

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

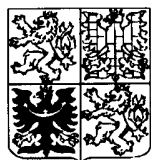
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

914-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/715541**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/16470**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/12198**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 491/12
C 07 D 493/00
C 07 D 498/22
C 07 D 515/22

(71) Přihlášovatel:

PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD
COLLEGE, Cambridge, MA, US;

(72) Původce:

Corey Elias J., Cambridge, MA, US;
Gin David, Urbana, IL, US;

(74) Zástupce:

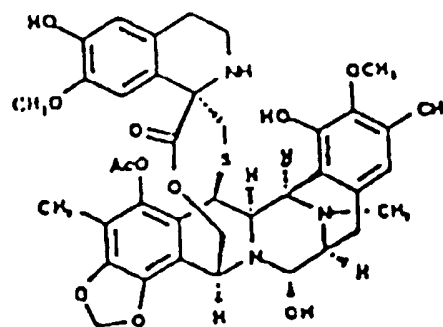
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou
12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy ekteinascidinových
sloučenin**

(57) Anotace:

Tento vynález se týká syntetického způsobu přípravy sloučenin typu ekteinascidinu a příbuzných sloučenin, jako jsou saframyciny. V jednom zvláště výhodném provedení tento vynález nabízí syntetickou cestu k získání ekteinascidinu 743/1/, mimořádně účinného a vzácného protinádorového činidla mořského původu, který je připravován pro klinické zkoušky. Způsob podle vynálezu je enantio- a stereospecificky řízen, konvergentní a krátký. Popisují se i nové meziprodukty tohoto způsobu, použitelné nejen při celkové syntéze ekteinascidinu 743, ale i při syntéze dalších známých sloučenin typu ekteinascidinu včetně jejich derivátů a analogů.



(1)

CZ 914-99 A3

26.05.99

PV 9/14-99

Způsob přípravy sloučenin ekteinascidinu

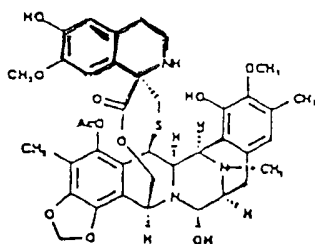
Oblast techniky

Práce na tomto vynálezu byla zčásti finančně podporována ze strany National Institutes of Health a nadací National Science Foundation. Z toho důvodu je vláda Spojených Států držitelem jistých práv vůči tomuto vynálezu.

Tento vynález se týká způsobu syntézy sloučenin ekteinascidinu a příbuzných sloučenin jako jsou saframyciny.

Dosavadní stav techniky

V jednom zvláště výhodném provedení představuje tento vynález způsob syntézy ekteinascidinu 743 (1)¹,



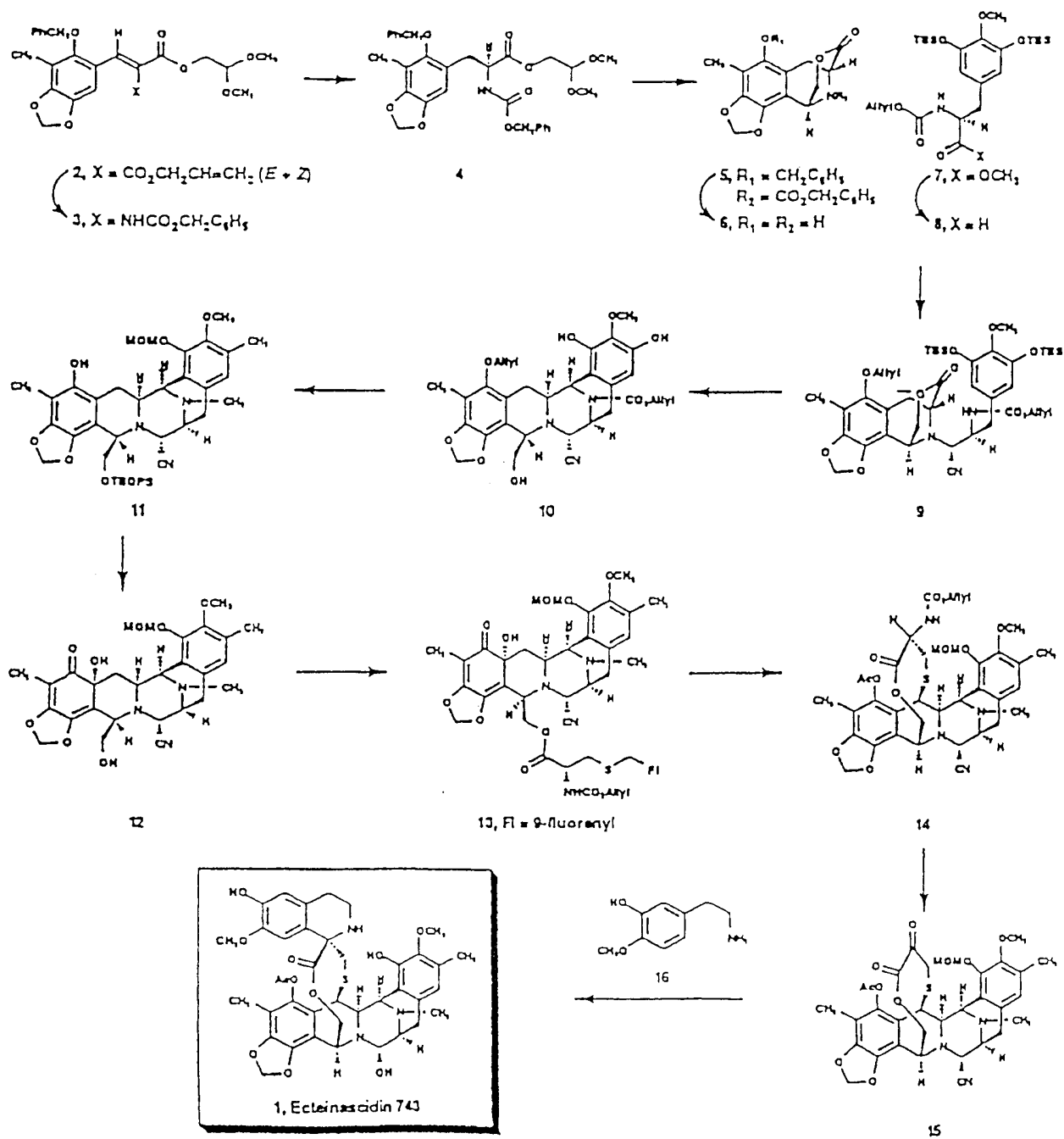
mimořádně účinného a těžko dostupného protinádorového léku z mořských zdrojů, s nímž mají být po nashromáždění dostatečného množství prováděny klinické testy.^{2,3} Tento způsob přípravy lze řídit z hlediska enantiomerie a stereoizomerie, je konvergentní a krátký.

Podstata vynálezu

Výhodné provedení způsobu syntézy podle tohoto vynálezu nejlépe znázorňuje následující schema I:

26.05.99

Schema I



28.05.99

Jak je zřejmé ze schematu I má výhodný způsob syntetické přípravy ekteinascidinu 743 následující stupně:

- (a) vytvoření α, β -nenasyceného malonylesteru vzorce **2** jako směs E a Z izomérů z 2-benzyloxy-3-methyl-4,5-methylenedioxybenzaldehydu a allyl-2,2-dimethoxyethylmalonátu;
- (b) stereospecifická konverze sloučeniny vzorce **2** na sloučeninu vzorce **3** selektivním odštěpením allylesteru, Curtiovým přesmykem a reakcí meziproductového isokyanátu s benzylalkoholem;
- (c) konverze sloučeniny vzorce **3** na sloučeninu vzorce **4** katalytickou hydrogenací s použitím $\text{Rh}[(\text{COD})R,R\text{-DIPAMP}]^+\text{BF}_4^-$;
- (d) konverze sloučeniny vzorce **4** na sloučeninu vzorce **5** štěpením acetalu, přičemž izolace výsledného aldehydu a jeho expozice vůči $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a molekulovým sítům 4 Å poskytuje sloučeninu vzorce **5** s můstkovým laktonem;
- (e) konverze sloučeniny vzorce **5** s můstkovým laktonem na sloučeninu vzorce **6** s volnými aminovými a fenolickými skupinami hydrogenolýzou na 10% Pd-C;
- (f) vytvoření esteru vzorce **7** s chráněnou α -aminoskupinou reakcí 3,5-bis-terc.butyldimethylsilyloxy-4-methoxybenzaldehydu a methylhydrogenmalonátu;
- (g) konverze esteru vzorce **7** s chráněnou α -aminoskupinou na chirální aldehyd **8** redukcí;
- (h) spojení sloučenin vzorců **6** a **8** za vzniku klíčového pentacyklického meziproductu vzorce **10** s jedním můstkem následujícím způsobem:

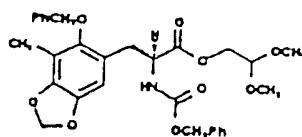
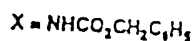
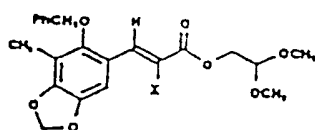
26.05.99

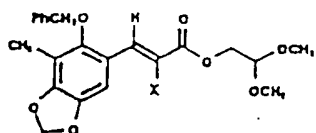
- spojení sloučenin vzorců **6** a **8** za vzniku fenolického nitrilu s α -aminovou skupinou, po kterém následuje allylace kyslíku za vzniku sloučeniny obsahující allylether vzorce **9**; selektivní konverze laktonu ve sloučenině vzorce **9** na laktol reakcí sloučeniny vzorce **9** s diisobutylaluminiumhydridem (diisobutylhydridoalumiem); desilylace laktolové sloučeniny; a cyklizace desilylované sloučeniny za vzniku pentacyklické sloučeniny vzorce **10** vnitřní Mannichovou bisanelací (bisannulation);
- (i) konverze pentacyklické sloučeniny vzorce **10** na sloučeninu vzorce **11** selektivní trifluormethansulfonací nejméně blokovaného fenolického hydroxyly; po níž následuje (1) selektivní silylace primárního hydroxyly; (2) ochrana zbývajících fenolické skupiny jako methoxymethyletheru; (3) dvojí deallylace; (4) redukční N-methylace; a (5) náhrada CF_3SO_3 skupinou CH_3 ;
- (j) oxidace fenolické sloučeniny vzorce **11** způsobila, že pozičně selektivní angulární hydroxylace vedla po desilylaci ke vzniku dihydroxydienonové sloučeniny vzorce **12**;
- (k) vytvoření sloučeniny vzorce **13** esterifikací primární hydroxylové funkce sloučeniny vzorce **12** (*S*)-*N*-allyloxykarbonyl-*S*-(9-fluorenylmethyl)cysteinem;
- (l) přeměna sloučeniny vzorce **13** na sloučeninu vzorce **14** s můstkovým laktonem následujícím způsobem: (1) nejprve zreaguje sloučenina vzorce **13** se

Swernovým činidlem vzniklým in situ; (2) následuje vznik exo-endo izomerního chinonmethidu, (3) zruší se nadbytek Swernova činidla; (4) přidá se nadbytek *N*-*terc.*butyl-*N'*,*N''*-tetramethylguanidinu za vzniku desetičlenného laktonového můstku; a (5) přidá se nadbytek Ac_2O pro acetylaci výsledné fenoxidové skupiny;

- (m) odštěpení *N*-allyloxykarbonylové skupiny sloučeniny vzorce **14** a oxidace výsledného α -aminolaktonu na příslušný α -ketolakton transaminací a tím vytvoření sloučeniny vzorce **15**;
- (n) stereospecifické vytvoření sloučeniny typu spiro(tetrahydro)isochinolinu reakcí sloučeniny vzorce **15** s 2-[3-hydroxy-4-methoxyfenyl]ethylaminem;
- (o) po němž následuje odštěpení methoxymethylové skupiny za vzniku Et 770, pak náhrada CN skupinou OH za vzniku sloučeniny vzorce **1**, ekteinascidinu 743;

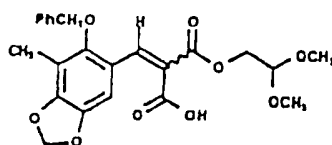
Kromě výhodného způsobu syntézy podle schematu I tento vynález nabízí i nové meziproduktové sloučeniny vhodné pro syntézu známých sloučenin typu ekteinascidinu, stejně jako analogy a deriváty těchto sloučenin. Tyto nové meziprodukty představují následující sloučeniny:



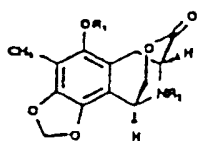


$X = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \text{ (E + Z)}$

2

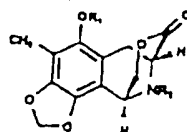


27



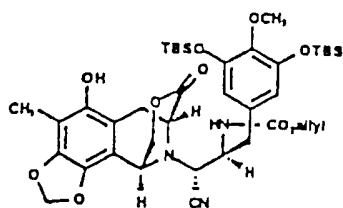
$R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

5

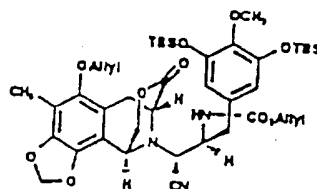


$R_1 = R_2 = \text{H}$

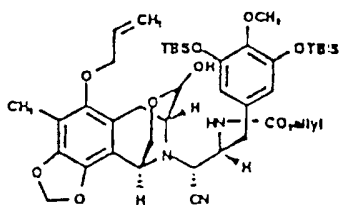
6



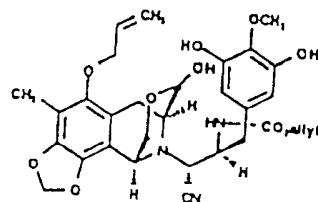
37



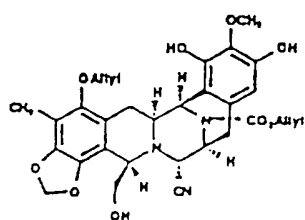
9



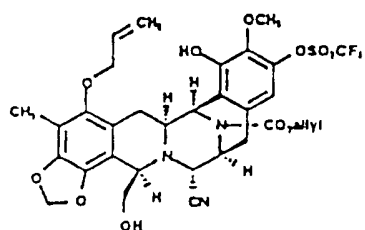
38



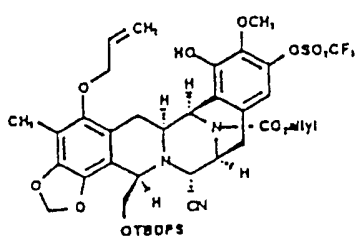
39



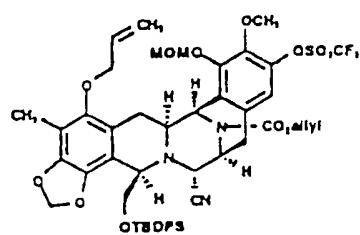
10



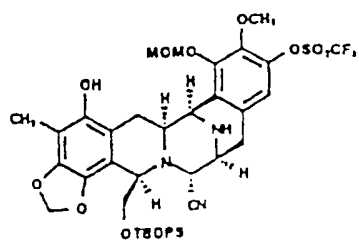
40



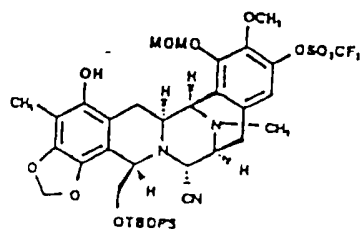
41



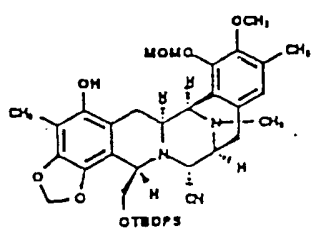
42



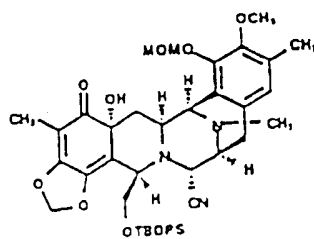
43



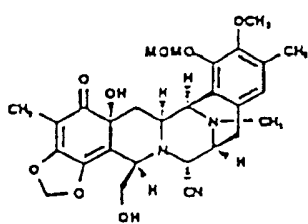
44



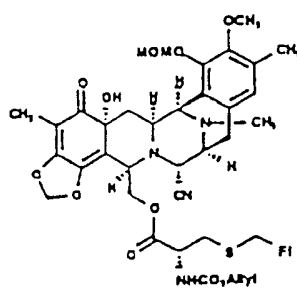
11



45

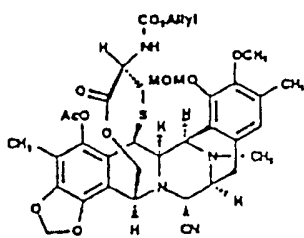


12

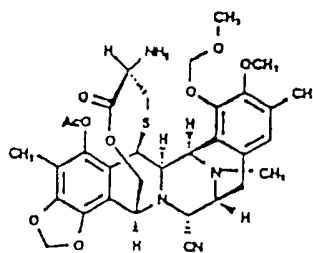


FI = 9-fluorenyl

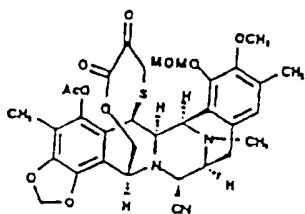
13



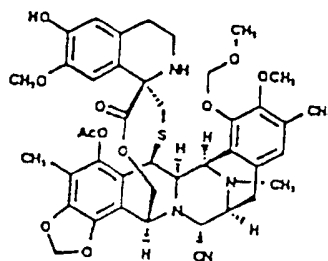
14



47



15



48

Výhodný způsob provedení tohoto vynálezu ukazuje schema I. Jak je z něj zřejmé a jak je podrobněji popsáno v následujících příkladech, způsob syntézy byl následující:

α,β -Nenasycený malonylester **2** se připravil jako směs E a Z izomérů z 2-benzyloxy-3-methyl-4,5-methylenedioxybenzaldehydu^{4a} a allyl-2,2-dimethoxyethylmalonátu^{4b} (2 ekvivalenty pyridinu a 4 ekvivalenty octové kyseliny v C_6H_6 nebo C_7H_8 při 23 °C po dobu 18 hodin; výtěžek 99 %), následovalo selektivní odštěpení allylesteru ($Et_3N-HCOOH$, katalyzátor $Pd(PPh_3)_4$, 23 °C, 4 hod; výtěžek 94 %), Curtiův přesmyk (1,2 ekvivalenty $(PhO)_2P(O)N_3$, 4 ekvivalenty Et_3N v C_7H_8 obsahujícím molekulová síta 4 Å při 70 °C po dobu 2 hodin) a reakce meziproductového isokyanátu s benzylalkoholem při 23 °C po dobu 1 hodiny, čímž stereospecificky vznikne s výtěžkem 93 %

3.⁵

Hydrogenace **3** pomocí $\text{Rh}[(\text{COD})R,R\text{-DIPAMP}]^+\text{BF}_4^-$ jako katylazátoru při 3 atm. a 23 °C po dobu 16 hodin poskytla **4** s výtěžkem 97 % a 96 % ee (s výhradou omylu).⁶ Štěpení acetalu **4** (10 ekvivalentů $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ a 10 ekvivalentů H_2O v CH_2Cl_2 při 0 °C po dobu 10 minut), izolace a expozice výsledného aldehydu $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ v množství 17 ekvivalentů a molekulovým sítům **4** Å v CH_2Cl_2 po dobu 18 hodin při 23 °C poskytla můstkový lakton **5** s výtěžkem 73 %.⁷

Hydrogenolýza **5** (1 atm. H_2 , 10% Pd-C, EtOAc, 23 °C, 6 hodin) vytvořila fenol **6** s volnou aminoskupinou se 100% výtěžkem. Podobně byl připraven ester **7** s chráněnou α -aminoskupinou reakcí 3,5-bis-terc.butyldimethylsilyloxy-4-methoxybenzaldehydu a methylhydrogenmalonátu a následnou redukcí (2 ekvivalenty diisobutylaluminiumhydridu v CH_2Cl_2 při -78 °C po dobu 1 hodiny) za vzniku chirálního aldehydu **8** (výtěžek > 90 %).

Následující etapa zahrnující spojení strukturních bloků **6** a **8** a následné operace k výstavbě klíčového pentacyklického meziprojektu **10** s jedním můstkem se zahájila reakcí **6** a **8** v HOAc obsahující 25 ekvivalentů KCN po dobu 18 hodin při 23 °C z vzniku kopulovaného fenolického α -aminonitrilu (61 %) a následnou O-allylací za vzniku allyletheru **9** ve výtěžku 87 % (2 ekvivalenty Cs_2CO_3 a 5 ekvivalentů allylbromidu v DMF po dobu 1 hodiny při 23 °C. Soudí se, že vycházejí z meziprojektu **10** lze synteticky připravit všechny známé sloučeniny ekteinascidinu, stejně jako jeho analogy a deriváty.

Reakce **9** s 1,2 ekvivalenty diisobutylhydridoaluminia v toluenu při 78 °C po dobu 5 hodin vedla k selektivní konverzi laktonové funkce na laktol, který byl desilylován expozicí nadbytku $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ v CH_3OH po dobu 20 minut při 23 °C

a cyklizován na pentacykl **10** vnitřní Mannichovou bisanelací pomocí 20 ekvivalentů $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ v CH_2Cl_2 v přítomnosti molekulových sít $3 \text{ \AA}$ po dobu 5 hodin při 23°C (celkem 55% výtěžek z **9**).

Po selektivní trifluormethansulfonaci nejméně bráněného fenolického hydroxyly (5 ekvivalentů Tf_2NPh , Et_3N , 4,4-dimethylaminopyridin (DMAP) v CH_2Cl_2 po dobu 6 hodin při 23°C s výtěžkem 72 %) následovala: (1) selektivní silylace primárního hydroxyly (nadbytkem terc.butyldifenylsilylchloridu - DMAP v CH_2Cl_2 po dobu 13 hodin při 23°C s výtěžkem 89 %), (2) ochrana zbývajících fenolické skupiny ve formě methoxymethyletheru (MeOCH_2Br a $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ v CH_2Cl_2 po dobu 20 minut při 23°C s výtěžkem 92 %; (3) dvojí deallylace (Bu_3SnH , katalyzátor $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, nadbytek HOAc v CH_2Cl_2 po dobu 15 minut při 23°C , výtěžek 100 %), (4) redukční N-methylace (nadbytek formalinu, NaBH_3CN HOAc v CH_3CN po dobu 30 minut při 23°C , výtěžek 95 %), a (5) náhrada CF_3SO_3 skupinou CH_3 (nadbytek Me_4Sn , $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, LiCl , DMF, 80°C , 2 hodiny) za vzniku **11** s výtěžkem 83 %.

Oxidace fenolu **11** pomocí 1,1 ekvivalentu $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ v CH_2Cl_2 po dobu 15 minut při 23°C vedla k pozičně selektivní angulární hydroxylaci a po desilylaci (2 ekvivalenty Bu_4NF v THF po dobu 10 minut při 23°C) ke vzniku dihydroxydienonu **12** (výtěžek 75 % z **11**).

