

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická chemie



Bc. Kristýna Kolská

SYNTÉZA KOIBACINŮ

Synthesis of Coibacins

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2014

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857 a GAČR 207/11/0587.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 28.srpna 2014

Obsah

| | |
|---|----|
| 1. Seznam použitých zkratk | 7 |
| 2. Obecný úvod | 8 |
| 3. Současný stav problematiky | 9 |
| 3.1. Koibaciny | 9 |
| 3.2. Leishmanióza | 13 |
| 3.3. Allylace aldehydů | 15 |
| 3.3.1. Lewisovy kyseliny | 15 |
| 3.3.2. Lewisovy báze | 17 |
| 3.3.3. Brønstedovy kyseliny | 19 |
| 3.4. Metateze alkenů | 21 |
| 3.4.1. Křížová metateze | 23 |
| 3.4.2. Kruhová metateze | 25 |
| 4. Cíle diplomové práce | 26 |
| 5. Výsledky a diskuze | 27 |
| 5.1. Syntéza výchozího aldehydu | 28 |
| 5.2. Syntézy pokročilého meziprojektu | 29 |
| 5.2.1. Racemická syntéza laktonu 13 | 29 |
| 5.2.2. Enantioselektivní syntéza laktonu (<i>R</i>)-13 | 31 |
| 5.3. Syntéza analogů koibacinu D | 34 |
| 5.3.1. Syntéza racemických analogů | 34 |
| 5.3.2. Syntéza chirálních analogů | 37 |
| 5.4. Syntéza analogu koibacinu D s připraveným lipofilním zbytkem | 40 |
| 6. Experimentální část | 42 |
| 6.1. Obecné metody | 42 |
| 6.2. Syntéza výchozího aldehydu | 43 |
| 6.3. Syntézy pokročilého meziprojektu | 45 |
| 6.3.1. Racemická syntéza laktonu 13 | 45 |
| 6.3.2. Enantioselektivní syntéza laktonu (<i>R</i>)-13 | 47 |
| 6.4. Syntéza analogů koibacinu D | 50 |
| 6.4.1. Syntéza racemických analogů | 50 |

| | |
|---|----|
| 6.4.2. Syntéza chirálních analogů | 56 |
| 6.5. Syntéza analogu koibacinu D s připraveným lipofilním zbytkem | 62 |
| 6.6. Příprava Moscherových esterů | 65 |
| 7. Závěr | 67 |
| 8. Seznam použité literatury | 68 |
| 9. Poděkování | 71 |

Abstrakt

Vývoj nových asymetrických procesů je jedním z cílů katalýzy v organické chemii. Tyto procesy mohou poskytovat přístup k chirálním stavebním blokům použitelných v syntéze různých přírodních látek, které mohou být použity k lékařským účelům. Jedním z takových postupů je příprava chirálních homoallylových alkoholů, které byly použity pro syntézu různých biologicky aktivních sloučenin. S ohledem na výše uvedené, vhodně substituované homoallylové alkoholy by mohly být použity jako meziproducty v syntézách koibacinů A-D, které mají řadu zajímavých biologických vlastností. Přírodní koibaciny A-D jsou metabolity izolované z mořských sinic *Oscillatoria* sp., které vykazují selektivní antileismanickou aktivitu a silné protizánětlivé účinky. Náš syntetický plán se zaměřuje na přístup přes allylaci aldehydů, esterifikaci, kruhotvornou metatezi a nakonec křížovou metatezi s různými lipofilními fragmenty.

Klíčová slova: enantioselektivní allylace, asymetrická syntéza, přírodní látky, koibaciny.

Abstract

Development of new asymmetric processes is one of the objectives of catalysis in organic chemistry. These processes can provide access to chiral building blocks applicable in syntheses of various natural substances that can be used for medical purposes. One such process is the preparation of chiral homoallyl alcohols, which have been used for syntheses of variety of biologically active compounds. In view of the aforementioned, suitably substituted homoallyl alcohols could be used as intermediates in syntheses of koibacins A-D, which have a number of interesting biological properties. Natural koibacins A-D are metabolites isolated from the marine cyanobacterium *Oscillatoria* sp. that exhibits selective antileishmanial activity and potent anti-inflammatory properties. Our synthetic plan is focused on an approach through the allylation of aldehydes, esterification, ring closing metathesis and finally cross metathesis with different lipophilic fragments.

Key words: enantioselective allylation, asymmetric synthesis, natural compounds, koibacins.

1. Seznam použitých zkratk

| | |
|------------------|--|
| DCM | dichlormethan |
| DMAP | dimethylaminopyridin |
| DMF | dimethylformamid |
| DMSO | dimethylsulfoxid |
| d | dublet |
| dd | dublet dubletu |
| ddd | dublet dubletu dubletu |
| ddt | dublet dubletu tripletu |
| dt | dublet tripletu |
| ee | enantiomerní přebytek |
| EI | elektronová ionizace |
| ESI | ionizace elektrosprejem |
| h | hodina |
| HRMS | „high resolution“ hmotnostní spektrometrie |
| IBX | kyselina 2-jodoxybenzoová |
| IC ₅₀ | letální koncentrace s 50% úhynem testovaných organismů |
| IČ | infračervená spektroskopie |
| <i>J</i> | interakční konstanta |
| m | multiplet |
| <i>m</i> CPBA | kyselina metachlorperoxobenzoová |
| NCS | <i>N</i> -chlorsukcinimid |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| NO | oxid dusnatý |
| PCC | pyridinium-chlorochromát |
| s | singlet |
| t | triplet |
| td | triplet dubletu |
| THF | tetrahydrofuran |

2. Obecný úvod

Jedním z cílů katalýzy v organické syntéze je vývoj nových asymetrických reakcí. Tyto reakce můžeme dále použít při syntéze různých přírodních látek využívaných pro medicínské účely. Mezi takové reakce můžeme zařadit přípravu chirálních homoallylových alkoholů, které lze využít pro syntézu sloučenin obsahující strukturu laktonu. Mezi takové sloučeniny patří i koibaciny, jejichž podstatnou vlastností jsou antileishmanické účinky.

Cílem této práce je pokusit se vyvinout syntézu koibacinů za pomoci metodiky vyvinuté v laboratoři mého školitele prof. RNDr. Martina Kotory, CSc.

3. Současný stav problematiky

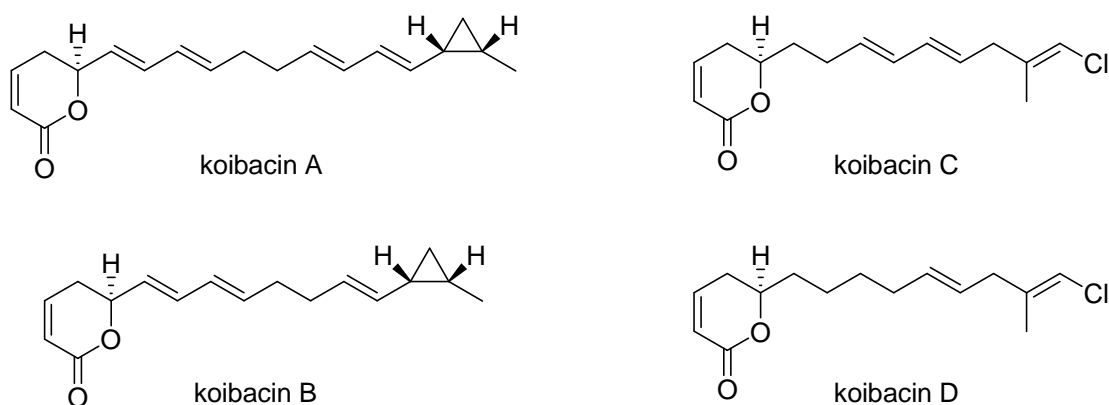
3.1. Koibaciny

Již před 1000 lety hrály přírodní látky důležitou roli v léčbě a prevenci různých onemocnění. Z nepřeberného množství různých izolovaných přírodních sloučenin s bioaktivními vlastnostmi zde bude uvedeno pouze pár příkladů. Na počátku 19. století roku 1806 Friedrich Sertürner izoloval z *Papaver somniferum* morfin.¹ Následoval atropin získaný z *Atropa belladonna*, strychnin z *Strychnos nux vomica* a další látky, vždy izolovány z přírodních zdrojů.

Podle studie Světové zdravotnické organizace (WHO) až 80 % světové populace stále využívá produkty tradiční medicíny² a většina dnes předepisovaných léků pochází z původně přírodních zdrojů.³ Avšak dnešní příprava léčiv je z větší části syntetická a silně převyšuje čistě přírodní produkty.⁴

Mezi nově izolované přírodní sloučeniny se zajímavými a potenciálně farmaceuticky využitelnými vlastnostmi patří koibaciny A-D (obrázek 3.1.). Tato skupina čtyř v přírodě se vyskytujících nenasycených laktonů byla izolována z panamské mořské sinice *Oscillatoria* sp.

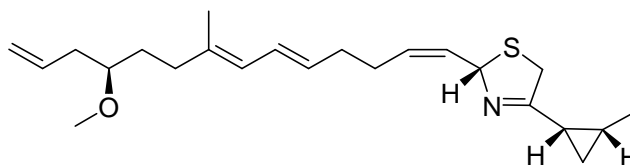
Obrázek 3.1. Koibaciny A-D.



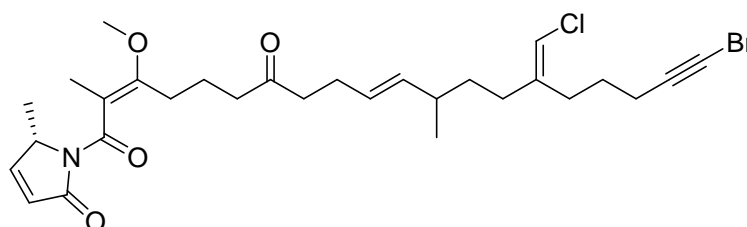
V jejich struktuře se objevují dvě různé koncové funkční skupiny. U koibacinu A a B se vyskytuje methylcyklopropanový fragment, který je obsažen také ve struktuře kuracinu A (obrázek 3.2.). Koibaciny C a D obsahují alkylovaný 1-chlorethenový

fragment, jenž se také vyskytuje v jamaikamidech. Jako typický příklad může sloužit jamaikamid A, jenž kromě výše uvedené funkční skupiny obsahuje i neobvyklý bromethynylový fragment (obrázek 3.3.).⁵

Obrázek 3.2. Kuracin A.



Obrázek 3.3. Jamaikamid A.



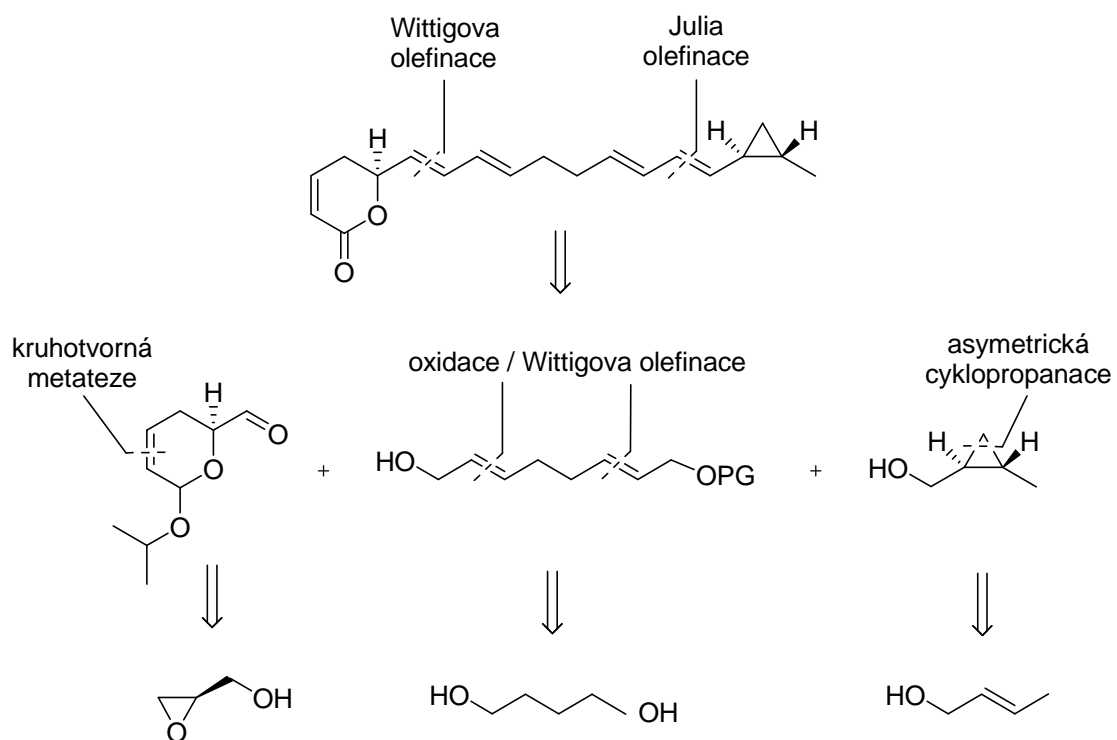
Při testování této skupiny látek proti různým typům tropických onemocnění vykázal koibacin A potenciální aktivitu proti *Leishmanii donovani* s hodnotou IC_{50} 2.4 μ M. Aktivita ostatních koibacinů byla podstatně menší. U koibacinů B a D se hodnota IC_{50} pohybovala v rozmezí 7.2-7.8 μ M a u koibacinu C pouze 18.7 μ M (tabulka 3.1.). Koibaciny byly dále také testovány na aktivitu proti malárii, avšak testování neprokázalo patřičnou aktivitu (>25 μ M). Na druhou stranu za zmínku stojí fakt, že při testování koibacinů proti NCI-H460 rakovinným buňkám v lidských plicích byl nejvíce cytotoxický opět koibacin A. Díky výsledkům získaných při testování proti *Leishmanii donovani* je možné považovat koibacin A jako vhodného kandidáta pro další výzkum při hledání nových antileishmanických léčiv.^{5,6} Dále byly koibaciny testovány na protizánětlivou aktivitu inhibičním testem oxidu dusnatého (NO) vázaného v buňkách. Nejvíce aktivním v tomto testu se jevil koibacin B.

Tabulka 3.1. Biologická data pro koibaciny A-D z testování na účinky antileishmanické, cytotoxické a inhibici NO (hodnoty IC₅₀ v μM).

| | <i>Leishmania donovani</i> | NCI-H460 | NO |
|------------|----------------------------|----------|----|
| koibacin A | 2.4 | 31.5 | 20 |
| koibacin B | 7.2 | 17.0 | 5 |
| koibacin C | 18.7 | 21.3 | 11 |
| koibacin D | 7.8 | 11.4 | 21 |

V letošním roce byla nově publikována totální syntéza koibacinu A a B.⁶ Tato syntéza byla založena na retrosyntetickém přístupu rozdělení cílové sloučeniny na 3 klíčové fragmenty (schéma 3.1.). Autoři předpokládali, že spojení fragmentů v jeden celek bude založeno na použití dvou různých olefinací – Wittigovy olefinace a modifikované Julia olefinace. Při syntéze klíčových fragmentů bylo vycházeno z komerčně dostupných chirálních ((*R*)-glycidol) nebo achirálních sloučenin (1,6-hexandiol a cetylalkohol). Pro jejich transformaci byla využita řada syntetických operací zahrnujících např. kruhotvornou metatezi, olefinaci (Wittigova olefinace), asymetrickou cyklopropanaci, atd. V celkovém souhrnu celá syntéza obsahovala 21 kroků, zahrnující jak samotnou syntézu jednotlivých fragmentů, tak i jejich následné spojení.

Schéma 3.1. Retrosyntetická analýza koibacinu A.



3.2. Leishmanióza

Leishmanióza je souhrnný název pro onemocnění způsobené parazitickými prvky z rodu *Leishmania*, která jsou na člověka přenášena štípnutím bodavého hmyzu rodu *Phlebotomus* a *Lutzomyia* žijících převážně v lesích tropického a subtropického pásu.⁷

Existují celkem tři formy leishmaniózy. Nejzávažnější formou je viscerální leishmanióza, která je také známa pod názvem kala azar neboli černá horečka. Svůj název získala především kvůli oblasti lidského těla, v níž se parazitické prvky usídlují, tzn. játra a slezina. Tyto orgány během onemocnění zvětšují svou velikost a jejich funkce je výrazně snížena. Dalšími projevy je horečka, váhový úbytek, anémie a v případě neléčení onemocnění následuje téměř vždy smrt. Každým rokem je zjištěno 200 000 až 400 000 případů, z nichž přes 90 % se objevuje především v těchto šesti zemích: Bangladéš, Brazílie, Etiopie, Indie, Severní Súdán a Súdán.⁸

Druhou formou leishmaniózy je kožní (kutánní) forma, při níž je parazity napadána kůže (obrázek 3.4.)⁹. Tato forma není smrtelná a poškozená tkáň se v rámci několika měsíců či let zahojí jizvou. Okolo 95 % případů této formy se vyskytuje především v Severní a Jižní Americe, Středomoří a oblasti Blízkého Východu.⁸

Obrázek 3.4. Projev kožní formy leishmaniózy na ruce.



Třetí a poslední forma leishmaniózy je mukokutánní a projevuje se podobně jako předešlá kožní forma. Opět je napadena kožní tkáň tentokrát však konkrétně v oblasti obličeje. Ve většině případů mukokutánní leishmaniózy je napadána oblast nosu a úst (obrázek 3.5.)¹⁰. Téměř 90 % výskytu této formy je ve státech Bolívie, Brazílie a Peru.⁸

Obrázek 3.5. Projev mukokutánní leishmaniózy v oblasti obličeje.



