

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Nový derivát Corey laktonu jako modelový meziprodukt syntézy  
vybraných prostaglandinů.

Bc. Eliška Pilařová

Diplomová práce

2018

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Eliška Pilařová**  
Osobní číslo: **C16517**  
Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**  
Studijní obor: **Technologie organických specialit**  
Název tématu: **Nový derivát Corey laktonu jako modelový meziprodukt syntézy vybraných prostaglandinů**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Prostaglandiny a jejich syntetická analoga - význam a biologická aktivita těchto sloučenin, syntetické přístupy vycházející z Corey lakton diolu a technologické pojetí výrob.
2. Alternativní přístupy k syntézám prostaglandinů a jejich syntetických analogů, publikované v odborné literatuře. Analoga prostaglandinů obsahující trojnou vazbu v pozici C13-C14, syntetické přístupy popsané v odborné literatuře.
3. Retrosyntetická analýza propargylového uspořádání u derivátů prostaglandinů s trojnou vazbou v pozici C13-C14. Návrh syntetické cesty na základě uvedené RSA s přihlédnutím k již provedeným experimentům - volba alternativ.
4. Ověření navržených syntetických stupňů jejich aplikací v laboratorním měřítku na modelovém meziproduktu. Syntéza, izolace a charakterizace klíčových meziproduktů.
5. Výsledky sepsat formou diplomové práce.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2018**

Termín odevzdání diplomové práce: **11. května 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice

V Pardubicích dne: 23.5.2018

Eliška Pilařová

## **Poděkování**

Tímto bych chtěla poděkovat doc. Ing. Aleši Imramovskému, Ph.D. za ochotu, poskytnutí konzultací a poskytnutí veškerého vybavení v laboratoři, díky čemuž mohla tato diplomová práce vzniknout. Dále bych také chtěla poděkovat Ing. Karlu Paukovi Ph.D. a MSc Sáře Monteiro za poskytnutí konzultací a cenné rady. Velké díky také patří firmě Cayman Pharma s.r.o. Neratovice, a to jmenovitě řediteli pro výzkum a vývoj PharmDr. Janu Pavlíkovi, Ph.D. za poskytnutí některých výchozích látek. V neposlední řadě patří také poděkování rodině a příteli za podporu při studiu.

## ANOTACE

Byla navržena alternativní syntéza  $\omega$  řetězce pro prostaglandinové/prostacyklinové deriváty s trojnou vazbou v pozici C13-C14. V laboratorním měřítku byly ověřeny jednotlivé syntetické postupy, vycházející z opticky čistého Corey aldehydu. Získány tak byly nové organické molekuly, které byly charakterizované dostupnými metodami. Jejich využití při alternativní syntéze  $\omega$  řetězce nehalogenovaného prostaglandinového analogu bylo dále studováno při tvorbě propargyl alkoholového uspořádání na zvolené vzorové molekule.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Prostaglandiny, Corey aldehyd, Corey alkohol,  $\omega$ -řetězec, organická syntéza, propargylalkohol

## TITLE

Alternative synthesis of the  $\omega$  chain for prostaglandin/prostacyclin derivatives with triple bond at C13-C14 position has been proposed. At the laboratory scale, individual synthetic procedures based on optically pure Core aldehyde were tested. Thus, new organic molecules were obtained which were then characterized by available methods. Their use in the alternative synthesis of the  $\omega$  chain of the non-halogenated prostaglandin analog was further studied in the formation of a propargyl alcohol configuration on the selected sample molecule.

## KEY WORDS

Prostaglandins, Corey aldehyde, Corey lactone,  $\omega$ -chain, organic synthesis, propargyl alcohol

# OBSAH

Poděkování .....	5
Úvod .....	13
Cíl práce.....	15
1 Teoretická část .....	16
1.1 Historie prostaglandinů .....	17
1.2 Označování prostaglandinů .....	18
1.3 Syntézy a výroby Prostaglandinů a jejich technologická aplikace.....	20
1.3.1 První totální syntéza přírodních PG .....	21
1.3.2 Obecná syntéza prostaglandinů.....	23
1.3.3 Technologicky aplikovatelné syntézy PG.....	28
1.4 Moderní syntézy prostaglandinů .....	30
1.4.1 Syntézy vycházející z derivátů strukturně podobných Corey laktonu- příprava Latanoprostu .....	31
1.4.2 Syntézy vycházející z jiných derivátů-příprava PGF <sub>2α</sub> .....	32
1.4.4 Syntézy vycházející z jiných derivátů-novější příprava PGF <sub>2α</sub> .....	34
1.5 Prostaglandiny (prostacykliny) s trojnou vazbou v ω řetězci.....	36
1.5.1 Modifikace PGI <sub>2</sub> oxidací na 6-oxo PGE1 .....	36
1.5.2 Alfaprostol .....	39
1.5.3 Klasický přístup k syntéze Alfaprostolu .....	39
1.5.4 Alternativní způsob vycházející z derivátů strukturně podobných Corey laktonu .....	40
1.5.5 Návrh nového přístupu k syntéze klíčového meziprojektu Alfaprostolu... .....	43
2 Experimentální část.....	46
2.1 Přístup 1–Využití ochrany aldehydické skupiny .....	51
2.1.1 Příprava PBP Corey aldehydu (82).....	51

2.1.2	Ochrana PBP Corey aldehydu (83).....	52
2.1.3	Charakterizace produktu 83: .....	53
2.1.4	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5 hydroxyhexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (85) .....	54
2.1.5	Charakterizace produktu 85: .....	54
2.1.6	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (86) .....	56
2.1.7	Charakterizace produktu 86: .....	57
2.1.8	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-ol (87) .....	58
2.1.9	Charakterizace produktu 87: .....	59
2.1.10	Příprava (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-allyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-(ethoxymethoxy)cyklopentanolu (88) .....	60
2.1.11	Charakterizace produktu 88: .....	60
2.1.12	Příprava (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-allyl-5-(ethoxymethoxy)-3-hydroxycyklopentankarbaldehyd (89) .....	61
2.1.13	Charakterizace produktu 89: .....	61
2.2	Přístup 2–Použití Corey–Fuchsovy reakce.....	62
2.2.1	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(2,2-dibromovinyl)-2-oxohexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-5-yl [1,1'-bifenyl]-4-karboxylátu (90) .....	62
2.2.2	Charakterizace produktu 90: .....	63
2.2.3	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(2,2-dibromovinyl)-5-hydroxyhexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (91) .....	64
2.2.4	Charakterizace produktu 91: .....	64
2.2.5	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(bromoethynyl)-5-hydroxyhexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (92) .....	65
2.2.6	Charakterizace produktu 92: .....	65
2.2.7	Příprava (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-4-(bromoethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (93) .....	66



2.2.8	Charakterizace produktu 93: .....	66
2.2.9	Příprava (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> )-4-(bromoethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-olu (94) .....	67
2.2.10	Charakterizace produktu 94: .....	67
2.2.11	Příprava (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-allyl-3-(bromoethynyl)-4-(ethoxymethoxy)cyklopentanolu (95) .....	68
2.2.12	Příprava (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> )-4-(2,2-dibromovinyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (96) .....	69
2.2.13	Charakterizace produktu 96: .....	69
2.2.14	Příprava (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> )-4-(bromoethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (93) .....	70
2.2.15	Charakterizace produktu 93: .....	70
2.2.16	Příprava (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-(bromoethynyl)-4-(ethoxymethoxy)-2-(2-hydroxyethyl)cyklopentanolu (97) .....	71
2.2.17	Charakterizace produktu 97: .....	72
2.2.18	Příprava (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-(bromoethynyl)-1,4-bis(ethoxymethoxy)-3-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyklopentan (99) .....	73
2.2.19	Charakterizace produktu 99: .....	73
2.2.20	Příprava (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(bromoethynyl)-5-(2-hydroxyethyl)cyklopentane-1,3-diolu (26).....	74
2.2.21	Příprava (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-(bromoethynyl)-1,4-bis(ethoxymethoxy)-3-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyklopentan (99) .....	75
2.2.22	Charakterizace produktu 99: .....	75
2.2.23	Příprava ( <i>S</i> )-1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3,5-bis(ethoxymethoxy)-2-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyklopentyl)-5-cyklohexylpent-1-yn-3-olu (102).....	76
2.2.24	Charakterizace produktu 102: .....	76
2.2.25	Charakterizace produktu 100: .....	77
2.2.26	Příprava 3-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3,5-bis(ethoxymethoxy)-2-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyklopentyl)-1-fenylprop-2-yn-1-ol (104).....	78

2.3	Přístup 3–ověření Wittigovy reakce .....	79
2.3.1	Příprava (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> )-5-(2,2-dimethyl-1,1-difenylpropoxy)-4- ((ethoxymethoxy)methyl)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-onu (106) .....	79
2.3.2	Charakterizace produktu 106: .....	79
2.3.3	Příprava (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> )-5-((tert-butyldifenylsilyl)oxy)-4- ((ethoxymethoxy)methyl)hexahydro-2 <i>H</i> -cyklopenta[ <i>b</i> ]furan-2-olu (107) .....	80
2.3.4	Charakterizace produktu 107: .....	81
2.3.5	Příprava (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-allyl-4-((tertbutyldiphenylsilyl)oxy) -3- ((ethoxymethoxy)methyl) cyklopentanolu (108).....	82
3	Diskuze výsledků .....	83
4	Závěr .....	86
5	Seznam použité literatury .....	87

## SEZNAM ZKRATEK

PG	Prostaglandiny
COX	Cyklooxygenáza
<i>t</i> -BuOK	Terbutanoát draselný
Bu-Li	Butyllitium
<i>t</i> -BuOMe	Methyl terbutyl ether
DCM	Dichlormethan
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
EtOAc	Ethylacetát
DMSO	Dimethylsulfoxid
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
<i>i</i> -PrMgBr	Isopropylmagnesium bromid
TMSCl	Trimethylsilyl chlorid
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
PBP	Parabenzoyl
EOM-Cl	Chlormethyl ethyl ether
THF	Tetrahydrofuran
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyl ethyl amin
TMSTFMS	Trimethylsilyl trifluormethan sulfonát
EG-bis-TMSE	1,2-bis(trimethylsiloxy)ethan
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TCAA	Trichloroctová kyselina
CA	Corey alkohol
MeOH	Methanol
RSA	Retrosyntetická analýza
DBA	Dibenzylamonium trifluoroacetát
TBAF	Tetrabutylamonium fluorid
THP	Tetrahydropyran
LAH	Tetrahydrohlinitan lithný
PCC	Pyridinium chlorchromát
RVO	Rotační vakuová odparka
RT	Room temperature (laboratorní teplota)
RS	Reakční směs

MTPPBr	Methyltrifenylfosfonium bromid
AP	Alfaprostol
NMR	Nukleární magnetická rezonance
NaBH <sub>4</sub>	Tetrahydroboritan sodný
(Bu) <sub>3</sub> SnCl	Tributylcín chlorid
<i>J</i>	Interakční konstanta
DHB	2,5-dihydroxybenzoová kyselina
DCTB	2-[(2 <i>E</i> )-3-(4-terc-butylfenyl)-2-methylprop-2-enyliden]malononitrilu
TBDPSi	Terctbutyldifenylsilyl
<i>i</i> -PrMgCl	Isopropylmagnesium
Ti( <i>i</i> OPr) <sub>4</sub>	Isopropoxid titaničitý

## Úvod

Prostaglandiny (PG) jsou přírodní látky, které se svým účinkem podobají hormonům. Na rozdíl od hormonů, které vznikají ve žlázách, a na místo, kde mají účinkovat, se dopravují krevním řečištěm, jsou prostaglandiny látky, které se tvoří ve tkáních přímo v místě působení. Tomuto jevu se říká parakrinní sekrece a dochází při ní k ovlivnění buněk v bezprostředním okolí. Základem jejich biochemického vzniku je kyselina arachidonová, která se pomocí fosfolipázy A<sub>2</sub> přeměňuje na prostaglandiny. Prostaglandiny spolu s tromboxany a prostacykliny tvoří skupinu přírodních sloučenin označovaných jako prostanoidy. Ty jsou spolu s leukotrieny zahrnuty do skupiny látek známé pod souhrnným názvem eikosanoidy.

Produkce prostaglandinů je závislá na bifunkčních enzýmech známých jako cyklooxygenázy (COXy). Ty se vyskytují ve třech formách COX1 a COX2 a ve formě tzv. peroxidázy. Cyklooxygenáza 1 (COX-1) je hlavním zdrojem prostanoidů a slouží hlavně k udržení homeostázy a chrání žaludeční stěnu, Cyklooxygenáza 2 (COX-2) vzniká hlavně při zánětlivých reakcích a tzv. peroxidáza (COX-3) se nachází zejména v mozkové tkáni.

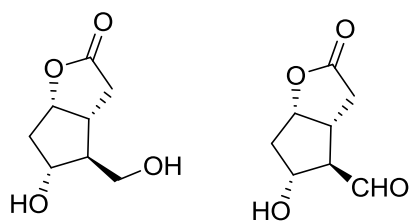
*In vivo* jsou generovány především 4 hlavní prostaglandiny a to PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> (což je prostacyklin), PGD<sub>2</sub> a PGF<sub>2α</sub>. Produkce a koncentrace těchto prostaglandinů je ve zdravé tkáni velmi nízká. Při zánětlivé reakci se ovšem dramaticky mění a mohou vznikat i další typy prostaglandinů.

Nejčastěji vyskytujícími se prostaglandiny jsou PGE<sub>2</sub> a PGF<sub>2α</sub>. Tyto prostaglandiny působí v oblasti ženských reprodukčních orgánů, kde způsobují například kontrakce dělohy, zvyšují tělesnou teplotu, chrání sliznici žaludku atd. PGE<sub>2</sub> k výše uvedeným projevům, přidává agregaci trombocytů, při poranění působí vazodilatačně a způsobuje bronchodilataci. Naproti tomu PGF<sub>2α</sub> má opačný účinek tzn. způsobuje vazokonstrikci a bronchokonstrikci.