V poslední etapě syntézy **1** byly připojeny poslední tři kruhy ekteinascidinu 743, desetičlenný můstkový lakton a spiro(tetrahydro)isochinolinový segment, a to následujícím sledem reakcí:

Primární hydroxylová funkce **12** byla esterifikována (S)-N-allyloxykarbonyl-S-(9-fluorenylmethyl)cysteinem za použití 5 ekvivalentů 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-

ethylkarbodiimid.HCl a 5 ekvivalentů DMAP v CH_2Cl_2 po dobu 30 minut při 23 °C za vzniku sloučeniny vzorce **13** s výtěžkem 91 %, jež byla potom v jediné reakční nádobě převedena s výtěžkem 79 % na můstkový lakton následujícími operacemi: (1) reakce **13** se Swernovým činidlem vzniklým in situ z nadbytku anhydridu kyseliny triflové (trifluormethansulfonové) a DMSO při -40 °C po dobu 30 min,^{8a} (2) přidavek i- Pr_2NEt a zahřátí na 0 °C po dobu 30 minut za vzniku exo-endo isomerního chinonmethidu,^{8b} (3) ukončení reakce pomocí terc.butylalkoholu (pro likvidaci nadbytečného Swernova činidla), (4) přidavek nadbytku N-terc.butyl-N',N''-tetramethylguanidinu⁹ za účelem konverze 9-fluorenylmethylthioletheru na thiolátový ion a pro stimulaci nukleofilní addice síry na chinonmethid a tím i vzniku desetičlenného můstkového laktonu a (5) přidavek nadbytku Ac_2O pro acetylaci výsledné fenoxidové skupiny. N-allyloxykarbonylová skupina sloučeniny **14** se odštěpila (nadbytek Bu_3SnH , HOAc a katalyzátor $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ v CH_2Cl_2 při 23 °C během 5 minut, výtěžek 84 %) a výsledný α -aminolakton se oxidoval na příslušný α -ketolakton transaminací pomocí jodmethylátu pyridin-4-karboxaldehydu, DBU a DMF v CH_2Cl_2 při 23 °C po dobu 40 minut za vzniku **15** ve výtěžku 70 %. Reakce **15** s 2-[3-hydroxy-4-methoxyfenyl]ethylaminem (**16**) v EtOH v přítomnosti silikagelu při 23 °C stereospecificky vytvořila ve výtěžku 82 % spiro(tetrahydro)isochinolin, jemuž se potom odštěpil methoxymetyl ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{THF}$ v poměru 4:1:1 při 23 °C po dobu 9 hodin) a skupina CN se nahradila skupinou OH (AgNO_3 v $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ při 23 °C po dobu 11 hodin) za vzniku ekteinascidinu 743 (**1**) ve vysokém výtěžku, v každém ohledu identického s autentickým vzorkem.¹⁰

Způsob syntézy podle tohoto vynálezu umožňuje syntézu nejen **1**, ale také množství jiných členů rodiny

ekteinascidinu a jeho analogů, stejně jako poměrně jednodušších struktur jako jsou saframyciny.¹¹ Příprava a charakteristiky nových výše popsaných meziproduktů jsou níže podrobně popsány v Příkladech.

Tento vynález bude v dalším ilustrovám pomocí následujících příkladů, které pomohou tento vynález pochopit, ale není vhodné je brát jako limitující výčet.

Příklady provedení vynálezu

Způsoby syntézy

Všechny reakce se prováděly v modifikovaných Schlenkových baňkách (tvarové podobných Kjeldahlovým) vybavených kaučukovými septy pod přetlakem argonu, pokud není uvedeno jinak. Kapaliny citlivé vůči vzduchu a vlhkosti se přenášely injekčními stříkačkami a kanylami z nekorodující oceli. V případě potřeby se roztoky zbavily kyslíku opakovanými cykly evakuace a výplachu argonem (jak je uvedeno) a to více než třemi. Organické roztoky se zahušťovaly vakuovým odstředivým odpařováním při asi 25 Torr a teplotě pod 30 °C. Flešová kolonová chromatografie se prováděla (jak uvádí Still a další) s použitím silikagelu zrnitosti 230-400 mesh.¹² Chromatografie na tenké vrstvě (analytická i preparativní) se prováděla na skleněných deskách povlečených vrstvou silikagelu tloušťky 0,25 mm a zrnitosti 230-400 mesh impregnovaného fluorescentním indikátorem (254 nm).

Látky

Použila se komerční činidla a rozpouštědla bez úpravy s následujícími výjimkami. Tetrahydrofuran a ethylether se vydestilovaly ze sodiumbenzofenonketylu. Dichlormethan, hexany, N,N-diisopropylethylamin, diisopropylamin, triethylamin, pyridin, toluen, benzen, TMEDA, piperidin a

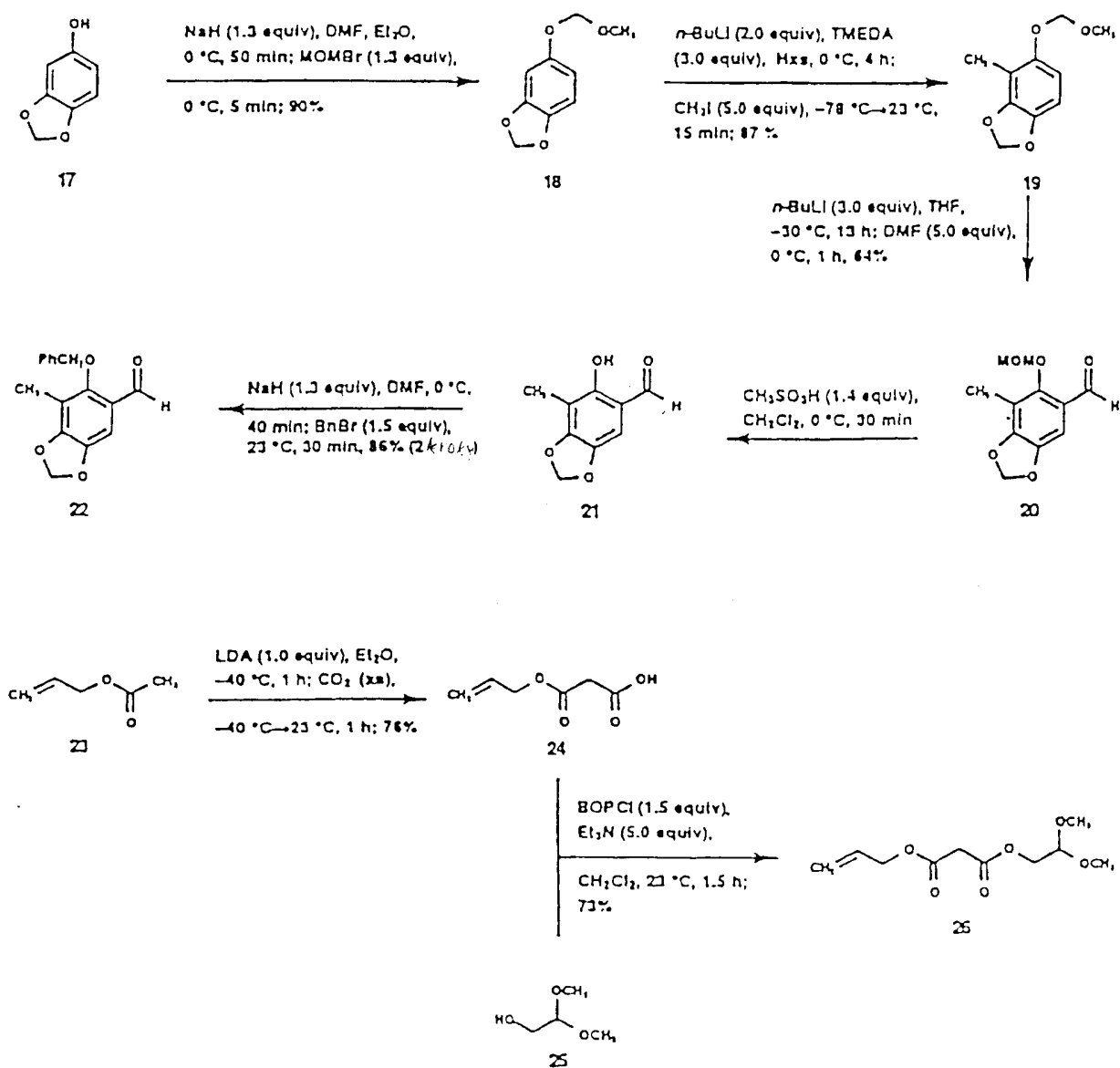
acetonitril se destilovaly z hydridu vápníku při 760 Torr. Molarita roztoků n-butyllithia se stanovila titračně s použitím difenylacetové kyseliny jako indikátoru (průměr ze tří stanovení).¹³

Přístrojové vybavení

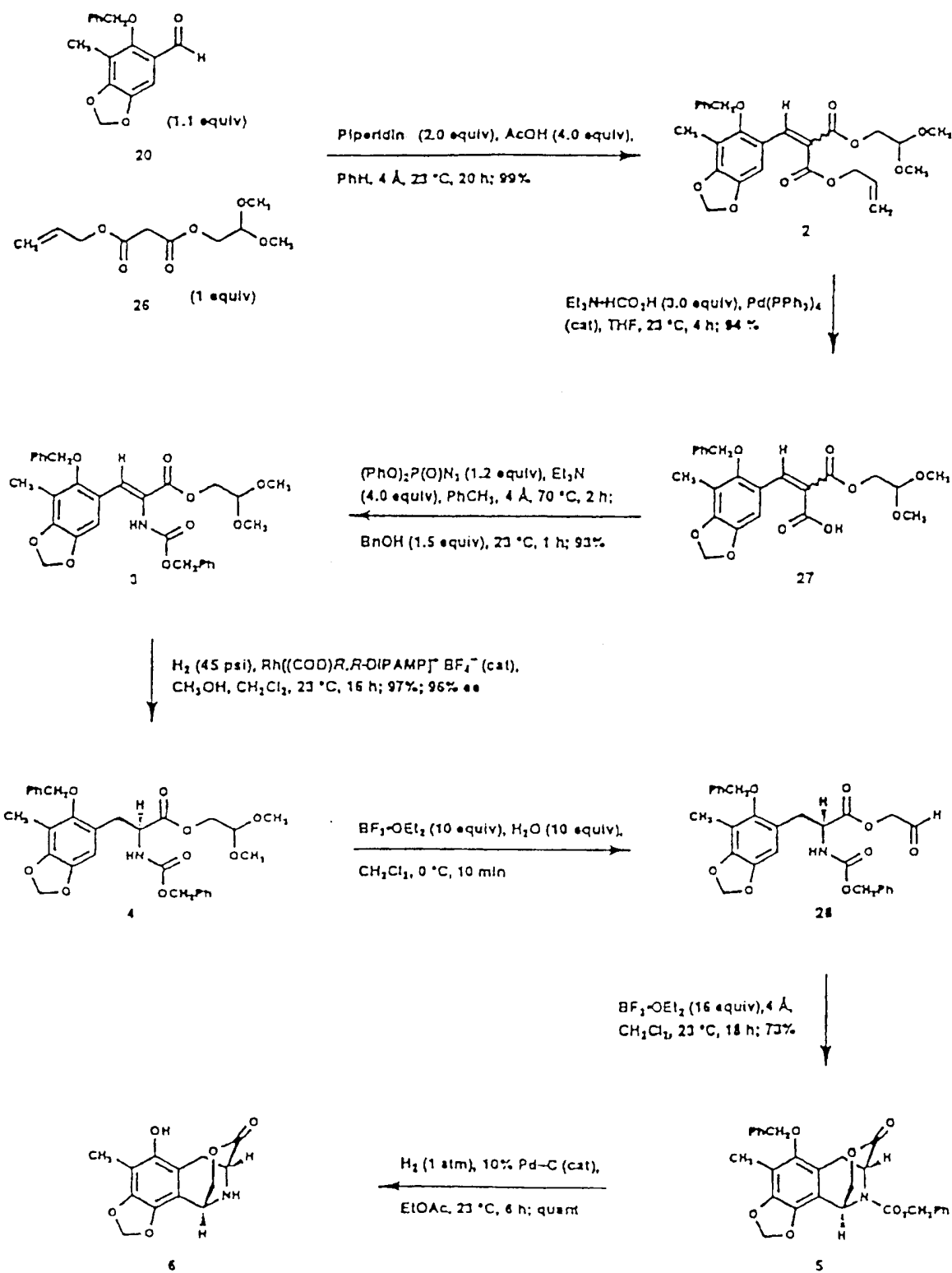
Infračervená (IR) spektra se získala s použitím spektrofotometru Nicolet 5ZDX FT-IR s polystyrenem jako standardem. Jsou uváděny tyto údaje: absorpční frekvence (cm^{-1}), intenzita absorpce (s = silná, m = střední, w = slabá). Spektra protonové a uhlíkové¹³ nukleární magnetické rezonance (^1H NMR a ^{13}C NMR) se získávala NMR spektrometry Bruker AM500 (500 MHz) a Bruker AM400 (400 MHz) nebo Bruker AM300 (300 MHz); chemické posuny jsou vyjádřeny v ppm (stupnice d) od tetramethylsilanu na nižší hladiny a s ohledem na reziduální protium v rozpouštědle použitém při NMR (CHCl_3 : d 7,26, C_6HD_5 : d 7,20, CDHCl_2 : d 5,38, $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H}$: d 2,04, CD_2HOD : d 3,30). Uvádějí se údaje: chemický posun, multiplicita (štěpení signálu) (s = singlet, d = dublet, t = kvartet, m = multiplot a/nebo násobné rezonance - štěpení) integrace, interakční konstanta v jednotkách Hertz (Hz) a assignement. Chirální vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) se prováděla přístrojem Isco 2350 vybaveným níže popsanou kolonou. Teploty tání se zjišťovaly přístrojem Fisher-John a jsou nekorigované.

Následující příklady ilustrují uvedená schemata 2-7:

