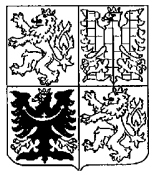


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/102602**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04287**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/67252**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4769

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 493/00

A 61 K 31/335

A 61 P 35/04

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE, La Jolla,
CA, US;

(72) Původce:

Nicolaou Kyriacos Costa, La Jolla, CA, US;
King Nigel Paul, Hitchin, GB;
Finlay Maurice Raymond Verschoyle, Macclesfield,
GB;
He Yun, Carlsbad, CA, US;
Roschangar Frank, Chpel Hill, NC, US;
Vourloumis Dionisios, San Diego, CA, US;
Vallberg Hans, Huddinge, SE;
Bigot Antony, Paris, FR;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

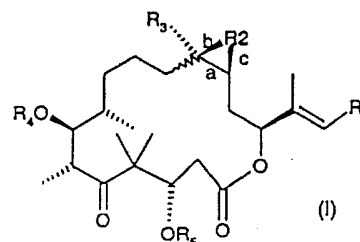
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty epothilonu, způsob jejich přípravy a
farmaceutický prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:

Popisují se analoga epothilonu vzorce I, kde (i) R_2 není přítomna nebo je to kyslík; "a" může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; "b" může být buď nepřítomná nebo je to jednoduchá vazba; a "c" může být buď nepřítomná nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je kyslík, potom "b" a "c" jsou obě jednoduchá vazba a "a" je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomná, potom "b" a "c" nejsou přítomny a "a" je dvojná vazba; a pokud "a" je dvojná vazba, potom R_2 , "b" a "c" nejsou přítomny; R_3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří vodík, nižší alkyl, $H=CH_2$; $-C_5CH_3$; $-CH_2F$; $-CH_2OH$; $-CH_2O-$ (C_{1-6} alkyl); $-CH_2S-(C_{1-6}$ alkyl); R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vodík, methyl nebo chránící skupina; a R_1 je definovaná v popise, nebo sůl sloučeniny vzorce I, pokud je přítomna skupina tvořící sůl. Dále se popisuje syntéza epothilonu E. Tyto sloučeniny mají mimo jiné inhibiční aktivitu vzhledem k depolymeraci mikrotubulů a

jsou například vhodná proti proliferativním onemocněním.



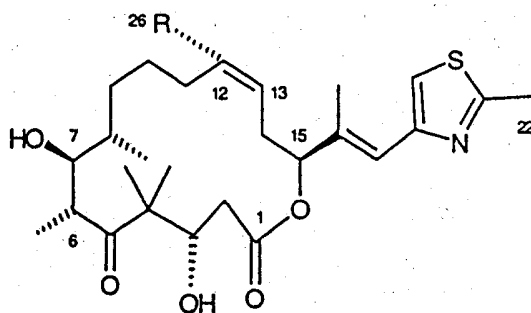
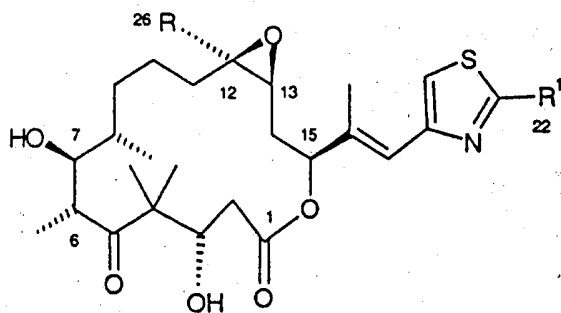
Deriváty epothilonu, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká analogů epothilonu, které jsou modifikované v postranním řetězci a způsobů přípravy těchto sloučenin, jejich použití při léčení onemocnění nebo při přípravě farmaceutických prostředků pro léčení onemocnění a také nových meziproduktů použitých při syntéze těchto analogů a nových způsobů syntézy.

Dosavadní stav techniky

Epothilony 1 až 5 jsou přírodní látky, které jsou cytotoxické dokonce proti nádorovým buňkám odolným vůči paclitaxelu prostřednictvím podpory polymerace α - a β -tubulinových podjednotek a stabilizace vznikajících mikrotubulových struktur. Epothilony nahradí paclitaxel (aktivní látka prostředku TAXOL™) v jeho mikrotubulovém vazebném místě a je o nich známo, že jsou účinnější, než paclitaxel, pokud jde o stabilizaci mikrotubulů.



1: R = H, R¹ = Me: epothilone A

4: R = H: epothilone C

2: R = Me, R¹ = Me: epothilone B

5: R = Me: epothilone D

3: R = H, R¹ = CH₂OH: epothilone E

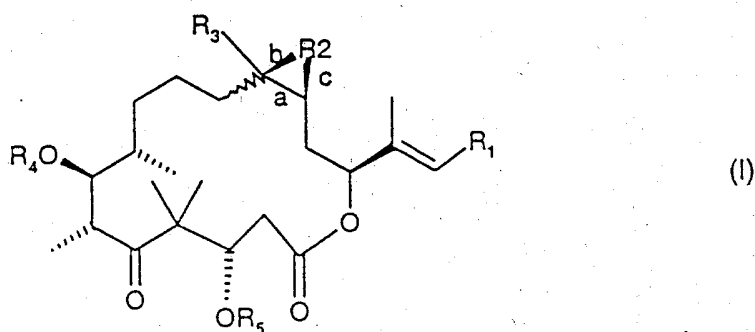
Žádaná jsou analoga epothilonu A a B, která mají vynikající farmakologické vlastnosti, zejména jednu nebo více následujících vlastností: lepší léčebný index (například větší rozsah

cytotoxických dávek proti například proliferativním onemocněním, aniž by byly toxické k normálním buňkám), lepší farmakokinetické vlastnosti, lepší farmakodynamické vlastnosti, lepší rozpustnost ve vodě, lepší účinnost proti typům nádorových buněk, které jsou nebo se staly odolné proti léčení jedním nebo více chemoterapeutiky, lepší vlastnosti usnadňující výrobu prostředků, například lepší rozpustnost v polárních rozpouštědlech, zejména v těch obsahujících vodu, lepší stabilitu, vhodnou přípravu sloučenin jako takových, lepší inhibici proliferace na buněčné úrovni, vyšší úroveň stabilizačního vlivu na mikrotubuly a/nebo specifické farmakologické profily.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin, které mají jednu nebo více výše uvedených výhodných vlastností.

Hlavní aspekt podle předkládaného vynálezu se týká epothilonové analogní sloučeniny vzorce I



kde

vlnitá vazba znamená, že vazba „a“ je přítomna buď v cis nebo trans formě;

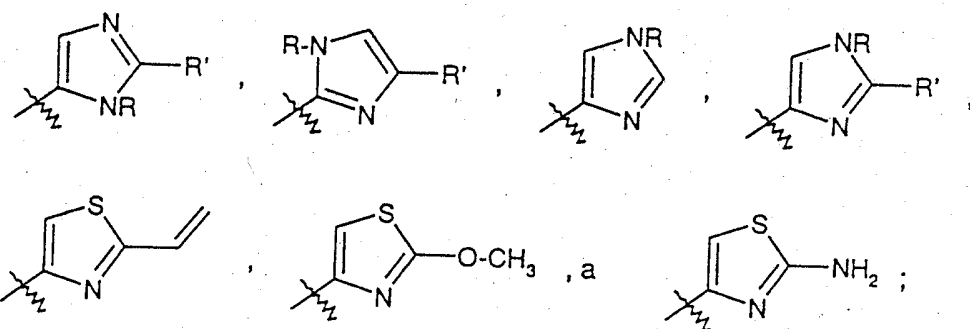
(i) R_2 není přítomna nebo je atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ je může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je

jednoduchá vazba; pokud R_2 je nepřítomna, potom „b“ a „c“ jsou nepřítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ jsou nepřítomny;

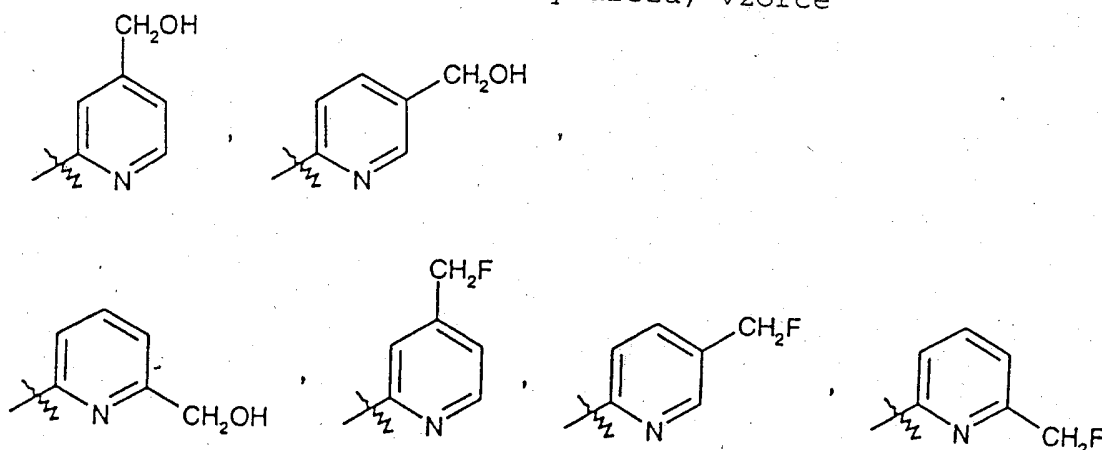
R_3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-ptopylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc.butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-O-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{-S-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$.

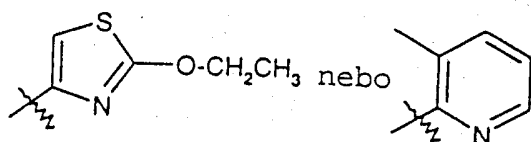
R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vybraná z následujících struktur:



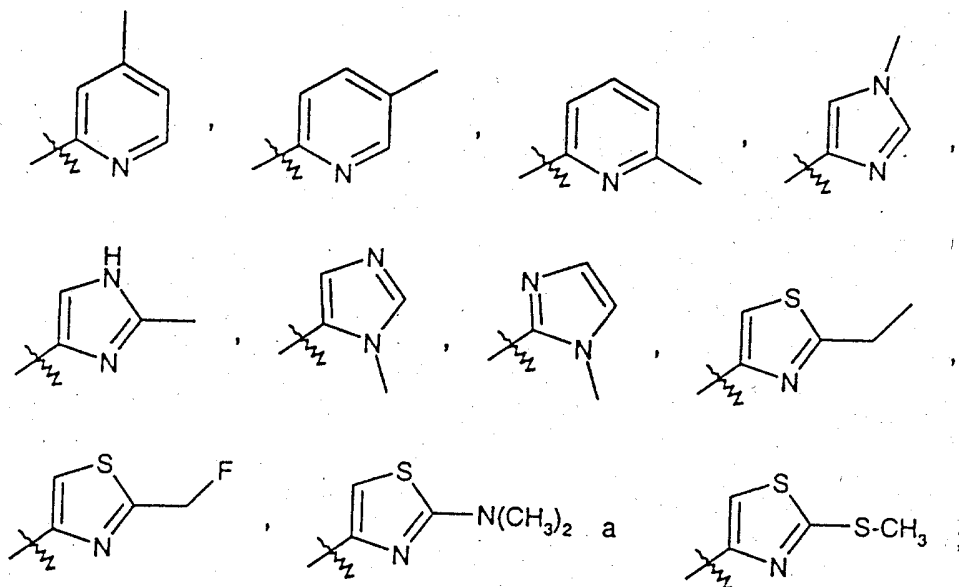
nebo, v širším aspektu podle vynálezu, vzorce



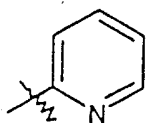


kde R a R' jsou nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo v širším významu podle vynálezu je dále R' hydroxymethylová skupina nebo fluormethylová skupina a R je atom vodíku nebo methylová skupina.

(ii) a, pokud je R_1 nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-CH=CH_2$; skupina $-C=CH$; skupina $-CH_2F$; skupina $-CH_2Cl$; skupina $-CH_2-OH$; skupina $-CH_2-O-(alkyl)$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-CH_2-O-CH_3$; nebo skupina $-CH_2-S-(alkyl)$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-CH_2-S-CH_3$, a ostatní symboly kromě R_1 mají význam uvedený výše, R_1 může být také skupina vybraná z následujících struktur:



nebo, pokud R_1 má jeden z významů uvedených v definici R_1 výše pod (ii) jiný, než methylová skupina, R_1 může být také skupina vzorce

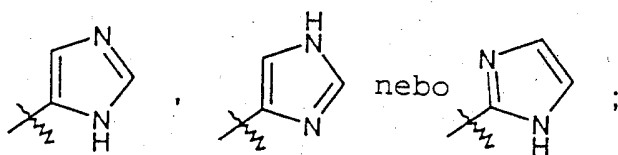


(iii) a pokud R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$,

a

R_2 je atom kyslíku, „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba,

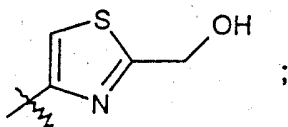
potom R_1 může být také skupina vzorce:



(iv) a pokud R_1 je nižší alkylová skupina jiná, než methylová skupina, zejména ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; nebo je s výhodou skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména sku-

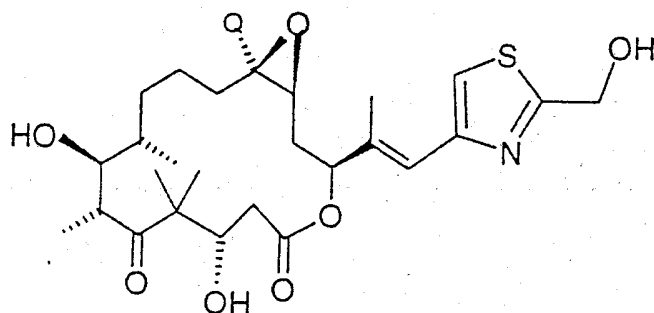
pina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$; a ostatní symboly kromě R_1 mají význam definovaný výše pod (i)

R_1 může být také skupina vzorce

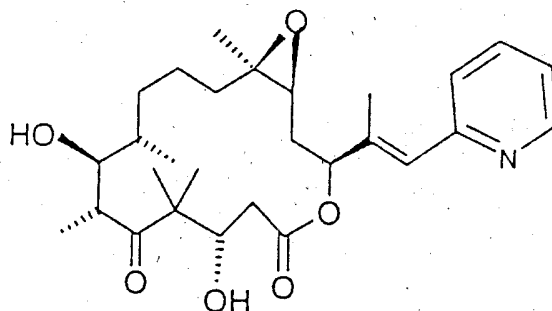


nebo sůl sloučeniny vzorce I, pokud je přítomná skupina tvořící sůl.

Další aspekt podle předkládaného vynálezu se týká způsobu syntézy sloučeniny vzorce



(kde Q je atom vodíku nebo s výhodou methylová skupina) a/nebo způsobu syntézy sloučeniny vzorce



Pokud není uvedeno jinak, mají termíny používané podle vynálezu výše nebo níže následující významy:

Nižší alkylová skupina může být lineární nebo jednou nebo vícekrát rozvětvená a s výhodou obsahuje až včetně 7 atomů uhlíku, výhodněji až včetně 4 atomy uhlíku. S výhodou je nižší alkylová skupina methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina nebo dále n-pentylová skupina nebo n-hexylová skupina.

Chránicí skupinou je s výhodou standardní chránicí skupina. Pokud je ve sloučenině vzorce I potřeba chránit jednu nebo více jiných funkčních skupin, například karboxylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, nebo merkaptoskupinu, protože by se tyto skupiny neměly účastnit reakce, použijí se skupiny, které se obvykle používají při syntéze peptidových sloučenin a také cefalosporinů a penicillinů a také derivátů nukleových kyselin a cukrů.

Chránicí skupiny mohou být vždy přítomny v prekurzorech a mohou chránit příslušné skupiny před nežádoucími sekundárními reakcemi, jako je acylace, etherifikace, esterifikace, oxidace, solvolýza a podobné reakce. Vlastností chránicích skupin je, že je možné je snadno odstranit, tj. bez nežádoucích sekundárních reakcí, typicky pomocí solvolýzy, redukce, fotolýzy nebo také enzymové reakce, například za podmínek podobných fyziologickým podmínkám a dále je jejich vlastností to, že nejsou přítomny v cílových produktech. Odborníci pracující v této oblasti znají nebo mohou snadno zjistit, které chránicí skupiny jsou vhodné pro reakce uvedené výše a níže.

Chránění těchto funkčních skupin takovými chránicími skupinami, chránicí skupiny samotné a reakce pro jejich odstranění jsou popsány například ve standardně odkazovaných pracích, jako je J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemis-

try", Plenum Press, London a New York 1973, v T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, v "The Peptides"; díl 3 (vydavatelé: E. Gross a J. Meienhofer), Academic Press, London a New York 1981, v "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, čtvrté vydání, díl 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, v H.-D. Jakubke a H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, a Basel 1982, a v Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Zvláště výhodnými chránicími skupinami jsou skupiny chránící hydroxylovou skupinu, jako je terc-butyldimethylsilylová skupina nebo tritylová skupina.

R^4 a R^5 jsou s výhodou atom vodíku.

Vazba označená vlnovkou, vycházející z atomu uhlíku nesoucího skupinu R_3 znamená, že vazba „a“ je přítomna v trans- nebo s výhodou cis-formě.

Solemi jsou zejména farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I.

Tyto soli vznikají například jako kyselé adiční soli, s výhodou s organickými nebo anorganickými kyselinami, ze sloučenin vzorce I obsahujících bazický atom dusíku a jedná se zejména o farmaceuticky přijatelné soli. Vhodnými anorganickými kyselinami jsou například halogenovodíkové kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. Vhodnými organickými kyselinami jsou například karboxylové kyseliny, fosfonové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo sulfamové kyseliny, například kyselina octová, kyselina propionová, ky-

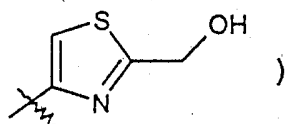
selina oktanová, kyselina dekanová, kyselina dodekanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina suberová, kyselina azelaová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, aminokyseliny, jako je kyselina glutamová nebo kyselina aspartová, kyselina maleinová, kyselina hydroxymaleinová, kyselina methylemaleinová, kyselina cyklohexankarboxylová, kyselina adamantankarboxylová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 4-aminosalicylová, kyselina ftalová, kyselina fenylactová, kyselina mandlová, kyselina skořicová, kyselina methan- nebo ethan-sulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina ethan-1,2-disulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová, kyselina 2-, 3- nebo 4-methylbenzensulfonová, kyselina methylsírová, kyselina ethylsírová, kyselina dodecylsírová, kyselina N-cyklohexylsulfamová, kyselina N-methyl-, N-ethyl- nebo N-propyl-sulfamová nebo jiné organické protonové kyseliny, jako je kyselina askorbová.

Pro účely izolace nebo čištění je také možné použít farmaceuticky nepřijatelné soli, například pikráty nebo chloristany. Pro terapeutické účely se používají pouze farmaceuticky přijatelné soli nebo volné sloučeniny (pokud je možné je ve farmaceutickém prostředku použít) a tato látky jsou výhodné.

Vzhledem k blízkému vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě solí, včetně solí, které lze použít jako meziprodukty, například při čištění nebo identifikaci nových sloučenin, se jakýkoli odkaz na volné sloučeniny uvedený výše nebo níže týká také, pokud je to vhodné, odpovídajících solí a naopak.

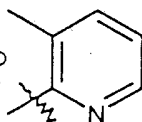
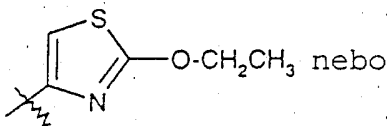
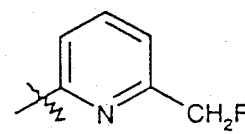
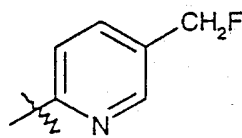
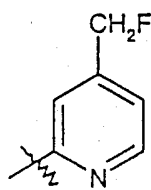
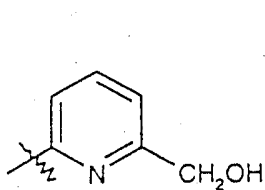
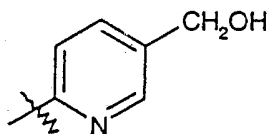
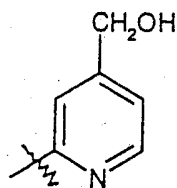
Termín „přibližně nebo asi“ v souvislosti s číselnými hodnotami, například „přibližně dvojnásobný molární přebytek“ nebo podobně, s výhodou znamená, že daná číselná hodnota se může odchýlit od daného čísla až o $\pm 10\%$, výhodněji až o $\pm 3\%$; nejvýhodněji je číselná hodnota taková, jako je uvedeno.

Ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, jak jsou popsány v bodě (iv) výše (kde R_1 je



z rozsahu podle předkládaného vynálezu vyloučeny.

Také skupina sloučenin vzorce I bez sloučeniny vzorce I, kde R_1 je skupina vzorce



je výhodná (zbývající symboly mají významy definované pro sloučeniny vzorce I).

Zvláště výhodná je buď sloučenina vzorce I nebo její sůl.

Biologická aktivita: Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou použít pro léčení proliferativních onemocnění, zejmé-

na rakoviny, jako je rakovina plic, zejména nemalobuněčný plicní karcinom, rakovina prostaty, střeva, například rakovina konečníku a tračníku, epidermoidní nádory, jako jsou nádory hlavy a/nebo krku, nebo rakovina prsu, nebo jiné rakoviny, jako je rakovina močového měchýře, slinivky břišní nebo mozku nebo melanom, včetně zejména léčení rakoviny, která je odolná vůči mnoha léčivům (například z důvodu exprese p-glykoproteinu = P-gp) a/nebo která nezabírá na léčení paclitaxelem (například ve formě TAXOL).

Biologické testování

Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu blokovat depolymeraci mikrotubulů se může prokázat pomocí následujícího testu:

Mikrotubulový test se provádí podle postupu popsaného v literatuře a zjišťuje se při něm schopnost syntetizovaných sloučenin tvořit a stabilizovat mikrotubuly. Také se provádí studie cytotoxicity.

U sloučenin vzorce I se testuje jejich schopnost působit na hromadění tubulinu za použití čištěného tubulinu pomocí testu vyvinutého tak, aby se zesílily rozdíly mezi sloučeninami aktivnějšími, než Taxol. Ukázalo se, že sloučeniny vzorce I mají vysokou hladinu cytotoxické a tubulinové polymerační aktivity ve srovnání s Epothilony A a B. (Lin a kol., Cancer Chemother. Pharmacol. 38, 136-140 (1996); Rogan a kol., Science 244, 994-996 (1984)).

Fitrační kolorimetrický test

Do zkumavky se umístí mikrotubulový protein (0,25 ml 1 mg/ml) a přidá se 2,5 μ l testované sloučeniny. Vzorek se promíchá a inkubuje se 30 minut při 37 °C. Vzorek 150 μ l se převede do

96jamkové hydrofilní filtrační destičky Millipore Multiscreen Durapore o velikosti pórů 0,22 μm , která se předem za vakua promyje 200 μl pufru MEM. Jamka se potom promyje 200 μl pufru MEM. Za účelem barvení navázaného proteinu na destičce se na filtr na 2 minuty přidá 50 μl roztoku amidové černi (0,1 % černi naftol blue (Sigma)/45 % methanol/10 % kyselina octová) a znovu se aplikuje vakuum. Dvakrát se přidá 200 μl roztoku odbarvujícího amidovou černí (90 % methanol/2 % kyseliny octové), aby se odstranilo nenavázané barvivo. Signál se kvantifikuje pomocí způsobu popsaného v Schaffner a Weissmann a kol., Anal. Biochem., 56: 502-514, 1973 následujícím způsobem: do jamky se přidá 200 μl elučního roztoku (25 mM NaOH-0,05 mM EDTA-50 % ethanol) a roztok se po 5 minutách promíchá pipetou. Následuje 10 minut inkubace při teplotě místnosti, do každé jamky 96jamkové destičky se přidá 150 μl elučního roztoku a měří se absorbance pomocí zařízení Microplate Reader od společnosti Molecular Devices.

Cytotoxická aktivita sloučenin vzorce I se hodnotí pomocí testů cytotoxicity s buněčnými liniemi 1A9, 1A9PTX10 (mutant α -tubulinu) a 1A9PTX22 (mutant α -tubulinu). Jako přírodní epothilony 1 a 2 vykazují sloučeniny vzorce I značnou aktivitu proti změněným buněčným liniím exprimujícím α -tubulin 1A9PTX10 a 1A9PTX22. U sloučeniny vzorce I se výhodné hodnoty IC_{50} (koncentrace, při které dochází k polovičnímu, než maximálnímu růstu nádorových buněk ve srovnání s kontrolou bez přidání inhibitoru vzorce I) pohybují v rozmezí 1 až 1000 nM, s výhodou 1 až 200 nM.

Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu inhibovat růst nádoru se může prokázat pomocí následujících testů s následujícími buněčnými liniemi.

Kolorimetrický test cytotoxicity pro screening protirakovin- ných léčiv

Použitý kolorimetrický test cytotoxicity je upraveným postupem, který popsal Skehan a kol. (Journal of National Cancer Inst 82: 1107-1112; 1990). Postup nabízí rychlý, citlivý a levný způsob měření obsahu celulárního proteinu adherentních a suspenzních kultur v 96jamkových mikrotitračních destičkách. Způsob je vhodný pro *in vitro* výzkum protinádorových léků a používá se v National Cancer Institute.

Kultury fixované kyselinou trichloroctovou se barví 30 minut 0,4% (hmotn./objem) sulforhodaminem B (SRB) rozpuštěným v 1% kyselině octové. Nenavázané barvivo se odstraní čtyřnásobným promytím 1% kyselinou octovou a barvivo vázané k proteinu se extrahuje 10mM nepufrovanou bází Tris [tris(hydroxymethyl)aminomethan] za účelem určení optické hustoty v zařízení na odečítání 96jamkových destiček s počítačovým rozhraním. Výsledky testu SRB jsou lineární vzhledem k počtu buněk a hodnotám pro buněčné proteiny měřeným pomocí testů podle Lowry a Bradford při hustotách v rozmezí od rozptýlené subkonfluence do mnohavrstvé suprakonfluence. Poměr signálu k šumu při 564 nm je asi 1,5 při 1000 buňkách na jamku.

SRB test poskytuje kalorimetrický výsledek, který je nedestruktivní, dlouho stabilní a viditelný pouhým okem. Poskytuje citlivé měření cytotoxicity vyvolané lékem. SRB fluoreskuje při excitaci laserem při 488 nm a může se měřit kvantitativně na úrovni jedné buňky pomocí statické fluorescenční cytometrie (Skehan a kol., Journal of National Cancer Inst 82: 1107-1112, 1990).

Alternativně se účinnost sloučenin vzorce I jako inhibitorů depolymerace mikrotubulů může demonstrovat následujícím způsobem:

Zásobní roztoky testovaných sloučenin se připraví v dimethylsulfoxidu a skladují se při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mikrotubulový protein se získá z mozku vepře pomocí dvou cyklů depolymerace/polymerace závislé na teplotě, jak je popsáno v Weingarten a kol., *Biochemistry* 1974; 13: 5529-37. Pracovní zásobní roztoky mikrotubulového proteinu (to znamená tubulinu plus proteinů asociovaných s mikrotubuly) se skladují při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Stupeň polymerace mikrotubulového proteinu vyvolané testovanou sloučeninou se měří podle postupů známých z literatury (viz. Lin a kol., *Cancer Chem. Pharm.* 1996; 38: 136-140). V krátkosti se $5\text{ }\mu\text{l}$ zásobního roztoku testované sloučeniny předem smísí v dvacetinásobku požadované konečné koncentrace s $45\text{ }\mu\text{l}$ vody při teplotě místnosti a směs se potom umístí na led. Alikvotní díl pracovního zásobního roztoku mikrotubulového proteinu z mozku vepře se rychle roztaje a potom se zředí na 2 mg/ml ledově studeným $2\times\text{ MEM}$ puforem (200 ml MES , 2 mM EGTA , 2 mM MgCl_2 , $\text{pH } 6,7$) ($\text{MES} = 2\text{-morfolinethansulfonová kyselina}$, $\text{EGTA} = \text{ethylenglykol-bis-(2-(2-aminoethyl)tetraoctová kyselina)}$). Polymerační reakce se potom zahájí přidáním vždy $50\text{ }\mu\text{l}$ roztoku mikrotubulového proteinu k testované sloučenině, potom se vzorek inkubuje ve vodní lázni při teplotě místnosti. Potom se reakční směs umístí do Eppendorfovy mikrodstředivky a inkubuje se dalších 15 minut při teplotě místnosti. Vzorky se potom odstřeďují 20 minut při $14\text{ }000$ otáčkách za minutu při teplotě místnosti aby se oddělil polymerovaný mikrotubulový protein od nepolymerovaného. Jako nepřímá míra polymerace tubulinu se koncentrace proteinu v supernatantu (který obsahuje zbytek nepolymerovaného, rozpustného mikrotubulového proteinu) určí podle způsobu Lowry

(DC Assay Kit, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) a optická hustota (OD) barevné reakce se určí při 750 nm pomocí spektrometru (SpectraMax 340, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Rozdíly v OD mezi vzorky ošetřenými testovanou sloučeninou a kontrolou ošetřenou vehikulem se porovnají s rozdíly inkubovaných vzorků, které obsahují 25 μM Etoposidu B (pozitivní kontrola). Stupeň polymerace, která je vyvolaná testovanou sloučeninou, je vyjádřen vzhledem k pozitivní kontrole (100 %). Porovnáním několika koncentrací se určí EC_{50} (koncentrace, při které dochází k 50 % maximální polymerace). Pro sloučeniny obecného vzorce I leží hodnoty EC_{50} s výhodou v rozmezí 1 až 200, s výhodou 1 až 50 μM . Vyvolání polymerace tubulinu testovanou sloučeninou vzorce I v koncentraci 5 μM jako procentuální hodnota v porovnání s 25 μM etoposidu B s výhodou leží v rozmezí 50 až 100 %, s výhodou 80 až 100 %.

Účinnost proti nádorovým buňkám se také může prokázat následujícím způsobem:

Připraví se zásobní roztoky testované sloučeniny vzorce I (10 mM) v dimethylsulfoxidu a skladují se při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lidské KB-31 a (odolné proti mnoha lékům, nadměrně exprimující P-gp 170) KB-8511 epidermoidní karcinomové buňky jsou od Dr. M. Baker, Roswell Park Memorial Institute (Buffalo, NY, USA) (popis viz. také Akiyama a kol., Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117-126 (1985) a Fojo A. a kol., Cancer Res. 45, 3002-3007 (1985) - KB-31 a KB-8511 jsou oba deriváty buněčné linie KB (American Type Culture Collection) a jsou to buňky lidského epidermoidního karcinomu. Buňky KB-31 se mohou kultivovat v monovrstvách za použití telecího séra (M.A.Bioproducts), L-glutaminu (Flow), penicillinu (50 jednotek/ml) a streptomycinu (50 $\mu\text{g/ml}$; Flow); potom se kultivují při rychlosti zdvojnásobení asi 22 hodin a relativní účinnost jejich uchycení je asi 60 %.

KB-8511 je varianta odvozená od buněčné linie KB-31, která se získá cyklickým zpracováním colchicinem a vykazuje čtyřicetinasobek relativní resistance proti colchicinu v porovnání s buňkami KB-31. Buňky se inkubují při 37 °C v inkubátoru s 5 % objemovými oxidu uhličitého a při 80% relativní atmosférické vlhkosti v MEM-Alfa médiu, které obsahuje ribonukleosidy a desoxyribonukleosidy (Gibco BRL), a je doplněno 10 IU penicilinu, 10 µg/ml streptomycinu a 5 % fetálního telecího séra. Buňky se potom umístí v množství $1,5 \times 10^3$ buňky/jamka do 96jamkových mikrotitračních destiček a inkubují se přes noc. Sériová zředění testovaných sloučenin v kultivačním médiu se přidají ve dni 1. Destičky se potom inkubují další 4 dny, potom se buňky fixují za použití 3,3% (objemově) glutaraldehydu, promyjí se vodou a nakonec se barví 0,05% (hmotn./objem) methylen blue. Po dalším promytí se barvivo eluuje 3% kyselinou chlorovodíkovou a měří se optická hustota při 665 nm pomocí spektrometru SpectraMax 340 (molecular Devices, Sunnyvale, CA). Hodnoty IC_{50} se určí pomocí matematické korelace dat do křivky za použití programu SoftPro2,0 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a vzorce $[(OD \text{ ošetřené}) - (OD \text{ výchozí})] / [(OD \text{ kontroly}) - (OD \text{ výchozí})] \times 100$.

Hodnota IC_{50} je definovaná jako koncentrace testované sloučeniny na konci doby inkubace, která vede k 50 % počtu buněk v porovnání s kontrolou bez testované sloučeniny (koncentrace při poloviční, než maximální inhibici růstu buněk). Sloučeniny vzorce I s výhodou vykazují IC_{50} v rozmezí $0,1 \times 10^{-9}$ až 500×10^{-9} M, s výhodou 0,1 až 60 nM.

Srovnávací testy se mohou také provést s jinými nádorovými buněčnými liniemi, jako jsou A459 (plíce; ATCC CCL 185), NCIH460 (plíce), Colo 205 (tlusté střevo; ATCC No. CCL 222) (HCT-15 (tlusté střevo; ATCC CCL 225 - ATCC = American Type

Culture Collection (Rockville, MD, USA)), HCT116 (tlusté střevo), Du145 (prostata; ATCC No. HTB 81; viz. také Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]), PC-3M (prostata - derivát necitlivý na hormony získaný od Dr. I.J. Fidler (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) a odvozený od PC-3, což je buněčná linie dostupná od ATCC (ATCC CRL 1435)), MCF-7 (prs; ATCC HTB 22) nebo MCF-7/ADR (prs, odolný vůči mnoha lékům; popis viz. Blobe G.C. a kol., J. Biol. Chem. (1983), 658664; buněčná linie je velmi odolná (360- až 2400-násobně) k doxorubicinu a Vinca alkaloidům v porovnání s MDR-7 „přirozený typ“ buněk)), kdy se dosáhne podobných výsledků, jako s buňkami KB-31 a KB-8511. Sloučeniny vzorce I s výhodou vykazují při těchto testech IC_{50} v rozmezí $0,1 \times 10^{-9}$ až 500×10^{-9} , s výhodou 0,1 až 60 nM.

Na základě těchto vlastností jsou sloučeniny vzorce I (to znamená i jejich soli) vhodné pro léčení proliferativních onemocnění, jako jsou zejména nádorová onemocnění, včetně také metastáz, pokud jsou přítomny, například pevných nádorů, jako je nádor plic, nádor prsu, rakovina konečníku a tračníku, melanom, nádor mozku, nádor slinivky břišní, nádor hlavy a krku, rakovina močového měchýře, neuroblastom, nádor hltanu, nebo také proliferativních onemocnění krvinek, jako je leukémie; nebo dále pro léčení jiných onemocnění, která reagují na léčbu inhibitory depolymerace mikrotubulů, jako je psoriáza. Sloučeniny vzorce I nebo jejich soli jsou také vhodné pro potažení medicínálních implantátů (využitelných při profylaxi restenózy) (viz. Mezinárodní patentová přihláška WO 99/16416, prioritá 29. září 1997).

Aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu *in vivo* se může demonstrovat na následujícím živočišném modelu:

Samice nebo samci nahých myší BALB/c nu/nu se drží za sterilních podmínek (10 až 12 myší na klec typu III) s volným přístupem ke krmení a vodě. Myši váží v době implantace nádoru 20 až 25 gramů. Nádory se myším zavedou podkožní injekcí buněk (minimálně 2×10^6 buněk v 100 μ l PBS nebo modia) (4-8 myší na buněčnou linii). Vznikající nádory se před začátkem léčby sériově pasážují minimálně třikrát po sobě. Fragmenty nádorů (asi 25 mg) se s.c. implantují do levé slabiny živočichů trokarovou jehlou o velikosti 13, přičemž je zvíře pod anestézií Forene (Abbot, Švýcarsko).

Růst nádoru a tělesná hmotnost se sledují jednou nebo dvakrát týdně. Všechna léčiva se podávají nitrožilně (i.v.) a léčení se zahájí tehdy, když je střední objem nádoru 100 až 250 mm³, v závislosti na typu nádoru. Objemy nádoru se určí podle vzorce $(L \times D \times \pi)/6$ (viz. Cancer Chemother. Pharmacol. 24: 148-154, [1989]). Při léčení epothilony vzorce I se mění dávka a frekvence podávání. Srovnávací činidla se podávají podle předem určeného oprímálního režimu léčby. Kromě probíhajících změn v objemu nádorů během léčby se protinádorová aktivita vyjádří jako T/C % (střední růst objemu nádoru léčených zvířat děleno středním růstem nádoru kontrolních zvířat krát 100). Regrese nádoru (%) znamená nejmenší střední objem nádoru ve srovnání se středním objemem nádoru na začátku léčby podle vzorce $\text{Regrese (\%)} = (1 - V_{\text{konec}}/V_{\text{start}}) \times 100$ (V_{konec} = konečný střední objem nádoru, V_{start} = střední objem nádoru na začátku léčby).

Na tomto modelu se může testovat inhibiční efekt sloučeniny podle předkládaného vynálezu na růst například nádorů odvozených od následujících buněčných linií:

Lidský kolorektální adenokarcinomový buněčný kmen HCT-15 (ATCC CCL 225) je od American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA), a buňky se kultivují *in vitro* podle doporučení výrobce. HCT-15 je buněčná linie podobná epithelu (Cancer Res. 39: 1020-25 [1979]), která je odolná vůči mnoha lékům, protože exprimuje P-glykoprotein (P-gp, gp170, MDR-1; Anticancer Res. 11: 1309-12 [1991]; J. Biol. Chem. 264: 18031-40 [1989]; Int. J. Cancer 1991; 49: 696-703 [1991]) a také díky resistenčnímu mechanismu závislému na glutathionu (Int. J. Cancer 1991; 49: 688-95 [1991]). Buněčná linie Colo 205 je také buněčná linie lidského karcinomu tlustého střeva (ATCC No. CCL 222; viz. také Cancer Res. 38, 1345-55 [1978], která se izolovala z ascitické kapaliny tekutiny pacienta a vykazuje morfologii podobnou epitelu a obecně se považuje za citlivou k lékům. Lidská buněčná linie rakoviny prostaty nezávislá na androgenu se použije pro stanovení subkutánního a orthotopického modelu u myší. Lidský metastatický karcinom prostaty PC-3M se získá od Dr. I.J. Fidler (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) a kultivuje se v médiu Ham F12K doplněném 7% (objemově) FBS. Buněčná linie PC-3M je výsledkem izolace z metastáz jater produkovaných nahou myší po intrasplenické injekci buněk PC-3 [ATCC CRL 1435; American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA)], a mohou růst v Eaglově MEM doplněném 10% fetálním telecím sérem, pyruvátem sodným, neesenciálními aminokyselinami, L-glutaminem, dvojnásobným vitaminovým roztokem (Gibco Laboratories, Long Island, N.Y.) a penicillinem-streptomycinem (Flow Laboratories, Rockville, Md.). Buněčná linie PC-3M je necitlivá k hormonů (to znamená, že roste v nepřítomnosti androgenů). Buněčná linie PC-3 je androgen receptor negativní, což lze předpokládat odvozením PC-3M buněčné linie. Buněčná linie PC-3 je dostupná od ATCC (ATCC CRL 1435) a odpovídá čistému adenokarcinomu prostaty IV izolovanému z dvaasedesátile-

tého muže; bělocha; buňky vykazují malou kyselou fosfatázovou a testosteron 5-a-reduktázovou aktivitu. Buňky jsou téměř triploid s modálním počtem 62 chromozomů. Pomocí analýzy Q-pásu nelze detekovat žádné normální Y chromozomy. Lidský adenokarcinom plic A549 (ATCC CCL 185; izolovaný jako explantátová kultura z tkáně karcinomu plic od osmapadesátiletého muže, bělocha); má epiteliální morfologii a může syntetizovat lecitin s vysokým procentem nenasycených mastných kyselin za použití cytidin difosfocholinové cesty; ve všech metafázích byl nalezen subtelocentrický markerový chromozom obsahující chromozom 6 a dlouhé ramínko chromozomu 1. Lidský karcinom prsu ZR-75-1 (ATCC CRL 1500; izolovaný z maligní ascitické efuze třiašedesátileté ženy, bělošky s infiltrujícím dučejevým karcinomem); je mamárního epiteliálního původu; buňky mají receptory estrogenu a dalších steroidních hormonů a mají hypertriploidní počet chromozomů. Lidská epidermální (ústa) rakovinná buněčná linie KB-8511 (P-gp nadměrně exprimující buněčná linie odvozená od epidermoidního (ústa) KB-31 rakovinného buněčného kmene) se získá od Dr. R.M. Baker, Roswell Park Memorial Institute (Buffalo, N.Y., USA) (popis viz. Akiyama a kol., Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117-126 (1985) a Fojo A., a kol., Cancer Res. 45, 3002-3007 (1985)) a kultivuje se tak, jak je popsáno výše (Meyer, T., a kol., Int. J. Cancer 43, 851-856 (1989)). KB-8511 buňky, jako buňky KB-31, jsou odvozeny od buněčné linie KB (ATCC) a jsou to lidské epidermální rakovinné buňky; buňky KB-31 se mohou kultivovat v monovrstvě za použití Eaglova média modifikovaného Dulbecco (D-MEM) s 10% fetálním telecím sérem (M.A. Bioproducts), L-glutaminem (Flow), penicillinem (50 jednotek/ml) a streptomycinem (50 mg/ml (Flow); potom se kultivují zdvojnásobující dobu 22 hodin a jejich relativní potahovací účinnost je asi 60 %. KB-8511 je buněčná linie odvozená od buněčné linie KB-31 pomocí cyklů

zpracování colchicinem; vykazuje asi čtyřicetinasobek relativní rezistence proti colchicinu ve srovnání s buňkami KB-31; může se kultivovat za stejných podmínek, jako KB-31.