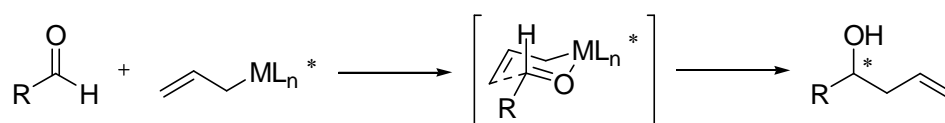
Léčba všech projevů je složitá a často i s negativním výsledkem. Hlavními důvody neúspěšnosti léčby je závažnost nemoci v již pokročilém stádiu a také bohužel vysoká cena a špatná dostupnost léků v postižených oblastech.

Nejčastěji používanými léky jsou nitrosvalové injekce na bázi derivátů antimonu, avšak doba léčby se pohybuje v rámci desítek dnů až měsíců a je tudíž pro většinu pacientů toxická. Některá další léčiva určená k léčbě jiných onemocnění jsou také využívána, avšak neposkytují dostatečnou léčbu tohoto onemocnění. Jedním z neúčinnějších léčiv je amphotericin B, který byl jako jeden z prvních přijat na klinické testování po nástupu rezistence na sloučeniny antimonu, dále je také používáno širokospektrální antibiotikum paromomycin, který se spíše používá jako doplněk léčby sloučeninami antimonu, a v neposlední řadě také miltefosin, původně určený pro léčbu rakoviny, u něž se aktivita vůči leishmanióze objevila náhodou, avšak vkládají se do něj velké naděje hlavně kvůli jeho účinnosti na všechna vývojová stadia parazita.¹¹ V současné době probíhá testování několika potenciálně účinných vakcín, avšak dodnes není žádná z nich dostupná.¹²

3.3. Allylace aldehydů

Allylace aldehydů patří do skupiny nukleofilních adicí na karbonylové sloučeniny, při kterých dochází ke vzniku homoallylových alkoholů. Mezi taková činidla můžeme zařadit allylborany, allylstannany či allylsilany, jejichž reakce probíhají přes cyklický židličkový tranzitní stav (schéma 3.2.).¹³

Schéma 3.2. Allylace aldehydů chirálním allylorganokovovým činidlem

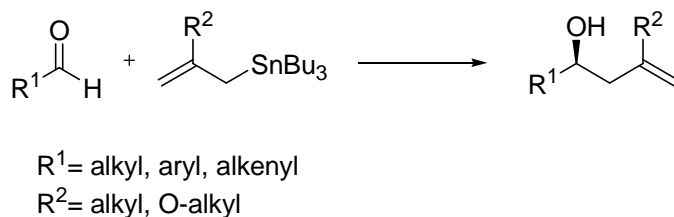


Pro stereoselektivní zavedení allylové skupiny je možné využít organokovová allylační činidla obsahující pomocnou chirální skupinu, nebo je možným provádět enantioselektivní reakce i s achirálními allylkovy a to za použití chirálních katalyzátorů. Tyto reakce jsou katalyzovány buď použitím chirálních Lewisových kyselin či bází nebo Brønstedových kyselin. Allylace aldehydů allylstannany je katalyzována Lewisovými kyselinami. U allylsilanů je možné použití jako katalyzátoru jak Lewisových kyselin, to se týká allyltrialkylsilanů, tak Lewisových bází, v případě allyltrichlorsilanů. Allylace allylboronáty se katalyzuje Brønstedovými kyselinami.

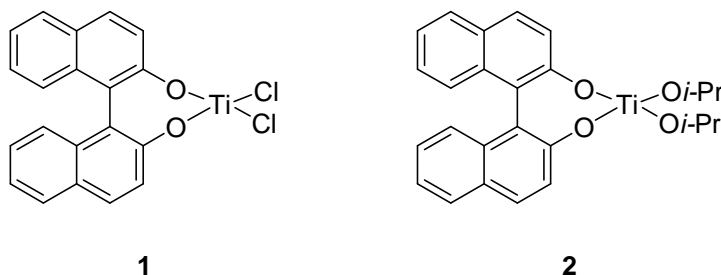
3.3.1. Lewisovy kyseliny

Mezi nejčastěji používané Lewisovy kyseliny pro enantioselektivní allylace patří katalytický systém založený na kombinaci komplexu Ti s (*R*)- nebo (*S*)-BINOLEm (1,1'-binaftalen-2,2'-diolu) (schéma 3.3.). Poprvé tento komplex použil pro enantioselektivní allylaci Mikami v roce 1993.¹⁴ V tom samém roce, nezávisle na sobě, aplikoval Keck tento katalytický systém na asymetrickou allylaci.¹⁵ Jako nukleofil jsou používány allylstannany a reakce probíhají jak s alifatickými, tak i s aromatickými aldehydy a poskytují produkty s vysokou optickou čistotou (> 99% ee). Hlavním rozdílem v obou pracích byla příprava komplexu. Mikami použil pro přípravu komplexu $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{-Pr})_2$ **1**, zatímco Keck použil $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ **2** (obrázek 3.6.).

Schéma 3.3. Allylace allylstannany.

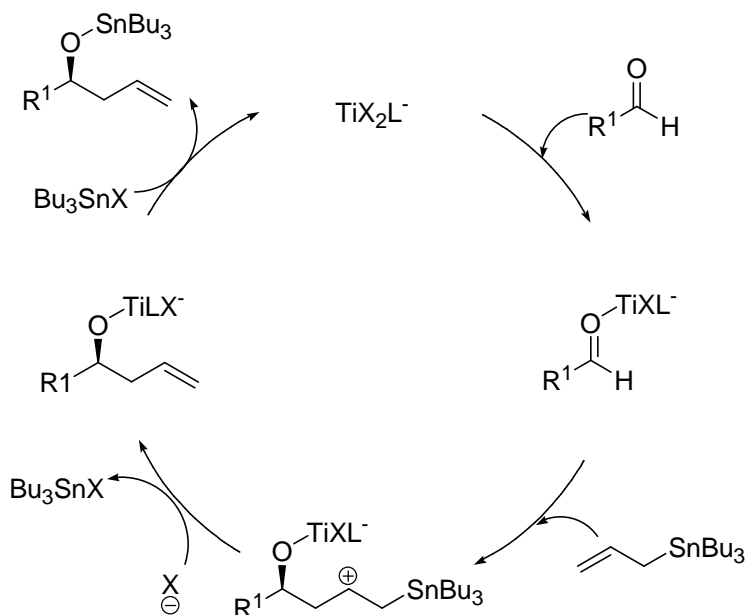


Obrázek 3.6. Komplexy BINOLu se solemi Ti.



Mechanismus tohoto druhu allylace není dosud plně objasněn. Chirální Lewisova kyselina pravděpodobně aktivuje aldehyd vůči nukleofilnímu ataku allyltributylstannanem. Po odštěpení tributylstannanové skupiny se vytváří homoallylový alkoxid titanu. Transmetalací s Bu_3SnX dochází k regeneraci Lewisovy kyseliny a uvolnění produktu reakce (schéma 3.4.).¹⁶

Schéma 3.4. Mechanismus allylace allylstannany.



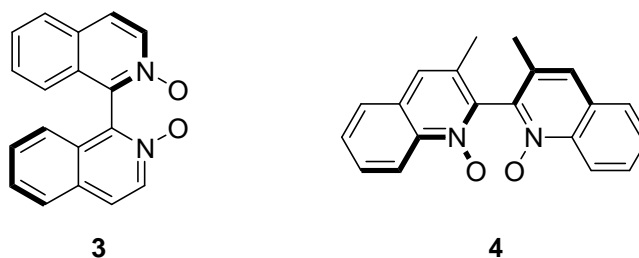
3.3.2. Lewisovy báze

Pro allylaci aldehydů allylsilany může být použit jako katalyzátor jak Lewisova kyselina (allyltrialkylsilany), tak i Lewisova báze (allyltrichlorsilany). Nicméně katalýza allylací pomocí Lewisovýchází se podle výsledků získaných v poslední době jeví jako lepší metoda ve srovnání s katalýzou prováděnou Lewisovými kyselinami a to hlavně díky lepším výtěžkům a také vyšší asymetrické indukci.¹⁷

Mezi Lewisovy báze, které je možné použít při těchto allylacích, patří sloučeniny obsahující pyridin-*N*-oxidovou funkční skupinu. Během posledních 15 let jich byla připravena celá řada a jako nejlepší z hlediska katalytické aktivity a enantioselektivity se jeví ty, jež obsahují prvek axiální chiralita.¹⁸

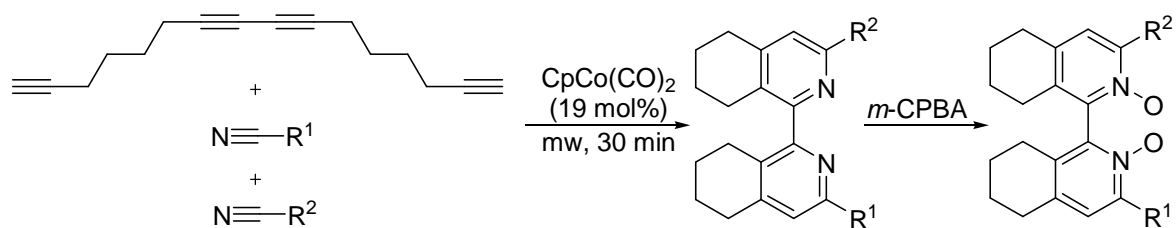
První chirální bipyridin-*N,N'*-dioxid **3** byl připraven Fujim roku 1992 (obrázek 3.7.)¹⁹ a poprvé byl použit s dalším bipyridin-*N,N'*-dioxidem **4** (obrázek 3.7.) jako katalyzátor v roce 1997 skupinou prof. Nakajimy k enantioselektivní allylaci aldehydů.²⁰

Obrázek 3.7. Chirální bipyridin-*N,N'*-dioxidy.



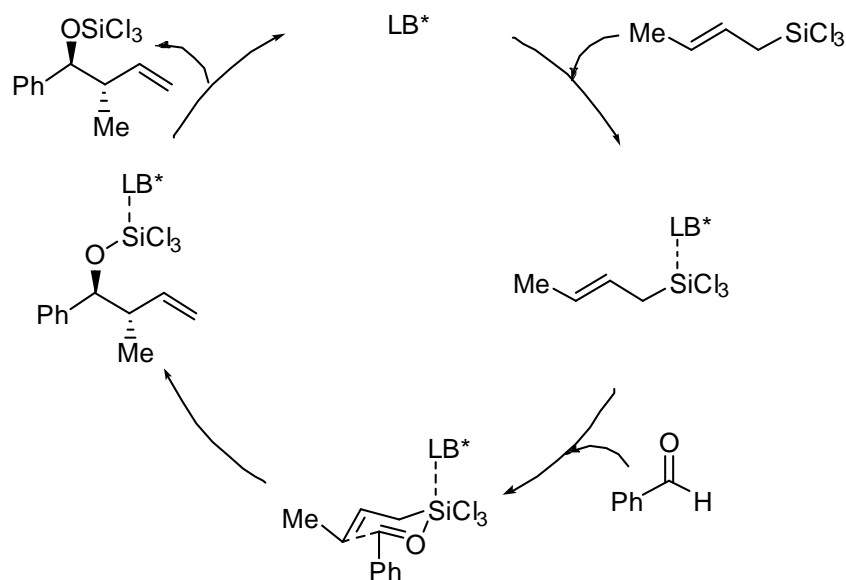
Příprava *N,N'*-dioxidů je možná skrze různé syntetické metody, mezi něž patří postupy využívající kondenzační či cross couplingové reakce jako klíčový krok pro přípravu požadovaného pyridinového skeletu. Axiálně chirální pyridin-*N*-oxidy a bipyridin-*N,N'*-dioxidy byly také připraveny cyklotrimerizací příslušných polyynů s nitrily katalyzovanou $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Obzvláště účinnou přípravou bis(tetrahydroisochinolinů) se ukázala být reakce 1,7,9,15-hexadecatetraynu s dvěma různými nitrily. V jediném kroku došlo k vytvoření dvou pyridinových kruhů (schéma 3.5.) a cílové bipyridin-*N,N'*-dioxidy byly získány oxidací vzniklých pyridinů *m*-CPBA.²¹

Schéma 3.5. Cyklotrimerizace tetraynu s dvěma různými nitrily.



V prvním kroku allylací založených na použití allyltrichlorsilanu dochází k aktivaci atomu křemíku koordinací k Lewisově bázi, čímž se vytváří sloučenina s hypervalentním křemíkem. Tato sloučenina dále reaguje s aldehydem za vzniku příslušného homoallylalkoholu.²² Katalýza allylace aldehydů Lewisovou bází probíhá přes šestičlenný tranzitní stav, což bylo dokázáno na reakci benzaldehydu s *trans*-krotyltrichlorsilanem. Na konci katalytického cyklu dochází k uvolnění Lewisovy báze a ta se vrací zpět na začátek (schéma 3.6.). Hydrolýzou reakční směsi dojde k uvolnění homoallylalkoholu.²³

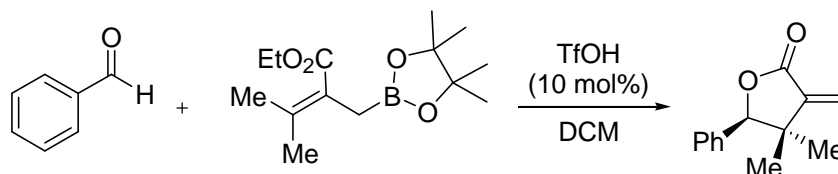
Schéma 3.6. Cyklický průběh aktivace atomu křemíku pomocí Lewisovské báze.



3.3.3. Brønstedovy kyseliny

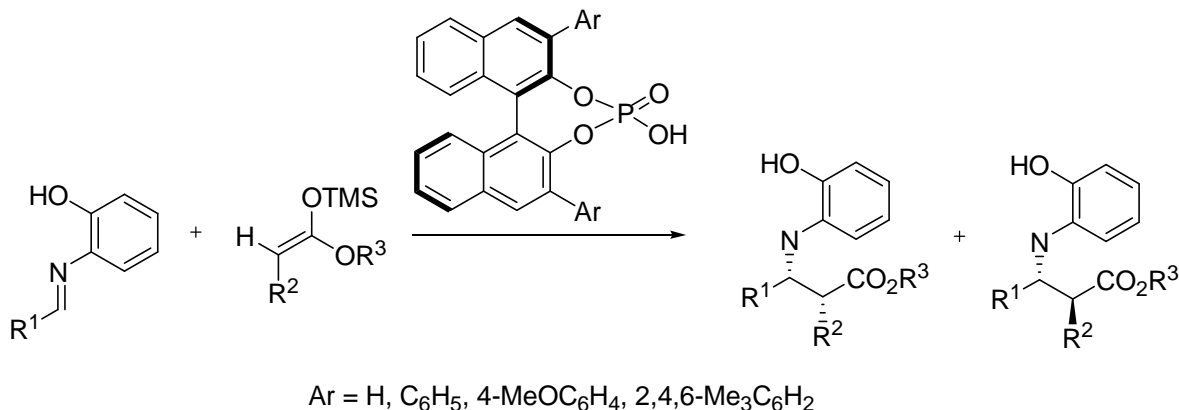
Allylace aldehydů allylboronáty může být kromě Lewisových kyselin katalyzována také Brønstedovými kyselinami. Jedním z příkladů může být kyselina trifluormethansulfonová, jejíž reakci s aldehydem za přítomnosti allylboronátu (schéma 3.7.) provedl Hall v roce 2005.²⁴

Schéma 3.7. Reakce benzaldehydu s trifluormethansulfonovou kyselinou.



Chirální binaftylové estery fosforečných kyselin se jeví jako účinné katalyzátory v mnohých reakcích.²⁵ Jako první se o této chirální soustavě zmínil v roce 2004 Akiyama s Teradou, kde byl tento derivát použit pro katalýzu reakce aldiminu s keten(trimethylsilyl)acetalem za vzniku β -aminoesterů (schéma 3.8.).²⁶

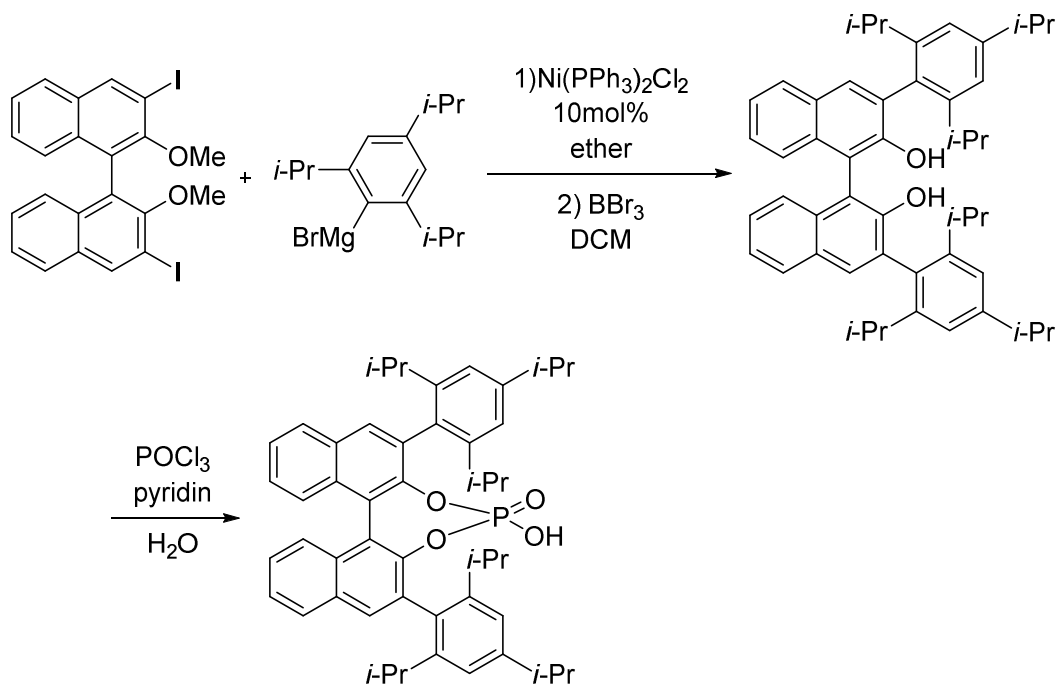
Schéma 3.8. Reakce aldiminu s keten silylacetalem.