Uvedení PG do klinické praxe bylo komplikováno jednak jejich nedostupností (obtížná izolace, případně zisk z přírodních surovin) a zároveň jejich nízkou stabilitou. Výše uvedené důvody stály za vývojem tzv. syntetických analogů prostaglandinů, které by eliminovali tyto nevýhody a zároveň vykazovaly vyšší stabilitu, selektivitu, případně syntetickou dostupnost. I přes dostupné technologické postupy pro výrobu prostaglandinů, jsou nové, případně alternativní způsoby přípravy PG velkým lákadlem i pro syntetické chemiky a technology.

První přístupy syntézy prostaglandinů vycházely z prekurzorů mastných kyselin, což vedlo k objevu totální syntézy přírodních prostaglandinů, či jejich analogů. Avšak tento způsob byl poněkud náročný. S novým způsobem totální syntézy přišel v 60. letech Elias James Corey. V tomto způsobu syntézy figuruje velice, i v dnešní době, technologicky důležitý meziprodukt Corey alkohol (CA) (případně Corey aldehyd) (**Obrázek 1**). S pomocí těchto derivátů syntetizoval stovky přírodních analogů a v roce 1970 za tento objev získal Nobelovu cenu.

I když Corey lakton v dnešní době představuje nejvýznamnější meziprodukt pro komerční přípravu prostaglandinů, je stále vhodné hledat nové technologické nekonvenční přístupy přípravy syntetických analogů PG.



Obrázek 1: Corey lakton diol (vlevo) a Corey aldehyd (vpravo)

Tato diplomová práce navazuje na již provedený základní, případně aplikovaný výzkum v oblasti syntézy  $\omega$  řetězce nehalogenovaného prostaglandinového analogu Alfaprostolu (AP), který dále originálním způsobem rozšiřuje.

## Cíl práce

Teoretická část práce si klade za cíl uvést základní dělení prostaglandinů včetně jejich účinků a využití v klinické praxi. Stručně popisuje první získávání prostaglandinů včetně prvních syntéz vycházejících z klíčových meziproduktů, a to Corey alkoholu a jeho derivátů a dále stručně popisuje i technologii výroby prostaglandinů. Teoretická část by se dále měla zaměřit na modernější postupy syntézy/výroby prostaglandinů, a to nejen z Corey alkoholu (známý také jako Corey lakton diol), ale i z jiných derivátů, ať už strukturně podobných Corey alkoholu nebo z derivátů zcela odlišných. Dále by se měla zaměřit na prostaglandiny s trojnou vazbou v  $\omega$  řetězci, a to zejména na zástupce s polohou trojné vazby C13-C14 (číslování prostaglandinů). Pozornost bude zaměřena na zvoleného představitele—Alfaprostol, u kterého by měly být popsány klasické i alternativní způsoby syntézy/výroby.

V praktické části by měly být vyzkoušeny postupy navržené v teoretické části, kde by se u těchto postupů mělo vycházet z Corey alkoholu či Corey aldehydu chráněného technologicky využívanou chránicí skupinou. Měly by být provedeny izolační postupy využívající převážně sloupcovou chromatografii a získané izolované organické molekuly by měly být charakterizovány způsobem odpovídajícím novým organickým sloučeninám.

# 1 Teoretická část

Mezi prostaglandiny řadíme celou řadu strukturně podobných přírodních sloučenin s poměrně širokým spektrem biologických aktivit. Do této skupiny látek řadíme i syntetická analoga prostaglandinů, která jsou spolu s přírodními zástupci využívána v klinické praxi. PG jsou důležité při řízení imunitní odpovědi a kontrolují celou řadu biologických procesů, mezi něž patří například i proces hojení. Mohou se získávat z přírodních zdrojů (izolací z korálu *Plexaura Homomalla*), častěji jsou ale jak přírodní zástupci, tak syntetická analoga cíleně vyráběna jejich totální syntézou.<sup>1</sup>

V organismu se tyto sloučeniny syntetizují *ad hoc* po nervovém podráždění nebo hormonální stimulaci, nejsou tedy v organismu nikde hromaděny a díky své nízké stabilitě ve fyziologickém prostředí nedochází k jejich šíření krevním řečištěm a působí tak jen lokálně v blízké oblasti svého vzniku.<sup>1</sup>

K jejich syntéze dochází prostřednictvím arachidonové kyseliny, která se ve tkáních ukládá jako fosfolipid a v případě potřeby se z těchto zdrojů uvolňuje vlivem hormonů, zánětlivých či imunologických podnětů, UV zářením nebo i vlivem mechanického podráždění. Vyplavená arachidonová kyselina poté reaguje s enzymem cyklooxygenázou, který kyselinu oxiduje na endoperoxidový intermediát PGG<sub>2</sub>, který se dále přeměňuje na další aktivní biologické látky, druh této látky závisí na obsahu enzymu v dané tkáni.<sup>1, 2</sup>

Ovlivňují celou řadu fyziologických a patologických procesů týkajících se kardiovaskulárního, renálního, gastrointestinálního, nervového a respiračního systému. Jejich vliv může být pozitivní, a to takový, že udržují homeostázu v těle, ale i negativní, kdy způsobují zánětlivé pochody. Hrají roli v mnoha základních funkcích jako jsou například vazodilatace a vazokonstrikce, krevní srážlivost, udržování tkání jako je žaludeční výstelka a další. Alprostadil (PGE<sub>1</sub>) je používán při poruchách erekce či ischemické chorobě dolních končetin. Výše zmiňované Dinoproston (PGE<sub>2</sub>) a Dinoprost (PGF<sub>2α</sub>) se používají jako podpora při porodu, kdy způsobují kontrakce. Latanoprost, Bimatoprost a Travoprost (analoga PGF<sub>2α</sub>) slouží pro léčbu glaukomu. Misoprostol (analog PGE<sub>1</sub>) má příznivý účinek na žaludek – snižuje sekreci žaludeční kyseliny a zvyšuje sekreci pepsinu a mycinu. Používá se tedy při léčbě vředů. Epoprostenol (PGI<sub>2</sub>) je sice již prostacyclin, ale také stojí za zmínku. Používá se například jako plicní a systémový arteriální vasodilatátor a také chrání žaludeční stěnu.<sup>1, 2, 3</sup>



Nejbohatším zdrojem prostaglandinů v lidském těle je lidská plazma. Může obsahovat až 13 různých prostaglandinů s koncentracemi okolo 300  $\mu\text{g/ml}$  s tím, že jejich výskyt a koncentrace se mění v závislosti na stavu organismu (zdravý organismus vs. zánětlivé pochody).<sup>1</sup>

## 1.1 Historie prostaglandinů

Prostaglandiny byly poprvé objeveny v roce 1935 v mužském spermatu švédským fyziologem Ulf von Eulerem. Ten předpokládal, že jsou tvořeny v prostatě, z níž byly také poprvé izolovány. Na základě tohoto předpokladu byly tyto sloučeniny pojmenovány prostaglandiny. Až později se zjistilo, že určité typy prostaglandinů mohou být přirozeně přítomny prakticky v celém těle a ovlivňují celou řadu biologických procesů. Další prostaglandiny se v těle vytvářejí při podráždění, jak již bylo napsáno, po nervové nebo hormonální stimulaci.<sup>4</sup>

Potenciál těchto sloučenin pro klinickou praxi byl zřejmý již krátce po jejich objevení. Jejich zavedení bylo z počátku limitováno několika faktory. Při izolaci PG z přírodních zdrojů to byla jejich velmi nízká koncentrace v tkáních (běžná koncentrace PG v plazmě je okolo 300  $\mu\text{g/ml}$ ). Při takto nízkých koncentracích se prostaglandiny nedají izolovat v dostatečném množství, které by bylo vhodné pro další studie jejich fyziologických vlastností a pro terapeutické použití.<sup>1</sup>

Další možností izolace PG z přírodních zdrojů je izolace z korálu *Plexaura Homomalla* (*Trsovník Lékařský*), který obsahuje 3 % 15-(S)-prostaglandin- $\text{PGA}_2$ . Tento korál je nyní vyšlechtěn natolik, že ve velkém měřítku poskytuje  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGA}_2$  a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .<sup>5</sup> Toho využila firma Cayman Chemicals, která od roku 1981 začala tento způsob využívat při získávání kvalitních a cenově dostupných prostaglandinů. Dalším způsobem bylo získávání PG pomocí mikroorganismů, na jejichž získávání se podílela i přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy.<sup>5</sup>

Limitace použití přírodních PG spočívá v jejich nízké stabilitě a poměrně rychlé biologické eliminaci. Například prostaglandiny typu E a F mají tak krátkou životnost, že při průchodu pulmonálním systémem ztratí až 95 % své biologické aktivity a k dalším ztrátám dochází při průchodu přes další cévní lůžka. K degradaci dochází vlivem různých enzymů za vzniku metabolitů PG, které mají zpravidla menší biologickou aktivitu. U prostaglandinů typu A nedochází k tak rychlé degradaci. Na rozdíl od předchozích dvou uvedených typů (E a F), u

PG<sub>A</sub> dochází k jeho degradaci v jaterní tkáni, kde se přeměňuje na PG typu B, který není biologicky aktivní. <sup>6</sup>

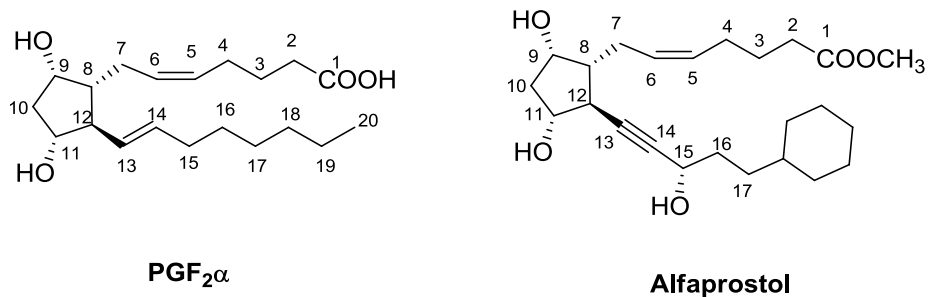
V letech 1960–1970 bylo zjištěno, že rychlý metabolismus přírodních prostaglandinů způsobuje hydroxylová skupina v pozici 15. Pokud se ovšem u PGE<sub>2</sub> zavede do pozice 15 methylová skupina či dvě methylové skupiny do pozice 16, dochází k zabránění oxidaci, která jinak způsobuje rychlé odbourávání přírodního prostaglandinu. Tím pádem jsou 15-methyl-PGE<sub>2</sub> a 16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub> aktivnější a mohou se podávat i orálně. Výhodou je i delší doba působení než u nesubstituovaného PGE<sub>2</sub>. Ovšem nevýhodou jsou jejich vedlejší účinky, které limitují jejich použití. I přesto se staly jedním z prvních klinických kandidátů sloužících pro léčbu vředů.<sup>4</sup> Tato metoda poskytovala synteticky modifikované přírodní PG, které byly předznamenáním objevu jejich totální syntézy. <sup>4</sup>

Průkopníkem, co se týče syntézy nejprve přírodních, později syntetických analogů, byla výzkumná skupina Eliase Jamese Coreyho. Nejprve se zaměřili na přírodní prostaglandiny, kdy pomocí retrosyntetické analýzy určili možný způsob jejich totální syntézy. Využita byla tzv. enantioselektivní syntéza. Později byly modifikací navržené syntetické cesty připraveny i syntetické deriváty, eliminující výše uvedené nevýhody, a to jak včetně stability, tak i selektivity působení. Klíčovým meziproduktem v tomto přístupu syntézy PG se stal opticky čistý Corey alkohol. Navržená metodika syntézy PG byla natolik univerzální, že umožňovala syntetizovat celou řadu přírodních i syntetických analogů PG. Opticky čistý Corey alkohol se stal stěžejním meziproduktem, nejen pro syntézu PG, ale i prostacyklinů a dalších biologicky aktivních sloučenin. Stal se tak základním technologickým meziproduktem pro výrobu těchto sloučenin a tímto technologicky zatím nenahrazených meziproduktem zůstal dodnes. <sup>4, 7, 8, 9, 10, 11</sup>

## 1.2 Označování prostaglandinů

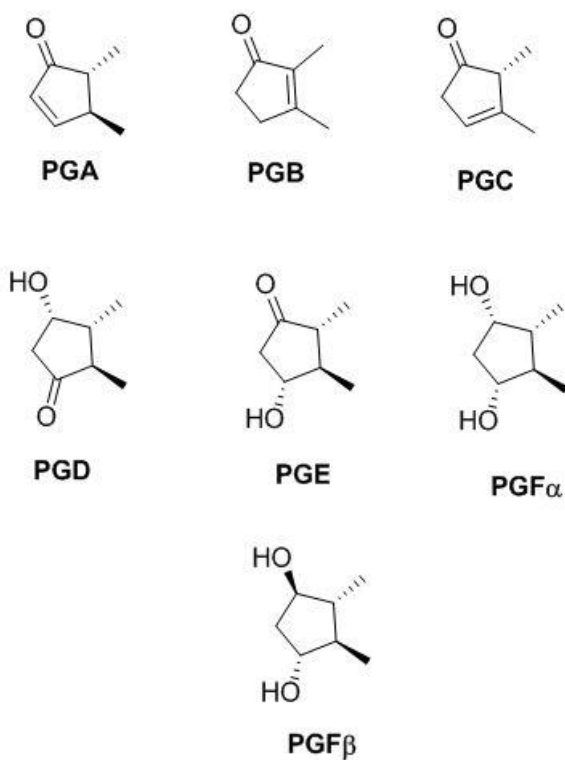
Prostaglandiny jsou nenasycené mastné kyseliny s celkem 20 atomy uhlíku, kdy je molekula tvořena pětičlenným kruhem a dvěma uhlíkatými řetězci. Podobně jako je tomu u hormonů mají jednotlivé prostaglandiny podobnou strukturu, ale fyziologické účinky mohou být zcela rozdílné. <sup>1, 12</sup>

Prostaglandiny se číslují od  $\alpha$  řetězce přes cyklus až k  $\omega$  řetězci. Na **Obrázku 2** je znázorněné číslování PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  a Alfaprostolu, kde můžeme vidět, že PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  je kyselina a ve své molekule obsahuje dvě dvojně vazby. Naproti tomu Alfaprostol je methyl ester s jednou dvojnou a jednou trojnou vazbou. <sup>13</sup>



*Obrázek 2: Číslování PGF<sub>2α</sub> a Alfaprostolu*

Vzhledem ke strukturní různorodosti PG, a to jak v bočních řetězcích, tak na pětičlenném cyklu, bylo zavedeno specifické označování molekul. Písmeno značí skupinu, do které je příslušný prostaglandin zařazen. Ty se liší podle polohy dvojné vazby v cyklopentenovém kruhu, případně značí nasycenost kruhu. Dále značí též funkční skupiny na cyklu. Číslo psané dolním indexem určuje počet dvojných vazeb v postranních řetězcích. PG skupiny F se dále dělí na  $\alpha$  a  $\beta$ , čímž se rozlišuje konfigurace hydroxyly na uhlíku 9 (*Obrázek 3*).<sup>13, 14, 15</sup>



*Obrázek 3: Značení PG*

### 1.3 Syntézy a výroby Prostaglandinů a jejich technologická aplikace

Syntéza prostaglandinů je složitá záležitost, která se skládá z mnoha reakčních stupňů, kdy některé tyto stupně musí být stereochemicky kontrolovány. Dochází zde totiž k tvorbě chirálních center, ale zároveň i k tvorbě násobných vazeb, jejichž geometrie, případně konfigurace chirálních center, je též stěžejní pro biologickou aktivitu finální molekuly PG.