Rozpustnost: Rozpustnost ve vodě se určí následujícím způsobem: sloučenina vzorce I nebo její sůl se míchá ve vodě při teplotě místnosti dokud se již žádná další sloučenina nerozpouští (asi 1 hodinu). Zjištěná rozpustnost je s výhodou 0,01 až 1 % hmotnostní.

Ve skupinách výhodných sloučenin vzorce I uvedených níže se mohou vhodně použít definice substituentů z obecných definic uvedených výše, například za účelem nahrazení obecnějších definic přesnějšími definicemi nebo zejména definicemi označenými jako výhodné.

Předkládaný vynález se s výhodou týká sloučenin vzorce I, kde

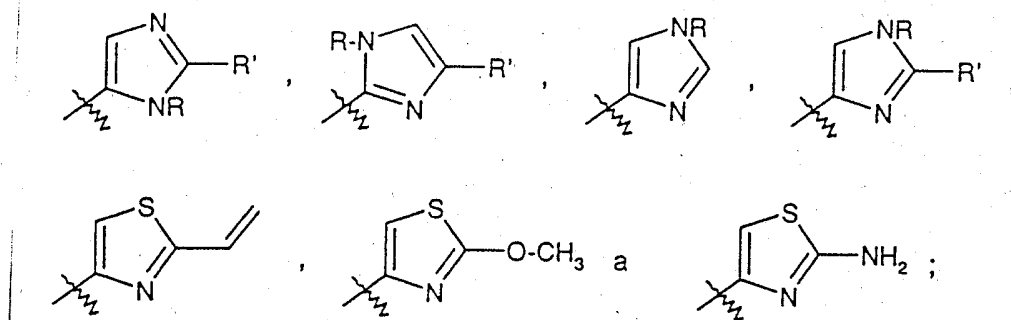
R_2 je nepřítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba s podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 je nepřítomna, potom „b“ a „c“ je nepřítomna a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-CH=CH_2$; skupina $-C=CH$; skupina $-CH_2F$; skupina $-CH_2Cl$; skupina $-CH_2-OH$; skupina $-CH_2-O-(alkyl)$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$;

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránící skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vybraná z následujících struktur:



kde R and R' jsou nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina;

nebo jejich solí, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

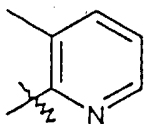
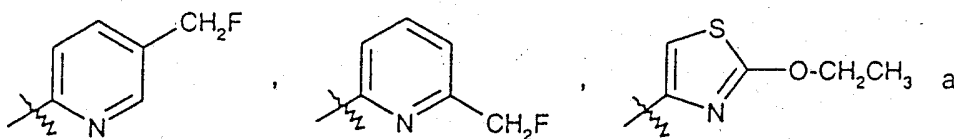
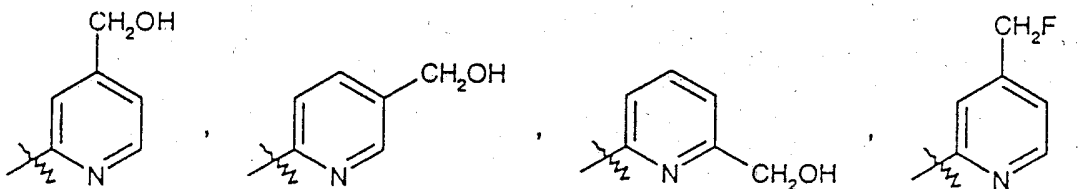
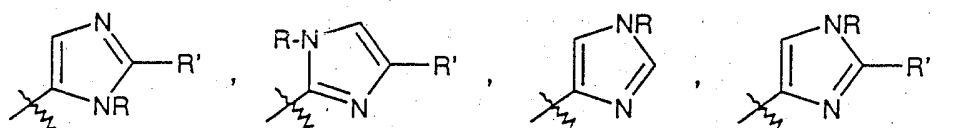
Předkládaný vynález se s výhodou také týká sloučenin vzorce I, kde

R_2 je nepřítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomná nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 je nepřítomna, potom „b“ a „c“ je nepřítomna a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ jsou nepřítomny;

R_3 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O}$ (alkyl) obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{S(alkyl)}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$;

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránící skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je vybrána z následujících struktur:



kde R' je hydroxymethylová skupina nebo fluormethylová skupina a R je atom vodíku nebo methylová skupina,

nebo jejich soli, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

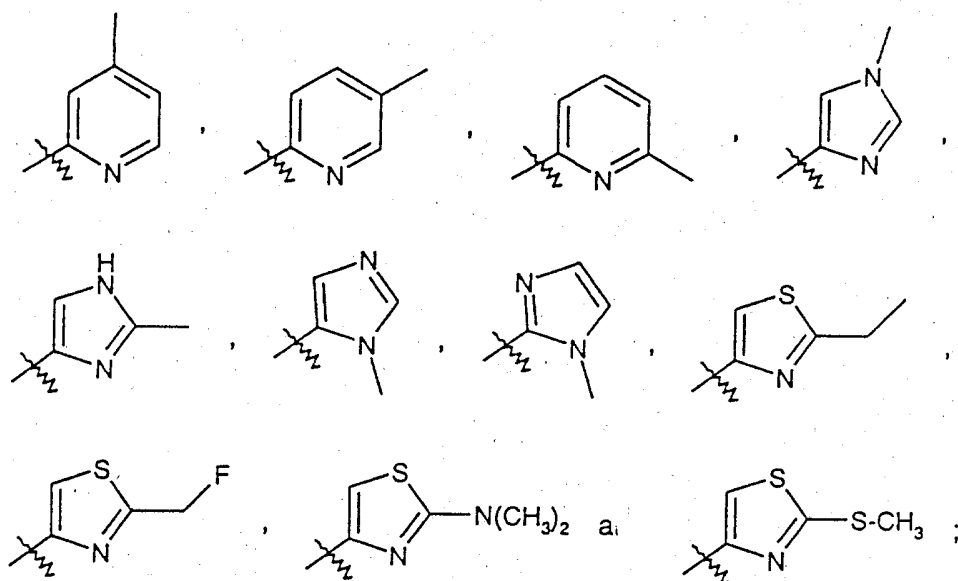
Předkládaný vynález se s výhodou také týká sloučenin vzorce I, kde

R_2 je nepřítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 je nepřítomna, potom „b“ a „c“ jsou nepřítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-O-(alkyl)}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{-S-(alkyl)}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je vybraná z následujících struktur:



nebo jejich soli, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

Předkládaný vynález se s výhodou také týká sloučenin vzorce I, kde

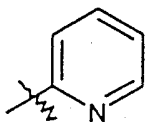
R_2 je nepřítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že když R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 je nepřítomna, potom „b“ a „c“ jsou nepřítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ jsou nepřítomny;

R_3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina jiná, než methylová skupina, zejména ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O}$ -(alkyl) obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{S}$ -(alkyl) obsahující

v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku;

R_1 je skupina vzorce



nebo jejich soli, pokud je přítomna skupina schopná tvořit soli.

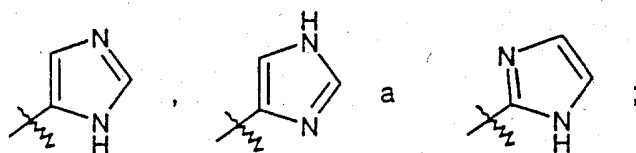
Předkládaný vynález se s výhodou také týká sloučenin vzorce I, kde

R_2 je atom kyslíku, „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba,

R_3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je vybraná z následujících struktur:



nebo jejich soli, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

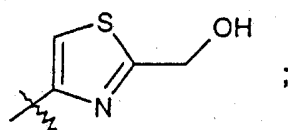
Předkládaný vynález se s výhodou také týká sloučenin vzorce I, kde

R_2 je nepřítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 je nepřítomna, potom „b“ a „c“ jsou nepřítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ jsou nepřítomny;

R_3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina jiná, než methylová skupina, zejména ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina nebo n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $\text{C}\equiv\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O}$ (alkyl) obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{S}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$,

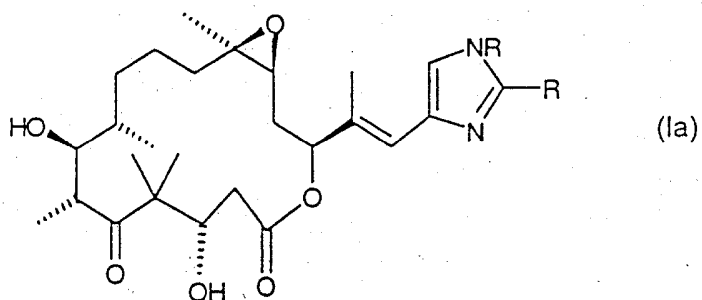
R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vzorce



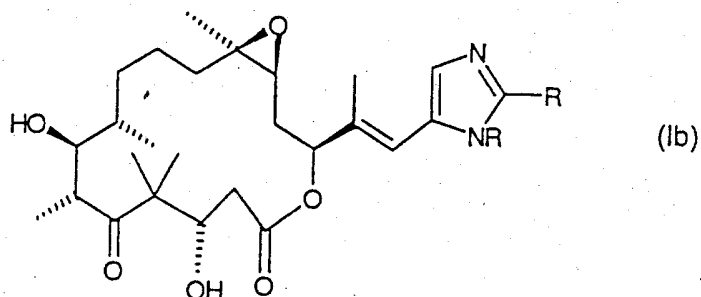
nebo jejich soli, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

Výhodněji se předkládaný vynález týká sloučenin vzorce Ia



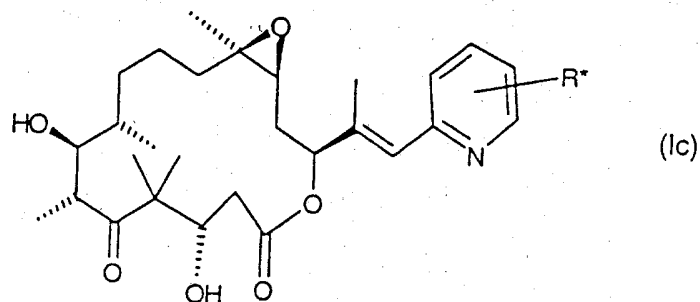
kde, nezávisle na sobě, skupiny R jsou atom vodíku nebo methylová skupina nebo jejich soli.

Přesněji se předkládaný vynález také týká sloučenin vzorce Ib,



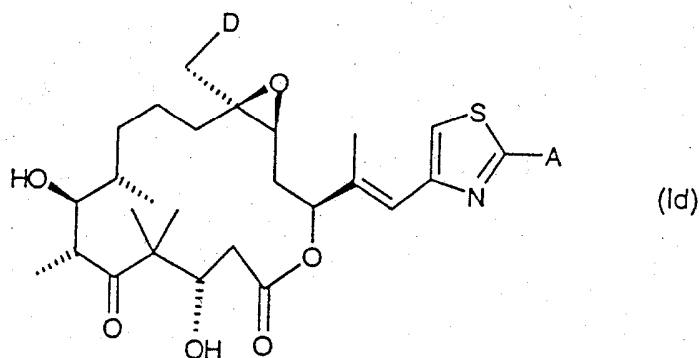
kde jsou nezávisle na sobě skupiny R atom vodíku nebo methylová skupina nebo jejich soli.

Předkládaný vynález se nejvýhodněji také týká sloučenin vzorce Ic



kde R* je methylová skupina.

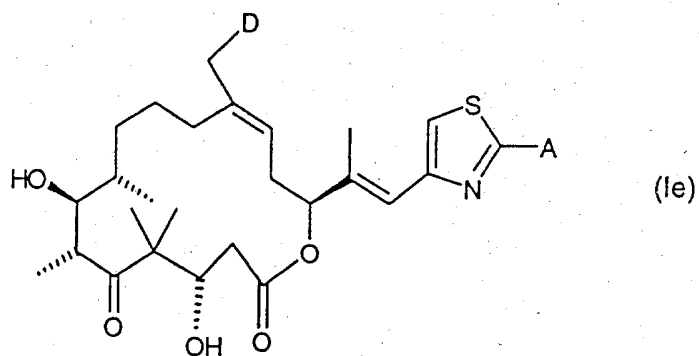
Předkládaný vynález se nejvýhodněji také týká sloučenin vzorce Id



kde A je ethylová skupina, fluormethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina nebo ethenylová skupina (skupina -CH=CH₂) a

D je atom vodíku, atom fluoru, hydroxylová skupina nebo methylová skupina, zejména atom vodíku.

Předkládaný vynález se nejvýhodněji také týká sloučenin vzorce Ie



kde A je ethylová skupina, fluormethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina nebo ethenylová skupina (skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$) a

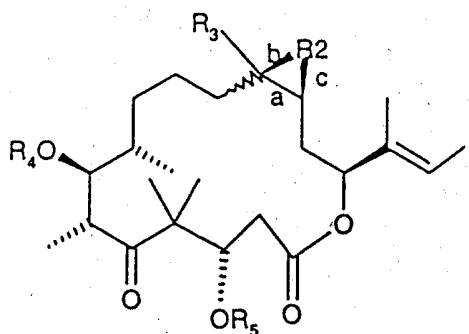
D je atom vodíku, atom fluoru, hydroxylová skupina nebo methylová skupina.

Předkládaný vynález se nejvýhodněji týká sloučenin vzorce I uvedených v příkladech nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, pokud je přítomna jedna nebo více skupin schopných tvořit soli.

Nejvýhodněji se předkládaný vynález týká sloučenin vybraných ze skupiny, kterou tvoří sloučenina D (příklad 1), sloučenina z příkladu 2A), sloučenina z příkladu 2C, sloučenina 18b (viz. příklad 4), sloučenina 19b (viz. příklad 4), sloučenina 46 (viz. příklad 4), sloučenina 50 (viz. příklad 4), sloučenina 52 (viz. příklad 4), sloučenina 53 (viz. příklad 4), sloučenina 58 (viz. příklad 4), sloučenina 59 (viz. příklad 4), sloučenina 66 (viz. příklad 4), sloučenina 67 (viz. příklad 4), a sloučenina 68 (viz. příklad 4), nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, pokud je přítomna jedna nebo více skupin schopných tvořit sůl.

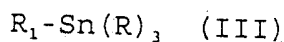
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou syntetizovat za použití způsobů, které jsou analogické známým způsobům, s výhodou pomocí způsobu, který se vyznačuje tím, že se

a) reaguje jodid vzorce II



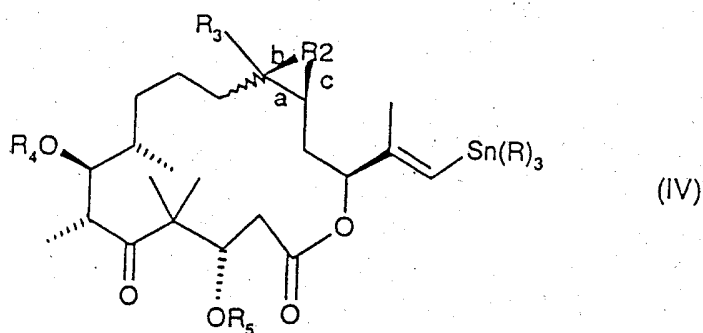
(II)

kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a , b a c a vlnitá vazba mají významy definované pro sloučeniny vzorce I, se sloučeninou vzorce III



kde R_1 má význam definovaný pro vzorec I a R je nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo n-butylová skupina nebo

b) reaguje sloučenina cínu vzorce IV,



kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a , b a c a vlnitá vazba mají významy definované pro sloučeninu vzorce I, s jodidem vzorce V



kde R_1 má význam definovaný pro vzorec I;

a, pokud je to nutné, vznikající sloučenina vzorce I se převede na jinou sloučeninu vzorce I, vznikající volná sloučenina vzorce I se převede na sůl sloučeniny vzorce I a/nebo vznikající sůl sloučeniny vzorce I se převede na volnou sloučeninu vzorce I nebo na jinou sůl sloučeniny vzorce I a/nebo se stereoizomerní směs sloučenin vzorce I rozštěpí na odpovídající izomery.

Podrobný popis výhodných podmínek způsobu

Ve všech výchozích látkách se, pokud je to nutné, mohou funkční skupiny, které se neúčastní reakce, chránit chránicími skupinami, zejména standardními chránicími skupinami. Chránicí skupiny, způsob jejich zavádění a jejich odštěpení jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe a jsou popsány například v odkazech uvedených výše.

Reakce a): Reakce ((s výhodou upravená) Stilleho kondenzace) se s výhodou provádí za standardních podmínek; výhodněji se reakce provádí

(i) ve vhodném rozpouštědle, například v toluenu, při zvýšené teplotě, zejména 90 až 100 °C, s výhodou s přebytkem sloučeniny cínu vzorce III, s výhodou v molárním přebytku 1,1 až 3, například 1,5 až 2; a v přítomnosti katalytického množství, s výhodou 1 až 30 %, výhodněji 5 až 10 %, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; nebo

(ii) ve vhodném rozpouštědle, například dimethylformamidu (DMF), při teplotě 10 až 40 °C, zejména při 25 °C, s výhodou s přebytkem sloučeniny cínu vzorce III, s výhodou v molárním přebytku 1,1 až 3, například 1,5 až 2,3; v přítomnosti katalytického množství, s výhodou 10 až 50 %, zejména 20 až 30 %, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$.

Alternativní podmínky této kondenzace také zahrnují použití následujících činidel a/nebo podmínek:

(iii) 2-thiofenkarboxylát měďný, N-methyl-2-pyrrolidin.

(iv) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (kat.), dimethylformamid, 50 až 150 °C (s nebo bez přidání terciární báze).

(v) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$ (kat.), dimethylformamid, 50 až 150 °C (s nebo bez přidání terciární báze).

Reakce b): Reakce (upravná Stilleho kondenzace) se s výhodou provádí za standardních podmínek; výhodněji se reakce provádí ve vhodném rozpouštědle, zejména v dimethylformamidu, při teplotě 50 až 100 °C, s výhodou 80 až 85 °C, s výhodou s přebytkem jodidu vzorce V, v přítomnosti katalytického množství AsPh_3 , s výhodou 0,4 ekvivalentů, CuI , s výhodou asi 0,1 ekvivalentu a $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, s výhodou 0,2 ekvivalentu.

Zvláště výhodně se reakce provádí za podmínek uvedených v příkladech.

Konverze sloučenin/solí

Sloučeniny vzorce I se mohou převést na jiné sloučeniny vzorce I pomocí standardních nebo nových postupů.

Například sloučenina vzorce I, kde R_2 není přítomna, b a c nejsou přítomny a a je dvojná vazba a ostatní skupiny jsou takové, jako bylo popsáno pro sloučeniny vzorce I, se může převést na odpovídající epoxid, kde R_2 je atom kyslíku a b a c jsou přítomny a a je jednoduchá vazba. S výhodou se epoxidace provádí v přítomnosti (+)-diethyl-D-tartrátu ((+)-DET) (s výhodou asi 0,5 ekvivalentu), $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (s výhodou asi 0,5 ekvivalentů, terc.butylhydroperoxidu (s výhodou asi 2,2 ekvivalentu) a molekulových sít. zejména 4A molekulových sít, ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu a popřípadě alkanu, jako je dekan, při nízké teplotě, s výhodou -78 až 0 °C, zejména -40 °C;

nebo v přítomnosti peroxidu vodíku (s výhodou 30 ekvivalentů), acetonitrilu (s výhodou asi 60 ekvivalentů), báze, zejména hydrogenuhličitanu draselného (s výhodou asi 10 ekvivalentů) ve vhodném rozpouštědle, například alkoholu, s výhodou methanolu, s výhodou při teplotě 10 až 40 °C, například 25 °C.

Sloučenina vzorce I, kde R_3 je hydroxymethylová skupina, se může převést na sloučeninu vzorce I, kde R_3 je fluormethylová skupina, například reakcí s DAST (s výhodou 1,05 až 1,4 ekvivalentu) ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu, při nízké teplotě, s výhodou -95 až 0 °C, zejména -78 °C. DAST je diethylaminosulfurtrifluorid.

Sloučenina vzorce I, kde R_3 je jodmethylová skupina, se může převést na sloučeninu vzorce I, kde R_3 je methylová skupina, například pomocí reakce s kyanoborohydridem (s výhodou 10 ekvivalenty) v HMPA (hexamethylfosfortriamid) při zvýšené teplotě, například 40 až 45 °C.

Další konverze se mohou provést pomocí známých postupů, které jsou popsány například v Mezinárodní patentové přihlášce WO 98/25929, která je zde uvedena formou odkazu.

Soli sloučeniny vzorce I obsahující skupinu schopnou tvořit sůl se mohou připravit známými postupy. Kyselé adiční soli sloučenin vzorce I se tedy mohou připravit reakcí s kyselinou nebo vhodným iontoměničovým činidlem.

Soli se mohou obvykle převést na volné sloučeniny například reakcí s vhodným bazickým činidlem, například s uhličitánem alkalického kovu, hydrogenuhlíčitánem alkalického kovu, hydroxidem alkalického kovu, typicky s uhličitánem draselným nebo hydroxidem sodným.

Vznikající volná sloučenina se může potom, pokud je to nutné, převést na jiné soli tak, jak je popsáno u tvorby solí z volných sloučenin.

Stereoizomerní směsi, například směsi diastereomerů, se mohou rozdělit na odpovídající izomery známým způsobem, pomocí vhodné separační metody. Diastereomerní směsi se mohou například

rozdělit na jednotlivé diastereomery pomocí frakční krystalizace, chromatografie, dělení rozpouštědel a pomocí podobných způsobů. Dělení se může provádět buď na úrovni výchozí sloučeniny nebo samotné sloučeniny vzorce I. Enantiomery se mohou rozdělit přes vznik diastereomerních solí, například přípravou solí s enantiomerně čistou chirální sloučeninou, nebo pomocí chromatografie, například HPLC, za použití chromatografických substrátů s chirálními ligandy.

Výchozí látky:

Výchozí látky a meziprodukty jsou odborníkům v této oblasti známe, komerčně dostupné a/nebo se připraví podle postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe nebo pomocí analogických postupů.

Sloučeniny vzorce II a vzorce III se mohou například syntetizovat podle postupů popsanych v Mezinárodní patentové přihlášce WO 98/25929, která je zde uvedena jako odkaz, nebo analogicky způsobům uvedeným v příkladech.

Sloučeniny vzorce IV je možné připravit reakcí příslušných sloučenin vzorce II, například sloučeniny vzorce II s $(R)_6Sn_2$, kde R je nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo n-butylová skupina, v přítomnosti vhodné dusíkaté báze, například Hünigovy báze, a v přítomnosti katalytického množství (s výhodou 0,1 ekvivalentu) $Pd(PPh_3)_4$ ve vhodném rozpouštědle, například v toluenu, při zvýšené teplotě, například 30 až 90 °C, zejména 80 až 85 °C.

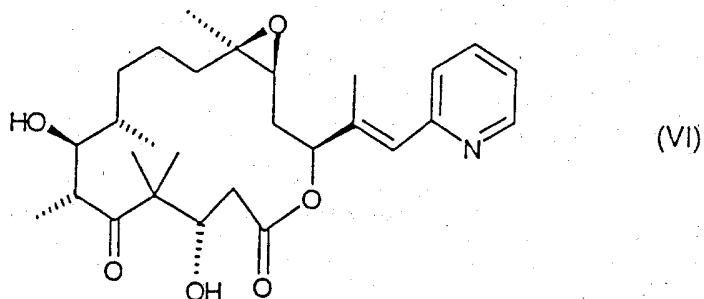
Jodidy vzorce V jsou známe a mohou se získat podle postupů popsanych v literatuře nebo jsou komerčně dostupné. Například 2-jod-6-methylpyridin se může získat podle postupu popsaného v Klei, E., Teuben, J.H., J. Organomet. Chem. 1981, 214, 53-

64; 2-jod-5-methylpyridin podle postupu popsaneho v Talik, T., Talik, Z., Rozc. Chem., 1968, 42, 2061-76; a 2-jod-4-methylpyridin podle postupu popsaneho v Talik, T., Talik, Z., Rozc. Chem., 1968, 42, 2061-76, Yamamoto, Y., Yanagi, A., Heterocycles 1981, 16, 1161-4 nebo Katritzki, A.R.; Eweiss, N.F., Nie, P.-L., JCS, Perkin Trans I 1979, 433-5. Odpovídající sloučeniny vzorce V substituované hydroxymethylovou skupinou jsou dostupné například oxidací methylové skupiny jodidů uvedených výše pomocí oxidu seleničitého a následnou redukcí například NaBH_4 nebo DIBALH aldehydu nebo oxidací methylové skupiny za vzniku kyseliny (například manganistanem draselným) a následnou redukcí esteru například DIBALem.

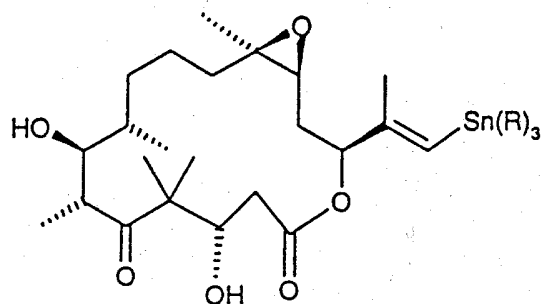
S výhodou se mohou nové nebo také známé výchozí látky a meziprodukty připravit podle způsobů (nebo analogicky), jako je popsáno v příkladech, kdy se množství, teploty a podobně u příslušných reakcí mohou upravit například v rozmezí $\pm 99\%$, s výhodou $\pm 25\%$ a mohou se použít další vhodná rozpouštědla a činidla.

Předkládaný vynález se také týká všech nových meziproduktů, zejména těch, které jsou uvedené v příkladech.

Předkládaný vynález se také týká způsobu syntézy sloučeniny vzorce VI

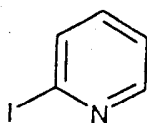


který se vyznačuje tím, že se sloučenina vzorce VII



(VII)

kde R_3 je nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo n-butylová skupina, kondenzuje s jodidem vzorce VIII



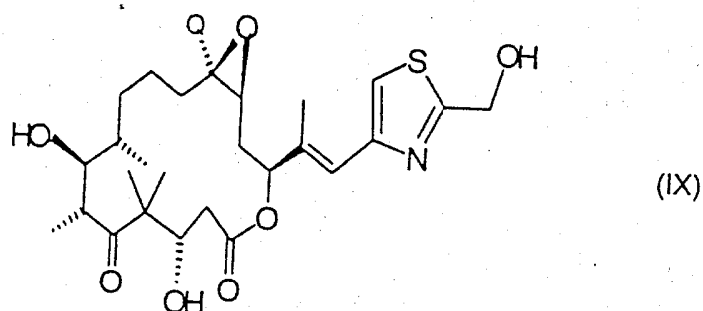
(VIII)

(komerčně dostupný, například od TCI, USA), zejména za podmínek Stilleho kondenzace a za analogických/modifikovaných podmínek; zejména ve vhodném rozpouštědle, zejména v dialkylalkanoylamidu obsahujícím nižší alkylové skupiny a nižší alkanoylovou skupinu, s výhodou dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu; sloučenina vzorce VIII se s výhodou použije v mírném molárním přebytku nad sloučeninou vzorce VII, například v 1,1 až 5-násobném, zejména 1,5 až 2,5násobném přebytku, například v 2,1 násobném přebytku; v přítomnosti katalytického množství $AsPh_3$ (zejména 0,4 ekvivalentu), $PdCl_2(MeCN)_2$ (zejména asi 0,2 ekvivalentu) a CuI (zejména asi 0,1 ekvivalentu); za zvýšené teploty, například v rozmezí 50 až 90 °C, s výhodou 80 až 85 °C. Další reakční podmínky jsou uvedeny v podrobném popise u varianty způsobu (a) („Reakce a“) výše u syntézy sloučeniny vzorce I. Reakční podmínky se mohou optimalizovat pro příslušné substráty způsobem, který je odborníkům pracujícím v této oblasti známý.

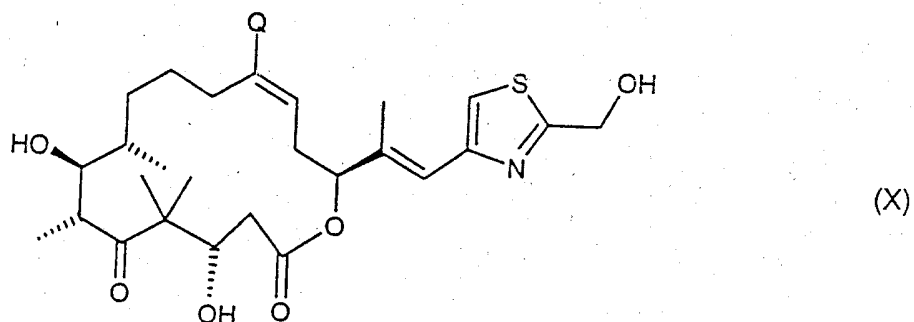
Předkládaný vynález se také týká obráceného postupu, kdy se místo sloučeniny vzorce VII použije analog, kde místo skupiny $Sn(R)_3$ skupiny je přítomen jod a místo sloučeniny vzorce VIII

se použije analog, který má skupinu Sn(R) , místo jodu. Reakční podmínky jsou potom analogické podmínkám uvedeným u způsobu a) výše pro syntézu sloučeniny vzorce I.

Předkládaný vynález se také týká způsobů syntézy epothilonů E a zejména F, vzorce IX



kde Q je atom vodíku (epothilon E) nebo methylová skupina (epothilon F), který se vyznačuje tím, že se sloučenina vzorce X



epoxiduje v přítomnosti peroxidu na sloučeninu vzorce IX, s výhodou za použití standardních reakčních podmínek pro epoxidaci, výhodněji epoxidací v přítomnosti peroxidu vodíku, báze, zejména hydrogenuhličitanu draselného, acetonitrilu a vhodného rozpouštědla, zejména alkoholu, například methanolu, při teplotě s výhodou v rozmezí 0 až 50 °C, zejména 25 °C (vznik *in situ* pokud jde o methylperoxykarboximovou kyselinu);

nebo v přítomnosti (+)-diethyl-D-tartrátu a isopropoxidu titaničitého, potom terc.butylhydroperoxidu v příslušném rozpou-

štedle, například dichlormethanu a popřípadě dekanu při nízké teplotě, například $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až 0 , zejména $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tyto reakce mají mimo jiné tu výhodu, že poskytují konečné produkty ve vysokém výtěžku a s dobrou izomerní čistotou.

Farmaceutické přípravky

Předkládaný vynález se také týká použití sloučeniny vzorce I pro výrobu farmaceutické kompozice pro použití proti proliferativnímu onemocnění, které bylo definováno výše; nebo farmaceutické kompozice pro léčení jmenovaného proliferativního onemocnění obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Sloučeniny obecného vzorce I se dále označují jako aktivní složky nebo látky.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutických kompozic obsahujících aktivní složku, která je definovaná výše, pro léčení proliferativního onemocnění, které je zejména definováno výše, a přípravy farmaceutických kompozic pro tuto léčbu.

Předkládaný vynález se týká také farmaceutické kompozice, která je vhodná pro podávání teplokrevným živočichům, zejména člověku, pro léčení proliferativních onemocnění, která jsou definovaná výše, obsahující takové množství aktivní látky, které je účinné pro léčení jmenovaného proliferativního onemocnění, společně s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem. Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu jsou vhodné pro enterální podávání, jako je nasální, rektální nebo orální podávání nebo s výhodou parenterální podávání, jako je mezisvalové nebo nitrožilní podávání teplokrevným živočichům (člověku nebo živočichovi), a obsahují účinné množství farmakologicky aktivní složky samotné nebo kombinaci s

významným množstvím farmaceuticky přijatelného nosiče. Dávka aktivní složky závisí na druhu teplokrevného živočicha, tělesné hmotnosti, věku a individuální stavu, individuálních farmakokinetických vlastnostech, onemocnění, které se má léčit a způsobu podávání; dávkou je s výhodou jedna z výhodných dávek definovaných níže a pokud se uvažuje pediatrické použití, tato dávka se upraví.

Farmaceutické kompozice obsahují 0,00002 až 95 %, zejména (například v případě infuzních roztoků, které jsou připraveny pro použití) 0,0001 až 0,02 % nebo (v případě infuzních koncentrátů) asi 0,1 až 95 %, s výhodou 20 až 90 %, aktivní složky (v každém případě hmotnostně). Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu mohou být například v jednotkových dávkovacích formách, jako jsou formy ampulí, viálek, čípků, dražé, tablet nebo tobolek.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu se připraví pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známe, například pomocí obvyklého rozpouštění, lyofilizace, mísení, granulace nebo způsobů potahování.

S výhodou se používají roztoky a také suspenze aktivní složky a zejména isotonické vodné roztoky nebo suspenze. Pokud je to možné, například v případě lyofilizovaných kompozic, které obsahují aktivní složku samotnou nebo společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, například mannitolem, připraví se tyto roztoky před použitím. Farmaceutické kompozice se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat přísady, například konzervační látky, stabilizátory, zvlhčující činidla a/nebo emulgační činidla, solubilizéry, soli regulující osmotický tlak a/nebo pufrý a připraví se známými postupy, například pomocí běžného rozpouštění nebo pomocí lyofilizačních postupů. Jmenované roz-

toky mohou obsahovat látky regulující viskozitu, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy, karboxymethylcelulóza, dextran, polyvinylpyrrolidon nebo želatina.

Suspenze v oleji obsahují jako olejovou složku rostlinné, syntetické nebo polosyntetické oleje, které se běžně používají pro injekční účely. Jako příklady lze uvést zejména kapalné estery mastných kyselin, které obsahují jako kyselinovou složku mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem obsahujícím 8 až 22, zejména 12 až 22 atomů uhlíku, například kyselinu laurovou, kyselinu tridecylovou, kyselinu myristovou, kyselinu pentadecylovou, kyselinu palmitovou, kyselinu margarovou, kyselinu stearovou, kyselinu arachidovou, kyselinu behenovou nebo odpovídající nenasycené kyseliny, například kyselinu olejovou, kyselinu elaidovou, kyselinu erukovou, kyselinu brasidovou nebo kyselinu linolenovou, pokud je to nutné, společně s antioxidanty, například vitaminem E, betakarotenem nebo 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxytoluenem. Alkoholová složka těchto esterů mastných kyselin obsahuje maximálně 6 atomů uhlíku a je to mono- nebo polyhydroxyalkohol, například mono-, di- nebo trihydroxyalkohol, například methanol, ethanol, propanol, butanol nebo pentanol nebo jejich izomery, ale zejména glykol nebo glycerol.

Injekční nebo infuzní kompozice se připraví běžným způsobem za sterilních podmínek; totéž platí o zavádění kompozic do ampulí nebo viálek a uzavírání nádob.

Výhodný je infuzní prostředek obsahující aktivní složku a farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo.

Farmaceuticky přijatelné organické rozpouštědlo používané v prostředku podle předkládaného vynálezu se může vybrat ze všech organických rozpouštědel, která jsou odborníkům v této

oblasti známá. S výhodou je rozpouštědlo vybráno z alkoholů, například absolutní ethanol nebo směsi ethanolu a vody, výhodněji 70% ethanol, polyethylenglykol 300, polyethylenglykol 400, polypropylenglykol nebo N-methylpyrrolidon, nejvýhodněji polypropylenglykol nebo 70% ethanol nebo polyethylenglykol 300.

Aktivní složka může být s výhodou v kompozici přítomna v koncentraci asi 0,01 až 100 mg/ml, výhodněji 0,1 až 100 mg/ml, ještě výhodněji 1 až 10 mg/ml (zejména v infuzních koncentrátech).

Aktivní složka se může použít jako čistá látka nebo jako směs s jinou aktivní látkou. Když se aktivní látka použije v čisté formě, s výhodou se použije v koncentraci 0,01 až 100, výhodněji 0,05 až 50, ještě výhodněji 1 až 10 mg/ml (toto číslo se týká zejména infuzního koncentrátu, který se před použitím ředí, viz. níže).

Tyto prostředky se s výhodou skladují ve viálnách nebo v ampulích. Typicky jsou viálky nebo ampule skleněné, například z borokřemičitého skla nebo ze skla obsahujícího oxid vápenatý a hydroxid sodný. Viálky nebo ampule mohou mít jakýkoli běžně používaný objem, s výhodou jsou dostatečně velké na to, aby se do nich vešlo 0,5 až 5 ml kompozice. Prostředky jsou stabilní po dobu skladování 12 až 24 měsíců při teplotě nejméně 2 až 8 °C.

Prostředky se musí před podáváním aktivní látky pacientovi ředit vodným médiem vhodným pro nitrožilní podávání.

Infuzní roztok musí s výhodou mít stejný nebo v podstatě stejný osmotický tlak, jako tělná tekutina. Vodné médium tedy s výhodou obsahuje isotonické činidlo, které upravuje osmotické

ký tlak infuzního roztoku na stejnou nebo v podstatě stejnou hodnotu, jako má tělesná kapalina.

Izotonické činidlo může být vybráno ze všech takových činidel, která jsou odborníkům v této oblasti známá, jako je například mannitol, dextróza, glukóza a chlorid sodný. Izotonickým činidlem je s výhodou glukóza nebo chlorid sodný. Izotonické činidlo se může použít v množství, které upraví osmotický tlak infuzního roztoku na stejný nebo v podstatě stejný, jako má tělesná kapalina. Přesná potřebná množství se mohou určit pomocí běžných pokusů a budou záviset na složení infuzního roztoku a povaze izotonického činidla. Výběr příslušného izotonického činidla se provádí s ohledem na vlastnosti aktivního činidla.

Koncentrace izotonického činidla ve vodném médiu bude záviset na povaze příslušného použitého izotonického činidla. Když se použije glukóza, s výhodou se použije koncentrace 1 až 5 % hmotnost/objem, výhodněji 5 % hmotnost/objem. Pokud je izotonickým činidlem chlorid sodný, s výhodou se použije množství až 1 % hmotnost/objem, zejména 0,9 % hmotnost/objem.

Infuzní prostředek se může ředit vodným médiem. Množství vodného média použitého jako rozpouštědlo se vybere podle požadované koncentrace aktivní látky v infuzním roztoku. Infuzní roztok se s výhodou připraví smísením infuzního koncentrátu z viálky nebo ampule s výše uvedeným vodným médiem, za získání objemu 20 ml až 200 ml, s výhodou 50 až 100 ml.

Infuzní roztoky mohou obsahovat jiné přísady běžně používané v prostředcích, které mají podávat nitrožilně. Přísady zahrnují antioxidanty. Infuzní roztoky se mohou připravit smísením prostředku z ampule nebo viálky s vodným médiem, například 5 % (hmotn./objem) roztokem WFI nebo zejména 0,9% roztokem chlo-

ridu sodného ve vhodné nádobě, například infuzním sáčku nebo lahvi. Jakmile se infuzní roztok připraví, s výhodou se ihned nebo v krátkém čase (například do 6 hodin) použije. Nádoby, ve kterých se udržují infuzní roztoky, se mohou vybrat z běžných nádob, které nereagují s infuzním roztokem. Vhodné jsou skleněné nádoby vyrobené z typů skla uvedených výše, ačkoli může být výhodné použít plastové nádoby, například plastové infuzní sáčky.

Předkládaný vynález se také týká způsobů léčení teplokrevných živočichů, zejména člověka, který potřebuje takovou léčbu, zejména léčení proliferativních onemocnění, kdy tento způsob zahrnuje podávání sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli jmenovanému teplokrevnému živočichovi, zejména člověku, v množství, které je dostatečné pro jmenovanou léčbu, zejména účinné proti jmenovanému proliferativnímu onemocnění.

Dávkovací formy se mohou vhodně podávat nitrožilně v dávkách 0,01 mg až 100 mg/m² aktivní látky, s výhodou 0,1 až 20 mg/m² aktivní látky. Přesná potřebná dávka a trvání podávání bude záviset na závažnosti onemocnění, stavu pacienta a režimu podávání. Dávka se může podávat denně nebo s výhodou v intervalech několika dnů nebo týdnů, například týdně nebo každé tři týdny. Protože se dávka může podávat nitrožilně, doručená dávka a koncentrace v krvi se může určit přesně na základě běžných *in vivo* a *in vitro* postupů.

Farmaceutické kompozice pro orální podávání se mohou získat smísením aktivní látky s pevnými nosiči, pokud je to nutné, granulací vznikající směsi a zpracováním směsi (pokud je to nutné, po přidání vhodných přísad) do tablet, jader dražé nebo tobolek. Je také možné je umístit do plastových nosičů, které

umožňují, aby aktivní složka difundovala nebo se uvolnila v předem určeném množství.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou použít samotné nebo v kombinaci s jinými farmaceuticky účinnými látkami, například s jinými chemoterapeutiky, jako jsou klasická cytostatika. V případě kombinací s jinými chemoterapeutiky se připraví způsobem popsaným výše fixní kombinace dvou nebo více složek nebo dva nebo více nezávislých prostředků (například v soupravě obsahující jednotlivé složky) nebo se jiná chemoterapeutika použijí ve standardních prostředcích, které jsou na trhu a jsou odborníkům v této oblasti známe a sloučenina podle předkládaného vynálezu a jakékoli jiné chemoterapeutikum se podává v intervalech, které umožňují společný, adiční nebo s výhodou synergický vliv na léčení nádoru.