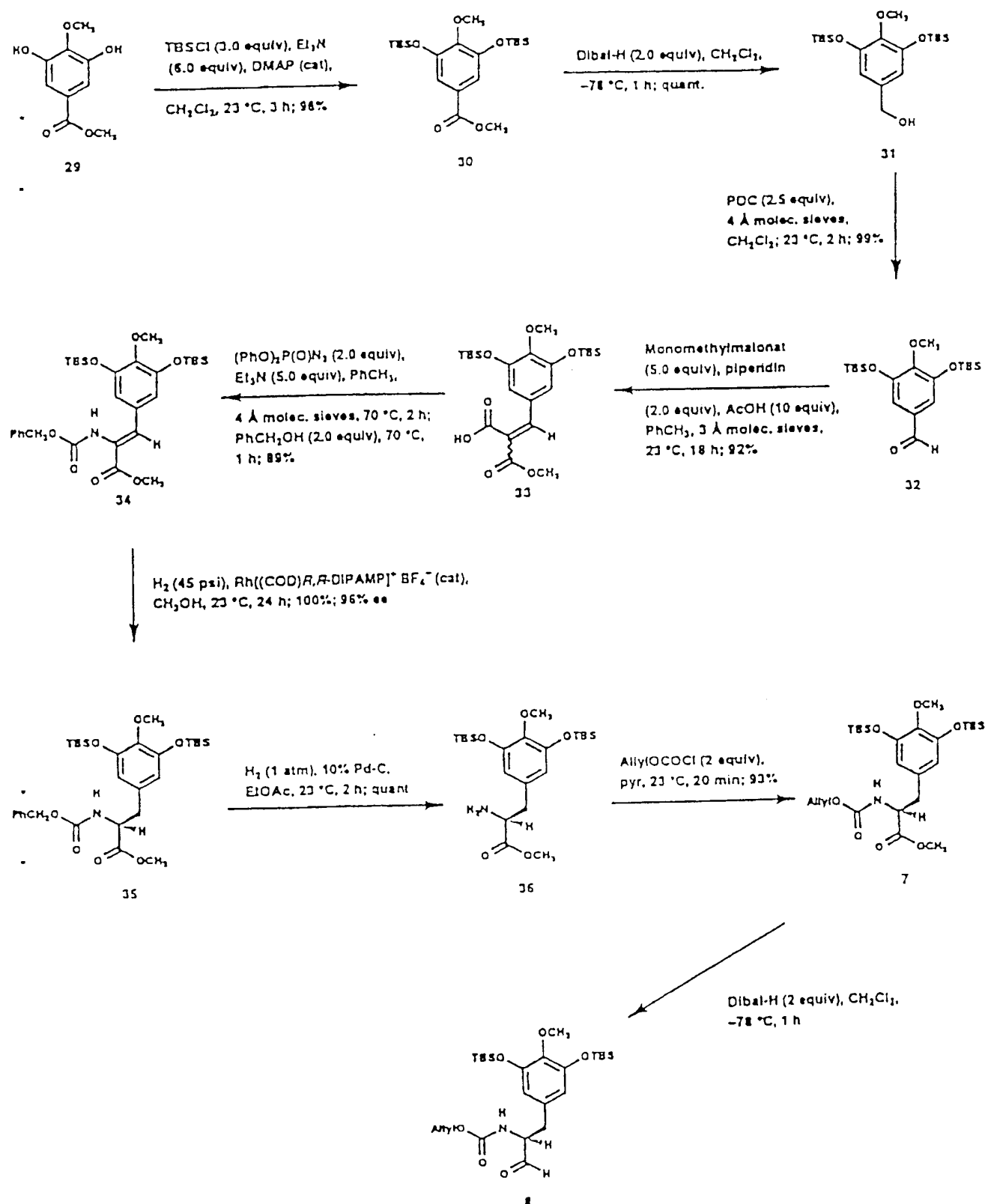
Schema 2 - levý fragment I



Schema 3 - levý fragment II

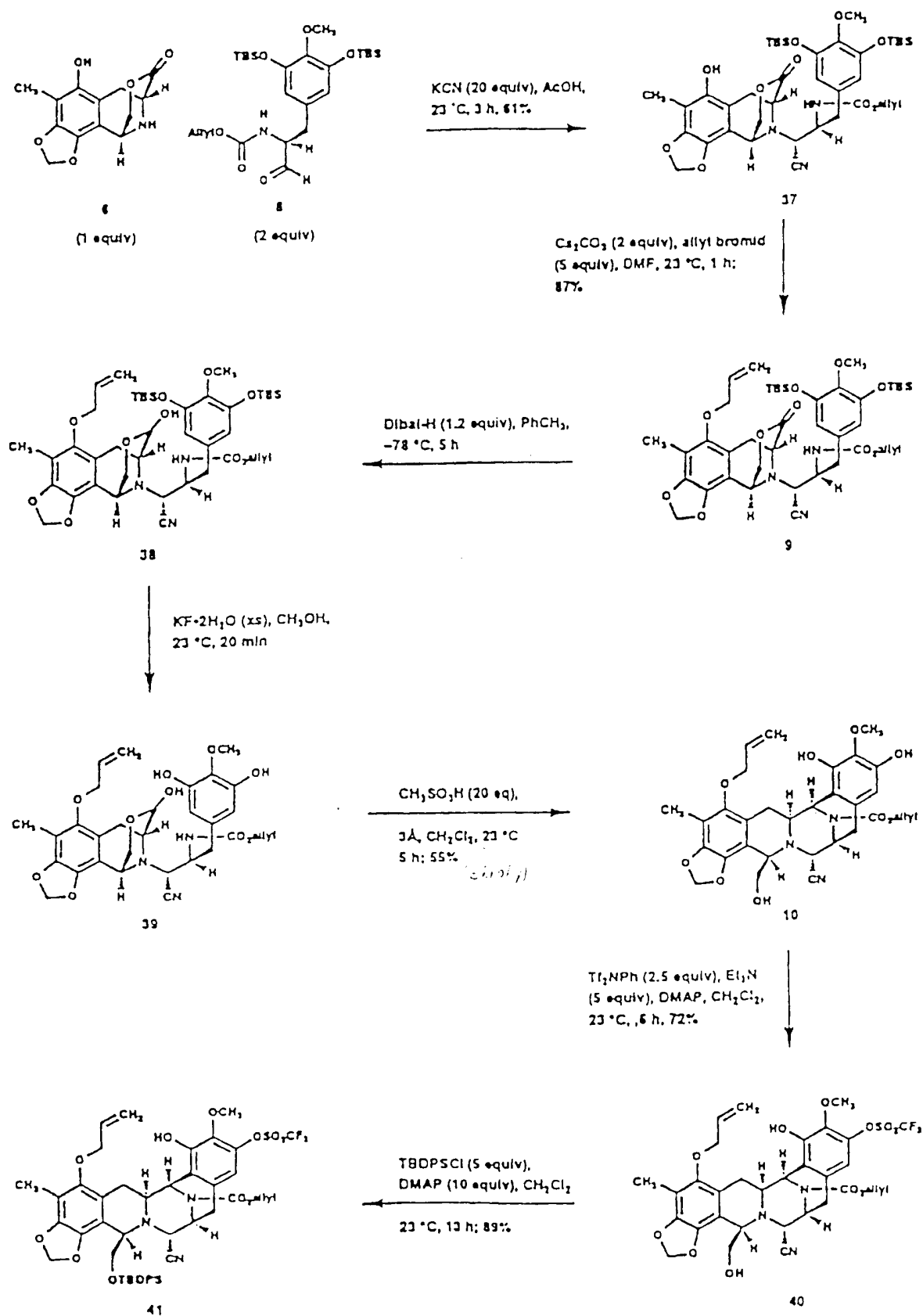


Schema 4 - pravý fragment

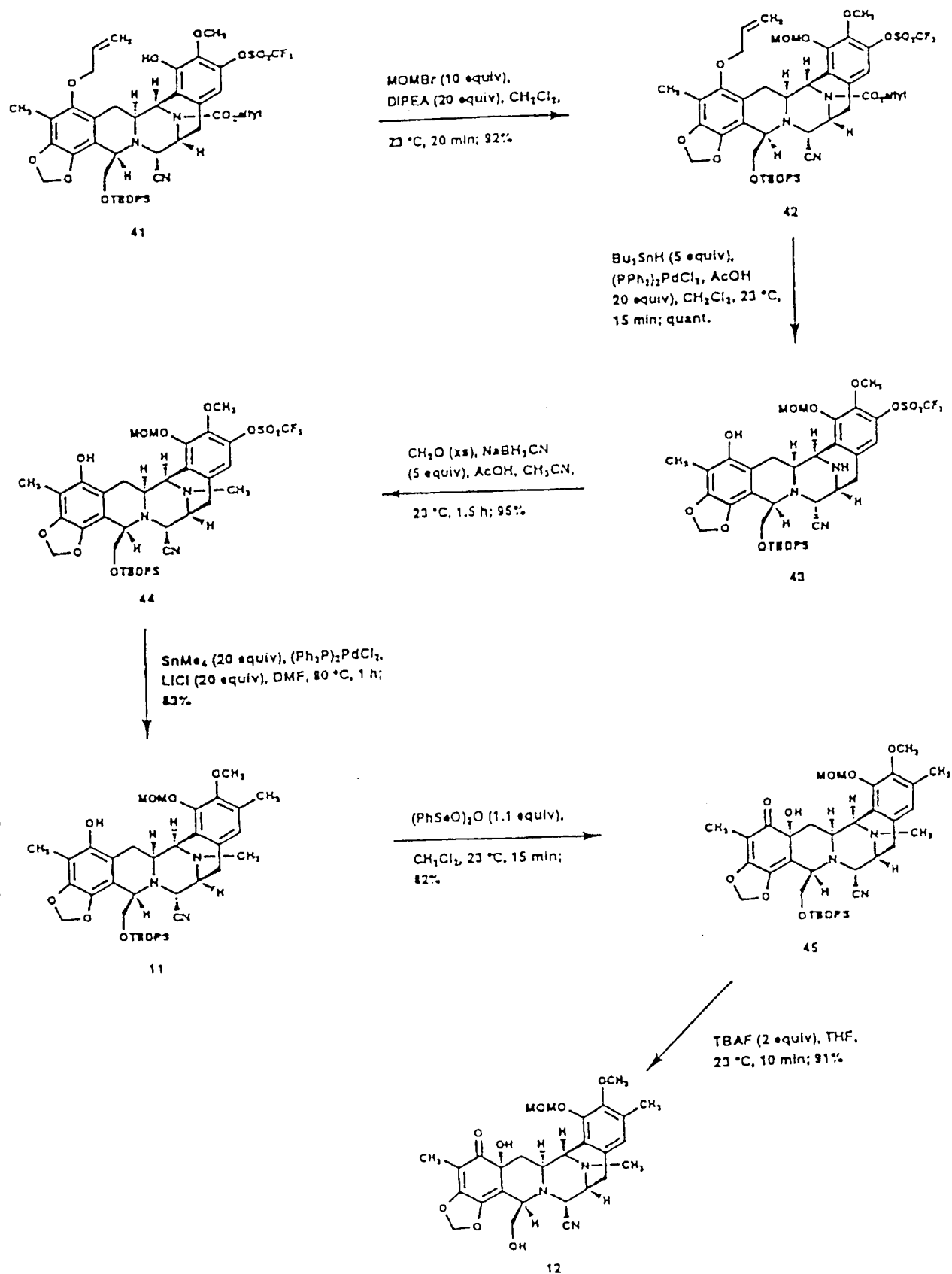


25.05.99

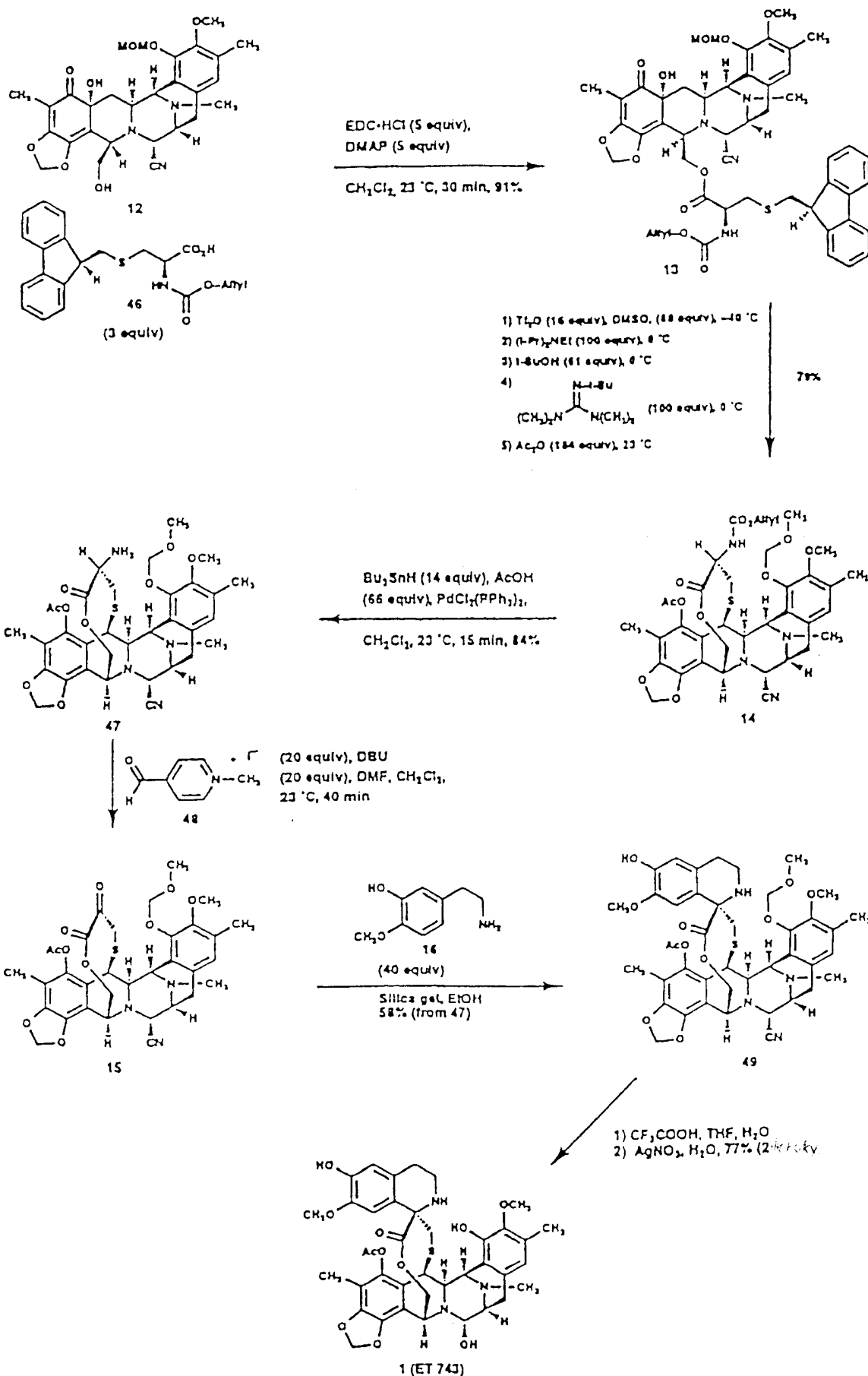
Schema 5 - pentacykl I



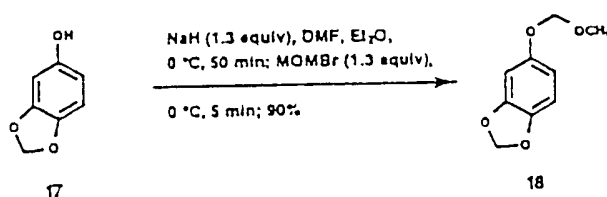
Schema 6 - pentacykl II



Schema 7 - závěrečné stupně



LEVÝ FRAGMENT

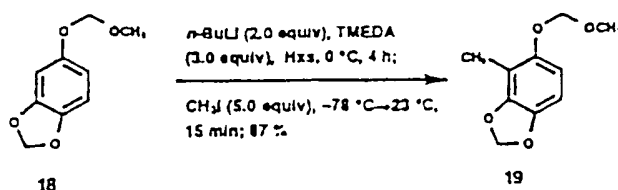
Příklad 1Methoxymethylether **18**

K roztoku **17** (10,2 g, 74,3 mmoly, 1 ekvivalent) ve směsi ethyletheru a DMF (4:1 obj., 100 ml) se při 0 °C přidala suspenze hydridu sodného v minerálním oleji (57 % obj., 4,07 g, 96,6 mmolu, 1,3 ekvivalentu). Výsledná suspenze se míchala při 0 °C 35 minut a potom se po kapkách přidal bromomethylmethylether (7,89 ml, 96,6 mmolu, 1,3 ekvivalentu). Suspenze se při 0 °C míchala 5 minut a potom při 23 °C 1 hodinu, načež se nadbytečný hydrid sodný neutralizoval pomalým přidáváním methylalkoholu (5 ml) při 0 °C. Roztok se rozdělil mezi ethylacetát (500 ml) a vodu (300 ml) a potom se organická fáze promyla nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysušila síranem sodným a zahustila. Zbytek se přečistil flešovou sloupcovou chromatografií (7 % ethylacetátu v hexanech), čímž se získala sloučenina **18** (13,1 g, výtěžek 90 %) jako bezbarvý olej. R_f 0,32 (10% ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH), 6,62 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, ARH), 6,49 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz, ARH), 5,91 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 5,10 (s, 2H, MOM CH_2), 3,50 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 152,5, 148,1, 142,5, 108,5, 108,0, 101,1, 99,7, 95,5, 60,3, 55,8, 14,1; IR (čistý film) 2990 (m), 2847 (m), 2827 (m), 1632 (m), 1611 (m), 1502 (s), 1486 (s), 1245

(s), 1213 (s), 1152 (s), 1069 (s), 1004 (s), 922 (s) cm^{-1} ;
 HMRS (EI^+) m/z : pro $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M^+) vypočteno 182.0578, nalezeno 182.0582.

Příklad 2

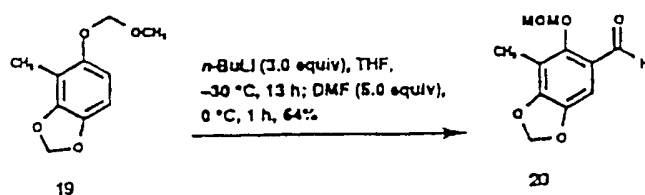
Methoxymethylether **19**



K roztoku **18** (6,76 g, 37,1 mmolu, 1 ekvivalent) a tetramethylethyldiaminu (16,8 ml, 111 mmolu, 3,0 ekvivalenty) v hexanech (70 ml) se při 0 °C po kapkách přidal roztok *n*-butyllithia (1,55 M v hexanech, 72,0 ml, 74,2 mmolu, 2,0 ekvivalentu) a výsledná žlutá suspenze se 2,5 hodin míchala při 0 °C. Po kapkách se při 0 °C přidával roztok methyljodidu (11,5 ml, 186 mmolu, 5,0 ekvivalentu) v diethyletheru (12 ml) a výsledná suspenze se míchala 1 hodinu při 23 °C, načež byla reakce přerušena přidáním vody (10 ml). Reakční směs se zředila diethyletherem (500 ml), roztok obsahující produkt se postupně promyl vodou (50 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušil se síranem sodným a zahustil. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 2% → 3% ethylacetát v hexanech) a získala se sloučenina **19** (6,32 g, 87 %) jako bleděžlutý olej. R_f 0,31 (10% ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 6,57 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, ArH), 6,51 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, ArH), 5,91 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 5,11 (s, 2H, MOM CH_2), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 2,14 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) d 151,0, 146,6, 141,9, 110,7, 106,7, 104,8, 100,9, 95,7, 56,0, 8,9; IR

(čistý film) 2928 (w), 1479 (s), 1468 (s), 1242 (s), 1155 (m), 1103 (s), 1068 (s), 1020 (m), 988 (m), 793 (W) cm^{-1} ;
 HMRS (EI^+) m/z : pro $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M^+) vypočteno 196.0735, nalezeno 196.0729.

Příklad 3
 Aldehyd **20**



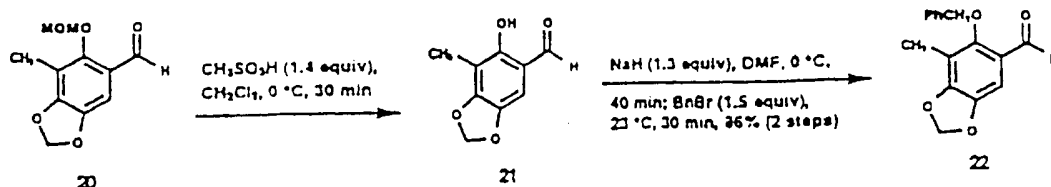
K roztoku **19** (7,50 g, 38,3 mmolu), 1 ekvivalent) ve směsi 1:1 obj. diethyletheru a hexanů (70 ml) se při 0 °C přidal po kapkách roztok *n*-butyllithia (1,50 M v hexanech, 77,0 ml, 115 mmolu, 3,0 ekvivalenty). Reakční směs se nechala ohřát na 23 °C a při této teplotě se 5 hodin míchala. Žlutá suspenze se ochladila na -10 °C a pak se přidal *N,N*-dimethylformamid (14,7 ml, 191 mmol, 5,0 ekvivalentů). Výsledná směs se míchala 1 hodinu při -10 °C. Nadbytečná báze se neutralizovala pomalým přidáváním ledové kyseliny octové (10 ml) při -10 °C a výsledná suspenze se míchala 5 minut při 23 °C. Reakční směs se zředila ethylacetátem (500 ml) a roztok obsahující produkt se postupně promýval nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (400 ml), vodou (400 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (300 ml). Organická fáze se vysušila (síran sodný) a zahustila a produkt **20** vykrytalizoval z 10% ethylacetátu v hexanech (4,05 g). Matečný louh se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (15% ethylacetát v hexanech) a poskytl dalších 1,35 g **20** (celkem 64 %) jako světležlutou pevnou látku (teplota tání 91,5 °C). R_f 0,22 (ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (400 MHz,

25.05.99

CDCl₃) d 10,15 (s, 1H, CHO), 7,13 (s, 1H, ArH), 6,03 (s, 2H, AroCH₂OAr), 5,03 (s, 2H, MOM CH₂), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 2,19 (s, 3H, ArCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 189,0, 157,0, 152,4, 144,2, 123,8, 113,7, 103,3, 102,1, 101,3, 58,0, 9,4; IR (čistý film) 2925 (w), 1670 (s), 1614 (w), 1473 (m), 1452 (m), 1399 (m), 1280 (m), 1155 (m), 1059 (m), 935 (s), 927 (s), 860 (m) cm⁻¹; HRMS (EI⁺) m/z: pro C₁₁H₁₂O₅ (M⁺) vypočteno 224.0684, nalezeno 224.0684.

Příklad 4

Aldehyd **22**

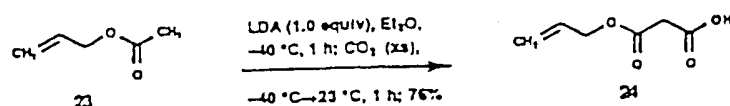


K roztoku **20** (3,70 g, 16,5 mmolu, 1 ekvivalent) v dichlormethanu (50 ml) a vodě (1,0 ml) se při 0 °C přidala methansulfonová kyselina (1,50 ml, 22,5 mmol, 1,4 ekvivalentů). Reakční směs se potom při 0 °C neutralizovala nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a výsledná směs se rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (400 ml) a dichlormethan (3 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily (síran sodný) a zahustily za vzniku **21** jako surového meziproductu. K roztoku **21** v *N,N*-dimethylformamidu (16,0 ml) se při 0 °C přidala suspenze hydridu sodného v minerálním oleji (57 % obj., 903 mg, 21,5 mmol, 1,3 ekvivalenty) a výsledná suspenze se 40 minut míchala při 0 °C. Benzylbromid (2,94 ml, 24,8 mmol, 1,5 ekvivalentu) se při 0 °C přidal k reakční směsi a výsledná suspenze se 30 minut míchala při 23 °C. Nadbytečná báze se neutralizovala pomalým přidáváním methanolu (2,0 ml)

při 0 °C a reakční směs se zředila ethylacetátem (250 ml). Roztok obsahující produkt se promyl postupně vodou (200 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), potom se vysušil (síran sodný) a zahustil. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (10% ethylacetát v hexanech) a získal se **22** (3,85 g, 86 %) jako viskózní sirup. R_f 0,18 (10% ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,08 (s, 1H, CHO), 7,40 (m, 5H, Bn ArH), 7,12 (s, 1H, ArH), 6,04 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 4,93 (s, 2H, Bn CH_2), 1,60 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188,5, 158,3, 152,6, 144,1, 135,7, 128,7, 128,3, 123,6, 113,8, 103,2, 102,1, 78,5, 11,8, 9,1; IR (čistý film) 2923 (w), 1674 (s), 1612 (w), 1470 (m), 1420 (m), 1375 (m), 1352 (m), 1278 (s), 1170 (m), 1096 (s), 1069 (m) cm^{-1} ; HRMS (EI^+) m/z : pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M^+) vypočteno 270.0892, nalezeno 270.0892.

Příklad 5

Monoallylmalonát **24**

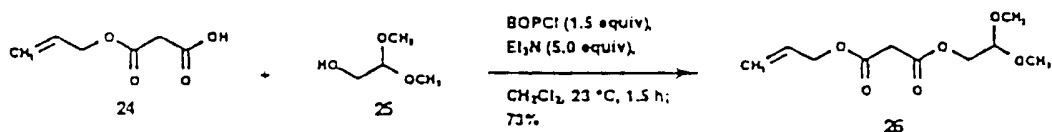


Roztok *n*-butyllithia (1,56 M v hexanech, 19,2 ml, 30,0 mmolů, 1,0 ekvivalent) se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ přidal k roztoku diisopropylaminu (5,7 ml, 39,0 mmolů, 1,3 ekvivalentu) v ethyletheru (30,0 ml). Reakční baňka se rychle přenesla na 10 minut do ledové lázně a znovu se ochladila na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Allylacetát **23** (3,23 ml, 30,0 mmolů, 1 ekvivalent) se přidal ke studenému roztoku lithiumdiisopropylamidu a výsledný roztok se při $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 1 hodinu míchal. Reakční směs se ochladila na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a k reakční směsi se přidal nadbytek pevného oxidu uhličitého, načež se ponechala 1 hodinu

oteplít na 23 °C. Kalný roztok se zředil vodou (100 ml) a promyl ethyletherem (3 x 50 ml). Vodná vrstva se okyselila při 0 °C pomalým přidáváním koncentrované chlorovodíkové kyseliny na pH 2 a potom se extrahovala ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily (síran sodný) a zahustily na surovou kyselinu **24** (3,35 g, 76 %) v podobě světležlutého oleje, která se dále užila bez dalšího čištění. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,92 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 5,36 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 5,27 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 4,68 (dt, 2H, $J = 5,7, -1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$), 3,48 (s, 2H, CH_2); IR (neat film) 3.300–2.400 (m), 1744 (s), 1322 (m), 1156 (m) cm^{-1} .

Příklad 6

Allyl-2,2-dimethoxyethylmalonát **26**



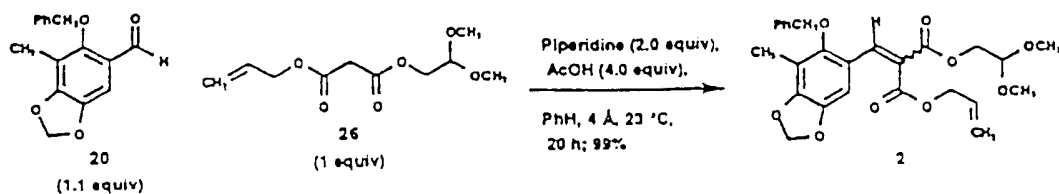
K roztoku kyseliny **24** (7,50 g, 52,0 mmolů, 1,0 ekvivalent), 2,2 dimethoxyethanol (**25**) (5,50 g, 52,0 mmolu, 1,0 ekvivalent) a triethylaminu (36,0, 258 mmolů, 5,0 ekvivalentů) v dichlormethanu (100 ml) se přidal pevný BOPCl (20,0 mg, 78,7 mmolu, 1,5 ekvivalentu) a výsledná suspenze se míchala 1 hodinu při 23 °C. Reakční směs se sfiltrovala, filtrát se zředil ethylacetátem (400 ml) a produktový roztok se postupně promyl vodou (2 x 300 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (300 ml). Organická vrstva se vysušila síranem sodným a zahustila a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 20–33% ethylacetát v hexanech), čímž se získala sloučenina **26** (8,81 g, výtěžek 73 %) jako bezbarvá kapalina. R_f 0,26 (25% ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (m,

26.05.99

1H, CH₂=CH-), 5,34 (m, 1H, CH₂=CH-), 5,26 (m, 1H, CH₂=CH-), 4,64 (dt, 2H, J = 5,6, -1 Hz, CH₂=CHCH₂-), 4,58 (t, 1H, J = 5,3 Hz, CH(OCH₃)₂), 4,17 (d, 2H, J = 5,3 Hz, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,46 (s, 2H, CH₂), 3,39 (s, 6H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166,0, 165,9, 131,5, 118,7, 101,0, 66,0, 63,8, 53,9, 41,2; FTIR (čistý film) 2955 (m), 1757 (s), 1738 (s), 1447 (m), 1412 (m), 1367 (s), 1340 (s), 1323 (s), 1276 (s), 1193 (s), 1134 (s), 1102 (s), 1078 (s), 1046 (s) cm⁻¹; HRMS (CI⁺) m/z: pro C₁₀H₂₀NO₆ (M + NH)₄⁺ vypočteno 250.1291, nalezeno 250.1296.

Příklad 7

α,β-Nenasycený diester **2**

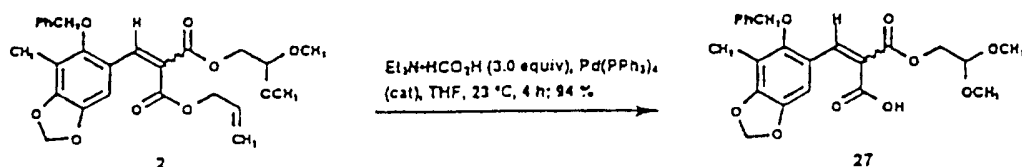


Ke směsi aldehydu **20** (3,84 g, 14,2 mmolu, 1,1 ekvivalentu), piperidinu (2,80 ml, 28,4 mmolu, 2,0 ekvivalenty) a drcených aktivovaných molekulových sít 4 A (~6 g) v benzenu (40 ml) se po kapkách přidala ledová octová kyselina (3,25 ml, 56,8 mmolu, 4,0 ekvivalenty) a výsledná suspenze se 18 hodin míchala při 23 °C. Následovala filtrace a zahuštění filtrátu. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 20 - 33% ethylacetát v hexanech) a získala se sloučenina **2** (6,20 g, 99 %) jako nedělitelná směs E/Z izomérů (1:3:1). R_f 0,62 (10% ethylether v dichlormethanu); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ většinový izomér: 8,07 (s, 1H, ArCH), 7,38 (m, 5H, Ph-H), 6,83 (s, 1H, ArH), 5,98 (s, 2H, ArOCH₂OAr), 5,75 (m, 1H, CH₂=CH-), 5,34 (m, 1H, CH₂=CH), 5,24 (m, 1H, CH₂=CH), 4,77 (s, 2H, BnCH₂), 4,72 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 4,64 (t, 1H, J = 5,6 Hz,

CH(OCH₃)₂), 4,32 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,41 (s, 6H, OCH₃), 2,16 (s, 3H, ArCH₃), *menšinový izomér*: 8,06 (s, 1H, ArCH), 7,38 (m, 5H, Ph-H), 6,76 (s, 1H, ArH), 5,98 (s, 2H, ArOCH₂OAr), 5,73 (m, 1H, CH₂=CH-), 5,38 (m, 1H, CH₂=CH), 5,28 (m, 1H, CH₂=CH), 4,77 (s, 2H, BnCH₂), 4,78 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 4,59 (t, 1H, J = 5,6 Hz, CH(OCH₃)₂), 4,23 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,40 (s, 6H, OCH₃), 2,16 (s, 3H, ArCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166,3, 166,2, 163,9, 163,8, 153,5, 149,5, 143,6, 139,1, 139,0, 136,3, 131,8, 131,4, 128,6, 128,4, 123,6, 119,4, 119,1, 118,2, 114,1, 104,7, 104,6, 101,7, 101,2, 101,0, 77,5, 77,4, 66,2, 65,8, 63,9, 63,8, 53,9, 53,8, 14,1, 9,3; IR (čistý film) 2928 (w), 1732 (s), 1609 (m), 1476 (m), 1423 (m), 1243 (s), 1217 (s), 1186 (s), 1096 (s), 1079 (s) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) m/z: pro C₂₆H₂₈O₉Na (MNa⁺) vypočteno 507.1631, nalezeno 507.1640.