Izolace prostaglandinů z přírodních zdrojů např. z lidské plazmy, případně dalších tělních tekutin je vzhledem k jejich nízké koncentraci velmi nákladná a z produkčního hlediska prakticky nepoužitelná. Na počátku 80. let 20. století byla zahájena izolace PG z jiných přírodních zdrojů, a to například z korálu nazývaného Trsovník lékařský (*Plexaura homomalla*) (Cayman Chemical Co.), který je zobrazen na **Obrázku 4**. Uvedená společnost pak na trh uvedla celou řadu extrémně čistých PG standardů. Modifikací přírodních PG byly pak připraveny látky, které překonávali své přírodní předchůdce ve stabilitě, intenzitě a selektivitě biologické aktivity. Tyto modifikace byly předvojem skutečné totální syntézy PG.



Obrázek 4: Trsovník lékařský (*Plexaura homomalla*)<sup>16</sup>

První totální syntéza byla provedena v roce 1967, kdy byly syntetizovány PGE<sub>1</sub>, PGA<sub>1</sub> a PGF<sub>1α</sub>. Tato syntetická cesta pomohla rozvoji obecného postupu syntézy PG vycházejícího z Corey alkoholu (ovšem základní přístup popisuje i jiné syntetické přístupy). Tento postup sloužil k přípravě jak přírodních, tak i syntetických PG. Navíc se také tato

metoda přípravy stala základem technologické výroby prostaglandinů, kdy postupem času docházelo ke zdokonalování těchto postupů a prostaglandiny se, jako technologicky důležité látky, začaly vyrábět ve větším měřítku.<sup>7</sup>

Jednou ze společností zabývajících se výrobou prostaglandinů v ČR je Cayman Pharma s.r.o. Společnost vyrábí jak humánní prostaglandiny, tak i prostaglandiny pro veterinární použití, kdy celá výroba těchto PG je provozována v systému ISO 9002. Všechny prostaglandiny se vyrábí vsádkovým způsobem a tyto postupy jsou do určité míry srovnatelné s laboratorní praxí. Výroba prostaglandinů se skládá přibližně z 20 reakčních stupňů, kde u humánních PG se posledních 10 stupňů provozuje v SVP (u veterinárních je to 5 posledních stupňů). Produkce prostaglandinů za rok se pohybuje v kilogramech (např. u Cloprostenolu je to 18 kg/rok) a velikost šarže finálního produktu bývá 100-360 g. Cayman Pharma používá při výrobě PG 180 druhů různých surovin, které jsou pečlivě kontrolovány.

Většina jejich technologických postupů vychází z racemického nebo opticky čistého Corey alkoholu. Ten se vyrábí v množství asi 100 kg/rok. Dalším následným intermediátem produktu jeho oxidace je Corey aldehyd. Velikost šarže je přibližně 800 g. Reaktory pro výrobu PG jsou od stupně Corey aldehyd skleněné. Jediným kovovým prvkem jsou kolony, které mají kovový povrch. Co se týče kolon, jako náplň se používá speciální sférický silikagel. Nejčastější používanou mobilní fází je směs chloroformu a butanolu. Její výhodou je, že je nehořlavá. Naproti tomu je ale zase škodlivá lidskému zdraví.

V této kapitole se budeme zabývat prostaglandiny obsahující pouze dvojnou vazbu. Naproti tomu kapitola 1.5 je zaměřena na prostaglandiny, které mají trojnou vazbu v pozici C13–C14.

### 1.3.1 První totální syntéza přírodních PG

Na základě předchozích znalostí byla popsána první totální syntéza přírodních prostaglandinů. Jedna z těchto prvních totálních syntéz byla popsána v roce 1969 (*Schéma 1*). Jako výchozí látka byl použit bicykloheptenon (**1**), který zreagoval na hydroxy kyselinu (**2**). Následovala laktonizace a změna funkčních skupin za vzniku Corey aldehydu (**3**) jako důležitého meziprojektu. Další reakcí byl Horner-Wadsworth-Emmonsův (HWE) coupling a redukce keto skupiny na hydroxyl skupinu na C15. Poté se od sebe odseparovaly *S* a *R* formy a dále se pokračovalo s 15-(*S*)-alkoholem, kdy se OH skupina na C11 a C15 ochránila tetrahydropyranem (THP). Získal se tak meziprojekt (**4**) a poté se provedla redukce laktonu na laktol (**5**) následovala Wittigova reakce za vzniku (**6**). V dalším kroku se mohla provést

buď kyselá hydrolyzáza, což poskytló PGF<sub>2α</sub> (**8**) nebo oxidace následovaná hydrolyzou za vzniku PGE<sub>2</sub> (**7**).<sup>7</sup>

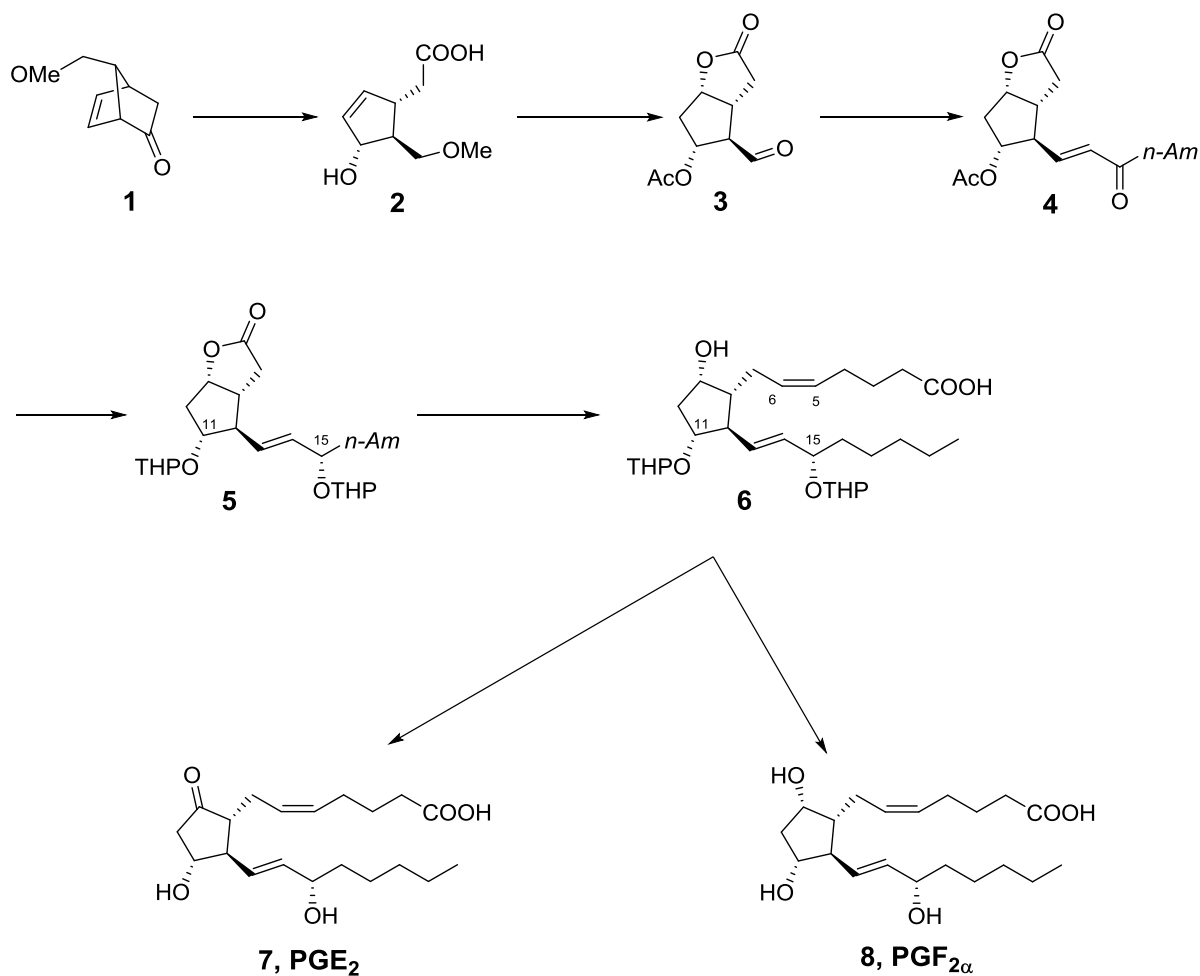


Schéma 1: Totální syntéza PGE<sub>2</sub> a PGF<sub>2α</sub>

Jedním z problémů souvisejících se stereochemií byla redukce keto skupiny na C15 na odpovídající *S*-alkohol. Jedním způsobem redukce (**Schéma 2**) může být použití trialkylborohydridu na molekulu s fenylkarbamoylem (**9**) na kyslíku na C11. Tímto způsobem se dá získat 15-(*S*)-alkohol (**10**) v poměru 10:1 (*S*:*R*). *R* Forma se dá poté recyklovat. Druhým způsobem je využití chirálního katalyzátoru (v tomto případě oxazaborolidinu (**12**)) a boranu v tetrahydrofuranu (THF). Opět se získá biologicky aktivní *S* forma (**13**), která převažuje nad *R* formou v poměru 9:1.<sup>7</sup>

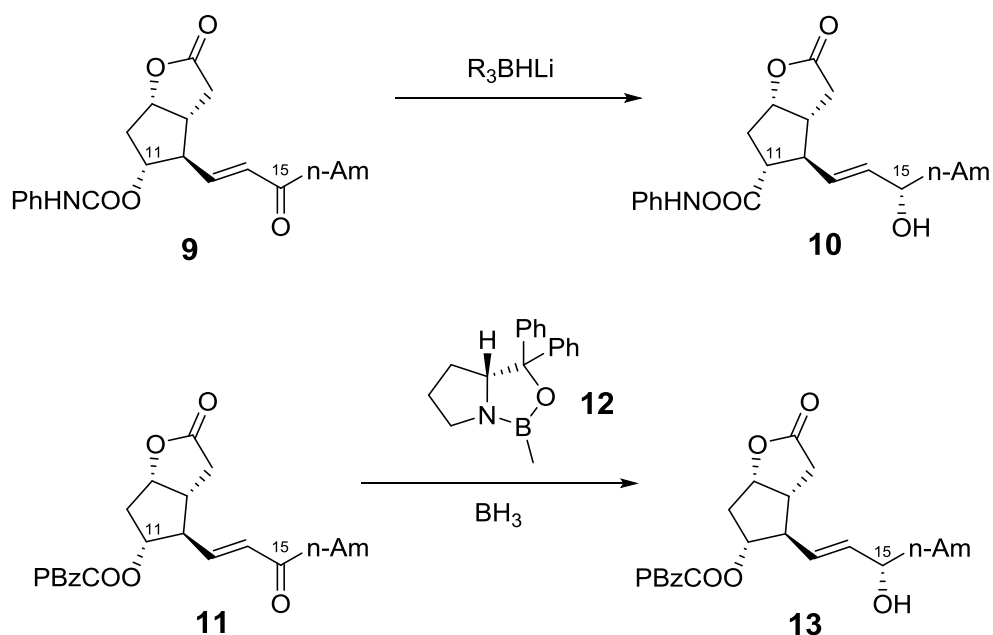
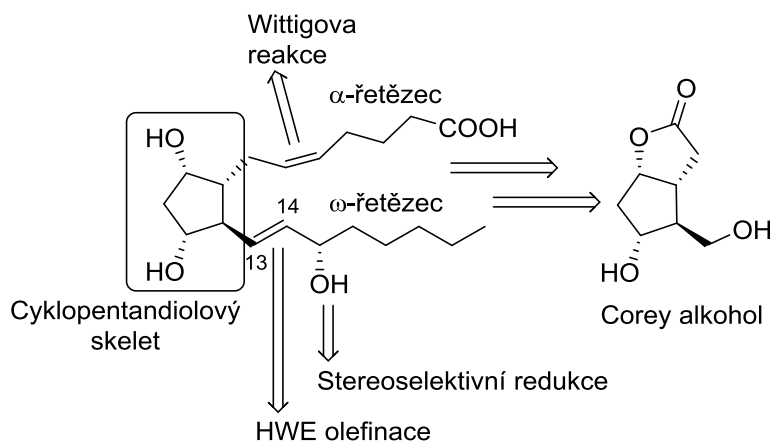


Schéma 2: Možnosti stereoselektivní redukce

### 1.3.2 Obecná syntéza prostaglandinů

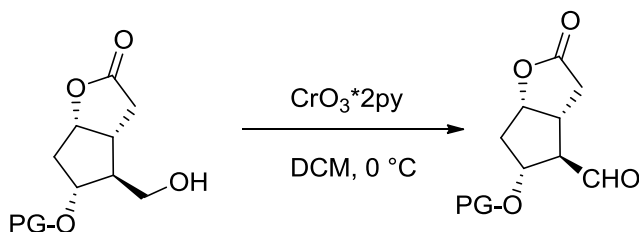
Při syntéze prostaglandinů se obecně vychází z Corey alkoholu, který se oxiduje na Corey aldehyd. Následuje tvorba nejprve  $\omega$  řetězce. Zde se uplatňuje HWE reakce spojená se stereoselektivní redukcí. Dalším krokem bývá redukce laktonu na laktol a poté dochází k torbě  $\alpha$  řetězce pomocí Wittigovy reakce. Na **Obrázku 3** je naznačena obecná zjednodušená retrosyntetická analýza (RSA) syntézy prostaglandinů.