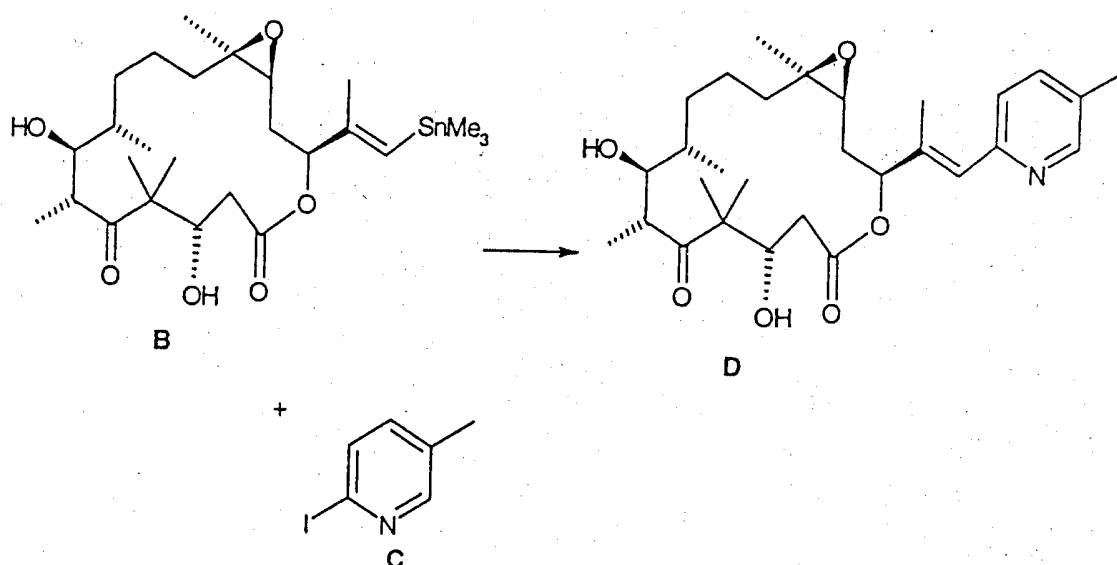
Následující příklady jsou určeny pro ilustraci předkládaného vynálezu a v žádném případě neomezují jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5-Methylpyridinový analog D epothilonu B

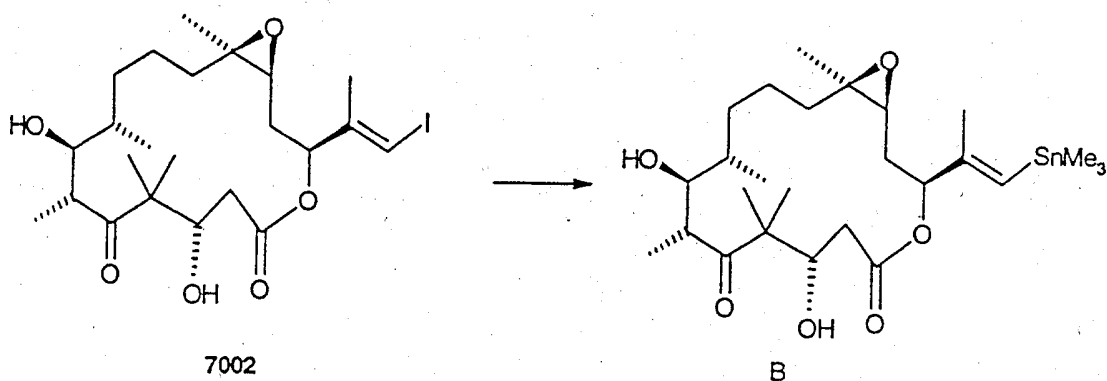
Schéma 1B



K roztoku 20 mg (0,035 mmol) sloučeniny B v 350 μ l (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se přidá 17 mg (0,077 mmol, 2,1 ekvivalentu) sloučeniny C a potom 4 mg (0,4 ekvivalentu) AsPh_3 , 2 mg (0,2 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ a 1 mg (0,1 ekvivalentu) jodidu měďného a získaná suspenze se 25 minut míchá v olejové lázni při teplotě 80-85 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a dimethylformamid se oddestiluje. Zbytek se převede do ethylacetátu, filtruje se přes malé množství silikagelu a eluuje se směsí hexanu a ethylacetátu 1/1 (objemově). Roztok se potom odpaří ve vakuu a čistí se pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (hexan/ethylacetát 1/2) a získá se sloučenina D: MS (elektronsprej): vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+ = 502$, nalezeno: 502. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, deuterochloroform): 8,37 (s, 1H, H pyridinu); 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H pyridinu); 7,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H pyridinu), 6,59 (s, 1H, =CH pyridinu).

Výchozí látky:

Schéma 1A:

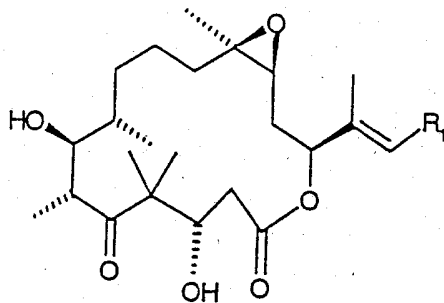


K roztoku 55 mg (0,1 mmol) sloučeniny 7002 (viz. schéma 11 níže) v 1 ml (0,1 M) toluenu) se přidají 4 μ l (0,2 ekvivalentu) Hünigovy báze a 12 mg (0,1 ekvivalentu) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 91 μ l (5 ekvivalentů) $(\text{Me}_6)\text{Sn}_2$. Tento roztok se 15 minut ohřívá na

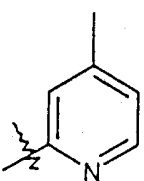
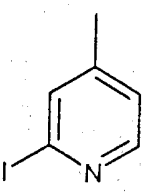
teplotu 80-85 °C a potom se ochladí na teplotu místnosti. Žlutý roztok se potom filtruje přes malý sloupec silikagelu a eluuje se směsí hexanu a ethylacetátu (1/1, objemově). Roztok se potom odpaří ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (hexan/diethylether 1/1 až hexan/ethylacetát 1/1) a získá se 20,2 mg (34,4 %) sloučeniny B ve formě voskovité pevné látky. Údaje o látce B: HRMS (FAB Cs): očekáváno: $M+Cs = 703/705/707,1276$, nalezeno: $703/705/707,1402$. 1H NMR (600 MHz, deuterochloroform): δ 5,88 (t, $J_{H-Sn} = 40,6$ Hz, 1H, $=CH-SnMe_3$) a 0,18 (t, $J_{H-Sn} = 40,6$ Hz, 9H, $SnMe_3$).

Příklad 2

Analogickým způsobem, jako v příkladu 1 se připraví následující sloučeniny:



Slouč.	R_1	Fyzikální údaje	Výchozí látka
Příklad 2A)		Výtěžek = 40 %; MS(FAB) očekáváno ($M+Cs$): 620,1988, nalezeno; 620,2010; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (d, $J=4,4$ Hz, 1H, H pyridinu); 7,72 (t, $J=7,4$ Hz, 1H, H pyridinu); 7,31 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, H pyridinu); 7,17 (t, $J=6,6$ Hz, 1H, H pyridinu); 6,65 (s, 1H, $=CH$ pyridinu)	B plus
Příklad 2B)		Výtěžek = 14 %; MS(FAB) očekáváno ($M+Cs$): 634,2145, nalezeno; 634,2122; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,36 (d, $J=4,4$ Hz, 1H, H pyridinu); 7,53 (d, $J=7,4$ Hz, 1H, H pyridinu); 7,13 (dd, $J=4,4$ Hz, $J=7,4$ Hz, 1H, H pyridinu); 6,64 (s, 1H, $=CH$ pyridinu)	

Slouč.	R ₁	Fyzikální údaje	Výchozí látka
Příklad 2C)		Výtěžek = 20 %; MS(FAB) očekáváno (M+Cs): 634,2145, nalezeno; 634,2124; ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): 8,38 (d, J=4,8 Hz, 1H, H pyridinu); 7,11 (s, 1H, H pyridinu); 6,98 (d, J=4,8 Hz, 1H, H pyridinu); 6,59 (s, 1H, =CH pyridinu)	

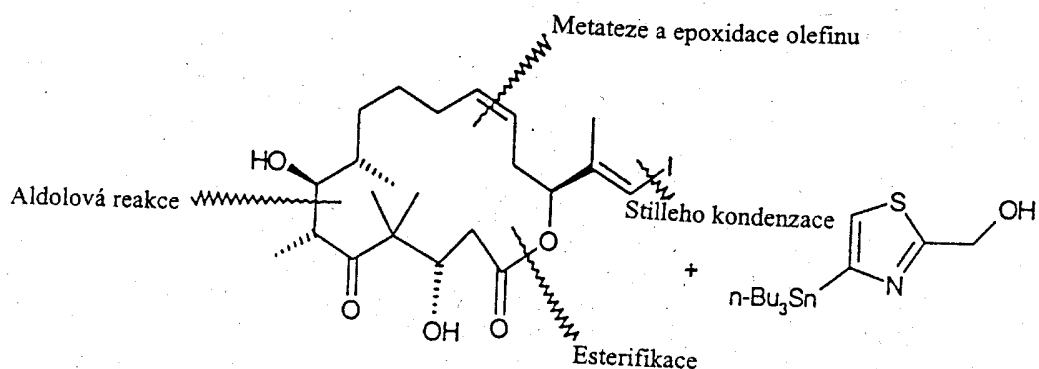
Příklad 3

Totální syntéza epothilonu E a příbuzných analog s modifikovaným postranním řetězcem prostřednictvím strategie založené na Stilleho kondenzační reakci

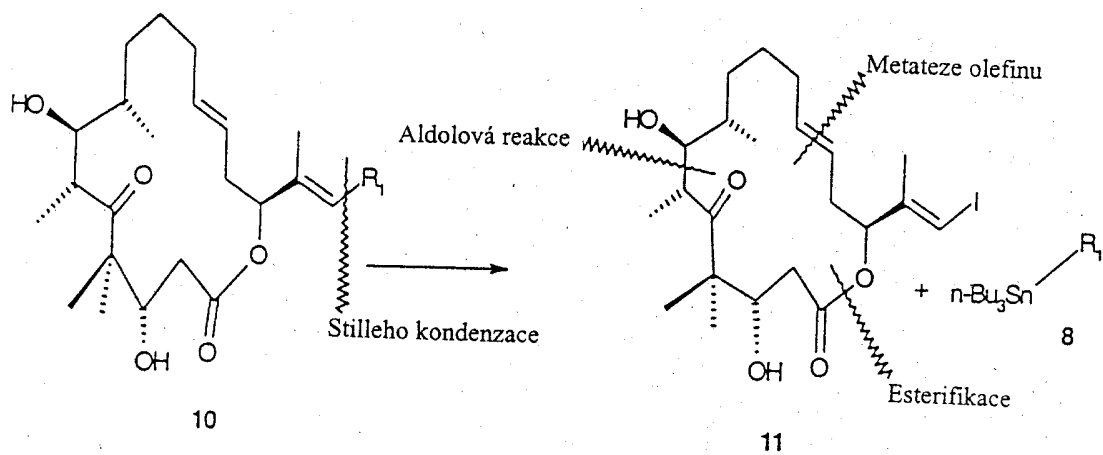
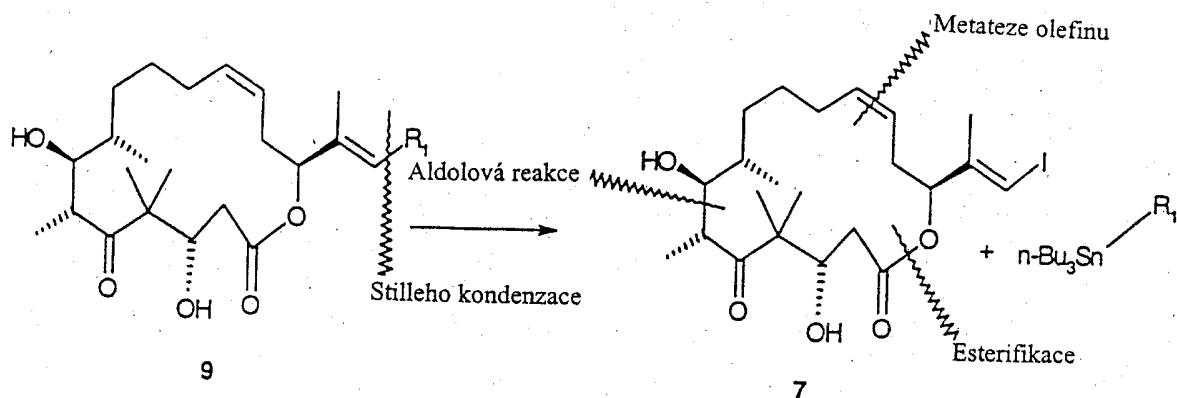
První totální syntéza epothilonu E (3) se provádí pomocí postupu, jehož klíčovým krokem je Stilleho kondenzace (Stille a kol. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524; Farina a kol. J. Org. React. 1997, 50, 1-65) mezi vinyljodidem 7 a thiazolovou skupinou (8h, schéma 2a). Jádro makrolaktonového fragmentu 7, které se připraví uzavřením kruhu pomocí metateze olefinu (RCM), se potom použije pro zajištění vhodného a flexibilního přístupu k různým analogům epothilonu 9 modifikovaným v postranním řetězci pro biologické testování (schéma 2b). RCM reakce použitá pro přípravu sloučeniny 7 také poskytuje trans-makrolakton 11 (schéma 2b), který slouží jako alternativní templát pro Stilleho kondenzační reakci poskytuje další skupiny analogů 10.

Schéma 2:

a) retrosyntetická analýza a strategie totální syntézy epothilonu E



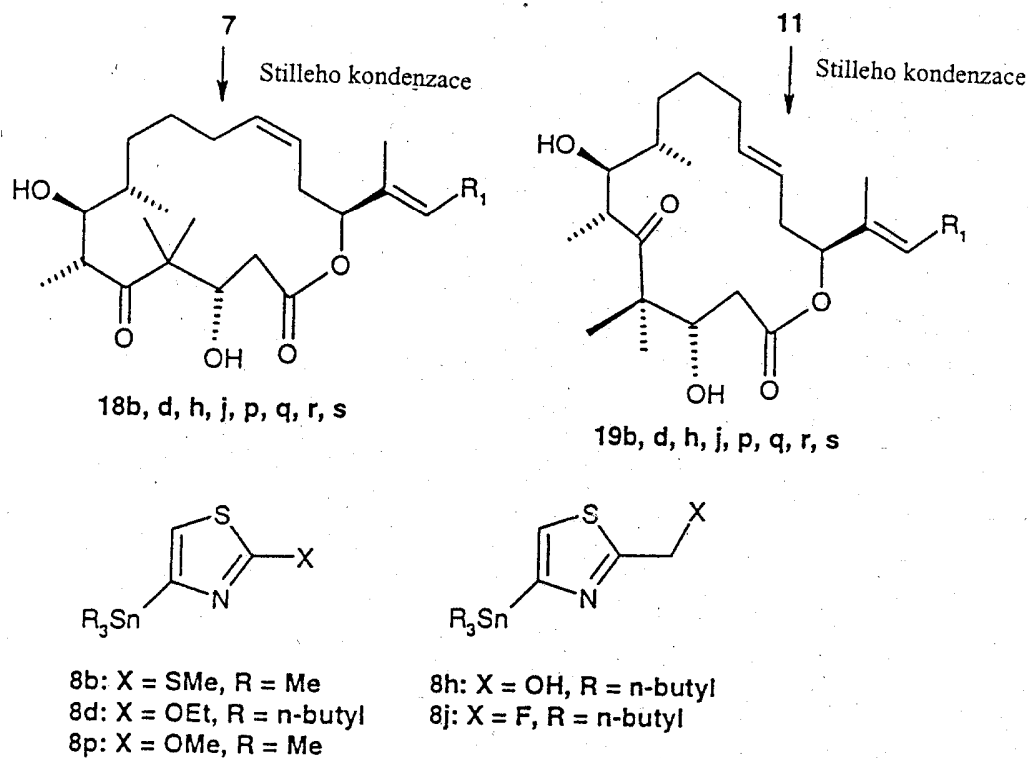
b) Analoga epothilonu C (9) v postranním řetězci a jejich $\Delta^{12,13}$ trans-izomer (10)



Chemická syntéza potřebných vinyljodidů 7 a 11 je popsána v Mezinárodní patentové přihlášce WO 98/25929.

Stannanoví kondenzační partneři používaní při Stilleho kondenzaci jsou uvedeni ve schématu 3.

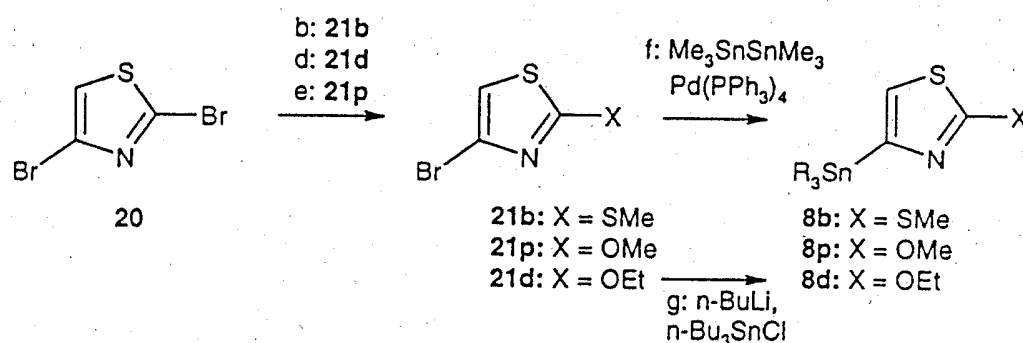
Schéma 3:



Stilleho kondenzace: Postup A: 2,0 ekvivalentu sloučeniny 8, 5-10 % molárních $Pd(PPh_3)_4$, toluen, 90-100 °C, 15-40 minut, 39-88 %; postup B: 2,0-2,2 ekvivalentu sloučeniny 8, 20-30 % molárních $Pd(MeCN)_2Cl_2$, dimethylformamid, 25 °C, 12-33 hodin, 49-94 %.

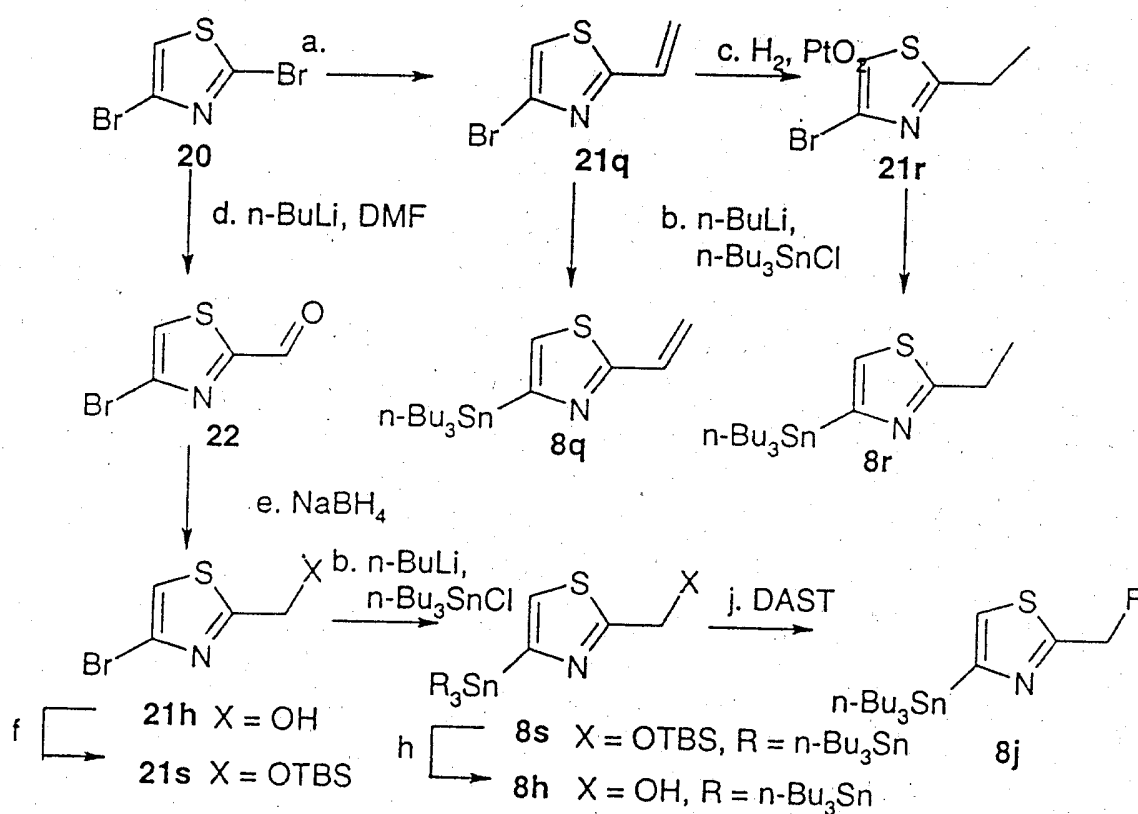
Kondenzační partneři 8b, 8d, 8h a 8j a další stannany 8p-r se připraví ze snadno dostupného 2,4-dibromthiazolu 20 přes monobromidy 21 tak, jak je uvedeno ve schématu 4 a 5.

Schéma 4:



Příprava A) stannanů 8b, 8d a 8p. Činidla a podmínky: (b) 3,0 ekvivalentu NaSMe, ethanol, 25 °C, 2 hodiny, 92 %; (d) 13 ekvivalentů hydroxidu sodného, ethanol, 25 °C, 30 hodin, 91 %; (e) 13 ekvivalentů hydroxidu sodného, methanol, 25 °C, 16 hodin, 82 %; (f) 5-10 ekvivalentů Me₃SnSnMe₃, 5-10 % molárních Pd(PPh₃)₄, toluen, 80-100 °C, 0,5 - 3 hodiny, 81 - 100 %; (g) 1,1 ekvivalentu n-BuLi, 1,2 ekvivalentu n-Bu₃SnCl, 78 až 25 °C, 30 minut, 98 %;

Schéma 5:



Příprava stannanů 8h, 8j a 8q-s. Činidla a podmínky: (a) 1,05 ekvivalentu $n\text{-Bu}_3\text{SnCH=CH}_2$, toluen, 100 °C, 21 hodin, 83 %; (b) 1,1-1,2 ekvivalentu $n\text{-BuLi}$, 1,2 - 1,25 ekvivalentu $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$, -78 až 25 °C, 1 hodina, 28 - 85 %; (c) H_2 , 0,15 ekvivalentu oxidu platičitého, ethanol, 25 °C, 4 hodiny; 84 %; (d) 1,2 ekvivalentu $n\text{-BuLi}$, 2,0 ekvivalentu dimethylformamidu, -78 až 25 °C, 2 hodiny; (e) 1,9 ekvivalentu NaBH_4 , methanol, 25 °C, 30 minut, 63 % po dvou krocích; (f) 1,3 ekvivalentu TBSCI, 2,0 ekvivalentu imidazolu, dichlormethan, 25 °C, 0,5 h, 96 %; (h) 1,2 ekvivalentu TBAF, tetrahydrofuran, 25 °C, 20 minut, 95 %; (j) 1,1 ekvivalentu DAST, dichlormethan, -78 až 25 °C, 10 minut, 57 %. DAST = diethylaminosulfurtrifluorid.

Sulfid 21b se získá ve výtěžku 92 % nahrazením 2-bromového substituentu sloučeniny 20 thiomethylovou skupinou za použití thiomethoxidu sodného (ethanol, 25 °C). Ethoxy a methoxythiazoly 21d a 21p se připraví reakcí dibromidu 20 s hydroxidem sodným v ethanolu a methanolu, v tomto pořadí. Bromidy (21b, 21d a 21p) se potom převedou na požadované trimethylstannany (8b, p) pomocí hexamethyldicínu za katalýzy palladiem [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, toluen, 80 - 100 °C], zatímco tri-n-butylstannan 8d se získá z ethoxybromidu 21d výměnou halogenu za kov ($n\text{-BuLi}$, diethylether, -78 °C) a následnou reakcí s tri-n-butylcínchloridem ve výtěžku 98 %.

Syntéza stannanů (8h, 8j 8q-r) se může také provést z běžných prekurzorů 20 (schéma 5). Provede se tedy palladiem katalyzovaná alkenylace [$n\text{-Bu}_3\text{SnCH=CH}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, toluen, 100 °C] 2,4-dibromthiazolu 20 za získání monobromidu 21q, který se podrobí výměně halogenu za kov ($n\text{-BuLi}$, diethylether, -78 °C) a následně se reakční směs rozloží tri-n-butylcínchloridem a získá se požadovaný stannan 8q. Redukce vinylbromidu 21q jako mezi-

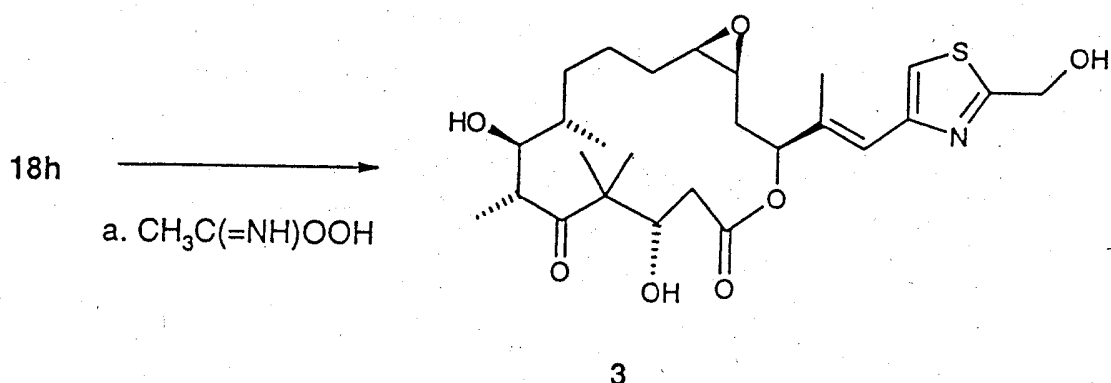
produktu (H_2 , oxid platičitý, ethanol, 25 °C) poskytne ethylthiazol 21r, který se převede na stannan 8r stejným způsobem, jako je popsáno pro 8q. Syntéza stannanů 8h a 8j se provede přes klíčový hydroxymethylthiazol 21h.

Jak je uvedeno ve schématu 5, samotný tento alkohol se získá z dibromidu 20 v dvoukrokové syntéze zahrnující lithiaci ($n\text{-BuLi}$, diethylether, -78 °C) a následné rozložení reakční směsi dimethylformamidem za získání aldehydu 22 jako meziprojektu, který se potom redukuje (NaBH_4 , methanol, 25 °C) a získá se požadovaný alkohol 21h v celkovém výtěžku 63 %. Konverze sloučeniny 21h na stannan 8h vyžaduje tříkrokovou sekvenci zahrnující chránění hydroxylové skupiny (TBSCI, imidazol, dichlormethan, 96 %), stannylaci (i. $n\text{-BuLi}$, diethylether, -78 °C; ii. $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$, 85 %) a následné odstranění chránící skupiny (TBAF, tetrahydrofuran, 25 °C, 95 %). Fluorace získaného stannanu 8h (DAST, dichlormethan, -78 °C) poskytne přímo stannan 8j ve výtěžku 57 %.

Po přípravě nezbytných složek byl nalezen kritický krok Stilleho kondenzace. Ukázalo se, že jsou vhodné dvě alternativní skupiny reakčních podmínek (schéma 3). Postup A zahrnuje zahřívání toluenového roztoku požadovaného vinyljodidu (7 nebo 11) s vhodným stannanem 8 v přítomnosti katalytického množství $\text{Pd(PPh}_3)_4$ při teplotě 80-100 °C 15-40 minut. Tento postup se použije pro kondenzaci stannanů 8b a 8h. Zbývající stannany 8d a 8j se kondenzují za použití alternativní, mírnější, metody, postupu B, při kterém se směs vinyljodidu (7 nebo 11) a stannanu 8 v dimethylformamidu reaguje s $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ při 25 °C.

Kondenzace vinyljodidu 7 a stannanu 8h poskytne makrolakton 18h, který slouží jako prekurzor přírodního epothilonu E (3) (schéma 6a).

Schéma 6a

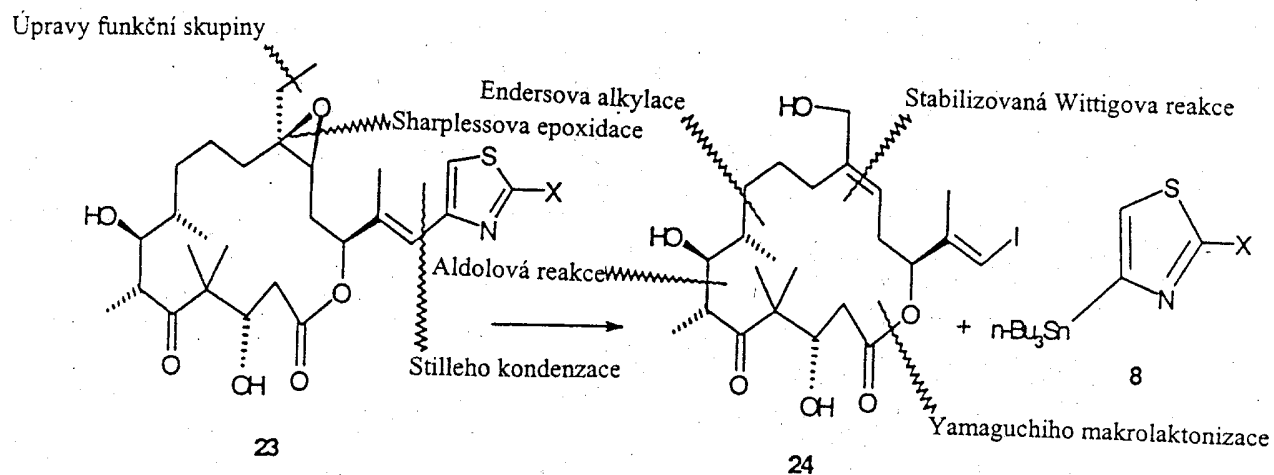


Příprava epoxidu 3. Činidla a podmínky: (a) 30 ekvivalentů peroxidu vodíku, 60 ekvivalentů acetonitrilu, 10 ekvivalentů hydrogenuhličitanu sodného, methanol, 25 °C, 6 hodin, 66 % (založeno na 50% konverzi).

Totální syntéza se dokončí epoxidací pomocí *in situ* generované methylperoxykarboximidové kyseliny (peroxid vodíku, hydrogenuhličitan sodný, acetonitril, methanol, 25 °C; Chaudhuri a kol., J. J. Org. Chem. 1982, 47, 5196-5198) za vzniku epothilonu E (3) (66 % vzhledem k 50% konverzi), který má stejné fyzikální charakteristiky (^1H NMR, $[\alpha]_D$) jako je uvedeno v literatuře.

Postup pomocí Stilleho reakce tedy poskytuje snadný přístup k různým analogům epothilonu B (2) modifikovaným v postranním řetězci, jak na C-26, tak v postranním řetězci. Retrosyntetická analýza analogů epothilonu, které mají tyto dvojí modifikace, je uvedena ve schématu 6b a vyžaduje přípravu kritického fragmentu 24 s vinyljodidovým jádrem. Předpokládá se, že makrolaktonizační přístup podobný tomu, který se používá při této syntéze epothilonu B a různých analogů epothilonu, je pro tento účel nejvhodnější.

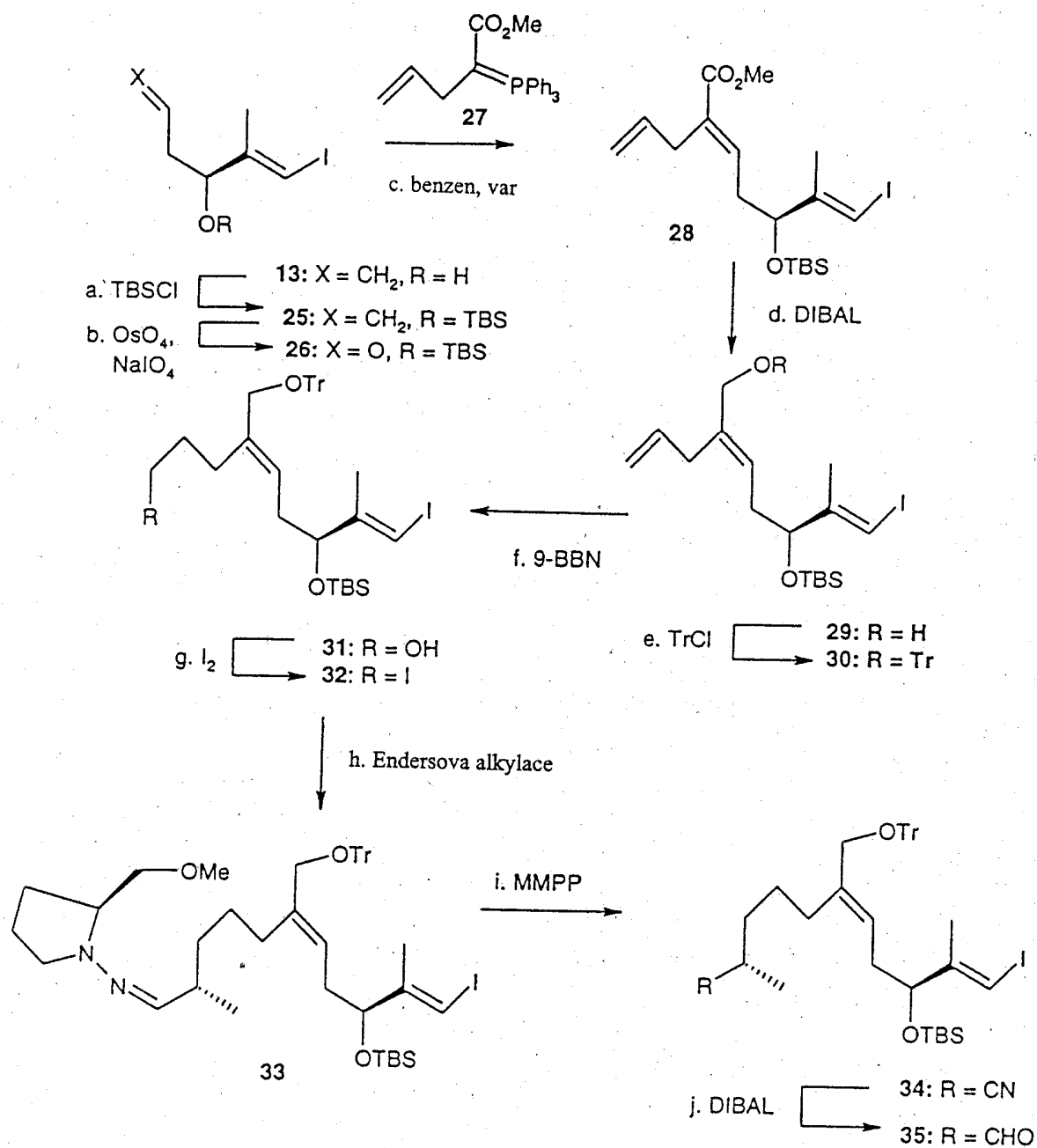
Schéma 6b:



Ilustrace retrosyntetické analýzy analogů epothilonu, které mají modifikovaný C-26 a skupiny v postranním řetězci.

Syntéza začíná od vinyljodidu 13 (schéma 7) použitého při přípravě epothilonu E a příbuzných analogů (schéma 3)

Schéma 7



Stereoselektivní syntéza aldehydu 35. Činidla a podmínky: (a) 1,7 ekvivalentu TBSCl, 2,8 ekvivalentu imidazolu, dimethylformamid, 0 až 25 °C, 7 hodin, 84 %; (b) i. 1,0 % molárního oxidu osmičelého, 1,1 ekvivalentu NMO, THF:t.BuOH:H₂O (5:5:1), 0 až 25 °C, 13 hodin, 89 %; ii. 6,0 ekvivalentu NaIO₄, MeOH:H₂O

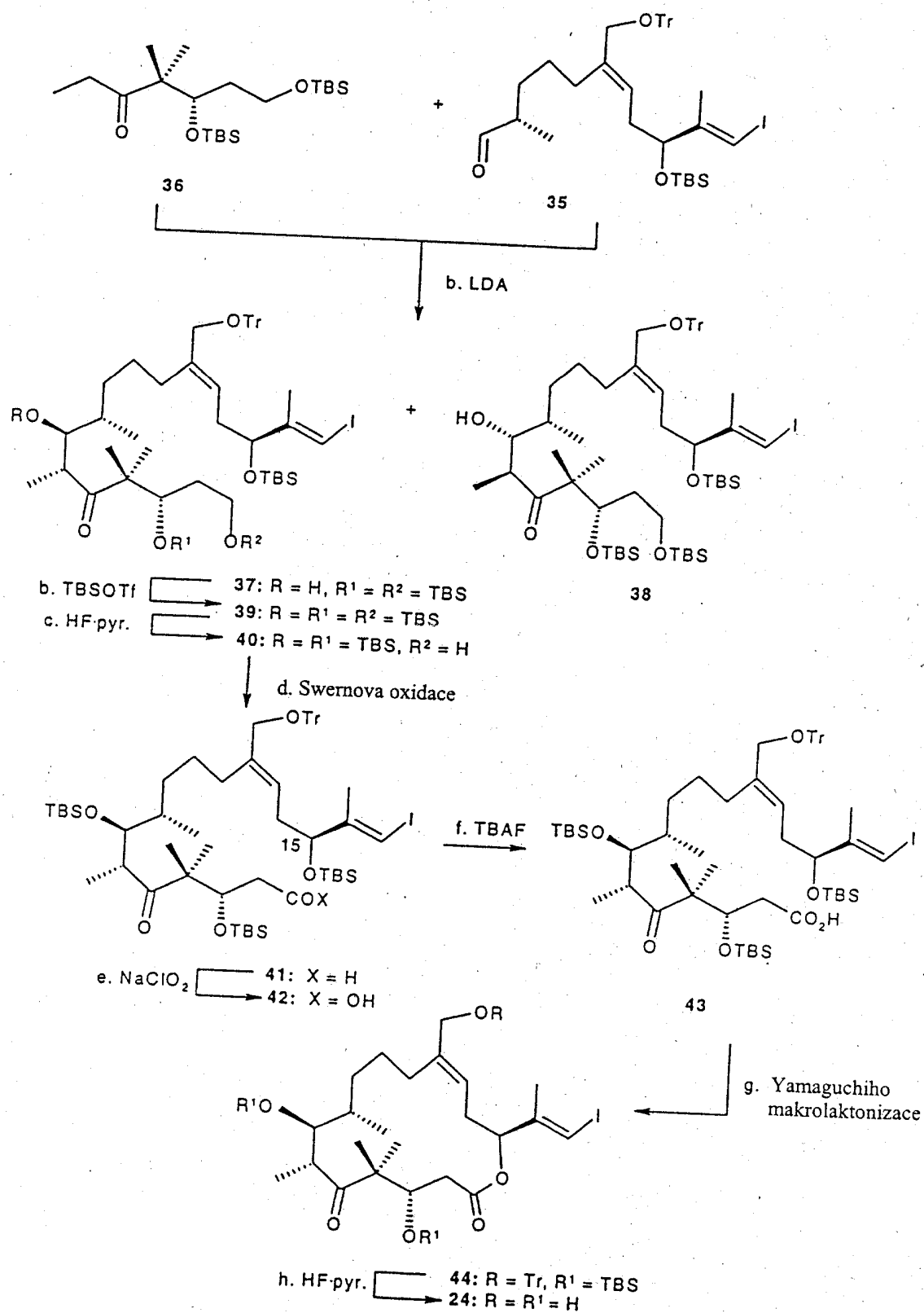
(2:1), 0 °C, 30 minut, 92 %; (c) 2,4 ekvivalentu 27, benzen, var, 1,2 hodiny, 98 %; (d) 3,0 ekvivalentu DIBAL, tetrahydrofuran, -78 °C, 2,5 hodiny, 100 %; (e) 1,4 ekvivalentu TrCl, 1,7 ekvivalentu 4-DMAP, dimethylformamid, 80 °C, 21 hodin, 95 %; (f) 1,4 ekvivalentu 9-BBN, tetrahydrofuran, 0 °C, 9 hodin; potom 3N vodný hydroxid sodný a 30% peroxid vodíku, 0 °C, 1 hodina, 95 %; (g) 2,6 ekvivalentu 12, 5,0 ekvivalentu imidazolu, 2,5 ekvivalentu Ph₃P, Et₂O:MeCN (3:1), 0 °C, 45 minut, 97 %; (h) 1,3 ekvivalentu SAMP hydrazonu propionaldehydu; 1,4 ekvivalentu LDA, tetrahydrofuran, 0 °C, 16 hodin; potom 100 °C a přidá se 1,0 ekvivalentu 32 v tetrahydrofuranu, -100 až -20 °C, 20 hodin, 71 %; (i) 2,5 ekvivalentu MMPP, MeOH:fosfátový pufr pH 7 (1:1), 0 °C, 3,5 hodin, 89 %; (j) 3,0 ekvivalentu DIBAL, toluen, -78 °C, 1 hodina, 88 %. 9-BBN = 9-borabicyklo-[3,3,1]nonan; DIBAL = diisobutylaluminiumhydrid; 4-DMAP = 4-dimethylaminopyridin; LDA = lithiumdiisopropylamid; NMO = N-oxid 4-methylmorfolinu; SAMP = (S)-(-)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin; MMPP = hořečnatá sůl monoperoxyftalové kyseliny.

Chránění allylické hydroxylové skupiny (TBSCI, imidazol, dimethylformamid, 0 až 25 °C) poskytne silylether 25 (84 %), který se převede na aldehyd 26 pomocí dvoukrokové sekvence dihydroxylace-glykolové štěpení (oxid osmičelý, NMO, THF/ t.BuOH/H₂O, 0 až 25 °C; potom jodistan sodný, MeOH/H₂O, 0 °C, 82 % po dvou krocích). Stereokontrolovaná Wittigova reakce se stabilizovaným ylidem 27 (benzen, var; Marshall a kol. J. Org. Chem. 1986, 51, 1735-1741; Bestmann a kol. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1965, 4, 645-660.) poskytne ester 28 jako jeden geometrický izomer ve výtěžku 98 %. Redukcí této sloučeniny (DIBAL, tetrahydrofuran, -78 °C) se získá alkohol 29, který je chráněn jako trifenylmethylový (tritylový) derivát 30 (TrCl, 4-DMAP, dimethylformamid, 70 °C, 95 %).