Příklad 8

α,β-Nenasycená kyselina **27**

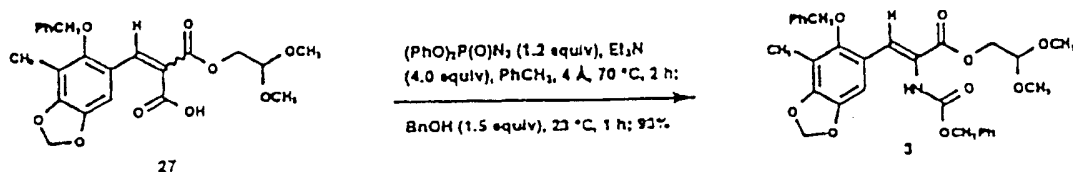


K roztoku **2** (6,20 g, 12,8 mmolu, 1 ekvivalent) v tetrahydrofuranu (30 ml) se postupně přidal roztok triethylamoniumformátu (1 M v tetrahydrofuranu, 38,4 ml, 38,4 mmolu, 3,0 ekvivalenty) a pevné tetrakis(triphenylfosfin)palladium (120 mg) a výsledná směs se míchala 4 hodiny při 23 °C. Všechny těkavé složky se vakuově oddestilovaly a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (10% methylalkohol v dichlormethanu) a získala se sloučenina **27** jako žlutý olej

(5,33 g, výtěžek 94 %), což je směs E/Z izomérů (4:1). R_f 0,21 (10% methylalkohol v dichlormethanu); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d většinový izomér: 8,19 (s, 1H, ArCH), 7,40 (m, 5H, Ph-H), 6,82 (s, 1H, ArH), 6,00 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 4,78 (s, 2H, BnCH_2), 4,61 (t, 1H, $J=5,8$ Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4,29 (d, 2H, $J=5,8$ Hz, CO_2CH_2), 3,40 (s, 6H, OCH_3), 2,15 (s, 3H, ArCH_3), menšinový izomér: 8,21 (s, 1H, ArCH), 7,40 (m, 5H, Ph-H), 7,13 (s, 1H, ArH), 5,96 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 4,78 (s, 2H, BnCH_2), 4,59 (t, 1H, $J=5,8$ Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4,24 (d, 2H, $J=5,8$ Hz, CO_2CH_2), 3,38 (s, 6H, OCH_3), 2,15 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 169,3, 168,9, 163,9, 166,3, 164,8, 153,8, 149,9, 143,6, 143,5, 141,6, 141,4, 136,1, 135,9, 128,7, 128,5, 122,0, 121,5, 119,2, 119,1, 114,0, 113,8, 105,2, 104,7, 101,7, 101,0, 100,9, 77,6, 77,5, 63,9, 63,7, 53,9, 53,8, 53,3, 5,3, 9,2; (čistý film) 3500–2500 (m), 2958 (m), 1735 (s), 1701 (s), 1608 (m), 1476 (s), 1423 (s), 1258 (s), 1218 (m), 1188 (s), 1135 (m), 1096 (s) cm^{-1} ; HRMS (EI^+) m/z : 444 (M^+).

Příklad 9

Benzylnkarbamát 3

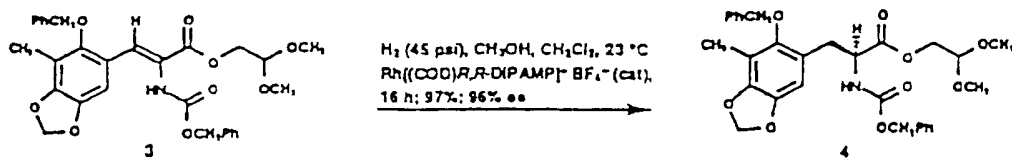


Ke směsi **27** (5,32 g, 11,2 mmolu, 1 ekvivalent), triethylaminu (6,24 ml, 44,8 mmolu, 4,0 ekvivalenty) a drcených aktivovaných molekulových sít 4 Å (~20 g) v toluenu (53 ml) se přidal difenylfosforylazid (3,10 ml, 14,4 mmolu, 1,2 ekvivalentu) a výsledná suspenze se 2 hodiny zahřívala na 70 °C. Reakční směs se ochladila na 23 °C a pak se přidal

benzylalkohol (1,73 ml, 16,8 mmolu, 1,5 ekvivalentu). Suspenze se 1 hodinu míchala při 23 °C, sfiltrovala a filtrát se zahustil. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 20 → 50% ethylacetát v hexanech), čímž se získala sloučenina **3** (5,90 g, výtěžek 93 %) jako bleděžlutá pevná látka (teplota tání 102–103 °C). R_f 0,25 (33% ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7,40 (m, 1H, Ph-H & ArCH), 6,92 (s, 1H, ArH), 6,70 (s(br), 1H, NH), 5,99 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 5,10 (s, 2H, Cbz CH_2), 4,70 (m(br), 2H, Bn CH_2), 4,58 (t(br), 1H, J = neurčeno, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4,23 (d(br), 2H, J = neurčeno, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3,39 (s, 6H, OCH_3), 2,18 (s, 3H, ArCH_3), konfigurace *Z* ověřena 5,8% NOE Ar-H po ozáření N-H; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), d 165,0, 151,7, 148,1, 143,4, 136,3, 135,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 126,3, 123,6, 120,1, 113,9, 105,0, 101,5, 101,1, 67,3, 64,0, 53,9, 9,4; IR (čistý film) 3350 (w, br), 2940 (w), 1718 (s), 1498 (m), 1473 (m), 1423 (m), 1247 (s), 1193 (s), 1130 (m), 1094 (s), 1069 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_9\text{Na}$ (MNa^+) 572.1896, nalezeno 572.1909.

Příklad 10

Aminokyselina s chráněným aminem **4**

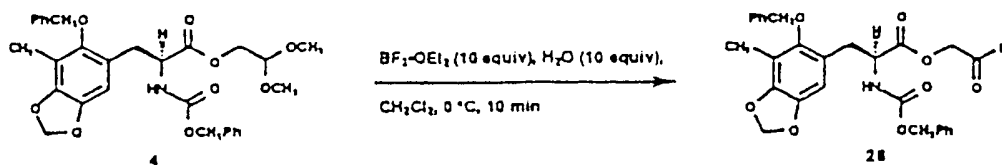


Roztok **3** (800 mg, 1,46 mmolu, 1 ekvivalent) a $\text{Rh}[(\text{COD})R,R\text{-DIPAMP}]^+\text{BF}_4^-$ (20 mg) ve směsi methylalkoholu a dichlormethanu (10:1 (obj.), 11,0 ml) se umístily ve vysokotlakém Parrově reaktoru a vypláchly vodíkem (5 x 50

psi). Roztok se zahustil a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 33 → 50% ethylacetát v hexanech) a získala se **4** (774 g, výtěžek 97 %) jako bílá pevná látka (teplota tání 93,5-94,0 °C). R_f 0,25 (33% ethylacetát v hexanech); s výhradou možné chyby (ee): 96% (HPLC Chiracel OD, 10% isopropylalkohol v hexanech); $[\alpha]_D^{23} - 1,9^\circ$ ($c = 0,67$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (m, 10H, Ph-H), 6,50 (s, 1H, ArH), 5,92 (s, 2H, ArOCH_2OAr), 5,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, NH), 5,03 (s, 2H, CbzCH_2), 4,76 (s, 2H, Bn CH_2), 4,53 (m, 1H, CHCO_2), 4,46 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4,09 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3,35 (s, 6H, OCH_3), 3,06 (dd, 1H, $J = 4,7, 13,4$ Hz, ArCH_2), 2,94 (dd, 1H, $J = 7,6, 13,4$ Hz, ArCH_2), 2,20 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171,3, 155,8, 150,5, 146,2, 143,3, 136,8, 136,5, 128,5, 128,4, 128,1, 127,9, 127,8, 121,2, 113,6, 107,1, 101,2, 101,1, 75,4, 66,6, 63,6, 55,2, 53,9, 53,8, 32,7, 9,7; IR (čistý film) 3390 (w), 2949 (w), 1724 (s), 1500 (m), 1476 (s), 1213 (m), 1034 (m), 1091 (s), 1027 (m) cm^{-1} ; HRMS (EI^+) m/z : pro $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_9$ (M^+) vypočteno 551.2153, nalezeno 551.2159.

Příklad 11

Aldehyd **28**

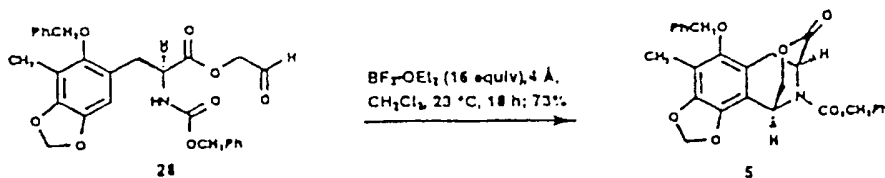


K roztoku **4** (175 mg, 0,318 mmolu, 1 ekvivalent) a vody (57 ml, 3,18 mmolu, 10,0 ekvivalentů) v dichlormethanu (10,0 ml) se při 0 °C přidal etherát fluoridu boritého (392 ml, 3,18 mmolu, 10,0 ekvivalentů) a výsledný roztok se míchal

10 minut při této teplotě. Lewisova kyselina se neutralizovala pomalým přidáváním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10,0 ml) a výsledná směs se potom rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (80 ml) a dichlormethanu (40 ml). Vodná fáze se v dalším extrahovala ethylacetátem (2 x 50 ml) a spojené organické vrstvy se vysušily (síran sodný) a zahustily, čímž se získal surový aldehyd **28** dostatečné čistoty. R_f 0,24 (50% ethylacetát v hexanech); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,44 (s, 1H, CHO), 7,32 (m, 10H, Ph-H), 6,50 (s, 1H, ArH), 5,95 (s, 2H, $ArOCH_2OAr$), 5,72 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, NH), 5,07 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CbzCH₂), 5,02 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CbzCH₂), 4,78 (d, 1H, $J = 10,2$ Bn CH₂), 4,74 (d, 1H, $J = 10,2$ Bn CH₂), 4,58 (m, 1H, $CHCO_2$), 4,53 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, CH₂CHO), 4,48 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, CH₂CHO), 3,04 (m, 2H, ArCH₂), 2,20 (s, 3H, ArCH₃), 3,35 (s, 6H, OCH₃), 3,06 (dd, 1H, $J = 4,7, 13,4$ Hz, ArCH₂), 2,94 (dd, 1H, $J = 7,6, 13,4$ Hz, ArCH₂), 2,20 (s, 3H, ArCH₃); IR (čistý film) 3353 (w, br), 2913 (w), 1724 (s), 1476 (m), 1254 (m), 1215 (m), 1184 (m), 1090 (s), 1063 (m), 1027 (m) cm^{-1} .

Příklad 12

Lakton **5**

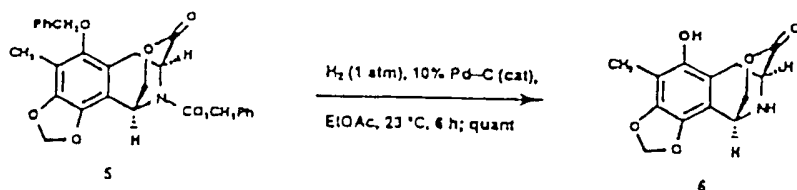


Etherát fluoridu boritého (640 ml, 5,20 mmolu, 16,4 ekvivalentů) se při 0 °C přidal ke směsi surového aldehydu **28** (0,318 mmolu, 1 ekvivalent) a drcených aktivovaných molekulových sít $\text{\AA}$ 4 (2,8 g) v dichlormethanu (32 ml) a

výsledná suspenze se míchala při 23 °C 18 hodin. Reakce se ukončila přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a směs se rozdělila. Vodná vrstva se potom extrahovala ethylacetátem (3 x 50 ml) a spojené organické vrstvy se sušily síranem sodným a zahustily. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 0 → 5% ethylacetát v dichlormethanu) a poskytl **5** (113 mg, 73 %) jako bílou pevnou látku (teplota tání 53–55 °C). R_f 0,19 (dichlormethan); $[\alpha]_D^{23} - 9,8$ ($c = 0,40$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 55 °C) d 7,38 (m, 10H, Ph-H), 6,00 (s, 1H, ArOCH_2OAr), 5,97 (s, 1H, ArOCH_2OAr), 5,49 (m (br), 1H, ArCH), 5,19 (m, 3H, CbzCH_2 & CHCO_2), 4,72 (m, 3H, Bn CH_2 & CO_2CH_2), 4,43 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz, CO_2CH_2), 3,18 (m, 1H, ArCH_2), 2,98 (m, 1H, ArCH_2), 2,18 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 167,8, 153,1, 149,9, 145,3, 139,3, 136,8, 135,4, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 127,6, 118,5, 118,1, 114,0, 113,8, 111,5, 101,6, 74,6, 73,4, 67,9, 52,8, 52,1, 45,4, 44,5, 28,1, 27,6, 9,3; IR (čistý film) 2920 (w), 1747 (s), 1710 (s), 1455 (s), 1432 (s), 1321 (m), 1299 (s), 1230 (m), 1163 (m), 1096 (s), 1058 (m), 1042 (m) cm^{-1} ; HRMS (EI^+) m/z : pro $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (M^+) vypočteno 487.1629, nalezeno 487.1628.

Příklad 13

Aminofenol **6**



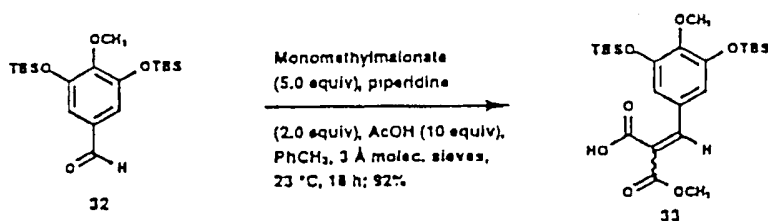
Směs laktonu **5** (240 mg, 0,493 mmolu, 1 ekvivalent) a 10% palladium na uhlíku (20 mg) v ethylacetátu (10,0 ml) se

pod vodíkem (tlak 1 atm.) míchala při 23 °C 6 hodin. Reakční směs se sfiltrovala a filtrát se zahustil, čímž se získal **6** (131 mg, výtěžek kvantitativní) jako bezbarvý film. R_f 0,20 (ethylacetát); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,94 (d, 1H, J - 1Hz, OCH_2O), 5,91 (d, 1H, J - 1Hz, OCH_2O), 4,76 (dd, 1H, J = 3,7, 10,6 Hz, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$), 4,43 (d, 1H, J = 10,6 Hz, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$), 4,38 (d, 1H, J = 3,7 Hz, ArCH), 4,29 (d (br), 1H, J = 6,2 Hz, CHCO_2), 3,00 (dd, 1H, J = 1,1, 16,9 Hz, ArCH_2), 2,91 (dd, 1H, J = 6,2, 16,9 Hz, ArCH_2); FTIR (čistý film) 3360 (w, br), 2951 (w), 1731 (s), 1461 (s), 1432 (s), 1241 (m), 1117 (m), 1096 (s), 1076 (m), 1094 (s), 1048 (s), 1025 (m) cm^{-1} ; HRMS (EI^+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (M^+) 263.0794, nalezeno 263.0802.

PRAVÝ FRAGMENT

Příklad 14

Kyselina **33**

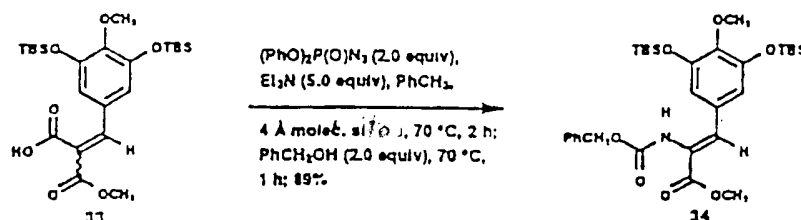


Piperidin (1,01 ml, 10,2 mmolu, 2,0 ekvivalenty) se přidal k suspenzi **32** (2,02 g, 5,10 mmolu, 1 ekvivalent), monomethylmalonátu (3,01 g, 25,5 mmolu, 5,0 ekvivalentů), octové kyselině (2,92 ml, 51,0 mmolu, 10,0 ekvivalentu) a drceným aktivovaným molekulovým síťům 3 Å (~12 g) v toluenu (25,0 ml) a výsledná suspenze se míchala 18 hodin při 23 °C. Reakční směs se sfiltrovala, dobře promyla ethyacetátem (100 ml). Filtrát se zahustil a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (4% methylalkohol v dichlormethanu) za vzniku kyseliny **33** (2,32 g, 92 %) a nedělitelné směsi

izomérů E/Z. R_f 0,42 (10% methylalkohol v dichlormethanu); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d (většinový izomér) 7,71 (s, 1H, ArCH), 6,83 (s, 2H, ArCH), 6,83 (s, 2H, ArH), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 1,00 (s, 18H, t-butyl), 0,18 (s, 12H, SiCH_3), d (menšinový izomér) 7,7 (s, 1H, ArCH), 6,65 (s, 2H, ArH), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 1,00 (s, 18H, t-butyl), 0,18 (s, 12H, SiCH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) d 169,9, 165,3, 150,0, 145,8, 144,5, 127,4, 122,5, 116,8, 60,0, 52,8, 25,6, 18,2, -4,7; IR (čistý film) 3600 - 2600 (m, br), 2955 (s), 1741 (s), 1713 (s), 1569 (s), 1493 (s), 1253 (s), 1219 (m), 1096 (s), 864 (s) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^-$) m/z: vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{Si}_2$ (M-H $^-$) °.3.0794, nalezeno 263.0802.

Příklad 15

Benzylkarbamát **34**

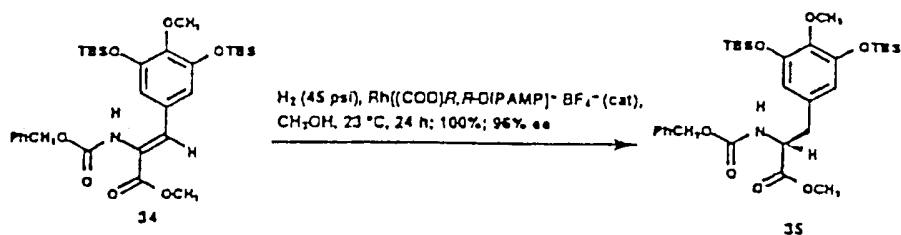


K suspenzi **33** (3,35 g, 6,75 mmolu, 1 ekvivalent), triethylaminu (4,71 ml, 33,8 mmolu, 5,0 ekvivalentu) a drcených aktivovaných molekulových sít 3 Å (~15 g) v toluenu (50 ml) se přidal difenylfosforylazid (2,90 ml, 13,5 mmolu, 2,0 ekvivalenty) a výsledná směs se zahřívala 2 hodiny na 70 °C. Potom se k reakční směsi přidal benzylalkohol (1,40 ml, 13,5 mmolu, 2,0 ekvivalenty) a suspenze se 1 hodinu míchala při 70 °C. Následovala filtrace, promytí ethylacetátem (100 ml) a zahuštění filtrátu. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (10% ethylacetát v hexanu) a poskytl **34** jako světležlutý olej (3,62 g, výtěžek 89 %) R_f

0,53 (25% ethylacetát v hexanu); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 7,34 (m, 5H, CbzArH), 7,18 (s, 1H, ArCH), 6,77 (s, 2H, ArH), 6,14 (s (br), 1H, NH), 5,13 (s, 2H, CbzCH₂), 3,81 (s (br), 3H, OCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 1,00 (s, 18H, t-butyl), 0,16 (s, 12H, SiCH₃), konfigurace Z ověřena 11,6% NOE ArH po iradiaci NH; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 165,8, 149,8, 144,4, 135,8, 132,5, 130,0, 128,5, 128,4, 128,2, 126,1, 123,4, 120,2, 116,4, 67,6, 60,0, 52,5, 25,7, 18,3, -4,7; IR (čistý film) 3500 (w, br), 2951 (m), 1723 (s), 1567 (m), 1493 (s), 1424 (m), 1289 (s), 1259 (s), 1122 (s), 1006 (w), 829 (s) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_7\text{Si}_2$ (MH^+) vypočteno 602.2969, nalezeno 602.2993.

Příklad 16

Chráněná aminokyselina **35**

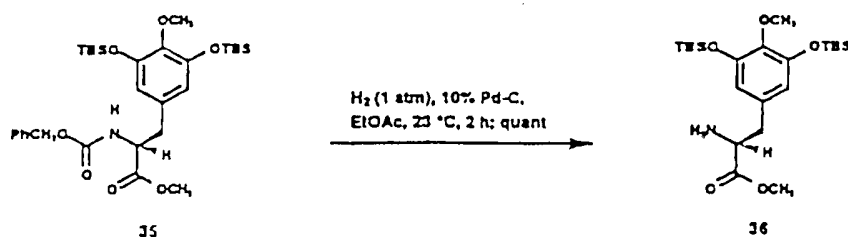


Roztok **34** (6,00 g, 9,98 mmolu, 1 ekvivalent) a $\text{Rh}[(\text{COD})R,R\text{-DIPAMP}]^+\text{BF}_4^-$ (75 mg) ve směsi methylalkoholu a dichlormethanu (10:1 obj., 110 ml) se umístil v Parrově vysokotlakém reaktoru, který se vypláchl vodíkem (5 x 50 psi). V neprodyšně uzavřeném vodíkovém prostředí se reakční směs při 50 psi míchala 24 hodin při 23 °C. Roztok se zahustil a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (2,5% ethylacetát v dichlormethanu) za vzniku **35** (6,01 g, výtěžek kvantitativní) jako bezbarvý viskozní olej. R_f 0,41 (20% ethylacetát v hexanu); s výhradou možné chyby: 96% (HPLC ChiralPak AD, 1% isopropylalkohol v hexanech; $[\alpha]_D^{23} + 30,5^\circ$ ($c = 0,40$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) d 7,32 (m, 5H, CbzArH), 6,23 (s, 2H, ArH), 5,18 (d, 1H, J = 8 Hz, NH), 5,12 (d, 1H, J = 12,3 Hz, Cbz CH₂), 5,07 (d, 1H, J = 12,3 Hz, Cbz CH₂), 4,59 (m, 1H, ArCH₂CH), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 2,95 (d, 2H, ArCH₂), 0,98 (s, 18H, t-butyl), 0,15 (s, 12H, SiCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 171,9, 155,6, 149,8, 142,1, 136,2, 130,5, 128,5, 128,1, 115,6, 67,0, 59,9, 54,5, 52,2, 37,6, 25,7, 18,3, -4,7; IR (čistý film) 3350 (w, br), 2931 (m), 2858 (w), 1728 (s), 1577 (m), 1496 (s), 1434 (s), 1360 (m), 1253 (s), 1230 (s), 1209 (m), 1091 (s), 831 (s) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) m/z: pro C₃₁H₅₀NO₇Si₂ (MH⁺) vypočteno 604.3126, nalezeno 604.3103.

