řadě lineárně a mají současně jeden volný

karboxylový konec a jeden volný aminokyselinový konec. Dle počtu peptidických vazeb je můžeme dělit například na dipeptidy, tripeptidy, tetrapeptidy, hexapeptidy a další. Cyklické peptidy se většinou skládají z 2 až 20 aminokyselin a jejich biosyntéza má původ v neribosomální peptid syntetase.<sup>[28]</sup> Dle počtu aminokyselin je dělíme na cyklické dipeptidy, tetrapeptidy, pentapeptidy a další. Další významnou skupinou peptidů jsou depsipeptidy, které opět mohou být lineární nebo cyklické. Struktura depsipeptidů se od peptidů liší náhradou amidové skupiny za odpovídající esterovou skupinu aminokyseliny (Obr. 16). Značnou výhodou bioaktivních peptidů je jejich nízká toxicita a dobrá afinita k různým cílům např. vůči G protein spráženým receptorům. Tyto sloučeniny vykazují široké spektrum biologických aktivit od antibiotické, antivirové, antioxidační, až po antifungální, protirakovinotvornou, či neurodegenerační. Nevýhodou bioaktivních peptidů jsou jejich špatné fyzikálně chemické vlastnosti a enzymatická stabilita. Příkladem biologicky aktivních peptidů jsou například endolid A (**25**) a halovir A (**26**).<sup>[28,29]</sup>



Waspergillamid A (**24**)

Obr. 16 Příklad Waspergillamidu A (**23**) jako příklad zástupce lineárních depsipeptidů<sup>[29]</sup> se zeleně vyznačenou esterovou vazbou a modře vyznačenou peptidovou vazbou.

### Endolid A (**25**)

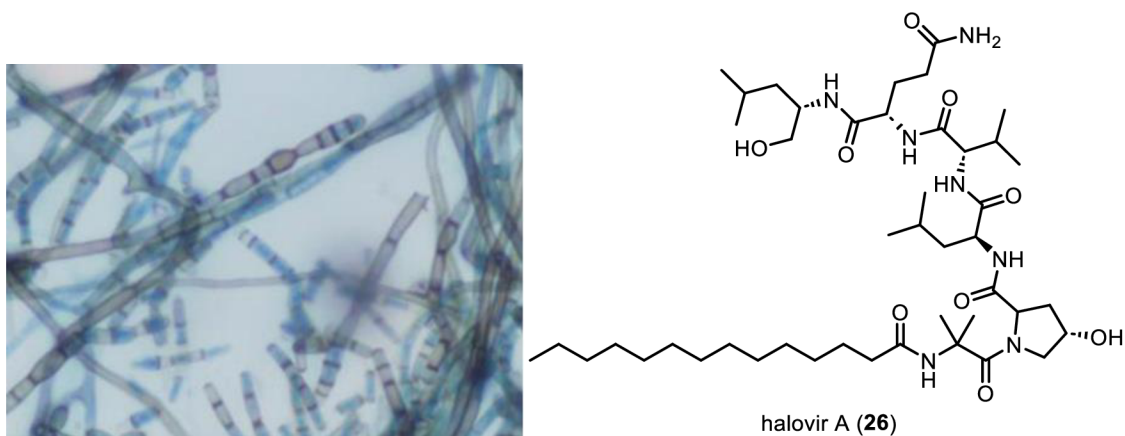
Endolid A (**25**) patří mezi *N*-methylové tetracyklické peptidy v jehož struktuře se nachází dvě poměrně vzácné aminokyseliny 3-(3-furyl)alanin (Obr. 17). Tato sloučenina byla izolována z houby *Stachylidium sp.* a bylo zjištěno, že endolid A (**25**) vykazuje selektivní afinitu vůči vasesoresin 1A receptoru.<sup>[30]</sup>



Obr. 17 Houba *Stachylidium sp.* a z ní izolovaný SM endolidu A (**25**) s červeně vyznačenými 3-(3-furyl)alaniny.

### Halovir A (26)

Halovir A (**26**) je lineárním lipopeptidem izolovaný z houby žijící v moři rodu *Scytalidium* (Obr. 18) Ve své struktuře halovir A nacházíme lineární uhlíkatý řetězec myristoyl a šest aminokyselin, a to konkrétně L-valin, dva L-leucin, L-glutamin, L-4-hydroxyprolin a L-alanin. V průběhu biologického testování se ukázalo, že látka 26 vykazuje silnou antivirovou aktivitu, konkrétně proti viru herpes simplex 1 a 2 (pro HSV-1  $ED_{50} = 1,1 \mu\text{M}$ , HSV-2  $ED_{50} = 280 \text{ nM}$ ).<sup>[31]</sup>

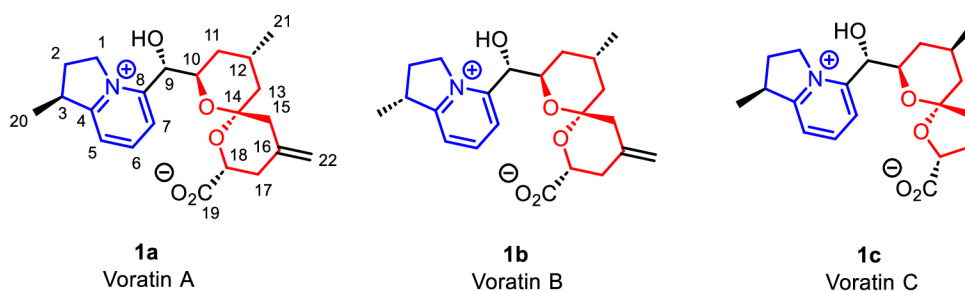


Obr. 18 Houba *Scytalidium* a z ní izolovaný SM halovir A (**26**).

## 2.3 Voratiny A a B

### 2.3.1 Izolace a určení struktury

Voratin A a B (**1a a 1b**) patří mezi sekundárními metabolity alkaloidového typu, jejichž objev byl učiněn teprve nedávno, kdy bylo zjištěno, že podmořský bičíkovec *Effrenium voratum* tvoří tyto molekuly společně ještě s voratinem C, přičemž tento bičíkovec se nachází v Atlantském a Tichém oceánu. K izolaci bičíkovců *Effrenium voratum* byly použity vzorky planktonu sesbírané u ostrovů Dokdu ve Východním moři u pobřeží jižní Koreje. Získané vzorky byly filtrovány přes Nitex (síto s velikostí póru  $154 \mu\text{m}$ ) a filtrát byl uložen do kultivačních desek. Klonální buňky byly založeny pomocí sériových izolací jednotlivých buněk a následně k buňkám *Effrenium voratum* byla přidána mořská zfiltrovaná voda a vzorky byly inkubovány při  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  pod bílým fluorescenčním světlem po dobu 14 h v 6 min cyklu světlo/tma. Následně, až byla koncentrace *Effrenium voratum* dostatečná, tak její vzorky byly přeneseny do polykarbonátových lahví naplněných speciálním médiem f/2. Každé čtyři týdny podle hustoty *E. voratum* byly tyto vzorky dávány do nových PC lahví až do momentu, kdy byl získán dostatek kultury inkubace pro genovou sekvenci DNA. Takto byl jednoznačně určen typ bičíkovců zodpovědných za tvorbu těchto SM.<sup>[32]</sup>



Obr. 19 Struktury voratinů A-C.

Struktura voratinu A-C (Obr. 19) obsahuje dva heterocyklické systémy, kdy jeden je spiroketalového typu a druhý dihydroindoliziniového typu (proto alkaloid). Všechny molekuly se vyskytují v podobě zwitteriontů. Pro izolaci molekul voratinů byl použit kultivovaný *E. voratum*, který byl extrahován pomocí methanolu. Tento extrakt byl rozdělen mezi vodnou a butanolovou fází. Po provedení reverzní chromatografie byly z polární fáze izolovány tři různé sloučeniny. Na základě HRESIMS bylo pro voratin A (první frakce) stanoven sumární vzorec  $C_{22}H_{29}NO_5$  s devíti stupni nenasycenosti. Dále na základě IR spektra byla určena přítomnost hydroxylových a karboxylových skupin ( $3358$  a  $1593\text{ cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektrum pak odhalilo přítomnost dvou signálů dubletu methylu, oxymethinu nebo oxymethylenu a tři rezonance v aromatické části.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum poskytlo informaci o přítomnosti dvaceti dvou atomů uhlíku, přičemž dva signály byly slabé. Tyto slabé signály byly na základě kvantových korelačních výpočtu HSQC a HMBC spekter přiřazeny k methinu a karboxylovému uhlíku. Na základě  $^{13}\text{C}$  NMR spektra a editovaného HSQC byla určena přítomnost dvou methylů, sedmi methylenů a osm methinů a pěti kvartérních atomů uhlíku. Na základě COSY spekter byla určena spiroketalová část a dihydroindoliziniový kruh. Relativní konfigurace byla určena pomocí ROESY spektra a bylo zjištěno, že spiroketalová část je tvořena dvěma tetrahydropyranovými kruhy s axialně-axialní konfigurací a určila stereogenní uhlík  $C_3$  v rámci dihydroindoliziniové části jako *S*. Absolutní konfigurace tohoto centra pak bylo přiřazeno na základě určení relativní konfigurace vůči tohoto centra vůči hydroxy skupině na uhlíku  $C_9$ . Pro určení absolutní konfigurace na atomu  $C_9$  byla použita Mosherova metoda. Pro voratin A (**1a**) byl určen stejný sumární vzorec jako pro voratin B (**1b**), s jediným rozdílem stereogenního centra na uhlíku  $C_3$  dihydroindoliziniové části, která měla opačnou konfiguraci. Pro obě tyto molekuly byla určena planární struktura s využitím pokročilých 2D NMR experimentů. U voratinu C (**1c**) byl pomocí HRESIMS určen sumární vzorec na  $C_{20}H_{27}NO_5$  s osmi stupni nenasycenosti.<sup>[4]</sup>

### 2.3.2 Biologická aktivita

V rámci studie biologické aktivity voratinů A-C (**1a-1c**) byla zjištěna aktivita vůči benigní prostatické hyperplazii (BPH), kdy tyto sloučeniny inhibovaly expresi androgenních receptorů.



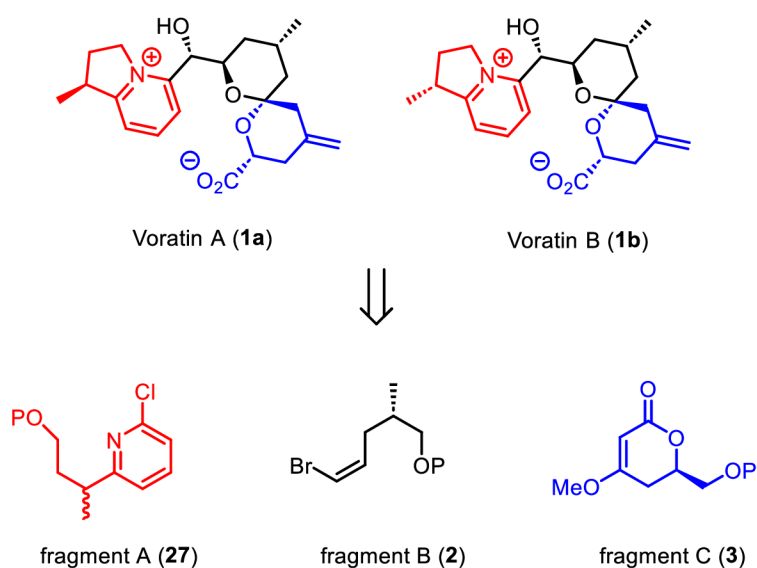
BPH je běžné onemocnění postihující muže kolem 60 věku, kdy až 50 % z nich trpí příznaky této nemoci (například časté močení, slabý tok moči a zadržování moči). Pro otestování terapeutické aktivity vůči BPH byly použity lidské prostatické buňky RWPE-1 a LNCap, které byly ošetřeny pomocí testosteron-propionátu. Výhodou voratinů A-C (**1a-1c**) byla v rámci testů absence cytotoxicity vůči RWPE-1 buňkám a nízká cytotoxicita vůči LNCap buňkám.<sup>[4]</sup>

## 2.4 Voratin A a B jako cílové molekuly

Důvody, proč se v rámci skupiny zajímáme o syntézu voratinů A a B (**1a a 1b**), jsou jednak potvrzení struktury těchto látek, neboť autoři dané studie použili pouze nepřímé spektroskopické metody a obzvláště co se týká absolutní konfigurace jednotlivých stereogenních center se domníváme, že nezávislá absolutní metoda např. *de novo* syntéze nebo X-ray krystalografie, která zejména v případě zwitterionových látek je nezbytná. Další z důvodů, proč se zajímáme o syntézu těchto molekul je také vývoj nových anthelmintických látek cílených vůči hlísticím. Zde se nám v rámci těchto látek líbí zejména spirocyklický skelet, motiv, jenž je velmi často přítomen v účinných látkách s antihelminickou aktivitou.<sup>[4]</sup>

## 3 Výsledky a diskuze

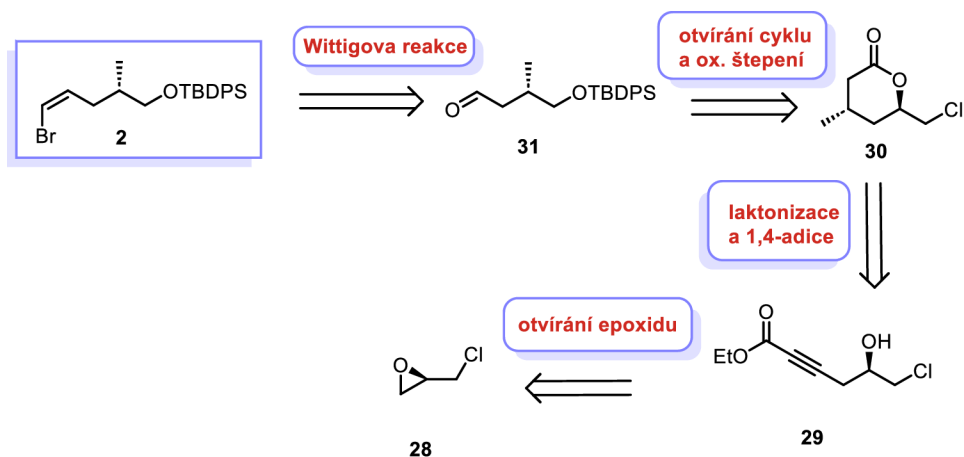
Jak již bylo zmíněno cílem této bakalářské práce je příprava fragmentu B a C (**2** a **3**), které budou následně v budoucnu použity k syntéze voratinu A a B (**1a** a **1b**), kdy pro danou syntézu je třeba připravit dále fragment A (**27**) (Obr. 20), kterým se zabývá kolega Kryštof Jeníček. Následující část bakalářské práce je členěna do čtyř podkapitol, kde jsou probrány jednotlivé retrosyntézy vedoucí k fragmentu B (**2**) a C (**3**) s jednotlivými reakcemi a experimenty pro přípravu těchto fragmentů.



Obr. 20 Fragments, z kterých bude syntetizován voratin A a B.

### 3.1 Původní syntéza fragmentu B (**2**)

Původní retrosyntéza fragmentu B se skládala z 4 kroků (Obr. 21), kdy výsledný fragment B (**2**) dostaneme pomocí Wittigovy reakci aldehydu **31**, který lze připravit otevřením laktonu **30** a jeho oxidativním štěpením. Lakton **30** se získá laktonizací chlorhydrinu **29** a následnou 1,4-adicí. Chlorhydrin **29** se připraví z komerčně dostupného (*R*)-epichlorhydrinu **28** pomocí otvírání epoxidu. Při návrhu této retrosyntézy byl brán ohled na propojení některých meziproductů s jinými pracemi v rámci výzkumné skupiny, kde chlorhydrin **29** byl zvolen jako laktonový prekurzor v rámci naší skupiny. Ačkoliv se během syntézy zjistilo, že při plánování (retrosyntéza) došlo k nezanedbatelné chybě (při otvírání laktonu **30** vznikne totiž produkt o jeden uhlík delší než původně zamýšlená látka **31** (můj školitel se přepočítal a pak mě donutil ě sem napsat, že to byla jeho chyba, i když jsem fakt nechtěl)), tak i přesto byla tato dosavadní práce zahrnuta do této bakalářské práce.



Obr. 21 Původní návrh retrosyntézy vedoucí k fragmentu B (2).

### 3.1.1 Reakce vedoucí k laktonu 30

#### 3.1.1.1 Otvírání epoxidu 28 za vzniku chlorhydrinu 29

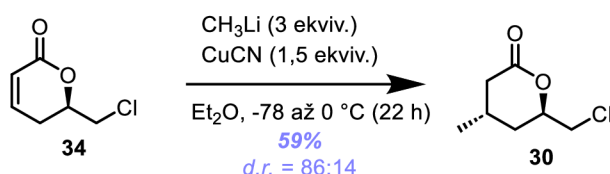
Prvním krokem v rámci syntézy fragmentu B bylo otvíráání (*R*)-epichlorhydrinu (*R*)-**28** pomocí ethyl-propiolátu **32**. Nejprve jsem ze cvičných důvodů testoval tuto reakci na racemickém epichlorhydrinu **28** a teprve po optimalizaci reakčních podmínek (Tabulka 1) jsem aplikoval nejlepší podmínky na chirální epoxid (*R*)-**28** a připravil chirálně čistý chlorhydrin (*R*)-**29**. Důvod, proč jsme nakonec zvolili Et<sub>2</sub>O jako vhodné rozpouštědlo byl dán tím, že v jeho případě nedocházelo k nežádoucí polymeraci (na rozdíl od THF) a tedy reakce probíhala v Et<sub>2</sub>O s vyššími výtěžky (řádek 3). Ukázalo se také, že doba deprotonace propiolátu **32** je také důležitá. Pokud byl ponechán propionát **32** reagovat s bází po dobu 20 min (řádek 2), výtěžek reakce byl pouze 12 %. Po prodloužení reakčního času na 1h při -78 °C (řádek 3) pak došlo k tvorbě produktu. Důvod proč výtěžek reakce uvedené na řádku 2 v Tabulce 1 byl nízký byl dán krátkou dobou deprotonace kyselého vodíku ethyl-propiolátu **32**, kdy v reakci 3 byla pro deprotonaci kyselého vodíku vyhrazena 1 hodina a až následně byl k reakční směsi přidán (*R*)-epichlorhydrin **28**. Vzniklý chlorhydrin **29** je v rámci naší výzkumné skupiny důležitým meziproduktem, který používáme jako laktonový prekurzor, pro syntézu dalších biologicky aktivních látek, jakým je například Enigmazol C, kterým se zabývá Bc. Michaela Střížová v rámci své diplomové práce.



Po přípravě (Z)-alkenu (Z)-**33** byla provedena laktonizace katalyzovaná pomocí pomoci slabé kyseliny PPTS (0,1 ekviv.). Tímto postupem byl získán lakton **34** ve výtěžku 57 %. Tento výtěžek je počítán přes dva kroky (redukce/laktonizace).

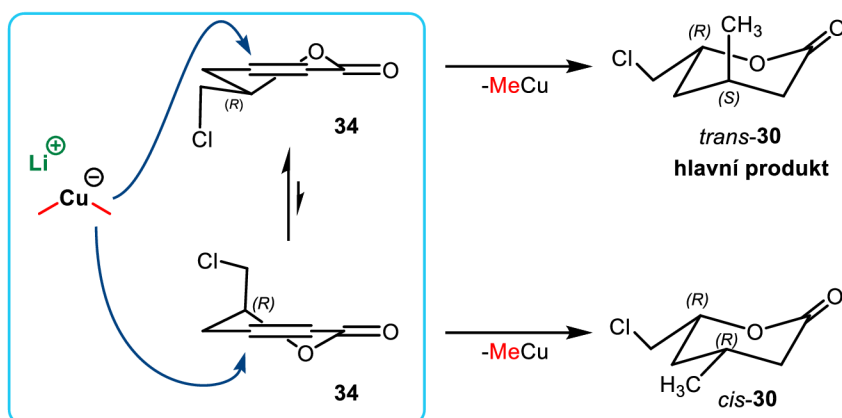
### 3.1.1.3 Gilmanova 1,4-adice na lakton **34** za vzniku laktonu **30**

Dalším krokem syntézy byla 1,4-adice Gilmanova reagentu na laktonu **34** za vzniku laktonu **35** (Obr. 23), kdy můj první pokus přípravy nedopadl moc dobře a výsledek reakce po koloně činil bídne 3 %. Špatný výtěžek byl dán krátkou dobou generování Gilmanova reagentu  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , kdy podmínky pro jeho tvorbu byly jenom 15 min při 0 °C. Při druhém pokusu jsem Gilmanův reagent nechal připravovat již po dobu 1 h při 0 °C (reagent plně vygenerován) a výsledný výtěžek po čištění na koloně byl už lepší a to konkrétně 59 %.



Obr. 23 Příprava laktonu **30** pomocí Gilmanova reagentu.

Tato 1,4-adice je stericky dirigována, a proto dojde přednostně k adici ze stericky přístupnější strany cyklu a vznikne požadovaný lakton **30** v  $d.r. = 86:14$ . Tvorbu hlavního (žádaného) produktu **30** lze odůvodnit analýzou tranzitního stavu reakce znázorněného na Obr. 24. Lakton **34** se totiž v reakční směsi nachází ve dvou konformacích, kde ten s  $\text{CH}_2\text{Cl}$  skupinou v ekvatoriální pozici je termodynamicky stabilnější, a tedy více přítomen. Adice generovaného Gilmanova reagentu pak probíhá z méně stericky bráněné strany a poskytuje kýžený *trans* substituovaný lakton **30** v poměru *trans:cis* = 86:14 (určeno za základě  $^1\text{H}$  NMR spektra surové reakční směsi).

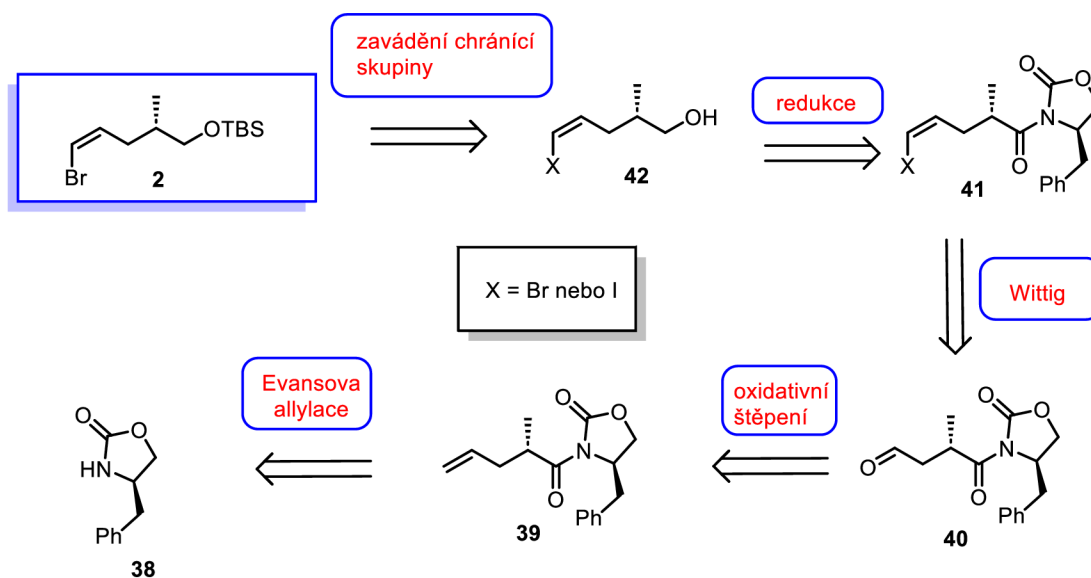


Obr. 24 Reakční mechanismus 1,4-adice Gilmanova reagentu na lakton **34**, jenž zohledňuje a vysvětluje pozorovanou *trans/cis* selektivitu.

Bohužel poté co jsem si připravil tento lakton **30**, tak jsme při plánování dalších reakčních kroků došli k poznání, že vznikuvší alkohol by neodpovídal alkoholu nezbytného k pokračování další syntézy z důvodu již dříve zmíněné chyby mého školitele při retrosyntéze.

## 3.2 Nová retrosyntéza (teď již správná) fragmentu B (2)

Nově navržená retrosyntéza navrhovala syntézu fragmentu B v 5 krocích (Obr. 25). Fragment B (**2**) by zde měl být získán z alkoholu **42**, který se by byl připraven z amidu **41** redukcí amidické skupiny. Amid **41** pak lze získat z aldehydu **40** pomocí Wittigovy reakce, anebo dvokrokově pomocí Corey-Fuchs kondenzace/monodehalogenace. Aldehydu **40** si pak lze představit jako neoxidovaný olefin **39** do kterého zavedeme methylické stereogenní centrum pomocí Evansovy diastereoselektivní allylace z komerčně dostupného (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinonu (**38**).

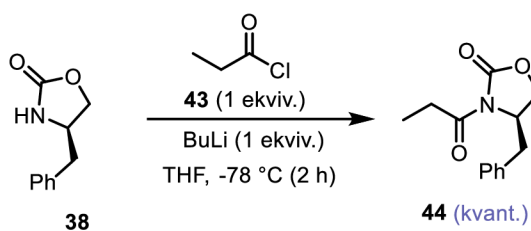


Obr. 25 Nově navržená retrosyntéza fragmentu B (2).

### 3.2.1 Reakce vedoucí k přípravě aldehydu **40**

#### 3.2.1.1 Acylace (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinonu **38** za vzniku imidu **44**

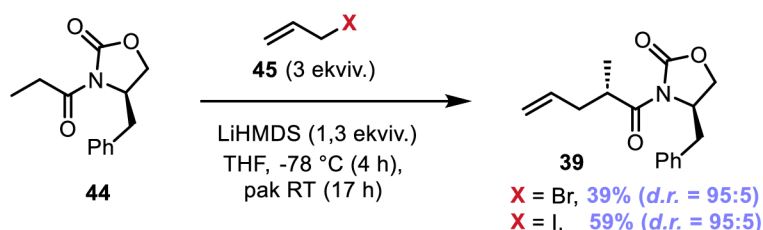
První reakcí v nově navržené syntéze byla acylace (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinonu **38** pomocí propyonyl chloridu **43** za bazických podmínek. K deprotonaci kyselého vodíku oxazolidinonu byl použit 2,5M roztok *n*BuLi (Obr. 26) jehož acylace poskytla produkt **44** v kvantitativním výtěžku<sup>[33]</sup>. Důvodem, proč jsme použili (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinon **38** bylo zavedení pomocné Evansové chirální skupiny, která nám potom bude stericky řídit další reakci.