Opracování koncové olefinické skupiny se potom dosáhne selektivní hydroborací-oxidací za získání alkoholu 31 (9-BBN, tetrahydrofuran, 0 °C; potom hydroxid sodný, peroxid vodíku, 0 °C), který se potom převede na diiodid 32 (I_2 , imidazol, Ph_3P , 0 °C) v celkovém výtěžku 92 %. Zavedení C8 stereocentra se potom provede podle Enderova alkylačního postupu (SAMP hydrazon propionaldehydu, LDA, tetrahydrofuran, 0 °C; potom -100 °C a přidá se 32 v tetrahydrofuranu; Enders a kol. *Asymmetric Synthesis* 1984; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Orlando, Vol 3, str. 275-339; děkujeme Prof. Endersovi za laskavé věnování SAMP) za vzniku SAMP hydrazonu 33 ve výtěžku 71 %. Převedení na nitril 34 (MMPP, MeOH/fosfátový pufr pH 7, 0 °C, 89 %) a redukce (DIBAL, toluen, -78 °C) poskytne požadovaný aldehyd 35 ve výtěžku 88 %.

Transformace aldehydu 35 na požadované makrolidní jádro epothilonu 24 je shrnuta ve schématu 8.

Schéma 8



Stereoselektivní syntéza vinyljodidu 24. Činidla a podmínky:

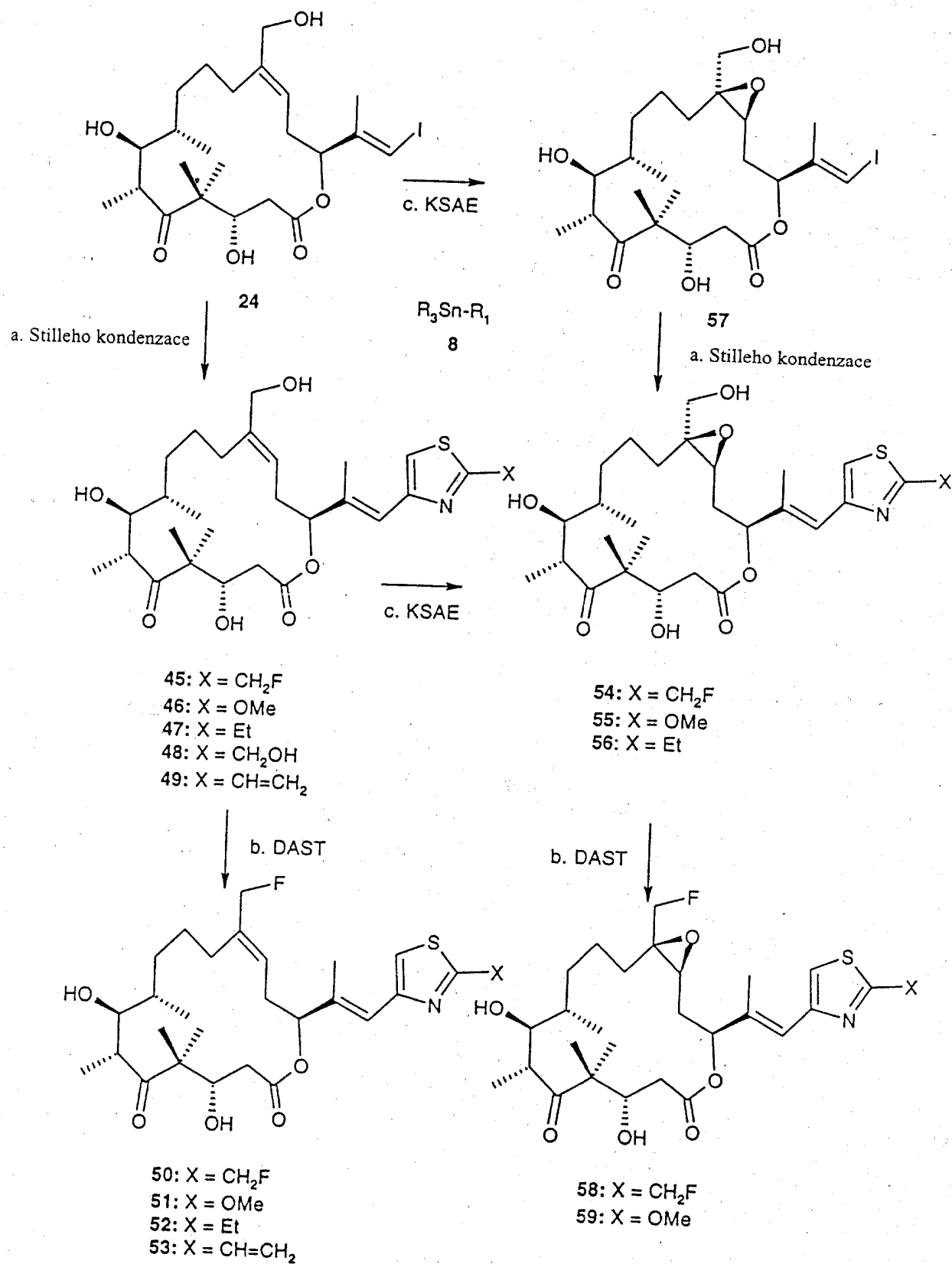
- (a) 1,45 ekvivalentu LDA, tetrahydrofuran, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom 1,4 ekvivalentu 36 v tetrahydrofuranu, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1,5 hodiny potom; $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,5 hodiny; potom 1,0 ekvivalentu 35 v tetrahydrofuranu při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kombinovaný výtěžek 66 %, poměr 37:38 asi 1,5:1);
- (b) 3,2 ekvivalentu TBSOTf, 4,3 ekvivalentu 2,6-lutidinu, dichlormethan, -20 až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2,5 hodiny, 90 %;
- (c) HF·pyr. v pyridinu, tetrahydrofuran, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 hodiny, 84 %;
- (d) 2,0 ekvivalentu $(\text{COCl})_2$, 4,0 ekvivalentu dimethylsulfoxidu, 6,0 ekvivalentu triethylaminu, dichlormethan, -78 až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1,5 hodiny, 98 %;
- (e) 5,0 ekvivalentu NaClO_2 , 75 ekvivalentů 2-methyl-2-butenu, 2,5 ekvivalentu NaH_2PO_4 , tBuOH:H₂O (4,5:1), $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min, 100 %;
- (f) 6,0 ekvivalentu TBAF, tetrahydrofuran, 0 až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 19 hodin, 95 %;
- (g) 6,0 ekvivalentu triethylaminu, 2,4 ekvivalentu 2,4,6-trichlorbenzoylchloridu, tetrahydrofuran, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1,5 hodiny; potom se přidá roztok 2,2 ekvivalentu 4-DMAP v toluenu (0,005 M vzhledem k 43), $75\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2,5 hodiny, 84 %;
- (h) 25 % objemově HF·pyr. v tetrahydrofuranu 0 až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 hodin, 86 %. TBAF = tetran-butylationiumfluorid.

Aldolová reakce ketonu 36, dříve používaná při syntéze epothionu B a podobných analogů (LDA, tetrahydrofuran, -78 až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) a aldehydu 35, poskytne alkoholy 37 a 38 v celkovém výtěžku 66 %, s mírnou selektivitou k požadovanému 6R,7S diastereoisomeru (37). Separace a silylace (TBSOTf, 2,6-lutidin, dichlormethan, -20 až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) správného aldolového produktu 37 poskytne tris-silylether 39 ve výtěžku 90 %. Selektivní odstranění primární silyletherové chránicí skupiny (HF·pyr. v pyridin/tetrahydrofuran, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) poskytne alkohol 40 (84 %), který se oxiduje na kyselinu 42 přes aldehyd 41 pomocí dvoukrokového postupu [Swern; potom NaClO_2 , 2-methyl-2-buten, NaH_2PO_4 , t.BuOH/H₂O, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 98 % po dvou krocích]. Odstranění

křemíkové chránící skupiny na C15 (TBAF, tetrahydrofuran, 0 až 25 °C) poskytne hydroxykyselinu 43 (95 %) a je to základ pro proces makrolidizace. Tento klíčový krok se provede za podmínek Yamaguchiho reakce (2,4,6-trichlorbenzoylchlorid, triethylamin, tetrahydrofuran; potom se přidá roztok 4-DMAP v toluenu, 0,005M, 75 °C; Inanaga a kol. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989; Mulzer a kol. Synthesis 1992, 215-228; Nicolaou a kol. Chem. Eur. J. 1996, 2, 847-868) a získá se chráněné jádro epothilonu 44 ve výtěžku 84 %. Syntéza klíčového vinyljodidového meziprojektu 24 se dokončí úplným odstraněním chránících skupin (HF·pyr., tetrahydrofuran, 0 až 25 °C, 86 %).

Stilleho kondenzační postup se potom použije pro připojení požadované heterocyklické skupiny k meziprojektu 24. Původně se předpokládalo, že bude nejpraktičtější a nejúčinnější způsob mírný postup B využívající $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ a tento postup se použije pro přípravu C26 hydroxyepothilonů 45-48 (schéma 9) z vinyljodidu 24 a vhodných stannanů 8 (viz. schéma 4 a 5).

Schéma 9



Syntéza analogů epothilonu 54-56 a 58, 59 a desoxyepothilonů 45-49 a 50-53. Činidla a podmínky: (a) postup A: 1,7 ekvivalentu 8,13 % mol $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, toluen, 100 °C, 2 hodiny, 15 %; postup B: 1,5-2,0 ekvivalentu 8, 10-20 % molárních $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, dimethylformamid, 25 °C, 15-33 hodin, 41-56 %; (b) 1,05 - 1,4 ekvivalentu DAST, dichlormethan, -78 °C, 10 minut, 26 - 58 %; (c) 0,5 ekvivalentu (+)-DET, 0,5 ekvivalentu $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, 2,2 ekvivalentu t.BuOOH , -40 °C, dichlormethan, 4A molekulová síta, 12 hodin, 52-89 %. DET = diethyltartrát.

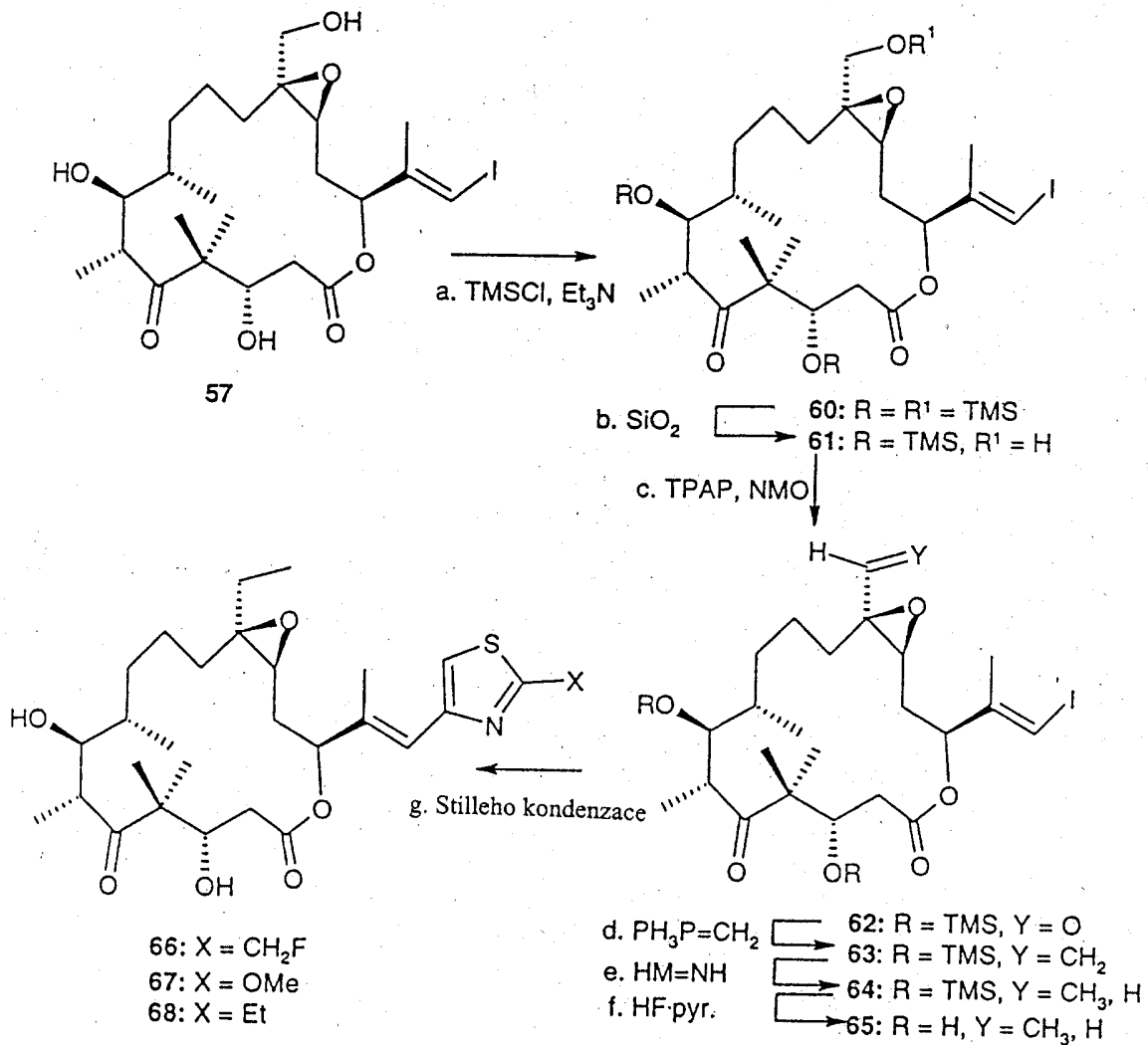
Tyto podmínky bohužel nejsou vhodné pro kondenzaci sloučeniny 24 a vinylstannanu 8q (viz. schéma 5). Použití alternativy postupu A vede k požadovanému epothilonu 49, bohužel však ve špatném výtěžku.

Přítomnost hydroxylové funkční skupiny na C25 nabízí další možnosti pro opracování epothilonového produktu. Například C26 alkoholy 45-47 a 49 se reagují s DAST (dichlormethan, -78 °C) a získají se fluorovaná analoga epothilonu 50-53 v průměrných výtěžcích, což je uvedeno ve schématu 9. Alternativně poskytne asymetrická epoxidace látek 45 a 46 za podmínek Katsuki-Sharplessovy reakce ((+)-DET, $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, t.BuOOH , 4A molekulová síta, dichlormethan, -40 °C; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5976-5978) epothilony 54 a 55, v tomto pořadí. Následná reakce s DAST (dichlormethan, -78 °C) poskytne další analoga 58 a 59, opět v průměrných výtěžcích. V této souvislosti byla nalezena účinnější cesta k epoxidům, jako 54 a 55, kdy se provede asymetrická epoxidace vinyljodidu 24 za vzniku obvyklého meziproduktu, který potom slouží jako substrát pro Stilleho kondenzaci. Navzdory původním pochybnostem týkajícím se kompatibility epoxidové funkční skupiny s podmínkami Stilleho reakce se epoxid 57 potřebný pro tento

způsob připraví z olefinu 24 ve výtěžku 81 % tak, jak je popsáno při syntéze 45 a 46. Bylo příjemným překvapením, že použití standardních kondenzačních podmínek B, za použití stannanu 8r, vedlo k úspěšné přípravě analogu epothilonu 56 (73 % vzhledem k 70% konverzi).

Úspěch Stilleho kondenzačního postupu u substrátů, které mají epoxidové skupiny, naznačuje, že epothilony 66-68 se mohou připravit z běžného meziprojektu 65, jak je uvedeno ve schématu 10.

Schéma 10:



Syntéza epothilonů 66-68 substituovaných na C26. Činidla a podmínky: (a) 15 ekvivalentů triethylaminu, 8,0 ekvivalentu TMSCl, dimethylformamid, 25 °C, 12 hodin; (b) silikagel, dichlormethan, 25 °C, 12 hodin, 98 % po dvou krocích; (c) 3,0 ekvivalentu NMO, 10 % molárních TPAP, dichlormethan, 25 °C, 40 minut, 90 %; (d) 9,7 ekvivalentu $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ ve směsi s NaNH_2 , tetrahydrofuran, -5 °C, 65 % (e) 25 ekvivalentů H_2NNH_2 , 16 ekvivalentů peroxidu vodíku, ethanol, 0 °C, 3 hodiny; (f) HF.pyr.pyridin v tetrahydrofuranu, 0 až 25 °C, 2 hodiny, 75 % po dvou krocích; (g) 1,7-2,3 ekvivalentu 8, 0,2-0,3 % molárních $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, dimethylformamid, 25 °C, 15-23 h, 52-79 %. TPAP = tetrapropylamoniumperruthenát.

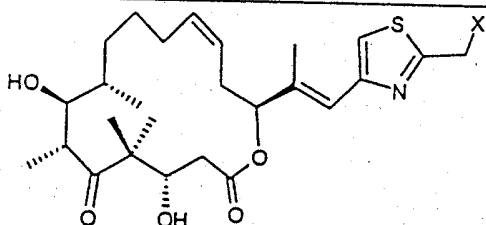
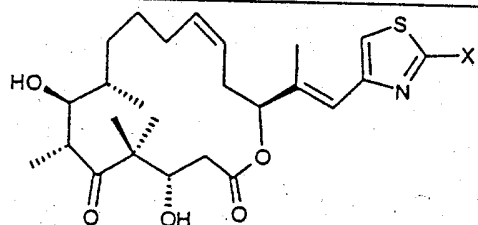
Příprava požadovaného templátu (65) se provede pomocí pětikrokové sekvence, která se zahájí s úplně chráněným triolem 57 (TMSCl, triethylamin, dimethylformamid, 25 °C). Pomocí selektivního odstranění chránicí skupiny za použití silikagelu (dichlormethan, 25 °C, 98 % po dvou krocích), odhalí primární hydroxylovou funkční skupiny v poloze C26, která se potom oxiduje (TPAP, NMO, 4A molekulová síta, dichlormethan, 25 °C) a získá se aldehyd 62 v 90% výtěžku. Methylenací pomocí methyltrifenylfosfoniumbromidu (Schlosserova „instantní ylidová“ směs, tetrahydrofuran, -5 °C; Schlosser, M., Schaub, B., *Chimia* 1982, 36, 3965) se získá olefin 63 (65 %), který se redukuje pomocí *in situ* generovaného diimidu (H_2NNH_2 , peroxid vodíku, ethanol, 0 °C) a získá se meziprodukt 64. Po odstranění zbývajících silyletherových chránících skupin (HF.pyridin (=pyr.) v pyridinu/tetrahydrofuran, 0 °C) se získá požadovaný vinyljodid 65 ve výtěžku 75 % po dvou krocích. Potom se použije Stilleho kondenzační postup B popsaný výše a připraví se epothilony 66-68 v průměrných výtěžcích (schéma 10).

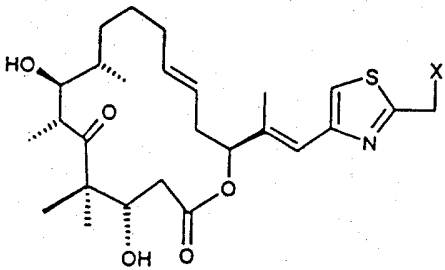
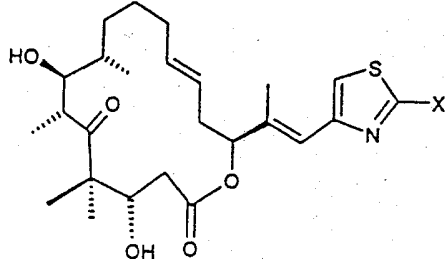
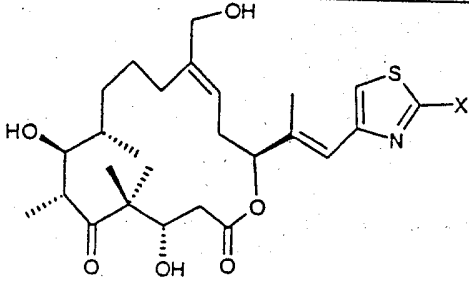
Chemie popsaná v tomto příkladu spočívá ve Stilleho kondenzačním přístupu, pomocí kterého se z obvyklého makrolidového meziproductu připraví řada analogů epothilonu s různým postranním řetězcem nebo postranním řetězcem i polohou C26.

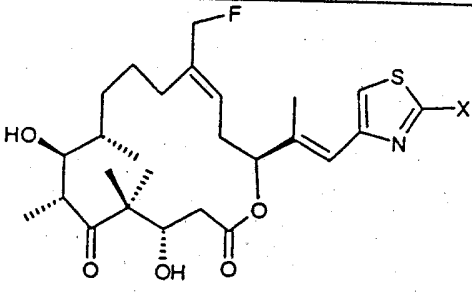
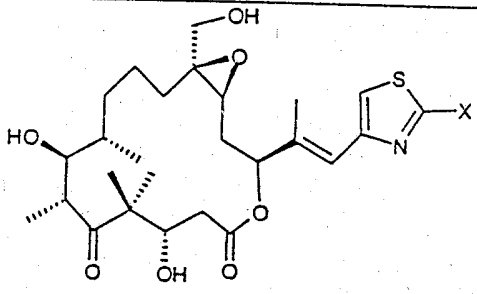
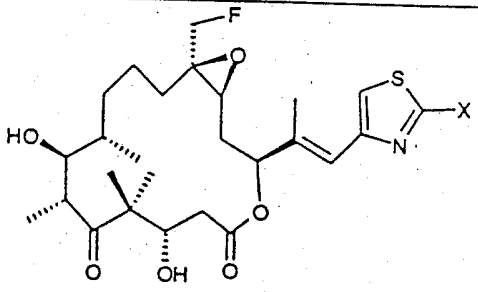
Příklad 4

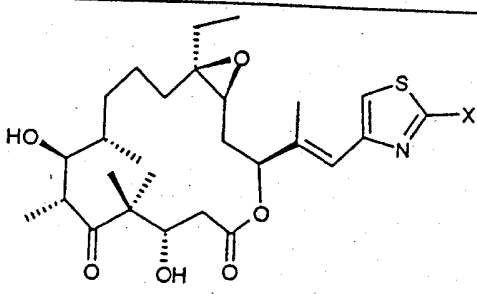
Vzorce sloučenin podle předkládaného vynálezu

Tabulka: Vzorce sloučenin podle předkládaného vynálezu

Číslo	Sloučenina
1	 18h: X = OH
2	(Vzorec viz. číslo 1) 18j: X = OH
3	 18d: X = OEt
4	(Vzorec viz. číslo 3) 18b: X = SMe

5	 19h: X = OH
6	(Vzorec viz. číslo 5) 19j: X = F
7	 19d: X = OEt
8	(Vzorec viz. číslo 7) 19b: X = SMe
9	 45: X = CH₂F
10	(Vzorec viz. číslo 9) 46: X = OMe
11	(Vzorec viz. číslo 9) 47: X = CH₂CH₃
12	(Vzorec viz. číslo 9) 48: X = CH₂OH
13	(Vzorec viz. číslo 9)

	49: X = CH=CH ₂
14	 50: X = CH₂F
15	(Vzorec viz. číslo 14) 51: X = OMe
16	(Vzorec viz. číslo 14) 52: X = CH=CH₂
17	(Vzorec viz. číslo 14) 53: X = CH₂CH₃
18	 54: X = CH₂F
19	(Vzorec viz. číslo 18) 55: X = OMe
20	(Vzorec viz. číslo 18) 56: X = CH₂CH₃
21	 58: X = CH₂F
22	(Vzorec viz. číslo 21)

	59: X = OMe
23	 66: X = CH₂F
24	(Vzorec viz. číslo 23) 67: X = OMe
25	(Vzorec viz. číslo 23) 68: X = CH ₂ CH ₃
26	epothilon A

Příklad 5

Výsledky biologických testů

Podle způsobů popsaných výše (měří se inhibice depolymerace tubulinu sloučeninou vzorce I pomocí mikrotubulů z mozku vepřů, ve srovnání s 25 μ M epothilonu B; buněčné testy jsou analogické testům popsaným výše pro buňky KB-31), se pro příslušné sloučeniny vzorce I získají výsledky uvedené v následující tabulce:

Slouč.	Tubulin ^a (%)	KB-31 ^b IC50 [nM]	KB-8511 ^c IC50 [nM]	A549 ^d IC50 [nM]	HCT-15 ^e IC50 [nM]	HCT-116 ^e IC50 [nM]
D (Př. 1)	88,9	0,108	0,105	0,17	0,247	0,209
Př. 2C	89,9	0,153	0,163	0,24	0,298	0,373

^{a)} Vyvolání polymerace tubulinu při koncentraci testované sloučeniny 5 μ M proti epothilonu B při 25 μ M (v %).

^{b)} epidermoid

^{c)} epidermoid (P-gp nadměrná exprese)

^{d)} plíce

^{e)} tlusté střevo

Slouč.	DU145 ^f IC50 [nM]	PC-3M ^f IC50 [nM]	MCF-7 ^g IC50 [nM]	MCF-7/ADR ^h IC50 [nM]
D (př. 1)	0,252	0,361	0,114	0,853
Př. 2B	0,320	0,498	0,144	1,31

^f) prostata

^g) prs

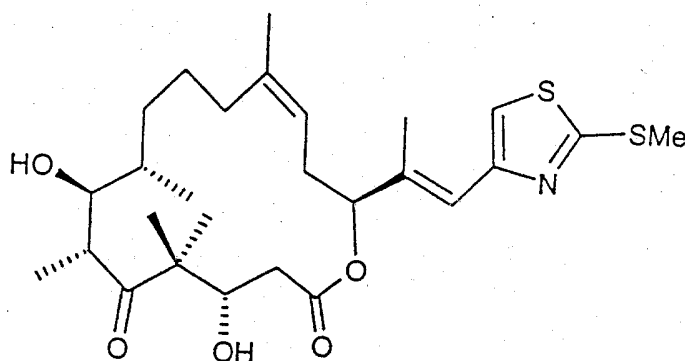
^h) prs (odolnost vůči více lékům)

Příklad 6

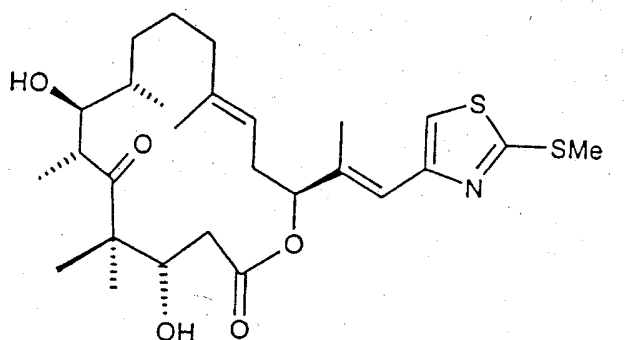
Další sloučeniny vzorce I

Analogickým způsobem, jako je popsáno výše nebo níže, se připraví následující sloučeniny vzorce I:

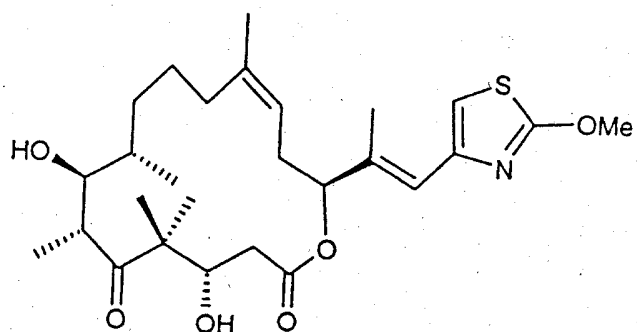
Příklad 6 (i)



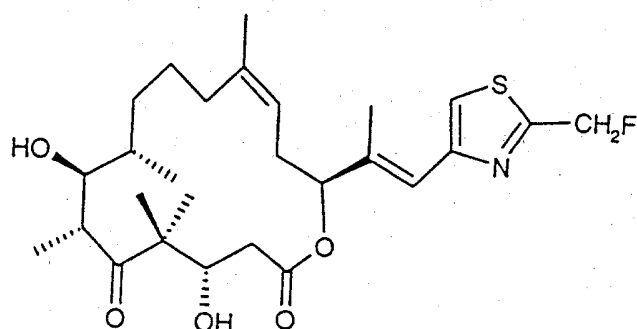
Příklad 6 (ii)



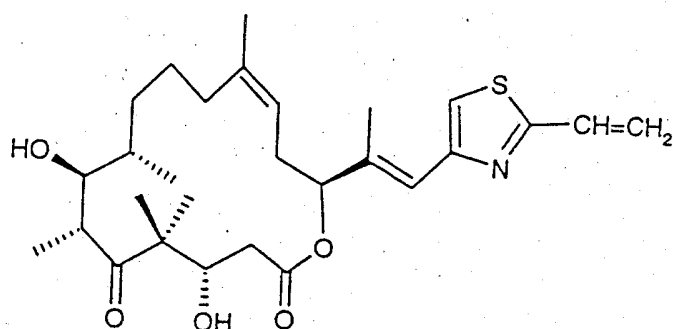
Příklad 6 (iii)



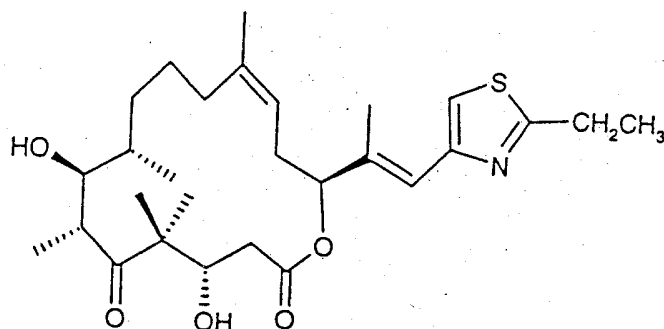
Příklad 6 (iv)



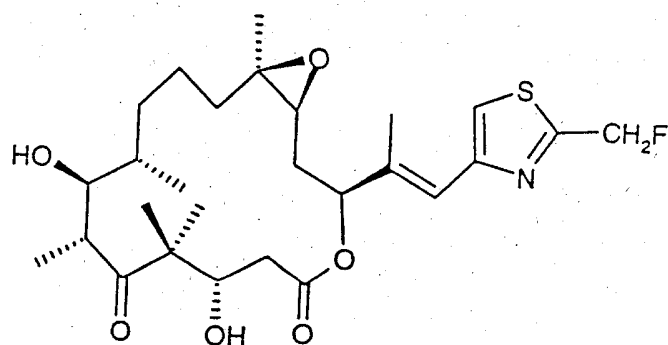
Příklad 6 (v)



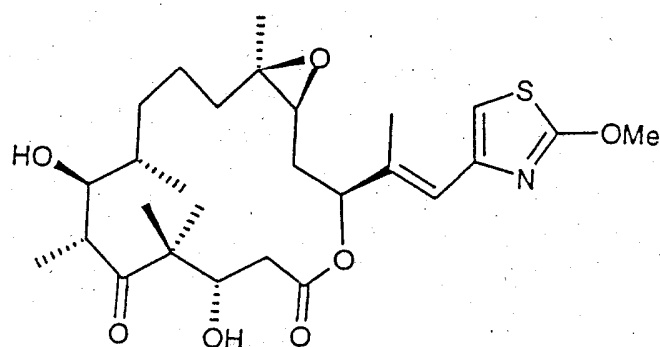
Příklad 6 (vi)



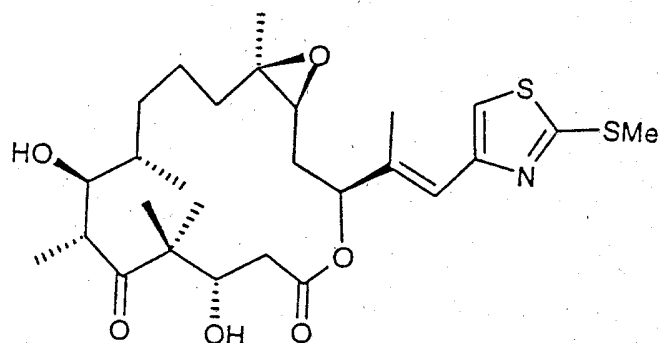
Příklad 6 (vii)



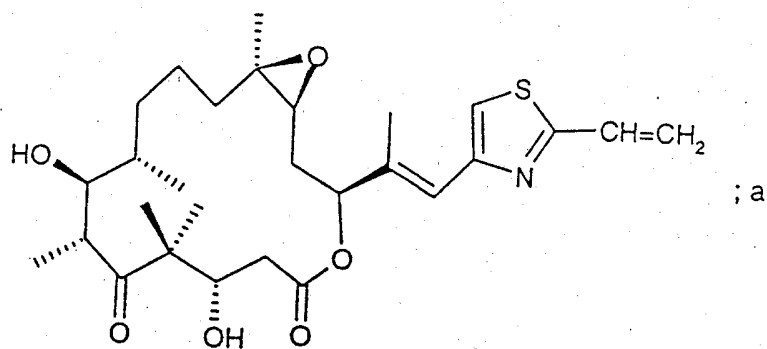
Příklad 6 (viii)



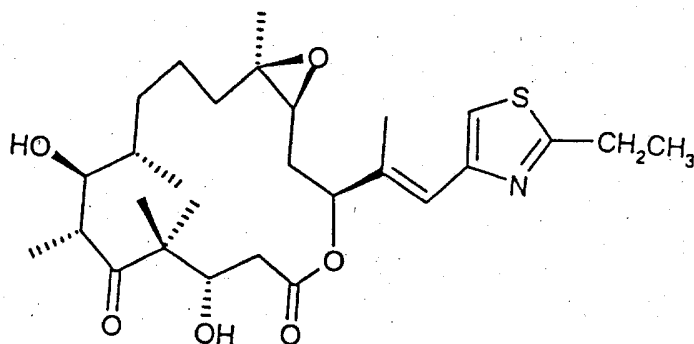
Příklad 6 (ix)



Příklad 6 (x)



Příklad 6 (xi)



Příklad 6

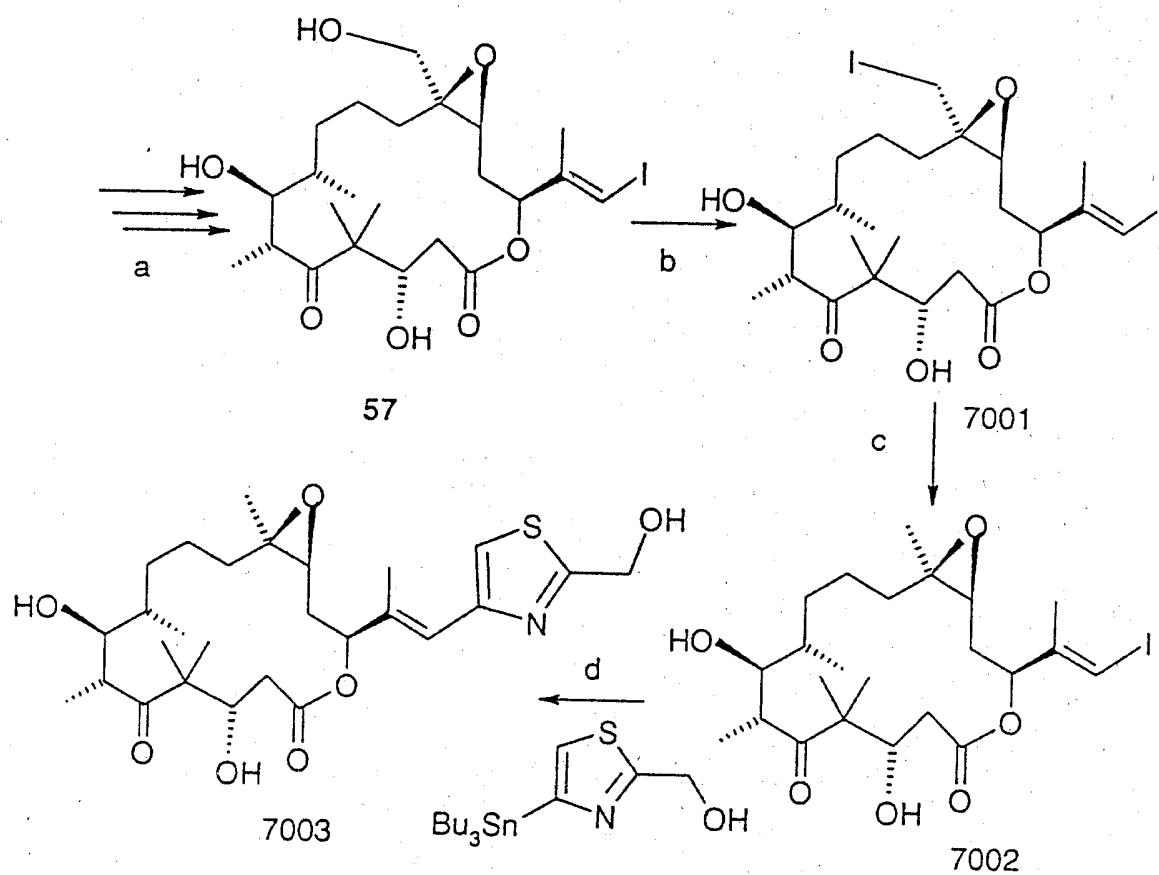
Farmaceutický prostředek

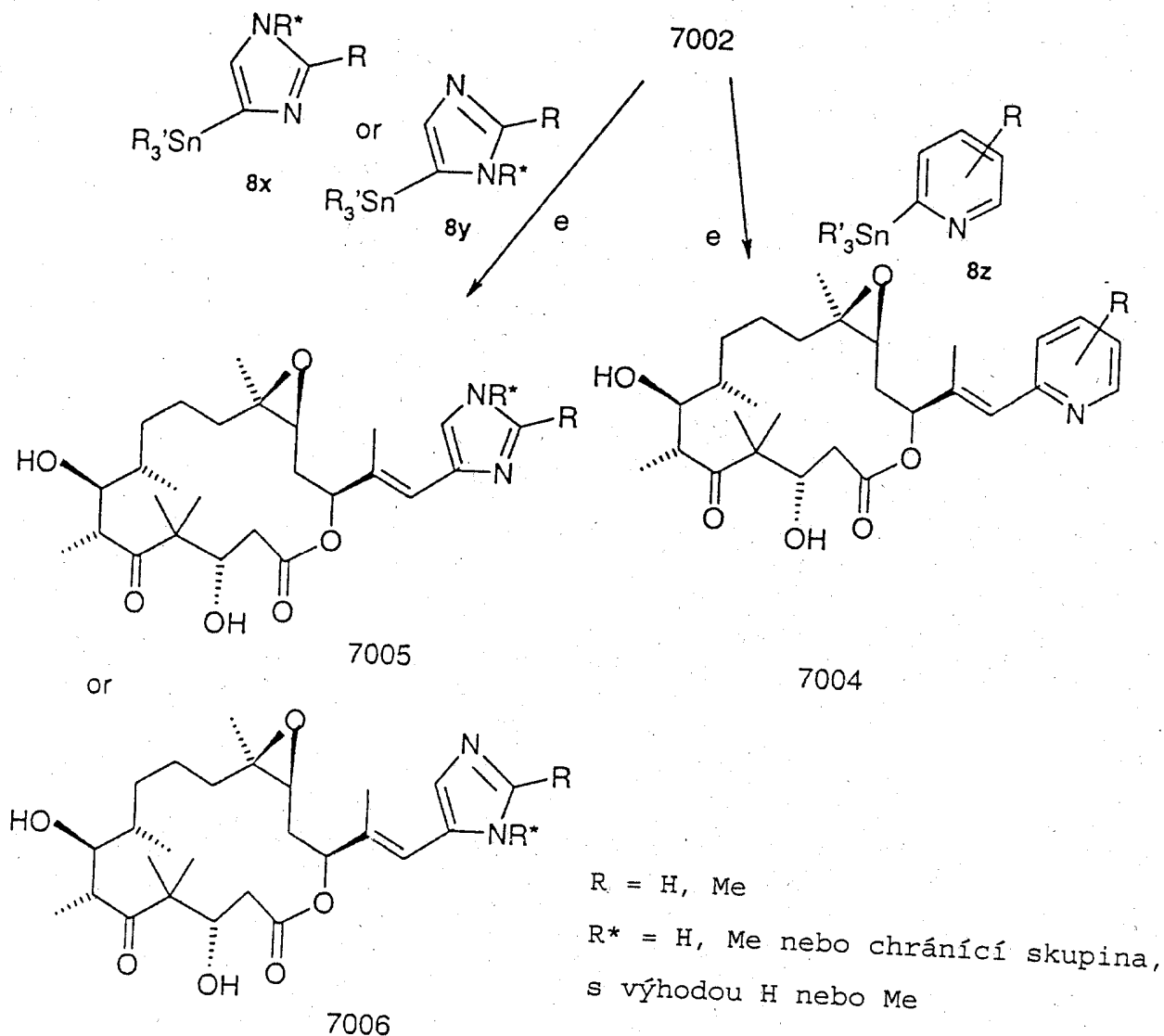
15 mg Analogu epothilonu D (příklad 1) nebo analogu epothilonu z příkladu 2C) se rozpustí v 1,0 ml 98-100% propylenglykolu. Roztok se sterilně filtruje přes filtr s velikostí pórů 0,22 mikronů a naplní se do 1ml ampulí. Naplněné ampule se skladují a převážejí. Před nitrožilním podáváním se obsah ampule přidá k 250 až 1000 ml 5% roztoku glukózy ve vodě pro injekční účely.

Příklad 7

Použití dalších stannanů při syntéze analog epothilonu s modifikovaným postranním řetězcem je ilustrováno ve schématech 11 a 12

Schéma 11:





Obecný způsob syntézy různých analogů epothilonu B s modifikovaným postranním řetězcem obsahujících pyridinové a imidazolové modifikace.

a: jak bylo popsáno výše (viz. Nicolaou a kol., Tetrahedron 54, 7127-7166 (1998));

b, d, e: podmínky, jako bylo popsáno výše (viz. Nicolaou a kol., Tetrahedron 54, 7127-7166); c: $NaBH_3CN$, HMPA, 40-45 °C.