Příklad 17

Aminoester **36**

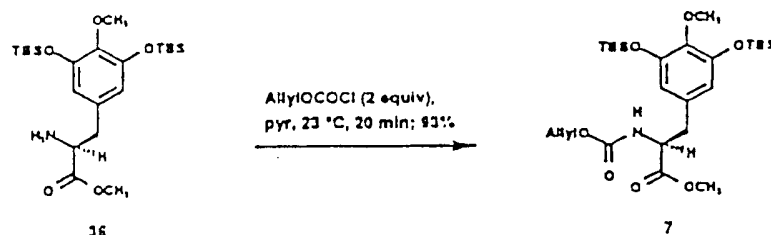


Roztok **35** (1,00 g, 1,66 mmolu, 1 ekvivalent) a 10% palladium na aktivovaném dřevěném uhlí (50 mg) v ethylacetátu (40 ml) se 2 hodiny míchaly pod vodíkem při tlaku 1 atm. a teplotě 23 °C. Reakční směs se sfiltrovala na spádovém filtru a filtrát se zahustil a poskytl **36** (780 mg, výtěžek kvantitativní) jako vikožní olej; R_f 0,38 (50% ethylacetát v hexanu); [α]_D²³ +5,7 ° (c = 0,70, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) d 6,35 (s, 2H, ArH), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,67 (dd, 1H, J = 5,4, 7,9 Hz, CHCO₂CH₃), 2,92 (dd, 1H, J = 5,4, 13,5 Hz, Ar CH₂), 2,71 (dd, 1H, J = 7,9, 13,5 Hz, Ar CH₂), 1,00 (s, 9H, t-butyl), 0,19 (s, 6H, SiCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 175,2, 149,6, 141,7, 132,1, 115,5, 59,8, 55,6, 51,9, 40,5, 25,6, -4,7; FTIR

(čistý film) 2955 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1743 (s), 1577 (s), 1495 (m), 1433 (m), 1356 (m), 1252 (m), 1229 (m), 1087 (s), 858 (s) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$ (MNa^+) vypočteno 492.2578, nalezeno 492.2580.

Příklad 18

Allylkarbamát 7



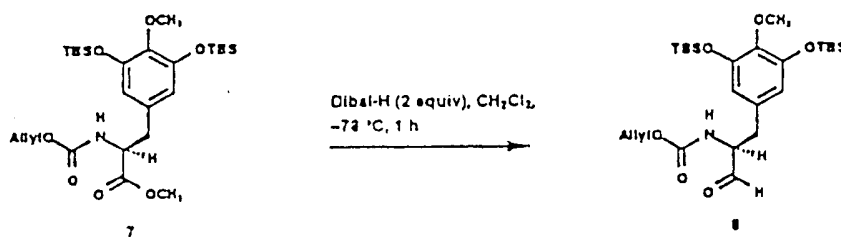
K roztoku **36** (780 mg, 1,66 mmolu, 1 ekvivalent) v pyridinu (8 ml) se při 0 °C po kapkách přidal allylchloroformát (352 ml, 3,32 mmolu, 2,0 ekvivalenty), a reakce probíhala za míchání 20 minut při 23 °C. Směs se zahustila při 23 °C a zbytek se rozdělil mezi vodu (50 ml) a dichlormethan (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se sušily (síran sodný) a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (15% ethylacetát v hexanu) za vzniku **7** (856 mg, 93 %) jako bezbarvý olej. R_f 0,37 (20% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +26,2$ ($c = 0,40$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 6,28 (s, 2H, ArH), 5,89 (m, 1H, vinylový H), 5,20 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz, vinylový H), 5,14 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, NH), 4,35 (m, 3H, allylový CH_2 a CHCOCH_3), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 2,94 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz, ArCH_2), 1,00 (s, 9H, t-butyl), 0,19 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 171,9, 149,8, 132,6, 130,6, 117,8, 115,6, 65,8, 59,9, 54,5, 52,3, 37,5, 25,7, 18,3, -4,7; FTIR (čistý film) 3280 (w, br), 2955 (s), 2931 (s), 2858 (s), 1737 (s), 1716 (s), 1578 (s), 1519 (s), 1472 (s), 1361 (m), 1253 (s), 1229 (s), 1207 (m), 1092 (s), 1011 (m), 832 (s).

26.05.99

cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z : pro $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}$ (MNa^+) vypočteno 576.2789, nalezeno 576.2789.

Příklad 19

Aldehyd 8

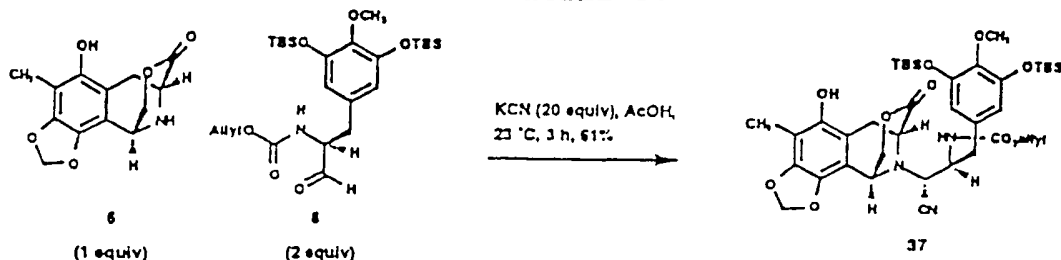


K roztoku **7** (850 mg, 1,54 mmolu, 1 ekvivalent) v dichlormethanu (85 ml) se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ přidal diisobutylaluminiumhydrid (diisobutylhydridoaluminium) (1,5 M v toluenu, 2,05 ml, 3,08 mmolu, 2,0 ekvivalenty) a reakční směs se míchala 1 hodinu při $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Nadbytečné redukční činidlo se eliminovalo postupným přidáním methylalkoholu (700 ml), dekahydrátu síranu sodného (~5 g) a celitu (~2 g). Směs se 1 hodinu míchala při $23\text{ }^\circ\text{C}$ a pak se sfiltrovala přes vrstvu celitu. Filtrát se zahustil a zbytek se rozpustil v diethyletheru (150 ml). Roztok se znovu sfiltroval přes vrstvu celitu a filtrát se zahustil za vzniku surového aldehydu **8**, který se ihned bez dalšího přečištění použil v kopulační reakci s **6**. R_f 0,33 (25% ethylacetát v hexanech); ^1H NMR (surový produkt) (400 MHz, CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H, CHO), 6,28 (s, 2H, ArH), 5,90 (m, 1H, vinylový H), 5,30 (dd, 1H, $J = 1,2, 17,2\text{ Hz}$, vinylový H), 5,21 (m, 2H, vinylový H, NH), 4,58 (m, 3H, allylový H), 4,41 (m, 1H, CHCHO), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,01 (dd, 1H, $J = 6,0, 14,4\text{ Hz}$, ArCH_2), 2,94 (dd, 1H, $J = 6,4, 14,4\text{ Hz}$, ArCH_2), 0,99 (s, 18H, Si-t-butyl), 0,15 (s, 12H, SiCH_3).

28.05.99

SYNTÉZA PENTACYKLU

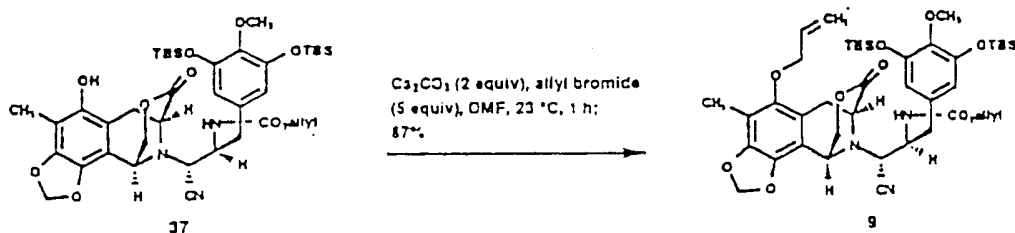
Příklad 21

Aminonitril **37**

K roztoku aminu **6** (123 mg, 0,467 mmolu, 1 ekvivalent) a surového aldehydu **8** (489 mg, 0,935 mmolu, 2,0 ekvivalentu) v ledové kyselině octové (5 ml) se přidal kyanid draselný (608 mg, 9,35 mmolu, 20 ekvivalentů) a výsledná směs se míchala 1 hodinu při 23 °C. Reakční směs se zředila ethylacetátem (80 ml) a promyla postupně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (3 x 60 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (60 ml). Organická vrstva se sušila síranem sodným a zahustila a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 15% - 20% ethylacetát v hexanu), čímž poskytl **37** (159 mg) a jeho aminonitrilový epimer (67 mg) v oddělených frakcích (celkový výtěžek 61 %). **37**: R_f 0,19 (25% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23}$ -36,8 ° ($c = 1,30$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (násobné a rozšířené rezonance vlivem karbamátových rotamérů při 23 °C) 6,34 (s, ArH), 6,32 (s, ArH), 6,30 (s, ArH), 5,98-5,80 (m, vinylový H a OCH_2), 5,33 (m), 5,28 (m), 5,23 (m), 5,2 - 4,8 (m (br)), 4,63 (m), 4,57 (m), 4,45 (m (br)), 4,40-4,25 (m), 4,10 (m (br)), 3,93 (m (br)), 3,70 (s, OCH_3), 3,61 (s, OCH_3), 2,13 (s, ArCH_3), 2,08 (s, ArCH_3), 1,00 (s, t-butyl), 0,99 (s, t-butyl), 0,19 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,11 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171,3, 169,7, 169,2, 156,1, 155,5, 150,1, 150,0, 146,3, 145,1, 142,2, 142,0, 137,9, 132,3,

132,1, 131,3, 130,7, 118,1, 117,9, 117,8, 115,9, 115,5, 115,4, 115,2, 115,0, 110,1, 109,1, 108,9, 107,3, 101,4, 101,3, 73,7, 73,4, 66,0, 60,4, 59,9, 59,8, 57,1, 57,0, 55,2, 55,0, 52,0, 50,7, 47,9, 46,7, 38,2, 35,1, 31,6, 25,7, 22,9, 22,6, 22,0, 21,0, 18,3, 14,1, 8,7, 8,6, -4,7, -4,8; FTIR (čistý film) 3300 (m, br), 2955 (s), 2932 (s), 2858 (s), 1727 (s), 1712 (s), 1578 (m), 1495 (m), 1434 (s), 1360 (m), 1255 (s), 1233 (s), 1095 (s), 1043 (s), 1009 (s), 860 (s), 832 (s) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z: pro $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si}_2$ (MH^+) vypočteno 796.3661, nalezeno 796.3661.

Příklad 22
Allylether **9**

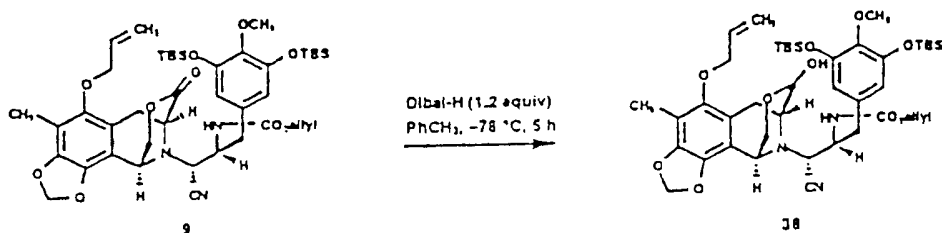


K roztoku aminonitrilu **37** (986 mg, 1,24 mmolu, 1 ekvivalent) v DMF (10 ml) se postupně přidal plamenem vysušený uhličitán cesný (809 mg, 2,78 mmolu, 2,0 ekvivalentu) a allylbromid (537 ml, 6,20 mmolu, 5,0 ekvivalentů) a směs se 1 hodinu míchala při 23 °C. Nadbytečná báze se neutralizovala přidavkem octové kyseliny (4 ml) a potom se směs rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitánu sodného (100 ml) a dichlormethan (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se sušily síranem sodným a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (20% ethylacetát v hexanu) a získal se **9** (901 mg, výtěžek 87 %) jako bezbarvý film. R_f 0,41 (25% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23}$ -40,0 ° ($c = 0,53$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d (násobné a rozšířené rezonance vlivem

karbamátových rotamérů při 23 °C) 6,32 (s, ArH), 6,29 (s, ArH), 6,1-5,7 (m, vinylový H a OCH₂O), 5,41 (m, vinylový H), 5,29 (m, vinylový H), 5,31 (m, vinylový H), 5,30 - 5,10 (m), 4,93 (m, (br)), 4,79 (m (br)), 4,70-4,05 (m), 3,91 (m (br)), 3,70 (s, OCH₃), 3,60 (s, OCH₃), 3,42 (m), 3,19 (m), 3,04-2,89 (m), 2,64 (m), 2,17 (s, ArCH₃), 2,10 (s, ArCH₃), 1,01 (s, t-butyl), 0,98 (s, t-butyl), 0,18 (s, Si(CH₃)₂), 0,11 (s, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,3, 168,8, 156,1, 155,4, 150,1, 150,0, 149,9, 149,7, 145,4, 145,3, 142,2, 142,0, 140,4, 140,2, 133,3, 132,4, 132,1, 131,3, 130,8, 118,1, 117,9, 117,6, 117,5, 117,1, 116,0, 115,4, 115,2, 115,0, 114,1, 113,8, 109,8, 109,2, 101,7, 101,6, 73,6, 73,5, 66,0, 59,9, 59,8, 57,2, 56,9, 55,3, 54,9, 53,4, 52,1, 50,6, 48,2, 46,8, 38,1, 35,13, 25,7, 25,6, 23,5, 22,5, 18,3, 9,4, 9,3, -4,7, -4,8; FTIR (čistý film) 3300 (m, br), 2955 (s), 2932 (s), 2858 (m), 1727 (s), 1577 (m), 1494 (m), 1461 (s), 1434 (s), 1253 (s), 1232 (s), 1095 (s), 1043 (m), 1009 (m), 860 (m), 832 (s) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) m/z: pro C₄₃H₆₁N₃O₁₀Si₂Na (MNa⁺) vypočteno 858.3793, nalezeno 858.3220.

Příklad 23

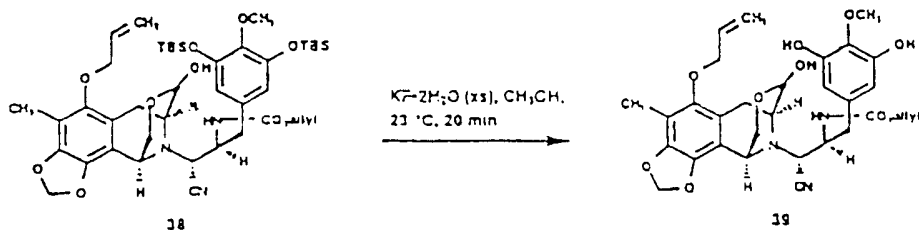
Triol 10



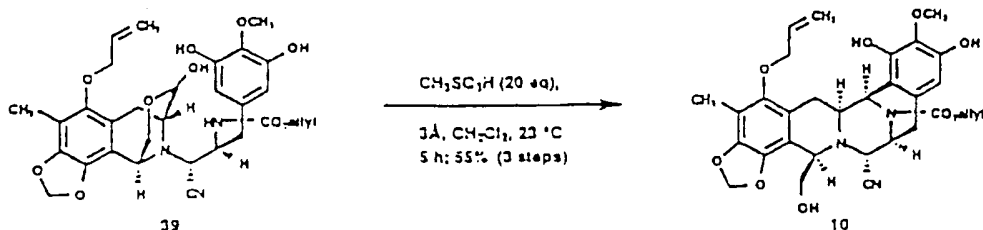
K roztoku **9** (390 mg, 0,467 mmolu, 1 ekvivalent) v toluenu (50 ml) se přidal při -78 °C roztok diisobutylaluminiumhydridu (1,5 M v toluenu, 374 ml, 0,560 mmolu, 1,2 ekvivalenty) a výsledný roztok se 5 hodin míchal při -78 °C. Nadbytečné redukční činidlo se eliminovalo

25.05.99

postupným pomalým přidáváním methylalkoholu (500 ml), dekahydrátu síranu sodného (~5 g) a celitu při -78 °C. Suspenze se 1 hodinu míchala při 23 °C, načež se sfiltrovala přes vrstvu celitu. Filtrát se zahustil a zbytek (**38**) se rozpustil v methylalkoholu (4 ml).



K tomuto roztoku se přidal dihydrát fluoridu draselného (250 mg, 2,66 mmolu, 5,7 ekvivalentu) a reakce probíhala 20 minut za míchání při 23 °C. Směs se rozdělila mezi dichlormethan (50 ml) a 80% nasycený vodný roztok chloridu sodného (80 ml), načež se vodná fáze extrahovala ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily a zbytek (**39**) se rozpustil v dichlormethanu (100 ml).

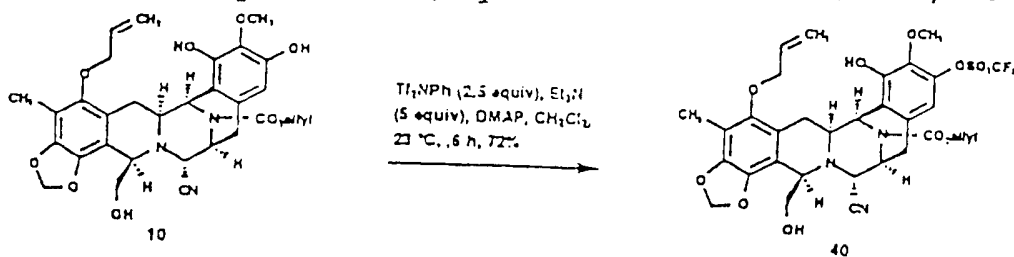


K tomuto roztoku se přidala molekulová síta 3 Å vysušená plamenem (6,20 g), následovala methansulfonová kyselina (531 ml, 8,21 mmolu, 20 ekvivalentů) a suspenze se 5 hodin míchala při 23 °C. Nadbytek kyseliny se neutralizoval přidavkem pyridinu (1,32 ml, 16,4 mmolu, 40 ekvivalentů) a směs se vakuově sfiltrovala, dobře promyla 10% isopropylalkoholem v dichlormethanu (4 x 20 ml). Roztok produktu se promyl nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (150 ml) a vodná vrstva se dále extrahovala

ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 60% → 100% ethylacetát v hexanu) a získal se triol **10** ((152 mg, 55 %, 3 stupně) jako bezbarvý olej. R_f 0,23 (66% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} - 4,4^\circ$ ($c = 0,48$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (násobné a rozšířené rezonance vlivem karbamátových rotamérů při 23 °C) 6,31 (s, 1H, ArH), 6,29 (s, 1H, vinylový H), 5,90 (m, vinylový H, OCH_2O), 5,60 (s, (br), ArOH) 5,50 (s, (br), ArOH), 5,42 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,32–5,17 (m), 4,91 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,62 (m), 4,20 (m), 4,31 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,66–3,20 (m), 2,74 (m, 1H, ArCH_2), 2,12 (s, 3H, ArCH_3), 0,87 (m, 1H, ArCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171,3, 154,4, 153,9, 148,7, 148,6, 148,4, 146,2, 145,9, 145,5, 144,6, 144,5, 139,0, 133,7, 133,6, 132,6, 132,3, 132,0, 130,8, 130,4, 121,3, 120,6, 120,4, 118,8, 118,0, 117,9, 117,8, 117,5, 117,2, 116,3, 116,1, 115,9, 113,7, 112,5, 113,3, 112,1, 107,7, 107,2, 106,6, 101,2, 74,4, 74,1, 66,8, 66,5, 64,3, 60,9, 60,4, 59,0, 58,9, 58,2, 56,6, 52,9, 51,4, 49,8, 49,4, 48,9, 46,6, 31,0, 30,6, 30,4, 25,9, 21,0, 14,1, 9,3,; FTIR (čistý film) 3300 (m, br), 2902 (m), 1686 (s), 1460 (s), 1432 (s), 1372 (m), 1328 (m), 1291 (m), 1264 (w), 1106 (s), 1064 (m), 1027 (m), 954 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z : pro $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ (MNa^+) vypočteno 614.2114, nalezeno 614.2133.

Příklad 24

Aryltriflát (aryltrifluormethansulfonát) **40**



25.05.99

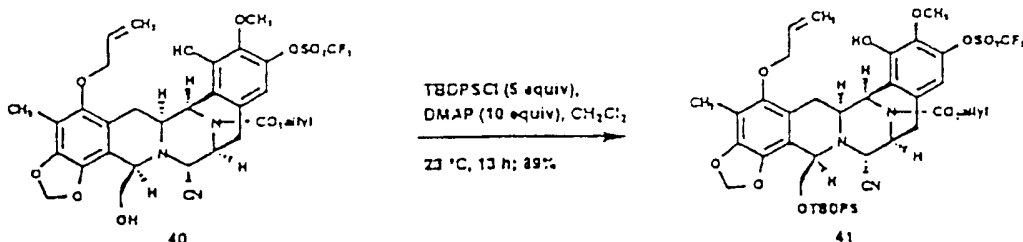
K roztoku **10** (150 mg, 0,253 mmolu, 1 ekvivalent) a triethylaminu (177 ml, 1,27 mmolu, 5,0 ekvivalentu) v dichlormethanu (15 ml) se postupně přidával N-fenyltriflimid (227 mg, 0,634 mmolu, 2,5 ekvivalentu) a DMAP (1 mg) a reakce probíhala 6,5 hodin při teplotě 23 °C. Nadbytečná báze se neutralizovala přidávkem octové kyseliny (145 ml, 2,53 mmolu, 10 ekvivalentů), následoval pyridin (306 ml, 3,79 mmolu, 15 ekvivalentů). Směs se rozdělila mezi dichlormethan (50 ml) a nysycený vodný roztok chloridu sodného (80 ml) a vodná vrstva se dále extrahovala ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (60% ethylacetát v hexanu), čímž se získal **40** (132 mg, výtěžek 72 %) jako bezbarvý film. R_f 0,44 (50% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +32,3^\circ$ ($c = 0,60$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (násobné a rozšířené rezonance vlivem karbamátových rotamérů při 23 °C) 6,65 (s, 1H, ArH), 6,10 (m, 1H, vinylový H), 5,92 (m, vinylový H, OCH_2O), 5,68 (s, ArOH) 5,57 (s, (br)), 5,40 (m), 5,26 (m, vinylový H), 4,93 (m), 4,87 (m), 4,63 (m), 4,21 (m), 3,98 (m), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,7–3,4 (m), 3,30 (m), 2,86 (m), 2,13 (s, 3H, ArCH_3), 1,81 (m, 1H, ArCH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154,1, 153,9, 148,7, 148,5, 147,2, 146,6, 144,8, 144,7, 141,1, 140,9, 139,1, 138,9, 136,9, 136,7, 134,2, 133,7, 132,2, 132,1, 131,7, 129,4, 127,1, 123,2, 122,3, 121,3, 121,2, 120,1, 119,9, 119,8, 118,2, 117,6, 117,5, 117,2, 116,2, 116,1, 112,8, 112,7, 112,3, 112,2, 112,1, 101,2, 74,4, 66,9, 66,7, 65,6, 65,4, 61,9, 59,5, 59,4, 58,5, 56,5, 49,7, 49,2, 48,9, 48,3, 30,9, 30,3, 25,9, 14,1, 9,3,; FTIR (čistý film) 3350 (w, br), 2928 (w), 1694 (s), 1685 (s), 1451 (s), 1422 (s), 1319 (m), 1257 (s), 1214

26.05.99

(s), 1138 (s), 1102 (s), 1026 (s), 989 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺)
 m/z: pro $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SNa}$ (MNa^+) vypočteno 746.1607, nalezeno
 746.1616.