Od první zmínky bylo připraveno velké množství různě derivovaných binaftylových esterů fosforečných kyselin. Jedním z těchto derivátů obsahující objemné substituenty v 3,3'-pozicích je tzv. TRIP-PA, poprvé zmíněna u asymetrické hydrogenace iminů v roce 2005 Listem.²⁷ Tato kyselina může být také použita pro allylace aldehydů.

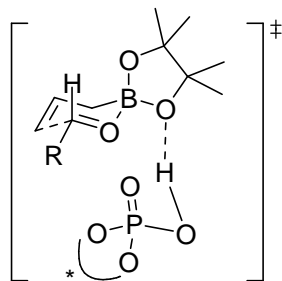
Její jednoduchou přípravu založenou na Kumadově couplingu derivátu BINOLu s triisopropylfenylmagnesium bromidem katalyzovaným komplexem niklu popsal v roce 2010 Klussmann (schéma 3.9.).²⁷

Schéma 3.9. Příprava TRIP-PA.



Reakční mechanismus allylací allylboronáty katalyzovaných TRIP-PA stále není zcela přesně znám. Nicméně se předpokládá, že dochází k aktivaci allylboronátu a tento aktivovaný komplex reaguje s aldehydem přes šestičlenný tranzitní stav (obrázek 3.8.).²⁸

Obrázek 3.8. Tranzitní stav allylboronace TRIP-PA

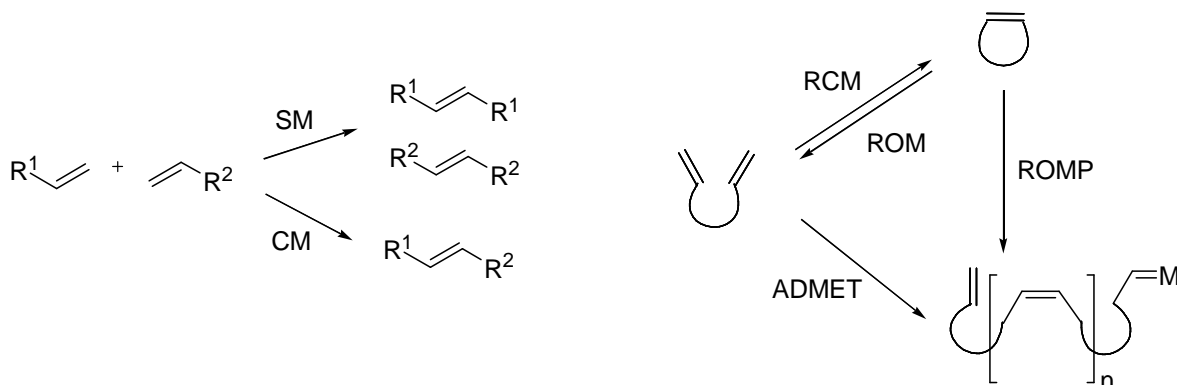


3.4. Metateze alkenů

Metateze patří do skupiny reakcí, při nichž dochází k aktivaci C-C vazeb, se kterými se setkáváme každý den, jelikož jsou součástí procesů probíhajících v lidském těle. Jedná se o principiálně vratnou katalytickou reakci, která může probíhat na násobné vazbě mezi dvěma uhlíky ve všech organických sloučeninách.

Rozlišujeme celkem 5 typů metatezí alkenů (schéma 3.10.). Prvním typem je metateze alifatických alkenů, které můžeme dělit na homometateze (**SM** = self metathesis), při kterých dochází k reakci dvou stejných molekul alkenů, a křížové metateze (**CM** = cross metathesis), při nichž reagují dvě různé molekuly alkenů. Dalším typem jsou metateze, při kterých dochází k otevírání kruhu (**ROM** = ring opening metathesis), třetím typem metatezí je polymerizace s otevíráním kruhu (**ROMP** = ring opening metathesis polymerization), čtvrtým typem jsou metateze s uzavíráním kruhu (**RCM** = ring closing metathesis) a posledním pátým typem je polymerizace acyklických dienů (**ADMET** – acyclic dien metathesis polymerization).

Schéma 3.10. Typy metatezí alkenů.



Metateze je z energetického hlediska zakázanou reakcí a je tedy potřeba přítomnost katalyzátoru. Využívají se komplexy obsahující atom přechodného kovu. Mezi nejpoužívanější katalyzátory pro metatetické reakce patří koordinační sloučeniny molybdenu, ruthenia, wolframu a rhenia. Katalyzátory založené na použití karbenových komplexů molybdenu a wolframu jsou velmi citlivé vůči vlhkosti, polárním skupinám a oxidujícím látkám, přítomným již při velmi nízkých koncentracích. Je proto nutné tento typ

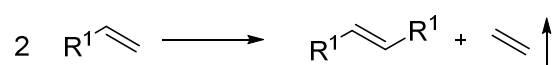
3.4.1. Křížová metateze

Tento druh metateze je jedním z nejlepších prostředků pro přípravu substituovaných alkenů ze dvou různých terminálních alkenů. Tyto metateze je možné provádět selektivně či neselektivně, v závislosti na použitých alkenech. Alkeny reagující v křížových metatezích lze dělit na 4 typy (tabulka 3.2.). Prvním typem jsou alkeny, které velice rychle podléhají homodimerizaci (schéma 3.11.) a vzniklé dimery se mohou dále účastnit metatezí. Mezi ně řadíme stericly nebráněné, elektronově bohaté alkeny. Druhým typem jsou alkeny, jejichž homodimerizace je pomalá a dalších metatezí se účastní jen v omezeném množství. Alkeny třetího typu nepodléhají homodimerizaci, avšak jsou dále schopné reagovat s karbenovými komplexy vzniklých z alkenů patřící do první a druhé skupiny křížovou metatezí. Čtvrtý typ alkenů je vůči katalyzátoru inertní a také neovlivňuje jeho aktivitu vůči ostatním olefinům. Druhý až čtvrtý typ zahrnuje stericky bráněné a elektronově deficitní alkeny.³⁴

Tabulka 3.2. Rozdělení alkenů reagujících křížovou metatezí dle použitého katalyzátoru.

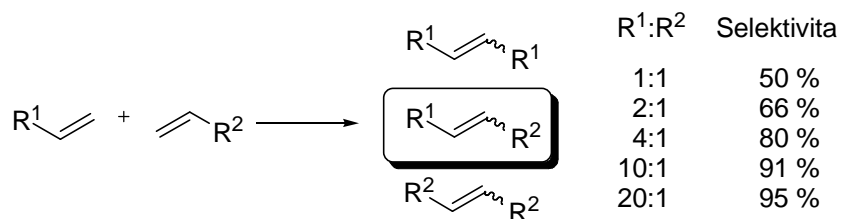
| typ | testovaný katalyzátor | |
|-----|---|---|
| | 5 | 7 |
| I | terminální alkeny, allyl silany, primární allylové alkoholy, ethery a estery, allylhalogenidy | terminální alkeny, primární allylové alkoholy a estery, allylhalidy, styreny (malé subs.) |
| II | styreny, sekundární allylové alkoholy | styreny (objemné subst. v <i>para</i> poloze), sekundární allylové alkoholy, akryláty |
| III | vinylsiloxany | 1,1-disubstituované alkeny |
| IV | 1,1-disubstituované alkeny, terciální allylamidy | nitroolefiny, trisubstituované allylové alkoholy |

Schéma 3.11. Homodimerizace při křížové metatezi.



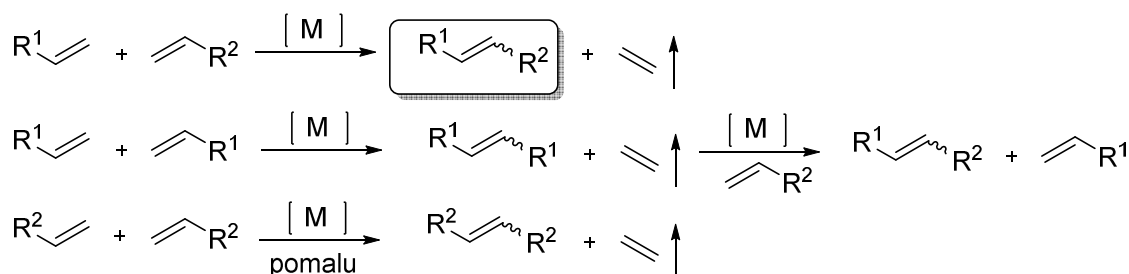
V případě reakce dvou alkenů z první skupiny dochází k tzv. neselektivní statistické křížové metatezi, kdy tvorba požadovaného produktu je ovlivněna poměrem jednotlivých alkenů (schéma 3.12.).³⁴

Schéma 3.12. Ovlivnění selektivity produktů CM poměrem výchozích alkenů.



Je možné se vyhnout statistické křížové metatezi a to reakcí alkenů z odlišných skupin (schéma 3.13.) v případech, kdy rychlost tvorby jednotlivých dimerů bude odlišná od rychlosti tvorby požadovaného produktu. Alken z první skupiny bude podléhat homodimerizaci, avšak produkt dimerizace je dále schopný reagovat v křížové metatezi s druhým alkenem, jehož dimer bude naopak vznikat buď velmi pomalu nebo vůbec. Reakce tak dospěje k požadovanému selektivnímu produktu.

Schéma 3.13. Reakce v křížové metatezi alkenů I a II/III skupiny.

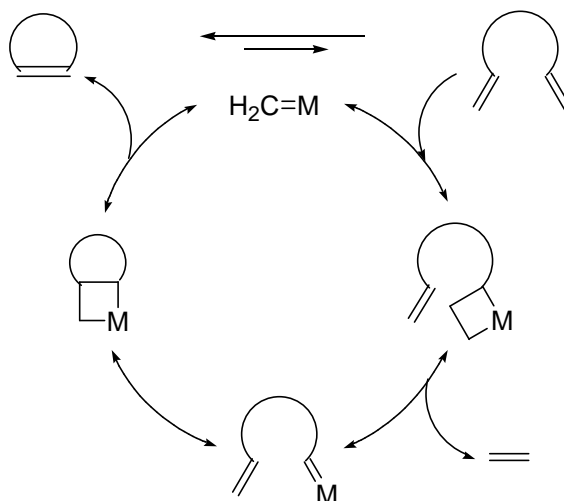


3.4.2. Kruhotvorná metateze

Tento druh metateze můžeme popsat jako intramolekulární metatezi dvou alkenů, při níž dochází k tvorbě dvou produktů z jedné výchozí látky. Při tomto typu reakce vzniká cyklický alken a těkavý ethen, jehož únikem z reakční směsi se posouvá rovnováha reakce směrem k produktu. Toto ovlivňování reakční rovnováhy je potřebné, jelikož jak již bylo řečeno dříve, všechny kroky katalytického cyklu jsou vratné.

Zjednodušený mechanismus tohoto typu metateze je znázorněn na schématu 3.14. Nejprve dochází ke koordinaci katalyzátoru (16elektronový komplex) k jedné z násobných vazeb (18elektronový komplex) a [2+2] cykloadicí vzniká metalacyklobutan. V následujícím kroku probíhá retro-[2+2] cykloadice za současného odštěpení molekuly ethenu. Další sekvencí [2+2] cykloadice/retro-[2+2] cykloadice dochází k vzniku konečného produktu a uvolnění katalyzátoru zpět do cyklu.³⁵

Schéma 3.14. Mechanismus kruhotvorné metateze.



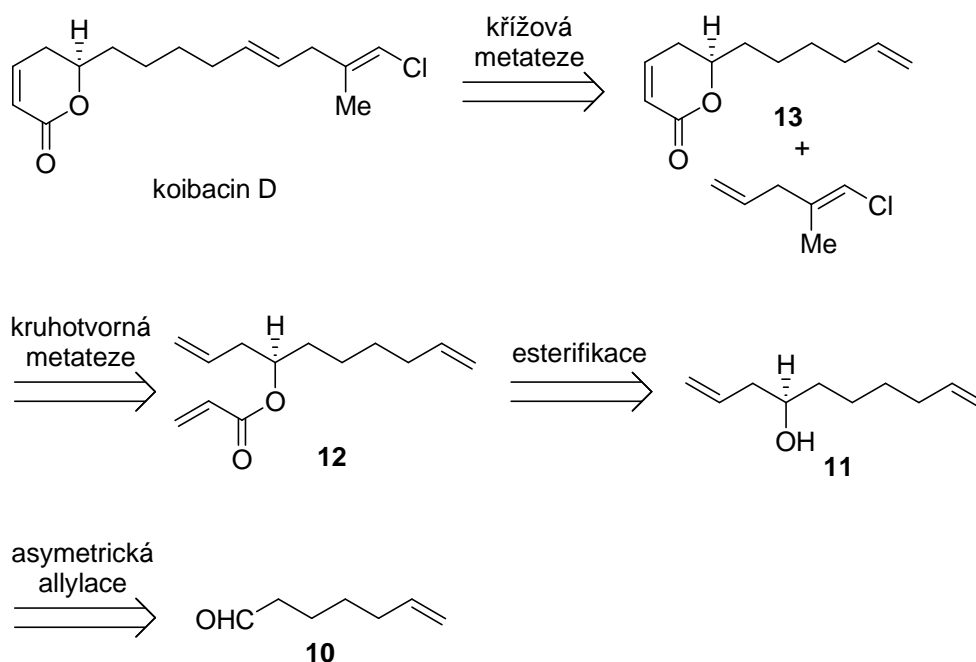
4. Cíle diplomové práce

1. Navrhnout a vypracovat modulární syntetický postup, jehož jednoduchou modifikací by bylo možné dosáhnout totální syntézy koibacinů.
2. Prozkoumat možnost enantioselektivní allylace aldehydů jakožto klíčového kroku při enantioselektivní syntéze koibacinů.
3. Uplatnit enantioselektivní allylaci v asymetrické syntéze koibacinů.
4. Provést syntézu analogů koibacinu D nesoucí různé lipofilní fragmenty v postranním řetězci.

5. Výsledky a diskuze

Jako nejsnazší a reprezentativní cíl byl vybrán koibacin D. Celková syntetická strategie jeho přípravy vycházela z níže uvedené retrosyntetické analýzy. Předpokládalo se, že chloralkenový fragment bude připojen použitím křížové metateze mezi nenasyceným laktonem **13** a terminální dvojnou vazbou 1-chlor-2-methylpenta-1,4-dienu. Lakton **13** může být považován za klíčový meziprodukt, jenž by mohl být použit i pro přípravu strukturálních analogů koibacinu D. Lakton **13** by mohl být připraven kruhotvornou metatezí z nenasyceného esteru **12**, jenž by mohl být připraven reakcí alkoholu **11** s akryloylchloridem. A konečně alkohol **11** by mohl být získán enantioselektivní allylací aldehydu **10**.

Schéma 5.1. Retrosyntetická analýza syntézy koibacinu D.

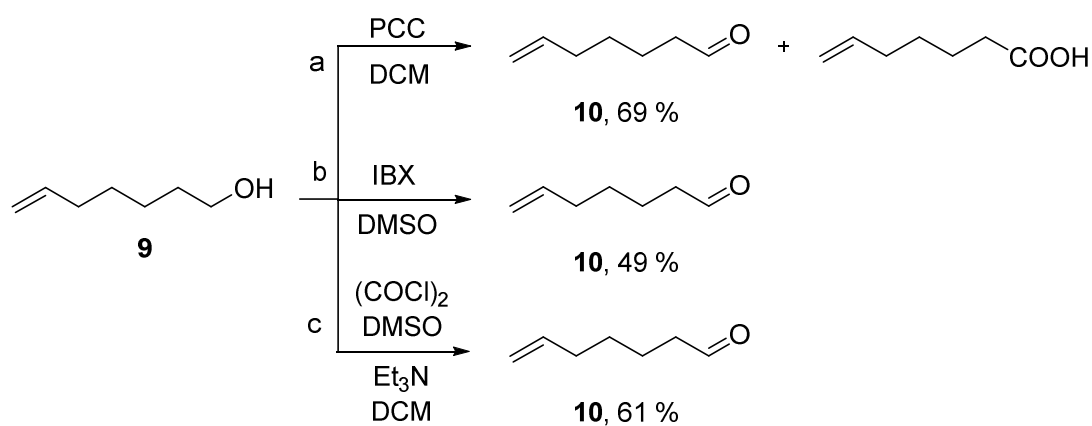


5.1. Syntéza výchozího aldehydu

Prvním krokem racemické i enantioselektivní syntézy nenasyceného laktonu byla oxidace komerčně dostupného 6-hepten-1-olu **9** na příslušný hept-6-enal **10**. V rámci optimalizace tohoto kroku byly vyzkoušeny tři různé metody. První metoda byla založena na oxidaci pomocí PCC (1.5 ekv.) za přítomnosti silikagelu v dichlormethanu při 0 °C (schéma 5.2.a).³⁶ Po filtraci vedlejších produktů reakce byl kýžený aldehyd **10** izolován s výtěžkem 69 %. Při této reakci vznikalo také větší množství kyseliny, která byla obtížně separovatelná od produktu reakce. Tento výsledek vedl k vyzkoušení dalších, vhodnějších, způsobů oxidace alkoholu.

Druhou metodou přípravy aldehydu byla oxidace kyselinou 2-jodoxybenzoovou IBX (2 ekv.) v dimethylsulfoxidu za laboratorní teploty (schéma 5.2.b)^{37,38}, která poskytovala požadovaný aldehyd **10** ve výtěžku 49 %. Nevýhodou tohoto způsobu oxidace bylo především potřebné množství použité IBX, kdy na 1 g výchozí látky byla potřeba více než 10 g oxidantu (17.5 mmol). Tato metoda tedy nebyla také shledána jako vhodná pro přípravu hept-6-enalu.

Schéma 5.2. Oxidace alkoholu **9** na aldehyd **10** různých podmínek.