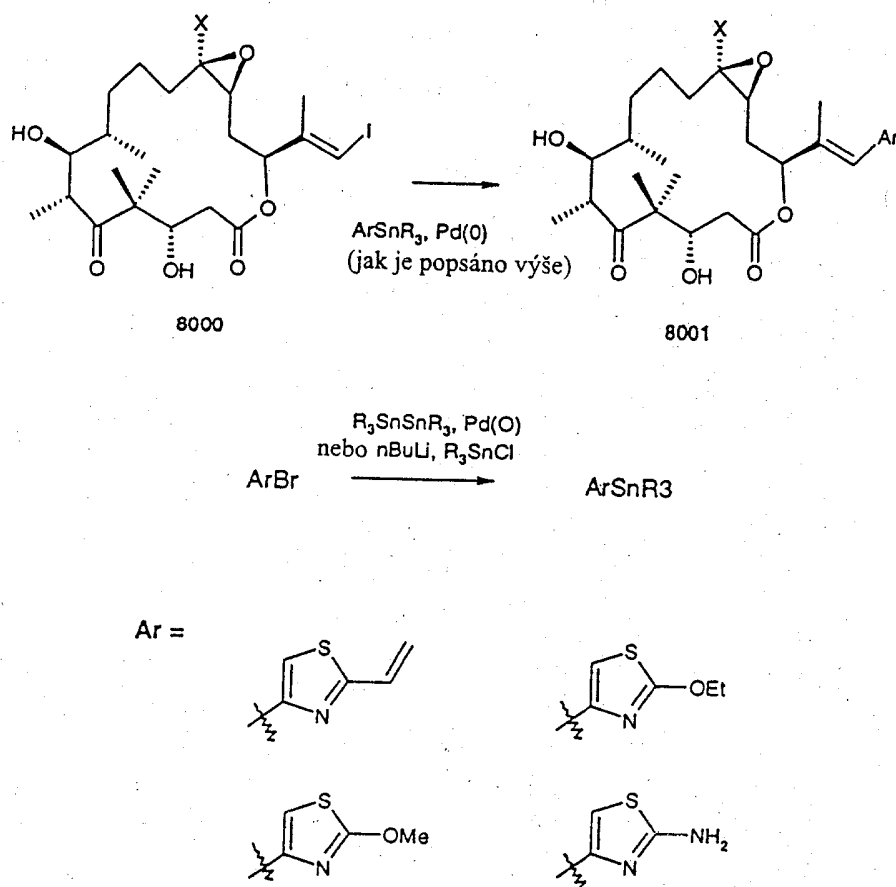
Použijí se chránicí skupiny, které jsou odborníkům v této oblasti známe, zejména ty, které jsou popsány ve standardních

odkazech uvedených výše a také se použijí způsoby jejich zavádění a odstranění popsané v těchto standardních odkazech.

S výhodou je v 7006 R* atom vodíku nebo methylová skupina, R je s výhodou methylová skupina.

Použití Stilleho kondenzace pro přípravu mnoha analogů epothilonu s modifikovaným postranním řetězcem z běžných prekurzorů 57 a 8h, 8x, 8y a 8z je popsáno ve schématu 11 a 12. Vinyljodid 7002 se připraví z dříve zmíněné sloučeniny hydroxylované v poloze C26 a postup zahrnuje konverzi sloučeniny 57 na dijodid 7001 a následnou redukci za použití NaBH_3CN : Dijodid 7001 (1 ekvivalent; z 57) s kyanoborohydrod sodný (10 ekvivalentů) se rozpustí v bezvodém HMPA (0,2M) a získaná směs se zahřívá 40 hodin na 45 až 50 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá voda a vodná fáze se extrahuje čtyřikrát ethylacetátem. Spojené organické frakce se suší nad síranem sodným a filtrují se přes krátký sloupec silikagelu, aby se odstranily stopy HMPA (eluce směsí 50 % ethylacetátu v hexanu). Po odpaření rozpouštědel se zbytek čistí pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie za eluce směsí 50 % ethylacetátu v hexanu a získá se čistý vinyljodid 7002 ve výtěžku 84 %. Provede se kondenzace postranního řetězce epothilonu E a kondenzace různých pyridinů a imidazolů se dosáhne prostřednictvím kondenzace různých alternativních postranních řetězců s aromatickými stannany tak, jak je uvedeno ve schématu 11 a 12 pomocí standardních postupů popsaných podle vynálezu.

Schéma 12



Příklady některých postranních řetězců modifikovaných analogů epothilonu s využitím uvedených arylstannanů (ArSnR_3) buď z metatezního nebo makrolaktonizačního přístupu, kde R je n-butylová skupina nebo methylová skupina. Stannany se syntetizují za použití standardních podmínek, které jsou odborníkům v této oblasti známy. X je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-O-(alkyl)}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{-S-(alkyl)}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$; a R je methylová skupina nebo n-butylová skupina.

Syntetické postupy

Obecně: Všechny reakce se (pokud není uvedeno jinak) provádějí v atmosféře argonu se suchými, čerstvě destilovanými rozpouštědly za bezvodých podmínek. Tetrahydrofuran (THF) a diethylether (ether) se destilují ze směsi sodíku a benzofenonu, a dichlormethan (CH_2Cl_2), benzen (PhH), a toluen z hydridu vápenatého. Bezvodá rozpouštědla se také získají jejich filtrací přes komerčně dostupné kolony s aktivovanou aluminou. Pokud není uvedeno jinak, výtěžky se týkají chromatograficky a spektroskopicky (^1H NMR) homogenních látek. Pokud není uvedeno jinak, všechny roztoky použité při zpracování jsou nasycené. Pokud není uvedeno jinak, všechna činidla se kupují v nejvyšší komerčně dostupné kvalitě a používají se bez čištění. Všechny reakce se sledují pomocí chromatografie na tenké vrstvě na silikagelových destičkách 0,25 mm od E. Merck (60F-254) za použití UV světla jako vizualizačního činidla a 7% ethanolického roztoku fosfomolybdenové kyseliny nebo p-anisaldehydu a tepla jako vyvíjecího činidla. Pro velmi rychlou kolonovou chromatografii se používá silikagel E. Merck (60, velikost částic 0,040 až 0,063 mm). Separace pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie se provádí na silikagelových destičkách 0,25, 0,50 nebo 1 mm od E. Merck (60F-254). NMR spektra se zaznamenávají na přístroji Bruker DRX-600, AMX-500, AMX-400 nebo AC-250 a kalibrují se za použití zbytkového nedeuterovaného rozpouštědla jako vnitřního standardu. Pro multiplicity se používají následující zkratky: s, singlet; d, doublet; t, triplet; kv, kvartet; m, multiplet; pás, několik překrývajících se signálů; š, široký. IČ spektra se zaznamenávají na spektrometru Perkin-Elmer 1600 série FT-IR. Optická otáčivost se zrna-

menává na polarimetru Perkin-Elmer 241. Vysoce rozlišená hmotová spektra (HRMS) se zaznamenávají na hmotovém spektrometru VG ZAB-ZSE za podmínek ostřelování rychlými atomy (FAB).

cis-Makrolaktondiol 7, který je ilustrován ve schématu 3

K roztoku 305 mg (0,491 mmol) jodidu 16 v 8,2 ml (0,06 M) tetrahydrofuranu se při 25 °C přidá 2,7 ml HF.pyr. a získaný roztok se míchá při této teplotě 27 hodin. Reakční směs se rozloží opatrným přidáním 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml ethylacetátu ke směsi a získaný dvoufázový systém se 2 hodiny míchá při 25 °C. Extrakty se potom rozdělí a organická vrstva se promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml solanky a potom se suší nad síranem sodným. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 20 až 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 208 mg (84 %) diolu 7. $R_f = 0,21$ (silikagel, 25 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -53,1$ (c 1,37, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3499 (š), 2930, 1732, 1688, 1469, 1379, 1259, 1149, 1093, 1048, 1006, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,43 (s, 1H, $\text{ICH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,44 (ddd, $J = 10,5, 10,5, 4,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,34 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1H, CHOCO), 5,32 (ddd, $J = 10,5, 10,5, 5,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4,07 (ddd, $J = 11,0, 6,0, 3,0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}(\text{OH})$), 3,73 (ddd, $J = 2,5, 2,5, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 3,10 (kvd, $J = 7,0, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)$), 2,66 (ddd, $J = 15,0, 9,5, 9,5$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,51 (dd, $J = 15,5, 11,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,42 (dd, $J = 15,5, 3,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,88 (s, 3H, $\text{ICH}=\text{CCH}_3$), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,10 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,35-1,05 (m, 3H),

0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{IO}_5$ ($M + \text{Cs}^+$) 639,0584, nalezeno 639,0557.

trans-Makrolaktondiol 11, který je ilustrován ve schématu 3

Roztok 194 mg (0,313 mmol) jodidu 17 v 5,2 ml (0,06M) tetrahydrofuranu se reaguje s 1,7 ml HF·pyr. podle postupu popsaného pro přípravu sloučeniny 7 a po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 20 až 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 134 mg (85 %) diolu 11. $R_f = 0,16$ (silikagel, 25 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -20,0$ (c 1,15, chloroform); IČ (film) $\nu_{\max}$ 3478, 2930, 1732, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, ICHCH_3), 5,35 (ddd, $J = 14,5, 7,0, 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,24 (ddd, $J = 14,5, 7,0, 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,17 (dd, $J = 6,5, 3,5$ Hz, 1H, CHOCO), 4,41 (dd, $J = 8,0, 3,5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}(\text{OTBS})$), 3,85 (šs, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 3,38 (šs, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 3,18 (kvd, $J = 7,0, 6,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,68-2,34 (m, 4H), 2,44 (s, 3H, CH_3Ar), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 2 H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,31-0,99 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,14 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,09 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,02 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2), 0,84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$), 0,08 (s, 3H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$), -0,01 (s, 3H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{IO}_5$ ($M + \text{Cs}^+$) 639,0584, nalezeno 639,0606.

2-Thiomethyl-4-bromthiazol 21b, který je uvedeno ve schématu 4

82 mg (0,34 mmol, 1,0 ekvivalentu) 2,4-Dibromthiazolu 20 se rozpustí v 2,3 ml (0,15 M) ethanolu a reaguje se s 75 mg (1,02 mmol, 3,0 ekvivalentu) thiomethoxidu sodného. Reakční směs se míchá 2 hodiny při 25 °C, přičemž se dokončení reakce stanoví pomocí ^1H NMR. Směs se nalije do 5 ml vody a dvakrát se extrahuje 5 ml etheru. Spojené organické frakce se suší nad síranem

hořečnatým, rozpouštědla se odpaří a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 5 % ethylacetátu v hexanu) a získá se 77 mg (92 %) 2-thiomethyl-4-bromthiazolu 21b. $R_f = 0,58$ (silikagel, 10 % ethylacetátu v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 3118, 2926, 1459, 1430, 1388, 1242, 1040, 966, 876, 818 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,07 (s, 1H, ArH), 2,69 (s, 3H, SCH_3); GC/MS (EI), vypočteno pro $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNS}_2$ (M^+) 209/211, nalezeno 209/211.

2-Ethoxy-4-bromthiazol 21d, který je ilustrovaný ve schématu 4

K roztoku 58 mg (0,239 mmol, 1,0 ekvivalentu) 2,4-dibromthiazolu 20 v 2,4 ml (0,1 M) ethanolu se přidá 122 mg (3,05 mmol, 12,8 ekvivalentu) hydroxidu sodného a získaný roztok se míchá při 25 °C dokud podle TLC nevymizí dibromid (asi 30 hodin). Získaný žlutý roztok se potom extrahuje mezi 10 ml etheru a 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 10 ml etheru a spojené organické extrakty se promyjí 20 ml solanky, suší se nad síranem sodným a opatrně se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 17 % etheru v hexanu) se získá 45 mg (91 %) 2-ethoxy-4-bromthiazolu 21d ve formě těkavého oleje. $R_f = 0,58$ (silikagel, 17 % etheru v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 3125, 2983, 2936, 2740, 1514, 1480, 1392, 1360, 1277, 1234, 1080, 1018, 897, 823 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,57 (s, 1H, ArH), 4,48 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H, CH_3CH_2); GC/MS (EI), vypočteno pro $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNSO}$ (M^+) 193/195, nalezeno 193/195.

2-Methoxy-4-bromthiazol 21p, který je ilustrovaný ve schématu 4

K roztoku 253 mg (1,04 mmol, 1,0 ekvivalentu) 2,4-dibromthiazolu 20 v 10,5 ml (0,1 M) methanolu se přidá 555 mg (13,9

mmol, 13,3 ekvivalentu) hydroxidu sodného a získaný roztok se míchá při 25 °C dokud podle TLC nevymizí dibromid (asi 16 hodin). Získaný žlutý roztok se potom extrahuje mezi 10 ml etheru a 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 10 ml etheru a spojené organické extrakty se suší nad síranem sodným a opatrně se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 10 % etheru v hexanu) se získá 138 mg (82 %) 2-methoxy-4-bromthiazolu 21p ve formě těkavého oleje. $R_f = 0,56$ (silikagel, 17 % etheru v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 3125, 2952, 2752, 1524, 1520, 1481, 1417, 1277, 1238, 1081, 982, 884, 819 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,58 (s, 1H, ArH), 4,09 (kv, 3H, CH_3); GC/MS (EI), vypočteno pro $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrNSO}$ (M^+) 207/209, nalezeno 207/209.

2-Hydroxymethyl-4-bromthiazol 21H, který je ilustrován ve schématu 4

K roztoku 50 mg (0,206 mmol, 1,0 ekvivalentu) 2,4-dibromthiazolu 20 v 2,0 ml (0,1 M) bezvodého etheru se při teplotě -78 °C přidá 154 μl (1,6M roztok v hexanu, 0,274 mmol, 1,2 ekvivalentu) a získaný roztok se míchá 30 minut při této teplotě. Při -78 °C se přidá 32 μl (0,412 mmol, 2,0 ekvivalentu) dimethylformamidu a po 30 minutách míchání při -78 °C se reakční směs pomalu během 2 hodin ohřeje na 25 °C. Přidají se 2,0 ml hexanu a získaná směs se filtruje přes krátkou kolonu silikagelu za eluce směsí 30 % ethylacetátu v hexanu. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 50 mg surového aldehydu 22, který se přímo použije v dalším kroku.

K roztoku 50 mg aldehydu 20 v 2,0 ml methanolu se při 25 °C přidá 15 mg (0,397 mmol, 1,9 ekvivalentu) hydroxidu sodného a získaná směs se míchá 30 minut při této teplotě. Přidá se 1,0

ml ethylacetátu a 2,0 ml hexanu a směs se filtruje přes krátkou kolonu silikagelu za eluce ethylacetátem. Rozpouštědla se potom odpaří a surový produkt se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 20 až 50 % ethylacetátu v hexanu) a získá se 25 mg (63 % po dvou krocích) 2-hydroxymethyl-4-bromthiazolu 21H. $R_f = 0,16$ (silikagel, 18 % ethylacetátu v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 3288, 3122, 2922, 2855, 1486, 1447, 1345, 1250, 1183, 1085, 1059, 967, 893 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,20 (s, 1H, ArH), 4,93 (s, 2H, CH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNOS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 193,9275, nalezeno 193,9283.

2-(terc.Butyldimethylsilyloxymethyl)-4-bromthiazol 21s, který je ilustrován ve schématu 5.

K roztoku 59 mg (0,304 mmol, 1,0 ekvivalentu) alkoholu 21H v 1,0 ml (0,3 M) dichlormethanu se při 25 °C přidá 62 mg (0,608 mmol, 2,0 ekvivalentu) imidazolu, potom 69 mg (0,456 mmol, 1,3 ekvivalentu) terc.butyldimethylchlorsilanu. Po 30 minutách při 25 °C se reakční směs rozloží 100 ml methanolu a potom se filtruje přes silikagel za eluce dichlormethanem. Po odpaření se získá 90 mg (96 %) požadovaného silyletheru 21s. $R_f = 60$ (silikagel, 10 % ethylacetátu v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 2943, 2858, 1489, 1465, 1355, 1254, 1193, 1108, 887, 841, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,16 (s, 1H, ArH), 4,93 (s, 2H, CH_2), 0,94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$), 0,12 (s, 6H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3-(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrNOSSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 308,0140, nalezeno 308,0151.

2-Vinyl-4-bromthiazol 21q, který je ilustrovaný ve schématu 5

K roztoku 437 mg (1,80 mmol, 1,0 ekvivalentu) 2,4-dibromthiazolu 20 v toluenu se přidá 552 μl (1,89 mmol, 1,05 ekvivalentu) tri-n-butyl(vinyl)cínu, potom 208 mg (0,180 mmol, 0,1 ek-

vivalentu) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a získaná směs se zahřívá na $100\text{ }^\circ\text{C}$. Po 21 hodinách se reakční směs ochladí a čistí se přímo pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 0 až 9 % etheru v hexanu) a získá se 285 mg (83 %) 2-vinyl-4-bromthiazolu 21q ve formě oleje. $R_f = 0,50$ (silikagel, 17 % etheru v hexanu); IČ (film) ν_{max} 3121, 1470, 1259, 1226, 1124, 1082, 975, 926, 887, 833 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,13 (s, 1H, ArH), 6,86 (dd, $J = 17,5, 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,09 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, CHCH_2), 5,59 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, CHCH_2); GC/MS (EI), vypočteno pro $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNS}$ (M^+) 189/191, nalezeno 189/191.

2-Ethyl-4-bromthiazol 21r, který je ilustrovaný ve schématu 5

K roztoku 279 mg (1,47 mmol, 1,0 ekvivalentu) 2-vinyl-4-bromthiazolu 21q v 15 ml (0,1 M) ethanolu se přidá 50 mg (0,220 mmol, 0,15 ekvivalentu) oxidu platičitého a získaná směs se míchá 4 hodiny při $25\text{ }^\circ\text{C}$ ve vodíkové atmosféře. Po filtraci přes krátkou kolonu silikagelu za eluce ethylacetátem a opatrném odpaření za sníženého tlaku se získá 238 mg (84 %) 2-ethyl-4-bromthiazolu 21r. $R_f = 0,63$ (silikagel, dichlormethan); IČ (film) ν_{max} 3122, 2974, 2932, 1483, 1456, 1245, 1181, 1090, 1040, 956, 884, 831 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,08 (s, 1H, ArH), 3,03 (kv, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CH_3); GC/MS (EI), vypočteno pro $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrNS}$ (M^+) 191/193, nalezeno 191/193.

2-Thiomethyl-4-trimethylstannylthiazol 8b, který je ilustrován ve schématu 3

K roztoku 51 mg (0,24 mmol, 1,0 ekvivalentu) bromthiazolu 21b v 4,9 ml (0,1 M) odplyněného toluenu se přidá 498 μl (2,4 mmol, 10 ekvivalentů) hexamethyldicínu a 14 mg (0,012 mmol, 0,05 ekvivalentů) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a reakční směs se 3 hodiny zahřívá na $80\text{ }^\circ\text{C}$. Potom se reakční směs ochladí na $25\text{ }^\circ\text{C}$ a po čištění

pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 5 % triethylaminu v hexanu) se získá 71 mg (100 %) stannanu 8b. $R_f = 0,67$ (silikagel; předem zprac. Et_3N , 10 % ethylacetátu); IČ (film) ν_{max} 2981, 2924, 1382, 1030, 772 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,25 (s, 1H, ArH), 2,70 (s, 3H, SCH_3), 0,32 (s, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NS}_2\text{Sn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 295,9588, nalezeno 295,9576.

2-Methoxy-4-trimethylstannylthiazol 8p, který je ilustrován ve schématu 4

K roztoku 147 mg (0,758 mmol, 1,0 ekvivalentu) bromthiazolu 21p v 7,6 ml (0,1 M) odplyněného toluenu se přidá 785 μl (3,79 mmol, 5,0 ekvivalentu) hexamethyldicínu a 88 mg (0,076 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a reakční směs se 30 minut zahřívá na 100 °C podle postupu popsaného pro přípravu stannanu 8b. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 5 % triethylaminu v hexanu) se získá 170 mg (81 %) stannanu 8p. $R_f = 0,49$ (silikagel; předem zprac. Et_3N , 17 % etheru v hexanu); IČ (film) ν_{max} 2985, 2948, 2915, 1512, 1414, 1259, 1234, 1219, 1087, 988 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 6,72 (s, 1H, ArH), 4,07 (s, 3H, OCH_3), 0,32 (s, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOSSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 279,9818, nalezeno 279,9810.

2-(tertbutyldimethylsilyloxymethyl)-4-tri-n-butylstannylthiazol 8s, který je ilustrován ve schématu 5

K roztoku 20 mg (0,065 mmol, 1,0 ekvivalentu) bromthiazolu 21 v 1,0 ml (0,07 M) etheru se při teplotě -78 °C přidá 49 μl (1,6M roztok v hexanu, 0,078 mmol, 1,2 ekvivalentu) $n\text{-BuLi}$ a získaná směs se 10 minut míchá při teplotě -78 °C. Potom se přidá 23 μl (0,078 mmol, 1,2 ekvivalentu) tri-n-butylcínchlo-

ridu, roztok se míchá 10 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se pomalu během 1 hodiny ohřeje na $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se ředí 2,0 ml hexanu a potom se filtruje přes silikagel za eluce směsí 20 % ethylacetátu v hexanu. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, předem zprac. triethylaminem, 5 % etheru v hexanu) se získá 35 mg (85 %) požadovaného stannanu 8s. $R_f = 0,36$ (silikagel, 5% ethylacetátu v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 2955, 2928, 2856, 1464, 1353, 1255, 1185, 1103, 1081, 1006, 841 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterobenzen) δ 7,08 (s, 1H, ArH), 4,98 (s, 2H, CH_2), 1,75-1,57 (m, 6H, CH_3CH_2), 1,44-1,31 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,26-1,09 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0,94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 9H, CH_3), -0,02 (s, 6H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{NOSSiSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 520,2093, nalezeno 520,2074.

2-Hydroxymethyl-4-tri-n-butylstannylthiazol 8h, který je ilustrovaný ve schématu 5.

K roztoku 20 mg (0,039 mmol, 1,0 ekvivalentu) silyletheru v 1,0 ml (0,04 M) tetrahydrofuranu se přidá 46 μl (1,0 M roztok v tetrahydrofuranu, 0,046 mmol, 1,2 ekvivalentu) TBAF a reakční směs se míchá 20 minut při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidají se 2,0 ml hexanu a směs se filtruje přes silikagel za eluce ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědel se získá 15 mg (95 %) požadovaného alkoholu 8h. $R_f = 0,09$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 3209, 2956, 2923, 2855, 1461, 1342, 1253, 1174, 1064, 962 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,30 (m, 1H, ArH), 4,99 (s, 2H, CH_2), 3,64 (šs, 1H, OH), 1,62-1,45 (m, 6H, CH_3CH_2), 1,38-1,27 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,19-1,02 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0,88 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 9H, CH_3); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NOSSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 406,1228, nalezeno 406,1237.

2-Fluormethyl-4-tri-n-butylstannylthiazol 8j, který je ilustrován ve schématu 5

K roztoku 90 mg (0,223 mmol, 1,0 ekvivalentu) alkoholu 8h v 2,2 ml (0,1 M) dichlormethanu se při -78 °C přidá 32 µl (0,242 mmol, 1,1 ekvivalentu) DAST a roztok se míchá 10 minut při této teplotě. Reakční směs se rozloží 2 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a nechá se ohřát na 25 °C a potom se extrahuje mezi 15 ml dichlormethanu a 15 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje 15 ml dichlormethanu. Spojené organické extrakty se promyjí 40 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, předem zprac. triethylaminem, 17 % etheru v hexanu) se získá 52 mg (57 %) stannanu 8j. $R_f = 0,59$ (silikagel, 17 % etheru v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 2956, 2925, 2870, 2863, 1464, 1376, 1358, 1184, 1084, 1023, 874, 807 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,41 (s, 1H, ArH), 5,69 (d, $J = 47,5$ Hz, 2H, CH_2F), 1,58-1,52 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2)_3\text{Sn}$), 1,36-1,29 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 1,14-1,07 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{FNSSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 408,1183, nalezeno 408,1169.

2-Ethoxy-4-tri-n-butylstannylthiazol 8d, který je ilustrovaný ve schématu 4

Roztok 82 mg (0,394 mmol, 1,0 ekvivalentu) bromthiazolu 21d v 3,9 ml (0,1 M) etheru se reaguje s 289 µl (1,5M roztok v hexanu, 0,433 mmol, 1,1 ekvivalentu) n-BuLi a 128 µl (0,473 mmol, 1,2 ekvivalentu) n-butylocínchloridu podle postupu popsaného při přípravě stannanu 8s a po čištění pomocí kolonové chromatografie (silikagel, předem zprac. triethylaminem, hexan) se

získá 161 mg (98 %) stannanu 8d. IČ (film) $\nu_{\max}$ 2956, 2927, 2870, 2851, 1504, 1472, 1258, 1257, 1232, 1211, 1082, 1023, 960, 894, 872 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,65 (s, 1H, ArH), 4,43 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{H}_2}\text{O}$), 1,61-1,53 (m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2)_3\text{Sn}$), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1,37-1,30 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_{\text{H}_2}\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 1,08-1,04 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NOSSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 418,1380, nalezeno 418,1396.

2-Vinyl-4-tri-n-butylstannylthiazol 8q, který je ilustrovaný ve schématu 5

Roztok 191 mg (1,00 mmol, 1,0 ekvivalentu) bromthiazolu 21q v 14,0 ml (0,07 M) etheru se reaguje s 804 μl (1,5M roztok v hexanu, 1,2 ekvivalentu) n-BuLi a 341 μl (1,26 mmol, 1,25 ekvivalentu) tri-n-butylcínchloridu podle postupu popsaneho pro přípravu stannanu 8s. Po čištění pomocí kolonové chromatografie (silikagel; předem zprac. triethylaminem, hexan) se získá 112 mg (28 %) stannanu 8q. $R_f = 0,63$ (silikagel, 17 % etheru v hexanu); IČ (film) $\nu_{\max}$ 2956, 2925, 2870, 2850, 1459, 1377, 1205, 1080, 981, 913, 868 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,21 (s, 1H, ArH), 7,02 (dd, $J = 17,5, 11,0$ Hz, 1H, CHCH_2), 6,00 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, CHCH_2), 5,52 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 1,61-1,53 (m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2)_3\text{Sn}$), 1,37-1,27 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 1,13-1,10 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NSSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 402,1279, nalezeno 402,1290.

2-Ethyl-4-tri-n-butylstannylthiazol 8r, který je ilustrovaný ve schématu 5

Roztok 238 mg (1,24 mmol, 1,0 ekvivalentu) bromthiazolu 21r v 12,0 ml (0,1 M) etheru se při -78°C reaguje s 909 μl (1,5M

roztoku v hexanu, 1,36 mmol, 1,1 ekvivalentu) *n*-BuLi a 403 μ l (1,49 mmol, 1,2 ekvivalentu) tri-*n*-butylcínchloridu podle postupu popsaného pro přípravu stannanu 8s. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, předem zprac. triethylaminem, hexan) se získá 357 mg (72 %) stannanu 8r. R_f = 0,64 (silikagel, dichlormethan); IČ (film) $\nu_{\max}$ 2956, 2925, 2870, 2852, 1464, 1376, 1292, 1174, 1072, 1033, 953, 875 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, deuteriochloroform) δ 7,18 (s, 1H, ArH), 3,10 (kv, J = 7,6 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 1,60-1,50 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2)_3\text{-Sn}$), 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 1,36-1,30 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 1,13-1,08 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 9H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N-SSn}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 404,1434, nalezeno 404,1416.

cis-Makrolakton 18h, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 10,0 mg (0,020 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 7, 16,0 mg (0,040 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8h a 2,1 mg (0,002 mmol, 0,1 ekvivalentu) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v 200 μ l (0,1 M) odplyněného toluenu se 20 minut zahřívá na 100 °C. Reakční směs se nalije do 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného-chloridu sodného a dvakrát se extrahuje 5 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se suší nad síranem sodným, rozpouštědla se odpaří a zbytek se čistí pomocí preparativní tentovrstvé chromatografie (500mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) a získá se 7,5 mg (76 %) makrolaktonu 18h. R_f = 0,29 (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22}$ -44,2 (c 0,60, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3387 (š), 2925, 2859, 1730, 1688, 1508, 1461, 1256, 1183, 1150, 1061, 980, 755 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,12 (s, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,45 (ddd, J = 10,5, 10,5, 4,5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,38 (ddd, J = 10,5, 10,5, 5,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H, CHOCO), 4,92 (d, J = 4,0 Hz, 2H,

CH₂OH), 4,23 (ddd, J = 11,5, 5,5, 2,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,75-3,71 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,32 (d, J= 5,5 Hz, 1H, C(CH₃)₂CHOH), 3,25 (t, J= 4,0 Hz, 1H, CH₂OH), 3,13 (kvd, J= 7,0, 2,0 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 3,03 (d, J= 2,0 Hz, 1H, CH₃CHCH(OH)CHCH₃), 2,68 (ddd, J= 15,0, 9,5, 9,5 Hz, 1H, =CHCH₂CHO), 2,50 (dd, J= 15,0, 11,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,35 (dd, J= 15,0, 2,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,31-2,24 (m, 1H, =CHCH₂CHO), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3 H, CH=CCH₃), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,39-1,17 (m, 3H), 1,33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3H, CH₃CH(C=O)), 1,08 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H, C_{H3}CHCH₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₆H₃₉NO₆S (M+Cs⁺) 626,1552, nalezeno 626,1530.

Epothilon E (3), který je ilustrován ve schématech 2 a 3

K roztoku 10,0 mg (0,020 mmol, 1,0 ekvivalentu) laktonu 18h v 600 µl (0,03 M) methanolu se přidá 32 µl (0,606 mmol, 30 ekvivalentů) acetonitrilu, 10 mg (0,102 mmol, 5 ekvivalentů) hydrogenuhličitanu sodného a 27 µl (35% roztok ve vodě (hmotnostně), 0,303 mmol, 15 ekvivalentů) peroxidu vodíku a reakční směs se míchá 3 hodiny při 25 °C. Potom se přidá dalších 32 µl (0,606 mmol, 30 ekvivalentů) acetonitrilu, 10 mg (0,102 mmol, 5 ekvivalentů) hydrogenuhličitanu sodného a 27 µl (35% (hmotn.) roztok ve vodě, 0,303 mmol, 15 ekvivalentů) peroxidu vodíku a míchání pokračuje další 3 hodiny. Reakční směs se potom přímo filtruje přes krátký sloupec silikagelu za eluce etherem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 5,0 mg (50 % nezreagované výchozí látky 18h a 3,4 mg (33 %) epothilonu E (3). R_f = 0,56 (silikagel, 66 % ethylacetátu v hexanu); [α]_D²² = -27,5 (c 0,20, chloroform); IČ (film) ν_{max} 3413, 2928, 2867, 1731, 1689, 1462, 1375, 1257, 1152, 1061, 978, 756 cm⁻¹; ¹H NMR

(600 MHz, deuterochloroform) δ 7,13 (s, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,46 (dd, J= 8,1, 2,4 Hz, 1H, CHOCO), 4,94 (d, J= 5,2 Hz, 2 H, CH₂OH), 4,16-4,12 (m, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,82-3,78 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,66 (šs, 1H, OH), 3,23 (kvd, J= 6,8, 5,2 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 3,04 (ddd, J = 8,1, 4,5, 4,5 Hz, 1H, CH₂CH(O)CHCH₂), 2,91 (ddd, J = 7,3, 4,5, 4,1Hz, 1H, CH₂CH(O)-CHCH₂), 2,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H, CH₂OH), 2,55 (dd, J = 14,7, 10,4 Hz, 1H, CH₂COO), 2,48 (šs, 1H, OH), 2,45 (dd, J = 14,7, 3,2 Hz, 1H, CH₂COO), 2,14-2,07 (m, 1H, CH₂CH(O)CHCH₂), 2,11 (s, 3H, CH=CCH₃), 1,91 (ddd, J= 15,1, 8,1, 8,1Hz, 1H, CH₂CH(O)CH-CH₂), 1,78-1,66 (m, 2H, CH₂CH(O)CHCH₂), 1,52-1,38 (m, 5 H), 1,36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,18 (d, 3H, J= 6,8 Hz, CH₃CH(C=O)), 1,10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,01 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₆H₃₉NO₇S (M+H⁺) 510,2525, nalezeno 510,2539.

cis-Makrolakton 18b, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 9,2 mg (0,018 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 7, 10,7 mg (0,036 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8b a 2,1 mg (0,0018 mmol, 0,1 ekvivalentu) Pd(PPh₃)₄ v 180 μ l (0,1 M) odplyněného toluenu se 40 minut zahřívá na 100 °C podle postupu popsaného pro přípravu laktonu 18h. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 75 % etheru v hexanu) se získá 4,1 mg (44 %) makrolaktonu 18b. R_f = 0,50 (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]^{22}_D$ -38,6 (c 0,21, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3444, 2925, 1732, 1682, 1259, 1037, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,99 (s, 1H, CH=C(CH₃)), 6,52 (šs, 1H, ArH), 5,45 (ddd, J= 10,5, 10,5, 4,0 Hz, 2H, CH=CHCH₂), 5,39 (ddd, J= 10,5, 10,5, 4,0 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 5,29 (d, J= 8,0 Hz, 1H, CHOCO), 4,20 (ddd, J= 11,0, 5,5, 2,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,75-3,73 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,13 (kvd, J= 6,5, 2,0 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)),

2,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 2,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}(\text{OH})$), 2,71 (ddd, $J = 15,0, 10,0, 10,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2,70 (s, 3 H, SCH_3), 2,51 (dd, $J = 15,5, 11,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,30 (dd, $J = 15,0, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,28-2,16 (m, 2 H), 2,13 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 2H), 1,40-1,06 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,09 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 642,1324, nalezeno 642,1345.

trans-Makrolakton 19b, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 6,9 mg (0,014 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 11, 8,2 mg (0,028 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8b a 1,6 mg (0,0014 mmol, 0,1 ekvivalentu) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v 140 μl (0,1 M) odplyněného toluenu se 40 minut zahřívá na 100 °C podle postupu popsaného pro přípravu laktonu 18h. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250 mm silikagelová deska, 75 % etheru v hexanu) se získá 5,0 mg (72 %) makrolaktonu 19b. $R_f = 0,47$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -32,9$ (c 0,35, chloroform); IČ (film) ν_{max} 3488, 2928, 1728, 1692, 1259, 1036, 800, 757 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,00 (s, 1H, ArH), 6,48 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,53 (ddd, $J = 15,0, 7,5, 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CHOCO), 5,39 (ddd, $J = 15,0, 7,5, 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4,12 (ddd, $J = 11,0, 2,5, 2,5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCHOH}$), 3,77-3,74 (m, 1H, $\text{CHOH}(\text{CH}-\text{CH}_3)$), 3,24 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 3,07 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,70 (s, 3H, SCH_3), 2,61 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 2,59-2,44 (m, 5H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,13 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 642,1324, nalezeno 642,1298.

cis-Makrolakton 18d, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 14 mg (0,028 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 7, 14 mg (0,055 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8d a 2,0 mg (0,008 mmol, 0,3 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 280 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 20 hodin při 25 °C. Získaná směs se odpaří za sníženého tlaku, filtruje se přes silikagel za eluce ethylacetátem a čistí se pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % etheru v hexanu) a získá se 12,5 mg (89 %) makrolaktonu 18d. $R_f = 0,30$ (silikagel, 66 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -70,2$ (c 0,63, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3501 (š), 2934, 1732, 1688, 1526, 1472, 1386, 1232, 1150, 1091, 1007 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 6,47 (s, 1H, ArH), 6,33 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,43 (ddd, $J = 10,5, 10,5, 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,37 (ddd, $J = 10,5, 10,5, 4,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,26 (dd, $J = 9,5, 1,5$ Hz, 1H, CHOCO), 4,44 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,18 (ddd, $J = 11,0, 5,5, 2,5$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}(\text{OH})$), 3,73 (m, 1H, $\text{CHOH}(\text{CH}-\text{CH}_3)$), 3,12 (kvd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, OH), 2,95 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, OH), 2,69 (ddd, $J = 15,0, 10,0, 10,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,49 (dd, $J = 15,5, 11,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,36 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,11 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,38-1,16 (m, 2 H), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 640,1709, nalezeno 640,1732.

trans-Makrolakton 19d, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 14 mg (0,028 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 11, 23 mg (0,055 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8d a 2,0 mg (0,008

mmol, 0,3 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 280 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 20 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro syntézu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 12 mg (86 %) makrolaktonu 19d. $R_f = 0,27$ (silikagel, 66 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -28,0$ (c 0,48, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3495 (š), 2930, 1732, 1690, 1526, 1472, 1233, 1017, 976 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,50 (s, 1H, ArH), 6,30 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,57-5,51 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,42-5,36 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,37 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H, CHOCO), 4,46 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,10 (ddd, $J = 10,5, 3,5, 3,0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}(\text{OH})$), 3,76-3,73 (m, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 3,23 (kvd, $J = 7,0, 4,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,07 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, OH), 2,57-2,38 (m, 3H), 2,56 (dd, $J = 15,5, 10,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,47 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,13 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,27-1,16 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,08 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 640,1709, nalezeno 640,1731.

trans-Makrolakton 19h, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 5,1 mg (0,010 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 11, 8,0 mg (0,020 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8h a 1,1 mg (0,001 mmol, 0,1 ekvivalentu) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v 100 μl (0,1 M) odplyněného toluenu se 20 minut zahřívá na 100 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18h. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 4,3 mg (88 %) makrolaktonu 19h. $R_f = 0,20$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu);

$[\alpha]^{22}_D$ -31,5 (c 0,60, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3410 (š), 2930, 1726, 1692, 1463, 1374, 1255, 1180, 1064, 973 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,13 (s, 1H, ArH), 6,60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,48 (ddd, $J=15,0, 7,5, 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,40 (dd, $J=5,5, 5,5$ Hz, 1H, CHOCO), 5,35 (ddd, $J=15,0, 7,5, 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4,91 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H, CH_2OH), 4,23 (ddd, $J=9,5, 3,5, 3,0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}(\text{OH})$), 3,74 (ddd, $J=7,0, 5,0, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CHOH}(\text{CHCH}_3)$), 3,34 (t, $J=7,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,26 (kvd, $J=7,0, 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,05 (d, $J=3,5$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$), 3,00 (d, $J=5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{OH})-\text{CHCH}_3$), 2,56 (dd, $J=15,5, 9,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,47 (dd, $J=15,5, 3,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,58-2,45 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 2,24-2,16 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 2,08 (s, 3 H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,20 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 626,1552, nalezeno 626,1536.

cis-Makrolakton 18j, který je ilustrovaný vr schématu 3

Roztok 12,5 mg (0,025 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 7, 20 mg (0,049 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8j a 1,5 mg (0,006 mmol, 0,2 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 250 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 20 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 67 % etheru v hexanu) se získá 9 mg (74 %) makrolaktonu 18j. $R_f = 0,32$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]^{22}_D$ -65,3 (c 0,45, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3406 (š), 2924, 2852, 1732, 1682, 1455, 1366, 1263, 1192, 1148, 1096, 1043, 983, 881 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,21 (s, 1H, ArH), 6,62 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,60 (d, $J=47,0$ Hz, 2H,

CH₂F), 5,45 (ddd, J= 10,5, 10,5, 4,0 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 5,38 (ddd, J= 10,0, 10,0, 5,0 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 5,31 (dd, J= 10,0, 1,5 Hz, 1H, CHOCO), 4,19 (ddd, 1H, J= 11,0, 5,0, 2,5 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,73 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,13 (kvd, J= 7,0, 2,0 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,97 (d, J= 2,0 Hz, 1H, OH), 2,93 (d, J= 5,5 Hz, 1H, OH), 2,71 (ddd, J= 15,0, 10,0, 10,0 Hz, 1H, CH=CHCH₂CHO), 2,51 (dd, J= 15,5, 11,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,39 (dd, J= 15,5, 2,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,11 (d, J= 1,0 Hz, 3H, CH=C(CH₃)), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,38-1,16 (m, 3H), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,18 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH₃CH(C=O)), 1,08 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1,00 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH₃CHCH₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₆H₃₈FNO₅S (M+Cs⁺) 628,1509, nalezeno 628,1530.

trans-Makrolakton 19j, který je ilustrovaný ve schématu 3

Roztok 15 mg (0,030 mmol, 1,0 ekvivalentu vinyljodidu, 27 mg (0,066 mmol, 2,2 ekvivalentu stannanu 8j a 1,5 mg (0,006 mmol, 0,2 ekvivalentu PdCl₂(MeCN)₂ v 300 µl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 20 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 11 mg (75 %) makrolaktonu 19j. R_f= 0,17 (silikagel, 33 % etheru v hexanu); [α]_D²² 37,1 (c 0,55, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3508 (š), 2934, 1730, 1690, 1505, 1461, 1428, 1366, 1251, 1196, 1150, 1041, 977 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,22 (s, 1H, ArH), 6,58 (s, 1H, CH=C(CH₃)), 5,61 (d, J= 47,0 Hz, 2H, CH₂F), 5,55-5,50 (m, 1H, CH=CHCH₂), 5,41-5,35 (m, 2H, CH=CHCH₂ a CHOCO), 4,15 (ddd, J= 10,0, 3,5, 3,0 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH(OH)), 3,75-3,73 (m, 1H, CHOH(CHCH₃)), 3,24 (kvd, J= 7,0, 4,5 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 3,05 (d, J= 4,0 Hz, 1H, OH), 2,62 (d, J= 4,0 Hz, 1H, OH), 2,56 (dd, J= 15,0, 10,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,49 (dd, J=

15,5, 2,5 Hz, 1H, CH_2COO), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,10 (s, 3 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 2 H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 2H), 1,28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CHCH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{FNO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 628,1509, nalezeno 628,1487.