Obrázek 3: Obecná RSA základních prostaglandinů

Tyto 4 reakce jsou stěžejní a společné při přípravě prostaglandinů. Proto budou níže rozebrány detailněji.

- a) **Oxidace:** Oxidace je reakce, kdy reaktant odevzdává své elektrony a tím zvýší svoje oxidační číslo. Opačným dějem se redukuje, kdy naopak reaktant přijímá elektrony. Oxidací dále můžeme chápat i zavádění kyslíku do molekuly. V případě oxidace Corey alkoholu na aldehyd se používá literárně popsána cesta využívající tzv. Collinsovo činidlo, což je komplex oxidu chromového a pyridinu. Používá se v případech, kdy je molekula citlivá ke kyselému prostředí. V tomto případě je to lakton, který se v kyselém prostředí otevírá. Collinsovo činidlo se vyrábí přidáváním oxidu chromového do suchého pyridinu (nikdy ne obráceně, protože by došlo k silné exotermické reakci a k samovznícení) a pracuje se v prostředí dichlormethanu (DCM). Nevýhodou je použití velkého (až šestinásobného) přebytku tohoto činidla. Obvykle se používá k oxidaci primárních alkoholů na aldehyd (*Schéma 3*).<sup>17, 18</sup>



*Schéma 3: Oxidace primárního alkoholu (CA) na aldehyd*

- b) **Horner–Wadsworth–Emmonsova olefinace:** HWE olefinace je kondenzace mezi karbonylovou sloučeninou a fosfonátovým karbaniontem.<sup>19</sup> Tato reakce je podobná Wittigově reakci, kde se používají fosfoniové ylidy, které jsou ovšem méně nukleofilnější než tyto karbanionty. Fosfonátové karbanionty se generují z příslušných alkylfosfonátových kyselin odtržením vodíku pomocí silné báze (NaH, Bu-Li, *t*-BuOK atd.). Výhodou této reakce je, že vznikají přednostně (*E*) izomery.<sup>20</sup> Další výhodou této reakce je, že se odpadající soli fosfonátových kyselin dají lehce odstranit z reakční směsi. V případě prostaglandinů (*Schéma 4*) se tato reakce využívá pro tvorbu ω řetězce za vzniku enonu.<sup>17, 21</sup>



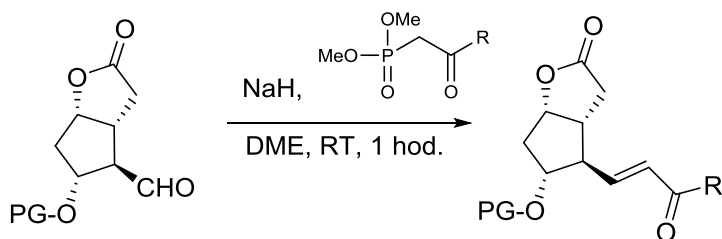
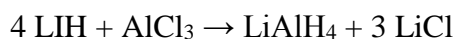
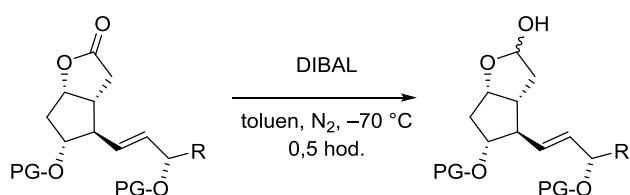


Schéma 4: HWE olefinace

- c) **Redukce:** Redukce je děj, kdy reaktant přijme elektrony a tím se sníží jeho oxidační číslo. Opačným dějem je oxidace, kdy naopak reaktant elektrony odevzdá. Z pohledu organické chemie je redukce děj, kdy sloučenina přijímá atom vodíku (nebo ztrácí atom kyslíku) například redukce ethanalů na ethanol ( $\text{CH}_3\text{CHO} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ). Obvyklými redukčními činidly jsou vodík v přítomnosti katalyzátoru, a to buď kovového nebo kovokomplexního jako je nikl, paladium, platina. Dalšími činidly mohou být hydridy ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ), redukující kovy (lithium, hořčík, vápník, zinek...) a sloučeniny s nízkým mocenstvím dusíku, fosforu a síry (hydrazin, trifenylofosfin,  $\text{HO-CH}_2\text{-SO}_2\text{Na}$ ). V případě prostaglandinů jsou nejpoužívanějšími redukčními činidly hydridová činidla. Hydridy jsou k dispozici v širokém výběru, co se týče objemnosti nebo reaktivity činidla. Nejdůležitějšími hydridovými činidly jsou tetrahydroaluminan lithný (LAH) a tetrahydroboritan sodný ( $\text{NaBH}_4$ ). Jejich příprava je uskutečněna reakcí, kdy spolu reaguje příslušný hydrid a chlorid:



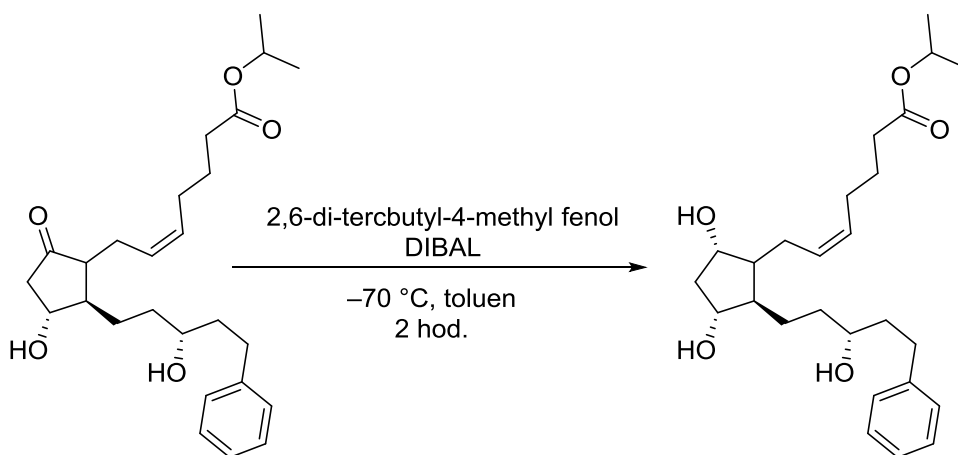
LAH redukuje většinu nenasycených skupin kromě alkenů a alkinů, naproti tomu  $\text{NaBH}_4$  je selektivnější, ale méně reaktivní a redukuje jen aldehydy ketony a chloridy kyselin, ale neredukuje samotné kyseliny či estery. Redukce derivátů karboxylových kyselin na aldehydy se většinou provádí působením objemných hydridohlinitanů jako je diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL). Ovšem nevýhodou tohoto činidla je jeho poměrně rychlá degradace, která se dá zpomalit vhodným uchováváním (pod inertní atmosférou a v chladu). DIBAL se nejčastěji při výrobě prostaglandinů používá k redukci laktonu na laktol (*Schéma 5*).<sup>22</sup> Dále se může použít i zmiňovaný LAH. Při jeho použití ovšem dochází k totální redukci laktonu a laktonový cyklus se otevře a vzniknou tak dvě hydroxylové skupiny.<sup>17, 23</sup>



*Schéma 5: Redukce laktonu na laktol DIBALem*

### Stereoselektivní redukce

Adicí hydridových činidel na karbonylovou skupinu vzniká nové stereogenní centrum. Protože takový hydridový anion může molekulu napadnout z obou směrů, vzniká tak racemická směs produktů. Ovšem činidlo může molekulu napadnout přednostně z jednoho směru, pokud je molekula v druhém směru stericly bráněná. Díky tomu dochází k ovlivnění poměru vzniku obou diastereoizomerů. Chemo a stereoselektivitu hydridových činidel lze ovlivnit různými způsoby. A to jak podmínkami, tak i například zavedením ligandu na centrální atom nebo záměnou kovového iontu. U prostaglandinů se této reakce využívá například k redukci keto skupiny na hydroxylovou skupinu (*Schéma 6*).<sup>17, 24, 25, 26, 27</sup>



*Schéma 6: Stereoselektivní redukce ketoskupiny*

- d) **Wittigova reakce:** Wittigova reakce byla objevena v roce 1954 Georgem Wittigem, který byl následně v roce 1979 za tento objev oceněn Nobelovou cenou. Tato reakce umožnila přípravu dvojně vazby mezi dvěma atomy uhlíku. Je to reakce, kdy spolu reagují aldehyd či keton a trifenylofosfonium ylid (nazývaný též jako Wittigovo činidlo) za vzniku příslušného alkenu a trifenylofosfin oxidu jako vedlejšího produktu (*Schéma 7*).<sup>28, 29</sup>

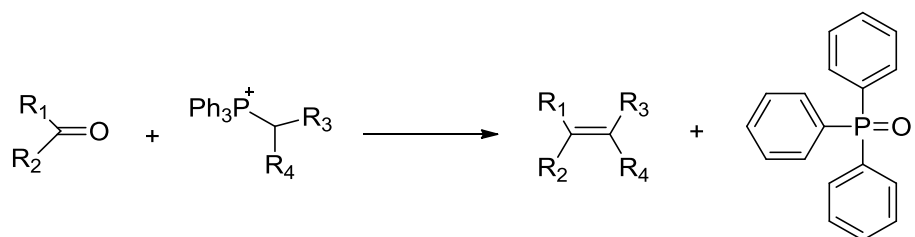


Schéma 7: Obecná rovnice Wittigovy reakce

Nejprve dochází k přípravě ylidu (**Schéma 8**). Jako výchozí látka je použit halogen derivát, který reaguje s trifenyfosfinem za vzniku fosfoniumhalogenu. Ten se následně podrobí reakci se silnou bází jako je například butyllithium (Bu-Li), kdy vznikne požadovaný fosfonium ylid. Ylid následně reaguje s příslušným aldehydem či ketonem, dojde k přesmyku a získá se tím tak produkt, což je alken a jako vedlejší látka trifenyfosfinoxid.<sup>30</sup>

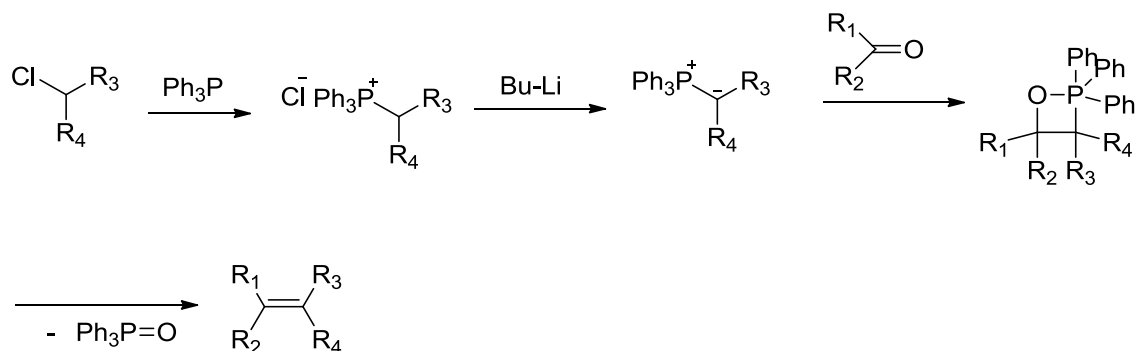


Schéma 8: Mechanismus Wittigovy reakce

Stereoselektivita Wittigovy reakce závisí na stabilizaci ylidu. Lze říci, že stabilizované ylidu vytvářejí přednostně (*E*) izomer, zatímco nestabilizované (ylidy se nepolárními skupinami) vytvářejí (*Z*) izomer, což je případ právě i prostaglandinů, kdy se Wittigova reakce používá pro tvorbu  $\alpha$  řetězce. Vychází se zde z laktolu, který vznikl redukcí laktonu DIBALem (**Schéma 5**). Následuje právě Wittigova reakce, při níž dochází k reakci ylidu s aldehydem, který vznikl otevřením laktolu v bazickém prostředí *in situ*. (**Schéma 9**).<sup>8, 31, 32</sup>

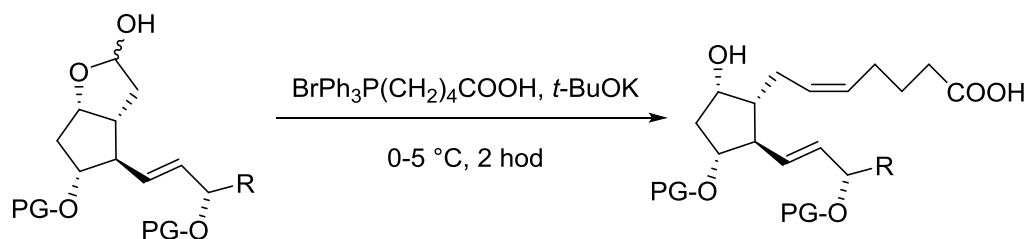


Schéma 9: Připojování  $\alpha$  řetězce Wittigovou reakcí

### 1.3.3 Technologicky aplikovatelné syntézy PG

Jedním z prvních synteticky připravovaných prostaglandinů byl PGF<sub>2α</sub>. Tento způsob přípravy popisuje E. J. Corey, kdy se vychází z tzv. Corey alkoholu (CAS–32233-40-2). Dalším způsobem, jak připravit tento PG je tzv. acetoxyfulvénova metoda (viz. kapitola 1.4.2).