Obr. 26 Příprava acylovaného oxazolidinu **44** pomocí acylace (R)-4-benzyl-2-oxazolidinonu **38**.

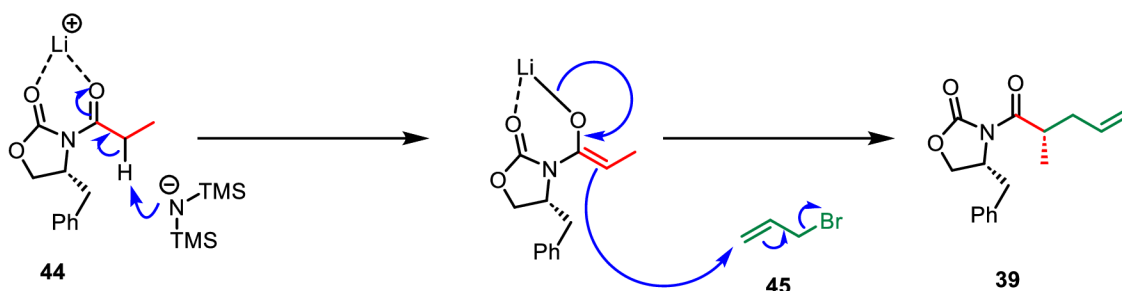
### 3.2.1.2 Evansova allylace

Potom co byl připravena látka **44** následovala Evansova allylace (Obr. 27) pomocí allylbromidu (**45**) za bazických podmínek, kdy jako báze byl zvolen LiHMDS, který generoval enolát, jehož cílem bylo napadnout allyl bromid za vzniku alkenu **39**. Výtěžek reakce za daných podmínek byl po koloně jenom 39 %, avšak diastereoselektivita této reakce za daných podmínek byla naprosto dostačující. Nicméně jsme se rozhodli, že danou reakci zkusíme ještě pro porovnání provést s allyljodidem (**45**), který za stejných podmínek pomocí allyljodidu poskytoval alken **39** s 59 % výtěžkem po koloně a současně taky dostatečnou diastereoselektivitu *d.r.* = 95:5.<sup>[34]</sup>



Obr. 27 Příprava alkenu **39** z látky **44** pomocí Evansovy allylace.

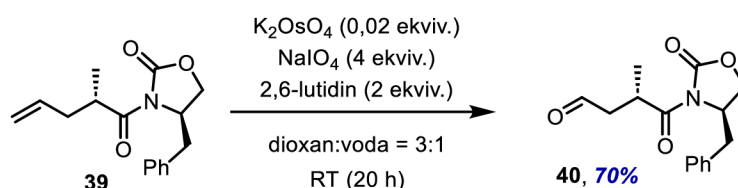
Důvodem, proč jsme si předtím připravily látku **44** spočíval v tom, abychom získaly chirální molekulu, pomocí které můžeme následně stericky řídit faciální selektivitu u Evansovy allylace tak, abychom dostali požadovaný alken **39** jako jeden stereoizomer. Důvod por pozorovanou stereoselektivitu reakce je ukázán na Obr. 28. Tvorba enolátu pomocí LiHMDS totiž generuje intermediát, kde lithium je chelátováno mezi dvěma atomy kyslíků čímž dojde k rigidifikaci vzniklého komplexu. Tento enolát pak umožní atak allylačního činidla pouze z jedné strany (faciální selektivita ze sterických důvodů) a to té méně stericky bráněné.<sup>[34]</sup>



Obr. 28 Stereoselektivní Evansova allylace ukázána na příkladu reakce s allyl bromidem.

### 3.2.1.3 Oxidativní štěpení alkenů 39 na aldehyd 40

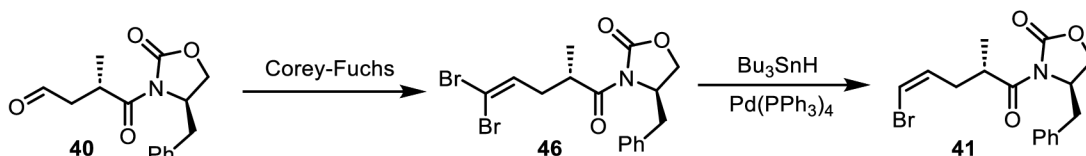
Dalším krokem syntézy byla příprava aldehydu **40** z alkenů **39**, který byl podroben oxidativním štěpením (Obr. 29). Pro štěpení dvojných vazeb byl použit  $K_2OsO_4$  s  $NaIO_4$  v přítomnosti 2,6-lutidinu, který se použil, aby došlo k zabránění možné tvorby vedlejších produktů (mohlo by docházet k tvorbě  $\alpha$ -hydroxyketonů<sup>[35]</sup>). Touto elegantní metodou byl připraven aldehyd **40**, kdy výtěžek dané reakce byl 70 % po koloně. Tuto metodu přípravy aldehydu z alkenů v rámci naší skupiny optimalizoval na jiném substrátu Mgr. Josef Kristek v rámci své diplomové práce.<sup>[36]</sup>



Obr. 29 Příprava aldehydu **40** z alkenů **39** pomocí oxidativního štěpení.

### 3.2.2 Reakce vedoucí k přípravě halogenderivátu 41

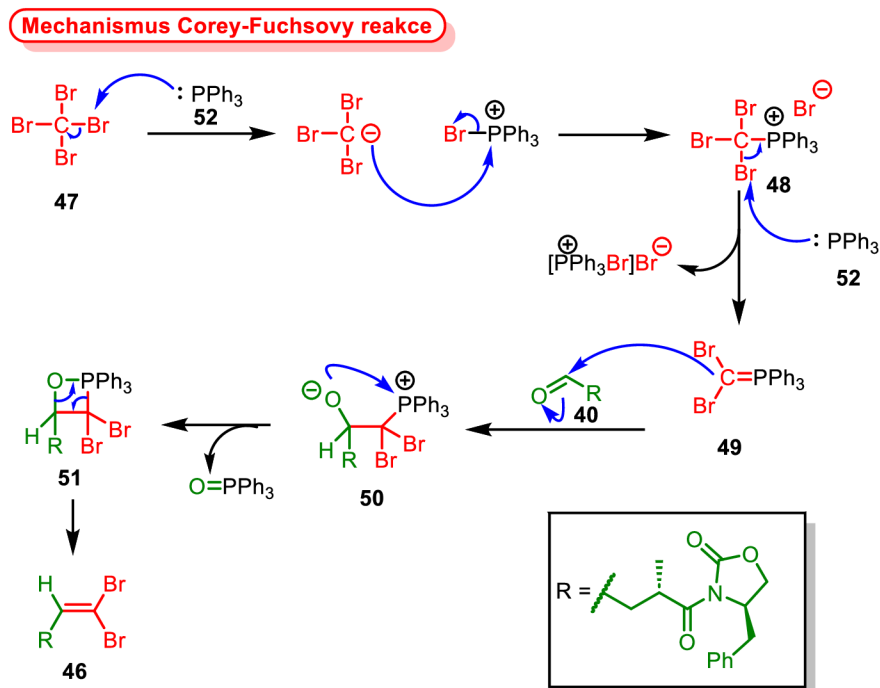
Poté co byl připraven aldehyd **40**, tak jsme měli v plánu provést první krok instalace (Z)-vinyl olefinu **41**, tzv. Corey-Fuchsovu reakci. Abychom toho dosáhli tak jsme ponechali reagovat aldehyd **40** s  $CBr_4$  v přítomnosti  $PPh_3$ . Takto vzniklý dibromolefin **46** bychom poté ponechali reagovat za podmínek Stilleho couplingu s  $Bu_3SnH$  za katalýzy  $Pd(PPh_3)_4$ . Tato reakce probíhá stereoselektivně<sup>[37]</sup> tak, že pouze atom bromu, který je stericky více dostupný je nahrazen atomem vodíku (Obr. 30).



Obr. 30 Sekvence reakcí Corey-Fuchs/Stille coupling jenž transformují aldehyd **40** na (Z)-vinyl bromid **41**.



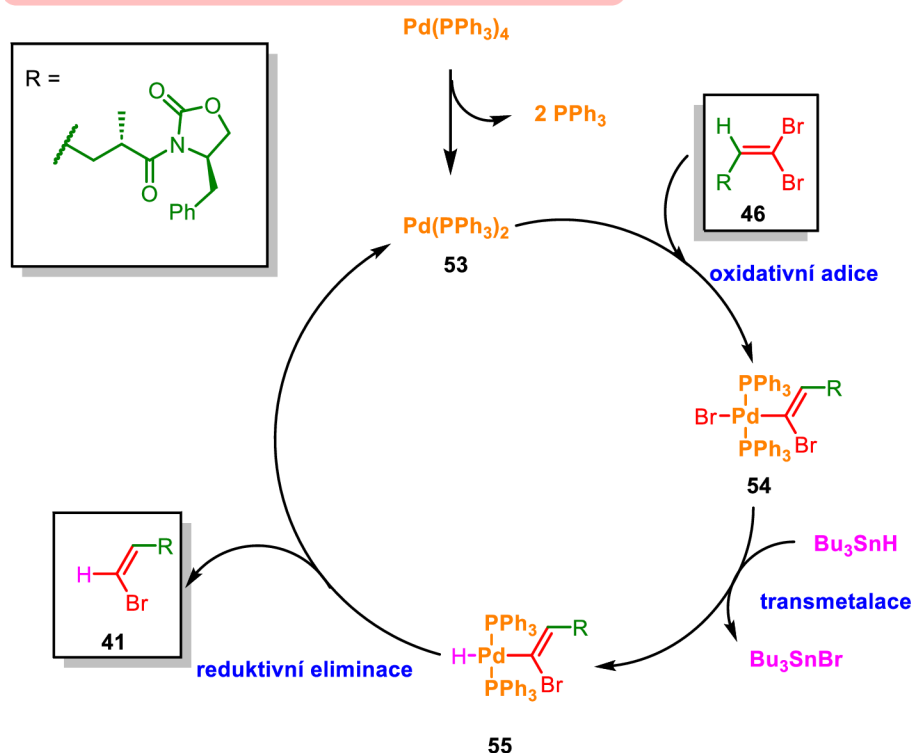
Mechanismus Corey-Fuchsova reakce je ve své podstatě obdobný Wittigově reakci, kdy nejprve dochází k nukleofilnímu ataku  $\text{PPh}_3$  (**52**) na atom bromu  $\text{CBr}_4$  (**47**). Vzniklý karbenový anion následně atakuje atom fosforu ve fosfoniové soli a poskytne vysoce reaktivní sůl **48**. Sůl **48** poté slouží jako prekurzor k „Wittigově“ reagentu jenž vzniká atakem další molekuly  $\text{PPh}_3$  na aktivovaný atom bromu. Vzniklý ylid **49** pak podléhá adici na aldehyd **40** za vzniku betainu **50**, který následně cyklizuje za vzniku oxafosfetanu **51**, který svým rozpadem poskytne dibromolefin **46** (Obr. 31).<sup>[38,39]</sup>



Obr. 31 Mechanismus Corey-Fuchsovy reakce za vzniku dibromolefinu **46**

Stilleho coupling, druhý krok sekvence, je iniciován oxidativní adicí komplexu  $\text{Pd}^0$  ( $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2$  (**53**)) do stericky více dostupné vazby  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$  dibromolefinu **46** (Obr. 32). Vzniklý alkenyl palladium bromid **54** ( $\text{Pd}(0)$ ) se oxiduje na  $\text{Pd}(II)$ ) následně podléhá transmetalaci, kde dochází k výměně ligandů mezi jednotlivými organokovovými komplexy. Konkrétně dojde k přenosu atomu vodíku na  $\text{Pd}(II)$ -komplex **55** a atomu halogenu (bromid) na  $\text{Sn}$ -komplex. Vzniklý alkenylpalladiumhydrid **55** následně podléhá reaktivní eliminaci za vzniku kýženého bromderivátu **41** a regeneraci  $\text{Pd}(0)$  komplexu.<sup>[37,40]</sup>

### Mechanismus Stilleho couplingu - reduktivní debromace



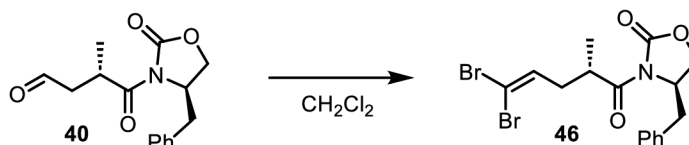
Obr. 32 Mechanismus Stilleho couplingu umožňující transformaci dibromolefinu 46 na (Z)-brom derivát 41.

Tento syntetický plán vypadal díky všestrannému užívání v literatuře téměř „neprůstřelně“, nicméně jsme při něm narazily na problém hned při prvním kroku, kdy se nám ani po sérii optimalizací (Tabulka 2) nepodařilo připravit dibromolefin 46. Vyzkoušeli jsme několik různých reakčních podmínek jež se lišili jak v použití různého počtu reakčních ekvivalentů  $\text{Ph}_3\text{P}$  (52) a  $\text{CBr}_4$  (47), tak přidávání Zn prachu, který by dle literatury by měl být schopen zvýšit výtěžek reakce z důvodu tvorby  $\text{ZnBr}_2$ , jenž by měl urychlit tvorbu ylidu a následně i jeho reakci s aldehydem. <sup>[38]</sup> Bohužel v žádném případě nebyl kýžený produkt ani detekován v surové reakční směsi.

Po tomto neúspěchu jsme se zaměřili na jinou metodou, jak se dostat k halogenderivátu (Z)-41. Vsadili jsme na (Z)-selektivní Wittigovu reakce aldehydu 40 se soli ylidu 57, který jsem si čerstvě připravil reakcí  $\text{Ph}_3\text{P}$  (52) s  $\text{CH}_2\text{I}_2$  56 (Obr. 33). Důvodem, proč jsme tuto reakci ne zvolili hned na začátku, byla obava z možné hrozby nižší stereoselektivity, kdy by nám kromě chtěného (Z)-bromderivátu (Z)-41 mohl vznikat i ve větší míře (E)-alken. Pro uskutečnění Wittigovy reakce bylo nejprve nutné deprotonovat sůl ylidu 57, což jsme provedli pomocí  $\text{LiHMDS}$  v přítomnosti HMPA. HMPA při této reakci slouží jako chelatační činidlo, jež má za úkol koordinovat  $\text{Li}^+$  ionty a tak zvýšit rychlost reakce ylidu s aldehydem. Pakliže reakce probíhá rychleji, kineticky preferovaný (Z)-olefin je formován ve vysokém nadbytku. Nicméně se ukázalo, že za daných

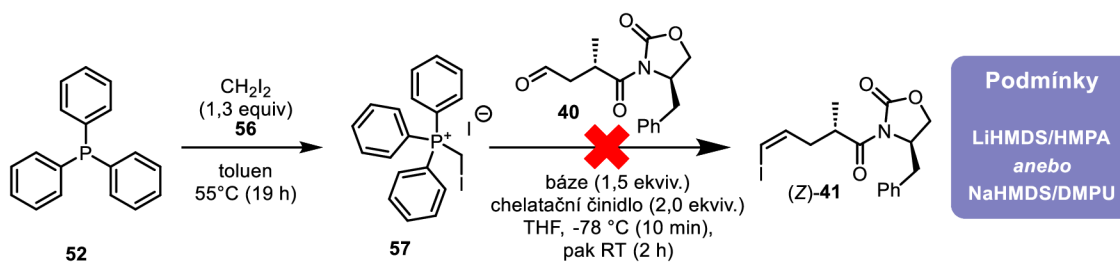
podmínek reakce neproběhla a jediným výsledkem reakce byla degradace výchozího aldehydu. Obdobná situace se pak opakovala, když jsme vyzkoušeli využití silnější báze, NaHMDS, v kombinaci s DMPU jako chelatačním činidlem.<sup>[41]</sup> Bohužel ani v tomto případě nebyla pozorována tvorba cílového jod derivátu (*Z*)-**41**, a i v tomto případě docházelo pouze k degradaci výchozího aldehydu na neidentifikovatelné produkty degradace. Čelíce těmto nezdarům, rozhodli jsme se poněkud pozměnit náš přístup v plánované syntetické strategii.

Tabulka 2 Optimalizace Corey-Fuchsovy olefinační reakce.



Řádek	CBr <sub>4</sub> (ekviv.)	Reagenty	Podmínky	Výtěžek [%]
1	2,0 ekviv	Ph <sub>3</sub> P (4,0 ekviv.)	0 °C (25 min), pak RT (22 h)	n.p. <sup>a)</sup>
2	3,0 ekviv	Ph <sub>3</sub> P (6,0 ekviv.)	-78 °C (10 min), pak RT (21 h)	n.p. <sup>a)</sup>
3	2,0 ekviv	Ph <sub>3</sub> P (2,0 ekviv.) Zn (2,0 ekviv.)	RT (48 h)	n.p. <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Určeno na základě <sup>1</sup>H NMR spektra surové reakční směsi. n.p. – reakce neprobíhá

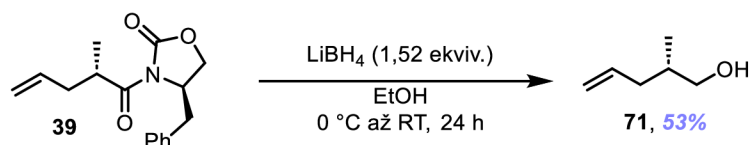


Obr. 33 Wittigova reakce jež měla poskytnout (*Z*)-vinyl jodid (*Z*)-**41**.

### 3.2.3 Reakce vedoucí k přípravě chráněného alkoholu **72**

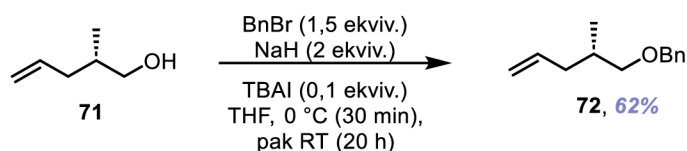
Poté co jsme čelili problémům s přípravou jod derivátu (*Z*)-**41** pomocí Wittigovy reakce a jako bezúspěšné se ukázaly také naše pokusy o Corey-Fuchsovu reakci, rozhodli jsme se alternovat náš přístup k cílovému olefinu tak, že nejprve odchráníme oxazolidinovou funkční skupinu a teprve poté provedeme transformaci terminálního olefinu na odpovídající (*Z*)-vinyl jodid. Reduktivní odstranění Evansovy pomocné chirální skupiny (Obr. 34) jsme tak provedli

s využitím LiBH<sub>4</sub> a odpovídající alkohol **71** jsme získali v 53 %. Zde je třeba podotknout, že reakce probíhá v podstatě kvantitativně, a nižší izolovaný výtěžek této látky byl dán ztrátou části produktu při zakoncetování na RVO.



Obr. 34 Deprotektce Evansovy pomocné chirální skupiny a současná redukce

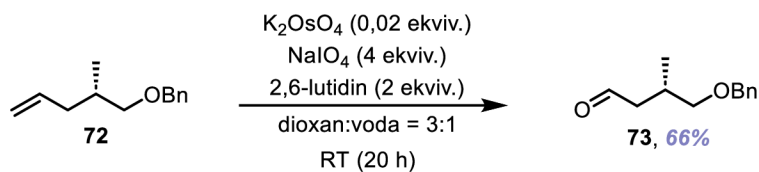
Izolovaný alkohol **71** byl následně ochráněn pomocí benzyl bromidu za vzniku etheru **72** (Obr. 35). Při této reakci byl nejprve alkohol transformován na odpovídající Na<sup>+</sup> alkoholát, který následně reagoval jako nukleofil s *in situ* generovaným benzyljodidem (přípraven z benzyl bromidu pomocí TBAI, který nahradil brom za jod, jenž je lepší odstupující skupinou). Po purifikaci na koloně byl izolován ether **72** s 62 % výtěžkem reakce.



Obr. 35 Příprava fragmentu B (**2**) pomocí zavedení TBS jako chránící skupiny.

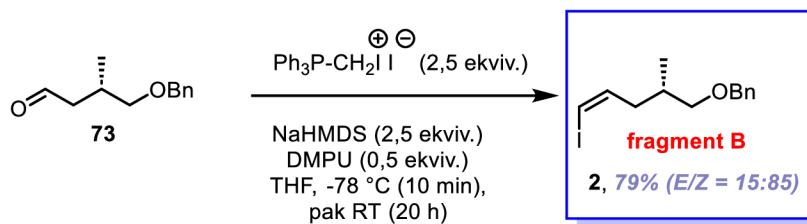
### 3.2.4 Reakce vedoucí k fragmentu B (**2**)

Dalším krokem v syntéze pak bylo oxidativní štěpení alkenu **72** za vzniku aldehydu **73** (Obr. 36). Obdobně jako v případě alkenu **39**, katalytické množství K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> transformovalo alken **72** na diol, který byl následně oxidativně štěpen pomocí NaIO<sub>4</sub> na cílový aldehyd **73**. Přídavek 2,6-lutidinu mělo znovu za cíl zamezit možné tvorbě vedlejších produktů.<sup>[35]</sup> Po purifikaci na koloně byl získán aldehyd **73** s výtěžkem reakce 66 %.



Obr. 36 reakce vedoucí k přípravě fragmentu aldehydu **73**

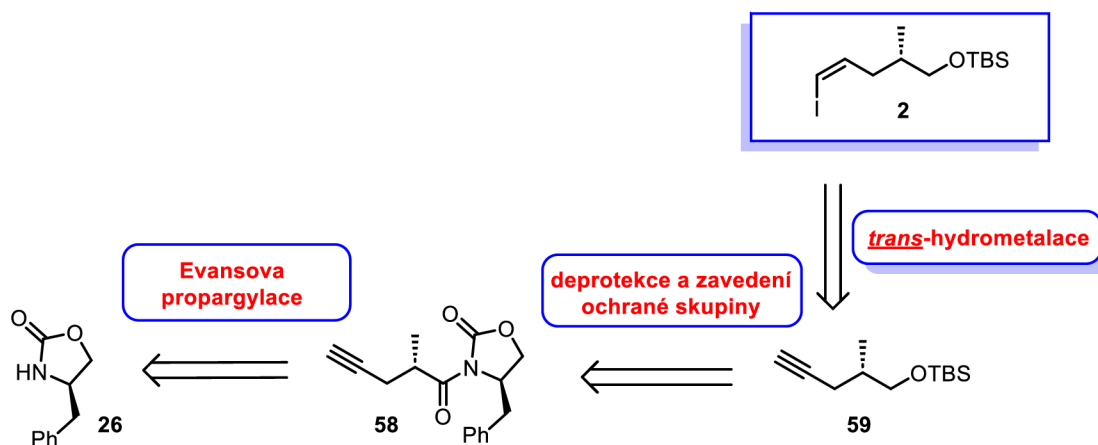
Vzniklý aldehyd **73** byl pak podroben Wittigově reakci fosfoniového ylidu generovaného ze soli **57** v přítomnosti NaHMDS jako báze a DMPU jako chelatačního činidla (Obr. 37). Po purifikaci na koloně jsem získal fragment B (**2**) s výtěžkem 79 % a (*E/Z*) selektivitou 15:85.



Obr. 37 Reakce vedoucí k přípravě fragmentu B (2)

### 3.3 Alternativní přístup k fragmentu B (2)

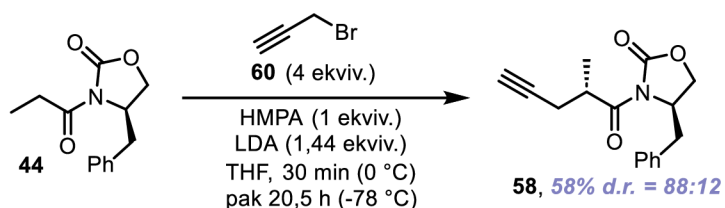
Nezávisle na syntéze fragment B (Z)-2 založeném na Wittigově reakci jsme se rozhodli připravit tento fragment také pomocí *trans*-hydrometalace alkyne **59**. Tento alkyne by pak mohl být připraven z alkyne **58**, jež by měl být dostupný na základě propargylace Evansova reagentu odvozeného z z komerčně dostupného (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinonu **26** (Obr. 38).



Obr. 38 Alternativní přístup k olefinu (Z)-2.

#### 3.3.1 Reakce vedoucí k přípravě alkyne **58**

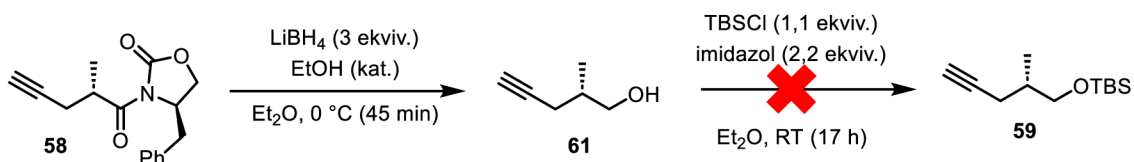
Prvním krokem k přípravě alkyne **58** byla diastereoselektivní propargylace látky **44**, která byla již připravena v rámci předchozího syntetického postupu (Obr. 39). Jako báze se pro deprotonaci kyselého vodíku propargylbromidu (**60**) použilo LDA, které se čerstvě připravilo z diisopropylaminu pomocí *n*BuLi. Dále bylo při této reakci použito HMPA, které mělo za úkol dodatečně stabilizovat  $\text{Li}^+$  kationt a tím zvýšit stabilitu komplexu oxazolidinon- $\text{Li}^+$  (rigidita systému). Nadruhou stranu, dodatečná přítomnost HMPA vedla ke zvýšení nukleofilicity generovaného enolátu a tedy k potlačení jeho bazicity jež by mohla mít za následek deprotonaci propargylového alkynového vodíku a tvorbu kmulenového intermediátu. Touto reakcí jsem získal alkyne **58** s výtěžkem po koloně 58 % a *d.r.* = 88:12.<sup>[42]</sup>



Obr. 39 Příprava alkyneu **58** z imidu **44** pomocí Evansovy alkylace.