Příklad 25

Silylether **41**

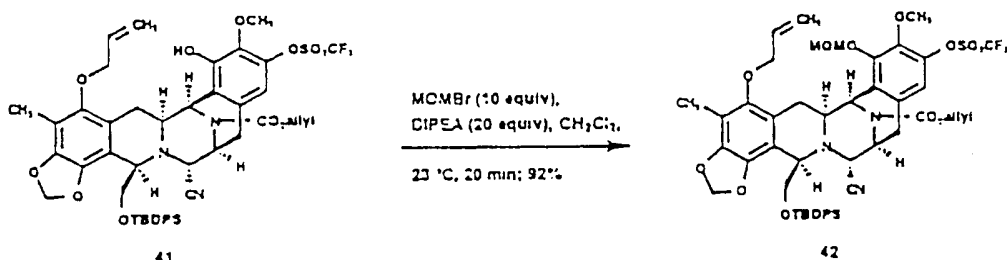


K roztoku **41** (90 mg, 124 μmol , 1 ekvivalent) a DMAP (152 mg, 1,24 μmol , 10 ekvivalentů) v dichlormethanu (10 ml) se přidal terc.butyldifenylsilylchlorid (162 ml, 0,622 μmol , 5,0 ekvivalentů) a roztok se 13 hodin míchal při 23 °C. Nadbytečná báze se eliminovala přidavkem octové kyseliny (150 ml)) a směs se rozdělila mezi vodu (50 ml) a dichlormethan (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily (síran sodný) a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 25% → 50% ethylacetát v hexanu) a získal se **41** (106 mg, výtěžek 89 %) jako bezbarvá sklovitá pevná látka. R_f 0,66 (50% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +45,2^\circ$ ($c = 1,00$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d (násobné a rozšířené rezonance vlivem karbamátových rotamérů při 23 °C) 5,70 (m, 1H, ArH), 7,56 (m, ArH), 7,45 – 7,15 (m, ArH), 6,58 (m, 1H, ArH), 6,06 (m, 1H, vinylový H), 5,90 (m, 1H, vinylový H), 5,80 (s, 1H, OCH_2O), 5,13 (m, 2H, ArOH a OCH_2O), 5,4–5,1 (m), 4,92 (m), 4,83 (m), 4,61 (m), 4,20 (m), 4,09 (m), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,7–3,2 (m), 2,98 (m, 1H, ArCH), 2,11 (s, 3H, ArCH_3), 1,90 (m, 1H, ArCH), 1,01 (s, t-butyl), 1,00 (s, t-butyl); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) d 171,2, 154,2, 148,6, 147,4, 146,7, 144,6,

144,4, 141,3, 141,2, 139,3, 139,1, 136,6, 136,4, 135,7, 134,8, 133,8, 133,0, 132,5, 132,4, 129,8, 129,7, 127,7, 122,2, 122,1, 120,5, 120,4, 119,9, 118,2, 117,6, 117,5, 117,3, 117,2, 116,9, 116,7, 112,7, 112,4, 112,1, 111,8, 101,0, 74,4, 69,3, 68,8, 66,8, 66,5, 65,3, 61,9, 60,5, 60,4, 60,3, 59,3, 56,6, 49,8, 49,2, 48,9, 48,3, 31,6, 30,7, 30,0, 26,8, 26,5, 26,2, 26,1, 22,6, 21,0, 19,0, 14,2, 14,1, 9,3, 9,2; FTIR (čistý film) 3350 (w, br), 2951 (m), 1694 (s), 1458 (m), 1451 (s), 1425 (s), 1317 (m), 1257 (m), 1214 (s), 1139 (s), 1110 (s), 1038 (m), 989 (m), 824 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z: pro $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SSiNa}$ (MNa^+) vypočteno 984.2785, nalezeno 984.2785.

Příklad 26

Methoxymethylether **42**

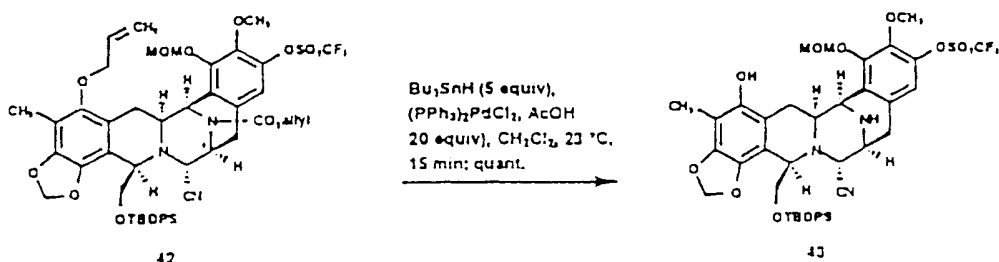


K roztoku **41** (94 mg, 0,0978 mmolu, 1 ekvivalent) a diisopropylethylaminu (340 ml, 1,96 mmolu, 20 ekvivalentů) v dichlormethanu (6 ml) se při 0 °C přidal bromomethylmethylether (80 ml, 0,978 mmolu, 10 ekvivalentů) a směs se 20 minut míchala při 23 °C. Po ukončení reakce methylalkoholem (100 ml) se směs rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a dichlormethan (2 x 30 ml) a spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (25% ethylacetát v hexanu) a získal se **42** (90 mg, 92% výtěžek) jako bezbarvý film. R_f 0,66 (50% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +57,0$ ($c = 1,0$,

26.05.99

CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d (násobné a rozšířené rezonance vlivem karbamátových rotamérů při 23 °C) 7,6–7,1 (m, 1H, ArH), 6,74 (s, 1H, ArH), 6,10 (m, 1H, vinylový H), 5,81 (s, 1H, OCH₂O), 5,65 (s, 1H, OCH₂O), 5,45–5,13 (m, vinylový H, OCH₂O), 4,91 (m, 1H,), 4,69 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,87 (m, 3H, OCH₃), 3,73–3,60 (m, 4H, OCH₃ a CHOSi), 3,4–3,2 (m, 3H, CHOSi a ArCH), 2,97 (m, 1H, ArCH₂), 2,12 (s, 3H, ArCH₃), 1,83 (m, 1H, ArCH₂), 0,97 (m, 9H, t-butyl); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 154,1, 153,9, 148,5, 147,9, 144,6, 142,6, 142,4, 142,1, 139,3, 139,2, 135,7, 135,3, 134,8, 133,7, 132,9, 132,5, 132,4, 132,3, 129,8, 128,8, 128,7, 127,7, 120,3, 120,1, 118,5, 118,1, 117,5, 117,1, 116,7, 116,6, 116,5, 112,5, 112,4, 112,0, 111,8, 101,1, 99,7, 74,2, 69,2, 68,8, 67,0, 66,7, 61,1, 60,4, 60,2, 59,2, 58,4, 58,1, 56,5, 50,2, 49,3, 49,2, 48,3, 30,7, 30,1, 29,7, 26,8, 26,1, 26,0, 19,0, 9,2; FTIR (čistý film) 2959 (m), 1709 (s), 1426 (s), 1315 (m), 1253 (m), 1213 (s), 1140 (s), 1110 (s), 1066 (s), 1015 (s), 987 (s), 921 (s), 825 (m) cm⁻¹; MS (FAB⁺) m/z: pro C₅₀H₅₄F₃N₃O₁₂SSiNa (MNa⁺) vypočteno 1028, nalezeno 1028.

Příklad 27

Aminofenol **43**

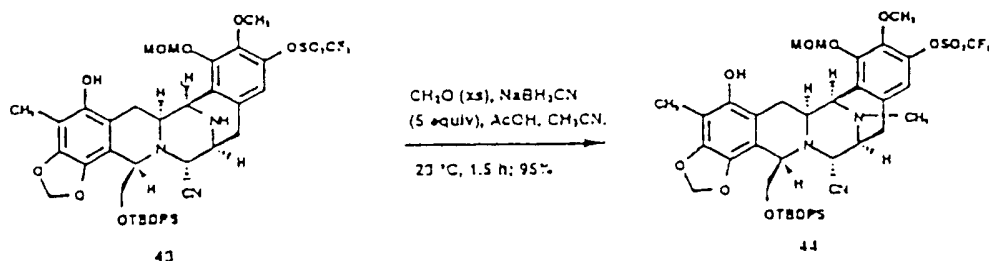
K roztoku **42** (90 mg, 0,0895 mmolů, 1 ekvivalent), octové kyseliny (102 ml, 1,79 mmolu, 20 ekvivalentů) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladia (5 mg) v dichlormethanu (4 ml) se přidalo tributylhydridostannium (120 ml, 0,448

mmolu, 5,0 ekvivalent) a žlutohnědý roztok se míchal 15 minut při 23 °C. Směs se umístila v koloně naplněné silikagelem a produkt se přečistil flešovou kolonovou chromatografií

(gradientová eluce: 50% ethylacetát v hexanu → 100% ethylacetát) a získal se **43** (79 mg, kvantitativní výtěžek) jako bezbarvý film. R_f 0,30 (50% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +34,0$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz, ArH), 7,5–7,2 (m, 8H, ArH), 6,76 (s, 1H, ArH), 5,75 (s, 1H, OCH_2O), 5,61 (s, 1H, OCH_2O), 5,39 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, OCH_2O), 5,22 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, OCH_2O), 5,14 (s, 1H, ArOH), 4,60 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, ArCH), 4,49 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CHCN), 4,07 (m, 1H, ArCH), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,75–3,40 (m, (br)) 3,35 (dd, 1H, $J = 7,6, 10,2$ Hz, CHOSi), 3,28 (dd, 1H, $J = -1, 10,2$ Hz, CHOSi), 3,13 (m, 2H, ArCH_2), 2,94 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, ArCH_2), 2,07 (s, 3H, ArCH_3), 1,77 (dd, 1H, $J = 11,0, 13,6$ Hz, ArCH_2), 0,95 (s, 9H, t-butyl); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171,2, 148,4, 145,2, 144,5, 142,0, 141,2, 136,6, 135,6, 135,3, 133,0, 132,9, 132,6, 130,8, 129,7, 127,6, 120,2, 117,9, 117,1, 116,5, 112,4, 111,7, 106,0, 100,6, 99,9, 77,2, 69,2, 61,3, 61,2, 60,4, 59,5, 58,1, 56,8, 49,8, 49,2, 31,0, 26,7, 26,2, 21,0, 19,0, 14,1, 8,7; FTIR (čistý film) 3,400 (w, (br)), 2,929 (m), 1488 (m), 1460 (m), 1426 (s), 1250 (m), 1213 (s), 1158 (m), 1140 (s), 1105 (s), 1034 (m), 1011 (m), 982 (m), 915 (m), 824 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) m/z : pro $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SSiNa}$ (MNa $^+$) vypočteno 882.2704, nalezeno 882.2694.

26.05.99

Příklad 28

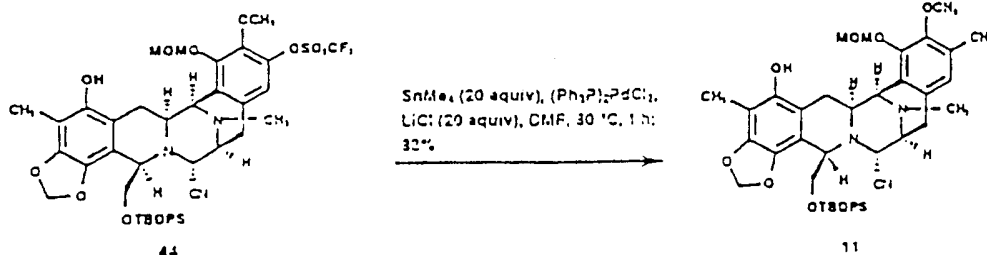
Fenol **44**

K roztoku **43** (79 mg, 0,0896 mmolu, 1 ekvivalent) a roztoku formalinu (600 ml) v acetonitrilu (6 ml) se přidal pevný kyanoborhydrid (kyanohydridoborium) (17 mg, 0,269 mmolu, 5,0 ekvivalentu) a roztok se 30 minut míchal při 23 °C. Přidala se kyselina octová (102 ml, 1,79 mmolu, 20 ekvivalentů) a reakce probíhala dalších 1,5 hodiny při 23 °C. Směs se rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (40 ml) a dichlormethan (30 ml) a vodná vrstva se dále extrahovala ethylacetátem (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 33% → 50% ethylacetát v hexanu) a získal se **44** (76 mg, výtěžek 95 %) jako bezbarvý film. R_f 0,60 (50% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +33,5$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (m, 2H, ArH), 7,46–7,22 (m, 8H, ArH), 6,74 (s, 1H, ArH), 5,74 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, OCH_2O), 5,60 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, OCH_2O), 5,35 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, OCH_2O), 5,21 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, OCH_2O), 5,01 (s, 1H, ArOH), 4,89 (m, 1H), 4,60 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz) 4,25 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 3,39 – 3,30 (m, 3H), 3,09 (dd, 1H, $J = 2,6, 15,2$ Hz, ArCH_2), 3,01 (dd, 1H, $J = 7,3, 18,2$ Hz, ArCH_2), 2,74 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, ArCH_2), 2,30 (s, 3H, NCH_3), 2,05 (s, 3H, ArCH_3), 1,79 (dd, 1H, $J = 11,3, 15,2$ Hz, ArCH_2), 0,97 (s, 9H, t-

butyl); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150,1, 145,1, 144,4, 141,8, 141,7, 136,7, 135,7, 135,3, 133,0, 132,6, 132,2, 129,7, 127,6, 126,8, 120,3, 118,3, 118,0, 117,1, 116,0, 112,5, 111,9, 106,1, 100,7, 99,9, 77,2, 69,3, 61,6, 61,3, 58,9, 58,2, 56,9, 56,8, 55,0, 48,7, 41,6, 26,7, 25,8, 25,6, 19,0, 14,1, 8,7; FTIR (film) 3,400 (w, (br)), 2.932 (m), 1466 (m), 1426 (s), 1249 (m), 1213 (s), 1156 (s), 1140 (s), 1107 (s), 1063 (m), 1035 (m), 1013 (s), 992 (s), 976 (s), 958 (m), 934 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) m/z : pro $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SSi}$ (MH^+) vypočteno 896.2860, nalezeno 896.2872.

Příklad 29

Fenol **11**

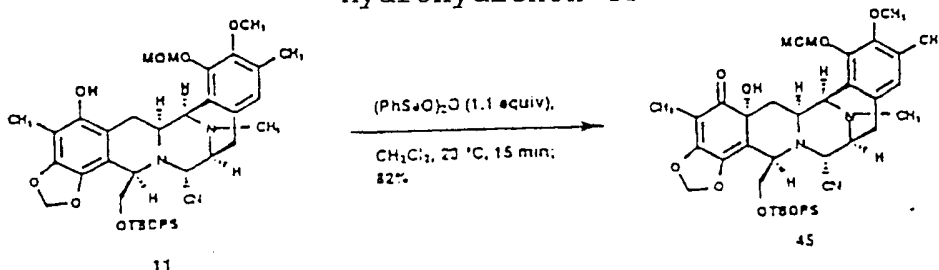


K roztoku **44** (17 mg, 0,0190 mmolu, 1 ekvivalent), chloridu lithného (16 mg, 0,380 mmolu, 20 ekvivalentů) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladia (1 mg) v DMF (0,5 ml) se přidal tetramethylstannium (53 ml, 380 mmolů, 20 ekvivalentů) a hnědý roztok se míchal 2 hodiny při 23 °C. Reakční směs se rozdělila mezi vodu (30 ml) a dichlormethan (2 x 20 ml). Vodná vrstva se dále extrahovala ethylacetátem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily. Produkt se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 33% - 50% ethylacetát v hexanu) a získal se **11** (14 mg, výtěžek 96 %) jako bezbarvý film. R_f 0,27 (20% ethylacetát v benzenu); $[\alpha]_D^{23} +11,2$ ($c = 0,55$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (m, 2H, ArH), 7,41-7,25 (m, 8H, ArH), 6,67 (s, 1H, ArH), 5,72 (d, 1H, $J =$

1,0 Hz, OCH₂O), 5,58 (d, 1H, J = 1,0 Hz, OCH₂O), 5,51 (s, 1H, ArOH), 5,38 (d, 1H, J = 5,7 Hz, OCH₂O), 5,16 (d, 1H, J = 5,7 Hz, OCH₂O), 4,57 (s, 1H, J = 2,9 Hz), 4,21 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (dd, 1H, J = 2,1, 10,4 Hz), 3,38 - 3,26 (m, 3H), 3,11 (dd, 1H, J = 2,5, 15,7 Hz, ArCH₂), 3,01 (dd, 1H, J = 8,9, 17,9 Hz, ArCH₂), 2,70 (dd, 1H, J = 17,9 Hz, ArCH₂), 2,31 (s, 3H, NCH₃), 2,25 (s, 3H, ArCH₃), 2,06 (s, 3H, ArCH₃), 1,89 (dd, 1H, J = 12,1, 15,7 Hz, ArCH₂), 0,90 (s, 9H, t-butyl) + 3,1% NOE ArH po iradiaci ArCH₃; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 149,0, 147,4, 145,3, 144,3, 136,3, 135,7, 135,4, 133,2, 130,9, 130,5, 129,6, 129,5, 127,5, 125,0, 118,6, 112,5, 112,1, 105,7, 100,5, 99,8, 68,5, 61,5, 59,7, 58,8, 57,7, 56,9, 56,5, 55,4, 41,7, 26,6, 26,2, 25,5, 18,9, 15,8, 14,2, 8,7; FTIR (čistý film) 3,400 (w, (br)), 2,928 (s), 2,855 (s), 1459 (s), 1432 (s), 1156 (m), 1106 (s), 1061 (m), 1046 (m), 1023 (m), 967 (m), 926 (m) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) m/z: pro C₄₄H₅₁N₃O₇SiNa (MNa⁺) vypočteno 784.3394, nalezeno 784.3367.

Příklad 30

Hydroxydienon **45**



K roztoku **11** (40 mg, 0,0525 mmolu), 1 ekvivalent) v dichlormethanu (6 ml) se přidal anhydrid kyseliny benzenseleničité (21 mg, 0,0578 mmolu, 1,1 ekvivalent) a nachový roztok se míchal 15 minut při 23 °C. Reakce se ukončila přidavkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (6 ml) a směs se rozdělila mezi

nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a dichlormethan (2 x 20 ml). Vodná vrstva se dále extrahovala ethylacetátem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 33% → 50% ethylacetát v hexanu) a získal se **45** (33 mg, výtěžek 82 %) jako bezbarvý film. R_f 0,27 (50% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +148,2$ ($c = 0,50$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,7-7,3 (m, 10H, ArH), 6,54 (s, 1H, ArH), 5,28 (s, 1H, OCH_2O), 5,23 (s, 1H, OCH_2O), 5,02 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, OCH_2O), 4,99 (s, 1H, $J = 5,7$ Hz, OCH_2O), 4,46 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 4,35 (dd, 1H, $J = 2,8, 14,5$ Hz), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 3,31 (s, 3H, OCH_3), 2,90 (dd, 1H, $J = 8,7, 17,8$ Hz, ArCH_2), 2,39 (s, 1H, $J = 17,8$ Hz, ArCH_3), 2,23 (s, 3H, NCH_3), 2,21 (m, 1H, CH_2COH), 2,19 (s, 3H, ArCH_3), 2,03 (m, 1H, CH_2COH), 1,73 (s, 3H, CH_3), 1,10 (s, 9H, t-butyl); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200,9, 160,2, 148,6, 137,7, 135,8, 135,6, 133,6, 132,9, 130,5, 130,2, 129,8, 129,7, 129,6, 129,5, 127,7, 127,6, 127,5, 125,1, 124,4, 117,2, 113,5, 100,2, 99,1, 77,2, 72,9, 64,3, 60,3, 59,7, 59,6, 58,9, 57,7, 56,8, 56,5, 56,2, 55,3, 55,2, 42,6, 41,6, 41,3, 35,6, 26,9, 25,8, 25,6, 21,0, 19,4, 19,0, 15,8, 14,2, 7,0; FTIR (čistý film) 3500 (w, (br)), 2929 (s), 1634 (s), 1428 (m), 1377 (m), 1346 (s), 1330 (s), 1232 (m), 1145 (s), 1112 (s), 1065 (s), 1054 (s), 1034 (s), 1014 (s), 998 (m), 925 (s), 823 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB^+) m/z : pro $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_8\text{SiNa}$ (MNa^+) vypočteno 800.3340, nalezeno 800.3313.

Diol 12



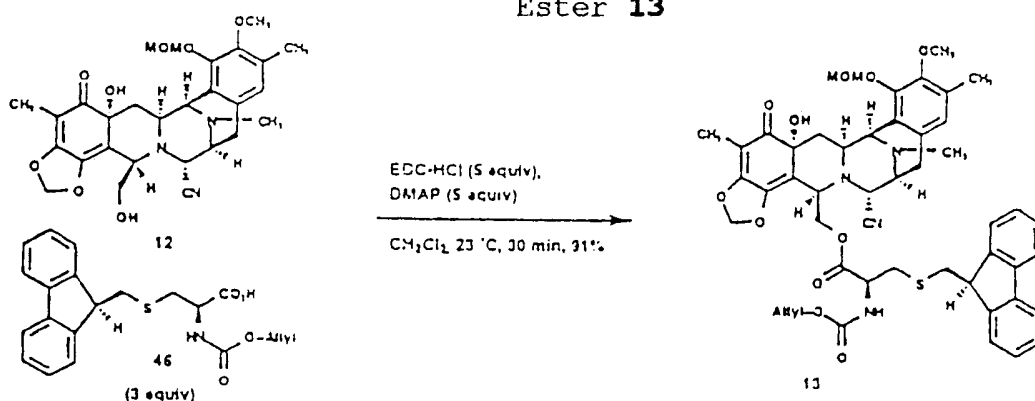
K roztoku **45** (30 mg, 0,0386 mmolu, 1 ekvivalent) v THF (4 ml) se přidal tetrabutylamoniumfluorid (1 M roztok v tetrahydrofuranu, 77 ml, 0,0772 mmolu, 2,0 ekvivalenty) a roztok se 10 minut míchal při 23 °C. Směs se rozdělila mezi nasycený vodný roztok chloridu sodného (30 ml) a ethylacetát (3 x 20 ml). Vodná vrstva se dále extrahovala dichlormethanem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily. Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 75% → 100% ethylacetát v hexanu) a získal se **12** (19 mg, výtěžek 91 %) jako bezbarvý film. R_f 0,25 (75% ethylacetát v hexanu); $[\alpha]_D^{23} +156,2$ ($c = 0,11$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,72 (s, 1H, ArH), 5,86 (s, 2H, OCH_2O), 5,12 (s, 2H, OCH_2O), 4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (s, 3H, OCH_3), 3,34 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H, $J = 7,7, 18,0$ Hz, ArCH_2), 2,68 (m, 1H), 2,62 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz, ArCH_2), 2,32 (s, 3H, NCH_3), 2,24 (s, 3H, ArCH_3), 2,21 (m, 1H, CH_2COH), 2,00 (dd, 1H, $J = 8,5, 15,1$ Hz, CH_2COH), 1,80 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198,7, 158,9, 148,8, 148,4, 140,4, 131,3, 130,3, 125,4, 123,0, 116,9, 111,1, 104,3, 101,6, 99,4, 77,2, 70,3, 61,7, 60,5, 58,5, 58,0, 57,6, 57,2, 55,2, 41,6, 36,3, 25,6, 15,7, 7,2; FTIR (čistý film) 3450 (w, (br)), 2926 (s), 1645 (s), 1417 (m), 1378 (m), 1345 (s), 1234 (m), 1157 (m), 1133 (m), 1089

(m), 1059 (m), 1038 (m), 995 (m), 970 (m), 954 (m), 924 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ (MNa^+) vypočteno 562.2165, nalezeno 562.2173.