Opticky čistý, případně racemický Corey alkohol má i v současnosti výsadní postavení mezi technologickými intermediáty, které umožňují výrobu PG, prostacyklinů a některých dalších eikosanoidů. Syntetický přístup je založen na postupném budování molekuly budoucího prostaglandinu. Nejprve se pomocí HWE reakce připojí budoucí ω-řetězec, jenž je po stereoselektivní redukcí karbonylové funkční skupiny ochráněn vhodnou skupinou. α řetězec je připojen po redukcí laktonového cyklu a jeho následném otevření za podmínek Wittigovy reakce.

Příkladem technologicky připravovaných derivátů PG připravovaných z Corey alkoholu jsou Latanoprost, Travoprost a Bimatoprost. Jsou to analoga prostaglandinu F<sub>2α</sub> a využívají se pro léčbu glaukomu. Ve svých strukturách se liší minimálně. Všechna tato analoga obsahují dvě hydroxylové skupiny na cyklopentánovém kruhu. V α řetězci mají jednu dvojnou vazbu v konfiguraci Z a karbonylovou skupinu (Latanoprost a Travoprost jsou estery, Bimatoprost je amid). V ω řetězci se také nachází dvojná vazba ovšem v konfiguraci E a hydroxylová skupina na uhlíku C15. Výroba těchto derivátů je velice podobná a na *Schématu 10* je naznačen obecný postup syntézy.<sup>10</sup>

Ochráněný Corey alkohol (**14**) je zoxidován na Corey aldehyd (**3**) pomocí pyridinium chlorchromátu (PCC). Poté dochází k připojení ω-řetězce, kdy na uhlíku C15 je keto skupina (**15**). Ta se v dalším kroku zredukuje na hydroxylovou skupinu, která se následně ochrání (**16**). V dalším kroku se provede redukce laktonu pomocí DIBALu na laktol (**17**), který se pak otevře a pomocí Wittigovy reakce se zformuje α řetězec. V případě Latanoprostu (**18**) a Travoprostu (**19**) je posledním krokem esterifikace, u Bimatoprostu (**20**) je to amidace<sup>10</sup>

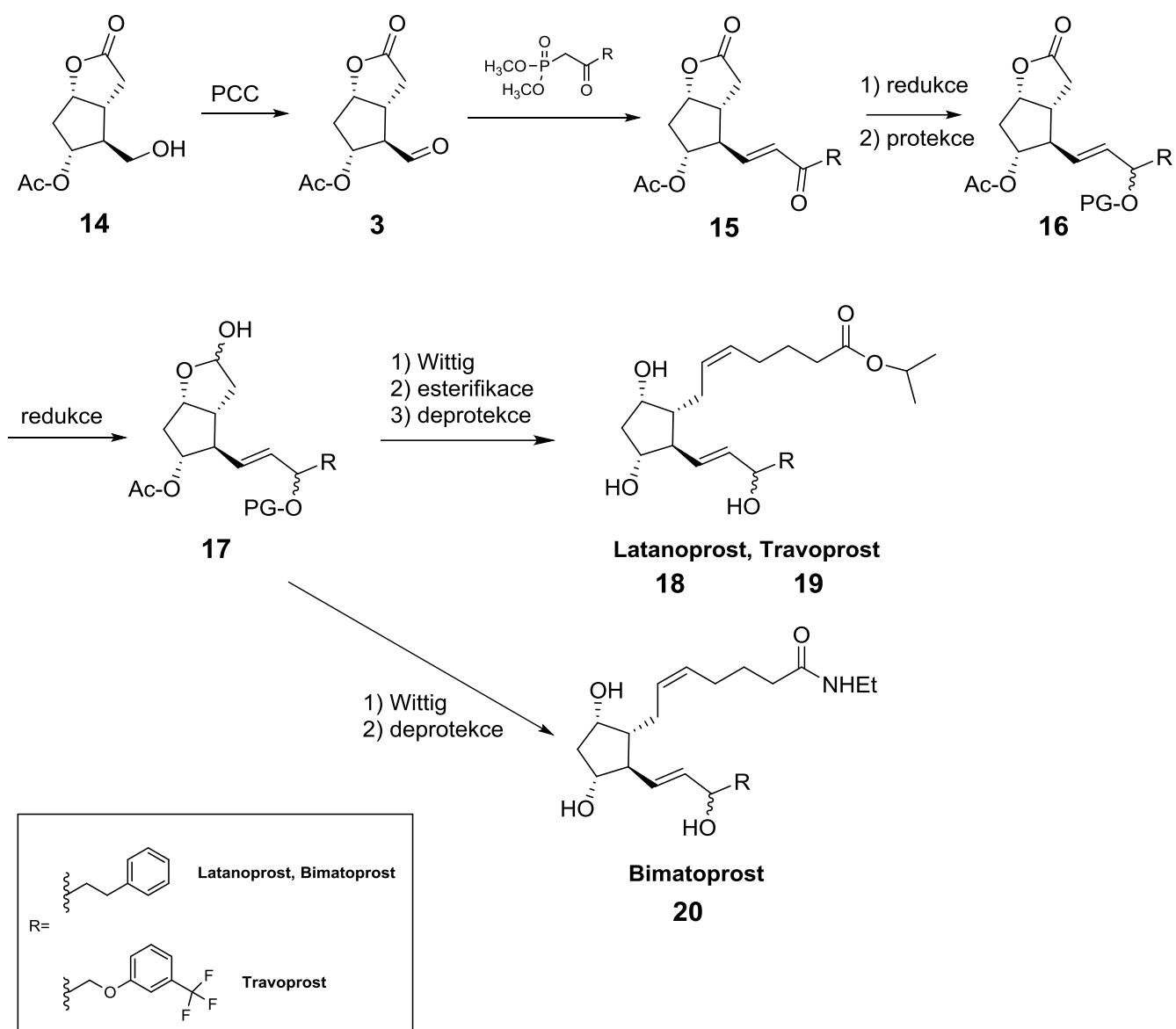


Schéma 10: Obecná syntéza analogů PGF<sub>2a</sub>

Další důležitou technologicky aplikovatelnou syntézou je například výroba Arbutoprostu. Tato příprava 15-methyl-PGE<sub>2</sub> byla popsána v roce 1974 (*Schéma 11*). Jako výchozí látka byl použit Corey alkohol s ochráněnou hydroxylovou skupinou (**20**), který se podrobil oxidaci s CrO<sub>3</sub> v pyridinu (známo také jako Collinsovo činidlo), čímž vznikl nestabilní aldehyd, který se nijak neizoloval a ihned se nechal zreagovat s dimethyl(2-oxoheptyl)fosfonátem ve smyslu HWE reakce za vzniku sloučeniny (**22**). Následně došlo k zavedení methylové skupiny pomocí methyl magnesium bromidu při -78 °C (volbou správných reakčních podmínek došlo k zamezení reakce tohoto činidla s laktonem či benzoátem). Vzniklá směs epimerních (epimer=diastereoizomer lišící se v konfiguraci jen na jediném chirálním centru) alkoholů (**23**) se podrobila reakci s methoxidem sodným v methanolu za vzniku diolu (**24**). Diol byl redukován DIBALem při -78 °C a následně

Wittigově reakci za použití ylidu (4-karboxybutyl)-trifenylfosfonium bromidu. Následovala esterifikace diazomethanem, čímž došlo k získání analogu PGF (**25**). Ten se podrobil monoselektivní silylaci, oxidaci Collinsovým činidlem a následné deprotekcí silylové skupiny. Tím se získal methyl ester Arbaprostilu (**26**).<sup>4</sup>

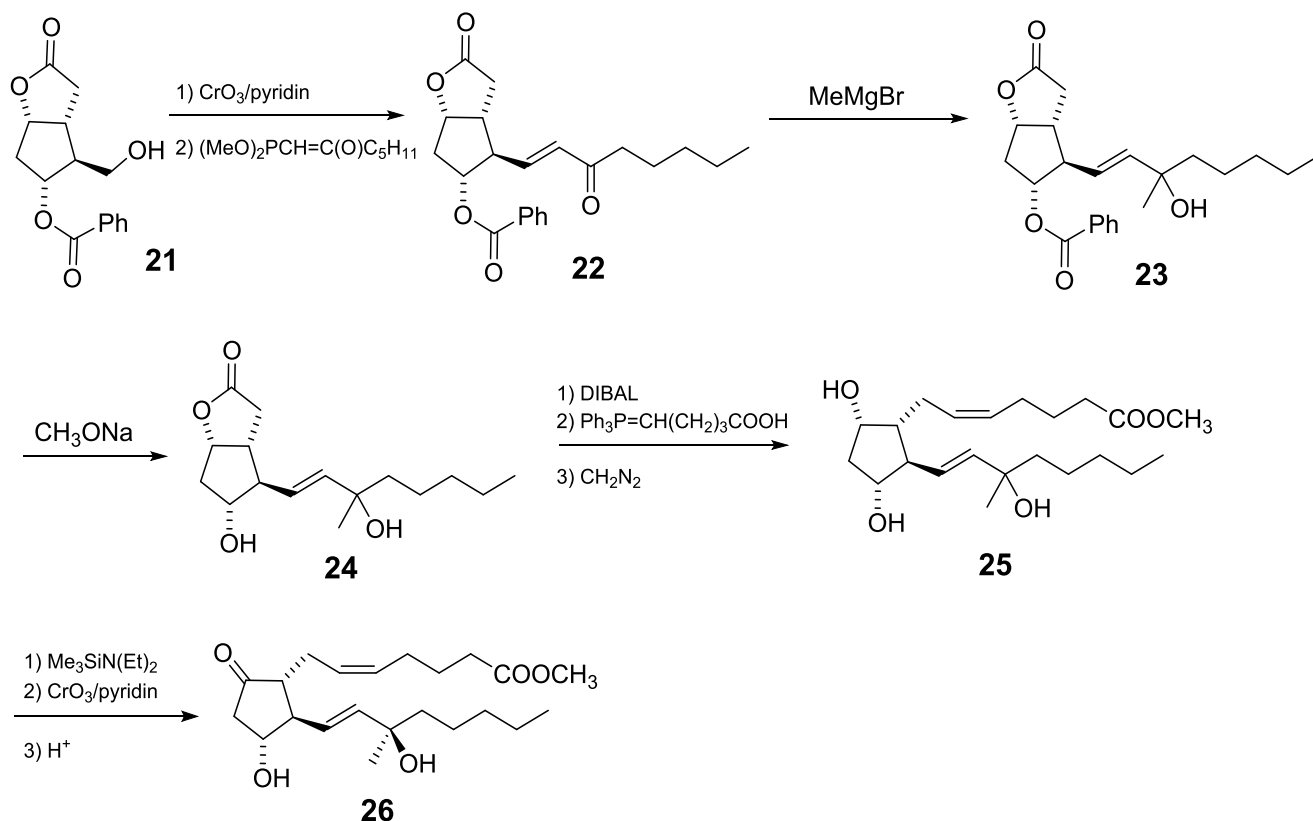


Schéma 11: Syntéza methyl esteru Arbaprostilu

## 1.4 Moderní syntézy prostaglandinů

Vzhledem k výše uvedenému již víme, že Corey alkohol je klíčový meziprodukt při syntéze i technologické výrobě prostaglandinů. I přesto bylo vhodné pokusit se najít způsob syntézy prostaglandinů, který by nevycházel z tohoto meziproduktu. Tyto způsoby, i když jich není mnoho, můžeme rozdělit dle typu výchozích látek, a to na postupy vycházející ze sloučenin, které alespoň částečně kopírují skelet Corey alkoholu, anebo na postupy ze sloučenin, které zcela strukturně odlišných. Tyto synteticky pokročilé metody se nejsou prozatím technologicky využívány.