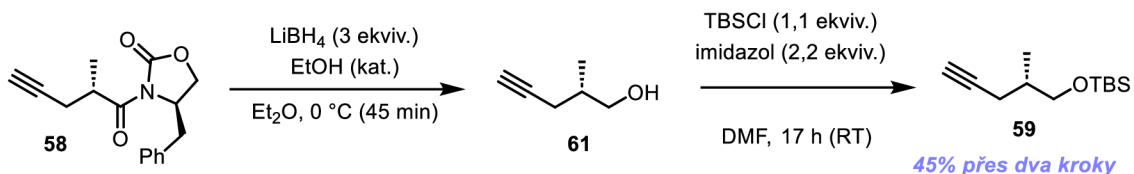
### 3.3.2 Reakce vedoucí k přípravě alkyneu **59**

Dalším krokem byla deprotektace pomocné chirální skupiny za použití  $\text{LiBH}_4$  a katalytického množství  $\text{EtOH}$  a ochránění vzniklého alkoholu **61** ve formě TBS-etheru (Obr. 40). Protože dle literatury by měl být připravený alkohol **61** velmi těkavý ( $t_v = 61\text{-}66\text{ °C}^{[42]}$ ), tak jsme se rozhodli, že surová reakční směs bude okamžitě po zpracování (extrakce do etheru) rovnou reagována s TBSCl v přítomnosti imidazolu jako báze.

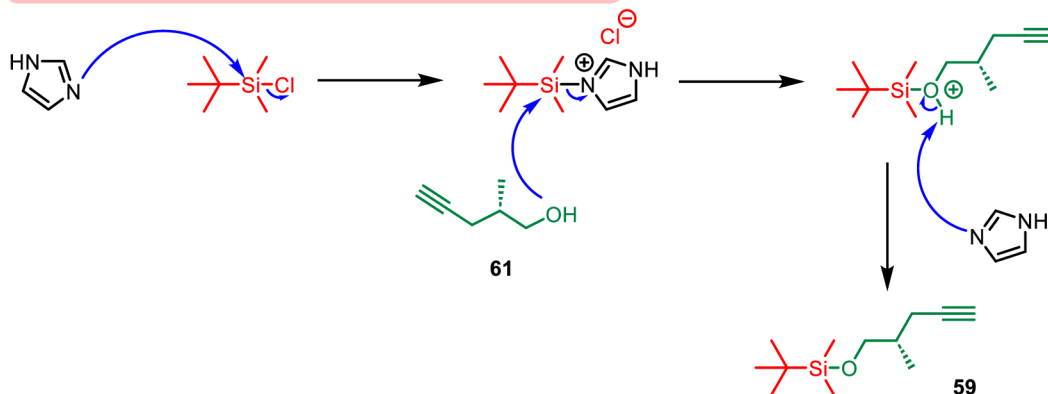


Obr. 40 Příprava alkyneu **59** pomocí deprotektace alkyneu **58** a zavedení TBS jako chránící skupiny.

Použití  $\text{Et}_2\text{O}$  jako rozpouštědla pro reakci se však ukázalo jako nevhodné, neboť daná reakce za daných podmínek neproběhla a získal jsem pouze alkohol **61**. Proto jsem zvolil jiný přístup, kdy nejprve etherický extrakt alkoholu **61** byl zakonzertován, aby došlo k odpaření většiny  $\text{Et}_2\text{O}$ , a daný koncentrát byl použit v další reakci (Obr. 41), kde jako rozpouštědlo bylo použito DMF. Rozpouštědlo, jež danou reakci současně urychluje<sup>[43]</sup>. Po 2 krocích byl v tomto případě výtěžek po purifikaci na koloně 45 %



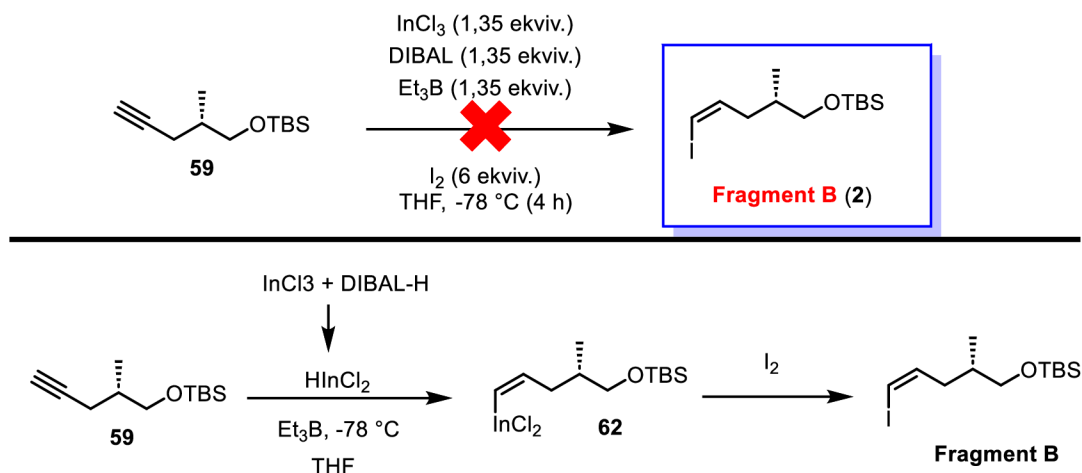
#### Mechanismus zavádění chránící skupiny TBS na alkohol



Obr. 41 Příprava alkynu **59** z alkynu **58** pomocí sekvence zahrnující redukcí/TBS ether formaci spolu s mechanismem zavedení TBS jako chránící skupiny na alkohol.

### 3.3.3 Reakce vedoucí k přípravě fragmentu B (2)

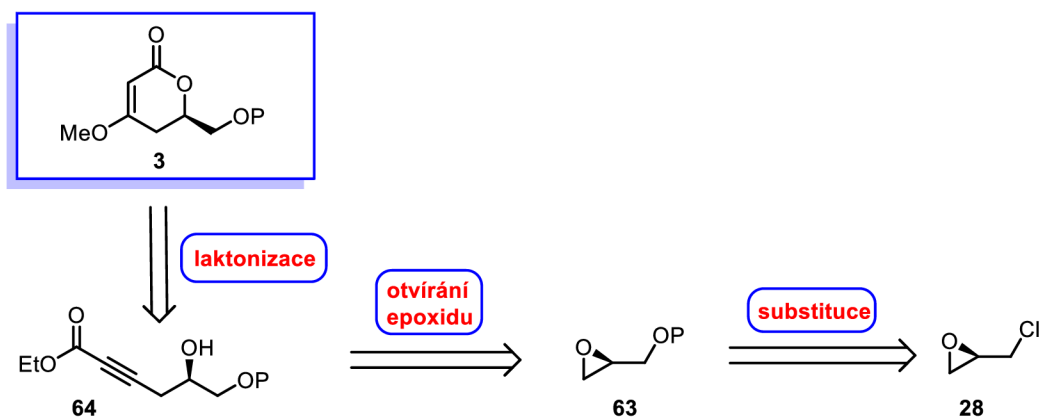
Finálním krokem této syntézy pak byla *trans*-hydrometalační reakce alkynu **59** pomocí  $\text{InCl}_3$  (Obr. 42) v přítomnosti katalytického množství  $\text{Et}_3\text{B}$  (ten slouží jako radikálový iniciátor). Dle literatury daná reakce probíhá stereoselektivně za vzniku *Z*-olefinů.<sup>[44]</sup> Prvním krokem této reakce je reakce  $\text{InCl}_3$  s DIBALem za vzniku  $\text{HInCl}_2$ , který následně podléhá adiční reakci na alkyne **59** za vzniku (*Z*)-alkenylindium **62**, který je následně podroben jodolýze.<sup>[44]</sup> Bohužel však v našich rukou se tento protokol nepodařilo reprodukovat a fragment B (**2**) tak nebyl připraven. Optimalizace této reakce nebyla bohužel z časových důvodů možná, protože už neměl k dispozici žádný další alkohol **59** abych mohl tuto reakci zopakovat za jiných podmínek.



Obr. 42 Alternativní přístup k fragmentu B založený na *trans*-jodometalační reakci mediované  $\text{InCl}_3$ .

### 3.4 Retrosyntéza fragmentu C (3)

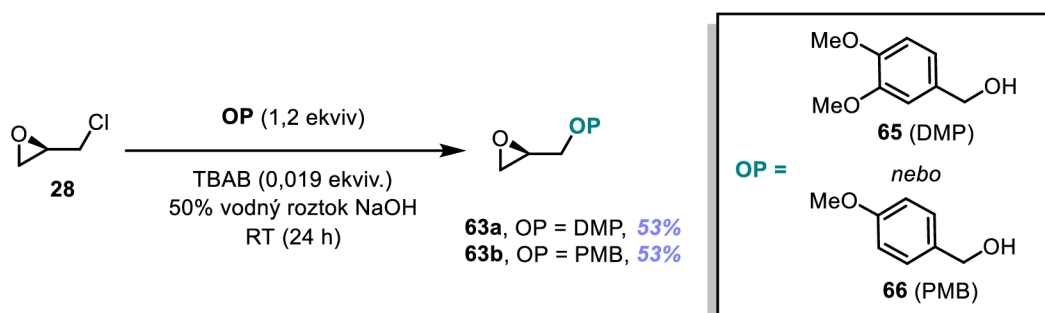
Syntéza fragmentu C (**3**) je založena na laktonizaci esteru **64**, který lze získat otevřením ochráněného epoxidu **63**, který je naopak lehce dostupný z komerčně dostupného (*R*)-epichlorhydrinu **28** (Obr. 44)



Obr. 43 Návrh retrosyntézy fragmentu C (**3**)

#### 3.4.1 Reakce vedoucí k přípravě chráněného epoxidu **63**

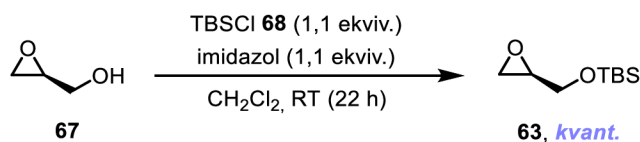
První reakcí v rámci přípravy fragmentu C byla substituce atomu chloru v (*R*)-epichlorhydrinu **28** za 3,4-dimethoxybenzylalkohol **65** anebo 4-methoxybenzylalkohol **66** za vzniku epoxidů **63a** (DMP skupina) a **63b** (PMB skupina) (Obr. 44). Při této reakci bylo nutné použít tetrabutylammonium bromid (TBAB), který v této reakci sloužil jako katalyzátor fázového přenosu a dovolil nám tím pádem přesun  $\text{OH}^-$  aniontů (báze nezbytná k deprotonaci benzylických alkoholů) z vodné fáze do organické, kde pak došlo k deprotonaci a následné substituční reakci.<sup>[45]</sup> Výtěžek daných reakcí byl po koloně shodně 53 %.



Obr. 44 Příprava chráněného epoxidu **63**.

Jiným způsobem, jak se dostat k chráněnému epoxidu **63** byla reakce (*S*)-glycidolu **67** s TBSCl **68** (Obr. 46) za přítomnosti imidzolu, který zde sloužil jako báze. Výhodou této přípravy epoxidu **63** oproti předchozí byly vysoké výtěžky, kdy daná reakce proběhla kvantitativně.





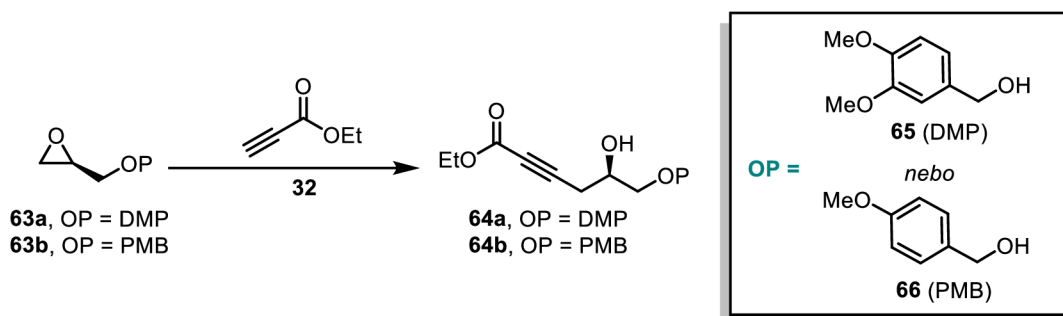
Obr. 45 Příprava chráněného epoxidu **63**.

## 3.4.2 Reakce vedoucí k přípravě esteru **64**

### 3.4.2.1 Reakce vycházející z epoxidu **63a** a **63b**

Náš původní plán byla příprava esteru **64** pomocí adiční reakce ethyl-propiolátu **32** na epoxid **63a** anebo **b**. Nicméně tento krok se ukázal za velmi problematický (pravděpodobně způsobené velikou reaktivitou chránících aktivovaných (methoxy skupiny) benzylických skupin, které byly záměrně instalovány kvůli jejich pozdějšímu snazšímu odstranění, jež mělo být orthogonální vůči všem dalším chránícím skupinám na substrátech, vůči Lewisovým kyselinám jež byly přidávány do reakční směsi ke zvýšení reaktivity epoxidu. Bohužel ani přes sérii optimalizací se nám nepodařilo připravit daný ester **64a** resp. **64b** (Tabulka 3) obsahující tyto benzylické chránící skupiny. Obecně se reakční podmínky odlišují přidavkem (množství) Lewisových kyselin ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ), volbou báze ( $\text{LiHMDS}$ ,  $i\text{PrMgCl}$ ) a rozpouštědel. Ani přidavek HMPA (řádek 5), který měl za úkol zvýšit nukleofilicitu alkynu dekoordinací lithia nemělo na reakci blahodárny vliv. Ani *in situ* generace Gilmanova reagentu, organokuprátu nižšího řádu (řádek 7), či organokuprátu vyššího řádu (řádek 8), více nukleofilních reagentů než odpovídající lithiovaný aniont, nepomohly.<sup>[46]</sup>

Tabulka 3 Optimalizace reakcí při snaze přípravy esteru **64**.



Řádek	Ethyl-propiolát (32) (ekviv.)	Reagenty	Teplota [°C]	Výtěžek [%]
<b>1</b>	1,5	LiHMDS (1,5 ekviv.), Et <sub>2</sub> O	-78 °C (2 h), pak -78 °C až RT (17 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>2</b>	1,25	LiHMDS (1,25 ekviv.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (1,25 ekviv.), THF	-78 °C (1 h), pak -78 °C až RT (17 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>3</b>	1,5	LiHMDS (1,5 ekviv.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (1 ekviv.), Et <sub>2</sub> O	-78 °C (2 h), pak -78 °C až RT (3 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>4</b>	3	LiHMDS (3 ekviv.), BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (3 ekviv.), THF	-78 °C (30 min), pak -78 °C až RT (17 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>5</b>	2	LiHMDS (3 ekviv.), HMPA (0,1 ekviv.), THF	-78 °C (45 min), pak -78 °C až RT (2,5 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>6</b>	1,2	LiHMDS (1,28 ekviv.), Et <sub>2</sub> AlCl (1,3 ekviv.), THF	-78 °C (35 min), pak -78 °C až RT (2,5 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>7</b>	1,5	iPrMgCl (1,5 ekviv.), CuCN (0,02 ekviv.), THF	-78 °C (5 min), pak 0 °C (10 min), pak -30 °C (2 h)	n.p. <sup>a)</sup>
<b>8</b>	5	BuLi (5,1 ekviv.), CuCN (2,5 ekviv.), Et <sub>2</sub> O	-78 °C (30 min), pak -40 °C (30 min), pak -78 až -40 °C (2 h)	n.p. <sup>a)</sup>

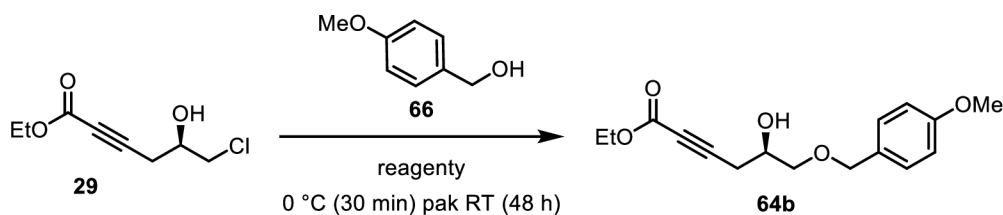
<sup>a)</sup> n.p – reakce neprobíhá. Určeno na základě analýzy <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi.

### 3.4.2.2 Reakce vycházející z chlorhydrinu **29**

Dalším způsobem, který nás napadl a mohl teoreticky vést k přípravě esteru **64** byla substituční reakce chlorhydrinu **29**, který byl již připraven v rámci původní syntézy fragmentu B (**2**), přičemž chlor se měl substituovat za alkohol **66**. Bohužel se ukázalo, že daná reakce ani přes snahu optimalizace (Tabulka 4) nepůjde. V prvním a druhém případě jsme použili silnou

nenukleofilní bázi DBU, která měla za úkol vytvořit epoxid, který by byl následně napaden ze stericky méně bráněné pozice alkoholem **66**, s tím že dané reakce se lišili rozpouštědlem. Dále (řádek 3 a 4) byly reakce provedeny v DMF s K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jako bázi s tím rozdílem, že ve druhém případě jsme použili TBAB jako katalyzátor, který měl transhalogenovat atom chloru za atom bromu. Ani změna rozpouštědla (CH<sub>3</sub>CN) ale nakonec nepřinesla žádný kýžený účinek a ani v jednom případě nebyly detekovány ani stopy po kýženém produktu **64b**.

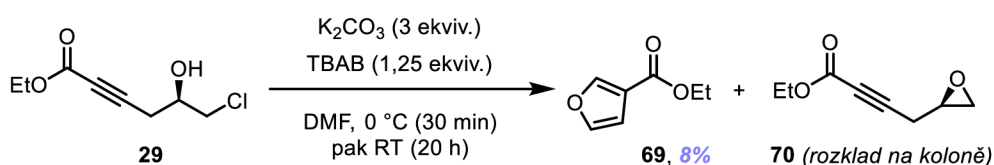
Tabulka 4 Optimalizace reakcí vedoucí k přípravě esteru **34**



Řádek	Alkohol 66 (ekviv.)	Reagenty	Výtěžek [%]
1	1,25	DBU (2,5 ekviv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	n.p. <sup>a)</sup>
2	1,25	DBU (2,5 ekviv.), CH <sub>3</sub> CN	n.p. <sup>a)</sup>
3	1,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 ekviv.), DMF	n.p. <sup>a)</sup>
4	1,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 ekviv.), TBAB (1,25 ekviv.), DMF	n.p. <sup>a)</sup>
5	1,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 ekviv.), TBAB (1,25 ekviv.), CH <sub>3</sub> CN	n.p. <sup>a)</sup>

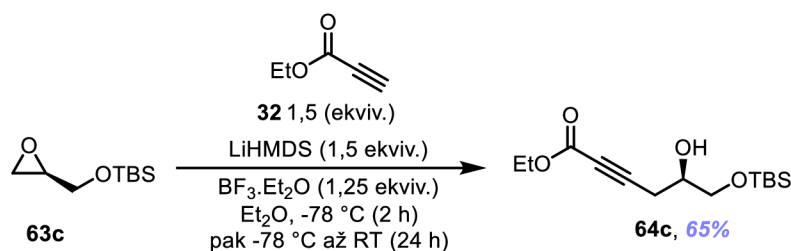
<sup>a)</sup> n.p. – reakce neprobíhá. Určeno na základě analýzy <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi.

Ačkoliv se nám nepodařilo připravit ester **64b**, tak jsme si na základě <sup>1</sup>H NMR všimli, že nám při reakcích vznikají neznámé látky **69** a **70**. V druhém případě šlo logický produkt intramolekulární substituční reakce, epoxid **70**. V tom prvním případě jsme si ale nebyly jisti, co tím produktem je. Reakci, ve které tento produkt vznikal v největším zastoupení (řádek 4), jsme se rozhodli zopakovat (Obr. 47). Za těchto podmínek byl kromě epoxidu **70** (látku neizolována, neb se rozkládá na koloně) vznikal i neznámý produkt **69** v 8% izolovaném výtěžku. Tato látka byla následně na základě 1D NMR experimentů (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) a 2D NMR experimentů (COSY, HMBC a HMQC) identifikována jako furanový derivát **69**.



Obr. 46 Reakce vedoucí k derivátu furanu **69**.

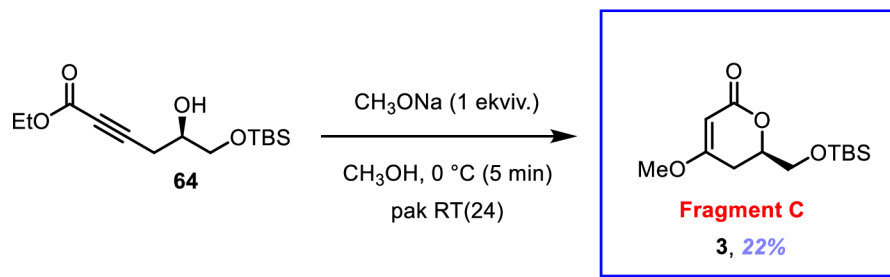
Po sérii neúspěšných pokusů, které nevedly k přípravě chráněného esteru **64** jsme se rozhodli, že použijeme již připravený epoxid **63c**, který opět podrobíme nukleofilní adici za bazických podmínek (Obr. 48). Tedy alkyne **32** byl reagován s LiHMDS za vzniku odpovídajícího anionu, který následně otevře epoxid **63**, který je aktivován pomocí  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Kýžený ester **64c** byl izolován s 65% výtěžkem. Danou reakci v rámci své aktuální disertační práce zoptimalizovala Mgr. Markéta Fuksová a já jsem použil její podmínky.



Obr. 47 Příprava chráněného esteru **64**.

### 3.3.3 Poslední reakce vedoucí k přípravě fragmentu C (**3**)

Finálním krokem k přípravě fragmentu C (**3**) byla laktonizace chráněného esteru **64** (Obr. 49), přičemž cyklizace proběhla za bazických podmínek pomocí čerstvě připraveného methoxidu sodného, který se získal reakcí sodíku s methanolem. Výtěžek dané reakce po purifikaci na koloně činil 22 %. Optimalizaci této reakce jsem dále neprováděl, neboť ji v tomto okamžiku provádí Mgr. Fuksová v rámci svého projektu, a tedy to nebude nezbytně nutné.



Obr. 48 Poslední reakce vedoucí k přípravě fragmentu C (**3**).

## 4 Závěr

V rámci mojí bakalářské práce jsem se zabýval vývojem syntetické metody využitelné k přípravě fragmentů B (**2**) a C (**3**), které do budoucna máme v plánu použít při totální syntéze voratinů A a B.

V teoretické části byly probrány dělení SM a potom příklady SM izolovaný z přírodních mořských organismů s důrazem na jejich biologickou aktivitou a strukturou.

V rámci experimentální části se mi podařilo připravit lakton **30**, fragment B (**2**) a fragment C (**3**). Lakton **30** byl připraven ve 4 krocích (celkový výtěžek 21 %). Fragment B (**2**) byl připraven (po změně reakčních kroků z původního syntetického plánu) v 6 krocích (celkový výtěžek 9 %). Alternativním způsobem přípravy fragmentu B (**2**) vycházejícím z alkynu **58** jsem došel až po alkyn **59** a finální krok vedoucí k fragmentu B (**2**) jsem prozatím vyzkoušel pouze jednou a to neúspěšně. Tento krok bude muset být v budoucnu znovu prozkoumán. Dále byl připraven fragment C (**3**) ve 3 krocích (celkový výtěžek 13 %), kdy do budoucna bude třeba danou syntézu ještě zoptimalizovat. Při přípravě fragmentu B (**2**) jsem využíval Evansovy chirální pomocné skupiny jakožto zdroje chiraloty a také Wittigovy reakce pro indukci *E/Z*-selektivity. Při přípravě fragmentu C (**3**) jsem se velmi inspiroval chemií epoxidů.

# 5 Experimentální část

## 5.1 Obecné informace

Veškeré reakce byly prováděny, pakliže není uvedeno jinak, v bezvodém prostředí. Aparatury byly žíhány plamenem pod tlakem inertního plynu (argon). Veškerá rozpouštědla použitá pro reakce byla, pokud není uvedeno jinak, zbavena vlhkosti pomocí standartních sušících kolon dle protokolu vyvinutého H. C. Grubsem a jeho spolupracovníky.

K měření NMR spekter byl, pokud není uvedeno jinak, použit spektrometr JEOL ECA400II pracující při frekvenci 399,78 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 100,53 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Měření byla prováděna za laboratorní teploty, přičemž vzorky byly rozpuštěny a následně měřeny v jednom z následujících rozpouštědel,  $\text{CDCl}_3$  nebo aceton- $d_6$ . Chemické posuny zbytkového signálu nedeuterovaného, resp. ne zcela deuterovaného rozpouštědla sloužily ke kalibraci měřených  $^1\text{H}$  NMR spekter. Chemické posuny zbytkových nedeuterovaných resp. částečně deuterovaných rozpouštědel v daném rozpouštědle jsou následující:  $\text{CDCl}_3$  (7,26 ppm) a aceton- $d_6$  (2,05 ppm). Ve spektrech  $^{13}\text{C}$  bylo využito ke kalibraci charakteristického signálu atomu  $^{13}\text{C}$  substituovaného atomem vodíku  $^2\text{H}$ . Chemické posuny jsou následující:  $\text{CDCl}_3$  (77,23 ppm, prostřední signál) a aceton- $d_6$  (29,84 ppm). Finální produkty byly purifikovány pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (viz výše).

Pro sloupcovou chromatografii (CC) bylo využito silikagelu jako stacionární fáze a směsi hexanu (Hex.):EtOAc (V/V), pakliže není uvedeno jinak, jako mobilní fáze. Eluované frakce byly jímány po 5-30 ml frakcích a jejich obsah byl sledován pomocí TLC. Frakce obsahující stejný produkt byly spojeny a následně odpařeny na rotační vakuové odparce (RVO).

Měření hmotnostních spekter bylo provedeno na přístroji značky Waters (Q-TOF MICRO). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji EA1112 Flash analyser (Thermo-Finnigan). Teploty tání byly měřeny na přístroji SMP 30 (Stuart®) a nejsou korigovány.