Silylether 25, který je ilustrovaný ve schématu 7

K roztoku 12,96 g (54,4 mmol, 1,0 ekvivalentu) alkoholu 13 v 180 ml (0,3 M) dimethylformamidu se při 0 °C přidá 10,2 g (150,0 mmol, 2,8 ekvivalentu) imidazolu a potom 13,5 g (89,9 mmol, 1,7 ekvivalentu) terc.butyldimethylchlorsilanu. Po 7 hodinách při 25 °C se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a získaný olej se extrahuje mezi 200 ml etheru a 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Vodná vrstva se extrahuje 200 ml etheru a spojené organické extrakty se promyjí 550 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 0 až 5 % ethylacetátu v hexanu) se získá 16,03 g (84 %) silyletheru 25 ve formě oleje. $R_f = 0,48$ (hexan); $[\alpha]_D^{22} -17,5$ (c 1,65, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 2954, 2928, 2857, 1472, 1361, 1278, 1252, 1082, 914, 836, 776, 677 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,15 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5,74-5,66 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,03 (šm, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,01 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,16 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H, CHOH), 2,25 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 1,77 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 0,88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,04 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0,01 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$);

Aldehyd 26, který je ilustrovaný ve schématu 7

K roztoku 16,0 g (45,3 mmol, 1,0 ekvivalentu) olefinu 25 ve směsi 206 ml tetrahydrofuranu, 206 ml terc.butanolu a 41 ml vody se při 0 °C přidá 5,84 g (49,8 mmol, 1,1 ekvivalentu) N-

oxidu 4-methylmorfolinu (NMO) a potom 5,2 ml (2,5% hmotn./objem v terc.butanolu, 0,453 mmol, 0,01 ekvivalentu) oxidu osmičelého. Směs se energicky míchá 13 hodin při 25 °C a potom se rozloží přidáním 125 ml nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného. Vznikající roztok se míchá 2 hodiny a potom se extrahuje mezi 150 ml ethylacetátu a 150 ml vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje 200 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé chromatografie (silikagel, 50 až 90 % etheru v hexanu) se získá 1,0 g (6 %) nezreagované výchozí látky a 15,5 g (89 %) požadovaného diolu jako směsi diastereomerů v poměru přibližně 1:1. $R_f = 0,44$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3387, 2952, 2928, 1252, 1080, 837, 777 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,28 a 6,26 (singlety, 1H celkem, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 4,47-4,42 (m, 1H, CHOSi), 3,86-3,76 (m, 1H, CHOH), 3,61-3,55 a 3,49-3,39 (m, 2H celkem, CH_2OH), 3,33 a 3,15 (2 doublety, $J = 2,0$ a $3,5$ Hz, 1H celkem, CHOH), 2,46 a 2,45 (triplety, $J = 5,5$ a $5,5$ Hz, CH_2OH), 1,78 a 1,76 (singlety, 3H celkem), 1,63-1,60 a 1,58-1,53 (m, 2H celkem, CH_2), 0,88 a 0,87 (singlety, 9H celkem, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,08 a 0,07 (singlety, 3H celkem, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,01 a 0,00 (singlety, 3H celkem, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{IO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 409,0672, nalezeno 409,0662.

23,3 g (60,2 mmol, 1,0 ekvivalentu) Diolů (získaných podle postupu popsaného výše) se rozpustí ve směsi 400 ml methanolu a 200 ml vody a roztok se ochladí na 0 °C. Potom se během 5 minut po částech přidá 77,2 g, 361,1 mmol, 6,0 ekvivalentů) jodistanu sodného a získaná suspenze se energicky míchá 30 minut při 25 °C. Po dokončení reakce se směs extrahuje mezi 500 ml dichlormethanu a 500 ml vody a organická fáze se oddělí.

Vodná fáze se extrahuje 500 ml dichlormethanu a spojené organické extrakty se promyjí 1 litrem solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 17 až 50 % etheru v hexanu) se získá 19,6 g (92 %) aldehydu 26 ve formě oleje. $R_f = 0,35$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); $[\alpha]^{22}_D -34,1$ (c 2,8, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 2954, 2928, 2885, 2856, 1728, 1471, 1279, 1254, 1091, 838, 777, 677 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 9,73 (dd, $J = 2,5, 2,5$ Hz, 1H, CHO), 6,34 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 4,70 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H, CHOSi), 2,68 (ddd, $J = 16,0, 8,3, 2,5$ Hz, 1H, $(\text{CHO})\text{CH}_2$), 2,44 (ddd, $J = 16,0, 4,0, 2,5$ Hz, 1H, $(\text{CHO})\text{CH}_2$), 1,80 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 0,85 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{IO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 377,0410 nalezeno 377,0402.

Methylester 28, který je ilustrovaný ve schématu 7

Směs 19,6 g (55,2 mmol, 1,0 ekvivalentu) aldehydu 26 a 50,2 g (134,0 mmol, 2,4 ekvivalentu) stabilizovaného ylidu 27 [přípraveného z 4-brom-1-butenu pomocí: (i) přípravy fosfoniové soli; (ii) přípravy aniontu s KHMDS; a (iii) rozložení $\text{MeOC}(\text{O})\text{Cl}$] (viz. Marshall, J.A., a kol., J. Org. Chem. 51, 1735-1741 (1986) a Bestmann, H. J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1965, 645-60) v 550 ml (0,1 M) benzenu se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na 25 °C se směs filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 9 až 17 % etheru v hexanu) se získá 24,5 g (98 %) methylesteru 28. $R_f = 0,37$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); $[\alpha]^{22}_D -7,25$ (c 1,6, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3078, 2952, 2920, 2856, 1720, 1462, 1434, 1276, 1253, 1208, 1084, 836, 776, 672 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 6,81 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz,

^1H , $\text{CH}=\text{CCOOCH}_3$), 6,22 (s, ^1H , $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,83-5,75 (m, ^1H , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,99-4,98 (m, ^1H , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,96 (m, ^1H , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,22 (dd, $J=7,5, 5,1\text{Hz}$, ^1H , CHOSi), 3,72 (s, 3 H, COOCH_3), 3,05 (d, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$), 2,40 (ddd, $J=15,0, 7,5, 7,5\text{ Hz}$, ^1H , CH_2CHOSi), 2,33 (ddd, $J=15,0, 7,5, 5,1\text{Hz}$, ^1H , CH_2CHOSi), 1,77 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 0,85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{IO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 583,0142 nalezeno 583,0159.

Allylalkohol 29, který je ilustrovaný ve schématu 7

24,5 g (54,3 mmol, 1,0 ekvivalentu) Methylesteru 28 se rozpustí v 280 ml tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Během 50 minut se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ přikape 163,0 ml, 1M roztok v dichlormethanu, 163,0 mmol, 3,0 ekvivalentu) DIBAL a reakční směs se míchá dalších 80 minut. Reakční směs se rozloží 150 ml nasyceného vodného roztoku tartrátu sodno draselného a získaná směs se nechá 15 hodin ohřívat na teplotu místnosti. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se třikrát extrahuje 250 ml etheru. Spojené organické extrakty se promyjí 650 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 17 až 50 % etheru v hexanu) se získá 22,9 g, 100 % alkoholu 29. $R_f=0,11$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22}$ -7,25 (c 1,6, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3346, 3078, 2954, 2928, 2857, 1637, 1471, 1361, 1276, 1252, 1078, 1005, 836, 775, 674, 558 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,16 (s, ^1H , $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,81-5,73 (m, ^1H , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,45 (dd, $J=6,5, 6,5\text{ Hz}$, ^1H , $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{OH}$), 5,03 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,16 (dd, $J=6,5, 6,5\text{ Hz}$, ^1H , CHOSi), 4,02 (d, $J=4,5\text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 2,85 (dd, $J=15,0, 5,1\text{Hz}$, ^1H , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,84 (dd, $J=15,0, 5,0\text{ Hz}$, ^1H , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,27 (ddd, $J=15,0, 6,5, 6,5\text{ Hz}$, ^1H , CH_2CHOSi), 2,25 (ddd, $J=15,0, 6,5, 6,5\text{ Hz}$, ^1H , CH_2CHOSi), 1,78 (s,

3H, CH=CCH₃), 0,88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), - 0,02 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₁₇H₃₁IO₂Si (M+Cs⁺), 555,0192 nalezeno 555,0177.

Trifenylmethylether 30, který je ilustrovaný ve schématu 7

23,5 g (55,7 mmol, 1,0 ekvivalentu) Alkoholu 29 se rozpustí v 300 ml (0,15 M) dimethylformamidu a přidá se 11,3 g, 92,5 mmol, 1,7 ekvivalentu) 4-DMAP a 22,1 g (79,3 mmol, 1,4 ekvivalentu) tritylchloridu. Reakční směs se míchá 21 hodin při 80 °C, ochladí se na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie a získá se 35,3 g (95 %) požadovaného etheru 30 ve formě oleje. R_f = 0,88 (silikagel, 20 % etheru v hexanu); [α]²²_D 0,74 (c 0,3, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3058, 2927, 2854, 1488, 1470, 1448, 1250, 1082, 836, 702, 632 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuteriochloroform) δ 7,45-7,43 (m, 5H, Ph), 7,32-7,21 (m, 10 H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,61 (m, 2H, CH=CH₂, CH=CH₂), 4,87 (m, 2H, CH=CH₂, CH(C)CH₂OTr), 4,19 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H, CHOSi), 3,46 (s, 2H, CH₂OTr), 2,78 (dd, J = 15,4, 6,7 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 2,73 (dd, J = 15,4, 6,3 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 2,33 (ddd, J = 14,5, 6,8, 6,8 Hz, 1H, CH₂CHOSi), 2,31 (ddd, J = 14,5, 6,8, 6,8 Hz, 1H, CH₂CHOSi), 1,80 (s, 3H, CH=CCH₃), 0,87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,00 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₃₆H₄₅IO₂Si (M+Cs⁺), 797,1288 nalezeno 797,1309.

Alkohol 31, který je ilustrovaný ve schématu 7

35,3 g (53,1 mmol, 1,0 ekvivalentu) Olefinu 30 se rozpustí v 53 ml (1,0 M) tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na 0 °C. Během 1,5 hodiny se přikape 149 ml (0,5M roztok v tetrahydrofuranu, 74,5 mmol, 1,4 ekvivalentu) 9-BBN a získaná směs se míchá 9 hodin při 0 °C. Přidá se 106 ml 3N roztoku hydroxidu

sodného (319,0 mmol, 6,0 ekvivalentů), potom 32 ml (30% hmotnostně roztok ve vodě, 319,0 mmol, 6,0 ekvivalentů) vodného peroxidu vodíku. Míchání pokračuje 1 hodinu při 0 °C, potom se reakční směs zředí 500 ml etheru a 500 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje 500 ml etheru. Spojené organické extrakty se promyjí 1 litrem solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu (9 až 50 % etheru v hexanu) se získá 34,6 g (95 %) primárního alkoholu 31. $R_f = 0,54$ (silikagel, 60 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -3,5$ (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3380, 3058, 3032, 2926, 2855, 1489, 1449, 1278, 1251, 1078, 835, 706, 632 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,47-7,45 (m, 5H, Ph), 7,32-7,22 (m, 10H, Ph), 6,22 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,58 (dd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4,22 (dd, $J = 6,8, 6,0$ Hz, 1H, CHOSi), 3,52 (šm, 2 H, CH_2OH), 3,50 (s, 2H, CH_2OTr), 2,33 (dd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,28 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1,82 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 0,90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{IO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 815,1394 nalezeno 815,1430.

Jodid 32, který je ilustrovaný ve schématu 7

Roztok 34,6 g (50,73 mmol, 1,0 ekvivalentu) alkoholu 31 ve směsi s 380 ml etheru a 127 ml acetonitrilu se ochladí na 0 °C. Potom se přidá 17,3 g (253,7 mmol, 5,0 ekvivalentů) imidazolu a 33,3 g (126,8, 2,5 ekvivalentu) PPh_3 a směs se míchá dokud se nerozpustí pevné látky. Přidá se 33,5 g (131,9 mmol, 2,6 ekvivalentů) jodu a směs se míchá 45 minut při 0 °C. Reakční směs se rozloží přidáním 150 ml nasyceného vodného roztoku $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se potom extrahuje

dvakrát 250 ml solanky a spojené organické extrakty se promyjí 750 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 5 až 9 % etheru v hexanu) se získá 39,2 g (97 %) jodidu 32. $R_f = 0,88$ (silikagel, 60 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -2,9$ (c 2,6, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3057, 2926, 2855, 1481, 1448, 1251, 1083, 939, 836, 774, 706, 632 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,49-7,45 (m, 5H, Ph), 7,33-7,23 (m, 10H, Ph), 6,23 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,67 (dd, $J = 7,2, 7,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4,22 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CHOSi), 3,51 (s, 2H, CH_2OTr), 3,07 (dd, $J = 7,1, 7,0$ Hz, 2H, CH_2I), 2,34 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,25 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, CH_2CHOSi), 2,13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 1,84 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 0,90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vy-počteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 925,0411 nalezeno 925,0450.

Hydrazon 33, který je ilustrovaný ve schématu 7

5,0 ml (35,28 mmol, 1,4 ekvivalentu) Diisopropylaminu se při 0 °C přidá k roztoku 22,0 ml (1,6M roztok v hexanu, 35,28 mmol, 1,4 ekvivalentu) $n\text{-BuLi}$ v 32 ml tetrahydrofuranu a míchá se 1 hodinu. K tomuto čerstvě připravenému roztoku LDA se přidá 5,6 g (32,76 mmol, 1,3 ekvivalentu) SAMP hydrazonu propionaldehydu v 16 ml tetrahydrofuranu. Po 16 hodinách míchání se získaný žlutý roztok ochladí na -100 °C a během 2 hodin se přikape roztok 20,0 g (25,23 mmol, 1,0 ekvivalentu) jodidu 32 v 32 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 20 hodin při -20 °C a potom se nalije do 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a třikrát se extrahuje 100 ml etheru. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu (5 až 50 % etheru v hexanu) se získá 15,0 g (71

%) hydrazonu 33 ve formě žlutého oleje. $R_f = 0,63$ (silikagel, 40 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22}$ 22,7 (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3057, 2927, 2854, 1489, 1448, 1251, 1078, 940, 836, 775, 706, 668, 632 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,46-7,44 (m, 5H, Ph), 7,31-7,21 (m, 10H, Ph), 6,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 6,21 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,50 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4,20 (dd, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 1H, CHOSi), 3,54 (dd, $J = 9,2, 3,5$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3,45 (s, 2H, CH_2OTr), 3,41 (dd, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3,37 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,32-3,30 (m, 2H, CH_2N), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 5H), 1,82 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,38-1,21 (m, 4H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CHCH_3), 0,89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{IN}_2\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 967,2707 nalezeno 967,2740.

Nitril 34, který je ilustrován ve schématu 7

52,4 g hořečnaté soli monoperoxyftalové kyseliny ($\text{MMPP} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 80%, 84,8 mmol, 2,5 ekvivalentu) se během 10 minut po částech při 0 °C přidá k dobře míchanému roztoku 28,3 g (33,9 mmol, 1,0 ekvivalentu) hydrazonu 33 ve směsi 283 ml methanolu, 100 ml tetrahydrofuranu a 283 ml fosfátového puftu o pH 7. Směs se míchá 1,5 hodiny při 0 °C a potom se ve dvou dílech během 30 minut přidá dalších 120 ml tetrahydrofuranu, aby se napomohlo rozpouštění výchozí látky. Po další 1,5 hodině míchání se reakční směs nalije do 750 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a produkt se extrahuje 750 ml etheru a potom dvakrát 750 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí 1 litrem solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu (9 až 20 % etheru v hexanu) se získá 21,8 g (89 %) nitrilu 34 ve formě

bezbarvého oleje. $R_f = 0,44$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); $[\alpha]^{22}_D +2,9$ (c 1,2, deuteriochloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3057, 2928, 2855, 2238, 1490, 1448, 1252, 1081, 836, 775, 707, 632 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,47-7,45 (m, 5H, Ph), 7,33-7,23 (m, 10H, Ph), 6,22 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,56 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4,21 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CHOSi), 3,49 (s, 2 H, CH_2OTr), 2,48 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2,29 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,24 (ddd, $J = 14,5, 6,8, 6,8$ Hz, 1H, CH_2CHOSi), 2,07 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{C})\text{CH}_2\text{OTr}$), 1,82 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,58-1,23 (m, 4H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0,90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,0 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{INO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 852,1710 nalezeno 852,1738.

Aldehyd 35, který je ilustrován ve schématu 7

7,01 g (9,74 mmol, 1,0 ekvivalentu) Nitrilu 34 se rozpustí v 195 ml (0,05 M) a ochladí se na -78°C . Během 10 minut se při -78°C přikape 29,2 ml (1,0M roztok v toluenu, 29,2 mmol, 3,0 ekvivalentu) DIBAL. Reakční směs se míchá při -78°C , dokud se podle TLC (asi 1 hodina) reakce nedokončí. Potom se postupně přidá 10 ml methanolu a 10 ml (1,0N roztok ve vodě) kyseliny chlorovodíkové a směs se během 1 hodiny ohřeje na 0°C . Přidá se 250 ml etheru a 250 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se dvakrát extrahuje 250 ml etheru a spojené organické extrakty se promyjí 500 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 17 až 33 % etheru v hexanu) se získá 6,18 g (88 %) aldehydu 35 ve formě oleje. $R_f = 0,51$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); $[\alpha]^{22}_D +2,0$ (c 0,3, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3057, 2927, 2855, 1726, 1490, 1448, 1251, 1081, 836, 775, 707, 632 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 9,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, CHO), 7,46-7,45

(m, 5H, Ph), 7,32-7,22 (m, 10H, Ph), 6,20 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,54 (dd, J= 7,0, 7,0 Hz, 1H, CH₂C=CH), 4,20 (dd, J= 6,5, 6,0 Hz, 1H, CHOSi), 3,47 (s, 2H, CH₂OTr), 2,34-2,20 (m, 3H, CH₂CHO-Si a CH(CH₃)), 2,04 (m, 2H, CH₂(C)CH₂OTr), 1,82 (s, 3H, CH=C-CH₃), 1,66 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 3H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CHCH₃), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,00 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₃₉H₅₁IO₃Si (M+Cs⁺), 855,1707 nalezeno 855,1672.

tris-(Silylethery) 37 a 38, které jsou ilustrovány ve schématu 8

Roztok 1,20 g (2,99 mmol, 1,4 ekvivalentu) ketonu 36 (viz. Nicolaou, K.C., a kol., J. Am. Chem. Soc. 119, 7974-91 (1997) v 4,3 ml tetrahydrofuranu se během 5 minut při -78 °C přikape k čerstvě připravenému roztoku LDA [424 µl (3,03 mmol, 1,45 ekvivalentu) diisopropylaminu se při 0 °C přidá k 2,00 ml (1,52M roztok v hexanu, 3,04 mmol, 1,45 ekvivalentu) n-BuLi a po 5 minutách se přidá 4,3 ml tetrahydrofuranu]. Po 1,5 hodině míchání při -78 °C se roztok nechá ohřát během 30 minut na teplotu -40 °C. Reakční směs se potom ochladí na -78 °C a během 15 minut se přikape roztok 1,51 g (2,09 mmol, 1,0 ekvivalentu) aldehydu 35 v 12,5 ml tetrahydrofuranu. Získaná směs se míchá 1 hodinu při -78 °C a potom se rozloží přikapáním nasyceného vodného roztoku kyseliny octové (3,1 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu, 3,10 mmol, 1,5 ekvivalentu). Směs se potom ohřeje na 25 °C a extrahuje se mezi 25 ml etheru a 25 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodná vrstva se třikrát extrahuje 25 ml etheru a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 4 až 20 % etheru v hexanu se získá 502 mg (42 %) nezreagovaného ketonu, 705 mg (27 %) nežádoucího aldolového produk-

tu 38 a směs 1,136 g (podle ^1H NMR je poměr 37:35 přibližně 9:1) požadovaného aldolového produktu 37 a nezreagovaného aldehydu 35 (tj. výtěžek 39 % sloučeniny 37). Tato směs se rovnou použije v dalším kroku. 37: (hlavní) (získá se ve formě bezbarvého oleje jako směs obsahující sloučeninu 35, pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 10 až 17 % ethylacetátu v hexanu). $R_f = 0,22$ (silikagel, 10 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -20,0$ (c 0,3, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3486, 2954, 2928, 2856, 1682, 1472, 1448, 1253, 1090, 994, 836, 775, 706, 668, 632 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuteriochloroform) δ 7,45-7,43 (m, 5H, Ph), 7,30-7,19 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,51 (dd, $J = 7,0, 6,9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4,18 (dd, $J = 6,3, 6,2$ Hz, 1H, CHOSi), 3,88 (dd, $J = 7,5, 2,6$ Hz, 1H, CHOSi), 3,65 (m, 1H, CH_2OSi), 3,59 (m, 1H, CH_2OSi), 3,46 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,43 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,27 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, CHOH), 2,32-2,18 (m, 2H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHOSi}$) 2,00 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{C})\text{CH}_2\text{OTr}$), 1,80 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,66 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,27 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,19 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,71 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0,01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{60}\text{H}_{97}\text{IO}_6\text{Si}_3$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 1257,4692 nalezeno 1257, 4639. 38: (minoritní) bezbarvý olej; $R_f = 0,38$ (silikagel, 20 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -11,9$ (c 2,9, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3501, 2954, 2930, 2856, 1682, 1469, 1254, 1088, 836, 776, 705, 670 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,46-7,44 (m, 5H, Ph), 7,31-7,21 (m, 10H, Ph), 6,21 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,52 (dd, $J = 7,0, 6,9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4,20 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H, CHOSi), 3,88 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H, CHOSi), 3,67 (m, 1H, CH_2OSi), 3,60 (m, 1H,

CH₂OSi), 3,46 (s, 2H, CH₂OTr), 3,30-3,21 (m, 2H, CHOH, CH₃CH(C=O)), 2,30-2,25 (m, 2H, C=CHCH₂CHOSi), 2,05-1,93 (m, 2H, CH₂C(CH₂OTr)=CH), 1,81 (s, 3H, CH=C(CH₃)), 1,63 (m, 1H, CH(CH₃), 1,45 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,05 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,01 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,92 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,88 (nezřetelný d, 3H, CH(CH₃)), 0,88 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0,11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,07 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,06 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,01 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₆₀H₉₇IO₆Si₃ (M+Cs⁺), 1257,4692 nalezeno 1257,4749.

tetra-(Silylether) 39, který je ilustrovaný ve schématu 8

1,136 g (0,933 mmol, 1,0 ekvivalentu, směs s aldehydem 35 přibližně 9:1) Alkoholu 37 se rozpustí v 5,0 ml dichlormethanu, ochladí se na -20 °C a reaguje se s 470 µl (4,04 mmol, 4,3 ekvivalentu) 2,6-lutidinu a 695 µl (3,03 mmol, 3,2 ekvivalentu) terc.butylldimethylsilyltrifluormethansulfonátu. Směs se potom míchá 2,5 hodiny za pomalého ohřívání na teplotu místnosti. Reakce se potom rozloží 25 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se třikrát extrahuje 25 ml etheru. Spojené organické extrakty se promyjí 250 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 4 až 9 % etheru v hexanu se získá 1,04 g (90 %) tetra-(silyletheru) 39 ve formě bezbarvého oleje. R_f= 0,91 (silikagel, 20 % etheru v hexanu); [α]_D²² -16,8 (c 0,7, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3058, 2951, 2856, 1693, 1471, 1253, 1079, 1004, 836, 706 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 7,46-7,43 (m, 5H, Ph), 7,29-7,19 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,49 (dd, J= 7,0, 7,0 Hz, 1H, C=CHCH₂), 4,18 (dd, J= 6,3, 6,1 Hz, 1H, CHOSi), 3,85 (dd, J= 7,6, 2,5 Hz, 1H, CHOSi), 3,70 (dd, J= 6,7, 2,0 Hz, 1H, CHOSi),

3,67 (ddd, $J = 9,6, 4,8, 4,8$ Hz, 1H, CH_2OSi), 3,59 (ddd, $J = 9,7, 7,9, 7,9$ Hz, 1H, CH_2OSi), 3,45 (d, $J=11,2$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,42 (d, $J=11,2$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,08 (qd, $J= 6,8, 6,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,27 (ddd, $J=14,4, 7,2, 7,2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHOSi}$), 2,23 (ddd, $J= 14,5, 6,2, 6,2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHOSi}$), 1,97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OTr})=\text{CH}$), 1,79 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,57 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 1,17 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,01 (d, $J= 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,95 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,87 (s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,86 (s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,09 - -0,03 (m, 24H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{66}\text{H}_{111}\text{IO}_6\text{Si}_4$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 1371,5557 nalezeno 1371,5523.

Alkohol 40, který je ilustrován ve schématu 8

K roztoku 180 g (0,145 mmol) tetra-silylu ether 39 v 1,5 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá 1,5 ml $\text{HF}\cdot\text{pyr.}$ ve směsi pyridin/tetrahydrofuran (připraveného ze zásobního roztoku obsahujícího 420 μl $\text{HF}\cdot\text{pyridinu}$, 1,14 ml pyridinu a 2,00 ml tetrahydrofuranu) a míchání pokračuje další 1 hodinu při 0 °C. Reakce se rozloží opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a produkt se třikrát extrahuje 25 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se potom suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí 30 % etheru v hexanu) se získá 137 mg (84 %) slukoholu 40 ve formě světle žlutého oleje. $R_f = 0,36$ (silikagel, 40 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -26,0$ (c 0,3, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3422, 2928, 2855, 1690, 1490, 1471, 1448, 1360, 1252, 1086, 1004, 986, 836, 774, 706 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 7,44-7,42 (m, 5 H, Ph), 7,29-7,20 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,49 (dd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4,17 (dd, $J= 6,2, 6,0$ Hz, 1H, CHOSi), 4,03 (dd, $J= 6,6, 3,7$ Hz, 1H, CHOSi), 3,73 (dd, $J= 7,2, 1,7$ Hz, 1H, CHOSi), 3,65 m, 2 H,

CH₂OH), 3,45 (d, J=11,7 Hz, 1H, CH₂OTr), 3,42 (d, J=11,7 Hz, 1H, CH₂OTr), 3,06 (kvd, J= 6,9, 6,9 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,28 (ddd, J= 14,7, 7,3, 7,3 Hz, 1H, C=CHCH₂CHOSi), 2,22 (ddd, J= 14,7, 6,3, 6,3 Hz, 1H, C=CHCH₂CHOSi), 1,98 (m, 2H, CH₂C-(CH₂OTr)=CH), 1,79 (s, 3 H, CH=C(CH₃)), 1,56 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,03 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,97 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,87 (3 singlety, 27 H, SiC(CH₃)₃), 0,81 (d, J= 6,7 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,10 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 9H, Si(CH₃)₂), 0,03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,00 (s, 3 H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₆₀H₉₇IO₆Si₃ (M+Cs⁺), 1257,4692 nalezeno 1257,4780.

Aldehyd 41, který je ilustrován ve schématu 8

K roztoku 150 μ l (1,72 mmol, 2,0 ekvivalentu) oxalylchloridu v 10 ml dichlormethanu se při teplotě -78 °C přikape 247 μ l (3,48 mmol, 4,0 ekvivalentu) dimethylsulfoxidu. Po 10 minutách míchání při teplotě -78 °C se přikape roztok 960 mg (0,853 mmol, 1,0 ekvivalentu) alkoholu 40 v 10 ml dichlormethanu. Získaný roztok se míchá 1 hodinu při teplotě -78 °C a potom se přidá 714 μ l (5,12 mmol, 6,0 ekvivalentu) triethylaminu a reakční směs se nechá 30 minut ohřívat na 25 °C. Přidá se 30 ml vody a produkt se extrahuje třikrát 40 ml etheru. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 17 až 50 % etheru v hexanu se získá 943 mg (98 %) aldehydu 41 ve formě bezbarvého oleje. R_f = 0,74 (silikagel, 40 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22}$ -10,8 (c 0,1, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 2928, 2855, 1728, 1690, 1471, 1448, 1260, 1252, 1085, 987, 836, 774, 706 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 9,74 (dd, J= 2,4, 1,5 Hz, 1H, CHO), 7,44-7,42 (m, 5H, Ph), 7,297,20 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,49 (dd, J= 7,0, 6,8 Hz, 1H,

$\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4,44 (dd, $J = 6,3, 5,0$ Hz, 1H, CHOSi), 4,18 (dd, $J = 6,9, 6,4$ Hz, 1H, CHOSi), 3,70 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H, CHOSi), 3,45 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,42 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, CH_2OTr), 3,05 (kvd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,49 (ddd, $J = 17,0, 4,5, 1,4$ Hz, CH_2CHO), 2,38 (ddd, $J = 17,0, 5,4, 2,8$ Hz, 1H, CH_2CHO), 2,27 (ddd, $J = 14,0, 7,1, 7,1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHOSi}$), 2,23 (ddd, $J = 14,5, 6,5, 6,5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHOSi}$), 1,98 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OTr})=\text{CH}$), 1,79 (s, 3 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,27 (m, 4H), 1,19 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,12 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,98 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,87 (s, 27H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{60}\text{H}_{95}\text{IO}_6\text{Si}_3$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 1255,4536 nalezeno 1255,4561.

Karboxylová kyselina 42, která je ilustrovaná ve schématu 8

K roztoku 943 mg (0,839 mmol, 1,0 ekvivalentu) aldehydu 41 v 38,5 ml *t*-BuOH a 8,4 ml vody se přidá 31,5 ml (2M roztok v tetrahydrofuranu, 63,0 mmol, 75 ekvivalentů) 2-methyl-2-butenu a 250 mg (2,08 mmol, 2,5 ekvivalentu) NaH_2PO_4 a potom 380 mg (4,20 mmol, 0,5 ekvivalentu) NaClO_2 a získaná směs se míchá 40 minut při 25 °C. Těkavé látky se odpaří ve vakuu a zbytek se extrahuje mezi 40 ml ethylacetátu a 40 ml solanky a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se potom třikrát extrahuje 40 ml ethylacetátu a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 60 % etheru v hexanu se získá 956 mg (100 %) karboxylové kyseliny 42 ve formě oleje. $R_f = 0,47$ (silikagel, 40 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -19,6$ (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3389, 2930, 2856, 1711, 1469, 1254, 1085, 988, 835, 775, 705

cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 7,44-7,43 (m, 5H, Ph), 7,29-7,20 (m, 10H, Ph), 6,19 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,49 (dd, J= 7,3, 7,1Hz, 1H, C=CHCH₂), 4,34 (dd, J= 6,4, 3,3Hz, 1H, CHOSi), 4,18 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 1H, CHOSi), 3,72 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H, CHOSi), 3,45 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CH₂OTr), 3,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CH₂OTr), 3,07 (kvd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,46 (dd, J= 16,3, 3,1Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2,32-2,18 (m, 3H, CH₂CO₂H a C=CHCH₂CHOSi), 1,97 (m, 2H, CH₂C(CH₂OTr)=CH), 1,80 (s, 3H, CH=C(CH₃)), 1,31-1,19 (m, 5H), 1,19 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,02 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,99 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,87 (s, 27 H, Si(CH₃)₃), 0,80 (d, J= 6,8 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,07, (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,03 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,02 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,00 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₆₀H₉₅IO₇Si₃ (M+Cs⁺), 1271,4485 nalezeno 1271,4550.

Hydroxykyselina 43, která je ilustrovaná ve schématu 4

Roztok 956 mg (0,839 mmol, 1,0 ekvivalentu) karboxylové kyseliny 42 v 17 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C reaguje s 5,0 ml (1,0M roztok v tetrahydrofuranu, 5,00 mmol, 6,0 ekvivalentu) TBAF a směs se nechá během 19 hodin ohřát na teplotu místnosti. Reakce se potom rozloží přidáním 40 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a produkt se třikrát extrahuje 40 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu se získá 817 mg (95 %) hydroxykyseliny 43 ve formě žlutého oleje. R_f= 0,27 (silikagel, 5 % methanolu v dichlormethanu); [α]_D²² -11,4 (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3364, 3057, 2938, 2856, 1712, 1694, 1469, 1254, 1086, 1053, 988, 836, 776, 734, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 7,43-7,42 (m, 5H, Ph), 7,30-7,21 (m, 10H, Ph),

6,32 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,46 (dd, J= 7,2, 7,2 Hz, 1H, C=CHCH₂), 4,35 (dd, J= 6,3, 3,2 Hz, 1H, CHOH), 4,21 (dd, J= 6,4, 6,3 Hz, 1H, CHOSi), 3,73 (dd, J= 7,3, 1,2 Hz, 1H, CHOSi), 3,52 (d, J= 12, 1Hz, 1H, CH₂OTr), 3,48 (d, J= 12,1Hz, 1H, CH₂OTr), 3,06 (m, 2H, CH₃CH(C=O) a OH), 2,45 (dd, J= 16,4, 3,0 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2,35 (m, 2H, C=CHCH₂CHOH), 2,29 (dd, J= 16,4, 6,5 Hz, 1H, CH₂C. O₂H), 2,07-1,94 (m, 2H, CH₂C(CH₂OTr)=CH), 1,85 (s, 3H, CH=C-(CH₃)), 1,71 (m, 1H), 1,39 (m, 1H, CH(CH₃)), 1,27 (m, 3H), 1,18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,02 (nezřetelný d, 3H, CH(CH₃)), 1,02 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,87 (s, 18 H, Si(CH₃)₃), 0,81 (d, J= 6,8 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,09 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,07 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0,04 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,02 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₅₄H₈₁IO₇Si₂ (M+Cs⁺), 1157,3620 nalezeno 1157,3669.

Macrolakton 44, který je ilustrován ve schématu 8

K roztoku 1,06 g (1,04 mmol, 1,0 ekvivalentu) hydroxykyseliny 43 v 15 ml (0,07 M) tetrahydrofuranu se přidá 870 µl (0,24 mmol, 6,0 ekvivalentu) triethylaminu a 390 µl (2,50 mmol, 2,4 ekvivalentu) 2,4,6-trichlorbenzoylchloridu. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při 0 °C a potom se při 75 °C pomalu během 2 hodin přidá pomocí jehlové pumpy roztok 280 mg (2,29 mmol, 2,2 ekvivalentu) 4-DMAP v 208 ml toluenu (0,005M vzhledem ke sloučenině 43). Směs se míchá při této teplotě dalších 0,5 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se filtruje přes krátký sloupec silikagelu za eluce směsí 50 % etheru v hexanu. Po čištění pomocí velmi rychlé chromatografie za eluce směsí 17 % etheru v hexanu se získá 877 mg (84 %) makrolaktonu 44 ve formě bezbarvé pěny. R_f= 0,19 (10 % etheru v hexanu); [α]²²_D -7,4 (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 2929, 2855, 1742, 1695, 1468, 1381, 1253, 1156, 1065, 985, 834, 774, 733, 706 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuteriochloroform) δ 7,44-7,42 (m, 5H, Ph), 7,29-7,20 (m, 10H, Ph), 6,39 (s, 1H,

CH=CCH₃), 5,51 (dd, $J = 9,5, 6,8$ Hz, 1H, C=CHCH₂), 5,07 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, CHOCO), 4,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, CHOSi), 3,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, CHOSi), 3,46 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, CH₂OTr), 3,42 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, CH₂OTr), 2,95 (dkv, $J = 8,7, 7,0$ Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,72 (m, 2H, C=CHCH₂CHO a CH₂COO), 2,54 (dd, $J = 16,2, 9,7$ Hz, 1H, CH₂COO), 2,29 (m, 1H, C=CHCH₂CHO), 2,12 (dd, $J = 14,3, 5,1$ Hz, 1H, CH₂C(CH₂OTr)=CH), 1,98 (m, CH₂C(CH₂OTr)=CH), 1,88 (s, 3H, CH=C(CH₃)), 1,44-1,23 (m, 5H), 1,18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,92 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,72 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0,08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0,05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0,32 (s, 3H, Si(CH₃)₂); HRMS (FAB), vypočteno pro C₅₄H₇₉IO₆Si₂ (M+Cs⁺), 1139,3514 nalezeno 1139,3459.

Triol 24, který je ilustrovaný ve schématu 8

K roztoku 608 mg (0,604 mmol, 1,0 ekvivalentu) makrolaktonu 44 v 45 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá 15 ml HF·pyr. Získaná směs se nechá ohřát během 15 hodin na 25 °C a potom se ochladí na 0 °C a opatrně se rozloží přidáním 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se potom extrahuje třikrát 50 ml ethylacetátu a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 60 % ethylacetátu v hexanu se získá 280 mg (86 %) triolu 24 ve formě bezbarvé pěny. $R_f = 0,32$ (silikagel, 60 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]^{22}_D -32,1$ (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3413, 2923, 2857, 1731, 1686, 1461, 1379, 1259, 1148, 1046, 737 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 6,43 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,38 (dd, $J = 9,7, 5,4$ Hz, 1H, C=CHCH₂), 5,29 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H, CHOCO), 4,08 (m, 1H, CHOH), 4,06 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H, CH₂OH), 4,00 (d, $J =$

13,0 Hz, 1H, CH₂OH), 3,69 (dd, J= 3,5, 3,4 Hz, 1H, CHOH), 3,12 (kvd, J= 6,9, 3,1 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,76 (šs, 1H, OH), 2,67 (ddd, J = 15,0, 9,7, 9,7 Hz, 1H, C=CHCH₂CHO), 2,45 (dd, J= 15,4, 10,6 Hz, 1H, CH₂COO), 2,38 (šs, 1H, OH), 2,33 (dd, J= 15,4, 3,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,21 (m, 2 H, CH₂C(CH₂OH)=CH), 2,06 (m, 1H, C=CHCH₂CHO), 1,87 (s, 3H, CH=C(CH₃)), 1,71 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,29-1,24 (m, 3H), 1,17 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1,08 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,99 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH(CH₃)); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₃H₃₇IO₆ (M+Cs⁺), 669,0689 nalezeno 669,0711.

Makrolakton 45, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 55 mg (0,103 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 24, 84 mg (0,207 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8j a 4 mg (0,015 mmol, 0,15 ekvivalentu) PdCl₂(MeCN)₂ v 1 ml (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 33 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 80 % ethylacetátu v hexanu) se získá 21 mg (39 %) výchozího vinyljodidu 24 a 30 mg (56 %) makrolaktonu 45. R_f= 0,48 (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); [α]_D²² -48,3 (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3372, 2924, 2860, 1731, 1682, 1454, 1384, 1252, 1148, 1040, 979, 735 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, deuteriochloroform) δ 7,21 (s, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,58 (d, J= 47,0 Hz, 2 H, CH₂F), 5,45 (dd, J= 9,8, 5,3 Hz, 1H, C=CHCH₂), 5,26 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H, CHOCO), 4,23 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H, CHOH), 4,08 (d, J= 13,1 Hz, 1H, CH₂OH), 4,01 (d, J= 13,1 Hz, 1H, CH₂OH), 3,70 (dd, J= 4,2, 2,7 Hz, 1H, CHOH), 3,16 (kvd, J= 6,8, 2,6 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,94 (šs, 1H, OH), 2,69 (ddd, J= 15,2, 9,6, 9,6 Hz, 1H, C=CHCH₂CHO), 2,46 (dd, J= 14,8, 10,9 Hz, 1H, CH₂COO), 2,36-2,24 (m, 2H, CH₂C(CH₂OH)=CH), 2,30 (dd, J= 14,8, 2,6 Hz, 1H, CH₂COO), 2,09 (s, 3H, CH=C-

(CH₃)), 2,07 (m, 1H, C=CHCH₂CHO), 1,77-1,58 (m, 5H), 1,33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,17 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1,06 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH(CH₃)); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₂H₄₀FNO₆S (M+Cs⁺), 658,1 615 nalezeno 658,1644.

Makrolakton 46, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 32 mg (0,050 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 24, 28 mg (0,101 mmol, 1,7 ekvivalentu) stannanu 8p a 1,7 mg (0,07 mmol, 0,1 ekvivalentu) PdCl₂(MeCN)₂ se míchá 20 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 80 % ethylacetátu v hexanu) se získá 6 mg (19 %) výchozího vinyljodidu 24 a 17 mg (54 %) makrolaktonu 46. R_f= 0,37 (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); [α]_D²² - 48,7 (c 0,15, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3402, 2931, 2874, 1731, 1686, 1533, 1458, 1420, 1383, 1242, 1150, 1048, 1007, 979 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 6,50 (s, 1H, ArH), 6,36 (s, 1H, CH=CCH₃), 5,45 (dd, J= 10,0, 5,0 Hz, 1H, C=CHCH₂), 5,23 (dd, J= 9,5, 1,5 Hz, 1H, CHOCO), 4,24 (šd, J= 11,0 Hz, 1H, CHOH), 4,11-3,68 (m, 1H, CH₂OH), 4,07 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (d, J= 13,0 Hz, 1H, CH₂OH), 3,71 (dd, J= 4,0, 2,5 Hz, 1H, CHOH), 3,30 (šs, 1H, OH), 3,16 (kvd, J= 7,0, 2,5 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 3,00 (šs, 1H, OH), 2,68 (ddd, J= 15,0, 10,0, 9,5 Hz, 1H, C=CHCH₂CHO), 2,46 (dd, J= 15,0, 11,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,30-2,20 (m, 2 H, CH₂C(CH₂OH)=CH), 2,29 (dd, J= 15,0, 3,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,11-2,04 (m, 1H, C=CHCH₂CHO), 2,11 (s, 3H, CH=C(CH₃)), 1,83-1,61 (m, 4H), 1,41-1,25 (m, 1H), 1,33 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1,18 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1,07 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,01 (d, J= 7,0 Hz, 3 H, CH(CH₃)); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₇H₄₁NO₇S (M+Cs⁺), 656,1658 nalezeno 656,1675.

Makrolakton 47, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 41 mg (0,076 mmol), 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 24, 61 mg (0,151 mmol, 2,0 ekvivalentu) stannanu 8r a 4 mg (0,015 mmol, 0,2 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 760 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 21 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro syntézu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 80 % ethylacetátu v hexanu) se získá 6 mg (15 %) výchozího vinyljodidu 24 a 20,5 mg (51 %) makrolaktonu 47. $R_f = 0,41$ (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -86,0$ (c 0,25, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3387, 2968, 2936, 2874, 1733, 1685, 1458, 1381, 1253, 1149, 1050, 1003, 912 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 6,97 (s, 1H, ArH), 6,63 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,43 (dd, $J = 9,0, 5,5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,25 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,32 (ddd, $J = 11,0, 5,5, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 4,12-4,07 (m, 2 H, CH_2OH a OH), 4,02 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,69 (dd, $J = 2,0, 2,0$ Hz, 1H, CHOH), 3,16 (kvd, $J = 7,0, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,08 (šs, 1H, OH), 2,98 (kv, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,61 (ddd, $J = 15,0, 9,0, 9,0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,46 (dd, $J = 14,5, 11,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,38 (dd, $J = 15,0, 4,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,31-2,25 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,23 (dd, $J = 14,5, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,17-2,07 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,04 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,97 (šs, 1H, OH), 1,78-1,61 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 1,37 (kv, $J = 7,0$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,05 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 544,2709 nalezeno 544,2724.