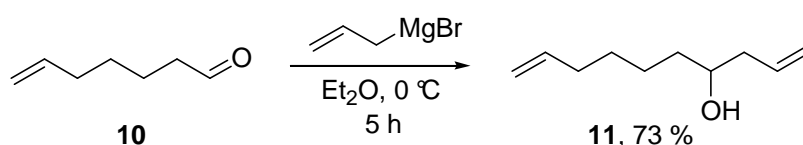
Třetím a posledním způsobem přípravy hept-6-enalu byla Swernova oxidace (schéma 5.2.c).³⁹ Oxidací alkoholu **9** směsí oxalylchloridu (1.4 ekv.) a triethylaminu (5 ekv.) v dichlormethanu byl získán požadovaný aldehyd **10** s výtěžkem 61 %. Vzhledem k výše uvedeným důvodům se Swernova oxidace ukázala být nejvhodnějším způsobem přípravy hept-6-enalu jako výchozí látky pro syntézu nenasyceného laktonu.

5.2. Syntézy pokročilého meziprojektu

5.2.1. Racemická syntéza laktonu 13

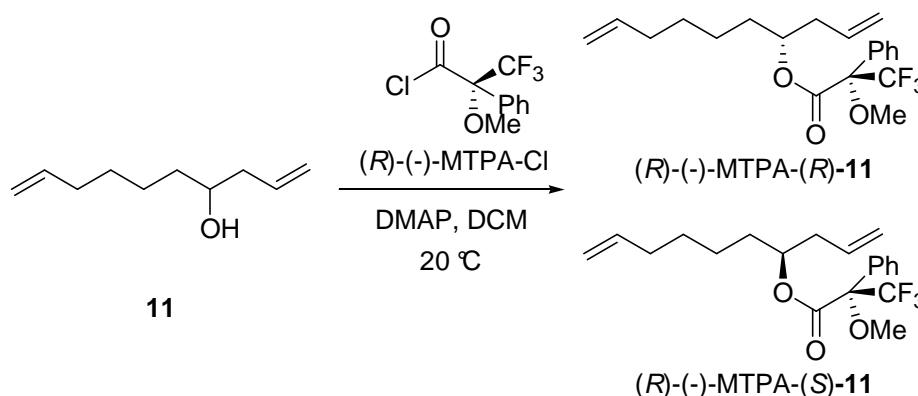
Racemická allylace výchozího aldehydu **10** byla provedena klasickou metodou za použití Grignardova činidla.⁴⁰ Reakcí aldehydu **10** s allylmagnesium bromidem v diethyletheru při 0 °C (schéma 5.3.) vznikal výsledný racemický homoallylový alkohol **11**, který byl izolován ve výtěžku 73 %.

Schéma 5.3. Příprava racemického alkoholu **11**.



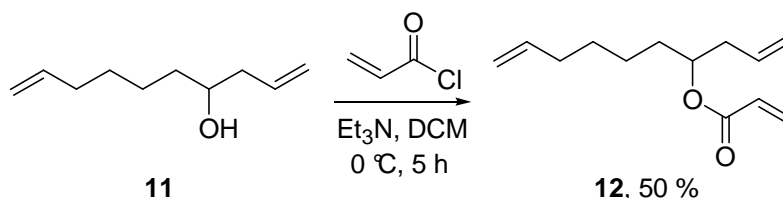
Pro porovnání enantiomerního přebytku u enantioselektivní syntézy byla provedena reakce alkoholu **11** s (*R*)-(-)- α -methoxy- α -trifluormethylfenylacetylchloridem v přítomnosti DMAP za standardních podmínek (schéma 5.4.). Výsledná směs diastereoisomerních Mosherových esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** byla získána ve výtěžku 86 %. Jeho ¹⁹F NMR spektrum sloužilo později k porovnání s ¹⁹F NMR spektry esterů získaných z chirálních alkoholů (*R*)-**11** připravených různými metodami.

Schéma 5.4. (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11**.



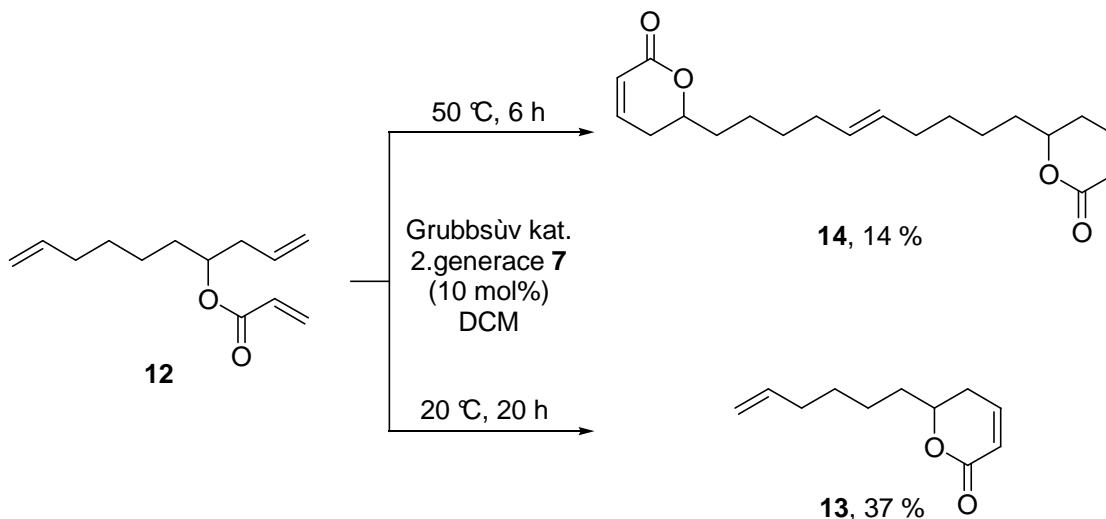
V následujícím kroku bylo potřeba připravit nenasycený ester, jenž měl sloužit jako látka vhodná pro kruhotvornou metatezi. Pro tvorbu esteru **12** byla použita reakce alkoholu **11** s akryloyl chloridem v dichlormethanu v přítomnosti triethylaminu jako báze při 0 °C (schéma 5.5).⁴¹ Tento standardní postup poskytl ester **12** ve výtěžku 50 %.

Schéma 5.5. Tvorba esteru **12** reakcí alkoholu **11** s akryloylchloridem.



Pro vytvoření šestičlenného laktonu byla použita kruhotvorná metateze výchozího esteru **12** v přítomnosti Grubbsova katalyzátoru 2.generace **7** (10 mol%) v dichlormethanu za velkého zředění (0.01 M), aby se zabránilo případné křížové metatetické reakci (schéma 5.6).⁴² Při zvýšené teplotě docházelo nejen k uzavírání kruhu, ale zároveň i ke křížové metatezi mezi dvěma molekulami žádaného produktu za vzniku bis-laktonu **14** (14 %). Kýžený produkt tedy okamžitě reagoval za vzniku bis-laktonu a samostatný lakton **13** nebyl jako takový izolován. Z tohoto důvodu byla reakce prováděna pouze za laboratorní teploty a požadovaný nenasycený lakton **13** byl získán v izolovaném výtěžku 37 %. Kromě požadovaného produktu vznikaly další vedlejší produkty kruhotvorných a křížových metatezí, které nebyly podrobněji zkoumány kvůli malým výtěžkům jednotlivých sloučenin.

Schéma 5.6. Kruhotvorná metateze **12** na nenasycený lakton **13**.

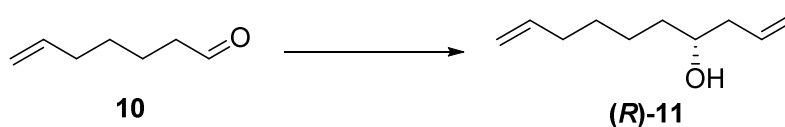


5.2.2. Enantioselektivní syntéza laktonu (*R*)-13

Pro přípravu chirálních homoallylových alkoholů z výchozího aldehydu byly vyzkoušeny celkem 3 enantioselektivní allylační metody za použití různých katalytických systémů (tabulka 5.1.). První vyzkoušenou metodou byla allylace katalyzovaná Lewisovou kyselinou. Jako katalytický systém byl použit komplex vytvořený reakcí (*S*)-BINOLu s $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ za přítomnosti 4Å molekulových sít a tato metoda je běžně nazývána Keckova allylace.⁴³ Směs aldehydu, allyltributylstannanu a výše uvedeného katalyzátoru byla ponechána 3 dny při -20 °C. Ani po 3 dnech nedošlo ke změně v reakční směsi a byla zpět izolována výchozí látka **10**.

Druhým způsobem přípravy chirálního homoallylového alkoholu byla allylace katalyzovaná Lewisovou bází. Při této reakci byl jako Lewisova báze použit *N,N'*-dioxid (*R,S_{ax}*)-**15** (obrázek 5.1.) připravený v laboratoři mého školitele.⁴⁴ Allylace byla provedena allyltrichlorsilanem při teplotě -78 °C. Výsledný produkt (*R*)-**11** byl po přečištění od zbytku výchozího aldehydu na sloupci silikagelu izolován ve výtěžku 24 %. Pro zjištění optické čistoty byl získaný alkohol (*R*)-**11** převeden na směs Mosherových esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** reakcí s (*R*)-(-)- α -methoxy- α -trifluormethylfenylacetylchloridem ve výtěžku 81 %. (schéma 5.4.). Výsledná diastereoisomerní směs esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** byla analyzována prostřednictvím ¹⁹F NMR spektroskopie a za použití integrací zobrazených signálů patřících jednotlivým konfiguracím, byl určen enantiomerní přebytek s hodnotou 57 % ee.

Vzhledem k nízkému výtěžku i enantiomernímu přebytku předešlé reakce byl vyzkoušen další způsob přípravy požadovaného chirálního homoallylového alkoholu. Pro následující metodu byla vybrána allylace katalyzovaná Brønstedovou kyselinou – (*S*)-TRIR-PA.²⁸ Allylace pinakolesterem allylboronové kyseliny byla prováděna v toluenu při -30 °C po dobu 2 dnů. Po skončení reakce byl izolován požadovaný produkt (*R*)-**11** ve výtěžku 93 %. Enantiomerní přebytek byl zjištěn stejně jako v předešlém případě převedením na směs Mosherových esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** (izolovaný výtěžek 77 %). Prostřednictvím ¹⁹F NMR spektroskopie byl určen enantiomerní přebytek 90 % ee.

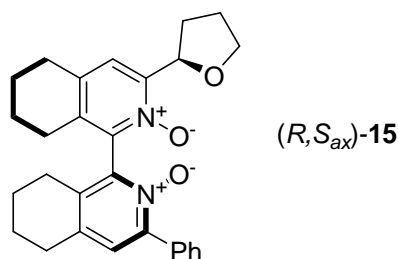
Tabulka. 5.1. Katalytická enantioselektivní allylace aldehydu **10** za různých podmínek.

| Reakce | Allylační činidlo | Metoda ^a | Výtěžek (%) ^b | ee (%) ^c |
|--------|-------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 1 | | A | 0 | 0 |
| 2 | | B | 24 | 57 (<i>R</i>) |
| 3 | | C | 93 | 90 (<i>R</i>) |

^a **A**: (*S*)-BINOL 20 mol%), Ti(*Oi*-Pr)₄ (10 mol%), DCM, 0 °C; **B**: *N,N'*-dioxid (*R,S*)-**15** (5 mol%), THF, -78 °C; **C**: (*S*)-TRIP-PA (5 mol%), toluen, -30 °C.

^b Izolovaný výtěžek.

^c Enantiomerní přebytek určen pomocí Mosherových esterů.

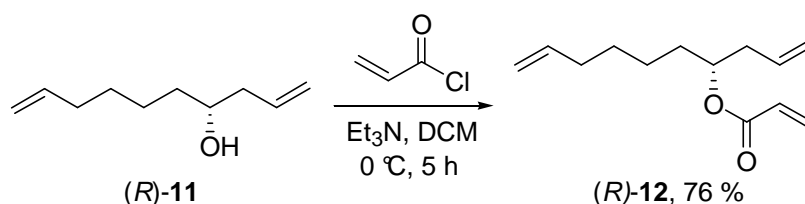
Obrazek 5.1. *N,N'*-dioxid (*R,S_{ax}*)-**15**.

Je potřeba zmínit, že podle ¹H NMR spekter Mosherových esterů, v obou případech vznikl v nadbytku stejný enantiomer. Co se týče určení absolutní konfigurace, bylo vycházeno z literárních údajů. V první řadě je známo, že v některých případech alifatických aldehydů (hlavně alkyl aldehydů) poskytuje allylace katalyzovaná (*R*)-TRIP-PA produkty s *S*-konfigurací (a obráceně).²⁸ Za druhé, srovnání optické otáčivosti připravených chirálních alkoholů (*R*)-**11** s hodnotami optických otáčivostí strukturně příbuzných alkoholů (tabulka 5.2.) ukazuje na podobný trend, a to, že alkoholy s *S*-konfigurací stáčí rovinu polarizovaného spektra doleva (a obráceně). Z výše uvedeného je tedy možné vyvodit, že připravený chirální alkohol **11** má konfiguraci *R*.

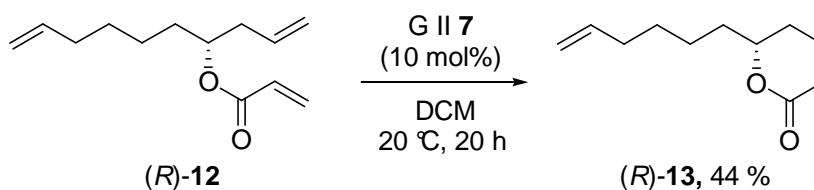
Tabulka 5.2. Srovnání optických otáčivostí alkoholů s podobnou strukturou jako (*R*)-**11**.

| Alkohol | $[\alpha]_D^{25}$ (c, rozpouštědlo) | odkaz |
|---------------------------------|--|-------|
| (<i>S</i>)-nona-1,8-dien-4-ol | -8.72° (c 0.321, CH ₂ Cl ₂) | 45 |
| (<i>S</i>)-okta-1,7-dien-4-ol | -6.02° (c 4.9, MeOH) | 46 |
| (<i>R</i>)-okta-1,7-dien-4-ol | +12.3° (c 4.1, CCl ₄) | 47 |
| (<i>S</i>)-dec-1-en-4-ol | -9.1° (c 0.72, CHCl ₃) | 48 |
| (<i>R</i>)-dec-1-en-4-ol | +9.5° (c 0.5, CHCl ₃) | 49 |

Esterifikace vzniklého homoallylového alkoholu (*R*)-**11** byla opět provedena za použití akryloylchloridu v přítomnosti triethylaminu v dichlormethanu (schéma 5.7.). Reakce proběhla kvantitativně a kýžený produkt (*R*)-**12** byl izolován ve výtěžku 76 %.

Schéma 5.7. Tvorba esteru (*R*)-**12** reakcí alkoholu (*R*)-**11** s akryloylchloridem.

Posledním krokem enantioselektivní syntézy klíčového meziproduktu byla opět kruhotvorná metateze připraveného esteru (*R*)-**12** (schéma 5.8.). Reakce proběhla za přítomnosti 10 mol% Grubbsova katalyzátoru 2.generace **7**, za velkého zředění v dichlormethanu (0.01M) a při laboratorní teplotě s výtěžkem cíleného produktu (*R*)-**13** 44 %.

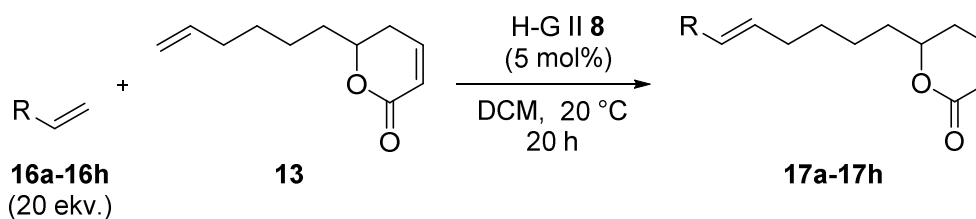
Schéma 5.8. Kruhotvorná metateze (*R*)-**12** na nenasycený lakton (*R*)-**13**.

5.3. Syntéza analogů koibacinu D

5.3.1. Syntéza racemických analogů

V následujícím kroku byly zkoumány křížové metateze různě substituovaných terminálních alkenů s pokročilým meziproductem **13** (tabulka 5.3.). Metatetické reakce byly prováděny v přítomnosti Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru 2. generace **8** v dichlormethanu po dobu 20 hodin za laboratorní teploty (schéma 5.9.).³⁴ Vzhledem k tomu, že pokročilý meziproduct **13** patří mezi alkeny typu I (viz tabulka 3.2), byly křížové metateze prováděny s 20násobným nadbytkem terminálních alkenů **16** a opět v dichlormethanu za velkého zředění (0.006 M), aby se zamezilo možné dimerizaci sloučeniny **13** a tak nedocházelo k její zbytečné ztrátě.

Schéma 5.9. Křížová metateze **13** s různými alkeny **16**.