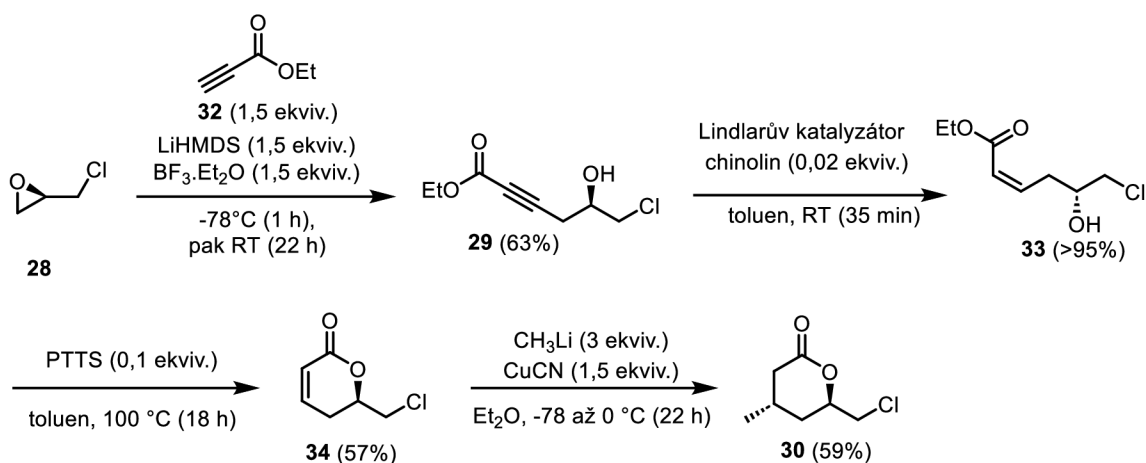
Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na silikagelu. Pro tento typ operace byly použity aluminiové desky pokryté silikagelem 60 SIL G/UV254 s fluorescentním indikátorem (Machery-Nagel). Jednotlivé sloučeniny přítomné v reakční směsi byly dále vizualizovány pomocí vizualizačních roztoků.

### 5.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC

Metody přípravy:

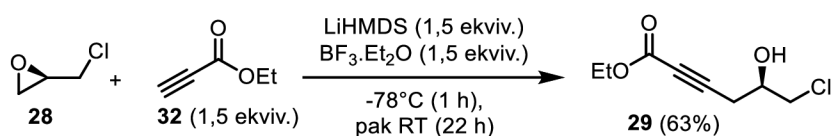
- Zásaditý roztok  $\text{KMnO}_4$  byl připraven rozpuštěním 9 g  $\text{KMnO}_4$  a 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve 150 ml 10 %  $\text{NaOH}$ .
- Vanilinový roztok byl připraven rozpuštěním 2 g vanilinu ve 100 ml ethanolu obsahující 1 ml koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .
- Hannesianův vizualizační roztok byl připraven rozpuštěním 12 g kyseliny fosfomolybdenové v 250 ml ethanolu.

### 5.2 Syntéza laktonu 35



Obr. 49 Schéma pro přípravu laktonu 30.

#### 5.2.1 Syntéza ethyl-(R)-6-chloro-5-hydroxyhex-2-ynonátu (29)



Byl připraven roztok esteru **32** (5,95 ml, 57,5 mmol, 1,5 ekvív.) v  $\text{Et}_2\text{O}$  (51,1 ml). Roztok byl ochlazen na  $-78^\circ\text{C}$  pomocí směsi suchý led-aceton. K roztoku byl po kapkách injekční stříkačkou přidán LiHMDS (57,5 ml, 57,5 mmol, 1,5 ekvív.). Po 60 min bylo k roztoku přidán  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (7,29 ml, 57,5 mmol, 1,5 ekvív.) a směs byla míchána 10 min při  $-78^\circ\text{C}$ . Dále bylo k roztoku přidán roztok epoxidu **28** (3 ml, 38,4 mmol, 1 ekvív.) v  $\text{Et}_2\text{O}$  (12,8 ml) po kapkách. Reakční směs byla míchána 22 h při laboratorní teplotě. Reakce ukončena na základě TLC přidáním 30 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována pomocí  $\text{EtOAc}$  (3x40 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo

odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn na chromatografické koloně (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 10:1→5:1→ 3:1) a byl získán chlorhydrin **29**, izolovaný jako žlutá viskózní kapalina (4,6 g, 63 %).

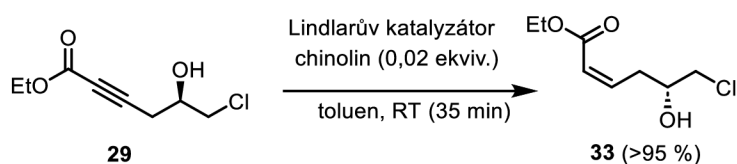
R<sub>f</sub> = 0,47 (hexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 6.2, 0.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 153.5, 83.7, 75.5, 69.2, 62.2, 48.3, 24.6, 14.1.

HRMS(ESI<sup>+</sup>) vypočítáno pro C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup> 191,0470, nalezeno 191,0470

### 5.2.2 Syntéza ethyl-(*R,Z*)-6-chloro-5-hydroxyhex-2-enoátu (**33**)

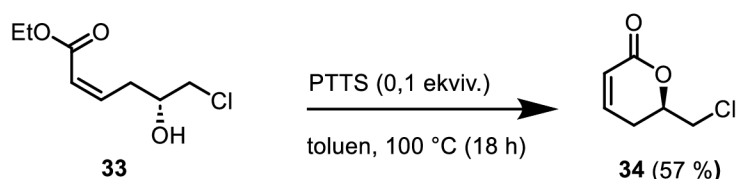


Chlorhydrin **29** (472 mg, 2,45 mmol, 1 ekvív.) byl rozpuštěn v toluenu (2,45 ml) a byl přidán chinolin (6,39 mg, 0,049 mmol, 0,02 ekvív.) a Lindlarův katalyzátor (49 mg) při laboratorní teplotě. Argon byl vyměněn za H<sub>2</sub> atmosféru a reakce se nechala do dokončení na základě TLC. Po 35 min byla reakční směs přefiltrována přes křemelinu, která se promyla EtOAc (3x30ml). Roztok byl dán na odpaření nadbytečného rozpouštědla na RVO a byl izolován alken **33** (473,8 mg, kvantitativně) jako žlutooranžová viskózní kapalina. Chromatografická kolona se nedělala, crude byl použit do další reakce.

R<sub>f</sub> = 0,47 (hex:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 6.37 (dt, *J* = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (h, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 2.96 (broad s, 1H), 2.93 (dd, *J* = 7.4, 6.0 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### 5.2.3 Syntéza (*R*)-6-(chloromethyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu (**34**)



Byl připraven roztok alkenu **33** (472 mg, 2,45 mmol, 1,0 ekvív.) v toluenu R2 (24,5 ml). Do roztoku byl přidán PPTS (61,5 mg, 0,245 mmol, 0,1 ekvív.). Směs byla míchána pod chladičem



po dobu 18 h při 100°C. Po 18 h provedeno TLC bez přítomnosti VL. Roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a bylo k němu přidáno 20 ml NaHCO<sub>3</sub>. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována Et<sub>2</sub>O (3x40 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a nadbytečné rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt byl přečištěn na chromatografické koloně (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 10:1→5:1→3:1→2:1) a byl získán lakton **34**, izolovaný jako oranžová viskózní kapalina (203 mg, 57 %).

R<sub>f</sub> = 0,29 (hexan:EtOAc = 1:1)

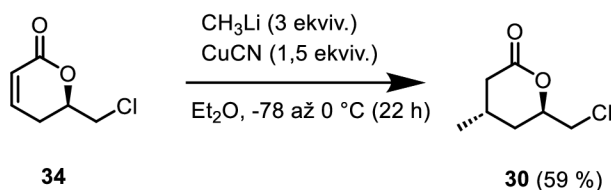
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 6.93 (ddd, *J* = 9.6, 6.1, 4.2 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.68 (dtd, *J* = 8.6, 6.4, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 6.3, 4.0, 1.5 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 163.2, 144.6, 121.4, 76.5, 44.9, 26.9.

HRMS(ESI<sup>+</sup>) vypočítáno pro C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup> 147,0207, nalezeno 147,0210

[α]<sub>D</sub><sup>23,1</sup> = 5,8 (c 1,01, CHCl<sub>3</sub>)

#### 5.2.4 Syntéza (4*S*,6*R*)-6-(chloromethyl)-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-onu (**30**)



Me<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub> byl připraven přidavkem po kapkách MeLi (2,41 ml, 3,85 mmol, 3,0 ekvív.) k roztoku CuCN (174 mg, 1,92 mmol, 1,5 ekvív.) v Et<sub>2</sub>O (1,28 ml) při -78 °C. Následně byla reakční směs ohřáta na 0 °C a byla ponechána při této teplotě 60 min. Pak byla reakční směs ochlazená na -78 °C a byl přidán po kapkách lakton **34** (190 mg, 1,28 mmol, 1,0 ekvív.) v Et<sub>2</sub>O (1,28 ml) tak, aby kapky roztoku laktonu **34** stékali po stěně baňky. Reakce byla po 22 h na základě TLC ukončena TLC přidáním 15 ml NH<sub>4</sub>Cl. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována Et<sub>2</sub>O (3x30ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 10:1→4:1→2:1) a byl získán lakton **30**, izolovaný jako nažloutlá viskózní kapalina (122 mg, 59 %).

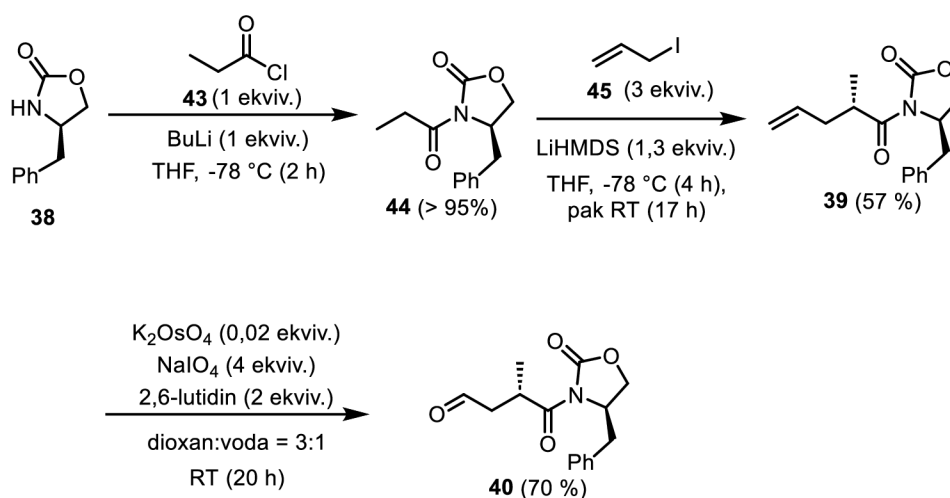
R<sub>f</sub> = 0,29 (hexan:EtOAc = 1:1)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.61 (ddt,  $J = 9.1, 6.5, 4.7$  Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 11.4, 6.5$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 79.7, 16.3, 4.9$  Hz, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.71 (dddd,  $J = 14.1, 6.3, 4.6, 0.8$  Hz, 1H), 1.63 (p,  $J = 2.8, 2.3$  Hz, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H).

HRMS(ESI<sup>+</sup>) vypočítán pro  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}_2 + \text{H}^+$  163,0520, nalezeno 163,0536

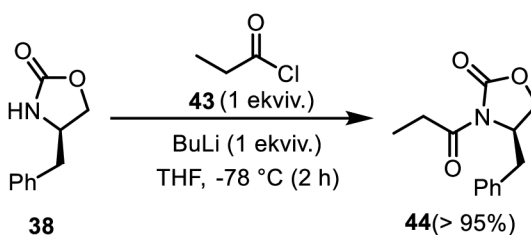
$[\alpha]_{\text{D}}^{24,3} = 3,5$  (c 0,6,  $\text{CHCl}_3$ )

### 5.3 Syntéza aldehydu 40



Obr. 50 Schéma pro přípravu aldehydu 40.

#### 5.3.1 Syntéza (*R*)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinonu (**44**)



Byl připraven roztok (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinonu (**38**) (1,93 g, 10,7 mmol, 1,0 ekviv.) v THF (35,7 ml) a daný roztok byl schlazen na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Do roztoku byl přikapán 2,5M BuLi (4,28 ml, 10,7 mmol, 1,0 ekviv.) a roztok byl ponechán míchat se po dobu 1 h při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Po 1 h byl přidán propionylchlorid (**43**) (1 g, 10,7 mmol, 1,0 ekviv.) Reakce byla ukončena na základě TLC po 1 h od přidání látky **43** pomocí  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x30 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ . Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí

chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 10:1→6:1→4:1) a byl získán imid **44**, izolovaný jako bíložlutá kapalina (2,38 g, 95 %).

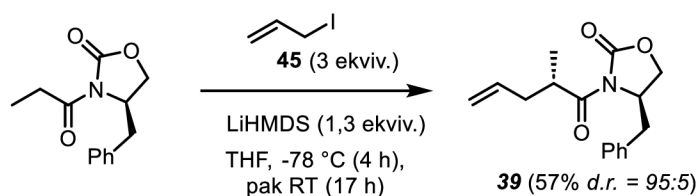
R<sub>f</sub> = 0,59 (hexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 4.72 (ddt, *J* = 10.6, 6.8, 3.3 Hz, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 15.9, 9.1, 0.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.82 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

HRMS(ESI<sup>+</sup>) vypočítáno pro C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>+H<sup>+</sup> 234,1125, nalezeno 234,1124

[α]<sub>D</sub><sup>24,1</sup> = - 39 (c 0,8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dle literatury: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 68,8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[47]</sup>

### 5.3.2 Syntéza (*R*)-4-benzyl-3-((*S*)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-onu (**39**)



Byl připraven roztok imidu **44** (5,4 g, 23,1 mmol, 1,0 ekviv.) v THF (70,1 ml) a roztok byl ochlazen na -78 °C. Do připraveného roztoku byl dán po kapkách LiHMDS (34,7 ml, 34,7 mmol, 1,5 ekviv.) a roztok byl nechán se míchat po dobu 2 h při teplotě -78 °C, poté byl přidán allyljodid (**45**) (6,37 ml, 69,4 mmol, 3 ekviv.) a roztok byl nechán míchán po dobu 2 h při -78 °C a pak byl ponechán se ohřát na laboratorní teplotu do dalšího dne. Po 17 h na základě TLC byla reakce ukončena přidáním 30 ml NH<sub>4</sub>Cl. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 10:1→4:1→2:1) a byl získán alken **39**, izolovaný jako žlutá viskózní kapalina (3,6 g, 57 %, *d.r.* = 95:5).

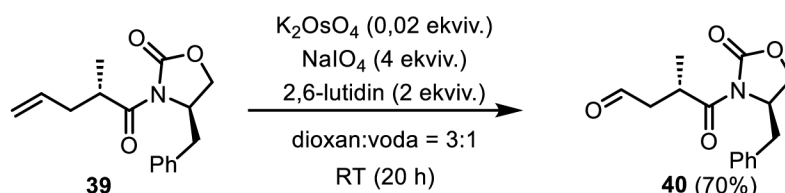
R<sub>f</sub> = 0,63 (hexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.34 (ddd, *J* = 7.5, 6.3, 1.2 Hz, 2H), 7.28 (ddd, *J* = 8.5, 4.1, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 5.83 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.11 (dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.09 – 5.05 (m, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.87 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.3, 9.9 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 13.8, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 176.72, 153.32, 135.56, 129.62, 129.14, 127.52, 117.44, 66.21, 55.60, 38.29, 37.34, 16.64.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24,1} = -26,6$  (c 1,04,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), dle literatury:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38,7$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>[48]</sup>

### 5.3.3 Syntéza (S)-4-((R)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-methyl-4-oxobutanalu (**40**)



Do roztoku alkenu **39** (1 g, 3,66 mmol, 1,0 ekviv.) v směsi dioxan/voda (3:1 36,5 ml) byl přidán 2,6-lutidin (0,85 ml, 7,32 mmol, 2 ekviv.),  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (27,2 mg, 0,0732 mmol, 0,02 ekviv.) a  $\text{NaIO}_4$  (3,13 g, 14,6 mmol, 4 ekviv.). Reakční směs byla míchána po dobu 20 h při laboratorní teplotě. Na základě TLC byla reakce ukončena přidáním 30 ml destilované vody. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze se extrahovala pomocí DCM (3×30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ . Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony ( $\text{SiO}_2$ , hex:EtOAc = 4:1→2:1) a byl získán aldehyd **40**, izolovaný jako žlutá kapalina (0,7 g 70 %).

$R_f = 0,37$  (hexan:EtOAc = 2:1)

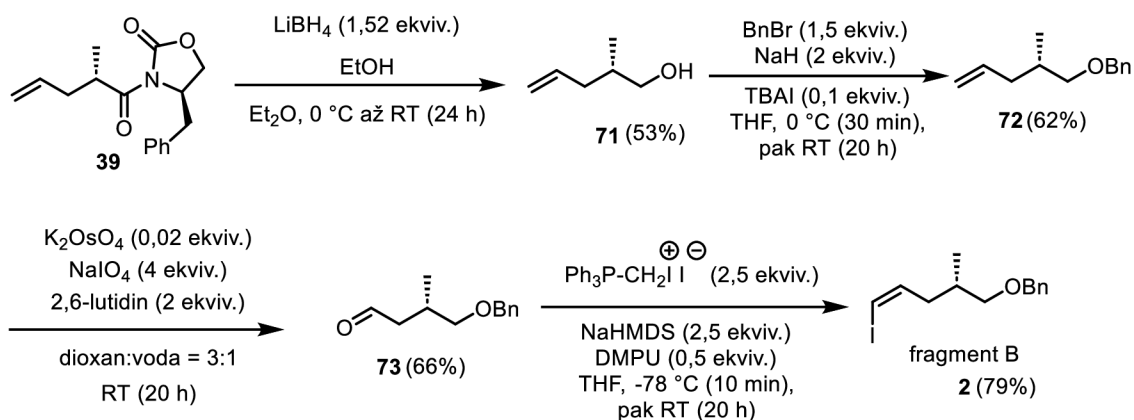
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 9.78 (s, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 7.5, 6.2, 1.3$  Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 4.68 (ddt,  $J = 10.4, 6.9, 3.5$  Hz, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 3H), 3.30 (dd,  $J = 13.6, 3.3$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 18.4, 9.4$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 13.6, 9.6$  Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 18.4, 4.6, 0.7$  Hz, 1H), 1.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 200.21, 176.0, 153.2, 135.6, 129.7, 129.2, 127.5, 66.3, 55.6, 47.9, 37.8, 32.6, 27.1, 17.3.

66.17, 55.46, 47.76, 37.66, 32.53, 27.00, 17.17.

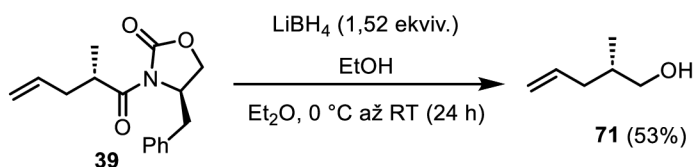
$[\alpha]_{\text{D}}^{23,3} = -18,3$  (c 0,8,  $\text{CHCl}_3$ )

## 5.4 Syntéza fragmentu B (2)



Obr. 51 Schéma přípravy fragmentu B (2).

### 5.4.1 Syntéza (S)-2-methylpent-4-en-1-olu (71)



Do roztoku imidu **39** (1,5 g, 5,49 mmol, 1,0 ekviv.) v  $\text{Et}_2\text{O}$  (42,2 ml) byl přidán EtOH (0,49 ml) a roztok byl schlazen na 0 °C. Poté byl přidán  $\text{LiBH}_4$  (4,17 ml, 8,34 mmol, 1,5 ekviv.) Po 24 h byla reakce ukončena na základě TLC přidáním 1M roztoku NaOH (20 ml) a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x60 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ . Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony ( $\text{SiO}_2$ , cyklohex:EtOAc = 4:1→2:1) a byl získán alkohol **71**, izolovaný jako průhledná kapalina (0,293 g 53 %).

$R_f = 0,48$  (cyklohexan:EtOAc = 2:1)

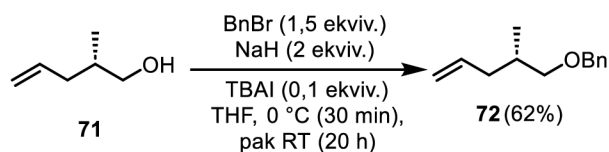
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 5.82 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 5.03 – 5.00 (m, 1H), 3.49 (ddd,  $J = 28.7, 10.5, 6.3$  Hz, 2H), 2.18 (dt,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.74 (dq,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H), 1.48 (s, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 137.2, 116.3, 68.1, 38.0, 35.8, 16.6.

33.47, 16.87.

$[\alpha]_D^{21,5} = 1,6$  (c 1,05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), dle literatury:  $[\alpha]_D^{24} = -2,6$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) pro opačný enantiomer<sup>[49]</sup>

#### 5.4.2 Syntéza (S)-(((2-methylpent-4-en-1-yl)oxy)methyl)benzenu (**72**)



Do roztoku alkoholu **71** (250 mg, 2,5 mmol, 1 ekvív.) v THF (8,32 ml) byl přidán NaH (0,2 g, 4,99 mmol, 2 ekvív.) po kapkách při 0 °C. Po 30 min byl k roztoku přidán BnBr (0,457 ml, 3,74 mmol, 1,5 ekvív.) a TBAI (92,2 mg, 0,25 mmol, 0,1 ekvív.) a roztok byl nechán míchat při RT po dobu 20 h. Reakce byla ukončena na základě TLC přidáním 15 ml studené vody. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3x30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, cyklohex:EtOAc = 20:1→10:1) a byl získán ether **72**, izolovaný jako průhledná kapalina (296 mg, 62 %).

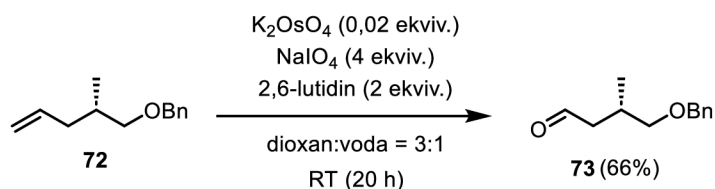
R<sub>f</sub> = 0,33 (cyklohexan:EtOAc = 10:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.36 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.06 – 5.02 (m, 1H), 5.02 – 4.99 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.35 (dd, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 138.96, 137.2, 128.5, 127.7, 116.2, 75.5, 73.2, 38.2, 33.57, 16.96.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = 2,3 (c 0,8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dle literatury: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 3,2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[50]</sup>

#### 5.4.3 Syntéza (S)-4-(benzyloxy)-3-methylbutanal (**73**)



Do roztoku alkenů **72** (0,27 g, 1,42 mmol, 1,0 ekvív.) v směsi dioxan/voda (3:1 14,1 ml) byl přidán 2,6-lutidin (0,33 ml, 2,84 mmol, 2 ekvív.), K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (10,6 mg, 0,0284 mmol, 0,02 ekvív.) a NaIO<sub>4</sub> (1,24 g, 5,68 mmol, 4 ekvív.). Reakční směs byla míchána po dobu 20 h při laboratorní teplotě. Na základě TLC byla reakce ukončena přidáním 20 ml destilované vody. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze se extrahovala pomocí DCM (3x30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo

bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, cyklohex:EtOAc = 10:1→4:1) a byl získán aldehyd **40**, izolovaný jako bezbarvá kapalina (179 mg 66 %).

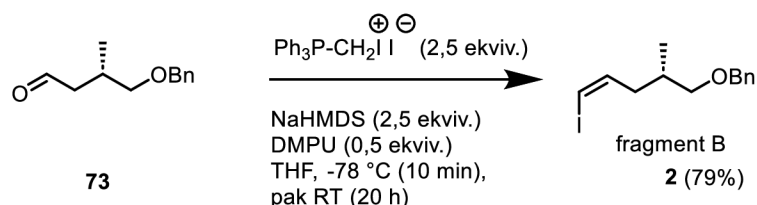
R<sub>f</sub> = 0,51 (cyklohexan:EtOAc = 4:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 9.78 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.43 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 16.2, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 2.43 (dq, *J* = 13.2, 6.8, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 16.2, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 202.7, 138.5, 128.6, 127.8, 75.1, 73.3, 48.7, 29.3, 17.3.

[α]<sub>D</sub><sup>23,4</sup> = -5,3 (c 0,95; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dle literatury: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 10,6 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[51]</sup>

#### 5.4.4 Syntéza Fragmentu B (2)



K roztoku soli ylidu (0,703 g, 1,3 mmol, 2,5 ekviv.) v THF (5,2 ml) byl přidán po kapkách NaHMDS (1,3 ml, 1,3 mmol, 2,5 ekviv.) a roztok by nechán míchat 20 minut při laboratorní teplotě. Roztok se ochladil na - 78 °C a byl přidán DMPU (0,03 ml, 0,26 mmol, 0,5 ekviv.). Potom byl pomalu po kapkách přidán roztok aldehydu **73** (0,5 g, 1,82 mmol, 1,0 ekviv.) v THF (5,2 ml) při - 78 °C a reakční směs byla nechána se postupně ohřát na laboratorní teplotu. Na základě TLC byla po 20 h ukončena reakce. Reakční směs byla zředěna 10 ml hexanu a 20 ml nasyceným roztokem NaCl. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x30ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 20:1→10:1) a byl získán fragment B (**2**), izolovaný jako žlutooranžová kapalina (130 mg, 79 %, *Z:E* = 85:15).

R<sub>f</sub> = 0,61 (hexan:EtOAc = 10:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 6.27 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.35 (dd, *J* = 6.2, 2.1 Hz, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.99 (dt, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H).

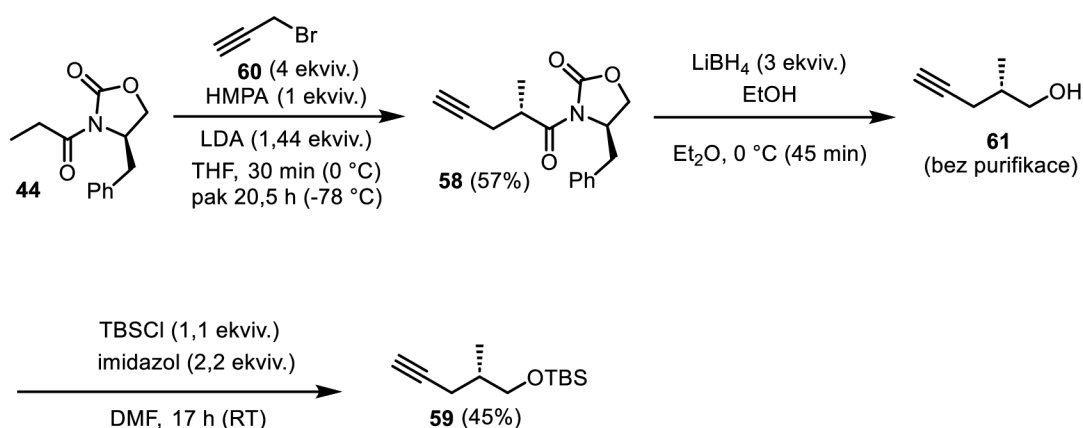
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 139.8, 138.7, 128.5, 127.7, 83.6, 75.2, 73.2, 38.8, 33.3, 17.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22,8} = 1,7$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Charakteristické píky minoritního (*E*)-izomeru látky (*E*)-**2** jednoznačně odlišitelného od (*Z*)-izomeru (*Z*)-**2**.