ZÁVĚREČNÉ STUPNĚ

Příklad 32

Ester **13**

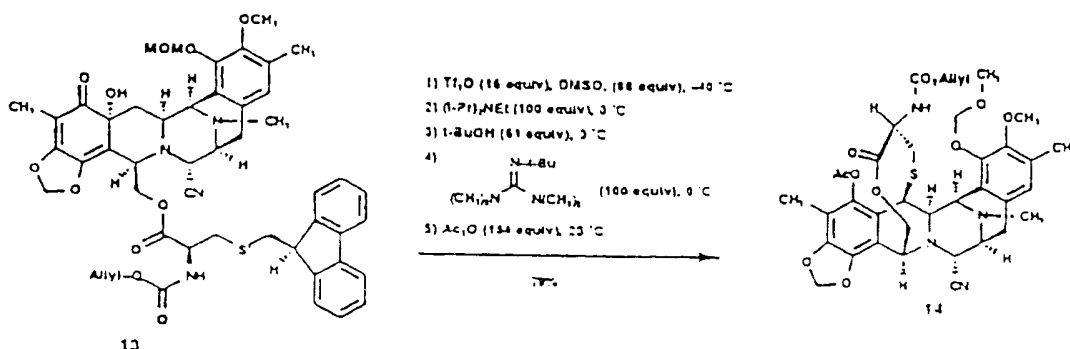


K roztoku alkoholu **12** (9,0 mg, 0,0167 mmolu, 1 ekvivalent) a kyseliny **46** (19 mg, 0,0501 mmolu, 3,0 ekvivalenty) v dichlormethanu (1,5 ml) se přidal DMAP (10 mg, 0,0835 mmolu, 5,0 ekvivalentů) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (16 mg, 0,0835 mmolu, 5,0 ekvivalentů) a výsledná směs se míchala 1,5 hodin při 23 °C. Reakční směs se rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a dichlormethan (2 x 20 ml) a vodná vrstva se dále extrahovala ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a zahustily a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 50% → 60% ethylacetát v hexanech) a získal se **13** (13,7 mg, výtěžek 91 %). R_f 0,15 (50% ethylacetát v hexanech); $[\alpha]_D^{23} +200$ ($c = 0,2$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (m, 2H, ArH), 7,62 (m, 2H, ArH), 7,40 (m, 2H, ArH), 7,30 (m, 2H, ArH), 6,63 (s, 1H, ArH), 5,90 (m, 1H, vinylový H), 5,74 (s, 1H, OCH_2O), 5,71 (s, 1H, OCH_2O), 5,52 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, NH), 5,32 (dd, 1H,

$J = 16,7$ Hz, vinylový H), 5,22 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, vinylový H), 5,10 (m, 2H, OCH_2O), 4,57 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, $J = 6,2, 11,2$ Hz), 4,04 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H, $J = 2,5, 13,3$ Hz), 3,93 (m, 1H), 3,84 (m, 3H, OCH_3), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 3,24 (m, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,95 (m, 3H), 2,44 (d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 2,36 (dd, 1H, $J = 5,8, 15,0$ Hz), 2,25 (s, 3H, NCH_3), 2,20 (s, 3H, ArCH_3), 1,83 (dd, 1H, $J = 9,4, 15,0$ Hz, $\text{C}(\text{OH})-\text{CH}$), 1,78 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) d 198,7, 170,6, 158,4, 155,8, 149,0, 148,9, 146,1, 142,8, 141,4, 133,0, 131,5, 130,5, 128,0, 127,4, 125,5, 125,1, 123,4, 120,2, 118,0, 117,6, 108,5, 104,6, 102,1, 99,7, 70,9, 66,7, 66,3, 61,2, 60,4, 57,9, 56,5, 56,0, 55,7, 54,2, 47,3, 41,5, 37,3, 35,6, 25,9, 15,9, 7,5; FTIR (čistý film) 3400 (w, (br)), 2921 (m), 1722 (s), 1650 (s), 1448 (m), 1378 (m), 1346 (s), 1251 (m), 1234 (m), 1208 (m), 1205 (m), 1157 (m), 1133 (m), 1054 (m), 1040 (m), 1033 (m), 995 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) m/z: pro $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{SNa}$ (MNa^+) vypočteno 927.3251, nalezeno 927.3255.

Příklad 33

Lakton **14**



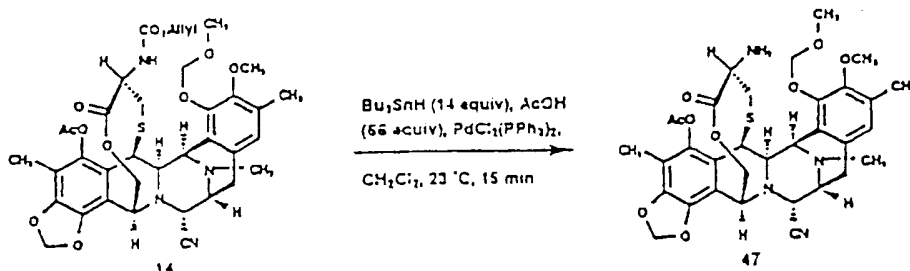
K roztoku anhydridu kyseliny triflové (trifluormethansulfonové) (8 ml, 0,0476 mmolu, 16,5 ekvivalentů) v dichlormethanu (2,6 ml) se při -78°C přidal DMSO (18 ml, 0,254 mmolu, 88 ekvivalentů) a roztok se 15

minut míchal při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. K reakční směsi se po kapkách přidal roztok **13** (2,6 mg, 0,00287 mmolu, 1 ekvivalent) v dichlormethanu (2,6 ml) a směs se míchala 45 minut při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. K zelenožluté reakční směsi se přidal diisopropylethylamin (51 ml, 0,288 mmolu, 100 ekvivalentů) a žlutý roztok se míchal při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 45 minut, načež se nadbytek Swernova činidla eliminoval přidavkem terc.butylalkoholu (13 mg, 0,176 mmolu, 61 ekvivalent) při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. K roztoku se přidal terc.butyltetramethylguanidin (49 ml, 0,288 mmolu, 100 ekvivalentů) a roztok se 1,5 hodin míchal při $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž se stal téměř bezbarvým. Přidal se acetanhydrid (50 ml, 0,530 mmolu, 184 ekvivalentů) a po 1 hodině při $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakční směs sfiltovala pomocí krátkého sloupce naplněného silikagelem za eluce 50% ethylacetátem v hexanech. Filtrát se zahustil a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: 25% $\rightarrow$ 33% ethylacetát v hexanech) na **14** (1,7 mg, výtěžek 79 %). R_f 0,40 (50% ethylacetát v hexanech); $[\alpha]_D^{23} -6,0$ ($c = 0,083$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 6,80, (s, 1H, ArH), 6,09 (d, 1H, $J = 1,4\text{ Hz}$, OCH_2O), 6,00 (d, 1H, $J = 1,4\text{ Hz}$, OCH_2O), 5,93 (m, 1H, vinylový H), 5,32 (dd, 1H, $J = 1,4, 17,0\text{ Hz}$, vinylový H), 5,23 (d, 1H, $J = 9,9\text{ Hz}$, vinylový H), 5,22 (d, 1H, $J = 5,2\text{ Hz}$, OCH_2O), 5,14 (d, 1H, $J = 5,2\text{ Hz}$, OCH_2O), 5,03 (d, 1H, $J = 13,2\text{ Hz}$), 4,83 (d, 1H, $J = 9,3\text{ Hz}$), 4,52 (m, 3H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 3,45 (m, 1H, ArCH), 3,40 (m, 1H, ArCH), 2,92 (m, 1H, ArCH), 2,29 (s, 3H, NCH_3), 2,28 (s, 3H, ArCH_3), 2,22 (s, 3H, ArCH_3), 2,13 (m, 1H, ArCH), 2,03 (s, 3H, AcO); ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) d 170,7, 168,9, 166,9, 155,6, 150,2, 148,8, 146,1, 141,5, 140,8, 133,5, 132,2, 130,7, 125,3, 120,8, 118,3, 117,9, 113,9, 102,6, 99,5, 66,1, 61,7, 60,0, 59,6, 59,4, 57,8, 55,4, 55,0, 54,2, 42,1, 41,4, 33,2, 30,1,

24,1, 20,6, 16,0, 14,4, 9,7; FTIR (čistý film) 3450 (w, (br)), 2930 (m), 1760 (s), 1724 (s), 1515 (m), 1507 (m), 1488 (m), 1456 (m), 1436 (m), 1194 (s), 1089 (m), 1062 (m), 1053 (m), 997 (m), 915 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) m/z: pro $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{SNa}$ (MNa^+) vypočteno 773.2469, nalezeno 773.2466.

Příklad 34

Amin 47

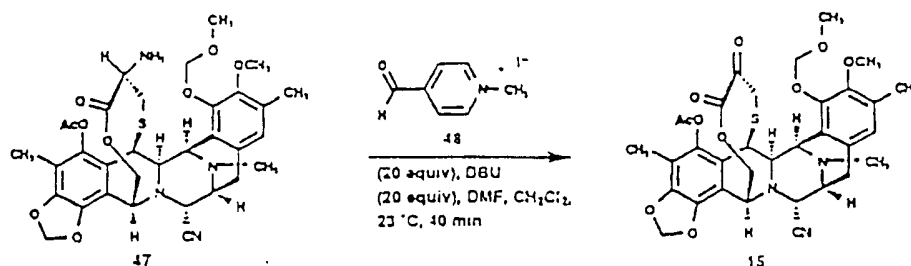


K roztoku **14** (5,0 mg, 0,00666 mmolu, 1 ekvivalent), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,5 mg) a octové kyseliny (4 ml, 0,0666 mmolu, 10 ekvivalentů) v dichlormethanu (1 ml) se přidalo tributylhydridostannium (9 ml, 0,0333 mmolu, 5,0 ekvivalentů) a hnědý roztok se míchal 5 minut při 23 °C. Tato reakční směs se bezprostředně umístila v koloně naplněné silikagelem a produkt se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (gradientová eluce: ethylacetát → 4% isopropylalkohol v ethylacetátu), čímž se získal amin **47** (3,6 mg, výtěžek 84 %). R_f 0,25 (ethylacetát); $[\alpha]_D^{23} +10$ ($c = 0,10$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,73, (s, 1H, ArH), 6,08 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, OCH_2O), 5,99 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, OCH_2O), 5,21 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, OCH_2O), 5,14 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, OCH_2O), 5,02 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,51 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 4,27 (s, 1H), 4,20 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 4,13 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,45 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 3,41 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,29 (s, 3H, NCH_3), 2,25 (s, 3H, ArCH_3), 2,19 (s, 3H, ArCH_3), 2,16 (m, 1H), 2,04 (s, 3H, AcO);

^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) d 174,7, 149,8, 148,7, 141,4, 140,7, 132,7, 132,4, 132,2, 131,6, 130,8, 128,9, 128,8, 125,4, 125,2, 121,2, 118,4, 114,3, 102,5, 99,5, 61,9, 60,2, 60,1, 59,4, 59,2, 57,7, 55,4, 55,0, 54,6, 42,1, 41,5, 35,1, 30,1, 24,1, 20,6, 19,8, 15,8, 9,7; FTIR (čistý film) 3100 (w), 2920 (w), 1760 (m), 1749 (m), 1462 (m), 1454 (m), 1446 (m), 1436 (m), 1423 (m), 1266 (s), 1238 (m), 1197 (m), 1160 (m), 1089 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) m/z: pro $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{SNa}$ (MNa $^+$) vypočteno 689.2257, nalezeno 689.2243.

Příklad 35

Keton **15**

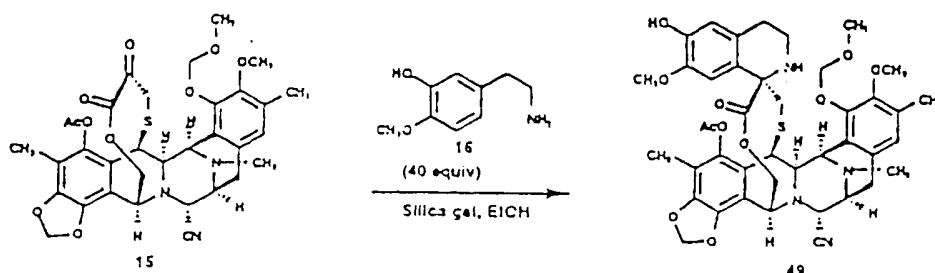


K roztoku aminu **47** (2,9 mg, 0,00435 mmolu, 1 ekvivalent) ve směsi DMF v dichlormethanu (1:3 (obj.), 640 ml) se přidal v pevném skupenství **48** (22 mg, 0,0871 mmol, 20 ekvivalentů) a červený roztok se 40 minut míchal při 23 °C. Přidal se DBU (15 ml, 0,0871 mmol, 20 ekvivalentů), a černá suspenze se míchala 30 minut při 23 °C, načež se přidal nasycený vodný roztok kyseliny šťavelové (0,5 ml). Žlutá směs se míchala 30 minut při 23 °C, načež se rozdělila mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a ethylether (30 ml). Organická vrstva se vysušila síranem hořečnatým, zahustila a sfiltrovala přes krátký sloupec silikagelu s použitím 50% ethylacetátu v hexanech za vzniku ketonu **15** (2,0 mg, výtěžek 70 %). R_f 0,30 (50% ethylacetát v hexanech); $[\alpha]_D^{23} +102$ ($c = 0,10$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 6,70 (s, 1H, ArH), 6,12 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, OCH_2O),

6,03 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, OCH₂O), 5,20 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, OCH₂O), 5,13 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, OCH₂O), 5,10 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,68 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,38 (dd, 1H, $J = 2,1, 5,1$ Hz), 4,22 (dd, 1H, $J = 2,1, 10,9$ Hz), 4,18 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 3,44 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,82 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz), 2,71 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 2,22 (s, 3H, ArCH₃), 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H, ArCH₃), 2,05 (s, 3H, AcO); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 149,7, 149,5, 148,8, 146,8, 132,3, 130,8, 125,7, 124,6, 122,4, 120,6, 118,2, 114,0, 102,8, 99,7, 78,2, 62,1, 61,9, 60,4, 59,5, 59,1, 57,8, 55,3, 55,0, 43,8, 41,6, 37,5, 30,5, 30,1, 24,5, 20,4, 16,0, 9,8; FTIR (čistý film) 2923 (s), 1764 (s), 1730 (s), 1463 (m), 1456 (s), 1447 (m), 1436 (m), 1195 (s), 1160 (m), 1089 (s) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) m/z : pro C₃₃H₃₆N₃O₁₀S (MH⁺) vypočteno 666.2121, nalezeno 666.2121.

Příklad 36

Tris(tetrahydro)isochinolin **49**

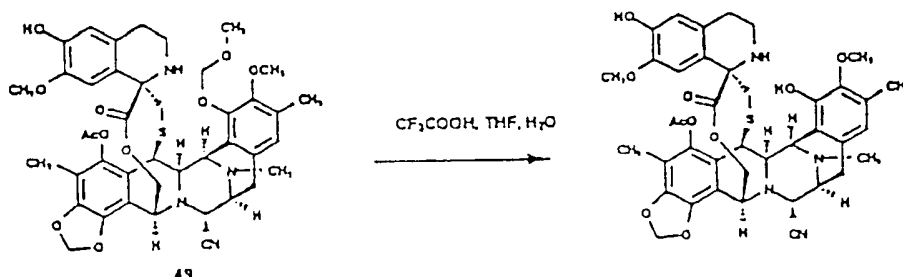


Keton **15** (1,7 mg, 0,00256 mmolu, 1 ekvivalent) se společně s fenylethylaminem **16** (10 mg, 0,0599 mmolu, 23 ekvivaenty) rozpustil v absolutním ethanolu (500 ml) a k tomuto roztoku se přidal silikagel (10 mg). Suspenze se 10 hodin míchala při 23 °C, načež se směs zředila ethylacetátem (5 ml) a sfiltrovala. Filtrát se zahustil a zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (5% methanol v dichlormethanu) za vzniku **49** (1,7 mg, 82 %); R_f 0,32 (5%

methanol v dichlormethanu); $[\alpha]_D^{23} - 10$ ($c = 0,10$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,86 (s, 1H, ArH), 6,52 (s, 1H, ArH), 6,51 (s, 1H, ArH), 6,12 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, OCH_2O), 6,06 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, OCH_2O), 5,26 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, OCH_2O), 5,22 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, OCH_2O), 5,06 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 4,62 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 4,36 (s, 1H), 4,25 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 4,19 (dd, 1H, $J = 2,3 - 11,4$ Hz), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 3,55 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,76 (dd, 1H, $J = 6,9, 13,7$ Hz), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,34 (s, 3H, NCH_3), 2,25 (s, 3H, ArCH_3), 2,05 (s, 3H, AcO); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 144,8, 141,8, 131,1, 125,3, 125,1, 118,4, 114,5, 114,3, 110,3, 102,5, 99,5, 61,6, 60,3, 59,7, 59,5, 57,7, 55,6, 55,4, 55,1, 43,0, 42,2, 41,6, 40,2, 30,1, 29,4, 24,5, 20,4, 15,9, 9,8; FTIR (čistý film) 3400 (s, br), 2950 (s), 1741 (s), 1512 (s), 1462 (s), 1455 (s), 1442 (s), 1226 (s), 1194 (s), 1088 (s), 1052 (s), 1028 (s) cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) m/z : pro $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{SNa}$ (MNa $^+$) vypočteno 837.2782, nalezeno 837.2797.

Příklad 37

Ekteinascidin 770 (50)

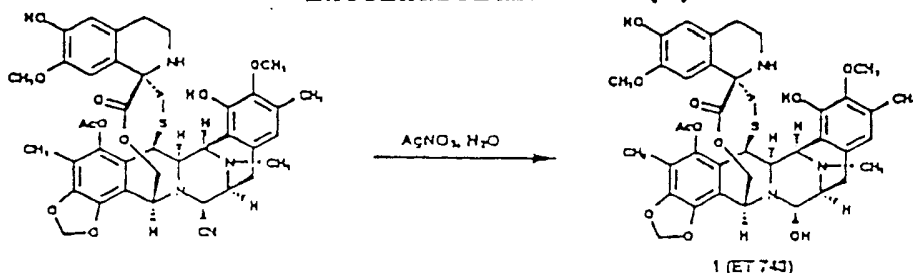


Methoxymethylether **49** (2,8 mg, 0,0034 mmolu, 1 ekvivalent) se rozpustil ve směsi trifluoroctová kyselina:THF:voda (4:1:1 (obj.), 2,8 ml) a roztok se míchal 9 hodin při 23 °C. Reakční směs se zředila toluenem (8 ml) a roztok se zahustil při 23 °C. Všechny těkavé složky se

vakuově odtáhly v azeotropní směsi s toluenem (2 x 2 ml). Zbytek se přečistil flešovou kolonovou chromatografií (5% methanol v dichlormethanu) a získal se **50** (2,2 mg, výtěžek 78 %). R_f 0,28 (5% methanol v dichlormethanu); $[\alpha]_D^{23}$ -35 ($c = 0,10$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,59 (s, 1H, ArH), 6,46 (s, 1H, ArH), 6,46 (s, 1H, ArH), 6,06 (s, 1H, OCH_2O), 6,01 (s, 1H, OCH_2O), 5,84 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,02 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 4,62 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,18 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 4,14 (m, 1H), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 3,46 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H, NCH_3), 2,26 (s, 3H, ArCH_3), 2,19 (s, 3H, ArCH_3), 2,03 (s, 3H, AcO); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 168,6, 148,9, 146,7, 146,1, 131,1, 126,0, 120,7, 120,0, 118,0, 117,9, 114,5, 113,5, 109,5, 102,8, 66,2, 62,2, 61,4, 60,5, 59,8, 55,9, 54,9, 54,7, 43,4, 41,5, 40,1, 38,5, 30,0, 24,8, 24,4, 20,5, 16,0, 9,9; FTIR (čistý film) 3400 (s, br), 2950 (s), 1741 (s), 1512 (s), 1462 (s), 1455 (s), 1442 (s), 1226 (s), 1194 (s), 1088 (s), 1052 (s), 1028 (s) cm^{-1} ;

Příklad 38

Ekteinascidin 743 (**1**)



Ekteinascidin 770 (**50**) (2,2 mg, 0,00285 mmolů, 1 ekvivalent) se rozpustil ve směsi acetonitrilu a vody (3:2 obj., 1,0 ml) a k tomuto roztoku se přidal pevný dusičnan stříbrný (15 mg, 0,088 mmolu, 30 ekvivalentů). Suspenze se 11 hodin míchala při 23 °C, načež se přidala směs nasyceného

vodného roztoku chloridu sodného a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (1:1 obj., 2,0 ml). Směs se 15 minut intenzivně míchala při 23 °C, načež se rozdělila mezi směs nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (1:1 obj., 15 ml) a dichlormethanu (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a sfiltrovaly přes vrstvu celitu. Filtrát se zahustil a poskytl čistou sloučeninu **1** (2,0 mg, výtěžek 95 %), ve všech ohledech identickou s autentickým vzorkem. HPLC (Zorbax ODS, C₁₈, 4,6 mm x 25 cm, průtoková rychlost 1,0 ml/min.) R_T 11,28 min. (současné vstřikování, 25% CH₃CN v H₂O s 0,2% TFA); [α]_D²³ - 34 (c = 0,10, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 6,59 (s, 1H, ArH), 6,47 (s, 1H, ArH), 6,46 (s, 1H, ArH), 6,03 (d, 1H, J = 1,1 Hz, OCH₂O), 5,98 (d, 1H, J = 1,1 Hz, OCH₂O), 5,80 (s, 1H), 5,09 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 4,77 (s (br), 1H), 4,43 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,36 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H, J = 2,4, 11,2 Hz), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,54 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,40 (dt, 1H, J = 15,9, 3,3 Hz), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 2,26 (s, 3H, ArCH₃), 2,17 (s, 3H, ArCH₃), 2,02 (s, 3H, AcO); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 162,2, 141,0, 121,1, 114,4, 109,7, 102,7, 82,1, 65,3, 62,5, 61,2, 60,6, 59,7, 56,4, 55,7, 55,5, 42,9, 40,6, 40,3, 30,1, 24,7, 20,5, 16,1, 9,9; FTIR (neat film) 3400 (m, br), 2933 (s), 1760 (m), 1741 (s), 1456 (s), 1448 (s), 1430 (s), 1235 (s), 1195 (s), 1088 (s) cm⁻¹; Přesná hmotnost (Exact Mass) (ES+) m/z: pro C₃₉H₄₄N₃O₁₁S (MH+) vypočteno 762.2697, zjištěno 762.2683.

Literatura a poznámky

Následující poznámky a/nebo odkazy se vztahují k výše

26.05.99

uvedenému. Proto si přihlašovatelé vynálezu přejí, aby níže citované publikace byly považovány za informační zdroje představující ve vztahu k nárokovanému vynálezu dříve známé patentové spisy. Kromě toho jsou níže uvedené publikace zde tímto zahrnuty ve formě odkazů.