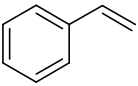
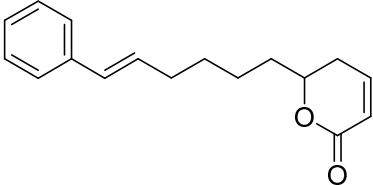
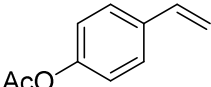
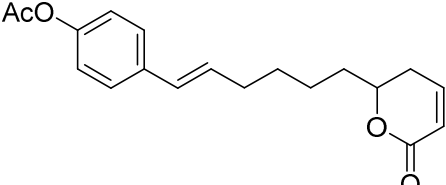
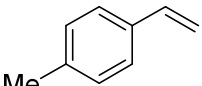
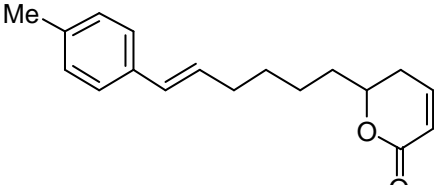
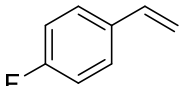
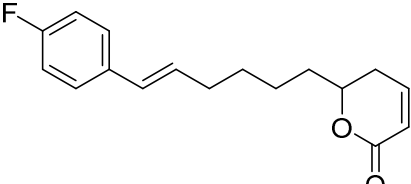
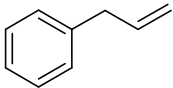
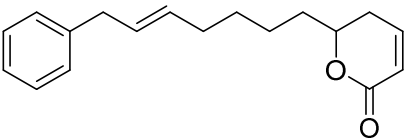
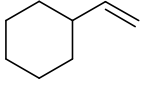
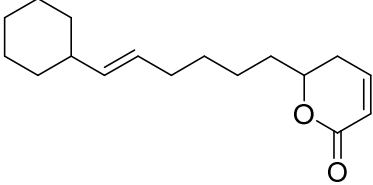
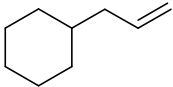
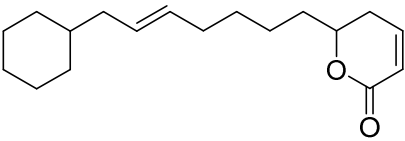
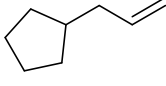
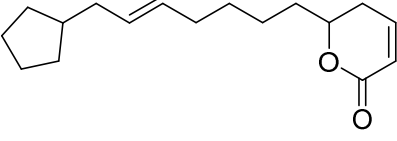


Nejdříve byla studována křížová metateze **13** se styreny **16a-16d** jakožto zástupci alkenů patřících do skupiny II (viz tabulka 3.2.). Nejprve byla studována reakce se styrenem **16a**, která poskytla požadovaný produkt **17a** s izolovaným výtěžkem 40 % (vstup 1). Zde je nutné přiznat, že vzhledem k přibližně stejné polaritě výchozí látky **13** a produktu **17a**, byla jejich separace obtížná a to vedlo k poměrně nízkému izolovanému výtěžku. V rámci dalších reakcí byla pozornost směřována na substituované styreny. Jako první byl zvolen 4-acetoxystyren **16b**, jakožto reprezentant styrenů s elektronově bohatou dvojnou vazbou. Ač byl produkt reakce **17b** bez problémů dělitelný od výchozích látek, byl po izolaci získán v poměrně nízkém výtěžku 33 % (vstup 2). Stejně jako u následujících reakcí byla izolována společně s produktem nezreagovaná výchozí látka a produkt polymerace výchozího acetoxystyrenu. Dalším vyzkoušeným reaktantem byl 4-methylstyren **16c** (vstup 3). V tomto případě byl získán poměrně slušný výtěžek produktu **17c** (58 %), bohužel kvůli špatnému dělení, zde opět polarita produktu a výchozí látky byla

podobná, byl znečištěn výchozí látkou. Podle ^1H NMR izolovaný produkt obsahoval 33 % výchozí látky. Jako poslední alken z této skupiny byl vyzkoušen 4-fluorostyren **16d** (vstup 4). V tomto případě byla separace produktu **17d** od nezreagovaných výchozích látek opět složitější a tak byl produkt získán ve slušném izolovaném výtěžku 63 % znečištěným výchozí látkou. Podle ^1H NMR izolovaný produkt obsahoval 50 % výchozí látky.

V další fázi byly zkoumány reakce alkenů **16e-16h**, jenž patří mezi substráty typu I (viz tabulka 3.2). Jako první byla provedena reakce s allylbenzenem **16e** (vstup 5). V tomto případě se podařilo izolovat kýžený produkt **17e** pouze s 22% výtěžkem. Část vzniklého produktu byla opět izolována společně s nezreagovanou výchozí látkou, které podle ^1H NMR izolovaný produkt obsahoval 60 %. V dalším kroku následovaly reakce s alkeny **16f-16h** obsahující cykloalkylové seskupení na konci uhlíkatého řetězce. Prvním použitým alkenem byl ethenylcyklohexan **16f**, po jehož reakci s **13** byl z reakční směsi izolován produkt **17f** s výtěžkem 44 % (vstup 6). Jako druhý byl zkoušen allylcyklohexan **16g** (vstup 7). Zde se podařilo izolovat produkt **17g** ve výtěžku 53 %. Třetím a posledním testovaným alkenem byl allylcyklopentan **16h** (vstup 8). Bohužel, v tomto případě byl produkt **17h** získán s celkově nejnižším výtěžkem pouhých 15 %.

Tabulka 5.3. Křížové metatetické reakce alkenů **16** s pokročilým meziproduktem **13**.

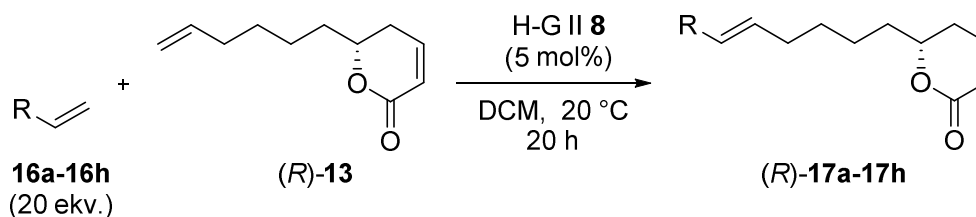
| Vstup | Alken | Produkt | 17 | Výtěžek (%) ^a |
|-------|--|---|-----------|--------------------------|
| 1 |  16a |  17a | | 40 |
| 2 |  16b |  17b | | 33 |
| 3 |  16c |  17c | | 58 ^b |
| 4 |  16d |  17d | | 63 ^b |
| 5 |  16e |  17e | | 22(41) ^b |
| 6 |  16f |  17f | | 44 |
| 7 |  16g |  17g | | 53 |
| 8 |  16h |  17h | | 15 |

^a Izolované výtěžky. ^b Znečištění výchozí látkou.

5.3.2. Syntéza chirálních analogů

V této části práce byly opět zkoumány křížové metateze různě substituovaných terminálních alkenů s pokročilým meziproduktem (*R*)-**13** (tabulka 5.4.). Křížové metateze probíhaly za stejných podmínek jako u syntézy racemických analogů v předcházející kapitole, tzn. v přítomnosti Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru 2.generace **8** (H-G II) v dichlormethanu po dobu 20 hodin za laboratorní teploty (schéma 5.10.).³⁴ I při této sérii reakcí bylo nutné vyhnout se případné křížové metatezi výchozího alkenu (*R*)-**13**. Reakce tedy byla provedena s 20násobným přebytkem terminálních alkenů **16** a v dichlormethanu za velkého zředění (0.006 M), čímž byla snížena možnost případné dimerizace pokročilého produktu (*R*)-**13**.

Schéma 5.10. Křížová metateze (*R*)-**13** s různými alkeny **16**.

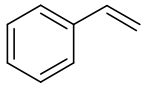
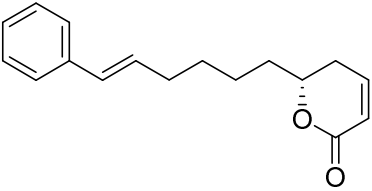
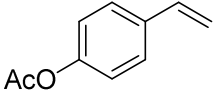
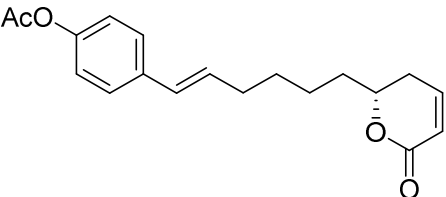
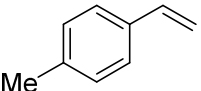
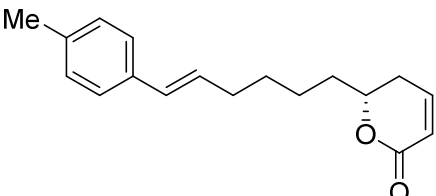
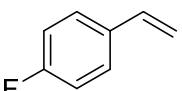
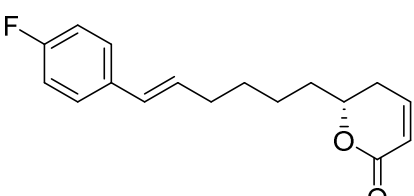
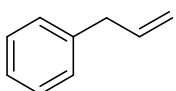
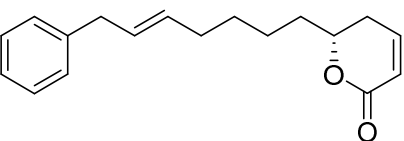
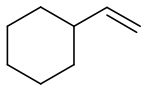
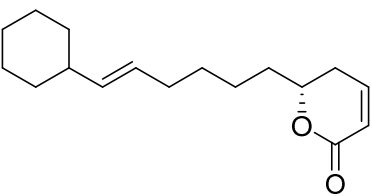
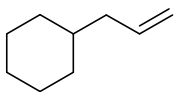
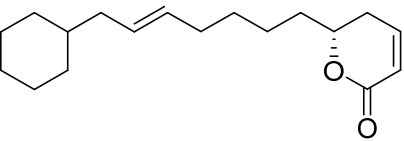
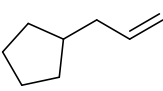
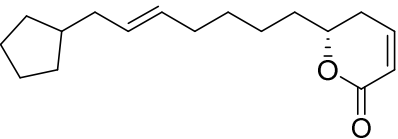


První křížová metateze (*R*)-**13** byla provedena se styrenem **16a**, která poskytovala výsledný produkt ve výtěžku pouhých 9 % (vstup 1), což bylo způsobeno obtížnou separací od výchozího laktonu. Vzhledem ke stejné polaritě výchozí látky (*R*)-**13** a produktu (*R*)-**17a** byla zbylá část produktu (35 %) znečištěna výchozí látkou. V dalších reakcích byly pro křížové metateze použity *para* substituované styreny, které stejně jako alken **16a** patří mezi zástupce skupiny II (viz tabulka 3.2.). Nejprve byl vyzkoušen substituovaný styren s elektronově bohatou násobnou vazbou. 4-Acetoxystyren **16b** byl vybrán nejen kvůli předpokládanému vlivu na polaritu výsledného produktu, ale také proto, že se jedná o zajímavou funkční skupinu, která může být dále modifikována. Získaný výsledný produkt (*R*)-**17b** byl nejen lépe oddělitelný od zbylé výchozí látky, ale byl také získán s poměrně slušným výtěžkem 41 % (vstup 2). Dalším *para* substituovaným styrenem byl 4-methylstyren **16c** (vstup 3). Produkt (*R*)-**17c** byl sice izolován ve zdánlivě vysokém výtěžku 67 %, avšak opět kvůli špatnému dělení byl znečištěn výchozí látkou.

Podle ^1H NMR izolovaný produkt obsahoval ze 2/3 výchozí látku (*R*)-**13**. Potvrdilo se tedy, stejně jako v předcházející kapitole, že methylová skupina dostatečně nezměnila polaritu výsledného produktu. Posledním vyzkoušeným substituovaným styrenem byl 4-fluorostyren **16d** (vstup 4). V tomto případě se podařilo získat výsledný produkt (*R*)-**17d** bez znečištění výchozí látkou ve výtěžku 30 %.

V následující části této série křížových metatezí byly prozkoumány alkeny patřící do skupiny I (viz tabulka 3.2.). Mezi zástupce této skupiny patří allylbenzen **16e** (vstup 5), jenž poskytoval kýžený produkt (*R*)-**17e** ve výtěžku 33 %. Dále byla pozornost zaměřena na alkeny nesoucí alifatický cyklus **16f-16h**. Prvním z nich byl ethenylcyklohexan **16f**, který poskytoval výsledný produkt (*R*)-**17f** s výtěžkem 38 % (vstup 6). Dále byl použit allylcyklohexan **16g** (vstup 7), jehož výtěžek produktu (*R*)-**17g** byl v porovnání s racemickým analogem pouze 32 %. Posledním vyzkoušeným alkenem byl allylcyklopentan **16h** (vstup 8), který naopak oproti racemické reakci poskytl kýžený produkt (*R*)-**17h** s celkově nejvyšším výtěžkem 51 %.

Tabulka 5.4. Křížové metatetické reakce alkenů **16** s chirálním meziproduktem (*S*)-**17**.

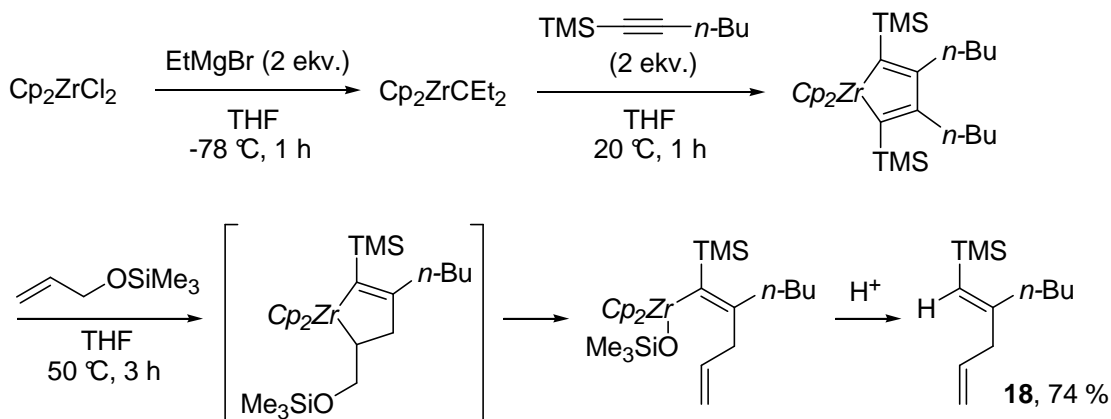
| Vstup | Alken | Produkt | (<i>R</i>)- 17 | Výtěžek (%) ^a |
|-------|--|--|--------------------------|--------------------------|
| 1 |  16a |  | (<i>R</i>)- 17a | 9 (35) ^b |
| 2 |  16b |  | (<i>R</i>)- 17b | 41 |
| 3 |  16c |  | (<i>R</i>)- 17c | 67 ^b |
| 4 |  16d |  | (<i>R</i>)- 17d | 30 |
| 5 |  16e |  | (<i>R</i>)- 17e | 33 |
| 6 |  16f |  | (<i>R</i>)- 17f | 38 |
| 7 |  16g |  | (<i>R</i>)- 17g | 32 |
| 8 |  16h |  | (<i>R</i>)- 17h | 51 |

^a Izolované výtěžky. ^b Znečištění výchozí látkou.

5.4. Syntéza analogu koibacinu **D** s připraveným lipofilním zbytkem

Pro syntézu koncové části lipofilního zbytku **18** byla zvolena metoda spočívající v allylaci alkynů přes organozirkoničité meziprodukty. Tato metoda je založena na reakci 2,5-trimethylsilylzirkonacyklopentadienu s allyletherem (schéma 5.11.).^{50,51} K roztoku Cp_2ZrEt_2 , vytvořeném in situ z Cp_2ZrCl_2 a EtMgBr v THF, byl přidán 1-trimethylsilylhex-1-yn (2 ekv.) a po jeho ohřátí na laboratorní teplotu (20 °C) došlo k vytvoření příslušného zirkonacyklopentadienu. Po přidání allyloxytrimethylsilanu byla jedna molekula alkynu vytěsněna za vzniku nestálého zirkonacyklopentenu u něhož došlo, díky přítomnosti snadno odstupující skupiny v β -poloze, k eliminaci etherové skupiny za vzniku alkenylzirkoničité sloučeniny. Přidáním 3M HCl k reakční směsi došlo k hydrolyze vazby Zr-C a vzniku substituovaného 1,4-dienu **18** v celkovém výtěžku 74 %. Při této reakci byl použit místo zamýšleného 1-trimethylsilylprop-1-ynu právě 1-trimethylsilylhex-1-yn, aby se zamezilo vzniku produktu s velmi nízkým bodem varu a jeho následné ztrátě během zpracování reakce. Nicméně vznikla vhodná modelová sloučenina pro další reakce.

Schéma 5.11. Příprava lipofilního zbytku **18** allylzirkonací.



V následujícím kroku měla být trimethylsilylová funkční skupina nahrazena chlorem pomocí NCS (2 ekv.) v polárním rozpouštědle (schéma 5.12.).⁵² Reakce i po 24 hodinách neposkytla požadovaný produkt a proto bylo, vzhledem k nedostatku času, přistoupeno rovnou k vyzkoušení křížové metateze 1,4-dienu **18** s racemickým pokročilým meziproduktem **13** a nenasyceným chirálním laktonem (*R*)-**13** (schéma 5.13.).

6. Experimentální část

6.1. Obecné metody

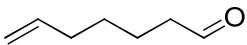
Všechna rozpouštědla, pokud není uvedeno jinak, byla použita tak, jak byla získána. THF byl destilován ze směsi sodík-benzofenon a dichlormethan z CaH₂ pod ochrannou atmosférou argonu. Ostatní použité sloučeniny byly zakoupeny z komerčních zdrojů. Katalyzátor (*R,S*_{ax})-**15** použitý při enantioselektivní syntéze pocházel z laboratoře mého školitele a byl připraven v rámci jiné práce.

¹H, ¹³C a ¹⁹F NMR spektra byla měřena na NMR spektrometru Varian UNITY 300 (¹H při 300 MHz, ¹³C při 75 MHz) nebo Varian 600 (¹H při 600 MHz, ¹³C při 150 MHz) při 25 °C, jako rozpouštědlo byl používán CDCl₃ a C₆D₆. Chemické posuny jsou uvedeny v δ-stupnici a interakční konstanty *J* v Hz. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL. Infračervená spektra byla měřena na spektroskopu FTIR Nicolet Svatat Drift KBr a zaznamenána ve vlnočtech (cm⁻¹). Optická rotace byla měřena jako roztok v chloroformu.

Na sloupcovou chromatografii byl používán Fluka 60 silikagel. K TLC byly použity hliníkové desky s vrstvou silikagelu 60 F₂₅₄ (Merck). Všechny reakce byly prováděny pod ochrannou atmosférou argonu v klasických baňkách.

6.2. Syntéza výchozího aldehydu

Hept-6-enal (10).