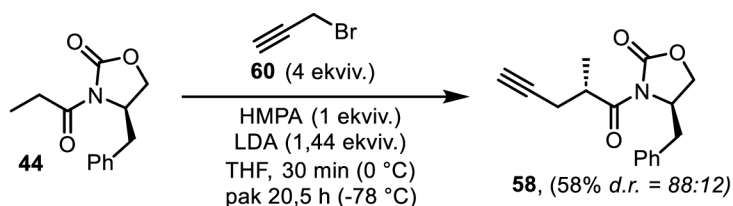
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 6.50 (dt,  $J = 14.3, 7.5$  Hz, 1H), 5.99 (dt,  $J = 14.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

## 5.5 Syntéza alkyneu **59**



Obr. 52 Schéma pro přípravu alkyneu **59**.

### 5.5.1 Syntéza (*R*)-4-benzyl-3-((*S*)-2-methylpent-4-ynoyl)oxazolidin-2-onu (**58**)



K roztoku *N,N*-diisopopylaminu (1,44 ml, 6,43 mmol, 1,58 ekviv.) v THF (4,95 ml) byl přidán 2,5M BuLi (3,7 ml, 9,26 mmol, 1,44 ekviv.), při teplotě 0 °C. Po 30 minutách míchání byl roztok ochlazen na -78 °C a byl k němu přidán HMPA (1,14 ml, 6,43 mmol, 1,0 ekviv.) a roztok imidu **44** (1,5 g, 6,43 mmol, 1 ekviv.) v THF (2,31 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 30 min, pak byl přidán propargylbromid (**60**) (2,87 ml, 25,7 mmol, 4 ekviv.) a reakční směs byla míchána po dobu 20 h při -78 °C. Po 20 h reakce byla ukončena na základě TLC přidáním 20 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x30ml). Spojené



organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 4:1→2:1) a byl získán alkyln **58**, izolovaný jako hnědá viskózní kapalina (0,99 g, 57 %, *d.r.* = 88:12).

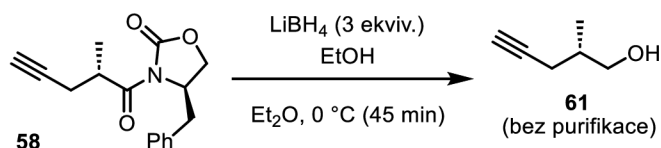
R<sub>f</sub> = 0,63 (hexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.71 (ddd, *J* = 9.5, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.97 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 16.8, 6.7, 2.6 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 16.8, 6.5, 2.7 Hz, 1H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 176.7, 153.3, 135.6, 129.6, 129.1, 127.5, 117.4, 66.21, 55.60, 38.29, 37.34, 16.64.

[α]<sub>D</sub><sup>23,4</sup> = -27,3 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dle literatury: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 56,2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[52]</sup>

### 5.5.2 Syntéza (*S*)-2-methylpent-4-yn-1-ol (**61**)

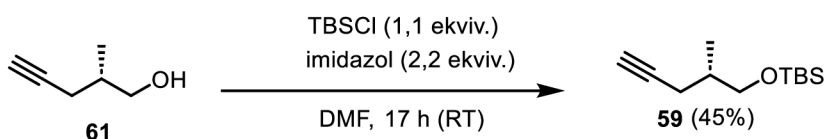


Do roztoku alkyneu **58** (0,6 g, 2,21 mmol, 1,0 ekviv.) v Et<sub>2</sub>O (11,1 ml) byl přidán EtOH (0,24 ml) a roztok byl schlazen na 0 °C. Poté byl přidán LiBH<sub>4</sub> (3,32 ml, 6,63 mmol, 3 ekviv.) Po 45 min byla reakce ukončena na základě TLC přidáním 4 ml NH<sub>4</sub>Cl a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována Et<sub>2</sub>O (3x30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Většina rozpouštědla byla odpařena na RVO a koncentrát alkoholu **61** byl použit do další reakce bez purifikace na chromatografické koloně.

R<sub>f</sub> = 0,44 (cyklohexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 3.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.34 – 2.19 (m, 3H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.91 (dq, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

### 5.5.3 Syntéza (*S*)-terc-butyldimethyl((2-methylpent-4-yn-1-yl)oxy)silanu (**59**)



Byl připraven roztok TBSCl (95,8 mg, 0,62 mmol, 1,1 ekviv.) v DMF (2,17 ml) při laboratorní teplotě. Do roztoku by přidán imidazol (83,9 mg, 1,23 mmol, 2,2 ekviv.) a alkohol **61** (55 mg, 0,56 mmol 1,0 ekviv.) v DMF (0,56 ml). Reakce byla ukončena na základě TLC po 17 h přidáním 20 ml vody a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována Et<sub>2</sub>O (3x30ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, cyklohex:EtOAc = 10:1→4:1→2:1) a byl získán alkyň **59**, izolovaný jako bezbarvá kapalina (54 mg, 45 %).

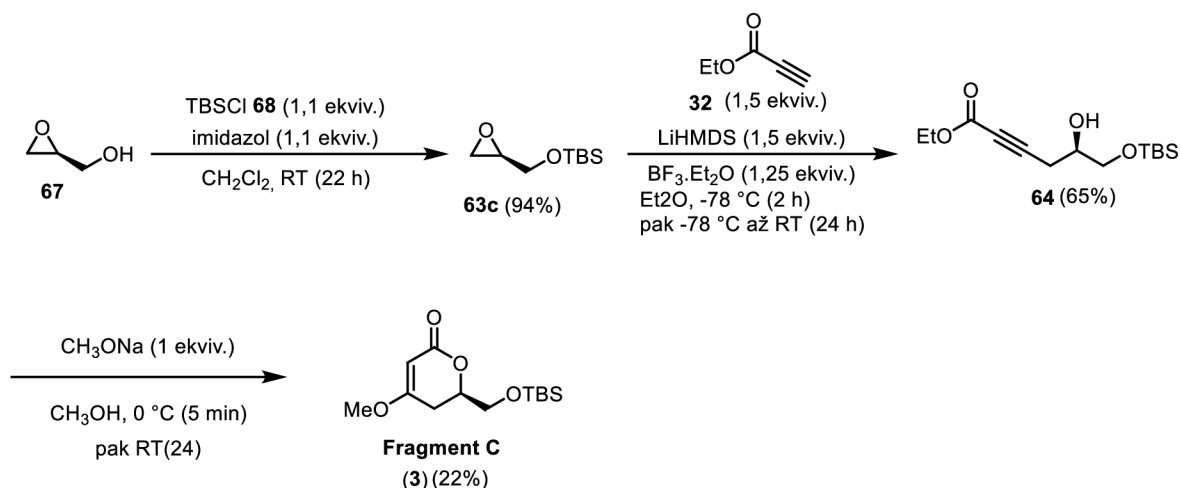
R<sub>f</sub> = 0,70 (cyklohexan:EtOAc =20:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 3.53 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 16.6, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 16.7, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 83.1, 69.0, 66.6, 35.1, 25.9, 22.0, 18.3, 15.9, -5.5, -5.5.

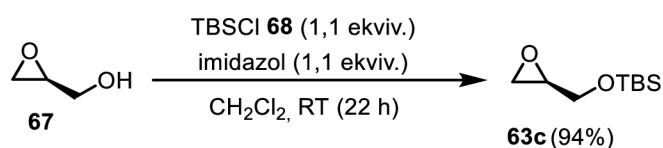
[α]<sub>D</sub><sup>21,1</sup> = -4,3 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dle literatury: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 11,5 (c 2,5, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[53]</sup>

## 5.6 Syntéza fragmentu C (**3**)



Obr. 53 Schéma přípravy fragmentu C (**3**)

### 5.6.1 Syntéza (*R*)-terc-butyldimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silanu (**63c**)



Byl připraven roztok TBSCl (11,4 g, 74,2 mmol, 1,1 ekviv.) v DCM (112 ml) při laboratorní teplotě. Do roztoku by přidán imidazol (5,05 g, 74,2 mmol, 1,1 ekviv.) a alkohol **67** (4,48 ml, 67,5 mmol, 1,0 ekviv.). Reakce byla ukončena na základě TLC po 22 h přidáním 40 ml vody a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována Et<sub>2</sub>O (3x80ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt **63** nebyl přečištěn pomocí chromatografické kolony a byl použit do další reakce. Epoxid **63** byl izolovaný jako slabě nažloutlá kapalina (12 g, 94 %).

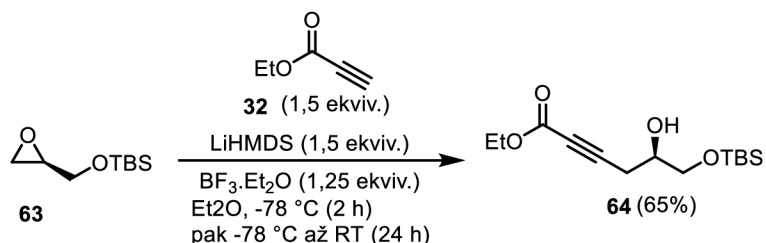
R<sub>f</sub> = 0,73 (hexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 3.86 (dd, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (ddt, *J* = 5.9, 4.7, 3.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 63.9, 52.6, 44.7, 26.1, 18.6, -5.2, -5.1.

[α]<sub>D</sub><sup>23,6</sup> = 15,7 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dle literatury: [α]<sub>D</sub><sup>24,1</sup> = 6,4 (c 1,1, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[54]</sup>

## 5.6.2 Syntéza ethyl-(*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyhex-2-ynoátu (**64**)



Do roztoku ethyl-propiolátu (**32**) (4,12 ml, 39,8 mmol, 1,5 ekviv.) v Et<sub>2</sub>O (53,1 ml) byl po kapkách přidán LiHMDS (39,8 ml, 39,8 mmol, 1,5 ekviv.) a reakční směs byla míchána po dobu 1 h při -78 °C. Poté byl k reakční směsi postupně přidán roztok epoxidu **63** (5 g, 26,5 mmol, 1,0 ekviv.) v Et<sub>2</sub>O (13,3 ml) a potom byl přidán BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (4,04 ml, 31,9 mmol, 1,2 ekviv.) a reakční směs byla míchána po dobu 24 h, kdy reakční směsí bylo dovoleno samovolně se ohřát na laboratorní teplotu. Reakce byla ukončena na základě TLC přidáním 50 ml NaHCO<sub>3</sub> a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x100ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc = 4:1→2:1) a byl získán ester **64**, izolovaný jako sytě oranžová viskózní kapalina (4,93 g, 65 %).

R<sub>f</sub> = 0,65 (hexan:EtOAc = 2:1)

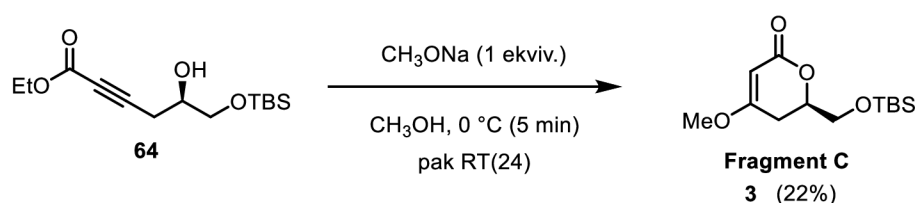
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.73 (dd,  $J = 10.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.1, 5.4$  Hz, 1H), 2.58 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 153.7, 85.4, 75.0, 69.8, 65.6, 62.1, 26.0, 23.6, 18.5, 14.2, -5.3.

HRMS(ESI<sup>+</sup>) vypočítáno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}+\text{H}^+$  287,1673, nalezeno 287,1673

$[\alpha]_{\text{D}}^{24,1} = -1,1$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 5.5.3 Syntéza fragmentu C (**3**)



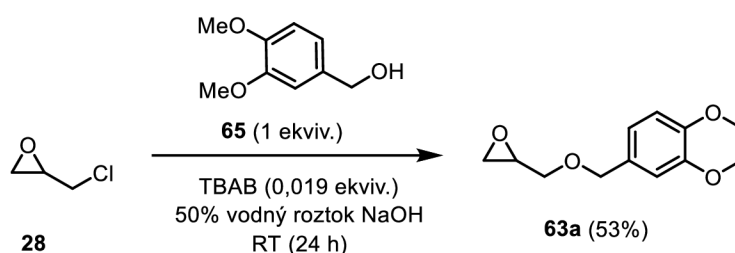
Ester **64** (5 g, 17,5 mmol, 1,0 ekviv.) by rozpuštěn v MeOH (175 ml) a roztok byl schlazen na 0 °C a byl k němu přidán 1M roztok  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (17,5 ml, 17,5 mmol, 1 ekviv.) a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 5 min. Potom byla odejmuta chladicí lázeň a reakční směs byla míchána po dobu 24 h. Reakce byla ukončena na základě TLC přidáním 100 ml vody a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována DCM (3x100ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$ . Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony ( $\text{SiO}_2$ , hex:EtOAc = 4:1→2:1) a byl získán ester fragment C (látko **3**; 1.05 g), izolovaný ve formě oranžové viskózní kapaliny.

$R_f = 0,71$  (hexan:EtOAc = 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 5.37 (ddd,  $J = 2.1, 1.5, 0.7$  Hz, 1H), 4.57 (ddt,  $J = 5.8, 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 9.5, 4.3$  Hz, 1H), 4.13 (ddd,  $J = 9.5, 2.1, 1.1$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (ddt,  $J = 18.4, 2.4, 1.3$  Hz, 1H), 3.07 (ddd,  $J = 18.4, 5.9, 2.1$  Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 6H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23,8} = 14,6$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

### 5.6.4 Syntéza (*R*)-2-(((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)methyl)oxiranu (**63a**)



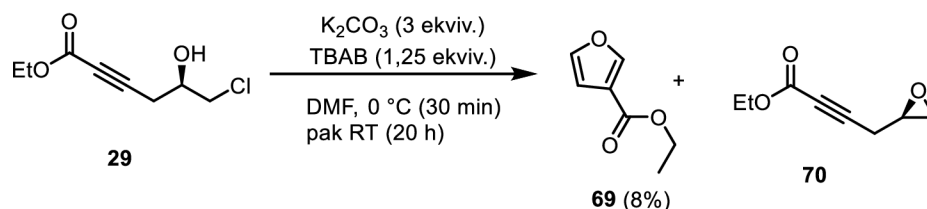
Směs 50% vodného roztoku NaOH (4,24 g, 106 mmol, 3,27 ekvív.) s epichlorhydrinem **28** (3 g, 32,4 mmol, 1,0 ekvív.) a tetrabutylamoniumbromidu (0,201 g, 0,616 mmol, 0,019 ekvív.) byla intenzivně míchána při laboratorní teplotě. 3,4-dimethoxybenzylalkohol **65** (5,45 g, 32,4 mmol, 1,0 ekvív.) byl přidán naráz. Reakční směs byla ponechána se 24 h míchána při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena na základě TLC kdy reakční směs byla nalita do ledově studené vody (30 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc =10:1 → 4:1 → 2:1) a byl získán ester epoxid **63a**, izolovaný jako nažloutlá viskózní kapalina (3,82 g, 53 %).

R<sub>f</sub> = 0,58 (hexan:EtOAc = 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 6.93 – 6.81 (m, 3H), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.76 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.19 (ddt, *J* = 5.8, 4.1, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 5.0, 4.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 149.3, 148.9, 130.7, 120.6, 111.4, 111.2, 73.4, 70.8, 56.1, 51.1, 44.5.

### 5.6.5. Syntéza ethyl-2-(furan-3-yl)acetátu (**69**)



Byl připraven roztok chlorhydrinu **29** (0,2 g, 1,05 mmol, 1 ekvív.) v DMF (10,5 ml) a roztok byl ochlazen na 0 °C a byl přidán TBAI (0,484 g, 1,31 mmol, 1,25 ekvív.) a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,435 g, 3,15 mmol, 3 ekvív.). Reakční směs byla míchána 30 min při 0 °C a potom 20 h při laboratorní teplotě.

Reakce byla ukončena na základě TLC přidáním 10 ml NH<sub>4</sub>Cl a organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována EtOAc (3x15ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou a přesušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>. Nadbytečné rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Produkt byl přečištěn pomocí chromatografické kolony (SiO<sub>2</sub>, hex:EtOAc =15:1→ 10:1→6:1) a byl získán derivát furanu **69**, izolovaný jako nažloutlá kapalina (12,6 mg, 8 %).

R<sub>f</sub> = 0,67 (hexan:EtOAc = 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.37 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 6.28 – 6.22 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 169.7, 148.0, 142.3, 110.7, 108.2, 61.4, 34.4, 14.4.

## 6 Seznam použité literatury

- [1] V. S. Bernan, M. Greenstein, W. M. Maiese, in *In Adv Appl Microbiol*, **1997**, pp. 57–90.
- [2] F. Ameen, S. AlNadhari, A. A. Al-Homaidan, *Saudi J Biol Sci* **2021**, *28*, 224–231.
- [3] C. Song, J. Yang, M. Zhang, G. Ding, C. Jia, J. Qin, L. Guo, *Chem Biodivers* **2021**, *18*, DOI 10.1002/cbdv.202001020.
- [4] H. Lee, S. J. Moon, Y. Du Yoo, E. J. Jeong, J. R. Rho, *J Nat Prod* **2022**, *85*, 1495–1502.
- [5] O. Mosunova, J. C. Navarro-Muñoz, J. Collemare, *Encyclopedia of Mycology* **2021**, 458–476.
- [6] S. Sanchez, A. L. Demain, in *Comprehensive Biotechnology, Second Edition*, Elsevier Inc., **2011**, pp. 155–167.
- [7] G. Guerriero, R. Berni, J. A. Muñoz-Sanchez, F. Apone, E. M. Abdel-Salam, A. A. Qahtan, A. A. Alatar, C. Cantini, G. Cai, J. F. Hausman, K. S. Siddiqui, S. M. T. Hernández-Sotomayor, M. Faisal, *Genes (Basel)* **2018**, *9*, 1–4.
- [8] E. S. Teoh, in *Medicinal Orchids of Asia*, Springer International Publishing, **2016**, pp. 59–73.
- [9] K. Nawrot-Chorabik, M. Sułkowska, N. Gumulak, *Forests* **2022**, *13*, DOI 10.3390/f13081338.
- [10] T. Hartmann, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2831–2846.
- [11] L.-E. Petersen, M. Y. Kellermann, P. J. Schupp, in *YOUMARES 9 - The Oceans: Our Research, Our Future*, Springer International Publishing, **2020**, pp. 159–180.
- [12] M. Conte, E. Fontana, A. Nebbioso, L. Altucci, *Mar Drugs* **2021**, *19*, 1–24.
- [13] M. J. Pérez, E. Falqué, H. Domínguez, *Mar Drugs* **2016**, *14*, DOI 10.3390/md14030052.
- [14] D. G. Bourne, K. M. Morrow, N. S. Webster, *Annu Rev Microbiol* **2016**, *70*, 317–340.
- [15] T. Ishii, T. Kamada, C. S. Phan, C. S. Vairappan, *Sains Malays* **2018**, *47*, 319–322.
- [16] N. G. Moon, A. M. Harned, *R Soc Open Sci* **2018**, *5*, DOI 10.1098/rsos.172280.
- [17] A. A. El Gamal, *Saudi Pharm J* **2010**, *18*, 1–25.
- [18] F. E. Koehn', S. F. Gunasekera, D. N. Niel, S. S. Cross, *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 169–172.

- [19] R. W. Fuller, J. H. Cardellina li, Y. Kato, L. S. Brinen, J. Clardy, K. M. Snader, M. R. Boyd, *J. Med. Chem* **1992**, *35*, 3007–3011.
- [20] R. Article, R. Kaur, S. Arora, *J Crit Rev* **2015**, *2*, 1–8.
- [21] C. Florean, M. Schnekenburger, J.-Y. Lee, K. R. Kim, A. Mazumder, S. Song, J.-M. Kim, C. Grandjenette, J.-G. Kim, A.-Y. Yoon, M. Dicato, K.-W. Kim, C. Christov, B.-W. Han, P. Proksch, M. Diederich, *Oncotarget* **2016**, *7*, DOI 10.18632/oncotarget.8210.
- [22] Z. Shu, Q. Liu, C. Xing, Y. Zhang, Y. Zhou, J. Zhang, H. Liu, M. Cao, X. Yang, G. Liu, *Mar Drugs* **2020**, *18*, DOI 10.3390/MD18100517.
- [23] R. R. Kashapov, A. A. Lykova, V. L. Mamedova, S. F. Kadyrova, A. S. Sapunova, A. D. Voloshina, V. A. Mamedov, L. Y. Zakharova, *J Drug Deliv Sci Technol* **2020**, *59*, DOI 10.1016/j.jddst.2020.101857.
- [24] S. Lomartire, J. Cotas, D. Pacheco, J. C. Marques, L. Pereira, A. M. M. Gonçalves, *Mar Drugs* **2021**, *19*, DOI 10.3390/md19050245.
- [25] A. M. Godert, N. Angelino, A. Woloszynska-Read, S. R. Morey, S. R. James, A. R. Karpf, J. R. Sufrin, *Bioorg Med Chem Lett* **2006**, *16*, 3330–3333.
- [26] K. C. Nicolaou, R. Hughes, J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, A. J. Roecker, *Chem Eur J* **2001**, *7*, 4280–4295.
- [27] I. C. Piña, J. T. Gautschi, G. Y. S. Wang, M. L. Sanders, F. J. Schmitz, D. France, S. Cornell-Kennon, L. C. Sambucetti, S. W. Remiszewski, L. B. Perez, K. W. Bair, P. Crews, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 3866–3873.
- [28] W. Wang, L. Gu, J. Wang, X. Hu, B. Wei, H. Zhang, H. Wang, J. Chen, *Mar Drugs* **2023**, *21*, DOI 10.3390/md21100547.
- [29] S. Hafez Ghoran, F. Taktaz, E. Sousa, C. Fernandes, A. Kijjoa, *Mar Drugs* **2023**, *21*, DOI 10.3390/md21100510.
- [30] E. K. Davison, A. J. Cameron, P. W. R. Harris, M. A. Brimble, *Medchemcomm* **2019**, *10*, 693–698.
- [31] D. C. Rowley, S. Kelly, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Bioorg Med Chem* **2003**, *11*, 4263–4274.



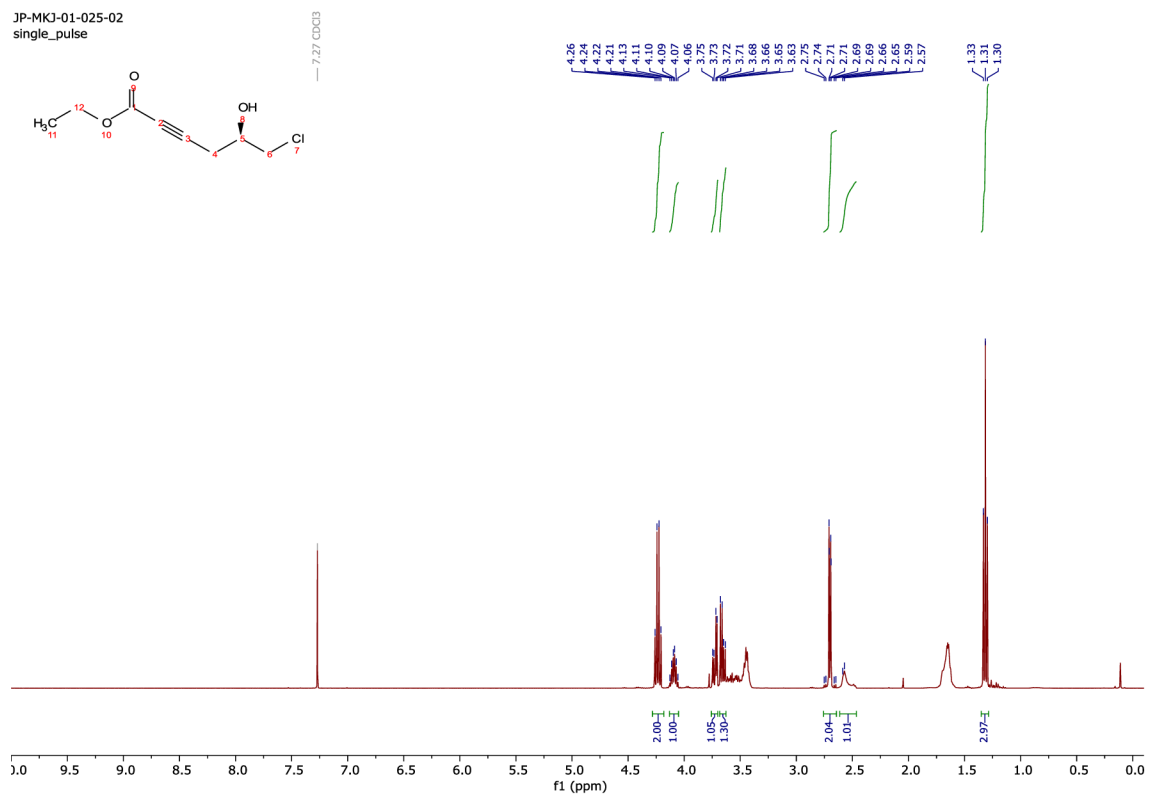
- [32] N. S. Kang, E. S. Kim, J. A. Lee, K. M. Kim, M. S. Kwak, M. Yoon, J. W. Hong, *Sustainability (Switzerland)* **2020**, *12*, DOI 10.3390/su12093928.
- [33] M. S. Kwon, S. H. Sim, Y. K. Chung, E. Lee, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10179–10185.
- [34] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Farajpour, *RSC Adv* **2016**, *6*, 30498–30551.
- [35] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org Lett* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [36] Kristek Jozef, Vývoj Nových Pluripotentných Intermediátov Pre Divergentne Orientovanú Syntézu Zamerané Na Tetrahydrofurány, **2021**.
- [37] J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *J Org Chem* **1998**, *63*, 8965–8975.
- [38] Zerong Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, pp. 717–718.
- [39] László Kürti, Barbara Czakó, in *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, **2005**, pp. 104–105.
- [40] M. M. Heravi, E. Hashemi, F. Azimian, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7–21.
- [41] P. R. Blakemore, in *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*, Elsevier, **2014**, pp. 516–608.
- [42] J. D. Pettigrew, P. D. Wilson, *Org Lett* **2006**, *8*, 1427–1429.
- [43] P. Patschinski, C. Zhang, H. Zipse, *J Org Chem* **2014**, *79*, 8348–8357.
- [44] K. Takami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org Lett* **2002**, *4*, 2993–2995.
- [45] Noritaka Ohtani, Tomoaki Ohta, Yasuhiro Hosoda, Tsuyoshi Yamashita, *Langmuir* **2004**, *20*, 409–415.
- [46] E. Nakamura, M. Yamanaka, N. Yoshikai, S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed* **2001**, *40*, 1935–1937.
- [47] S. E. Weber, J. Gaß, H. Zeng, M. Erb-Brinkmann, R. Schobert, *Org Lett* **2021**, *23*, 8273–8276.
- [48] X. Xiong, Y. Wu, B. Liu, *European J Org Chem* **2020**, *2020*, 948–960.
- [49] S. Meiries, A. Bartoli, M. Decostanzi, J. L. Parrain, L. Commeiras, *Org Biomol Chem* **2013**, *11*, 4882–4890.