(1) Průkopnický výzkum v tomto oboru provedl prof. Kenneth L. Rinehart a jeho skupina. Viz:

(a) Rinehart, K.L.; Shield, L.S., *Topics in Pharmaceutical Sciences*, vyd. Breimer, D.D.; Crommelin, D.J.A; Midha, K.K. (Amsterdam Medical Press, Noordwijk, Nizozemsko), 1989, s. 613.

(b) Rinehart, K.L.; Holt, T.G.; Fregeau, N.L.; Keifer, P.A.; Wilson, G.R.; Perun, T.J., jr.; Sakai, R.; Thompson, A.G.; Stroh, J.G.; Shield, L.S.; Seigler, D.S.; Li, L.H.; Martin, D.G.; Grimmeliikhuijzen, C.J.P.; Gaede, G., *J. Nat. Prod.*, 1990, 53, 771.

(c) Rinehart, K.L.; Sakai R.; Holt, T.G.; Fregeau, N.L.; Perun, T.J., jr.; Seigler, D.S.; Wilson, G.R.; Shield, L.S.; *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1277.

(d) Rinehart, K.L.; Holt, T.G.; Fregeau, N.L.; Stroh, J.G.; Keifer, P.A.; Sun, F.; Li, L.H.; Martin, D.G.; *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4512.

(e) Wright, A.E.; Forleo, D.A.; Gunawardana, G.P.; Gunasekera, S.P.; Koehn, F.E.; McConnell, O.J., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4508.

(f) Sakai, R.; Rinehart, K.L.; Guan, Y.; Wang, H.; *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 11456.

viz rovněž patenty USA č. 5,089.273; 5,149.804; 5,256.663 a 5,478.932 , které jsou zde všechny zahrnuty ve formě odkazů.

28.05.99

(2) Science, 1994, 266, 1324.

(3) Dnešní klinickou praxí je podávání tří dávek po 0,5 mg sloučeniny **1** na pacienta (osobní sdělení Dr. Glynn Faircloth, PharmaMar USA, Cambridge, MA.)

(4) (a) Připraveno z 3,4-

methyldioxyfenylmethoxymethyletheru tímto sledem operací:

1. Lithiace na C2 (3 ekvivalenty BuLi, 3 ekvivalenty tetramethyldiaminu v hexanu 4 hodiny při 0 °C) a reakce s CH₃I (6 ekvivalentů při teplotě -78 → 23 °C během 15 minut), přičemž se získá výhradně 2-methylderivát s výtěžkem 87 %;

2. Lithiace v poloze orto (2 ekvivalenty BuLi v THF po dobu 13 hodin při -30 °C) a následná formylace 4 ekvivalenty DMF s výtěžkem 64 %;

3. Odštěpení chránicí skupiny MeOCH₃ (0,55 ekvivalentu CH₃SO₃H v CH₂Cl₂ při 0 °C) a

4. Reakce vzniklého 3-methyl-4,5-methyldioxysalicylaldehydu s 1,5 ekvivalentem NaH v DMF po dobu 5 minut při 0 °C a s 2 ekvivalenty benzylbromidu po dobu 40 minut při 23 °C s výtěžkem 86 % celkem.

(b) Připraveno z monoallylesteru malonové kyseliny konverzí na směsný anhydrid s chloridem BOP (Aldrich) a reakcí s 2,2-dimethoxyethanolem.

(5) Tento stupeň zahrnující úplnou izomerizaci na termodynamicky stabilnější Z- α -acylaminoakrylester představuje všeobecně použitelný způsob stereospecifické syntézy podobných sloučenin.

(6) Koenig, K.E., *Asymmetric Synthesis*; Morison, J.D., vyd. Academic Press, Inc., Orlando, FL, 5, 1985, s. 71.

28.05.99

(7) Konverze **4** → **5** ukazuje použitelný způsob stereochemické regulace v tetrahydroisochinolinových řadách.

(8) (a) Tento stupeň konvertuje terciární hydroxylovou skupinu **13** na O-dimethylsulfoniový derivát. Použití reagentu oxalylchlorid-DMSO je neuspokojivé vlivem interference chloridu v následujících stupních tvorby a addice chinonmethidu.

(b) V tomto stupni vzniká chinonmethid pravděpodobně cykloeliminací oxosulfoniumylidového meziproduktu typu Swern.

(9) Barton, D.H.R.; Elliot, J.D.; Géro, S.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 1982, 2085.

(10) Získáno od prof. K.L.Rineharta a PharmaMar, USA.

(11) Pokud jde o dřívější práce týkající se syntézy saframycinů viz:

(a) Fukuyama, T.; Sachleben, R.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 4957.

(b) Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K.L.; Sachleben, R.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3712.

(c) Saito, N.; Yamauchi, R.; Nishioka, H.; Ida, S.; Kubo, A., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5391.

(12) Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2923.

(13) Kofron, W.G.; Baclawski, L.M., *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 1979.

26.05.99

Tento vynález byl tímto podrobně popsán i s uvedením jeho výhodných provedení. Přihlašovatelé si však jsou vědomi toho, že odborníci na základě úvah vycházejících z těchto popisů mohou dospět k modifikacím a/nebo zlepšením tohoto vynálezu, které budou stále uvnitř nárokovaného rozsahu a ducha tohoto vynálezu, jak vyplývá z následujících nároků:

•

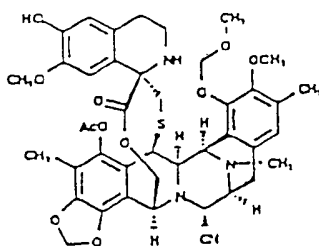
•

•

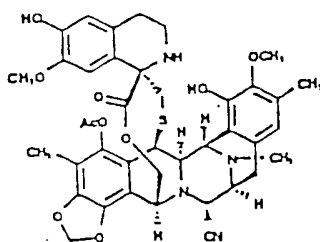
•

P A T E N T O V É N Á R O K Y
(změněné)

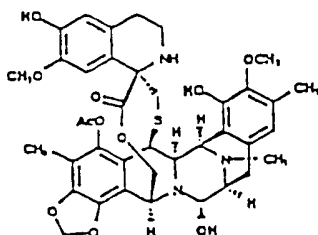
1. Způsob přípravy sloučeniny typu ekteinascidinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje odštěpení methoxymethylové skupiny ze sloučeniny vzorce 49 následující struktury:



za vzniku ekteinascidinu 770 následující struktury:



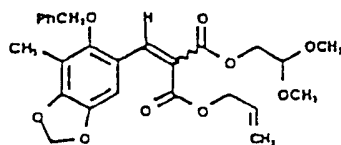
a podle potřeby v náhradě skupiny CN v ekteinascidinu 770 skupinou HO za vzniku ekteinascidinu 743 následující struktury:



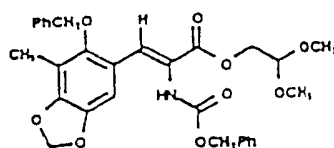
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje stupně:

(a) reakce 2-benzyloxy-3-methyl-4,5-methylenedioxybenzaldehydu a allyl-2,2-dimethoxyethylmalonátu za vzniku α,β -nenasyceného malonylesteru vzorce 2 ve formě

směsi E a Z izomérů následující struktury:

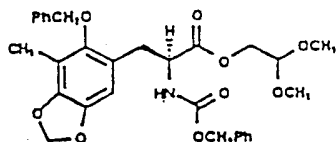


(b) stereospecifická konverze sloučeniny formule 2 na sloučeninu formule 3 následující struktury:



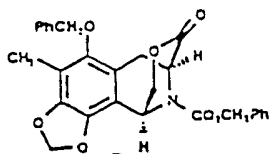
selektivním odštěpením allylesteru, Curtiovým přesmykem a reakcí meziproductového isokyanátu s benzylalkoholem;

(c) konverze sloučeniny formule 3 na sloučeninu formule 4 následující struktury:



katalytickou hydrogenací nad $\text{Rh}[(\text{COD})R,R\text{-DIPAMP}]^+\text{BF}_4^-$;

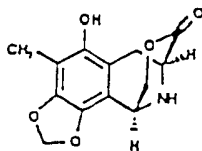
(d) konverze sloučeniny formule 4 na sloučeninu formule 5 následující struktury:



štěpením acetalu, přičemž izolace a expozice výsledného aldehydu působení $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a molekulovým sítlům 4 Å poskytuje sloučeniny typu můstkového laktonu vzorce 5.

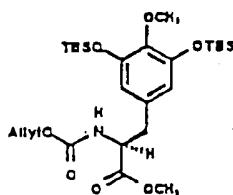
(e) konverze můstkového laktonu vzorce 5 na fenolickou

sloučeninu s volnou aminoskupinou vzorce 6 následující struktury:

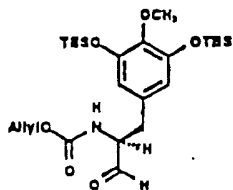


hydrogenolýzou nad 10% Pd-C;

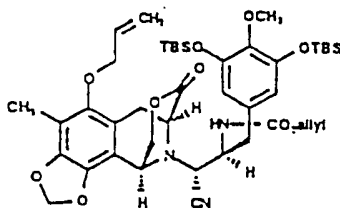
(f) reakce 3,5-bis-terc.butyldimethylsilyloxy-4-methoxybenzaldehydu a methylhydrogenmalonátu za vzniku esteru vzorce 7 s chráněnou α -aminoskupinou následující struktury:



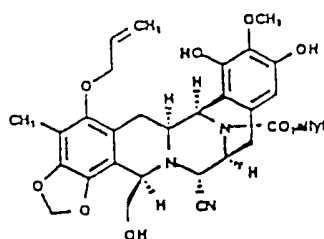
(g) redukce esteru vzorce 7 s chráněnou alfa-aminoskupinou na chirální aldehyd 8 následující struktury:



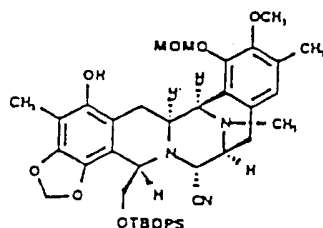
(h) Reakce sloučenin vzorců 6 a 8 za vzniku kopulovaného fenolického alfa-aminonitrilu následovaná O-allylací za vzniku allyletheru vzorce 9 následující struktury:



reakce sloučeniny vzorce 9 s diisobutylhydridoalumi-
niem s cílem selektivně konvertovat laktonovou funkci ve sloučenině
vzorce 9 na laktol; desilylace laktolové sloučeniny; a
cyklizace desilylované sloučeniny vnitřní Mannichovou
bisanelací na pentacyklickou sloučeninu vzorce 10 s jedním
můstkem;

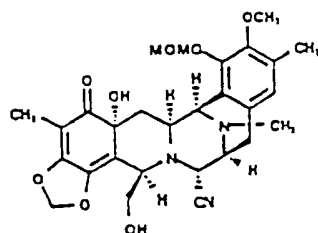


(i) konverze pentacyklické sloučeniny vzorce 10 na
sloučeninu vzorce 11 následující struktury:

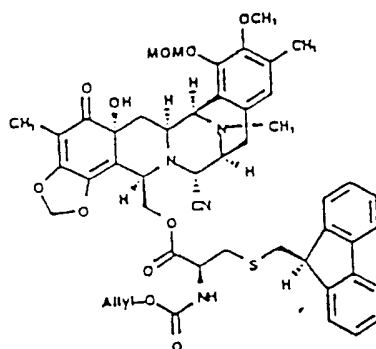


selektivní trifluormethansulfonací nejméně bráněného
fenolického hydroxyly, po níž následuje (1) selektivní
silylace primárního hydroxyly; (2) chránění zbývajících
fenolické skupiny v podobě methoxymethyletheru; (3) dvojí
deallylace; (4) redukční N-methylace; a (5) náhrada CF_3SO_3
skupinou CH_3 ;

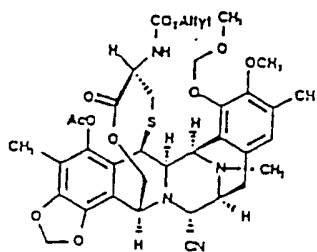
(j) pozičně selektivní angulární hydroxylace oxidací
fenolické sloučeniny vzorce 11 s cílem získat po desilylaci
dihydroxydienonovou sloučeninu vzorce 12 následující
struktury:



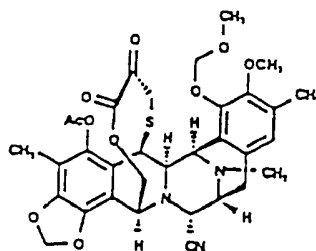
(k) esterifikace primární hydroxylové funkce sloučeniny vzorce 12 (*S*)-*N*-allyloxykarbonyl-*S*-(9-fluorenylmethyl)cysteinem za vzniku sloučeniny vzorce 13 následující struktury:



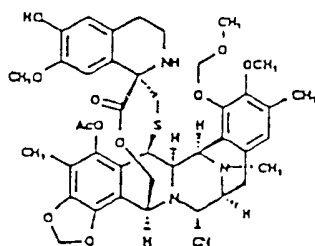
(l) přeměna sloučeniny vzorce 13 (1) reakcí sloučeniny vzorce 13 se Swernovým činidlem vytvořeným in situ; (2) po níž následuje vznik exo-endo isomerního chinonmethidu; (3) rozklad nadbytečného Swernového činidla; (4) přidání nadbytku *N*-terc.butyl-*N*',*N*''-tetramethylguanidinu za vzniku desetičlenného laktonového můstku; a (5) přidání nadbytku Ac_2O pro acetylaci výsledné fenoxyskupiny a vzniku můstkového laktonu vzorce 14 následující struktury:



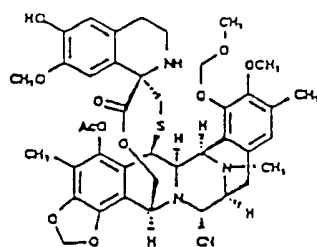
(m) odštěpení *N*-allyloxykarbonylové skupiny sloučeniny vzorce 14 a oxidace výsledného α -aminolaktonu na příslušný alfa-ketolakton transaminací, přičemž se vytvoří sloučenina vzorce 15 následující struktury:



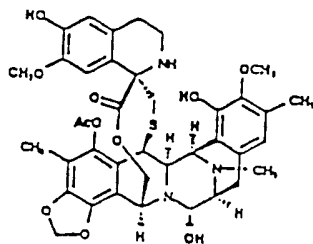
(n) reakce sloučeniny vzorce 15 s 2-[3-hydroxy-4-methoxyfenyl]ethylaminem, čímž se stereospecificky vytvoří spiro(tetrahydro)isochinolinová sloučenina 49 následující struktury:



(o) odštěpení methoxymethylové skupiny ze sloučeniny vzorce 49 následující struktury:



za vzniku ekteinascidinu 770 a podle přání náhrada skupiny CN v ekteinascidinu 770 skupinou HO za vzniku ekteinascidinu 743 následující struktury:



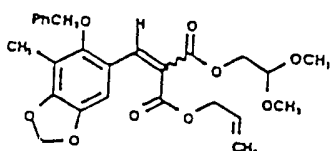
3. Ekteinascidin 743, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví způsobem podle nároku 1 nebo 2.

4. Ekteinascidin 770, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví způsobem podle nároku 1 nebo 2.

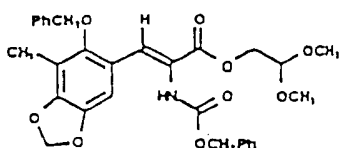
5. Meziprodukt pro použití při způsobu přípravy

definovaném v nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že tento meziprodukt je jedním z těchto:

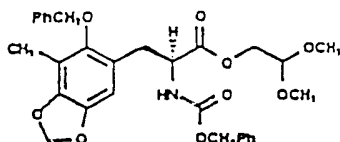
sloučenina typu α, β -nenasyceného diesteru sloučeniny vzorce 2:



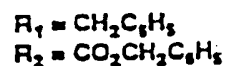
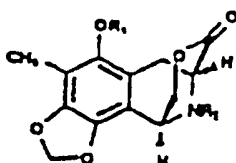
sloučenina typu benzyلكarbamátu vzorce 3:



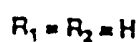
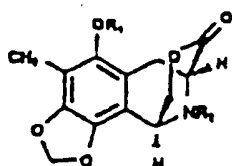
sloučenina typu aminokyseliny s chráněnou aminoskupinou
vzorce 4:



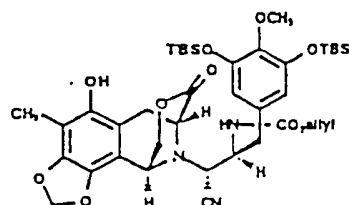
sloučenina typu laktonu vzorce 5:



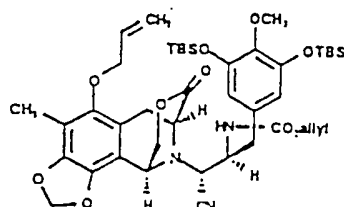
sloučenina aminofenolického typu vzorce 6:



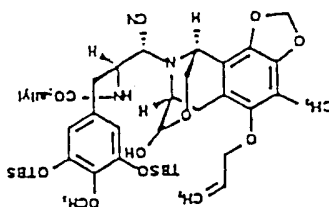
sloučenina typu aminonitrilu vzorce 37:



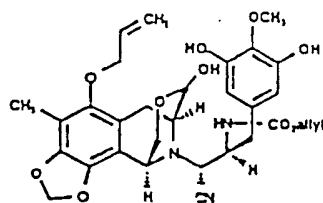
sloučenina typu allyletheru vzorce 9:



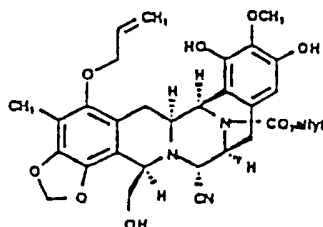
sloučenina vzorce 38:



sloučenina vzorce 39:

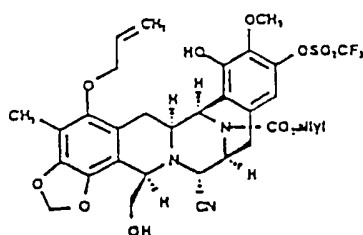


sloučenina typu triolu vzorce 10:

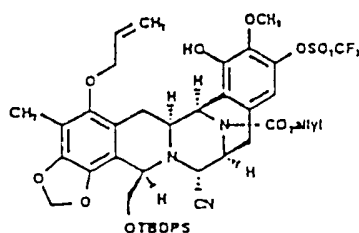


26.05.99

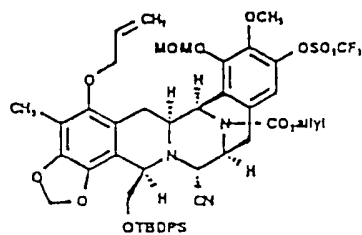
sloučenina typu aryltriflátu (trifluormethansulfonátu)
vzorce 40:



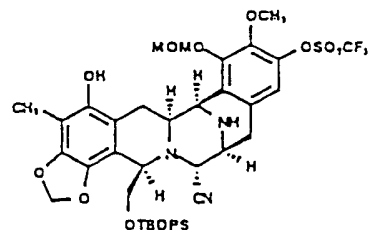
sloučenina typu silyletheru vzorce 41:



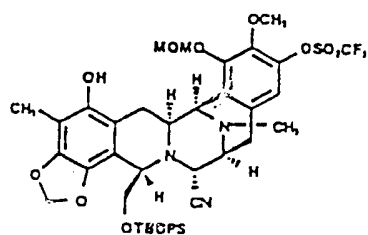
sloučenina typu methoxymethyletheru vzorce 42:



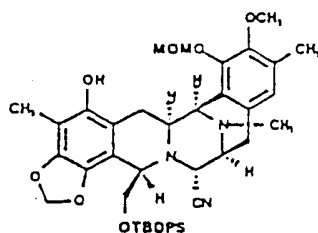
sloučenina typu aminofenolu vzorce 43:



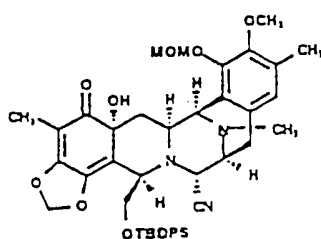
fenolická sloučenina vzorce 44:



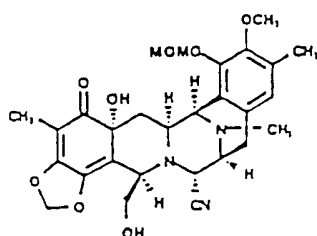
fenolická sloučenina vzorce 11:



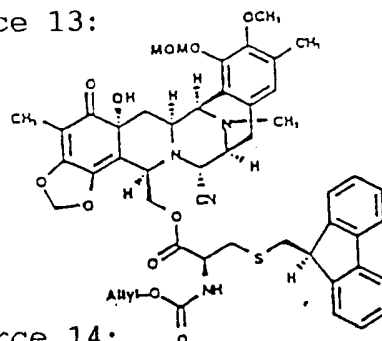
sloučenina typu hydroxydienonu vzorce 45:



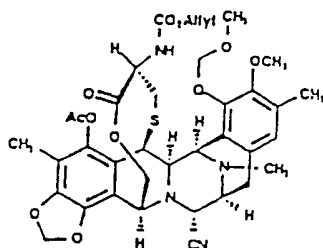
sloučenina typu diolu vzorce 12:



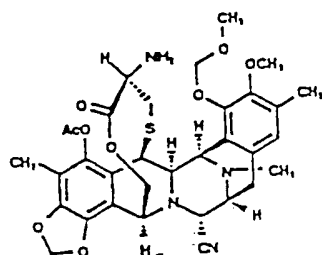
sloučenina esterového typu vzorce 13:



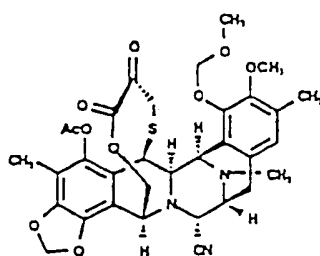
sloučenina laktonového typu vzorce 14:



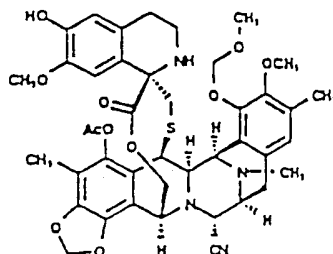
sloučenina typu aminu vzorce 47:



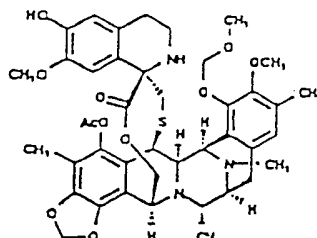
sloučenina typu ketonu vzorce 15:



sloučenina typu tris(tetrahydro)isochinolinu vzorce 48:



nebo sloučenina typu spiro(tetrahydro)isochinolinu 49
následující struktury:



49

6. Farmaceutická kompozice obsahující ekteinascidin 743
podle nároku 3 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným

nosičem.

7. Farmaceutická kompozice obsahující ekteinascidin 770 podle nároku 4 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

8. Použití ekteinascidinu 743 podle nároku 3 při přípravě protirakovinného léku.

9. Použití ekteinascidinu 770 podle nároku 4 při přípravě protirakovinného léku.

10. Způsob přípravy meziprojektu podle definice v nároku 5, který zahrnuje provedení jednoho nebo více stupňů (a) až (n) nároku 2.