Oxidace PCC. K roztoku PCC (1.42 g, 6.60 mmol) a silikagelu (1 g) v DCM (7 ml)  byl přidán roztok hept-6-enolu **9** (500 mg, 4.40 mmol) v DCM (2 ml) při 0 °C. Po 4 hodinách míchání za laboratorní teploty byla reakční směs zředěna Et₂O (25 ml) a zfiltrována přes silnou vrstvu silikagelu. Spojené frakce byly zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce a bylo získáno 336 mg (69 %) jako bezbarvého oleje.

Oxidace IBX. K roztoku hept-6-enolu **9** (200 mg, 1.75 mmol) v DMSO (5 ml) byl přidán roztok IBX (2.18 g, 3.5 mmol) v DMSO (10 ml). Po 2 hodinách míchání za laboratorní teploty byla reakční směs rozložena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (10 ml) a vytřepána do Et₂O (3×10 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 95 mg (49 %) jako bezbarvého oleje.

Swernova oxidace. Do Schlenkovy baňky pod ochrannou atmosférou argonu byl přidán roztok oxalylchloridu (0.85 ml, 9.83 mmol) v DCM (7 ml). Reakční směs byla ochlazená na -78 °C a byl přikapán suchý DMSO (1.4 ml, 19.65 mmol). Po 15 minutách byl přidán roztok hept-6-enolu **9** (800 mg, 7.02 mmol) v DCM (3 ml) a po dalších 15 minutách byl přikapán Et₃N (4.9 ml, 35.09 mmol). Reakční směs probíhala následujících 10 minut při teplotě -78 °C a poté za laboratorní teploty do ukončení reakce (kontrola pomocí TLC). Pro rozložení byla do reakční směsi přidána voda (10 ml), vytřepána do DCM (3×5 ml) a promyta brinem. Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 482 mg (61 %) jako bezbarvého oleje.

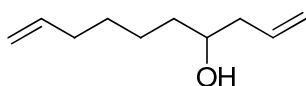
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 1.34-1.49 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.99-2.20 (m, 2H), 2.43 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 4.88-5.08 (m, 2H), 5.79 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 21.49, 28.31, 33.40, 43.71, 114.83, 138.21, 202.61; IR (KBr) ν 908, 1132, 1720, 2860, 2926 cm⁻¹; MS-ESI *m/z*

(% relativní intenzita) 113.1 (M^+ , 10), 96.1 (7), 95.1 (100), 69.1 (13), 68.1 (4); HR-ESI vypočítáno pro $C_7H_{13}O$ 113.0966, nalezeno 113.0963; R_f (20/1 hexan/ EtOAc) = 0.46.

6.3. Syntézy pokročilého meziprojektu

6.3.1. Racemická syntéza laktonu 13

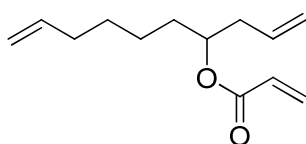
Deka-1,9-dien-4-ol (11).



K roztoku hept-6-enalu **10** (400 mg, 3.57 mmol) v Et₂O (13 ml) byl přidán allylmagnesium bromid (3.9 ml, 3.92 mmol) při 0 °C pod ochrannou atmosférou argonu. Po 2 hodinách míchání byla reakční směs rozložena přidáním NH₄Cl (5 ml) a vytřepána do Et₂O (3×3 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 401 mg (73 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 1.19-1.56 (m, 6H), 1.72 (s, 1H), 1.96-2.18 (m, 3H), 2.18-2.38 (m, 1H), 3.51-3.74 (m, 1H), 4.83-5.05 (m, 2H), 5.05-5.25 (m, 2H), 5.66-5.92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 25.13, 28.89, 33.70, 36.62, 41.93, 70.59, 114.37, 118.06, 134.85, 138.86; IR (KBr) ν 914, 991, 2932, 3342 cm⁻¹; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 155.1 (M⁺, 6), 137.1 (65), 135.1 (17), 131.1 (87), 109.1 (9), 96.1 (57), 95.7 (100), 95.1 (93), 93.1 (41), 83.1 (70), 81.1 (85), 79.1 (21), 71.0 (59), 69.1 (62), 67.0 (89), 57.0 (28), 55.0 (36); HR-ESI vypočítáno pro C₁₀H₁₉O 155.1436, nalezeno 155.1437; R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.43.

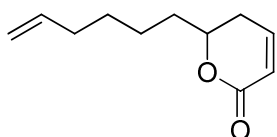
(Deka-1,9-dien-4-yl)-propenoát (12).



Do roztoku deka-1,9-dien-4-olu **11** (400 mg, 2.59 mmol) v DCM (2.4 ml) byl přikapán Et₃N (1.3 ml, 9.15 mmol) pod ochrannou atmosférou argonu. Do reakční směsi byl přidán roztok akryloylchloridu (413 mg, 4.56 mmol) v DCM (1 ml) při 0 °C. Po 5 hodinách míchání byla reakční směs rozložena přidáním brinu (5 ml) a vytřepána do DCM (3×5 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (15/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 268 mg (50 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.11-1.48 (m, 4H), 1.47-1.70 (m, 2H), 1.93-2.14 (m, 2H), 2.19-2.49 (m, 2H), 4.84-5.19 (m, 5H), 5.61-5.93 (m, 3H), 6.10 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.69, 28.66, 33.37, 33.55, 38.57, 73.48, 114.44, 117.68, 128.84, 130.37, 133.61, 138.68, 165.88; IR (KBr) ν 914, 985, 1195, 1724, 2932 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 209.2 (M^+ , 19), 167.1 (32), 138.1 (10), 137.1 (76), 135.1 (27), 127.0 (26), 101.1 (70), 95.7 (89), 95.1 (58), 94.1 (36), 82.1 (24), 81.6 (64), 81.1 (80), 80.1 (21), 73.0 (54), 67.0 (81), 55.5 (11), 55.1 (19); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 209.1542, nalezeno 209.1539; R_f (20:1 hexan/EtOAc) = 0.61.

6-(Hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (13).



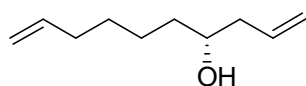
K roztoku Grubbsova katalyzátoru 2.generace (83 mg, 0.10 mmol) v DCM (100 ml) byl přidán (deka-1,9-dien-4-yl)-propenoát **13** (200 mg, 0.96 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 20 hodinách bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 64 mg (37 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.30-1.71 (m, 5H), 1.72-1.94 (m, 1H), 1.94-2.18 (m, 2H), 2.18-2.46 (m, 2H), 4.31-4.52 (m, 1H), 4.88-5.06 (m, 2H), 5.66-5.89 (m, 1H), 6.02 (dt, $J = 9.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.7, 4.7, 3.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.28, 28.59, 29.39, 33.54, 34.70, 77.91, 114.65, 121.41, 138.54, 144.99, 164.55; IR (KBr) ν 818, 1245, 1721, 2932 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 182.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 13), 181.1 (M^+ , 89), 164.1 (12), 163.1 (100), 145.1 (10), 136.1 (5), 135.1 (53), 95.1 (11); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ 181.1229, nalezeno 181.1222; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.21.

6.3.2. Enantioselektivní syntéza laktonu (*R*)-13

(*R*)-deka-1,9-dien-4-ol ((*R*)-11).

Reakce s allyltributylstannanem.



K roztoku katalyzátoru připraveného z $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (19 μL , 0.06 mmol) a (*S*)-BINOLu (36 mg, 0.13 mmol) v DCM (5 ml) za přítomnosti 4Å MS pod ochranou atmosférou argonu byl přidán allyltributylstannan (233 μL , 0.75 mmol) a hepten-6-enal **10** (70 mg, 0.63 mmol). Reakční směs byla míchána při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 3 dnů. Poté byla reakční směs rozložena přidáním H_2O (10 ml) a vytřepána do DCM (3×5 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO_4 a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) byla získána pouze výchozí látka **10**.

Reakce s allyltrichlorsilanem.

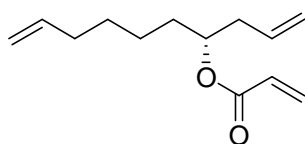
K roztoku katalyzátoru (*R,S*)-**16** (16 mg, 0.036 mmol) v THF (2 ml) byly přidány hepten-6-enal **10** (80 mg, 0.71 mmol), diisopropylethylamin (149 μl , 0.86 mmol) a allyltrichlorsilan (123 μl , 0.86 mmol) při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pod ochrannou atmosférou argonu. Po 1 dni míchání při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ byla reakční směs rozložena přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 (2 ml), vytřepána do Et_2O (3×2 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým MgSO_4 a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 28 mg (24 %) jako bezbarvého oleje.

Reakce s pinakol esterem kyseliny allylboronové. Reakční směs hepten-6-enalu **10** (400 mg, 3.57 mmol) a (*S*)-TRIP-PA (67 mg, 0.09 mmol, 2.5 mol%) v toluenu (30 ml) pod ochrannou atmosférou argonu byla ochlazena na teplotu $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Poté byl přidán pinakolester allylboronové kyseliny (4.28 mmol, 803 μL) po kapkách v průběhu 30 sekund. Reakční směs byla míchána při teplotě $-30\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 dnů a rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakuové odparky. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 517 mg (93 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ 1.27-1.55 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.97-2.21 (m, 3H), 2.21-2.41 (m, 1H), 3.51-3.76 (m, 1H), 4.83-5.07 (m, 2H), 5.07-5.23 (m, 2H), 5.69-5.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ 25.14, 28.90, 33.71, 36.63, 41.94, 70.60, 114.37,

118.11, 134.84, 138.87; IR (KBr) ν 908, 994, 2929, 3339 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 155.1 (M^+ , 5), 137.1 (19), 135.1 (6), 113.1 (16), 96.1 (8), 95.1 (100), 83.1 (6), 81.1 (37), 69.1 (7), 67.1 (9); HR-ESI vypočítáno pro $C_{10}H_{19}O$ 155.1436, nalezeno 155.1439; $[\alpha]_D^{20} +10.8^\circ$ (c 0.0093, $CHCl_3$); R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.40

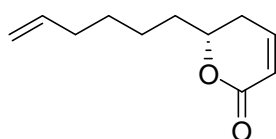
[(*R*)-deka-1,9-dien-4-yl]-propenoát ((*R*)-12).



Do roztoku (*R*)-deka-1,9-dien-4-olu (**R**)-11 (400 mg, 2.59 mmol) v DCM (3 ml) byl přikapán Et_3N (1.3 ml, 9.15 mmol) pod ochrannou atmosférou argonu. Do reakční směsi byl přidán roztok akryloyl chloridu (413 mg, 4.56 mmol) v DCM (2 ml) při $0^\circ C$. Po 5 hodinách míchání byla reakční směs rozložena přidáním brinu (5 ml) a vytřepána do DCM (3×5 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým $MgSO_4$ a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (15/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 410 mg (76 %) jako bezbarvého oleje.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) δ 1.15-1.48 (m, 4H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.24-2.44 (m, 2H), 4.83-5.16 (m, 5H), 5.61-5.93 (m, 3H), 6.10 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) δ 24.69, 28.66, 33.37, 33.56, 38.57, 73.43, 114.45, 117.69, 128.89, 130.29, 133.54, 138.70, 165.86; IR (KBr) ν 917, 982, 1198, 1724, 2938 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 210.2 ($M+H^+$, 5), 209.2 (M^+ , 27), 167.1 (10), 138.1 (11), 137.1 (99), 127.0 (10), 101.1 (9), 95.1 (100), 81.1 (66), 67.1 (8), 55.0 (12); HR-ESI vypočítáno pro $C_{13}H_{21}O_2$ 209.1542, nalezeno 209.1540; $[\alpha]_D^{20} +19.2^\circ$ (c 0.0068, $CHCl_3$); R_f (15/1 hexan/EtOAc) = 0.65.

(*R*)-6-(Hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on ((*R*)-13).



K roztoku Grubbsova katalyzátoru 2.generace (143 mg, 0.17 mmol) v DCM (200 ml) byl přidán [(*R*)-deka-1,9-dien-4-yl]-propenoát (**R**)-12 (350 mg, 1.68 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Po 20 hodinách bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 132 mg (44 %) jako hnědého oleje.

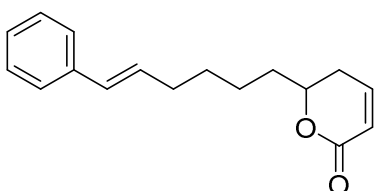
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.30-1.73 (m, 5H), 1.72-1.92 (m, 1H), 1.92-2.16 (m, 2H), 2.16-2.55 (m, 2H), 4.34-4.49 (m, 1H), 4.82-5.14 (m, 2H), 5.64-5.90 (m, 1H), 6.02 (dt, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.7, 5.1, 3.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.25, 28.56, 29.36, 33.51, 34.67, 77.90, 114.61, 121.33 138.0 145.10, 164.52; IR (KBr) ν 815, 1248, 1715, 2932 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 182.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 13), 181.1 (M^+ , 100), 164.1 (11), 163.1 (82), 145.1 (9), 135.1 (63), 95.1 (23), 81.1 (8); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ 181.1229, nalezeno 181.1226; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -69.7° (c 0.0069, CHCl_3); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.26.

6.4. Syntéza analogů koibacinu D

Obecný postup pro křížovou metatezi. K roztoku nenasyceného laktonu **13** nebo (*R*)-**13** v DCM (0.006 M) byl přidán terminální alken (20 ekv.) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (5 mol%). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu byl získán produkt.

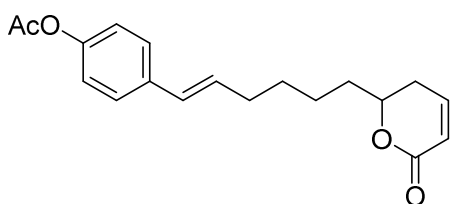
6.4.1. Syntéza racemických analogů

6-[(*E*)-6-Fenylhex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (**17a**).



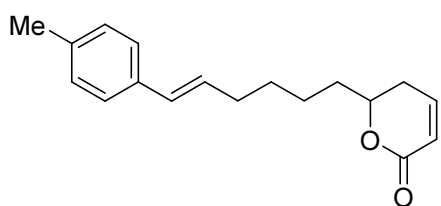
K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán styren **16a** (638 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 28 mg (40 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.38-1.97 (m, 6H), 2.19-2.42 (m, 4H), 4.35-4.52 (m, 1H), 6.02 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.12-6.28 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 24.52, 29.10, 29.40, 32.84, 34.74, 77.91, 121.43, 125.93 (2C), 126.88, 128.49 (2C), 130.16, 130.44, 137.72, 145.05, 165.58; IR (KBr) ν 815, 1248, 1721, 2938 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 257.2 (M^+ , 5), 244.1 (13), 243.1 (80), 242.1 (36), 226.1 (18), 225.1 (100), 207.1 (13), 197.1 (69), 183.1 (12), 171.1 (10), 165.1 (12), 158.1 (13), 157.1 (89), 131.1 (6), 130.1 (22), 129.1 (6), 117.1 (11), 91.1 (11); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 257.1542, nalezeno 257.1546; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.21.

6-[(E)-6-(4-Acetoxyfenyl)hex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (17b).

K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-
onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán
4-acetoxystyren **16b** (849 μ L, 5.55 mmol)
za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou
argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po
20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové
odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 \rightarrow 3/1 hexan/EtOAc) bylo
získáno 28 mg (33 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.34-1.93 (m, 6H), 2.12-2.41 (m, 7H), 4.29-4.52 (m, 1H), 6.02 (dt, $J = 9.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.06-6.24 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 15.9, 4.7$ Hz, 1H), 6.79-6.92 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 21.14, 24.40, 29.05, 29.40, 32.79, 34.72, 77.90, 121.44, 121.57 (2C), 126.84 (2C), 129.22, 130.75, 135.58, 145.03, 149.52, 164.55, 169.55; IR (KBr) ν 821, 1195, 1213, 1257, 1512, 1715, 1757, 2938 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 316.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 20), 315.2 (M^+ , 100), 301.2 (7), 297.1 (21), 274.1 (9), 273.2 (48), 272.1 (10), 255.1 (7), 215.1 (5), 149.1 (5), 107.0 (6); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4$ 315.1596, nalezeno 315.1597; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.08.

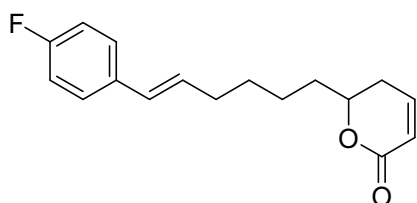
6-[(E)-6-(4-Methylfenyl)hex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (17c).

K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-
onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán
4-methylstyren **16c** (731 μ L, 5.55 mmol)
za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou
argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po
20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové
odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo
získáno 43 mg (58 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.31-1.96 (m, 8H), 1.96-2.13 (m, 2H), 2.26-2.46 (m, 3H), 4.25-4.59 (m, 1H), 5.98-6.07 (m, 1H), 6.09-6.29 (m, 1H), 6.29-6.47 (m, 1H), 6.84-6.96 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 21.21, 24.42, 29.39, 32.83, 33.62, 34.73, 77.99, 121.35, 125.82 (2C),

129.22 (2C), 129.91, 130.31, 134.87, 138.63, 145.33, 164.78; IR (KBr) ν 815, 1251, 1717, 2932 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 271.2 ($M+H^+$, 12), 270.2 (M^+ , 55), 225.2 (17), 224.2 (9), 185.1 (33), 184.1 (78), 183.1 (7), 169.1 (29), 162.1 (10), 157.1 (18), 155.1 (15), 145.1 (8), 144.1 (23), 143.1 (41), 142.1 (13), 141.1 (6), 131.1 (29), 129.1 (69), 128.1 (24), 119.1 (15), 118.1 (100), 115.1 (37), 105.1 (56), 97.0 (7), 91.1 (25), 69.0 (6); HR-EI vypočítáno pro $C_{18}H_{22}O_2$ 270.1620, nalezeno 270.1621; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.26.