- [50] C. Rink, F. Sasse, A. Zubrienä -, D. Matulis, M. E. Maier, *Chem Eur J* **2010**, *16*, 14469–14478.
- [51] S. Guduguntla, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J Org Chem* **2013**, *78*, 8274–8280.
- [52] J. D. Pettigrew, P. D. Wilson, *Org Lett* **2006**, *8*, 1427–1429.
- [53] T. C. Berg, L. L. Gundersen, A. B. Eriksen, K. E. Malterud, *European J Org Chem* **2005**, 4988–4994.
- [54] B. L. Lu, G. M. Williams, D. J. Verdon, P. R. Dunbar, M. A. Brimble, *J Med Chem* **2020**, *63*, 2282–2291.

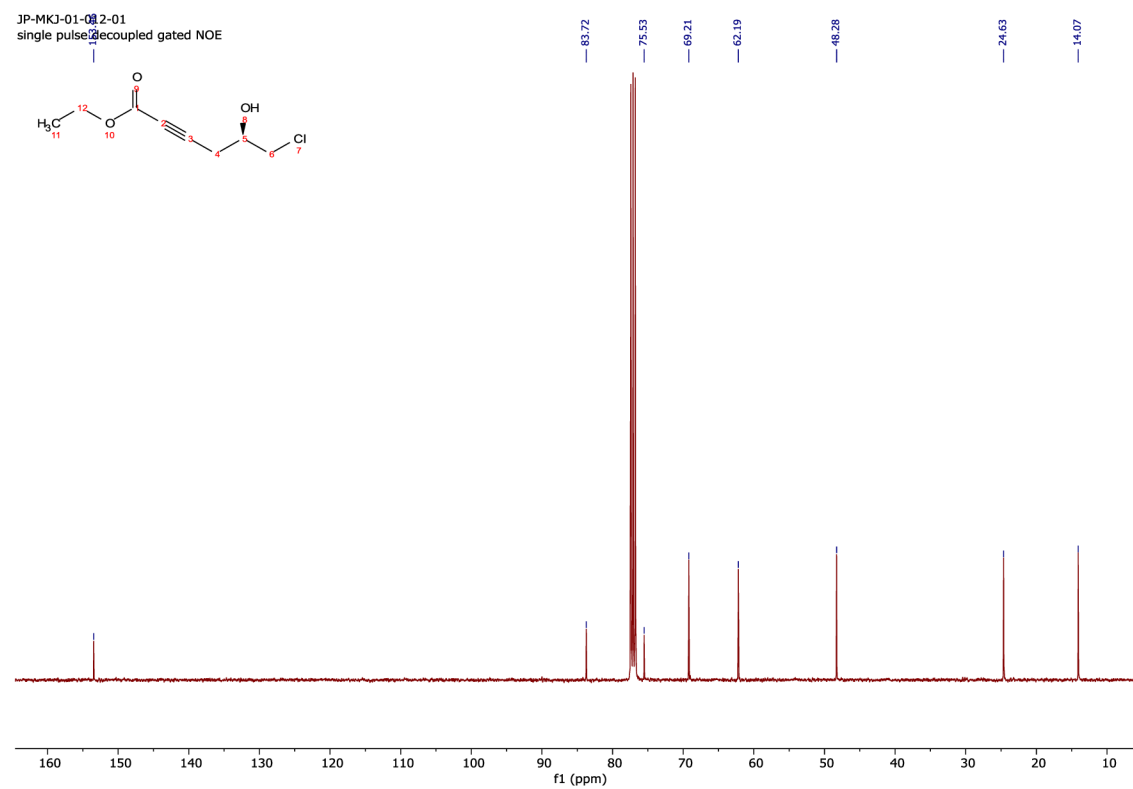
# 7. Přílohy

## 7.1 Kopie $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spekter látky 29

JP-MKJ-01-025-02  
single\_pulse

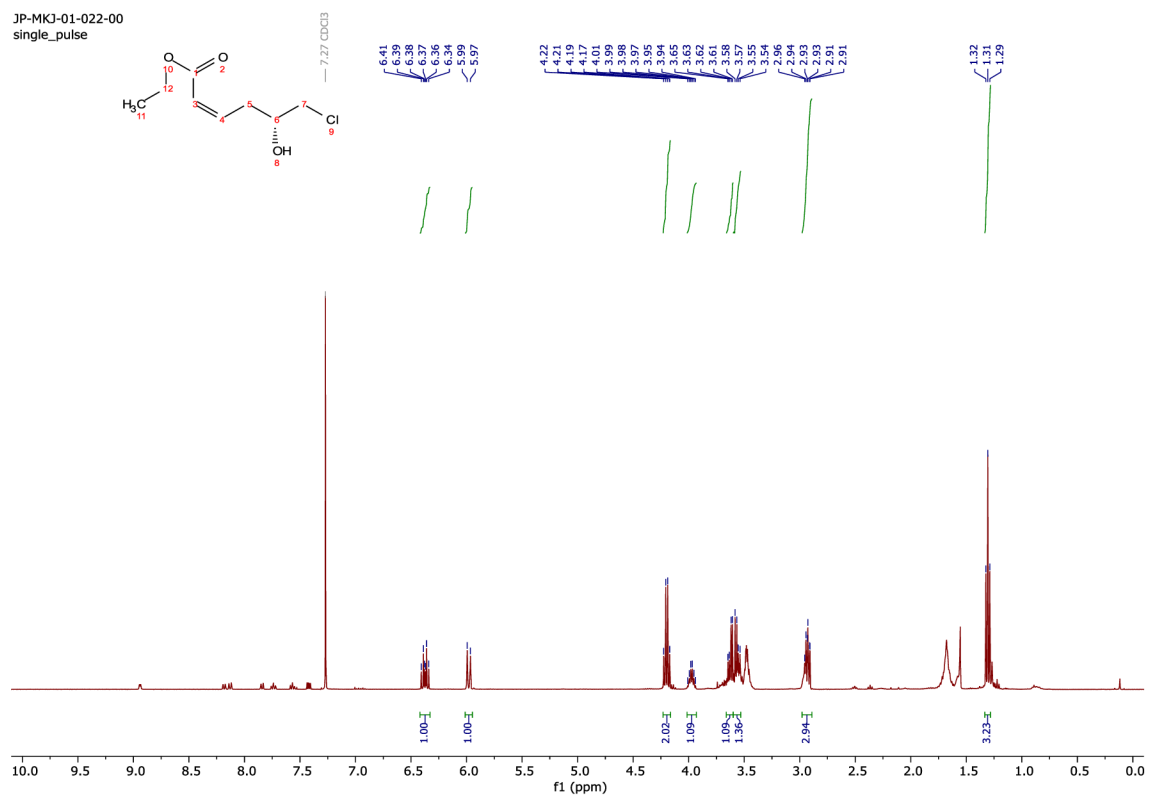


JP-MKJ-01-012-01  
single\_pulse



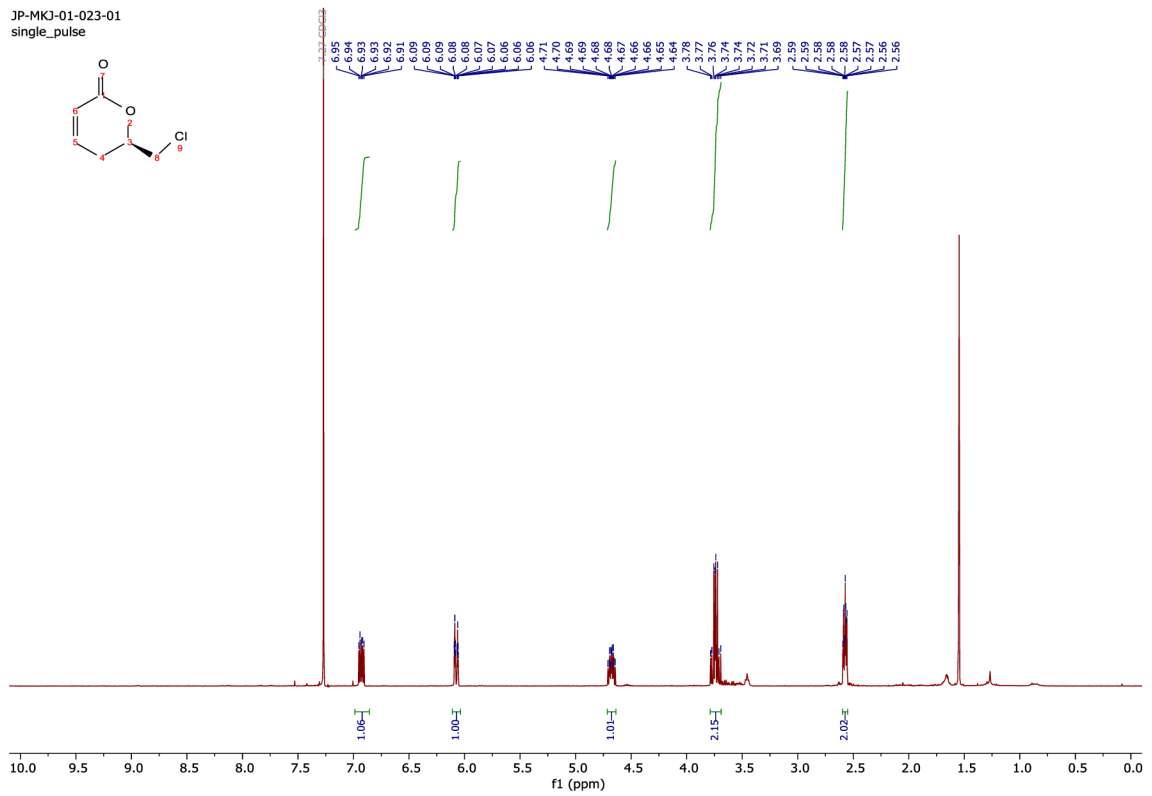
## 7.2 Kopie $^1\text{H}$ NMR spektra látky 33

JP-MKJ-01-022-00  
single\_pulse

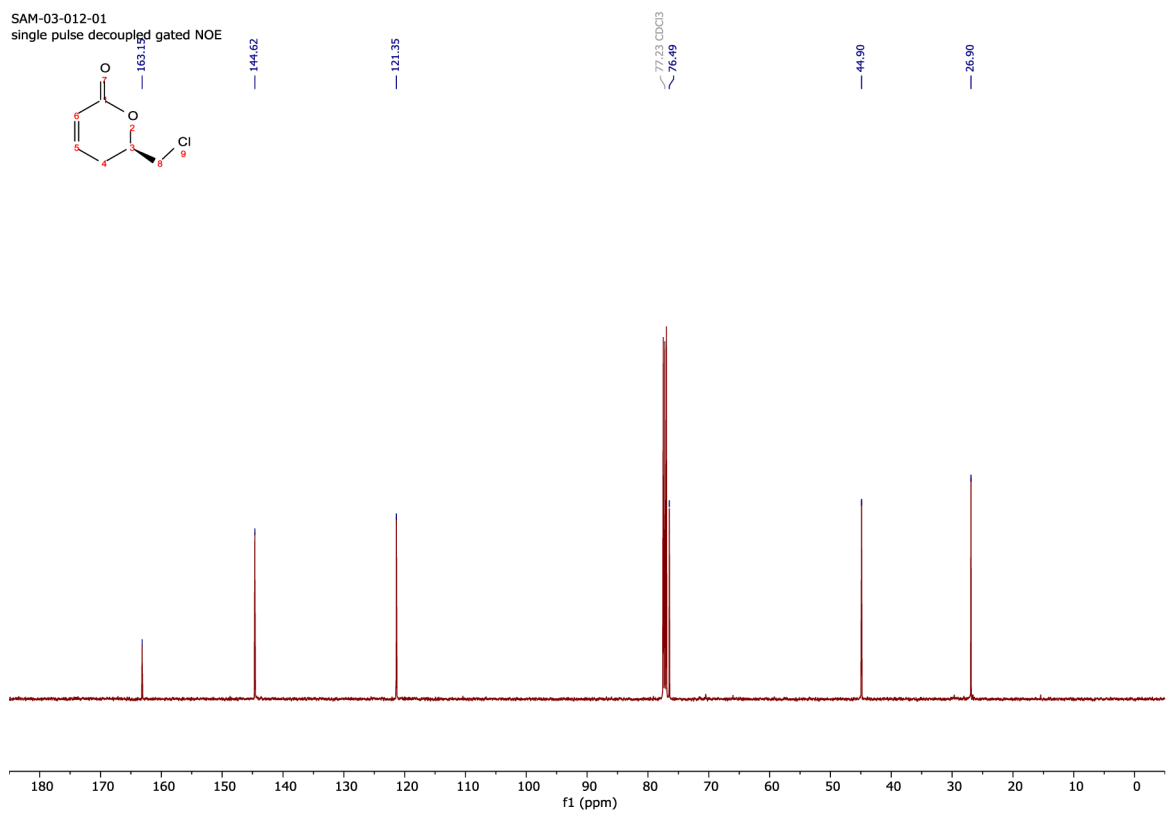


## 7.3 Kopie $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spekter látky **34**

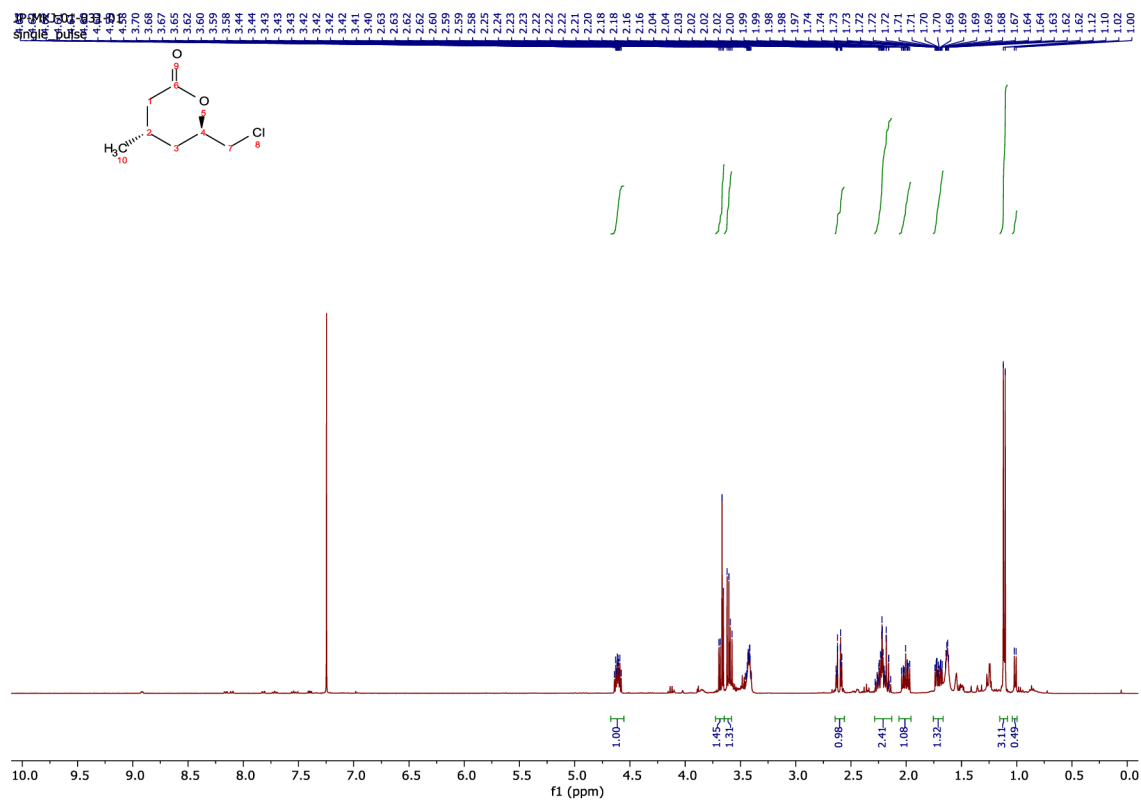
JP-MKJ-01-023-01  
single\_pulse



SAM-03-012-01  
single pulse decoupled gated NOE

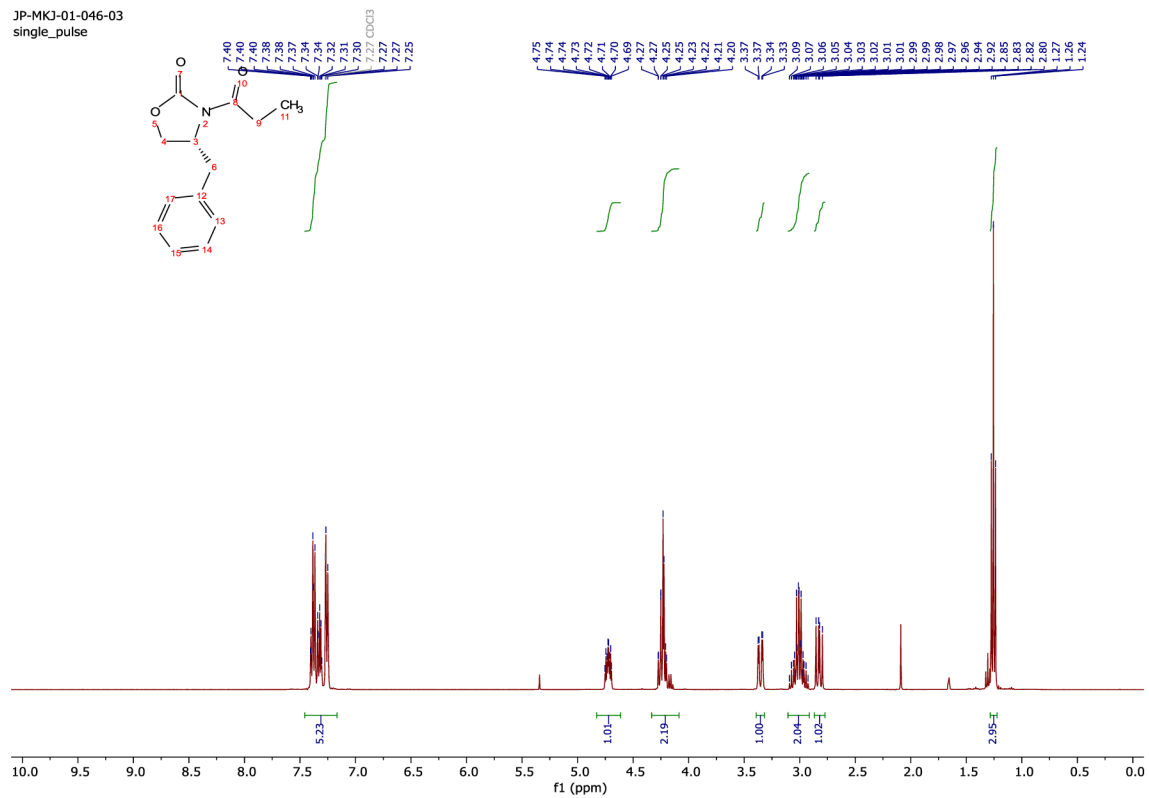


## 7.4 Kopie $^1\text{H}$ spektra látky 30

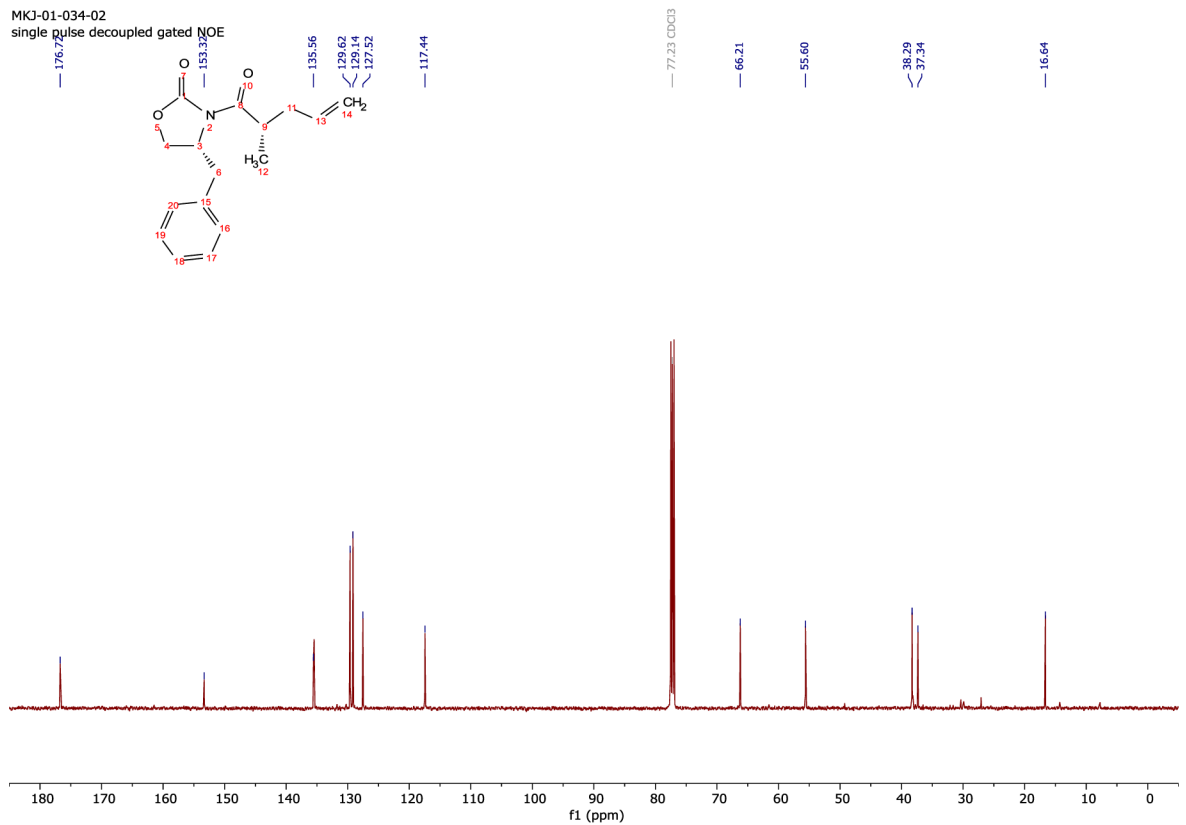
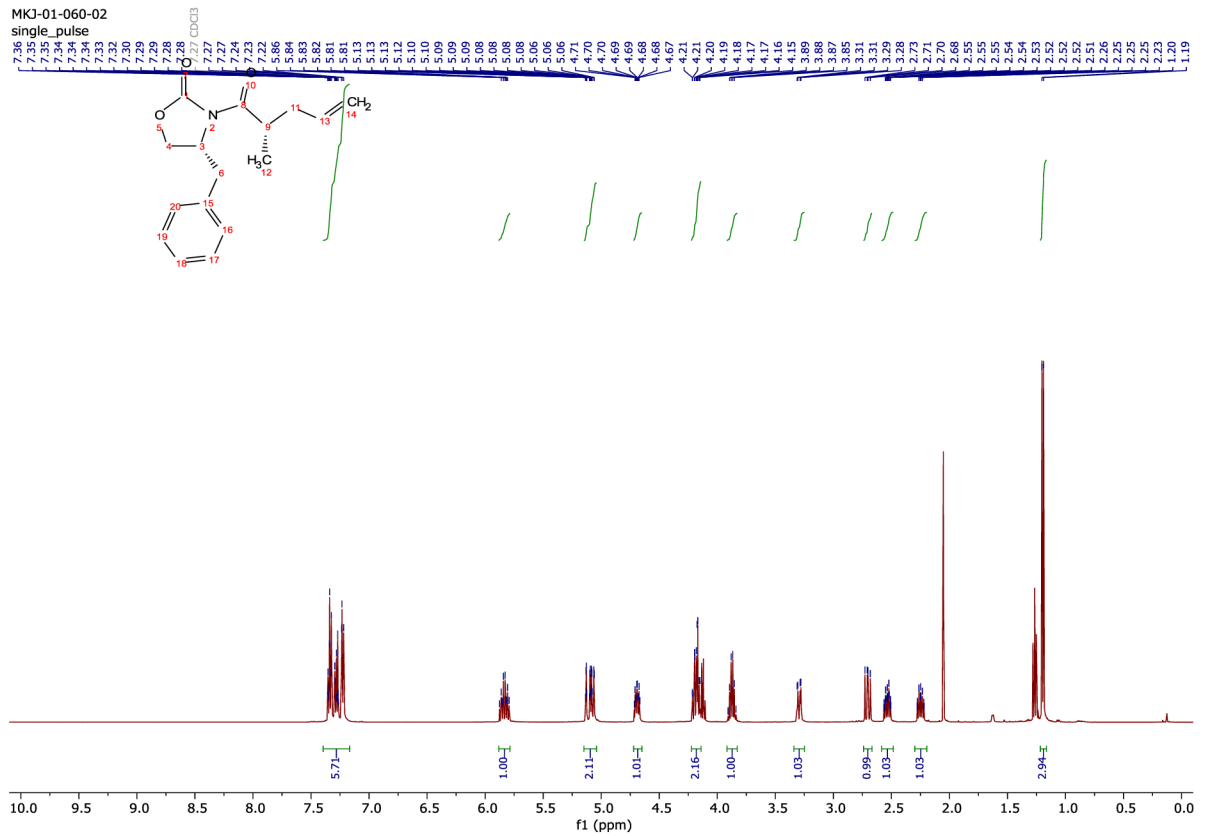