Makrolakton 48, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 26 mg (0,048 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 24, 29 mg (0,072 mmol, 1,5 ekvivalentu) stannanu 8h a 1,5 mg (0,006 mmol, 0,1 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 480 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 15 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro syntézu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, ethylacetát) se získá 10,5 mg (40 %) výchozího vinyljodidu 24 a 10,5 mg (41 %) makrolaktonu 48. $R_f = 0,27$ (silikagel, ethylacetát); $[\alpha]_D^{22}$ 43,0 (c 0,14, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3388, 2924, 2851, 1732, 1682, 1462, 1384, 1251, 1185, 1150, 1067 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,13 (s, 1H, ArH), 6,63 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,45 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,27 (šd, $J = 7,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,29 (dd, $J = 11,0, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 4,09 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 4,00 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,68 (dd, $J = 4,0, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 3,15 (kvd, $J = 6,5, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,99 (šs, 1H, OH), 2,65 (ddd, $J = 15,0, 9,0, 9,0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,46 (dd, $J = 14,5, 11,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,39-2,33 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,26 (dd, $J = 14,5, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,26-2,20 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,14-2,10 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,07 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,99-1,61 (m, 4H), 1,42-1,24 (m, 2H), 1,33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,04 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 656,1658 nalezeno 656,1677.

Makrolakton 49, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 37 mg (0,069 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 24, 47 mg (0,117 mmol, 1,7 ekvivalentu) stannanu 8q a 10 mg (0,009 mmol, 0,13 ekvivalentu) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ v 780 μl (0,1 M) odplyněného toluenu se 2 hodiny zahřívá na 100 °C podle postupu popsaného

pro syntézu makrolaktonu 18h. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 80 % ethylacetátu v hexanu) se získá 5,5 mg (15 %) makrolaktonu 49. $R_f = 0,35$ (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -48,1$ (c 0,27, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3403, 2930, 2873, 1732, 1686, 1462, 1381, 1291, 1266, 1250, 1149, 1004, 980, 937 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,04 (s, 1H, ArH), 6,85 (dd, $J = 17,5, 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,61 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 6,05 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,56 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,45 (dd, $J = 10,0, 5,5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,26 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,29 (ddd, $J = 11,0, 6,0, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 4,09 (dd, $J = 13,0, 6,5$ Hz, 1H, CH_2OH), 4,02 (dd, $J = 13,0, 6,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,71 (ddd, $J = 4,5, 2,5, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 3,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, OH), 3,17 (kvd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, OH), 2,68 (ddd, $J = 15,0, 10,0, 9,0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,45 (dd, $J = 14,5, 11,0$ Hz, 1H, 3H, CH_2COO), 2,37-2,31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,30-2,24 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,28 (dd, $J = 15,0, 3,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,14-2,07 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,09 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,39-1,25 (m, 2 H), 1,35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,02 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 652,1709 nalezeno 652,1693.

Fluorid 50, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 3,6 mg (0,007 mmol, 1,0 ekvivalentu) triolu 45 v 0,1 ml (0,07 M) dichlormethanu se při -78°C reaguje s 11 μl 0,7M roztoku DAST v dichlormethanu (0,008 mmol, 1,1 ekvivalentu) a směs se míchá 10 minut při -78°C . Reakce se rozloží přidáním 500 μl nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se nechá ohřát na 25°C . Produkt se potom extrahuje mezi 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 5

ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje 5 ml dichlormethanu a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 40 % ethylacetátu v hexanu) se získá 2,1 mg (58 %) fluoridu 50. $R_f = 0,39$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]^{22}_D -34,4$ (c 0,09, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3413, 2919, 2849, 1725, 1684, 1465, 1381, 1290, 1250, 1150, 1041, 979, 872 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuteriochloroform) δ 7,22 (s, 1H, ArH), 6,62 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,60 (d, $J = 47,0$ Hz, 2H, ArCH_2F), 5,56-5,52 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,27 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,79 (dd, $J = 82,2, 10,8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,71 (dd, $J = 81,8, 10,8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,24 (dd, $J = 10,9, 2,6$ Hz, 1H, CHOH), 3,70 (dd, $J = 4,3, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 3,15 (kvd, $J = 6,8, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,00-2,85 (m, 1H, OH), 2,71 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,46 (dd, $J = 14,9, 11,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,38-2,29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,30 (dd, $J = 14,9, 2,8$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,15-2,09 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,11 (d, $J = 1,0$ Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,06 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 528,2595 nalezeno 528,2610.

Fluorid 51, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 8,2 mg (0,016 mmol, 1,0 ekvivalentu) triolu 46 v 200 μl (0,08 M) dichlormethanu se při -78°C reaguje s 0,025 ml, 0,019 mmol, 1,2 ekvivalentu) DAST a získaná směs se míchá 10 minut při -78°C podle postupu popsaného pro přípravu fluoridu 50. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 30 % ethylacetátu v hexanu) se získá 3,5 mg (43 %) fluoridu 51. $R_f = 0,57$ (silikagel, 60 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]^{22}_D -41,7$ (c 0,11, chloroform); IČ (tenký

film) $\nu_{\max}$ 3418, 2925, 2852, 1734, 1686, 1535, 1461, 1415, 1383, 1334, 1241, 1150, 1045, 976 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, deuteriochloroform) δ 6,51 (s, 1H, ArH), 6,37 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,55-5,51 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,22 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,81 (dd, $J = 74,0, 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,71 (dd, $J = 73,0, 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,26 (dd, $J = 11,0, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 4,09 (s, 3H, CH_3O), 3,71 (dd, $J = 4,5, 2,0$ Hz, 1H, CHOH), 3,17 (kvd, $J = 7,0, 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,01-2,95 (m, 1H, OH), 2,76-2,68 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,47 (dd, $J = 14,5, 11,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,37-2,27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,29 (dd, $J = 14,5, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,17-2,11 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,14 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,40-1,22 (m, 2H), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FNO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 526,2639 nalezeno 526,2625.

Fluorid 52, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 12,5 mg (0,024 mmol, 1,0 ekvivalentu) triolu 47 v 500 μl (0,05 M) dichlormethanu se při -78°C reaguje s 250 μl (0,1M roztok v dichlormethanu, 0,025 mmol, 1,05 ekvivalentu) DAST a získaná směs se míchá 10 minut při -78°C podle postupu popsaného pro přípravu fluoridu 50. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 60 % ethylacetátu v hexanu) se získá 5,1 mg (41 %) fluoridu 52. $R_f = 0,19$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -68,6$ (c 0,22, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3504, 2969, 2935, 2877, 1736, 1687, 1461, 1369, 1290, 1250, 1148, 1068, 1044, 1008, 976 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 6,98 (s, 1H, ArH), 6,60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,56-5,52 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,23 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,80 (dd, $J = 73,0, 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,71 (dd, $J = 72,5, 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,33 (ddd, $J = 11,0, 5,5, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 3,71 (ddd, $J = 5,0,$

2,5, 2,0 Hz, 1H, CHOH), 3,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, CHOH), 3,17 (kvd, $J = 7,0$, 2,0 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,07 (m, 1H, OH), 4,51 (kv, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,70 (ddd, $J = 15,0$, 10,0, 2,0 Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,45 (dd, $J = 14,5$, 11,0 Hz, 1H, CH_2COO), 2,39-2,28 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,26 (dd, $J = 14,5$, 2,5 Hz, 1H, CH_2COO), 2,17-2,10 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,39-1,24 (m, 2H), 1,35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{FNO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 656,1822 nalezeno 656,1843.

Fluorid 53, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 6,0 mg (0,0151 mmol, 1,0 ekvivalentu triolu 49 v 1,5 ml (0,01 M) dichlormethanu se při -78°C reaguje s 0,20 ml (0,08M roztok v dichlormethanu, 0,016 mmol, 1,1 ekvivalentu) DAST a získaná směs se míchá 10 minut při -78°C podle postupu popsaného pro přípravu fluoridu 50. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 3,0 mg (50 %) fluoridu 53. $R_f = 0,50$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -12,4$ (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3408, 2926, 2851, 1732, 1682, 1462, 1384, 1292, 1250, 1150, 1068, 974 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 7,04 (s, 1H, ArH), 6,86 (dd, $J = 17,4$, 10,8 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,59 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 6,05 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,55 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) 5,57-5,51 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 5,25 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,79 (dd, $J = 83,8$, 10,7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,71 (dd, $J = 83,6$, 10,7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_2\text{F}$), 4,28 (dd, $J = 10,6$, 1,6 Hz, 1H, CHOH), 3,70 (m, 1H, CHOH), 3,33-3,25 (m, 1H, CHOH), 3,16 (kvd, $J = 7,0$, 2,1 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,98 (m, 1H, OH), 2,75-2,66 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,46 (dd, $J = 14,6$, 11,0 Hz, 1H, CH_2COO), 2,37-2,27

(m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})=\text{CH}$), 2,28 (dd, $J=14,6, 2,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}-\text{O}$), 2,15-2,08 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,11 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,80-1,64 (m, 3H), 1,43-1,27 (m, 2H), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,03 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FNO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 522,2689 nalezeno 522,2704.

Epoxid 54, který je ilustrovaný ve schématu 9

K roztoku 25,4 mg (0,049 mmol, 1,0 ekvivalentu) allylalkoholu 45 a 4A molekulových sít v 0,50 ml dichlormethanu se při -40°C přikape 41 μl (0,59M roztok v dichlormethanu, 0,024 mmol, 0,5 ekvivalentu) (+)-diethyl-D-tartrátu, potom 55 μl (0,35M roztok v dichlormethanu, 0,019 mmol, 0,4 ekvivalentu) titaniumisopropoxidu. Po 1 hodině při této teplotě se přidá 22 μl 5M roztoku t-butylhydroperoxidu v dekanu (0,110 mmol, 2,2 ekvivalentu) a reakční směs se míchá 2 hodiny při -30°C . Reakční směs se potom filtruje přes křemelinu do 10 ml nasyceného vodného roztoku síranu sodného za eluce 10 ml ethylacetátu. Získaná dvoufázová směs se potom míchá 1 hodinu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 10 ml ethylacetátu a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 80 % ethylacetátu v hexanu) se získá 13,5 mg (52 %) epoxidu 54. $R_f=0,23$ (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -55,4$ (c 0,06, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3425, 2929, 2862, 1732, 1688, 1456, 1367, 1292, 1258, 1195, 1149, 1040, 980 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 7,22 (s, 1H, ArH), 6,62 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,59 (d, $J=47,0$ Hz, 2H, ArCH_2F), 5,46 (dd, $J=6,7, 3,4$ Hz, 1H, CHOCO), 4,14-4,09 (m, 1H, CHOH), 3,89 (d, $J=6,4$ Hz, 1H, OH), 3,76 (šs, 1 H, CHOH), 3,72 (d, $J=12,1$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,56 (dd, $J=12,1, 7,5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,33 (kvd,

$J = 6,8, 5,3 \text{ Hz}$, 1H , $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), $3,16$ (dd, $J = 6,3, 6,1 \text{ Hz}$, 1H , $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), $2,55$ (dd, $J = 14,1, 10,2 \text{ Hz}$, 1H , CH_2COO), $2,50$ (šs, 1H , OH), $2,41$ (dd, $J = 14,1, 3,1 \text{ Hz}$, 1H , CH_2COO), $2,11$ (s, 3H , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), $2,10\text{--}1,97$ (m, 2H , $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), $1,91\text{--}1,81$ (m, 2H , $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})$), $1,74\text{--}1,60$ (m, 3H), $1,50\text{--}1,30$ (m, 2H), $1,34$ (s, 3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), $1,18$ (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H , $\text{CH}(\text{CH}_3)$), $1,06$ (s, 3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), $0,99$ (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FNO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $542,2588$ nalezeno $542,2575$.

Epoxid 55, který je ilustrovaný ve schématu 9

K roztoku 22 mg ($0,042 \text{ mmol}$, $1,0$ ekvivalentu) allylického alkohol 46 a 4A molekulových sít se při -40°C přikape $4 \mu\text{l}$ ($0,021 \text{ mmol}$, $0,5$ ekvivalentu) (+)-diethyl-D-tartrátu, potom $5 \mu\text{l}$ ($0,016 \text{ mmol}$, $0,4$ ekvivalentu) titanuimisopropoxidu a po 1 hodině při této teplotě $18 \mu\text{l}$ 5M roztoku t-butylhydroperoxidu v dekanu ($0,092 \text{ mmol}$, $2,2$ ekvivalentu) podle postupu popsaneho pro přípravu epoxidu 54. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelové desky, 80% ethylacetátu v hexanu) se získá 16 mg (70%) epoxidu 55. $R_f = 0,25$ (silikagel, 80% ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -44,8$ (c $1,4$, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} $3435, 2959, 2935, 2877, 1732, 1689, 1534, 1459, 1421, 1371, 1338, 1241, 1174, 1039, 980 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz , deuterochloroform) δ $6,51$ (s, 1H , ArH), $6,35$ (s, 1H , $\text{CH}=\text{CCH}_3$), $5,40$ (dd, $J = 7,0, 3,0 \text{ Hz}$, 1H , CHOCO), $4,11$ (ddd, $J = 10,0, 6,5, 3,0 \text{ Hz}$, 1H , CHOH), $4,07$ (s, 3H , CH_3O), $3,88$ (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 1H , OH), $3,77\text{--}3,74$ (m, 1H , CHOH), $3,73$ (dd, $J = 12,5, 4,0 \text{ Hz}$, 1H , CH_2OH), $3,57$ (dd, $J = 12,5, 8,0 \text{ Hz}$, 1H , CH_2OH), $3,32$ (qd, $J = 7,0, 5,0 \text{ Hz}$, 1H , $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), $3,16$ (dd, $J = 7,0, 5,5 \text{ Hz}$, 1H , $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), $2,54$ (dd, $J = 14,5, 10,0 \text{ Hz}$, 1H , CH_2COO), $2,50$ (šs, 1H , OH), $2,40$ (dd, $J = 14,5, 3,5 \text{ Hz}$, 1H , CH_2COO), $2,13$ (s, 3H , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), $2,12\text{--}2,05$ (m, 1H , $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ -

CH_2CHO), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})$), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 3H), 1,35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_8\text{S}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$), 672,1607 nalezeno 672,1584.

Fluorid 58, který je ilustrován ve schématu 9

Roztok 5,0 mg (0,009 mmol, 1,0 ekvivalentu) triolu 54 v 1 ml (0,01 M) dichlormethanu se při -78°C reaguje s 0,25 ml 0,1M roztoku DAST v dichlormethanu (0,025 mmol, 1,05 ekvivalentu) podle postupu popsaného pro přípravu fluoridu 50. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 60 % ethylacetátu v hexanu) se získá 2,0 mg (41 %) fluoridu 58. $R_f = 0,22$ (silikagel, 50 % ethylacetátu v hexanu); IČ (tenký film) ν_{max} 3402, 2954, 2923, 2853, 1732, 1688, 1462, 1378, 1262, 1185, 1149, 1082, 1031, 980 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuteriochloroform) δ 7,23 (s, 1H, ArH), 6,63 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,60 (d, $J = 47$ Hz, 2H, ArCH_2F), 5,47 (dd, $J = 7,0$, 3,0 Hz, 1H, CHOCO), 4,39 (dd, $J = 97,0$, 10,5 Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$), 4,30 (dd, $J = 97,0$, 10,5 Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$), 4,13 (ddd, $J = 9,5$, 6,5, 3,0 Hz, 1H, CHOH), 3,75 (dd, $J = 5,0$, 5,0 Hz, 1H, CHOH), 3,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, OH), 3,31 (kvd, $J = 7,0$, 6,0 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,02 (dd, $J = 6,0$, 6,0 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}$), 2,56 (dd, $J = 14,0$, 10,0 Hz, 1H, CH_2COO), 2,46 (šs, 1H, OH), 2,42 (dd, $J = 14,0$, 4,0 Hz, 1H, CH_2COO), 2,13 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 2H), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); MS (elektronspray), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 544, nalezeno 544.

Fluorid 59, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 15 mg (0,028 mmol, 1,0 ekvivalentu) triolu 55 v 280 μ l (0,1 M) dichlormethanu se při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reaguje s 5 μ l (0,038 mmol, 1,4 ekvivalentu) DAST podle postupu popsaného pro přípravu fluoridu 50. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, 50 % ethylacetátu v hexanu) se získá 4,0 mg (26 %) fluoridu 59. $R_f = 0,42$ (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -29,4$ (c 0,33, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3492, 2960, 2928, 2874, 2865, 1738, 1732, 1693, 1682, 1537, 1462, 1455, 1422, 1384, 1241, 1144, 980 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,52 (s, 1H, ArH), 6,35 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,41 (dd, $J = 7,0, 3,5$ Hz, 1H, CHOCO), 4,40 (dd, $J = 111,5, 10,5$ Hz, 1H, CH_2F), 4,30 (dd, $J = 111,5, 10,5$ Hz, 1H, CH_2F), 4,14 (ddd, $J = 10,0, 7,0, 3,5$ Hz, 1H, CHOH), 4,08 (s, 3H, CH_3O), 3,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, OH), 3,78 (dd, $J = 3,5, 3,5$ Hz, 1H, CHOH), 3,31 (kvd, $J = 7,0, 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,01 (dd, $J = 7,0, 5,5$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{C}-\text{HO}$), 2,55 (dd, $J = 14,5, 10,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,53 (šs, 1H, OH), 2,40 (dd, $J = 14,5, 3,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,14 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,12-2,15-1,90 (m, 3H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,55-1,24 (m, 5H), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,17 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,09 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FNO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 674,1564 nalezeno 674,1594.

Epoxid 57, který je uveden ve schématu 10

K roztoku 81 mg (0,151 mmol, 1,0 ekvivalentu) allylického alkoholu 24 a 4A molekulových sít v 1,25 ml dichlormethanu se při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape 13 μ l (0,076 mmol, 0,5 ekvivalentu) (+)-diethyl-D-tartrátu, potom 18 μ l (0,060 mmol, 0,4 ekvivalentu) titaniumisopropoxidu a po 1 hodině při této teplotě 66 μ l 5M

roztoku t-butylhydroperoxidu v dekanu (0,330 mmol, 2,2 ekvivalentu) a reakce se provádí podle postupu pro přípravu epoxidu 54. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu) se získá 74 mg (89 %) epoxidu 57. $R_f = 0,34$ (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -32,5$ (c 0,3, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3455, 2959, 2931, 2877, 1733, 1689, 1465, 1377, 1289, 1257, 1147, 1040, 979, 912 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 6,46 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,48 (dd, $J = 4,9, 4,7$ Hz, 1H, CHOCO), 4,00 (šm, 1H, CHOH), 3,75 (dd, $J = 5,6, 3,4$ Hz, 1H, CHOH), 3,71 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,64 (šs, 1H, OH), 3,56 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,32 (kvd, $J = 6,7, 6,7$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,09 (dd, $J = 6,3, 6,2$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,52 (dd, $J = 14,3, 9,8$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,43 (dd, $J = 14,3, 3,4$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,28 (šs, 1H, OH), 1,95 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 1,86 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,79 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})$), 1,67 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,24 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,06 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{IO}_7$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 575,1483 nalezeno 575,1462.

Epoxid 56, který je ilustrovaný ve schématu 9

Roztok 20 mg (0,036 mmol, 1,0 ekvivalentu vinyljodidu 57, 29 mg (0,072 mmol, 1,5 ekvivalentu) stannanu 8r a 2,0 mg (0,004 mmol, 0,1 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 360 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 20 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu laktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, ethylacetát) se získá 6 mg (30 %) výchozího vinyljodidu 57 a 10 mg (51 %) makrolaktonu 56. $R_f = 0,23$ (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -60,0$ (c 0,14, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3414, 2969, 2933, 2872, 1736, 1687, 1458, 1373, 1293,

1258, 1150, 980, 914 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,99 (s, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,43 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,20 (ddd, $J = 9,5, 6,5, 3,0$ Hz, 1H, CHOH), 4,04 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, OH), 3,77 (dd, $J = 4,0, 4,0$ Hz, 1H, CHOH), 3,74 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,57 (dd, $J = 12,5, 8,0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,32 (kvd, $J = 7,0, 4,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,16 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 3,01 (kv, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,56 (šs, 1H, OH), 2,54 (dd, $J = 14,0, 10,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,38 (dd, $J = 14,0, 3,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,14 (ddd, $J = 15,0, 4,5, 3,0$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 2,11 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,02-1,96 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CHO}$), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,55-1,25 (m, 5H), 1,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1,37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 560,2658 nalezeno 560,2640.

bis-Silylether 61, který je ilustrován ve schématu 10

K roztoku 83 mg (0,150 mmol, 1,0 ekvivalentu triolu 57 v 1,5 ml (0,1 M) dimethylformamidu se přidá 315 μl (2,26 mmol, 15 ekvivalentů) triethylaminu, potom 152 μl (1,20 mmol, 8 ekvivalentů) TMSCl a směs se míchá 12 hodin při 25 $^\circ\text{C}$. Směs se odpaří za sníženého tlaku a získaný olej se extrahuje mezi 10 ml etheru a 10 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 10 ml etheru a spojené extrakty se suší nad síranem hořečnatým, odpaří se za sníženého tlaku a potom se filtrují přes krátký sloupec silikagelu. Získaný filtrát se odpaří, rozpustí se v 5 ml dichlormethanu a přidá se 1 g silikagelu. Získaná suspenze se míchá 12 hodin při 25 $^\circ\text{C}$, filtruje se a nakonec se filtruje přes krátký sloupec silikagelu a získá se 103 mg (98 %) bis-silyletheru 61 ve formě pěny. $R_f = 0,48$ (silikagel, 60 % diethyletheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -19,1$ (c 0,23,

chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3408, 2956, 1746, 1698, 1454, 1383, 1250, 1156, 1113, 1060, 1021, 985, 898, 841, 752 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,44 (s, 1H, ArH), 5,37 (dd, $J = 9,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,01 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Hz, 1H, CHOH), 3,86 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, CHOSi), 3,79 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,49 (ddd, $J = 12,5, 10,5, 8,5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3,39 (m, 1H, OH), 3,09 (dd, $J = 10,5, 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}$), 2,97 (kvd, $J = 6,5, 4,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,74 (dd, $J = 16,5, 10,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,67 (dd, $J = 16,0, 2,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,18-2,15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}$), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,24 (m, 2H), 1,18 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,11 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,14 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0,06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{IO}_7\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 829,1429 nalezeno 829,1459.

Aldehyd 62, který je ilustrován ve schématu 10

K suspenzi 20 mg (0,029 mmol, 1,0 ekvivalentu) alkoholu 61 a 4A molekulových sít v 0,25 ml dichlormethanu se přidá 10 mg (0,085 mmol, 3,0 ekvivalentu) NMO a potom 1 mg (0,003 mmol, 0,1 ekvivalentu) TPAP. Získaná suspenze se míchá 40 minut při 25 °C a potom se filtruje přes krátký sloupec silikagelu a získá se 18 mg (90 %) aldehydu 62. $R_f = 0,66$ (silikagel, 60 % diethyletheru v hexanu); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 2956, 2913, 2851, 1732, 1698, 1454, 1383, 1250, 1156, 1113, 1021, 987, 895, 841, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, deuterochloroform) δ 8,84 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$), 6,51 (s, 1H, ArH), 5,46 (dd, $J = 7,9, 3,4$ Hz, 1H, CHOCO), 3,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, CHOSi), 3,32 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H, CHOSi), 3,04 (kvd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,65 (dd, $J = 15,6, 8,3$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,59 (dd, $J = 15,6, 4,1$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,21 (ddd, $J = 15,2, 3,8, 3,8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}$), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1,87-1,80 (m, 1H),

1,62-1,56 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,27-1,21 (nezřetelný m, 2H), 1,15 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,08 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,08 (d, J= 6,2 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,96 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,13 (s, 9H, (CH₃)₃Si), 0,05 (s, 9 H, (CH₃)₃Si); HRMS (FAB), vypočteno pro C₂₉H₅₁IO₇Si₂ (M+Cs⁺), 827,1272 nalezeno 827,1304.

Olefin 63, který je ilustrovaný ve schématu 10

104 mg Methyltrifenylfosfoniumbromidu (směs s amidem sodným (Aldrich), 0,250 mmol, 9,7 ekvivalentu) v 2,0 ml tetrahydrofuranu se při 5 °C po částech přidá k roztoku 18,0 mg (0,026 mmol, 1,0 ekvivalentu) aldehydu 62 v 0,5 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá, dokud se podle tenkovrstvé chromatografie nedokončí. Přidá se 1 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a produkt se třikrát extrahuje 2 ml etheru, suší se nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 15 % etheru v hexanu) se získá 11,7 mg (65 %) olefinu 63. R_f= 0,50 (silikagel, 20 % diethyletheru v hexanu); [α]_D²² -17,9 (c 0,2, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 2954, 2923, 1747, 1698, 1456, 1382, 1250, 1156, 1113, 1021, 986, 889, 841, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,44 (s, 1H, ArH), 6,00 (dd, J= 17,0, 10,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5,36 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H, CHOCO), 5,29 (dd, J = 17,5, 1,5 Hz, 1H, CH₂=CH), 5,14 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H, CH₂=CH), 4,12 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H, CHOSi), 3,85 (d, J= 9,5 Hz, 1H, CHOSi), 3,04 (kvd, J= 9,0, 7,0 Hz, 1H, CH₃CH(C=O)), 2,85 (dd, J= 9,5, 4,0 Hz, 1H, CH(O)C-CH=CH₂), 2,73 (dd, J= 16,0, 10,0 Hz, 1H, CH₂COO), 2,65 (dd, J= 16,0, 2,5 Hz, 1H, CH₂COO), 2,12 (ddd, J= 15,0, 4,0, 2,0 Hz, 1H, CH₂CH(O), 1,93-1,78 (3H, m), 1,84 (s, 3H, CH=CCH₃), 1,65-1,20 (m, 5H), 1,19 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,11 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,08 (d, J= 6,5 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,95 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH(CH₃)), 0,14

(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0,07 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{IO}_6\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 825,1480 nalezeno 825,1450.

Makrolakton 65, který je ilustrovaný ve schématu 10

Roztok 15 mg (0,022 mmol, 1,0 ekvivalentu) olefinu 63 v 1,0 ml ethanolu se reaguje se 17 μl (0,500 mmol, 25,0 ekvivalentu) hydrazinu a 25 μl (30% roztok ve vodě (hmotn.), 0,370 mmol, 16,0 ekvivalentu) peroxidu vodíku a získaná směs se míchá 3 hodiny při 0 °C. Směs se potom extrahuje mezi 4 ml etheru a 2 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 4 ml etheru a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku a získá se 15,0 mg pěny, která se rozpustí v 1,5 ml tetrahydrofuranu a reaguje se s 600 ml HF·pyr. ve směsi pyridin/tetrahydrofuran a směs se míchá 2 hodiny při 0 °C. Reakční směs se potom rozloží 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se třikrát 3 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (silikagel, 80 % etheru v hexanu) se získá 9,4 mg (75 %) makrolaktonu 65. $R_f = 0,06$ (silikagel, 60 % etheru v hexanu); $[\alpha]_D^{22} -19,3$ (c 0,33, chloroform); IČ (tenký film) ν_{max} 3416, 2954, 2926, 2872, 1734, 1689, 1456, 1384, 1287, 1256, 1149, 1084, 978, 892 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,46 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,48 (dd, $J = 5,0, 5,0$ Hz, 1H, CHOCO), 4,03 (šm, 1H, CHOH), 3,76 (šm, 2H, CHOH a OH), 3,34 (kvd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,73 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 2,54 (dd, $J = 14,5, 10,0$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,44 (dd, $J = 14,5, 8,5$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,29 (šs, 1H, OH), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,89 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1,70-1,40 (m, 5H), 1,31-1,24 (m, 4H), 1,35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz,

3H, CH_3CH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{IO}_6$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 683,0846 nalezeno 683,0870.

Makrolakton 66, který je ilustrovaný ve schématu 10

Roztok 9,4 mg (0,017 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 65, 10 mg (0,036 mmol, 2,1 ekvivalentu) stannanu 8j a 1,0 mg (0,004 mmol, 0,2 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 250 μl (0,07 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 15 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, ethylacetát) se získá 4,6 mg (52 %) makrolaktonu 66. R_f = 0,40 (silikagel, 80 % ethylacetátu v hexanu); $[\alpha]_D^{22}$ -30,0 (c 0,17, chloroform); IČ (tekutý film) ν_{max} 3432, 2967, 2933, 2872, 1736, 1689, 1458, 1384, 1256, 1151, 1067, 1038, 979, 905, 733 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 7,23 (s, 1H, ArH), 6,62 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,59 (d, J = 47,1 Hz, 2H, CH_2F), 5,46 (dd, J = 6,3, 3,7 Hz, 1H, CHOCO), 4,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CHOH), 3,98 (šs, 1H, OH), 3,77 (šs, 1H, CHOH), 3,35 (kvd, J = 6,6, 4,8 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,82 (dd, J = 6,1, 6,1 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 2,56 (dd, J = 14,0, 9,9 Hz, 1H, CH_2COO), 2,48 (šs, 1H, OH), 2,41 (dd, J = 14,0, 3,0 Hz, 1H, CH_2COO), 2,13 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,04 (ddd, J = 15,1, 5,9, 4,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$), 2,00-1,94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$), 1,78-1,24 (m, 7H), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{FNO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 672,1771 nalezeno 672,1793.

Makrolakton 67, který je ilustrovaný ve schématu 10

Roztok 11 mg (0,020 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 65, 14 mg (0,034 mmol, 1,7 ekvivalentu) stannanu 8p a 1,0 mg (0,004 mmol, 0,2 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 250 μl (0,08 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 20 hodin při 25 °C podle pos-

tupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, ethylacetát) se získá 8,5 mg (79 %) makrolaktonu 67. $R_f = 0,68$ (silikagel, ether); $[\alpha]^{22}_D -44,7$ (c 0,08 chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3442, 2964, 2934, 1732, 1683, 1536, 1461, 1422, 1384, 1241, 1150, 1070, 979, 906, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,52 (s, 1H, ArH), 6,36 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,41 (dd, $J = 7,0, 3,3$ Hz, 1H, CHOCO), 4,15 (ddd, $J = 10,3, 7,0, 3,7$ Hz, 1H, CHOH), 4,08 (s, 3 H, OCH_3), 3,99 (šd, $J = 6,3$ Hz, 1H, OH), 3,77 (šm, 1H, CHOH), 3,34 (kvd, $J = 6,6, 4,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 2,81 (dd, $J = 6,6, 5,9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 2,55 (dd, $J = 14,2, 10,1$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,52 (šs, 1H, OH), 2,39 (dd, $J = 14,0, 2,9$ Hz, 1H, CH_2COO), 2,14 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2,05 (ddd, $J = 15,1, 5,5, 4,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$), 1,98-1,92 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,58-1,39 (m, 5H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3CH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 670,1815 nalezeno 670,1837.

Makrolakton 68, který je ilustrovaný ve schématu 10

Roztok 5,8 mg (0,011 mmol, 1,0 ekvivalentu) vinyljodidu 65, 10 mg (0,025 mmol, 2,3 ekvivalentu) stannanu 8r a 1,0 mg (0,004 mmol, 0,3 ekvivalentu) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ v 100 μl (0,1 M) odplyněného dimethylformamidu se míchá 23 hodin při 25 °C podle postupu popsaného pro přípravu makrolaktonu 18d. Po čištění pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (250mm silikagelová deska, ethylacetát) se získá 3,7 mg (65 %) makrolaktonu 68. $R_f = 0,45$ (silikagel, diethylether); $[\alpha]^{22}_D -33,3$ (c 0,09, chloroform); IČ (tenký film) $\nu_{\max}$ 3406, 2954, 2924, 2872, 1736, 1692, 1454, 1384, 1254, 1150, 1071, 979 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, deuterochloroform) δ 6,99 (s, 1H, ArH), 6,60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 5,42

(dd, $J = 7,9, 3,1\text{ Hz}$, 1H, CHOCO), 4,33 (šs, 1H, CHOH), 4,24 (šd, $J = 9,6\text{ Hz}$, 1H, OH), 3,76 (šm, 1H, CHOH), 3,32 (kv, $J = 6,8, 4,3\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}=\text{O})$), 3,01 (kv, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H, ArCH_2CH_3), 2,82 (dd, $J = 7,4, 4,8\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2,60 (šs, 1H, OH), 2,54 (dd, $J = 13,6, 10,3\text{ Hz}$, 1H, CH_2COO), 2,35 (dd, $J = 14,0, 2,9\text{ Hz}$, 1H, CH_2COO), 2,10-2,05 (nezřetelný m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$), 2,09 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,96-1,90 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_2$), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,66-1,25 (m, 7H), 1,38 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,16 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,00 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0,92 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2), 0,91 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2); HRMS (FAB), vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$), 668,2022 nalezeno 668,2042.

Testy polymerace tubulinu a cytotoxicity

Polymerace tubulinu se určí pomocí filtračního kolorimetrického způsobu, který vyvinul Bollag a je popsán v Cancer Res. 1995, 55, 2325-2333. Čištěný tubulin (1 mg/ml) se inkubuje 30 minut při 37 °C v přítomnosti každé sloučeniny o koncentraci 20 mM v pufru MEM [(100 mM 2(N-morfolino)ethansulfonová kyselina, pH 6,75, 1 mM ethylenglykolbis(β -aminoethylether) N,N,N',N'-tetraoctové kyseliny a 1 mM MgCl_2]; směs se potom filtruje za odstranění nepolymerovaného tubulinu pomocí 96jamkové hydrofilní filtrační destičky o velikosti pórů 0,22 μm Millipore Multiscreen Durapore; odebraný polymerovaný tubulin se barví roztokem amidové černi a kvantifikuje se měřením absorbance obarveného roztoku na zařízení Molecular Devices Microplate Reader. Růst všech buněčných linií se hodnotí pomocí kvantifikace proteinu v 96jamkové destičce tak, jak bylo popsáno výše. Do každé jamky destičky se naočkuje 500 buněk a inkubuje se při různých koncentracích epothilonů při 37 °C ve vlhké atmosféře v přítomnosti 5 % oxidu uhličitého 4 dny. Po fixaci buněk 50% trichlor octovou kyselinou se měří optická

hustota odpovídající množství proteinů v 25mM roztoku hydroxidu sodného (50 % methanolu:50 % vody) při vlnové délce 564 nm. Hodnota IC_{50} je definovaná jako dávka léčiva potřebná pro inhibici růstu buněk z 50 %.

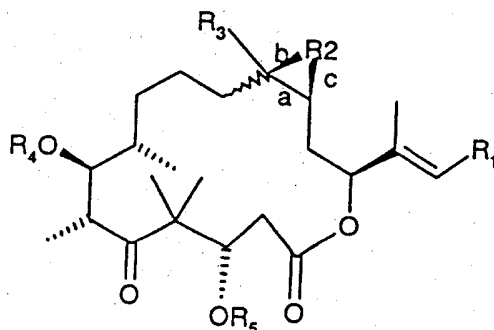
Schéma 11 je uvedeno za použití podmínek popsanych v Nicolaou a kol. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 7974-7991 a za podmínek uvedených v popisu schématu 11 výše.

Vinyljodid 7002, který je ilustrován ve schématu 11

Dijodid 7001 (1 ekvivalent; z 57) a kyanoborohydrid sodný (10 ekvivalentů) se rozpustí v bezvodém HMPA (0,2 M) a získaná směs se 48 hodin zahřívá na 45-50 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá voda a vodná fáze se extrahuje čtyřikrát ethylacetátem. Spojené organické fáze se suší nad síranem sodným a filtrují se přes krátký sloupec silikagelu, aby se odstranily stopy HMPA (eluze směsí 50 % ethylacetátu v hexanu). Po odpaření rozpouštědel se zbytek čistí pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie (eluze směsí 50 % ethylacetátu v hexanu) a získá se čistý vinyljodid 7002 ve výtěžku 84 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

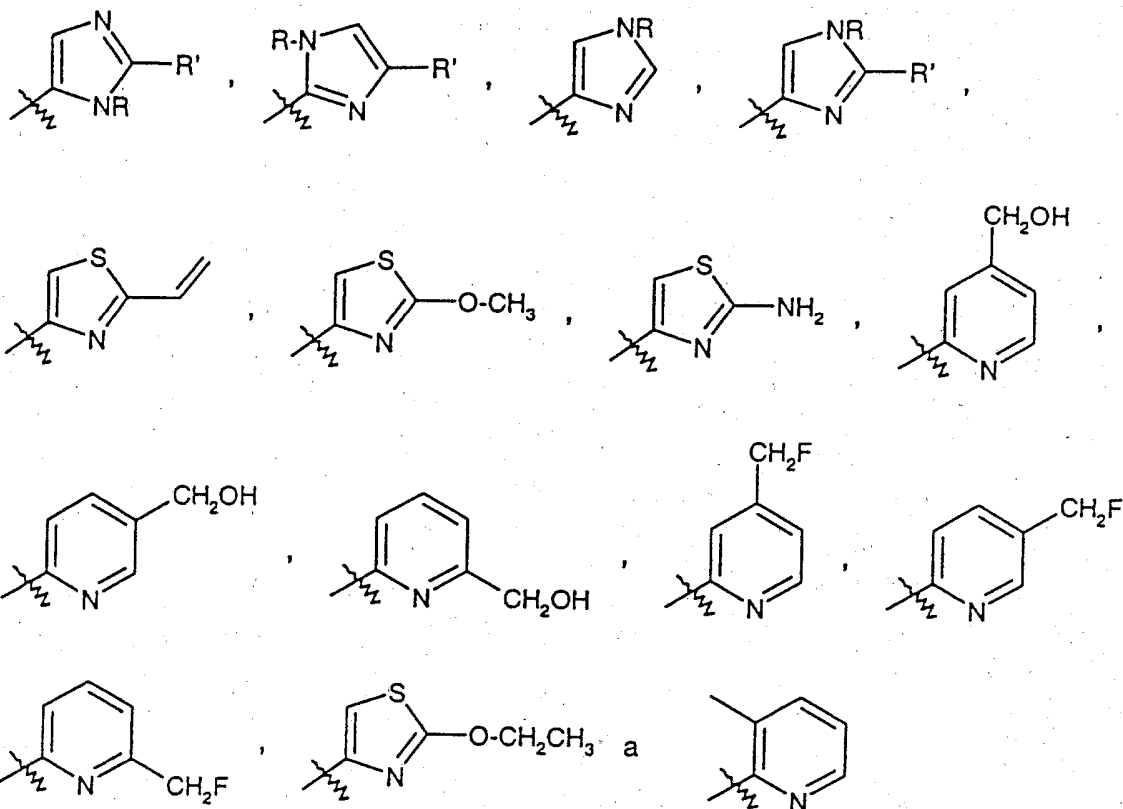
vlnitá vazba znamená, že vazba „a“ je přítomna buď v cis nebo trans formě;

(i) R_2 není přítomna nebo je atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ je může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomna, potom „b“ a „c“ nejsou přítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-ptopylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc.butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-CH=CH_2$; $-C\equiv CH$; skupina $-CH_2F$; skupina $-CH_2Cl$; skupina $-CH_2-OH$; skupina $-CH_2-O$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-CH_2-O-CH_3$; a skupina $-CH_2-S$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-CH_2-S-CH_3$;

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

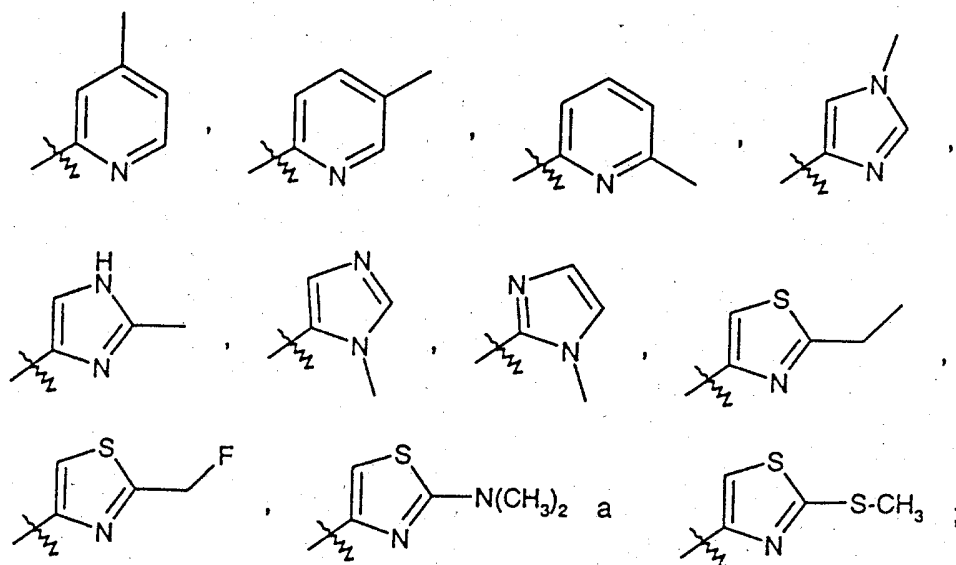
R_1 je skupina vybraná z následujících struktur:



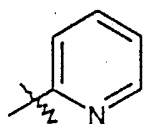
kde R a R' jsou nižší alkylová skupina nebo R' je hydroxymethylová skupina nebo fluormethylová skupina a R je atom vodíku nebo methylová skupina;

(ii) a, pokud je R_1 nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-CH=CH_2$; skupina $-C=CH$; skupina $-CH_2F$; skupina $-CH_2Cl$; skupina $-CH_2OH$; skupina $-CH_2-O$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-CH_2-O-CH_3$; nebo skupina $-CH_2-S$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, a ostatní symboly kromě R_1 mají význam uvedený výše, R_1 může být také skupina vybraná z následujících struktur:



nebo, pokud R_3 má jeden z významů uvedených v definici R_3 výše pod (ii) jiný, než methylová skupina, R_1 může být také skupina vzorce

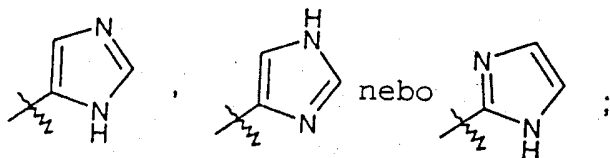


(iii) a pokud R_3 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{O}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{S}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$,

a

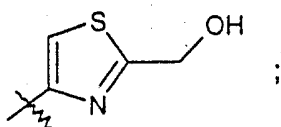
R_2 je atom kyslíku, „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba,

potom R_1 může být také skupina vzorce:



(iv) a pokud R_3 je nižší alkylová skupina jiná, než methylová skupina, zejména ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; nebo je s výhodou skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{O-CH}_3$; nebo skupina $-\text{CH}_2\text{S-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $\text{CH}_2\text{S-CH}_3$; a ostatní symboly kromě R_1 mají význam definovaný výše pod (i),

R_1 může být také skupina vzorce



nebo sůl sloučeniny vzorce I, pokud je přítomna skupina tvořící sůl.

2. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde

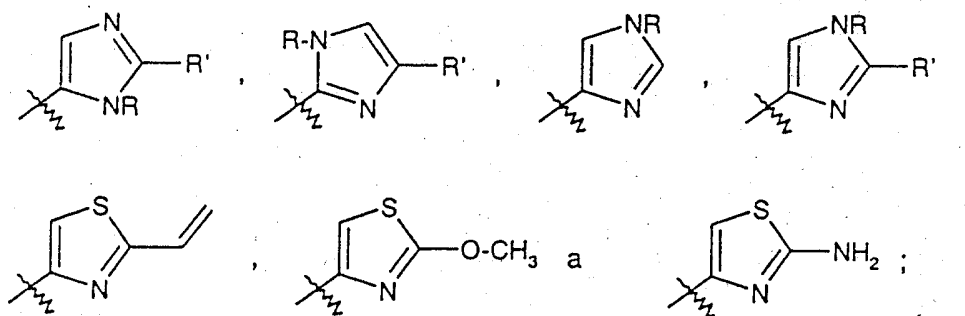
R_2 je nepřítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba s podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomna, potom „b“ a „c“ jsou nepřítomny

a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{O-CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{S-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{S-CH}_3$;

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vybraná z následujících struktur:



kde R and R' jsou nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina;

nebo její sůl, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

3. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde

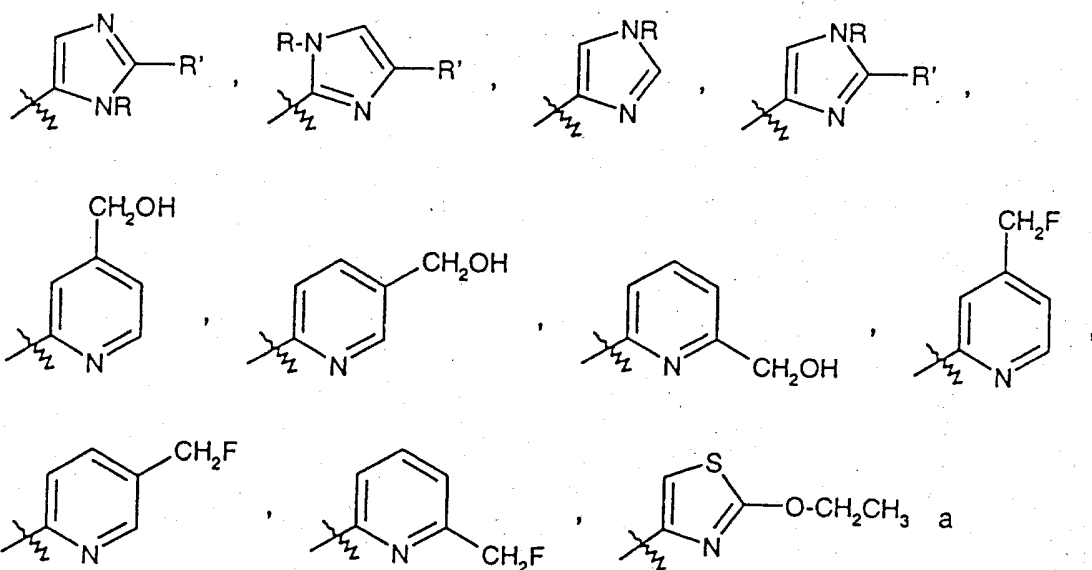
R_2 není přítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomná nebo je

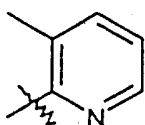
to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomna, potom „b“ a „c“ nejsou přítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-O-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{-S-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$;

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je vybrána z následujících struktur:





kde R' je hydroxymethylová skupina nebo fluormethylová skupina
a R je atom vodíku nebo methylová skupina,

nebo její sůl, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

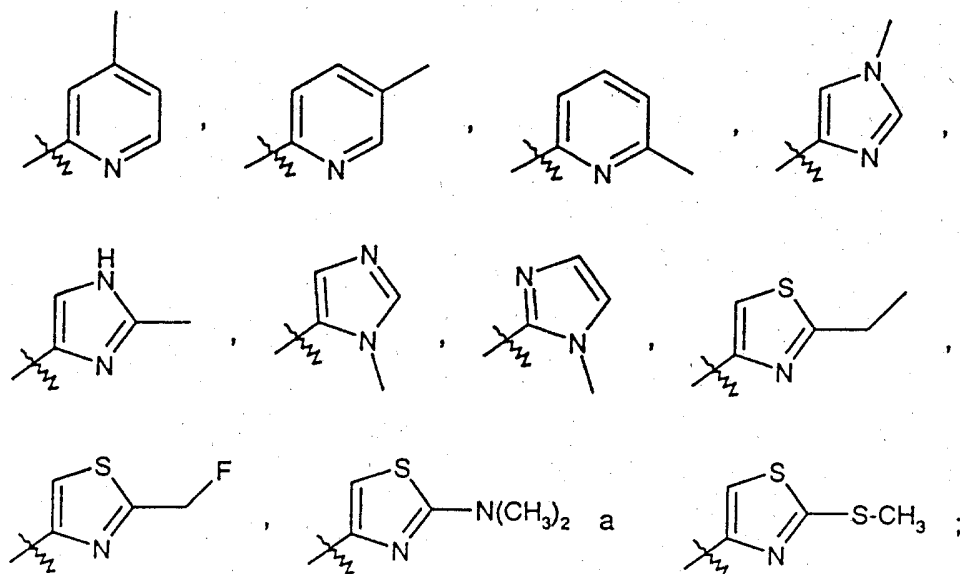
4. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde

R_2 není přítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomna, potom „b“ a „c“ nejsou přítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}=\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vybraná z následujících struktur:



nebo její sůl, pokud je přítomna jedna nebo více skupin schopných tvořit soli.

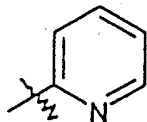
5. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde

R_2 není přítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomna, potom „b“ a „c“ nejsou přítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

R_3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina jiná, než methylová skupina, zejména ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}\equiv\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{S}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vzorce



nebo její sůl, pokud je přítomna jedna nebo více skupin schopných tvořit soli.

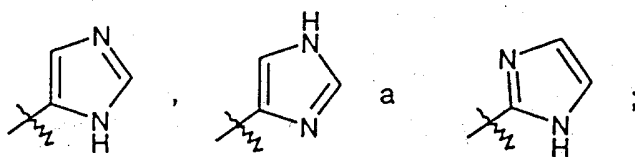
6. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde

R_2 je atom kyslíku, „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba,

R_3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}\equiv\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{-O-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{-S-alkyl}$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je vybraná z následujících struktur:



nebo její sůl, pokud je přítomna jedna nebo více skupin schopných tvořit soli.

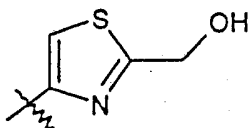
7. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde

R_2 není přítomna nebo je to atom kyslíku; „a“ může být buď jednoduchá nebo dvojná vazba; „b“ může být buď nepřítomná nebo je to jednoduchá vazba; a „c“ může být buď nepřítomna nebo je to jednoduchá vazba, pod podmínkou, že pokud R_2 je atom kyslíku, potom „b“ a „c“ jsou obě jednoduchá vazba a „a“ je jednoduchá vazba; pokud R_2 není přítomná, potom „b“ a „c“ nejsou přítomny a „a“ je dvojná vazba; a pokud „a“ je dvojná vazba, potom R_2 , „b“ a „c“ nejsou přítomny;

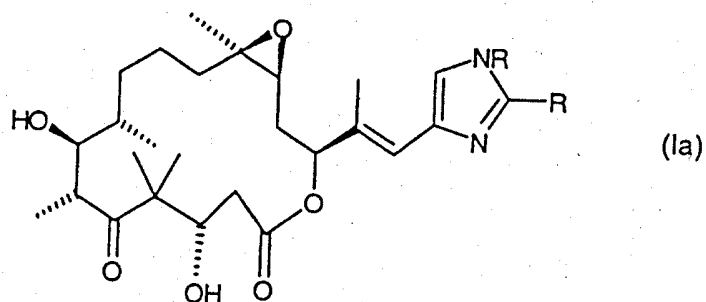
R_3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina jiná, než methylová skupina, s výhodou ethylová skupina, n-propylová skupina, iso-propylová skupina, n-butylová skupina, iso-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina nebo n-hexylová skupina; skupina $-\text{CH}=\text{CH}_2$; skupina $-\text{C}\equiv\text{CH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{F}$; skupina $-\text{CH}_2\text{Cl}$; skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$; skupina $-\text{CH}_2\text{O}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; a skupina $-\text{CH}_2\text{S}$ -alkyl obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, zejména skupina $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina nebo chránicí skupina, s výhodou atom vodíku; a

R_1 je skupina vzorce

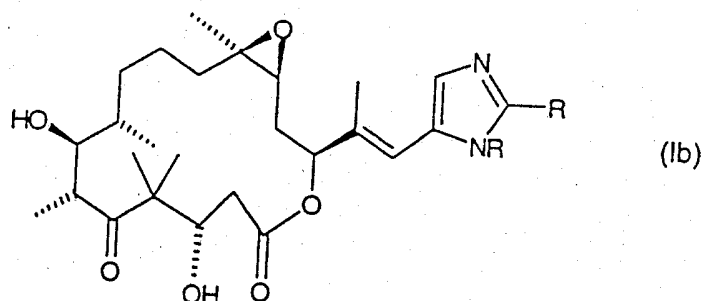


8. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ia



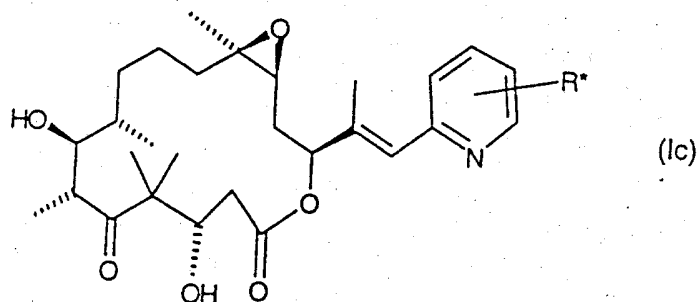
kde jsou nezávisle na sobě skupiny R atom vodíku nebo methylová skupina, nebo její sůl.

9. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ib



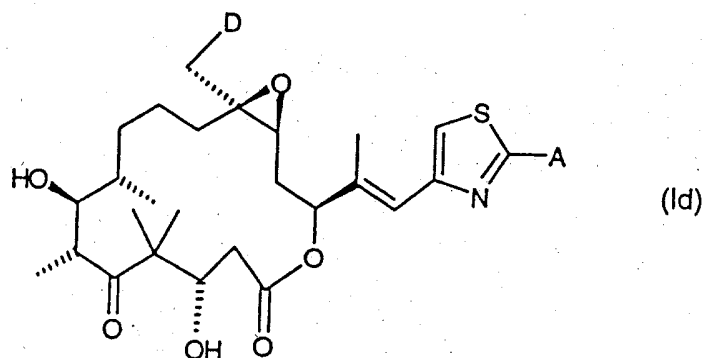
kde jsou nezávisle na sobě skupiny R atom vodíku nebo methylová skupina, nebo její sůl.

10. Sloučenina vzorce Ic



kde R* je methylová skupina nebo její sůl.

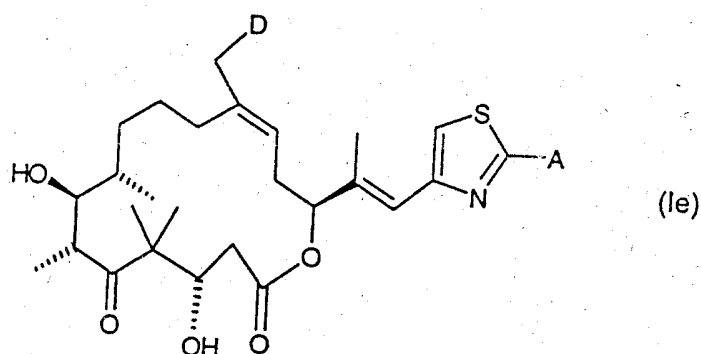
11. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Id



kde A je ethylová skupina, fluormethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina nebo ethenylová skupina ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) a

D je atom vodíku, atom fluoru, hydroxylová skupina nebo methylová skupina.

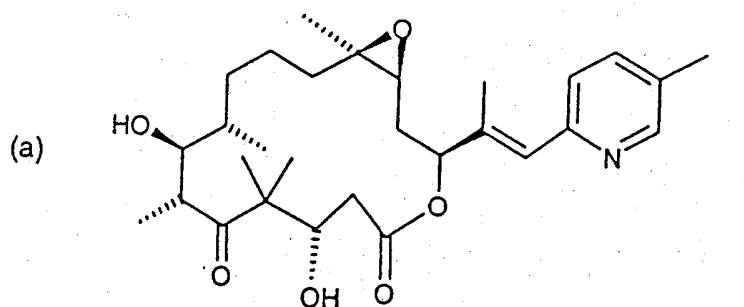
12. Sloučenina vzorce Ie

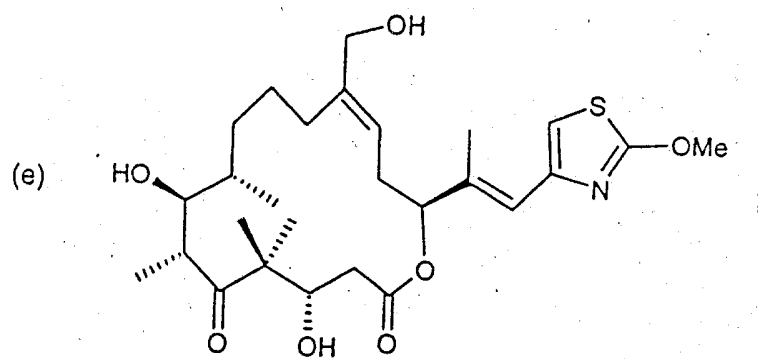
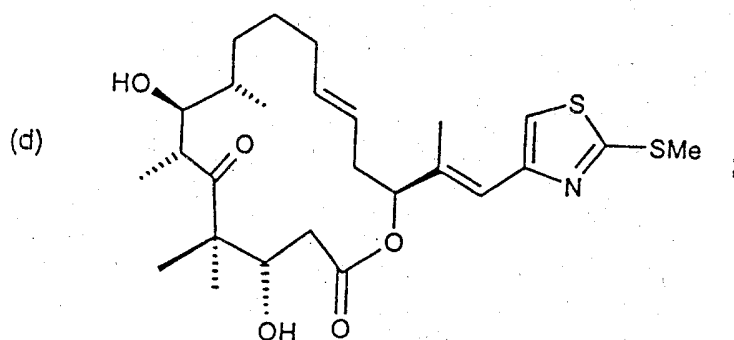
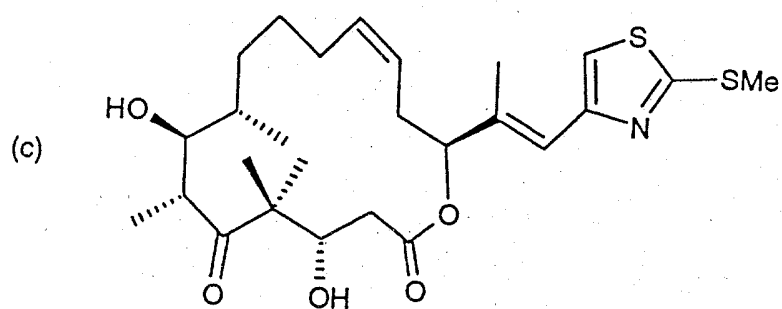
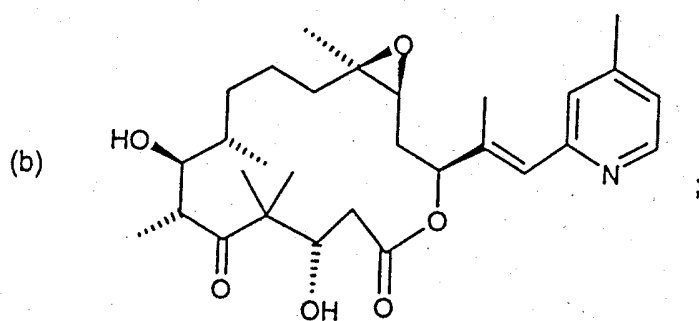


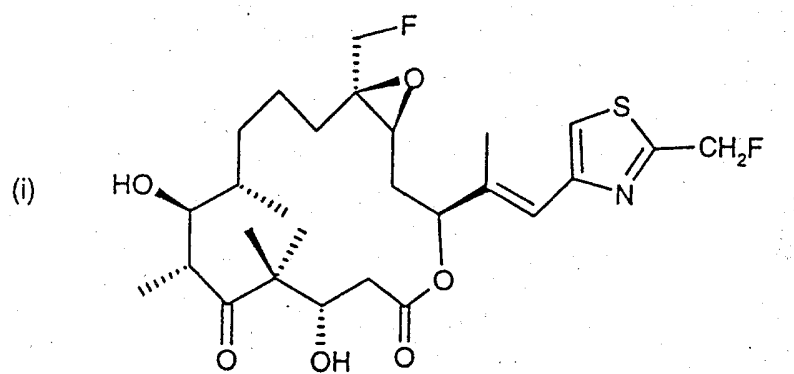
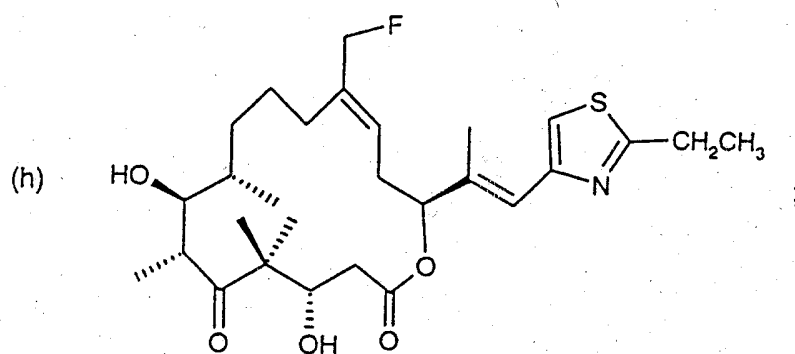
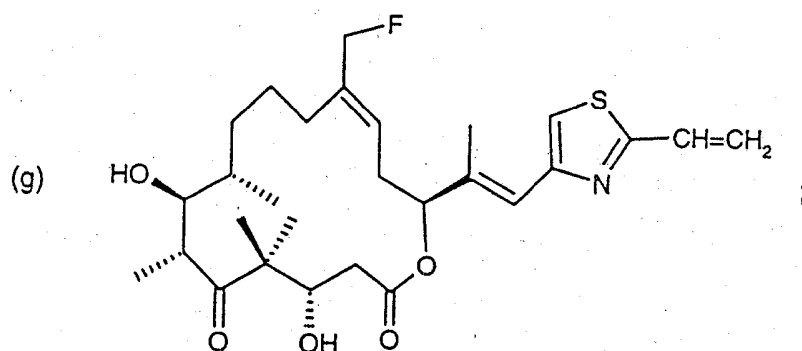
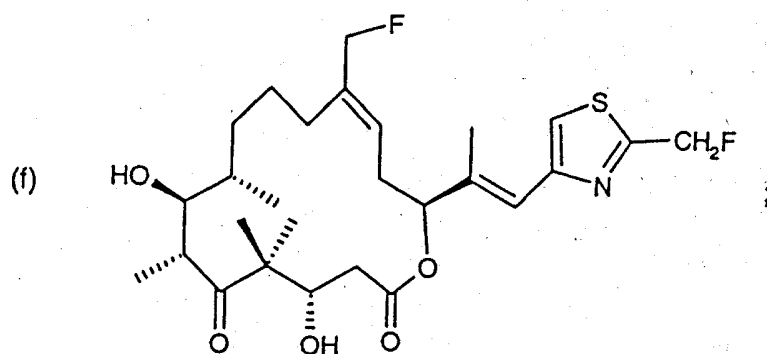
kde A je ethylová skupina, fluormethylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina nebo ethenylová skupina ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) a

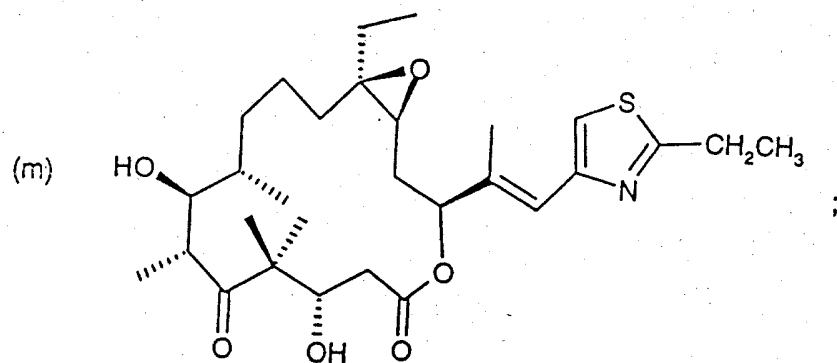
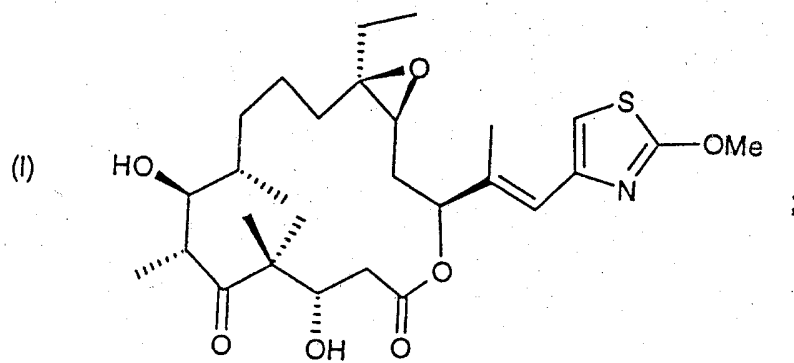
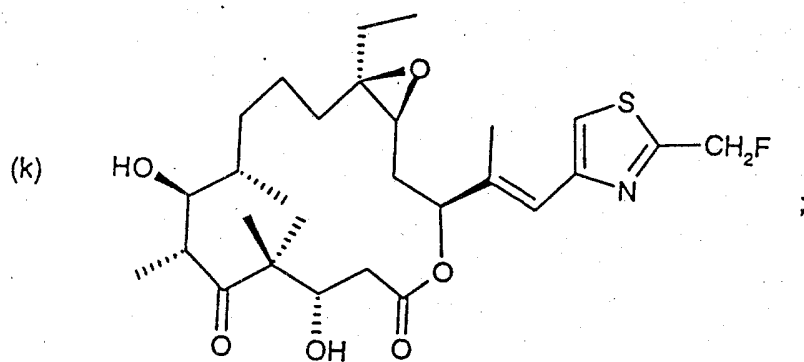
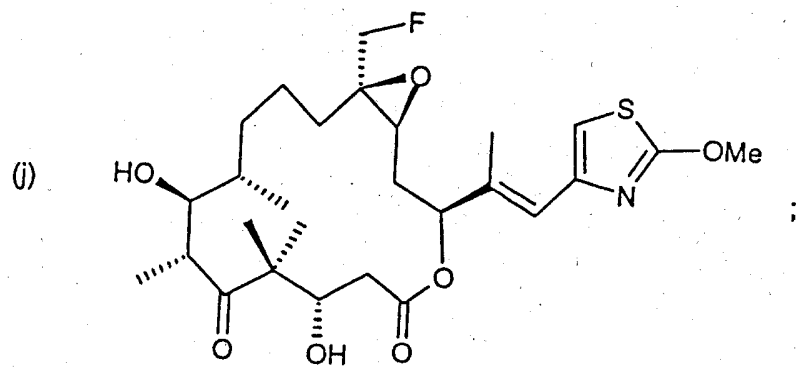
D je atom vodíku, atom fluoru, hydroxylová skupina nebo methylová skupina.

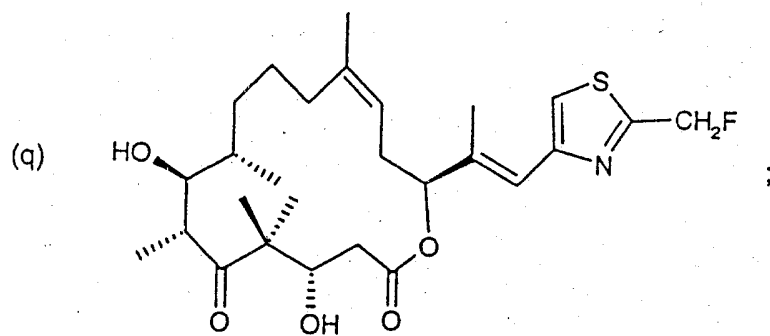
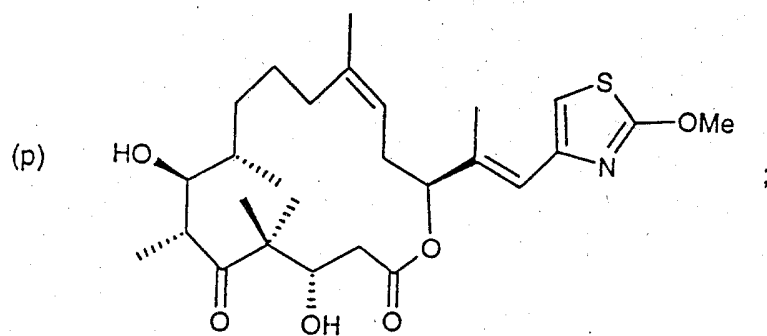
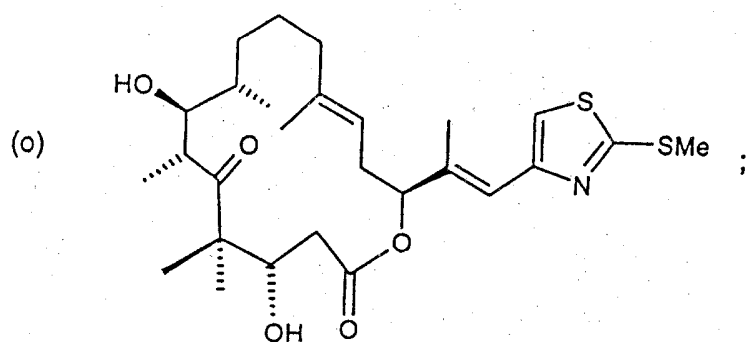
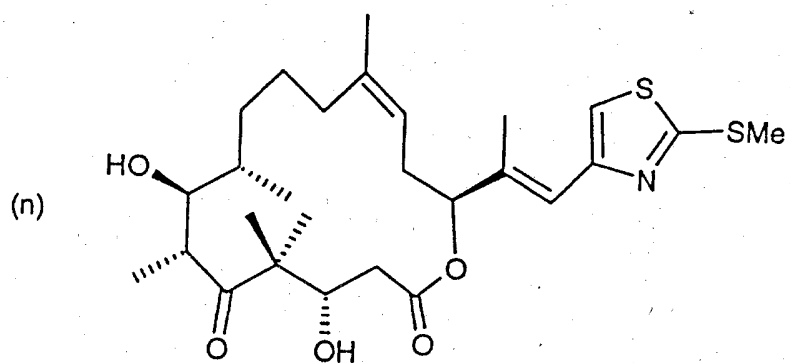
13. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze sloučenin následujících vzorců:

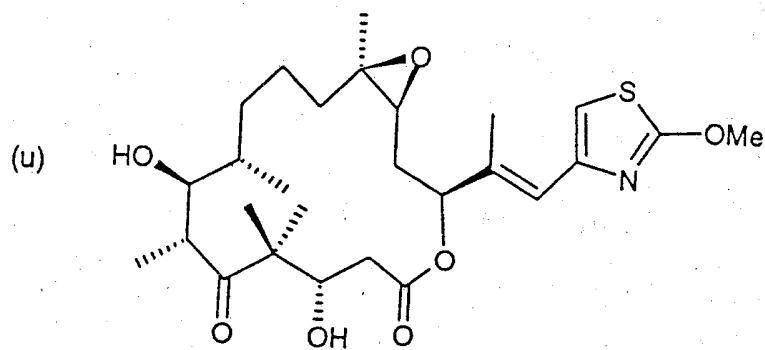
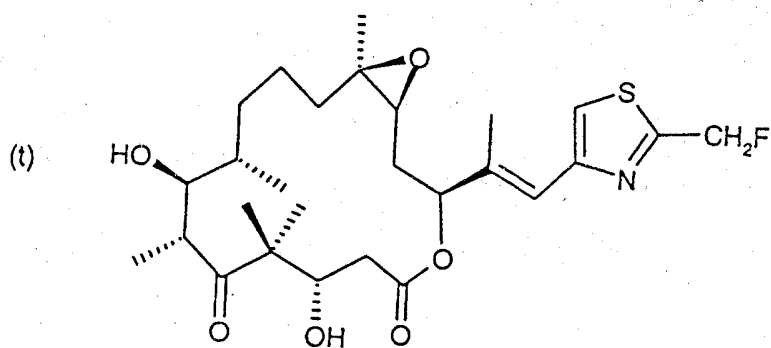
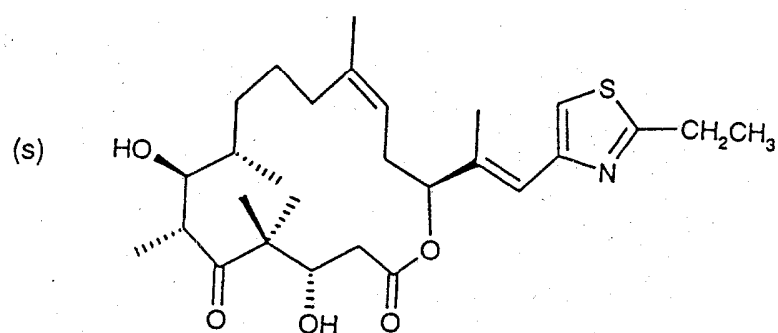
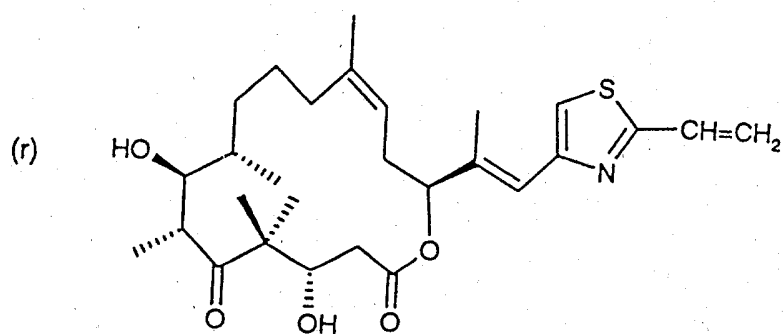


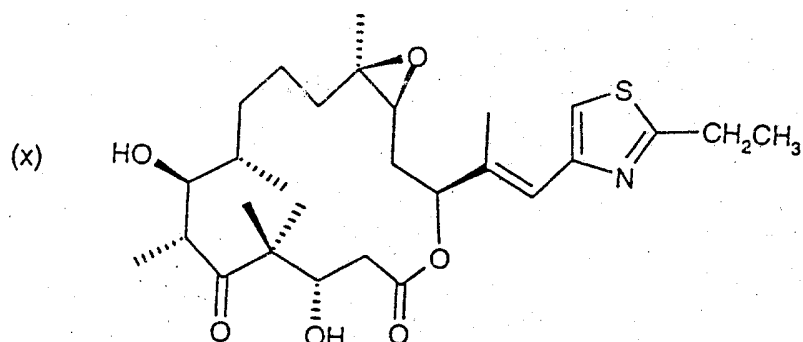
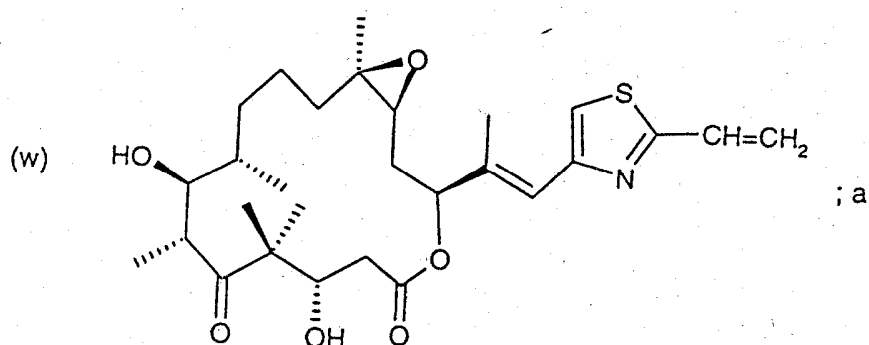
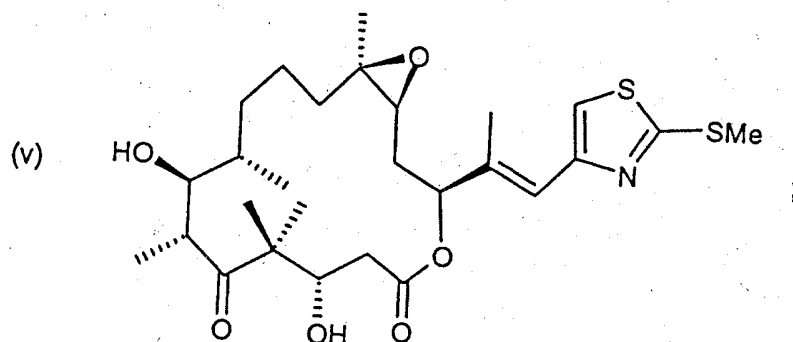












nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, pokud je přítomna skupina schopná tvořit sůl.

14. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 12 a farmaceuticky přijatelný nosič.

15. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 12 pro použití při léčení proliferativního onemocnění.

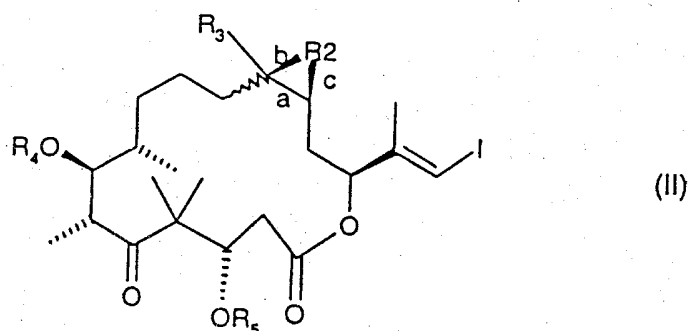
16. Použití sloučeniny vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 12 pro přípravu léčiva pro léčení proliferativního onemocnění.

17. Způsob léčení teplokrevného živočicha trpícího proliferativním onemocněním, a který potřebuje takovou léčbu, vyznačující se tím, že se tomuto teplokrevnému živočichovi podává sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1 v množství, které je dostatečné pro takovou léčbu.

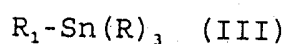
18. Farmaceutická kompozice, která je vhodná pro podávání teplokrevnému živočichovi za účelem léčení proliferativního onemocnění, vyznačující se tím, že obsahuje množství aktivní složky sloučeniny vzorce I podle nároku 1, které je účinné pro léčení tohoto proliferativního onemocnění, společně s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

19. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I, vyznačující se tím, že se

a) kondenzuje jodid vzorce II

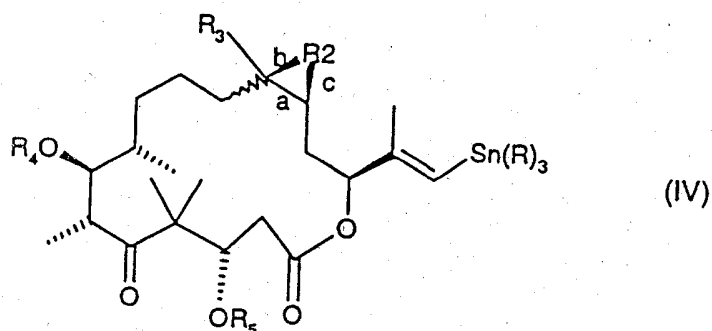


kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a, b a c a vlnitá vazba mají významy definované pro sloučeninu vzorce I v nároku 1, se sloučeninou cínu vzorce III



kde R_1 má význam definovaný pro vzorec I a R je nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo n-butylová skupina nebo

b) se kondenzuje sloučenina cínu vzorce IV,



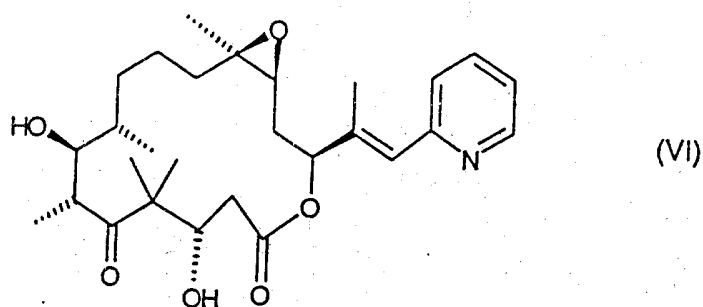
kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , a, b a c a vlnitá vazba mají významy definované pro sloučeninu vzorce I, s jodidem vzorce V



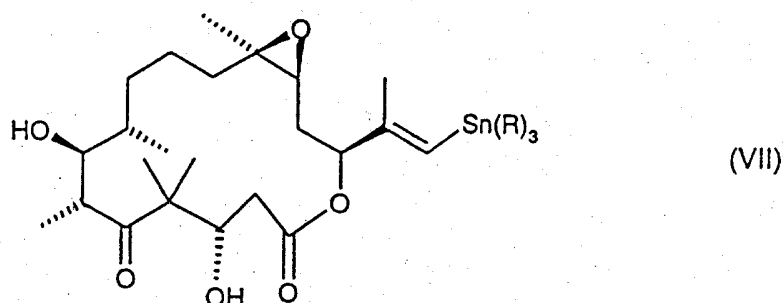
kde R_1 má význam definovaný pro vzorec I v nároku 1;

a, pokud je to nutné, vznikající sloučenina vzorce I se převede na jinou sloučeninu vzorce I, vznikající volná sloučenina vzorce I se převede na sůl sloučeniny vzorce I a/nebo vznikající sůl sloučeniny vzorce I se převede na volnou sloučeninu vzorce I nebo na jinou sůl sloučeniny vzorce I a/nebo se stereoizomerní směs sloučenin vzorce I rozštěpí na odpovídající izomery.

20. Způsob přípravy sloučeniny vzorce VI



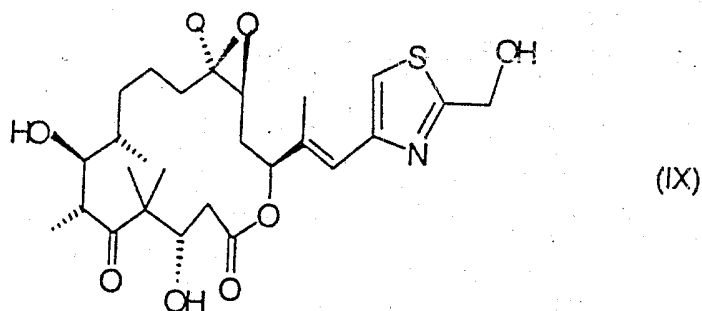
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina vzorce VII



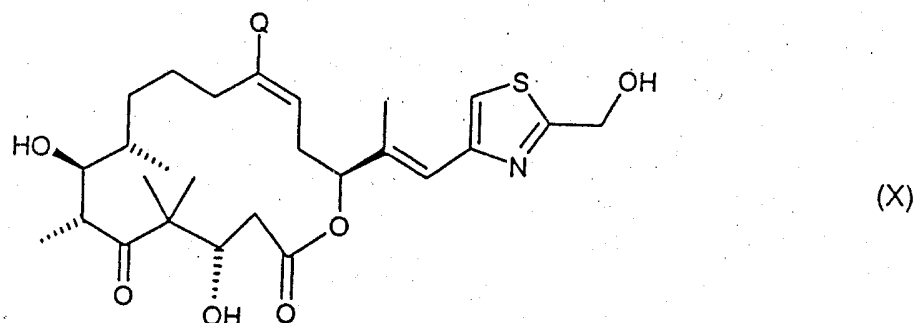
kde R_3 je nižší alkylová skupina, zejména methylová skupina nebo butylová skupina, kondenzuje s jodidem vzorce VIII



21. Způsob přípravy epothilonů E nebo F vzorce IX



kde Q je atom vodíku nebo methylová skupina, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina vzorce X



kde Q je atom vodíku nebo methylová skupina, epoxiduje v přítomnosti epoxidu na sloučeninu vzorce IX.