### 1.4.1 Syntézy vycházející z derivátů strukturně podobných Corey laktonu-příprava Latanoprostu

Alternativním způsobem přípravy některých klinicky využívaných prostaglandinů pro léčbu glaukomu (Latanoprost, Bimatoprost) je využití bicycklického intermediátu s tzv. enalovým uspořádáním. Tento způsob popsal Aggarwal a kol., (*Schéma 12*).<sup>33</sup>

Syntéza vychází z butan-dialu (**27**), který se dimerizuje pomocí amino organokatalyzátoru. Tím je L-prolin, který katalyzuje aldolovou kondenzací (intermolekulární) 2 molekul butan-dialu a dibenzylamonium trifluoracetát (DBA), který katalyzuje intramolekulární aldolovou kondenzací a dehydratací. Vzniklý laktol (**28**) se podrobil oxidaci s mědí za přítomnosti vzduchu. Tím se získal klíčový enalový bicycklický intermediát (**29**). Tento intermediát se dále podrobil reakcí s kuprátem (**30**) za vzniku silyl enol etheru (**31**). Následně byla provedena ozonolýza a redukce tetrahydroboritanem sodným (NaBH<sub>4</sub>), čímž vznikl alkohol (**32**). Následovala redukce DIBALem (**33**), Wittigova reakce (**34**) a deprotekce silylové chránicí skupiny (**35**), čímž vznikla kyselina (**36**). Posledním krokem byla esterifikace za vzniku Latanoprostu (**18**). Co se týče Bimatoprostu, jeho příprava je prakticky stejná. Na rozdíl od Latanoprostu to ovšem není ester, ale *N,N*-diethyl amid.<sup>33</sup>

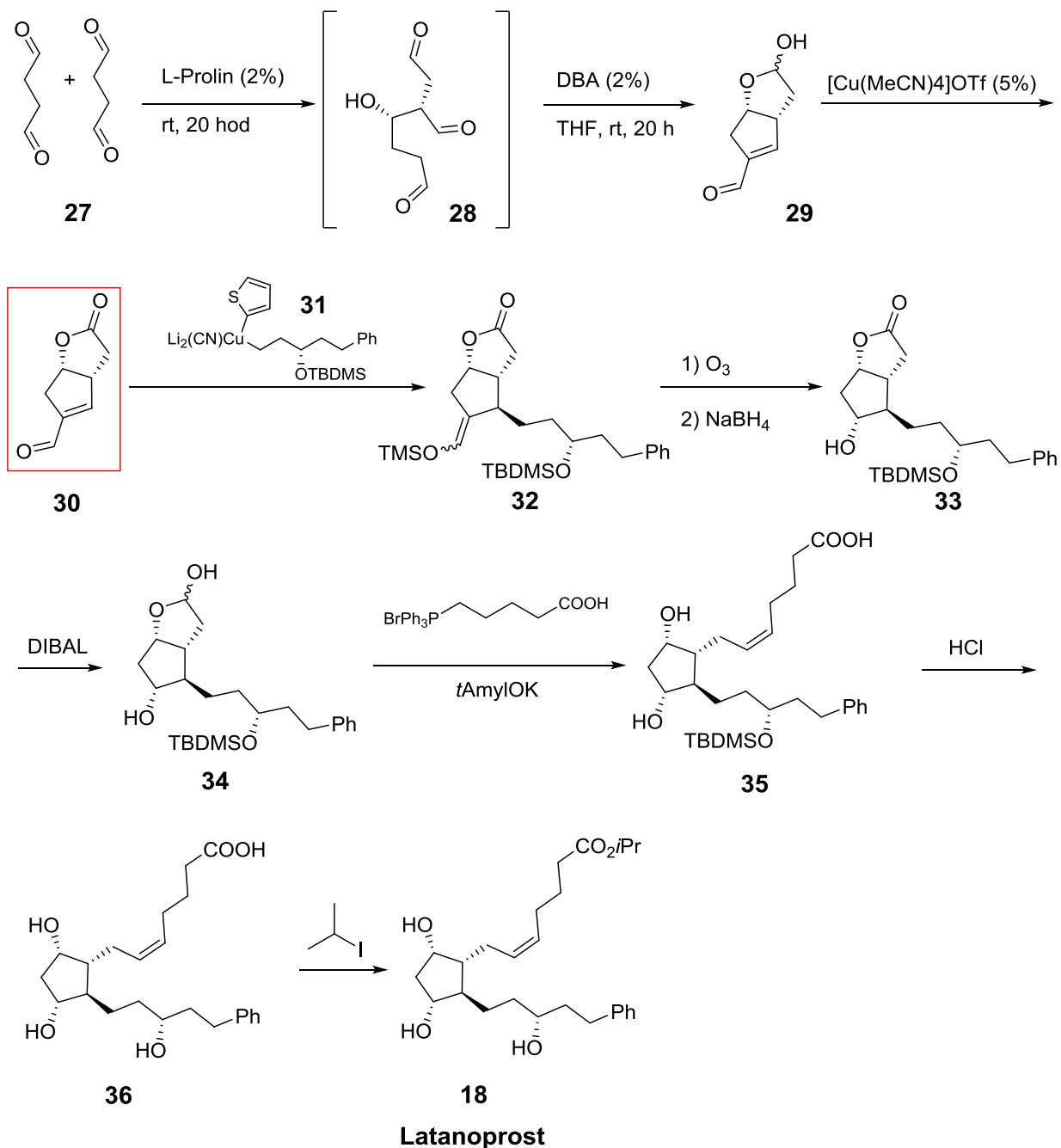


Schéma 12: Syntéza Latanoprostu

#### 1.4.2 Syntézy vycházející z jiných derivátů-příprava $\text{PGF}_{2\alpha}$

Tento způsob výroby prostaglandinů využívá například takzvaná acetoxyfulvénová metoda (*Schéma 13*) vyvinutá E. D. Brownem, která slouží pro přípravu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Vycházelo se zde z acetoxyfulvénu (**37**), který s chlorakrylonitrilem (**38**) reagoval ve smyslu Diels-Alderovy reakce na vzniku norbornenu (**39**), který se následně hydrolyzoval a izomerizoval a došlo ke vzniku aldehydu (**40**). Ten poté reagoval s dimethyl-2-oxoheptylfosfonátem a tato Horner-Emmonsova reakce poskytla nenasycený enon (**41**). Následně došlo k redukcí za poskytnutí



diastereoizomerní směsi enolů (**42**). Tato směs byla podrobena hydrolyze hydroxidem sodným v dimethylsulfoxidu (DMSO) a vzniklý ketoalkohol (**43**) se následně ve smyslu Bayer-Villigerovy oxidace oxidoval peroxidem vodíku v bazickém prostředí, kde vznikl  $\delta$ -lakton (**44**), který byl podroben jodolaktonizaci za vzniku jodlaktonu (**45**). Poté došlo k reaktivní dehalogenaci tributylcínhydridem, kdy vznikla opět diastereoizomerní směs diolů (**46**). Tato směs se podrobila redukci DIBALem (**47**) a Wittigově reakci (**48**), čímž vznikl laktol (**8**) (epimerní směs PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ).<sup>34</sup>

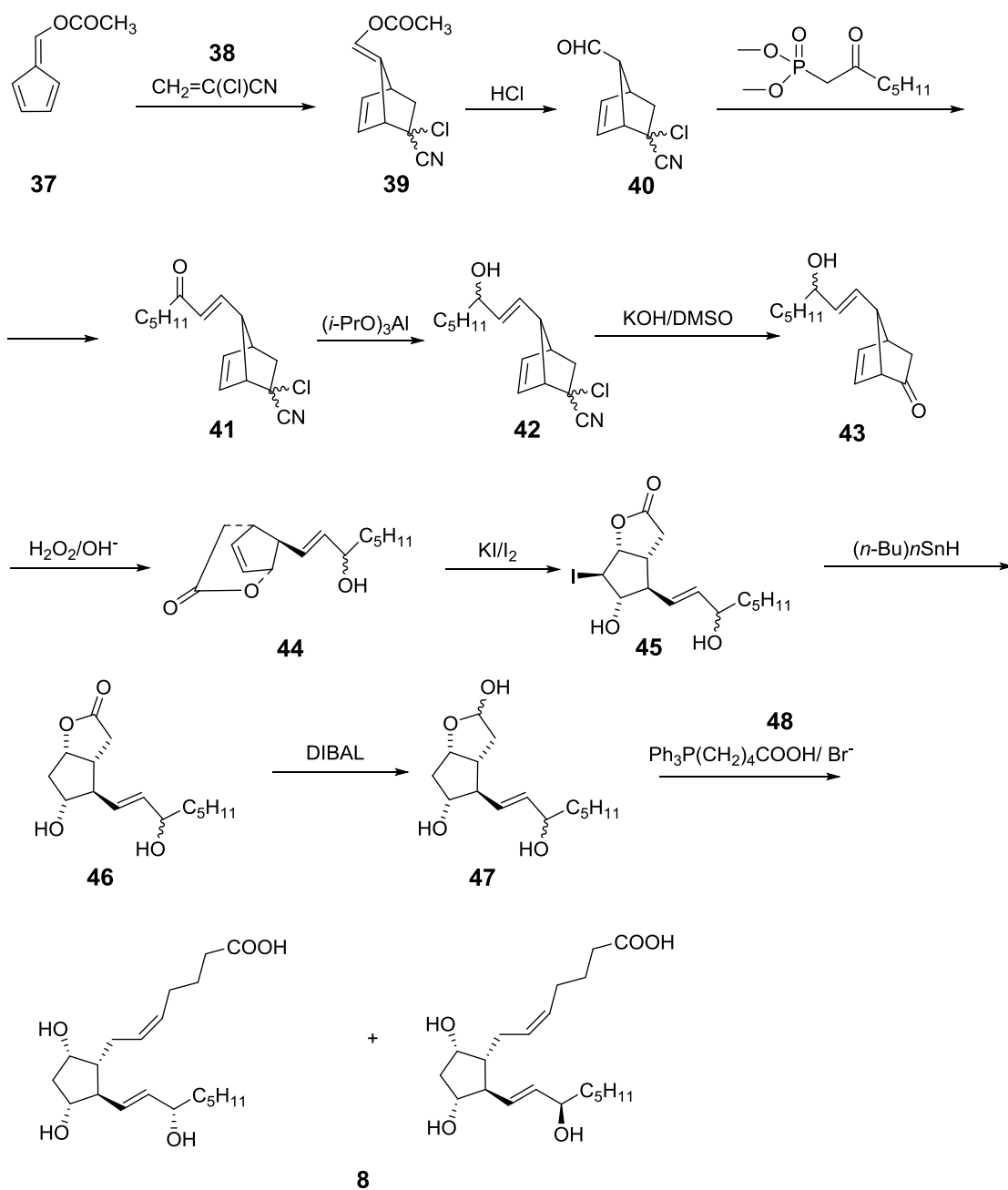


Schéma 13: Syntéza PGF<sub>2α</sub>

#### 1.4.4 Syntézy vycházející z jiných derivátů-novější příprava PGF<sub>2α</sub>

Tento způsob přípravy byl popsán v roce 1998. Tato syntéza (*Schéma 14*) využívá rozpustného polymeru jako nosiče. Jako výchozí látka byl použit benzylchlorid (49), který je v poloze 4 zakotven na nosiči. Z něj se dvoukrokovou syntézou připravila sloučenina (50) a následoval tří-komponentový coupling, kdy látka (50) reagovala s vinylnokuprátem (51) za

vzniku sloučeniny (**52**) s  $\omega$  řetězcem a následně došlo k reakci s propargyl triflátem (**53**). Následovala hydrogenace, redukce ketonu a bazická hydrolyza, čímž došlo ke vzniku PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (**8**).<sup>18, 35</sup>

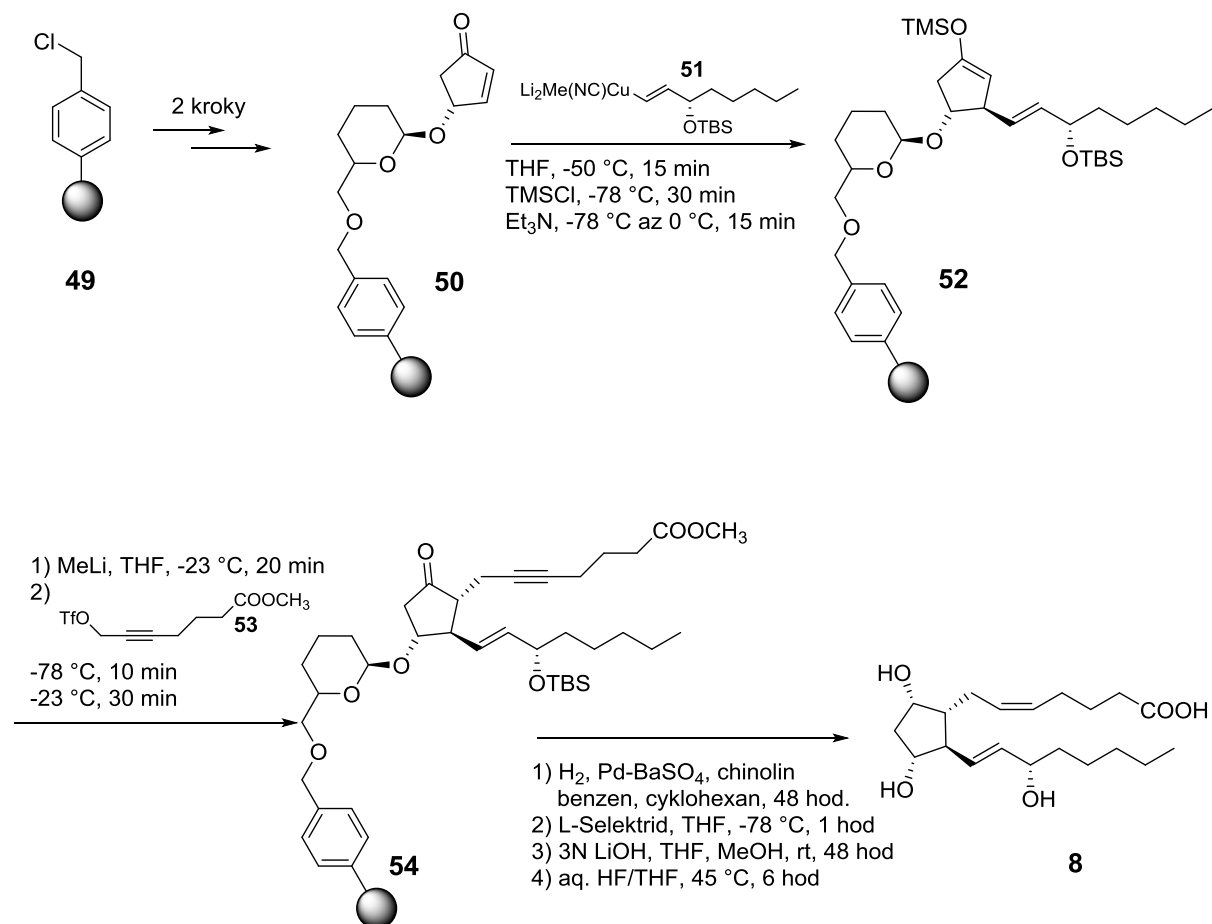


Schéma 14: Novější způsob syntézy PGF<sub>2 $\alpha$</sub>

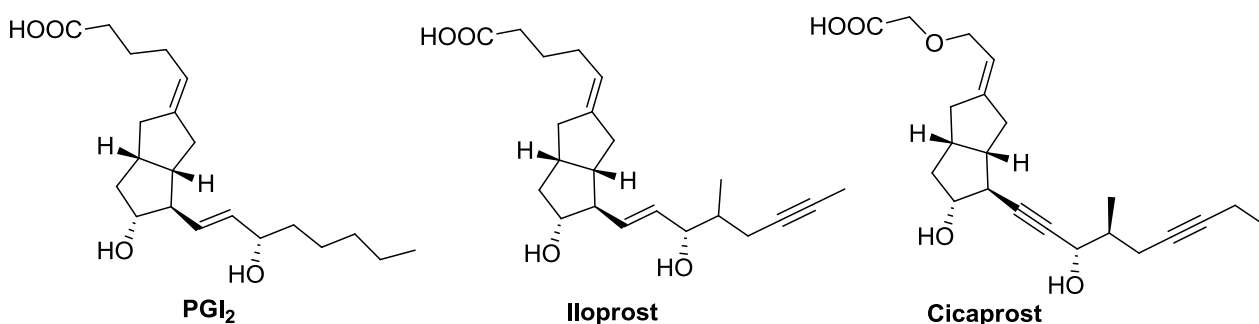
## 1.5 Prostaglandiny (prostacykliny) s trojnou vazbou v $\omega$ řetězci

Jak již bylo popsáno výše, vlastnosti přírodních PG nejsou z hlediska využití v klinické praxi ideální. Modifikací jejich struktury byla získána celá řada derivátů, mezi něž patří i deriváty s trojnou vazbou na pozici C13-C14, které eliminují tyto vlastnosti.