# 7.5 Kopie <sup>1</sup>H NMR spektra látky 44

JP-MKJ-01-046-03  
single\_pulse



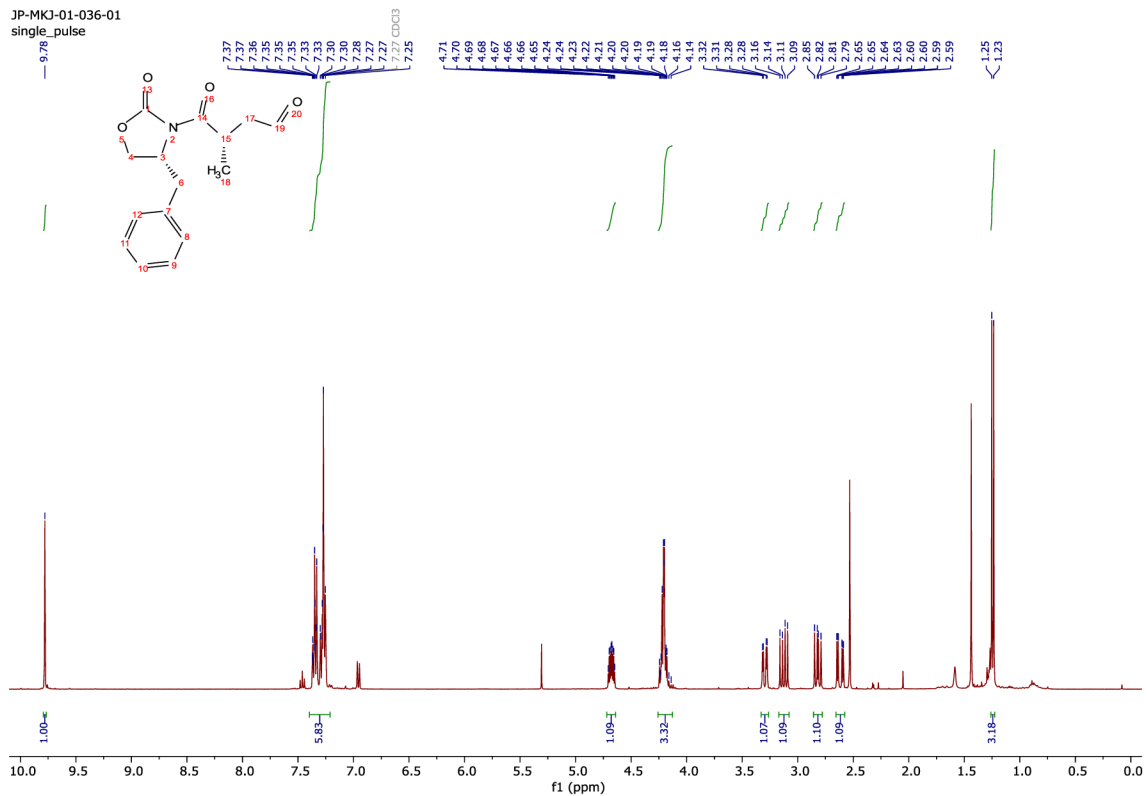
## 7.6 Kopie 1H a 13C NMR spekter látky 39



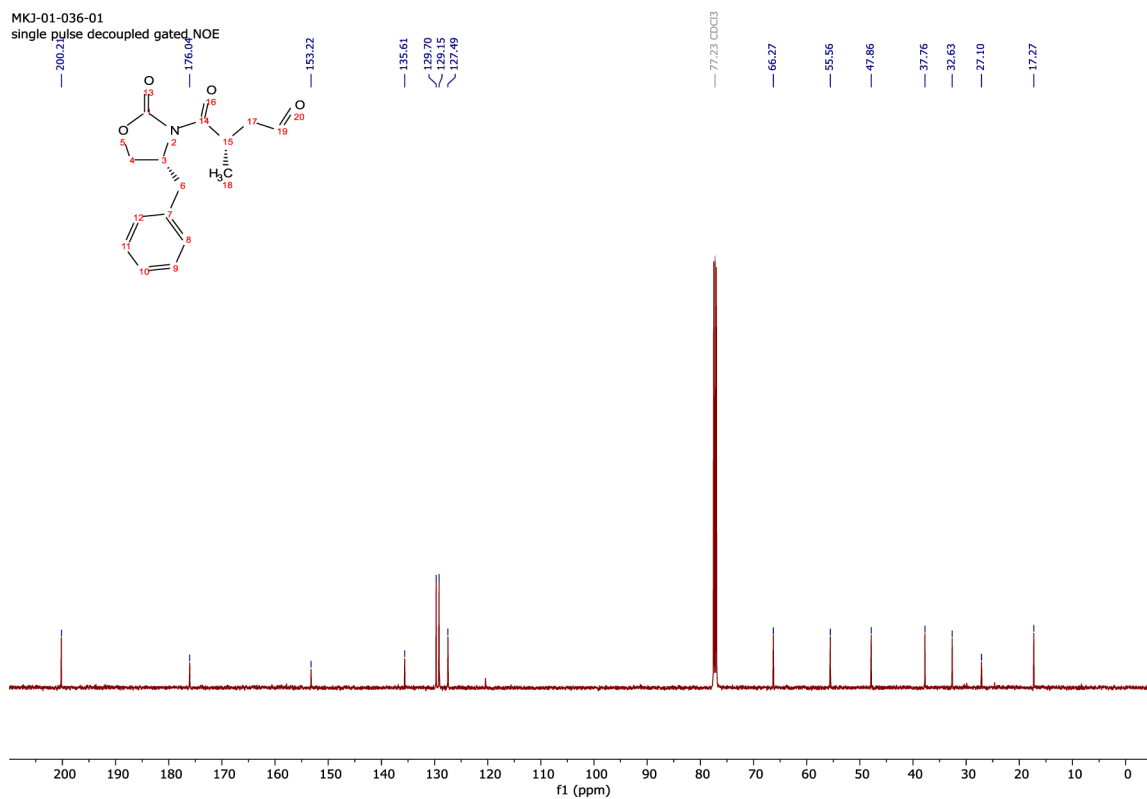


# 7.7 Kopie <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter látky 40

JP-MKJ-01-036-01  
single\_pulse

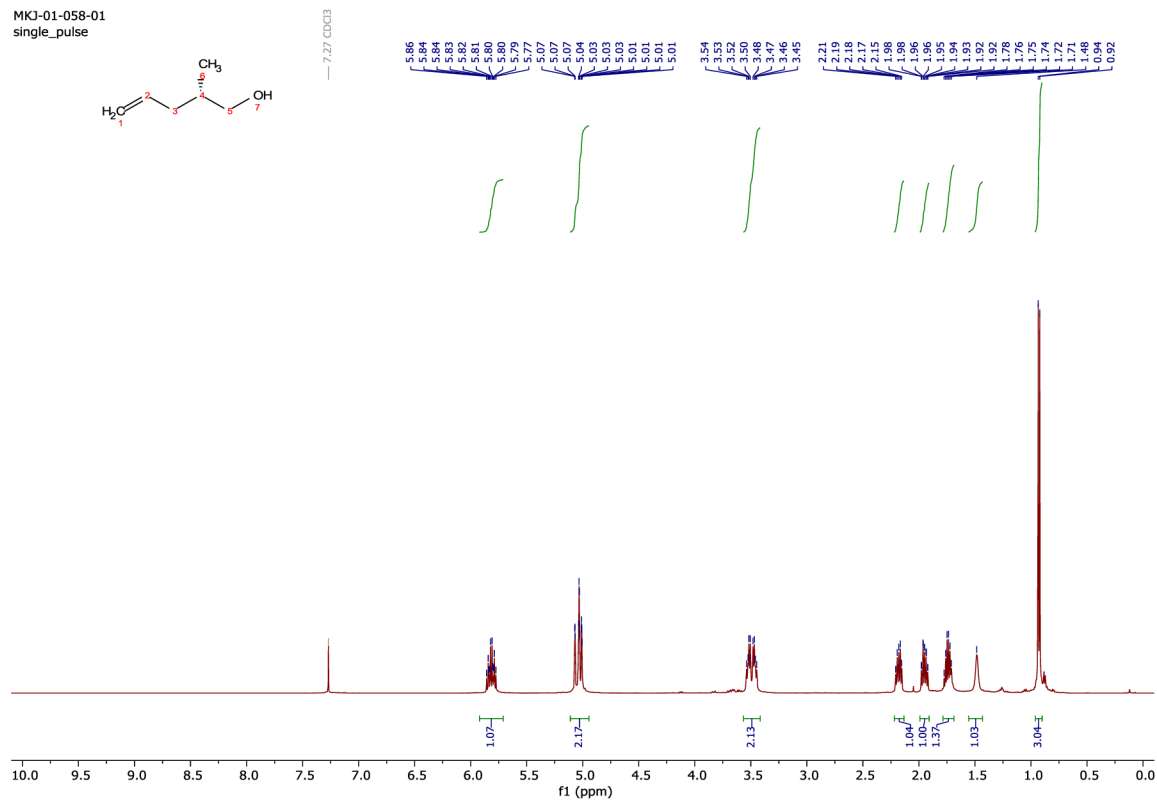
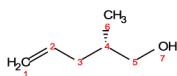


MKJ-01-036-01  
single\_pulse decoupled gated NOE

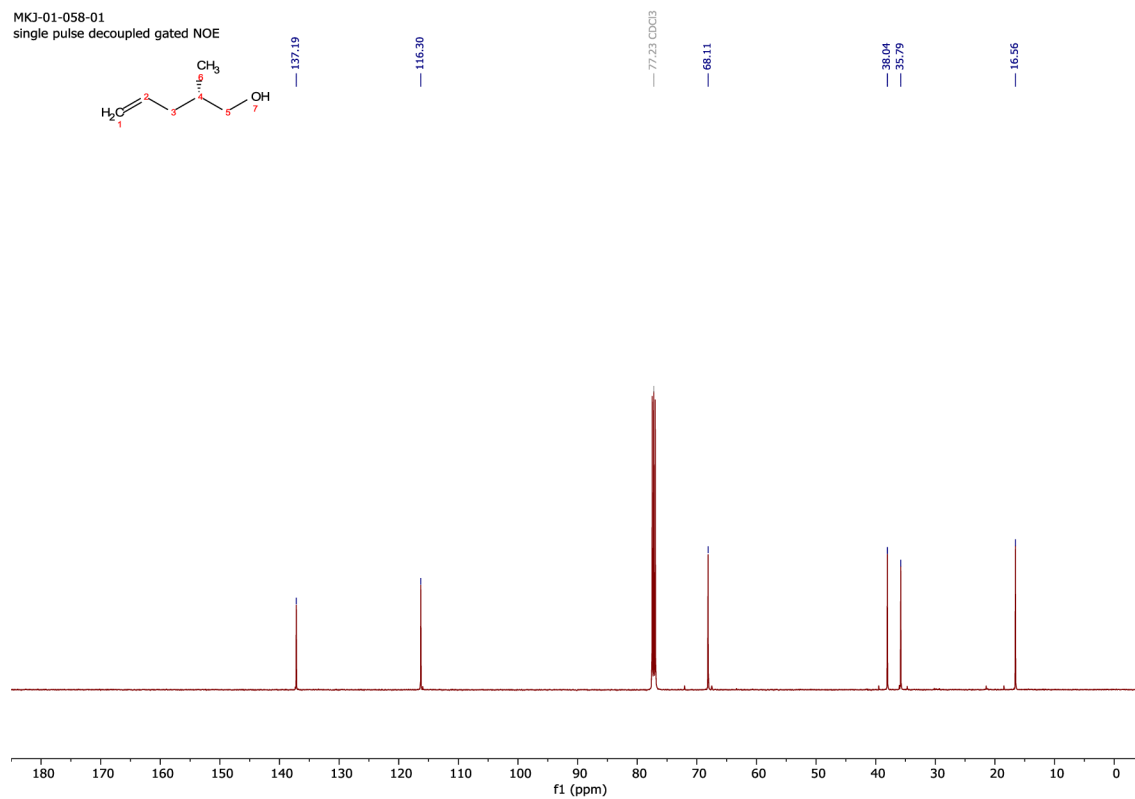
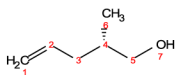


# 7.8 Kopie $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spekter látky 71

MKJ-01-058-01  
single\_pulse



MKJ-01-058-01  
single\_pulse decoupled gated NOE

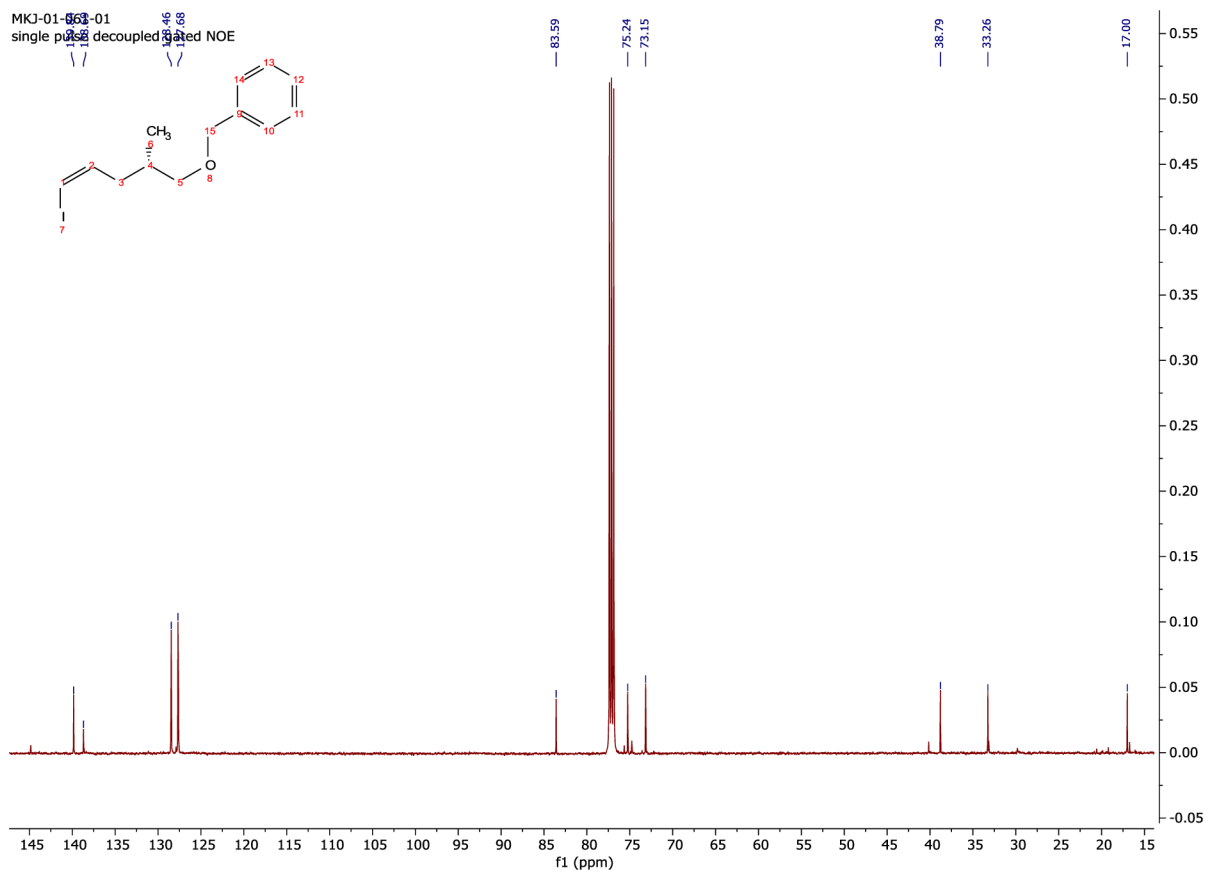
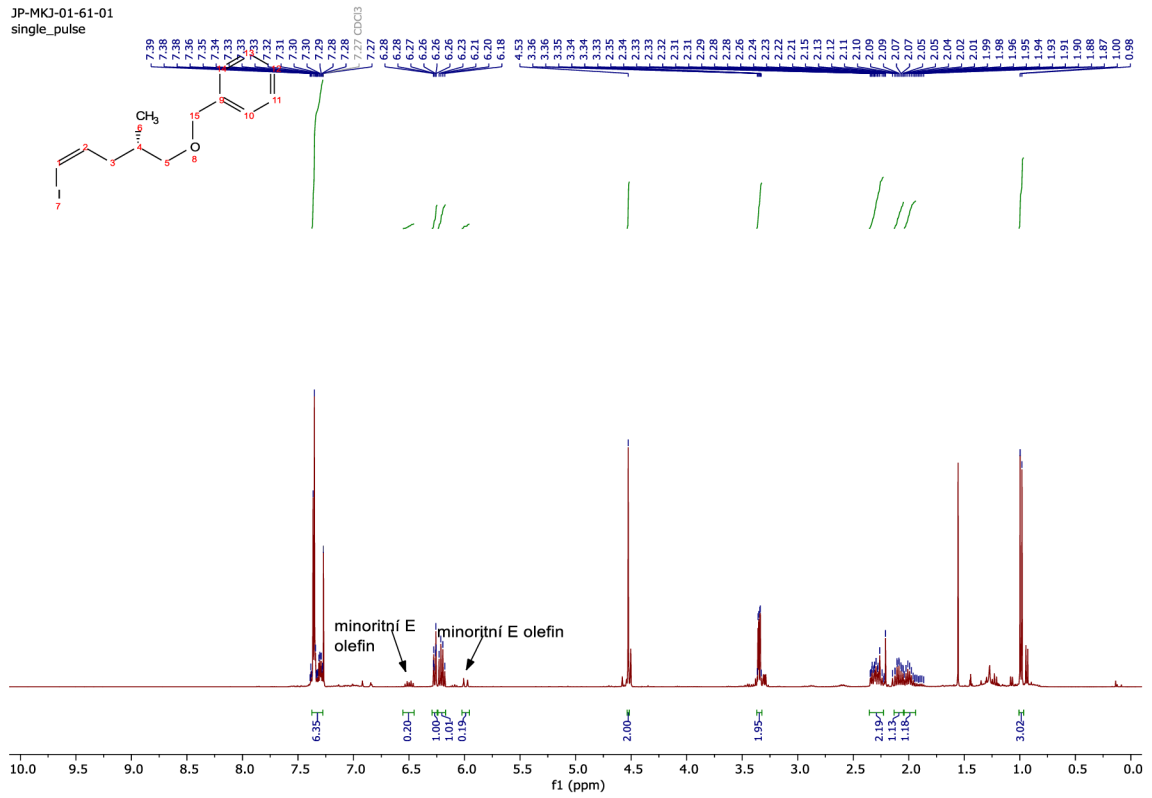






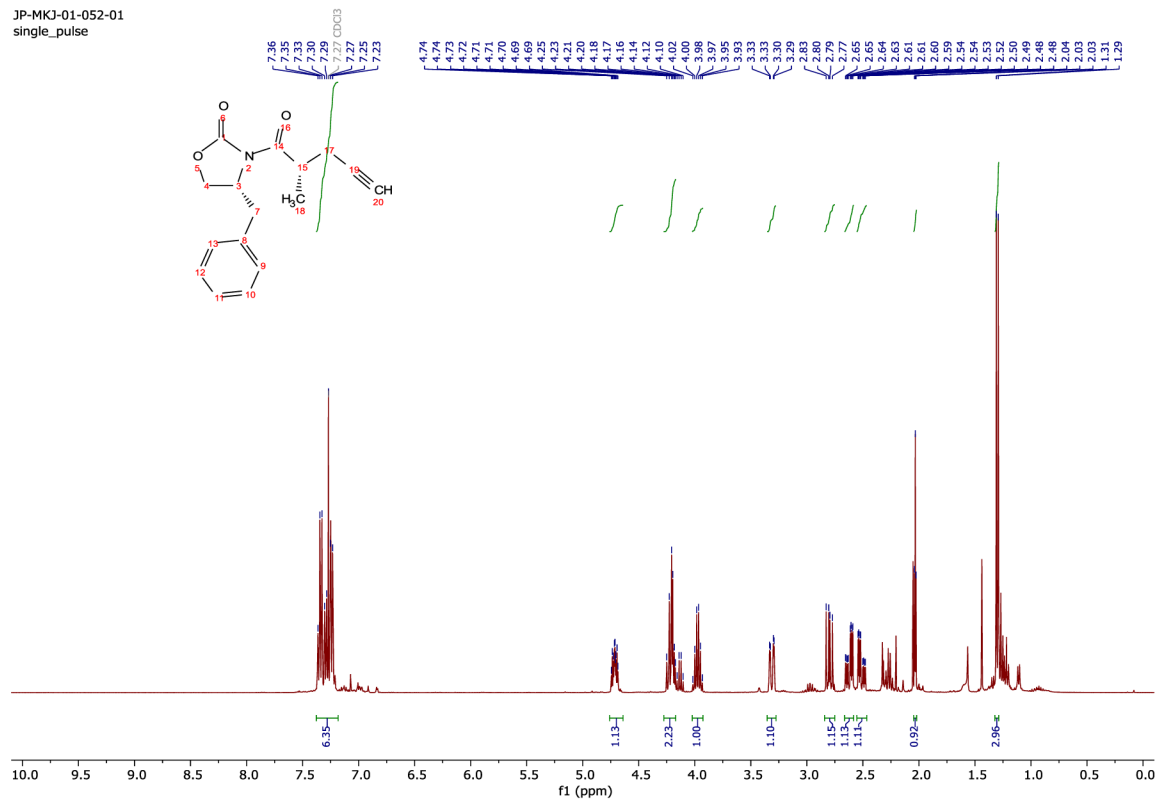
# 7.11 Kopie <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter látky 2

JP-MKJ-01-61-01  
single\_pulse



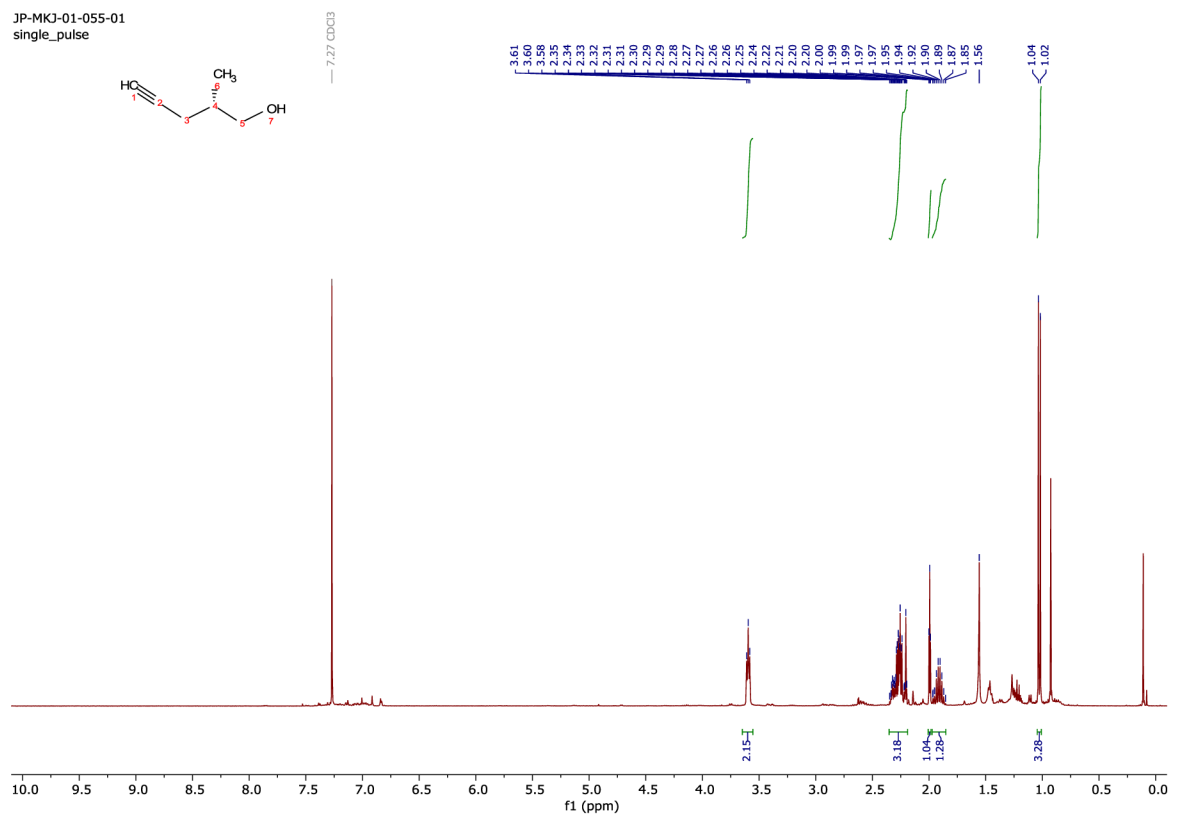
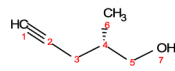
# 7.12 Kopie <sup>1</sup>H spektra látky 58