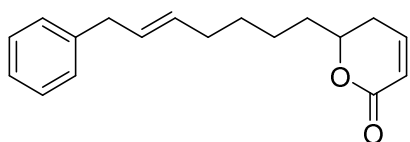
6-[(*E*)-6-(4-Fluorofenyl)hex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (17d).



K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán 4-fluorostyren **16d** (662 μL , 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 48 mg (63 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.30-2.10 (m, 6H), 2.10-2.40 (m, 4H), 4.32-4.43 (m, 1H), 5.95-6.15 (m, 2H), 6.33 (dd, $J = 15.8, 4.7$ Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 24.41, 29.06, 29.38, 32.76, 34.72, 77.90, 115.15, 115.43, 121.38, 127.39, 128.96 (2C), 129.34, 130.18, 145.09, 163.49, 164.55; IR (KBr) ν 812, 1251, 1509, 1721, 2932 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 276.1 ($M+H^+$, 20), 275.1 (M^+ , 100), 274.1 (8), 257.1 (21), 255.1 (28), 239.1 (7), 229.1 (27), 189.1 (25), 135.1 (8), 109.0 (14); HR-ESI vypočítáno pro $C_{17}H_{20}O_2F$ 275.1447, nalezeno 275.1446; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.18.

6-[(*E*)-7-Fenylhept-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (17e).

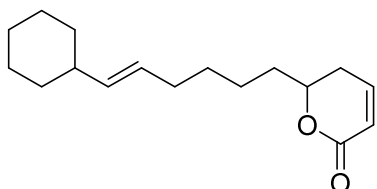


K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán allylbenzen **16e** (735 μL , 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo

odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 17 mg (22 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.14 -2.14 (m, 8H), 2.14-2.54 (m, 4H), 4.23-4.60 (m, 1H), 5.92-6.11 (m, 1H), 6.11-6.29 (m, 1H), 6.31-6.52 (m, 1H), 6.77-6.96 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H); 7.24-7.44 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.51, 29.43 (2C), 32.58, 32.83, 34.31, 77.82, 121.46, 125.95 (2C), 126.88, 126.98, 128.50 (2C), 129.90, 130.56, 144.96, 162.89; IR (KBr) ν 824, 1251, 1715, 2938; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 271.2 (M^+ , 4), 245.1 (5), 244.1 (18), 243.1 (100), 242.1 (23), 227.1 (5), 226.1 (15), 225.1 (92), 207.1 (9), 198.1 (10), 197.1 (60), 183.1 (7), 165.1 (11), 157.1 (70), 130.1 (7), 117.1 (5), 91.1 (5); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.24.

6-[(*E*)-6-Cyklohexylhex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (17f).

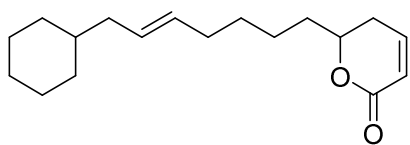


K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán ethenylcyklohexan **16f** (759 μL , 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán

Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 31 mg (44 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.85 -1.10 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 3H), 1.32-1.92 (m, 11H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.12-2.40 (m, 3H), 4.40-4.43 (m, 1H), 5.31-5.36 (m, 2H), 6.01 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.25, 26.11 (2C), 26.22, 29.34, 29.39, 32.40, 33.25 (2C), 34.71, 40.66, 77.97, 121.44, 127.07, 136.90, 145.00, 164.57; IR (KBr) ν 818, 1245, 1721, 2848, 2920 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 263.2 (M^+ , 16), 236.2 (18), 235.2 (100), 233.2 (16), 217.2 (40), 199.1 (11), 189.2 (59), 149.1 (12); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2$ 263.2011, nalezeno 263.2012; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.34.

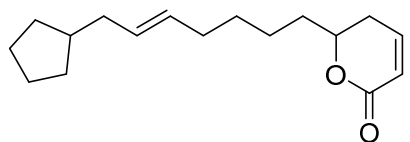
6-[(*E*)-7-cyklohexylhept-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (17g**).**



K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán allylcyklohexan **16g** (858 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 41 mg (53 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 0.80-0.98 (m, 3H), 1.12-1.32(m, 5H), 1.32-1.74 (m, 8H), 1.75-1.92 (m, 2H), 1.92-2.20 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 3H), 4.34-4.50 (m, 1H), 5.18-5.56 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.80-6.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 24.29, 26.36 (2C), 26.62, 29.36, 32.20, 33.10 (2C), 33.23, 33.38, 34.70, 40.61, 77.95, 121.42, 129.29, 130.74, 145.00, 164.54; IR (KBr) ν 815, 1245, 1721, 2848, 2926 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 277.2 (M^+ , 9), 250.2 (18), 249.2 (100), 247.2 (12), 231.2 (22), 213.2 (9), 203.2 (20), 163.1 (5); HR-ESI vypočítáno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2$ 277.2168, nalezeno 277.2167; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.41.

6-[(*E*)-7-cyklopentylhept-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (17h**).**



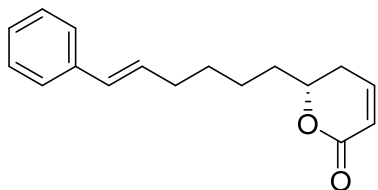
K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán allylcyklopentan **16h** (772 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 11 mg (15 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.12-1.32 (m, 2H), 1.32-1.94 (m, 13H), 1.94-2.06 (m, 3H), 2.25-2.38 (m, 3H), 4.36-4.48 (m, 1H), 5.18-5.42 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 24.29, 25.16 (2C), 29.42 (2C), 32.22, 32.38 (2C), 34.74, 38.99, 40.08, 77.98, 121.47, 129.70, 130.25, 145.05, 163.10; IR (KBr) ν 818, 1248, 1715, 2857, 2941; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 264.2 ($\text{M}+\text{H}^+$,

19), 263.2 (M^+ , 100), 261.2 (17), 245.2 (24), 227.2 (9), 217.2 (17), 135.1 (6); HR-ESI vypočteno pro $C_{17}H_{27}O_2$ 263.2011, nalezeno 263.2009; R_f (5/1 hexan/ EtOAc) = 0.39.

6.4.2. Syntéza chirálních analogů

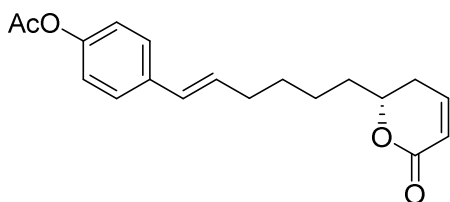
(*R*)-6-[(*E*)-6-Fenylhex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on ((*R*)-17a).



K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu (*R*)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán styren **16a** (638 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 6 mg (9 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.40-1.95 (m, 6H), 2.14-2.52 (m, 4H), 4.36-4.62 (m, 1H), 6.03 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.13-6.31 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.82-6.93 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 24.59, 29.40 (2C), 32.64, 34.31, 77.89, 121.44, 129.95 (2C), 127.04, 128.60 (2C), 129.97, 130.51, 137.54, 145.23, 164.80; IR (KBr) ν 818, 1251, 1724, 2932 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 257.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 9), 256.1 (M^+ , 47), 211.1 (16), 210.1 (9), 172.1 (8), 171.1 (63), 170.1 (99), 165.1 (21), 155.1 (8), 152.1 (26), 144.1 (9), 143.1 (29), 142.1 (16), 130.1 (77), 129.1 (87), 128.1 (25), 123.0 (7), 118.1 (12), 117.1 (100), 115.1 (87), 107.1 (26), 104.1 (76), 91.1 (42), 80.1 (6), 68.0 (12), 67.1 (6); HR-EI vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 256.1463, nalezeno 256.1462; $[\alpha]_D^{20}$ -42.0° (c 0.0064, CHCl_3); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.26.

(*R*)-6-[(*E*)-6-(4-Acetoxyfenyl)hex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on ((*R*)-17b).

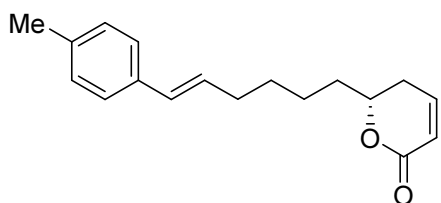


K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu (*R*)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán 4-acetoxystyren **16b** (849 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.013 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové

odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 35 mg (41 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.19-1.91(m, 6H), 2.16-2.37 (m, 7H), 4.28-4.54 (m, 1H), 6.01 (dt, $J = 9.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.06-6.23 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 15.8, 9.5$ Hz, 1H), 6.77-6.92 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 21.13, 24.39, 29.04, 29.38, 32.79, 34.72, 77.89, 121.55 (2C), 121.82, 126.82 (2C), 127.42, 130.73, 134.47, 145.04, 149.51, 164.59, 169.53; IR (KBr) ν 815, 1192, 1213, 1248, 1506, 1724, 1757, 2929 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 315.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 7), 314.2 (M^+ , 32), 273.1 (19), 272.1 (100), 226.1 (13), 204.1 (11), 187.1 (25), 186.1 (74), 185.1 (7), 165.1 (6), 164.0 (38), 159.1 (18), 157.1 (14), 147.1 (6), 145.1 (26), 134.1 (12), 133.1 (98), 131.0 (7), 120.1 (44), 115.1 (10), 107.0 (64), 105.1 (23), 103.1 (9), 79.1 (6), 68.0 (8); HR-EI vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 314.1518, nalezeno 314.1520; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -32.7^\circ$ (c 0.0171, CHCl_3); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.08.

(*R*)-6-[(*E*)-6-(4-Methylfenyl)hex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on ((*R*)-17c).

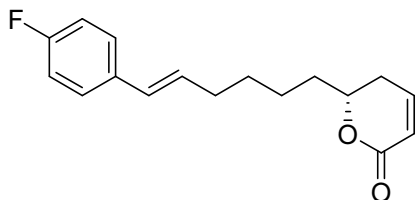


K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu (*R*)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán 4-methylstyren **16c** (731 μL , 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1→3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 50 mg (67 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.36-2.02 (m, 8H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 3H), 4.37-4.60 (m, 1H), 5.99-6.10 (m, 1H), 6.10-6.24 (m, 1H), 6.31-6.46 (m, 1H), 6.82-6.96 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 21.33, 24.43, 29.43, 32.90, 33.64, 34.75, 78.00, 121.35, 126.33 (2C), 129.42 (2C), 129.93, 130.33, 134.60, 137.33, 145.34, 164.79; IR (KBr) ν 818 cm^{-1} , 1248, 1721, 2932 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 271.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 10), 2702 (M^+ , 54), 225.2 (16), 224.2 (2), 185.1 (33), 184.1 (66), 183.1 (7), 169.1 (27), 162.1 (9), 157.1 (15), 155.1 (12), 145.1 (7), 144.1 (20), 143.1 (38), 130.1 (12), 129.1 (56), 128.1 (19), 119.1 (8),

118.1 (100), 116.1 (29), 106.1 (8), 150.1 (49), 97.0 (7), 68.0 (7); HR-EI vypočítáno pro $C_{18}H_{22}O_2$ 270.1620, nalezeno 270.1622; $[\alpha]_D^{20}$ -46.3° (c 0.0190, $CHCl_3$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.23.

(R)-6-[(E)-6-(4-Fluorphenyl)hex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on ((R)-17d).

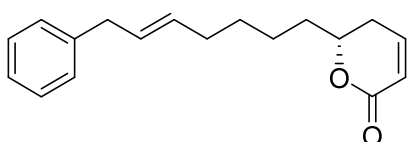


K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (**R**)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán 4-fluorostyren **16d** (662 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu.

Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 \rightarrow 3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 23 mg (30 %) jako hnědého oleje.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 $^\circ C$) δ 1.30-2.10 (m, 6H), 2.10-2.60 (m, 4H), 4.33-4.57 (m, 1H), 5.95-6.18 (m, 2H), 6.34 (dd, $J = 15.8, 4.6$ Hz, 1H), 6.68-6.90 (m, 1H), 6.90-7.07 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 $^\circ C$) δ 24.43, 29.09, 29.42, 32.77, 34.75, 77.89, 115.17, 115.45, 121.45, 127.39, 128.97 (2C), 129.37, 130.17, 145.00, 163.52, 168.24; IR (KBr) ν 815, 1227, 1251, 1509, 1721, 2929 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 275.1 ($M+H^+$, 8), 274.1 (M^+ , 42), 228.1 (5), 206.1 (5), 190.1 (6), 189.1 (49), 188.1 (90), 187.1 (7), 173.1 (5), 165.1 (19), 161.1 (26), 159.1 (23), 148.1 (57), 147.1 (65), 146.1 (23), 136.1 (11), 135.1 (100), 133.0 (48), 123.1 (16), 122.1 (79), 115.1 (31), 109.0 (87), 107.1 (20), 97.0 (13), 86.0 (5), 83.0 (6), 80.1 (6), 68.0 (14), 67.1 (6); HR-EI vypočítáno pro $C_{17}H_{19}O_2F$ 274.1369, nalezeno 274.1371; $[\alpha]_D^{20}$ -63.3° (c 0.0074, $CHCl_3$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.18.

(R)-6-[(E)-7-Fenylhept-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on ((R)-17e).



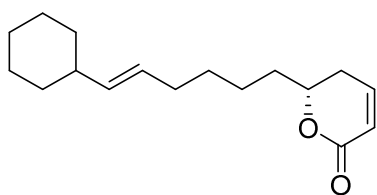
K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (**R**)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán allylbenzen **16e** (735 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu.

Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty

bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 25 mg (33 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.30 -2.11 (m, 7H), 2.18-2.63 (m, 5H), 4.29-4.57 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.09-6.28 (m, 1H), 6.39-6.49 (m, 1H), 6.78-6.94 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 7.24-7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.52, 29.43 (2C), 32.59, 32.84, 34.31, 77.83, 121.44, 125.97 (2C), 126.81, 126.98, 128.52 (2C), 129.92, 130.55, 145.046, 162.95.; IR (KBr) ν 818, 1248, 1715, 2935 cm^{-1} ; MS-ESI m/z (% relativní intenzita) 271.2 (M^+ , 3), 257.2 (13), 244.1 (18), 243.1 (100), 242.1 (20), 239.1 (4), 226.1 (17), 225.1 (95), 211.1 (5), 207.1 (16), 198.1 (11), 197.1 (62), 183.1 (8), 171.1 (14), 157.1 (94), 131.1 (6), 130.1 (14), 119.1 (8), 117.1 (11), 91.1 (13); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -61.1° (c 0.0064, CHCl_3); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.24.

(R)-6-[(E)-6-cyklohexylhex-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on ((R)-17f).



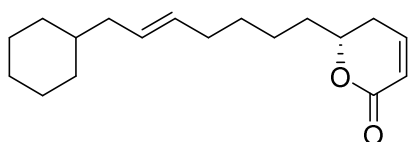
K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (**R**)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán ethenylcyklohexan **16f** (759 μL , 5.55 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán

Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1→3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 27 mg (38 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.90 -1.31 (m, 6H), 1.32-1.93 (m, 10H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.11-2.47 (m, 3H), 4.32-4.54 (m, 1H), 5.24-5.45 (m, 2H), 6.00 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.72-6.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.25, 26.10 (2C), 26.21, 29.37, 29.57, 32.40, 33.24 (2C), 34.71, 40.66, 77.96, 121.42, 127.06, 136.89, 145.01, 164.56; IR (KBr) ν 815, 1245, 1724, 2920 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 263.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 7), 262.2 (M^+ , 36), 203.2 (10), 202.2 (31), 189.2 (8), 182.1 (17), 179.1 (31), 177.2 (27), 176.2 (15), 167.1 (35), 166.1 (28), 164.2 (18), 161.1 (11), 149.1 (19), 136.1 (13), 135.1 (63), 133.1 (18), 122.1 (27), 121.1 (79), 120.1 (22), 119.1 (9), 109.1 (30), 107.1 (61), 106.1 (12), 97.0 (31), 95.1 (89), 94.1 (99), 193.1 (53), 92.1 (12), 83.1 (15), 82.1 (26), 81.1 (100), 79.1 (77), 68.1 (14), 68.0 (26), 67.1 (87), 55.1 (28), 54.0 (9); HR-EI vypočítáno

pro $C_{17}H_{26}O_2$ 262.1933, nalezeno 262.1934; $[\alpha]_D^{20}$ -57.3° (c 0.0072, $CHCl_3$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.33.

(R)-6-[(E)-7-Cyklohexylhept-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on ((R)-17g).

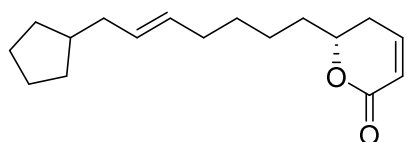


K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (*R*)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán allylcyklohexan **16g** (858 μ L, 5.55 mmol) za

laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 25 mg (32 %) jako hnědého oleje.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 $^\circ C$) δ 0.76-0.97 (m, 1H), 0.98-1.32(m, 5H), 1.32-1.74 (m, 9H), 1.76-1.93 (m, 3H), 1.93-2.13 (m, 2H), 2.12-2.49 (m, 3H), 4.32-4.55 (m, 1H), 5.26-5.58 (m, 2H), 6.04 (dd, J = 9.7, 1.1 Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 $^\circ C$) δ 24.71, 26.40, 26.42, 26.64, 29.39, 32.20, 32.47, 33.15 (2C), 34.24, 34.72, 40.72, 78.04, 121.38, 129.35, 129.86, 145.34, 165.79; IR (KBr) ν 812, 1248, 1724, 2851, 2923 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 277.2 ($M+H^+$, 7), 276.2 (M^+ , 37), 216.2 (15), 193.1 (11), 191.2 (15), 190.2 (11), 181.1 (25), 180.1 (16), 179.1 (10), 166.1 (8), 165.1 (12), 163.1 (19), 151.1 (8), 149.1 (22), 147.1 (9), 136.1 (15), 135.1 (75), 123.1 (9), 122.1 (23), 121.1 (44), 120.1 (25), 110.1 (11), 109.1 (100), 107.1 (34), 97.1 (11), 95.1 (87), 94.1 (77), 86.0 (17), 83.1 (35), 81.1 (40), 80.1 (16), 68.0 (23), 67.1 (31), 55.1 (50), 54.0 (13); HR-EI vypočteno pro $C_{18}H_{29}O_2$ 276.2089, nalezeno 276.2096; $[\alpha]_D^{20}$ -55.0° (c 0.0076, $CHCl_3$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.40.