Jedním z komerčně používaných prostaglandinů s trojnou vazbou v  $\omega$  řetězci je Alfaprostol, který je používán ve veterinárním lékařství (znám také jako *Alfaprostolum* nebo *Gabbostrim*). Další sloučeniny s tímto strukturním znakem jsou řazeny do skupiny prostacyklinů, nicméně jejich  $\omega$  řetězec je syntézou podobný řetězcům PG s trojnou vazbou. Jako příklad může posloužit analoga antiagregačně a vazodilatačně působícího PGI<sub>2</sub>. Tento PG byl poprvé syntetizován v roce 1978. Jeho značná nevýhoda ovšem tkví v jeho nestabilitě. Vyžaduje skladování do 4 °C a je nutné ho připravovat bezprostředně před jeho užitím. Navíc dochází k jeho rychlému rozkladu v těle, a proto nemůže být užíván orálně, ale pouze intravenózně a jeho únik do tkání může způsobit bolestivý zánět. Proto byly vynalezeny jeho analoga, která tyto negativní vlastnosti postrádají. Mezi tato analoga patří například Cicaprost a Iloprost (**Obrázek 5**).<sup>4, 9, 36</sup>

Iloprost je analog PGI<sub>2</sub> obsahující ve svém  $\omega$  řetězci jednu dvojnou a jednu trojnou vazbu. Je chemicky stabilní a používá se intravenózně při cévních onemocněních. Bohužel se však tento analog také rychle metabolizuje.<sup>36</sup>

Cicaprost má oproti Iloprostu delší poločas rozpadu (1–2 hod.), je více aktivní, navíc se v organismu tak rychle nemetabolizuje a může být užíván i orálně.<sup>36</sup>



Obrázek 5: PGI<sub>2</sub> a jeho analoga – Iloprost a Cicaprost

### 1.5.1 Modifikace PGI<sub>2</sub> oxidací na 6-oxo PGE<sub>1</sub>

Látkou, která se může vytvořit z PGI<sub>2</sub> oxidací je 6-oxo-PGE<sub>1</sub>. Vzniká tedy modifikací přírodního PGI<sub>2</sub>. Tento PG byl použit pro studie vedoucí ke zlepšení stability.

Navíc díky těmto molekulám bylo zjištěno, že zavedením trojné vazby do  $\omega$  řetězce v pozici C13 dochází k 10-násobnému zlepšení antiagregační aktivity (**Schéma 15**).<sup>37</sup> Jako výchozí meziprodukt byl použit Corey lakton (**55**), který byl podroben reakci s dimethyl-3*S*-methyl-2-oxo-5-oktynylfosfonátem a bromací *N*-bromsukcinimidem (NBS) ve smyslu Wittig-Hornerovy reakce, což poskytlo keton (**56**). Následně byla provedena redukce karbonylu za vzniku diastereoizomerní směsi, kdy alkohol (**57**) byl majoritní produkt. Naproti tomu minoritní alkohol (**58**) se dal převést Mitsunobovou reakcí s 4-nitrobenzoovou kyselinou na produkt (**59**) a následnou hydrolýzou na diol (**60**). Následovalo zavedení trojné vazby do pozice C13-C14 pomocí CsOAc/18-crown-6 v toluenu a dále ochrana hydroxylových skupin na C11 a C15 pomocí tetrahydropyranu (THP). Následovalo formování  $\alpha$  řetězce (viz. odstavec 1.3.2) a to redukcí a Wittigovou reakcí, případně formování prostacyklinového uspořádání až za vzniku 6-oxo-PGE<sub>1</sub> analogu (**62**).<sup>37</sup>

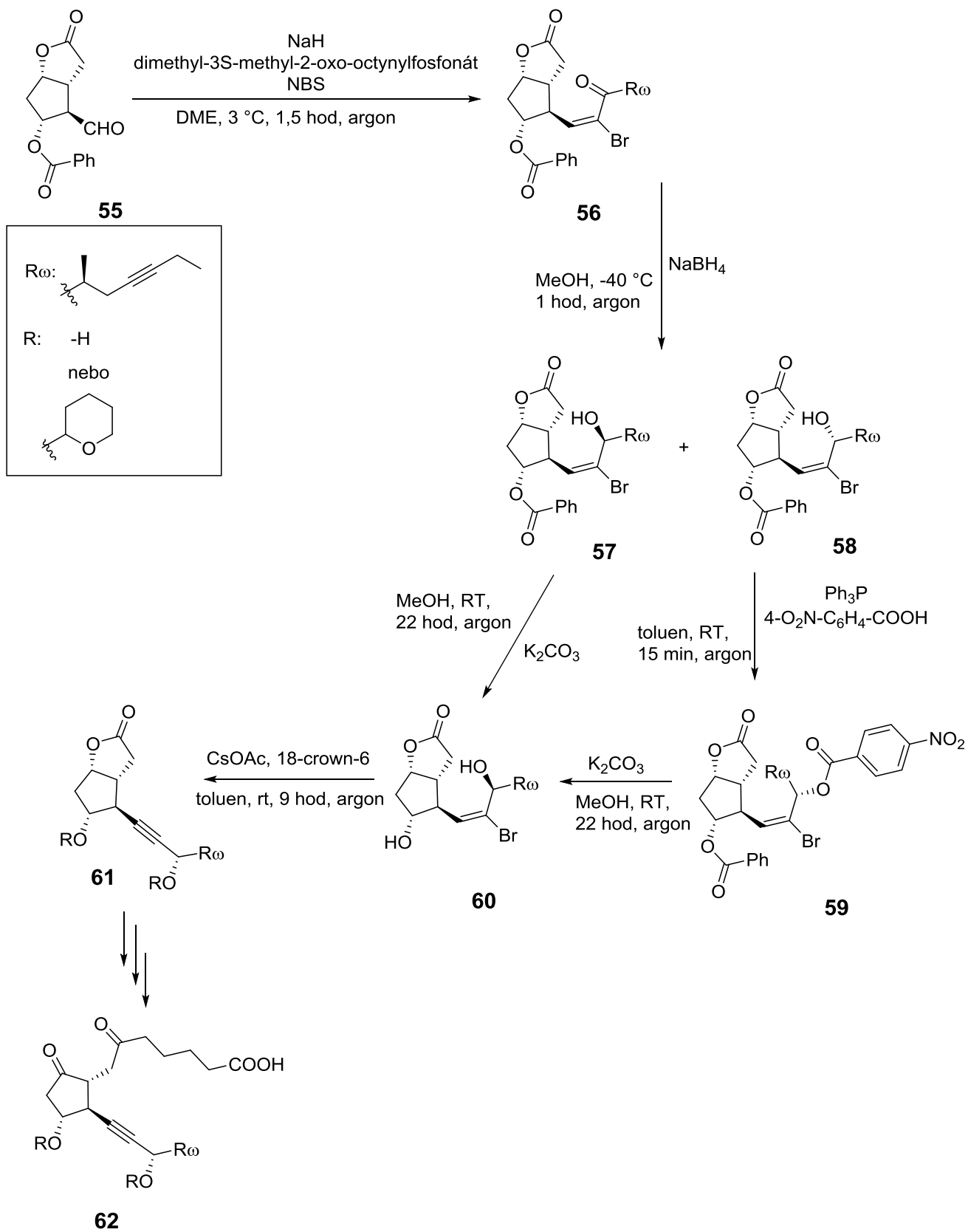
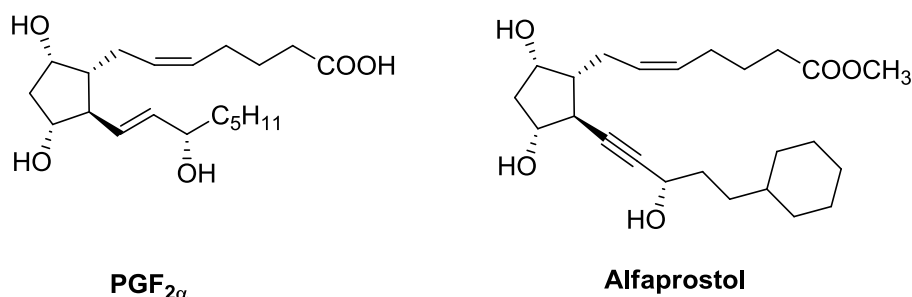


Schéma 15: Syntéza 6-oxo-PGE<sub>1</sub> analogu

## 1.5.2 Alfaprostol

Alfaprostol je bioaktivní analog prostaglandinu PGF<sub>2α</sub>. Na rozdíl od PGF<sub>2α</sub> (**Obrázek 6**) obsahuje v místě C13-14 trojnou vazbu namísto dvojně vazby. Na konci jeho ω řetězce je umístěn cyklohexylový zbytek a α řetězec zakončuje methyl ester kyseliny. Používá se jako veterinární léčivo, a to pro plánování estru u klisen pro účely plánovaného chovu. Estrus je jedna z fází estrálního cyklu; tato fáze je označena také vlastní říjí a tedy času, kdy samice může zabřeznout. Používá se také pro léčbu samic po porodu. Pro tyto účely je Alfaprostol účinnější než jeho analog PGF<sub>2α</sub>.<sup>38</sup>



Obrázek 6: Struktury PGF<sub>2α</sub> a Alfaprostolu

## 1.5.3 Klasický přístup k syntéze Alfaprostolu

Jako první představili způsob přípravy Alfaprostolu Gandolfi a kol.. Na **Schématu 16** je uvedena RSA.

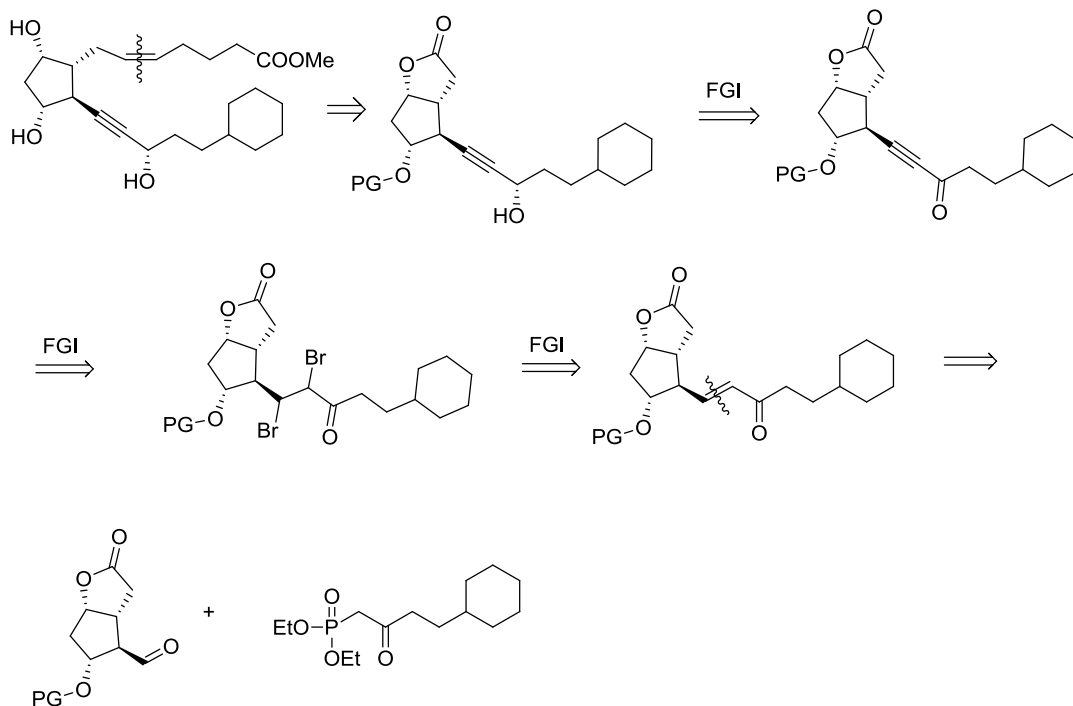
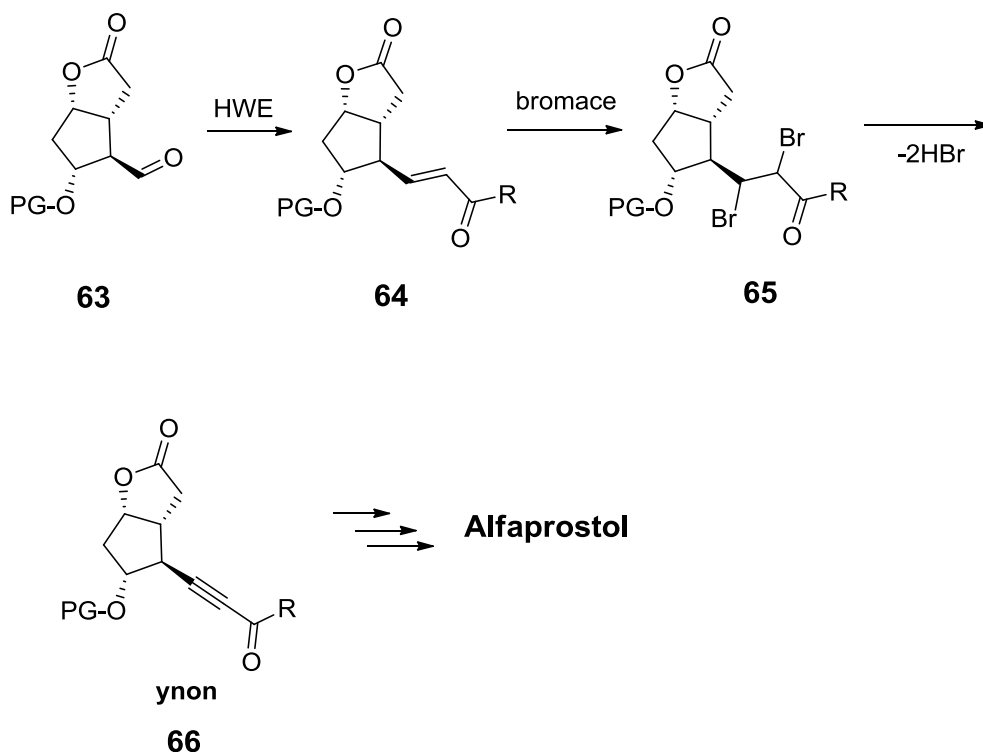


Schéma 16: RSA Alfaprostolu podle pana Galdolfiho a kol.