JP-MKJ-01-052-01  
single\_pulse



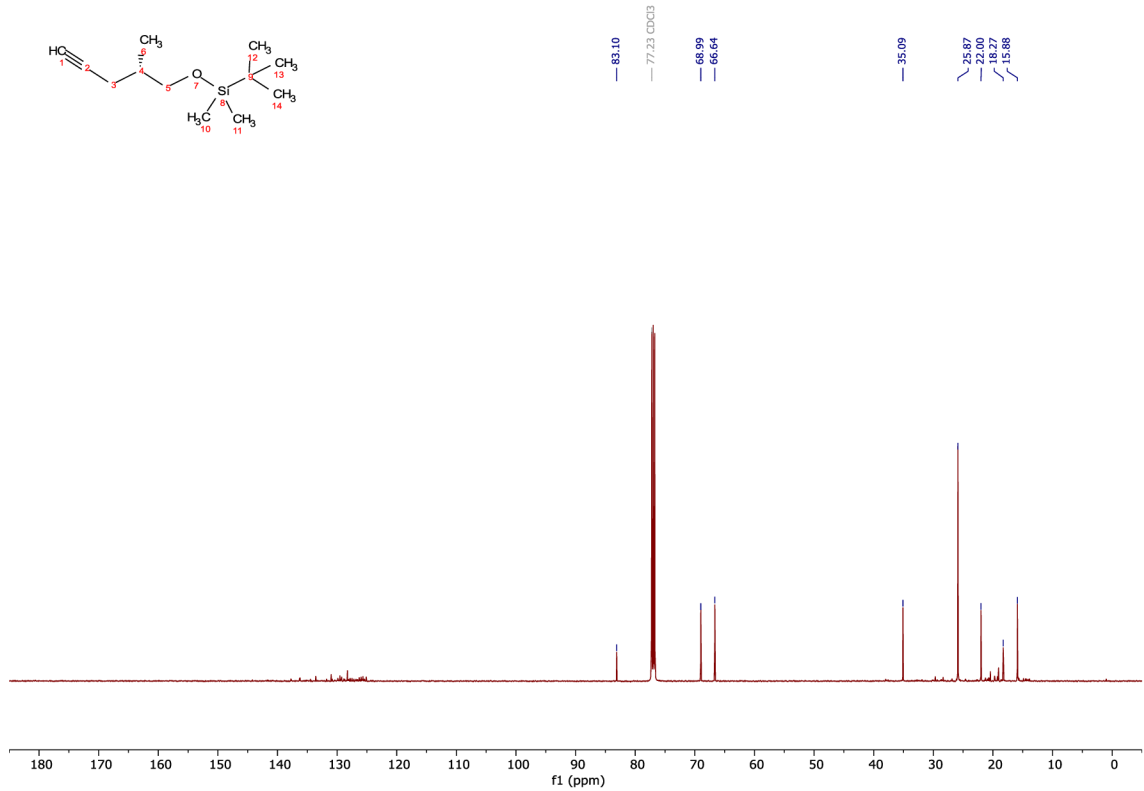
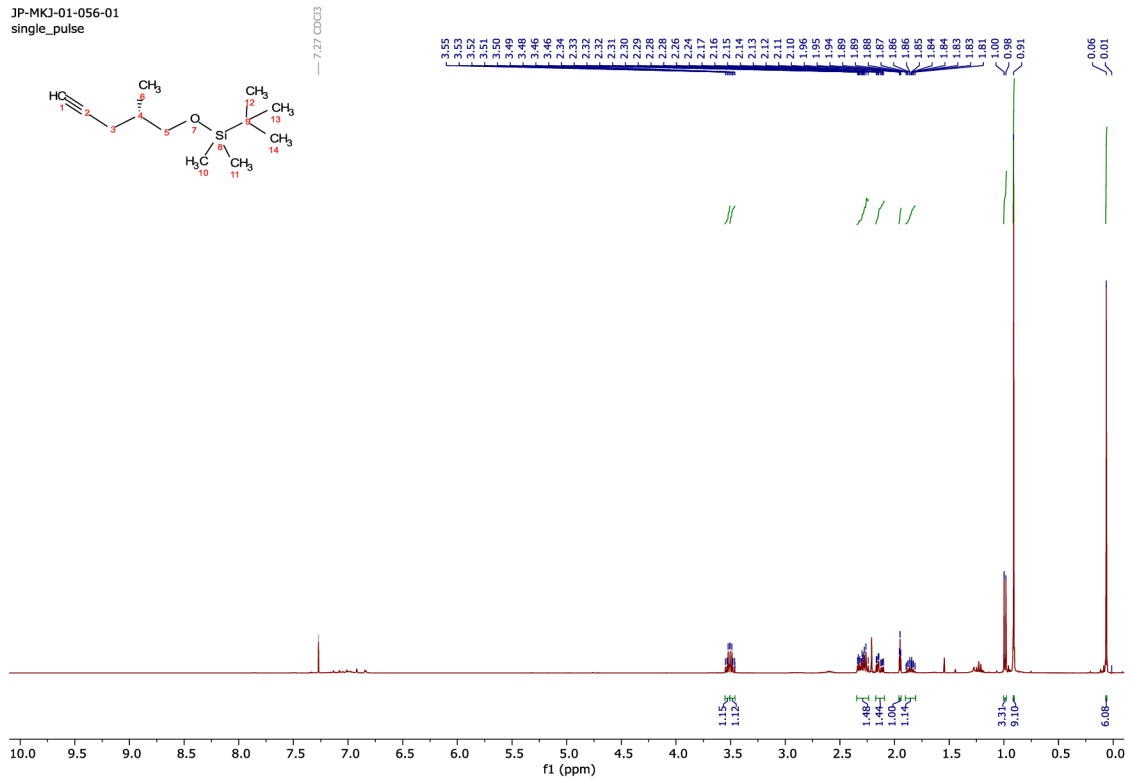
## 7.13 Kopie <sup>1</sup>H spektra látky 61

JP-MKJ-01-055-01  
single\_pulse



# 7.14 Kopie <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C spekter látky 59

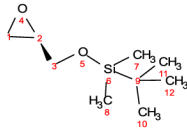
JP-MKJ-01-056-01  
single\_pulse



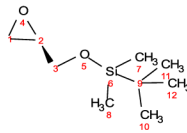
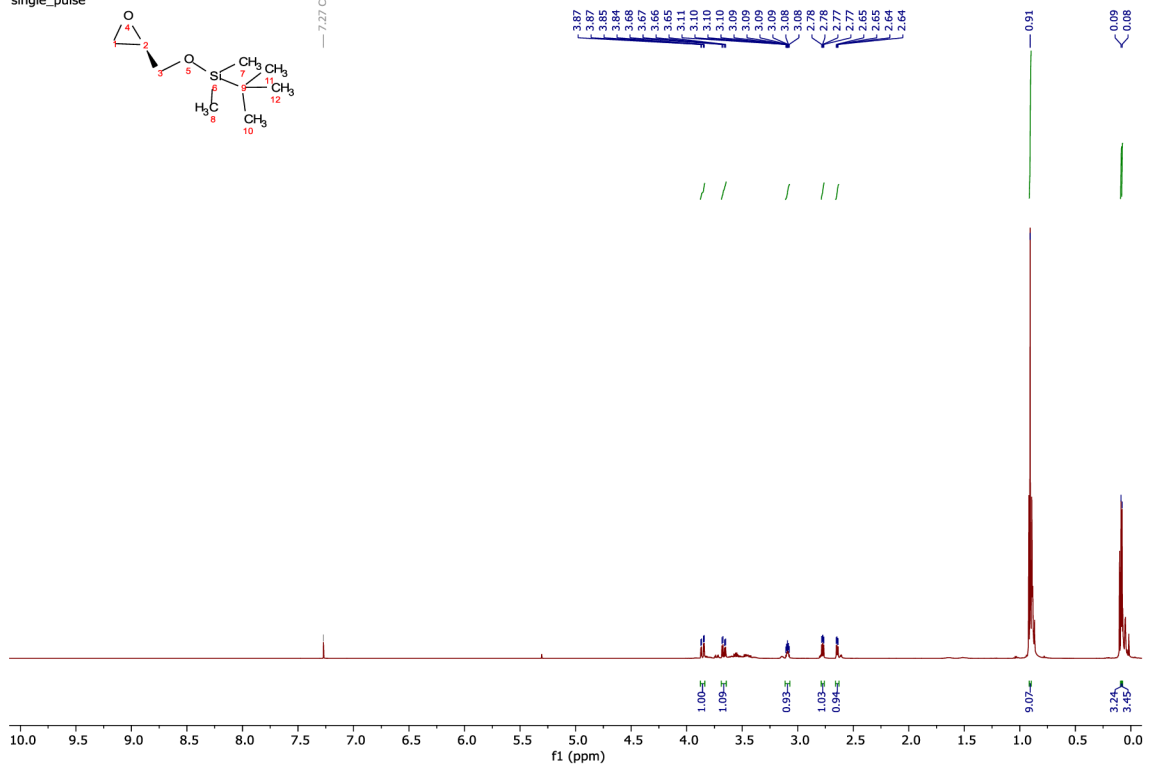


# 7.15 Kopie <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter látky 63c

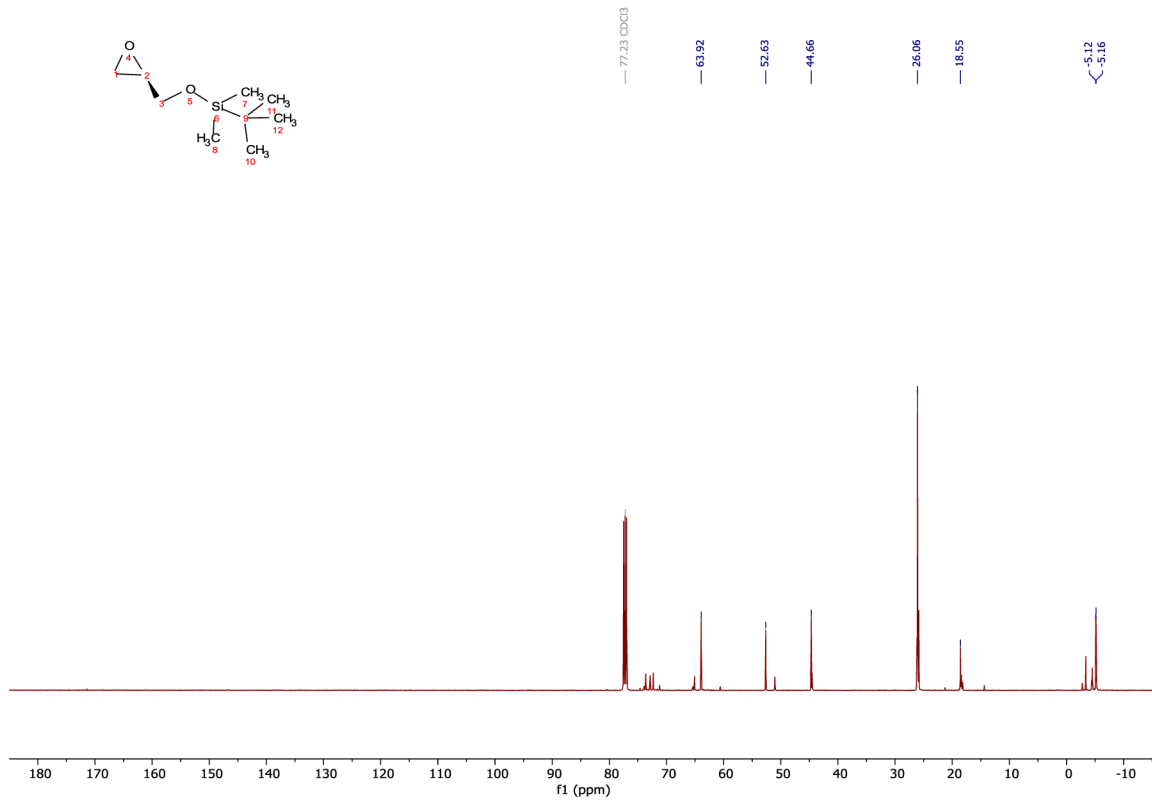
MKJ-01-042-00  
single\_pulse



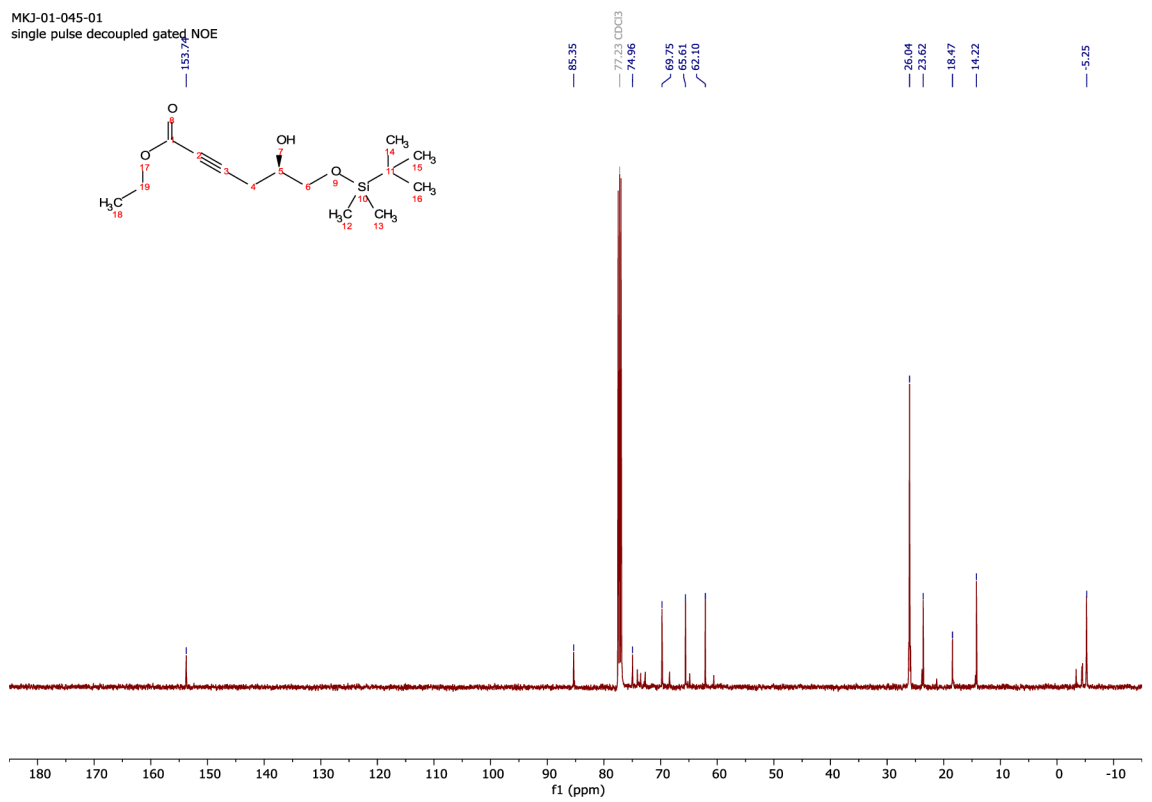
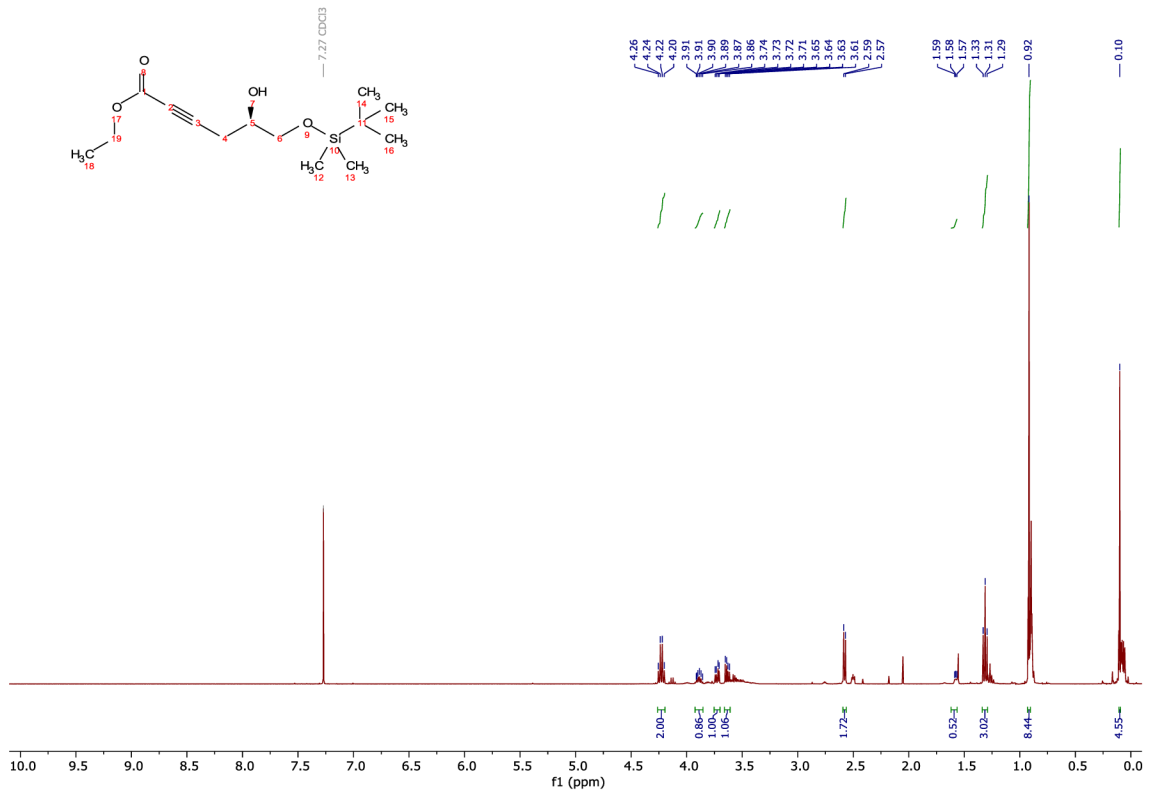
7.27 CDCl3



77.23 CDCl3



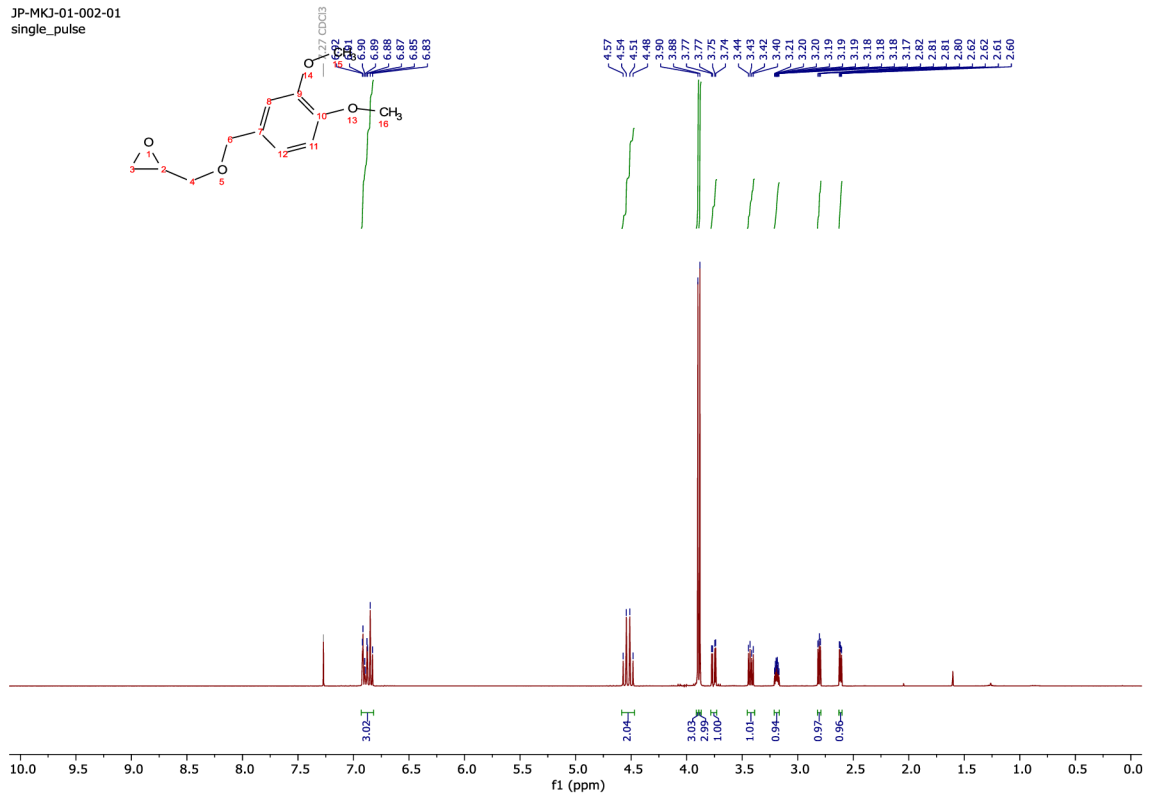
## 7.16 Kopie $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spekter látky **64**



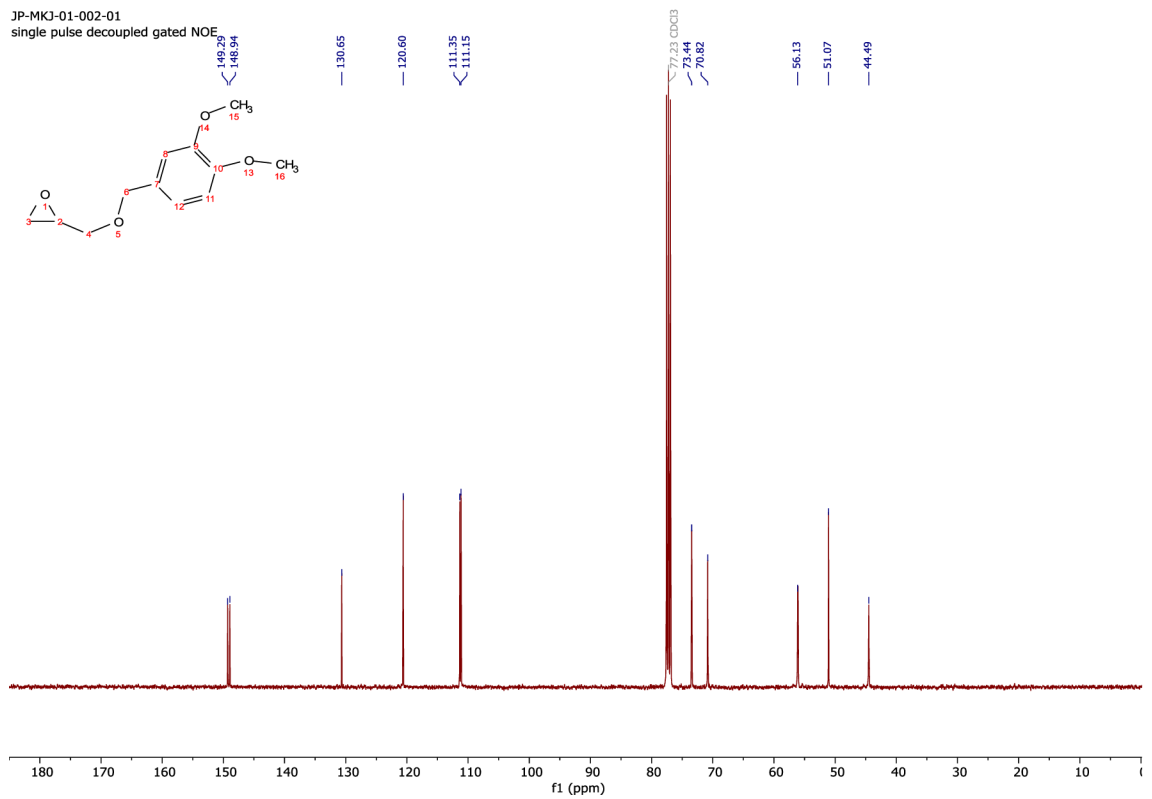


# 7.18 Kopie <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter látky 63a

JP-MKJ-01-002-01  
single\_pulse

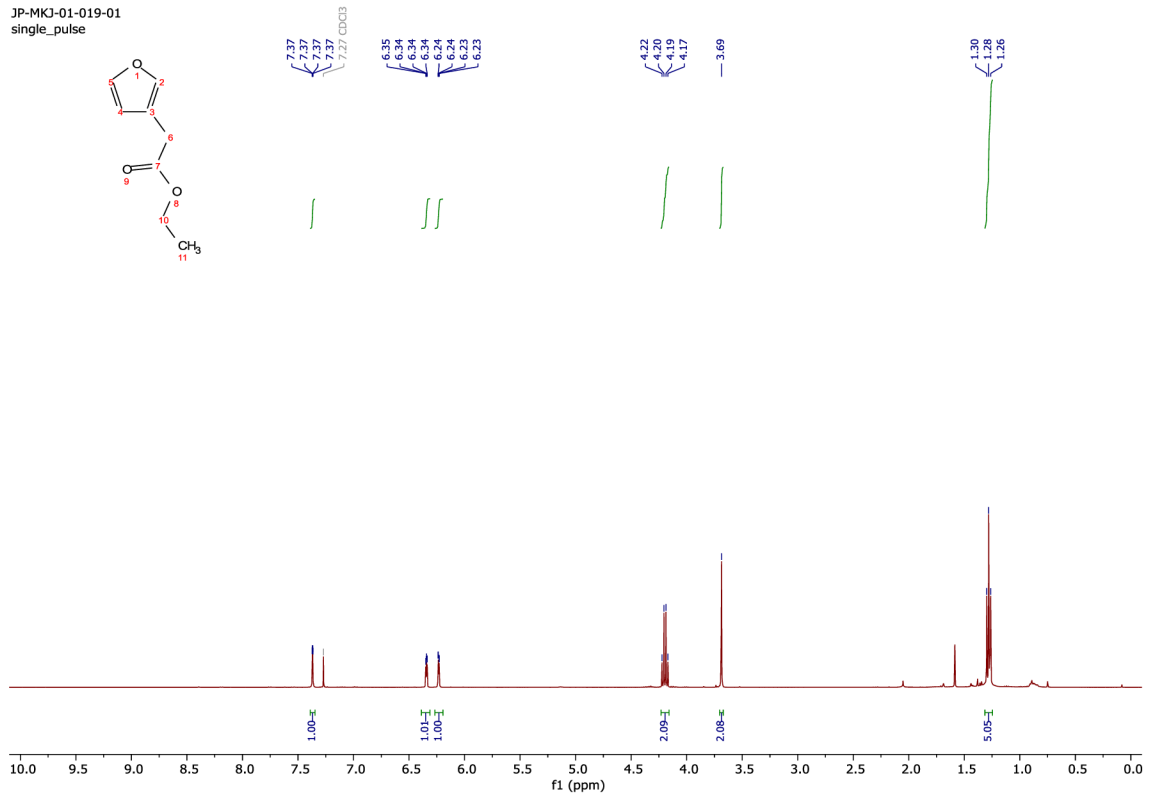


JP-MKJ-01-002-01  
single pulse decoupled gated NOE



# 7.19 Kopie $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spektra látky 69

JP-MKJ-01-019-01  
single\_pulse



MKJ-01-019-01

single\_pulse decoupled gated NOE