(R)-6-[(E)-7-cyklopentylhept-5-en-1-yl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on ((R)-17h).



K roztoku 6-(hex-5-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (*R*)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán allylcyklopentan **16h** (772 μ L, 5.55 mmol) za laboratorní

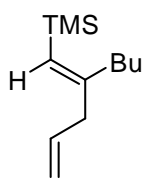
teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo

odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 37 mg (51 %) jako hnědého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.95-1.31 (m, 2H), 1.32-1.90 (m, 13H), 1.89-2.11 (m, 3H), 2.09-2.51 (m, 3H), 4.24-4.58 (m, 1H), 5.18-5.57 (m, 2H), 5.99 (dd, $J = 9.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.76-6.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 24.26, 25.14 (2C), 29.39 (2C), 32.20 (2C), 32.27, 34.70, 38.97, 40.11, 77.96, 121.36, 129.70, 130.20, 145.04, 164.56; IR (KBr) ν 824, 1251, 1724, 2860, 2938 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 263.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 4), 262.2 (M^+ , 23), 202.2 (17), 193.1 (9), 181.1 (10), 177.2 (20), 176.2 (13), 165.1 (8), 163.1 (13), 149.1 (9), 136.1 (12), 135.1 (42), 134.1 (16), 122.1 (14), 121.1 (54), 120.1 (21), 110.1 (4), 109.1 (34), 107.1 (25), 99.0 (5), 97.0 (28), 95.1 (100), 93.1 (36), 86.0 (18), 82.1 (20), 81.1 (50), 80.1 (55), 68.1 (15), 68.0 (23), 67.1 (57), 66.0 (6), 55.1 (12), 54.0 (9), 53.0 (5); HR-EI vypočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2$ 263.2011, nalezeno 262.1933, nalezeno 262.1935; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -66.3° (c 0.0059, CHCl_3); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.39.

6.5. Syntéza analogu koibacinu D s připraveným lipofilním zbytkem

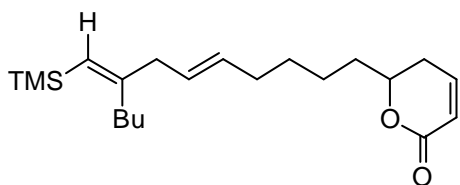
((*E*)-2-Allyl-hex-1-en-1-yl)-trimethylsilan (**18**).



K roztoku Cp_2ZrCl_2 (3.86 g, 13.20 mmol) v THF (55 ml) byl přidán ethylmagnesium bromid (26.4 ml, 26.40 mmol) při -78°C . Reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě -78°C a poté 1 hodinu za laboratorní teploty. Poté byl přikapán 1-trimethylsilylhex-1-yn (4.4 ml, 22.00 mmol). Po 1 hodině míchání byl přidán allyloxytrimethylsilan (2.3 ml, 13.75 mmol) a reakce byla po 3 hodiny zahřívána na teplotu 50°C . Pro ukončení reakce byla přidána 3M HCl (5ml) a reakční směs byla vytřepána do DCM (3×10 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým Na_2SO_4 a po vysušení zakoncentrovány za sníženého tlaku na vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (hexan) bylo získáno 1,6 g (74 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 0.04-0.15 (s, 9H), 0.84-1.05 (m, 3H), 1.19-1.51 (m, 4H), 2.02-2.23 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 4.95-5.13 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.69-5.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 0.37 (3C), 14.09, 22.99, 31.26, 35.96, 43.46, 115.95, 124.27, 136.89, 157.96; IR (KBr) ν 839, 1245, 1607, 2860, 2926, 2956 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 196.2 (M^+ , 14), 182.1 (12), 181.1. (62), 155.1 (18), 154.1 (76), 153.1 (14), 140.1 (6), 139.1 (44), 137.1 (6), 125.1 (17), 123.1 (12), 121.1 (8), 111.1 (17), 109.0 (10), 99.1 (60), 97.0 (21), 95.0 (8), 85.0 (16), 80.1 (16), 75.0 (8), 74.0 (18), 73.6 (24), 73.0 (100), 71.0 (7), 59.0 (54); HR-EI vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{Si}$ 196.1647, nalezeno 196.1649; R_f (hexan) = 0.89.

6-[(*5E,8E*)-8-(Trimethylsilyl)dodeka-5,8-dien-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (**20**).

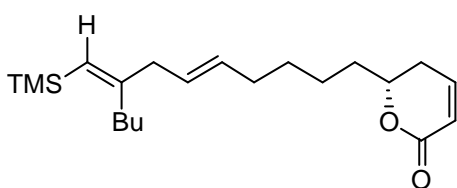


K roztoku výchozího alkenu **13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán **18** (816 mg, 4.16 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a produkt byl přečištěn kolonovou

chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 17 mg (18 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.05-0.15 (m, 9H), 0.82-0.97 (m, 3H), 1.22-1.92 (m, 10H), 1.92-2.15 (m, 4H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 29.2, 5.7$ Hz, 2H), 4.34-4.48 (m, 1H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 5.99-6.08 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.42 (3C), 14.10, 23.01, 24.32, 29.22, 29.39, 31.25, 32.35, 34.73, 35.90, 42.26, 77.96, 121.49, 123.63, 128.55, 131.69, 144.96, 159.03, 164.47; IR (KBr) ν 815, 839, 1248, 1610, 1721, 1736, 2860, 2929, 2953 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 348.2 (M^+ , 5), 334.2 (13), 333.2 (47), 216.2 (11), 192.2 (10), 191.2 (61), 187.1 (8), 173.1 (20), 169.1 (64), 158.1 (27), 155.1 (17), 142.0 (50), 133.1 (26), 129.0 (21), 119.1 (18), 107.1 (15), 97.0 (20), 93.1 (26), 91.1 (16), 81.1 (19), 79.1 (23), 75.0 (47), 73.0 (100), 68.0 (25), 59.0 (26), 55.1 (7); HR-EI vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ 348.2485, nalezeno 348.2499; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.34.

(*R*)-6-[(5*E*,8*E*)-8-(Trimethylsilyl)dodeka-5,8-dien-1-yl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on ((*R*)-20).



K roztoku výchozího alkenu (*R*)-**13** (50 mg, 0.28 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán **18** (816 mg, 4.16 mmol) za laboratorní teploty pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2.generace (9 mg, 0.01 mmol). Po 20 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové odparce a produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 21 mg (22 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.06-0.15 (m, 9H), 0.83-0.98 (m, 3H), 1.22-1.92 (m, 10H), 1.92-2.20 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 23.7, 4.8$ Hz 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 5.31-5.52 (m, 2H), 5.97-6.09 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.42 (3C), 14.11, 23.01, 24.32, 29.22, 29.40, 31.25, 32.35, 34.75, 35.90, 42.29, 77.97, 121.50, 123.63, 128.55, 131.69, 145.04, 159.03, 164.47.; IR (KBr) ν 815, 842, 1248, 1607, 1721, 1733, 2857, 2929, 2953 cm^{-1} ; MS-EI m/z (% relativní intenzita) 349.3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 4), 348.2 (M^+ , 10), 334.2 (22), 333.2 (87), 291.2 (8),

235.1 (9), 231.2 (9), 216.2 (18), 201.1 (15), 191.2 (95), 187.1 (14), 173.1 (32), 169.1 (100), 158.1 (42), 147.1 (33), 142.0 (78), 133.1 (36), 129.0 (34), 121.1 (27), 119.1 (23), 105.1 (19), 97.0 (26), 93.1 (32), 91.1 (11), 81.1 (19), 79.1 (22), 75.0 (31), 68.0 (32), 59.0 (31); HR-EI vypočteno pro $C_{21}H_{36}O_2Si$ 348.2485, nalezeno 348.2495; $[\alpha]_D^{20}$ -48.6° (c 0.0058, $CHCl_3$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.33.

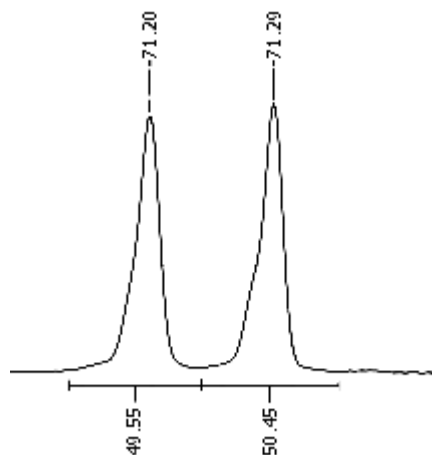
6.6. Příprava Moscherových esterů

Obecný postup pro přípravu Mosherových esterů. Do roztoku alkoholu (6.6 mg, 0.04 mmol) a DMAPu (24 mg, 0.20 mmol) v DCM (2 ml) byl přidán (*R*)-(-)- α -methoxy- α -trifluormethylacetylchlorid (10 mg, 0.04 mmol) za laboratorní teploty. Reakce byla míchána přes noc do úplného zreagování výchozích látek a poté byla směs rozložena nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (5 ml). Následně byl přidán nasycený roztok NaHCO_3 (4 ml) a organická fáze byla vytřepána do Et_2O (3×5 ml), vysušena MgSO_4 a zakoncentrována na vakuové odparce. Reziduum bylo použito ke stanovení enantiomerního přebytku bez další separace.

Příprava z deka-1,9-dien-4-olu (**11**).

Výsledná směs diastereoisomerních Mosherových esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** byla získána ve výtěžku 13 mg (86 %) jako bezbarvý olej.

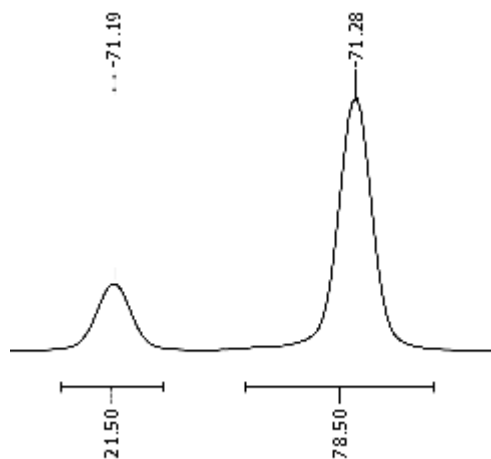
^{19}F NMR (300 MHz, C_6D_6 , 25 °C) δ -71.20 (50 %), -71.29 (50 %).



Příprava z (*R*)-deka-1,9-dien-4-olu ((*R*)-11**). Metoda B.**

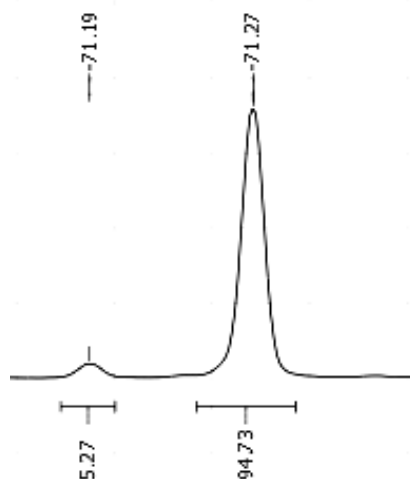
Výsledná směs diastereoisomerních Mosherových esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** byla získána ve výtěžku 12 mg (81 %) jako bezbarvý olej.

ee 57%, ^{19}F NMR (300 MHz, C_6D_6 , 25 °C) δ -71.19 (21.5 %), -71.28 (78.5 %).

**Příprava z (*R*)-deka-1,9-dien-4-olu ((*R*)-**11**). Metoda C.**

Výsledná směs diastereoisomerních Mosherových esterů (*R*)-(-)-MTPA-(*S*)-**11** a (*R*)-(-)-MTPA-(*R*)-**11** byla získána ve výtěžku 11 mg (77 %) jako bezbarvý olej.

ee 90%, ^{19}F NMR (300 MHz, C_6D_6 , 25 °C) δ -71.19 (5 %), -71.27 (95 %).



7. Závěr

1. Byl vypracován 5krokový syntetický postup pro možnou totální syntézu koibacinů obsahující základní organické reakce – oxidaci alkoholu, allylaci aldehydu, esterifikaci a dva typy metatezí (kruhotvornou a křížovou).
2. Byly prozkoumány různé metody enantioselektivní allylace aldehydů pro enantioselektivní syntézu koibacinů a nejvhodnější z nich byla uplatněna při asymetrické syntéze koibacinu D s jak vysokým výtěžkem 93 %, tak i s poměrně slušným enantiomerním přebytkem 90 % ee.
3. Byla provedena syntéza celkem 8 racemických a 8 chirálních analogů koibacinu D nesoucích různé lipofilní fragmenty v postranním řetězci a zároveň byla provedena syntéza racemického i chirálního analogu koibacinu D nesoucích připravený lipofilní fragment podobný tomu, jež se vyskytuje v koibacinu D.

8. Seznam použité literatury

1. Lockermann, G. *J. Chem. Educ.* **1951**, 28, 277.
2. Bulletin of the World Health Organization **2002**, 80, 610.
3. Berowitz, S. *Scientist* **1996**, 10, 1-7.
4. Newman, D. J., Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022-1037.
5. Balunas, M. J.; Grosso, M. F.; Villa, F.A.; Engene, N.; McPhail, K. L.; Tidgewell, K.; Pineda, L. M.; Gerwick, L.; Spadafora, C.; Kyle, D. E.; Gerwick, W. H. *Org.Lett.* **2012**, 14, 3878-3881.
6. Carneiro, V. M. T.; Avila, C. M.; Balunas, M. J.; Gerwick, W. H.; Pilli, R. A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 630-642.
7. Wikipedia.org – Leishmanióza
<http://cs.wikipedia.org/wiki/Leishmani%C3%B3za>
8. World Health Organization - Leishmanióza
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>
9. http://cs.wikipedia.org/wiki/Leishmani%C3%B3za#mediaviewer/Soubor:Skin_ulcer_due_to_leishmaniasis,_hand_of_Central_American_adult_3MG0037_lores.jpg - -
staženo: 18.6. 2014
10. <http://i.imgur.com/kyeJ28K.png> - staženo 18.6.2014
11. Mihál, V.; Pospíšilová, D.; Suková, M.; Starý, J. *Klin. Farmakol. Farm.* **2005**, 19, 100-105.
12. World Health Organization Initiative for Vaccine Research
<http://www.who.int/immunization/research/en/>
13. Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763-2793.
14. Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1783-1792.
15. a) Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7827-7828. b) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 58, 6543-6544. c) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8467-8468.
16. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of Named reactions in Organic Synthesis*, Elsevier **2005**.
17. Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673-1675.

-
18. Kitora, M. *Pure Appl.Chem.* **2010**, *82*, 1813-1826.
 19. Boennemann, H.; Brinkmann, R. *Synthesis* **1975**, 600-602.
 20. Fujii, M.; Honda, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 931-933.
 21. Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kitora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283.
 22. Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628.
 23. Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6419-6420.
 24. Yu, S.H.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *127*, 12808v.
 25. a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112.
 26. a)Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchiba, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568. b) Utaguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.
 27. Klusmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchauve, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, *14*, 2189-2192.
 28. Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886.
 29. Schweb, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
 30. Klingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. .; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
 31. Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
 32. Garber,S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
 33. Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.
 34. Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
 35. Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
 36. Rosillo, M.; Arnáiz, E.; Abdi, D.; Blanco-Urgoiti, J.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem* **2008**, 3917-3927.

-
37. Van Arman, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4693-4695.
 38. Cheng, H.; Pei, Y.; Leng, F.; Li, J.; Liang, A.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4483-4486.
 39. Nylund, C. S.; Smith, D. T.; Klopp, J. M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9301-9318.
 40. Hayaschi, K.; Tanimoto, H.; Zhang, H.; Morimoto, T.; Nishiamama, Y.; Kakiuchi, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5728-5731.
 41. Sundby, E.; Perk, L.; Anthonsen, T.; Aasen, A. J.; Hansen, T.V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 521-524.
 42. Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová, J.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442-9445.
 43. Denmark, S. E.; Fu, J. *Chemical Rev.* 2003, *103* (8), 2771-2774.
 44. Hrdina, R.; Dračínský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449-1456.
 45. Kavala, M.; Mathia, F.; Kožíšek, J.; Szolcsányi, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 803-808.
 46. Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304-5311.
 47. a) Bartlett, P. A.; Johnson, W. S.; Elliot, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2088-2089. b) Johnson, W. S.; Crackett, P. H.; Elliot, J. D.; Jagodzinski, J. J.; Lindell, S. D.; Natarajan, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3951-3954.
 48. a) Kurosu, M.; Lin, M-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248-12249. b) Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889-1904.
 49. Ortega, N.; Martín, V. S.; Mastín, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6660-6672.
 50. Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5685-5688.
 51. Takahashi, T.; Suzuki, N.; Kageyama, M.; Kondakov, D. Y.; Hara, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4811-4814.
 52. Tamao, K.; Akita, M.; Maeda, K.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1100-1106.

9. Poděkování

Mé poděkování patří především mému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za vedení mé diplomové práce, za pomoc a spoustu rad při jejím vypracování. Dále děkuji RNDr. Davidu Nečasovi, Ph.D. a Bc. Janu Ulčovi za pomoc při práci v laboratoři. V neposlední řadě chci také poděkovat kolektivu laboratoře č. 19 a č. 142 za příjemné pracovní prostředí při mé práci.

Ráda bych také poděkovala Mgr. Martinu Poprovi za měření infračervené spektroskopie, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření optické otáčivosti, Mgr. Illiovi Panovovi, Ph.D. za měření NMR spekter a skupině hmotnostní spektrometrie Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR za měření MS.

Největší poděkování patří mé rodině a nejbližším za podporu a pomoc během celého mého studia.