Tento způsob přípravy (*Schéma 17*) vychází z Corey aldehydu (**63**), který byl podroben sekvenci Horner–Wadsworth–Emmons reakci, kdy vznikl *E*-alken (**64**). Ten byl následně podroben bromaci a dvojité dehydrobromaci za vzniku tzv. “ynonu” (**66**). Následoval vznik “ynolu” (podrobnost této reakce je uvedena v literatuře), redukce, Wittigova reakce a esterifikace.<sup>21, 38</sup>



*Schéma 17: Syntéza Alfaciprostolu dle Gandolfiho a kol. se zaměřením na syntézu  $\omega$ -řetězce*

#### 1.5.4 Alternativní způsob vycházející z derivátů strukturně podobných Corey laktonu

Další způsob (*Schéma 18*) navrhli Aggarwal a kol.. Tento způsob je podobný výše popsanému způsobu přípravy Latanoprostu (viz. kapitola 1.4.1). Vychází se zde z poloacetalu (**67**), na který byl adován alkin (**68**) a výsledný alkin (**69**) byl následně podroben ozonolýze a redukci za vzniku alkoholu (**70**). Ten se podrobil Wittigově reakci (**71**) a esterifikaci (**72**) za vzniku Alfaciprostolu (**73**).<sup>38</sup>



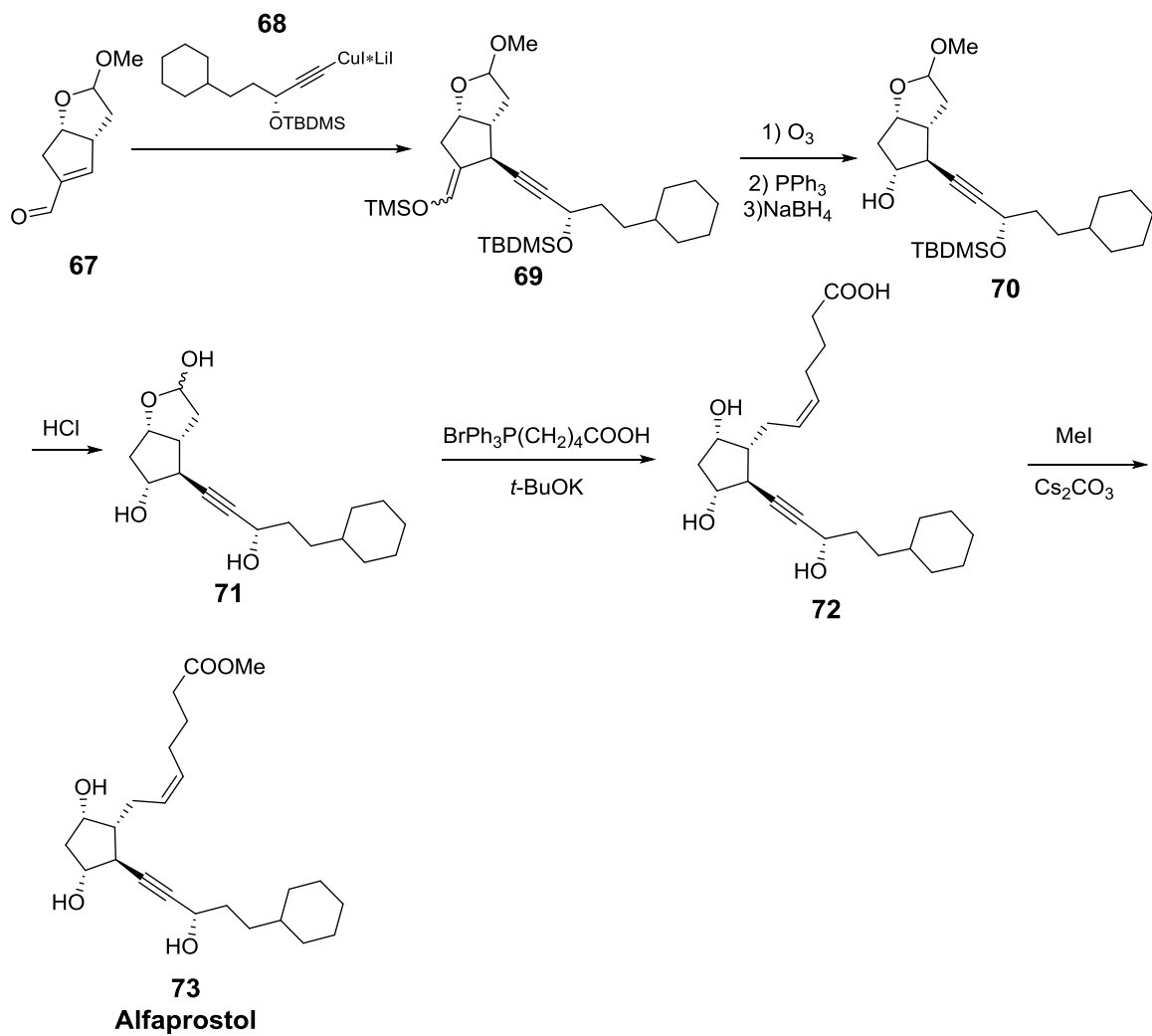
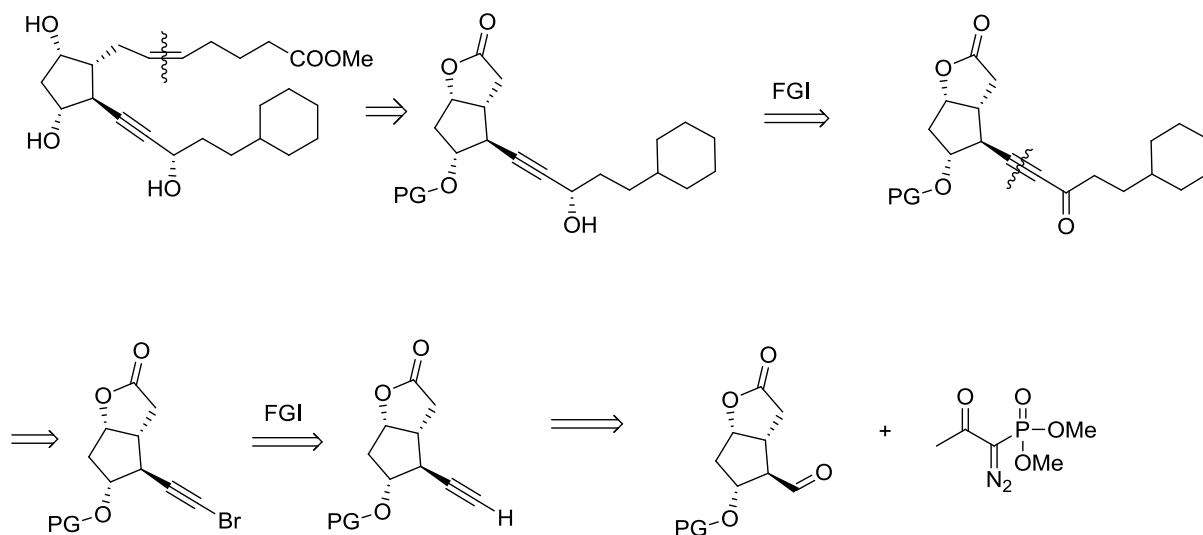


Schéma 18: Syntéza Alfaprostolu podle Aggarwala a kol.

Další způsob vycházející z Corey aldehydu byl popsán v rámci naší pracovní skupiny Sarou Monteiro a kol.. Ta využila Seyferth–Gilbertovu reakci za vzniku alkinu. Následovala bromace, stanilace a Stilleho Coupling, což poskytlo „ynon“, který se zredukoval na „ynol“ a opět se zformoval  $\alpha$  řetězec metodou použití redukce laktonu a Wittigovy reakce. Na *Schématu 19* je uvedena RSA. <sup>39</sup>



*Schéma 19: RSA Alprostadolu podle Sáry Monteiro a kol.*

Příprava AP je rozdělena do dvou fází, kdy v první fázi dochází k tvorbě  $\omega$  řetězce a v druhé fázi se formuje  $\alpha$  řetězec (*Schéma 20*)

Vychází se z Gama-laktonu (**74**), který byl ochráněn ethoxymethyl (EOM) skupinou. Následně byla provedena bazická hydrolyza a oxidace za vzniku Corey aldehydu (**75**). Ten se podrobil reakci s Ohira-Bestmanovým činidlem (**76**) <sup>40</sup> a vznikl tak terminální alkin (**77**). Takto vzniklý alkin se podrobil reakci s NBS za vzniku brom derivátu (**78**), který dále reagoval ve smyslu stanilace s isopropylmagnesium bromidem (*i*-PrMgBr) a tributylcín chloridem ((Bu)<sub>3</sub>SnCl) za vzniku (**79**). Následoval Stilleho coupling díky kterému došlo ke vzniku  $\omega$  řetězce AP (**80**), který lze označit za klíčový meziprodukt celé syntézy AP. Nakonec by opět mohlo dojít ke zformování  $\alpha$  řetězce až za vzniku Alprostadolu. <sup>39</sup>

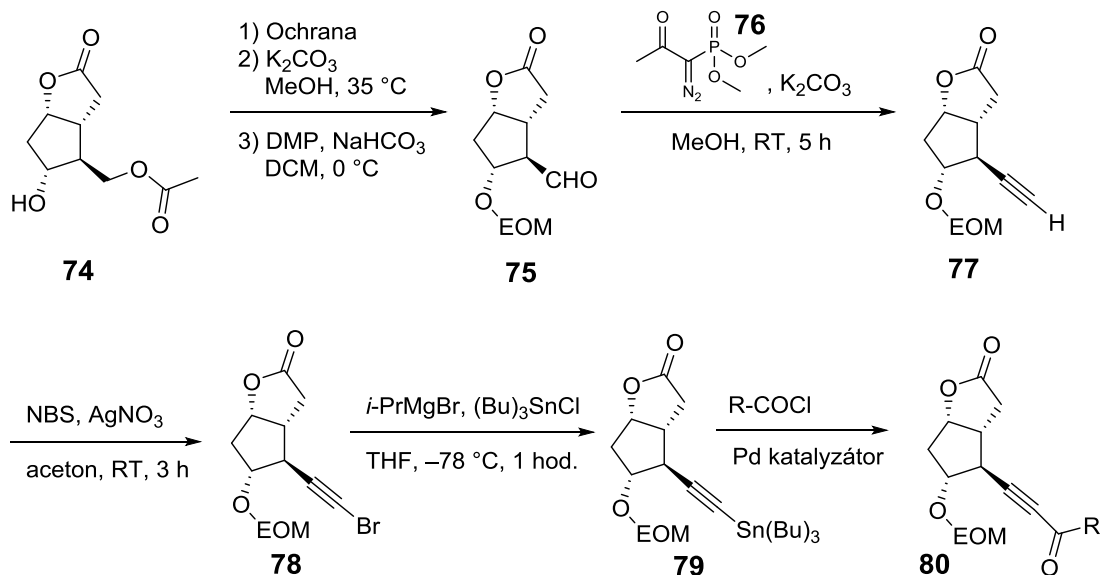


Schéma 20: Syntéza ω řetězce Alfaprostolu podle Sáry Monteiro a kol.

### 1.5.5 Návrh nového přístupu k syntéze klíčového meziprojektu Alfaprostolu

V předchozím odstavci jsme se zaměřili na popis syntézy klíčového meziprojektu Alfaprostolu dle Monteiro a kol.,<sup>39</sup> kterým je propargylalkohol nebo propargyl keton. Oba obsahují trojnou vazbu v pozici C13-C14 (budoucí pozice v molekule PG), a tak se zde nabízí provedení diskonekce. Touto problematikou jsme se tedy zabývali v rámci pracovní skupiny. Tato diskonekce není u prostaglandinového skeletu v odborné literatuře doposud popsána, a to i přes skutečnost, že tvorba tohoto uskupení je v literatuře hojně popisována, a to včetně stereoselektivní varianty.<sup>41, 42, 43, 44</sup> Obecně (*Schéma 21*) lze shrnout přístupy k tvorbě propargylu s využitím silné báze a vytvoření aniontu terminálního acetyleny a jeho následnou adici na aldehyd. V přítomnosti chirálních ligandů je možné pozorovat nadbytek jednoho ze vznikajících izomerů (viz. literatura).<sup>42</sup>

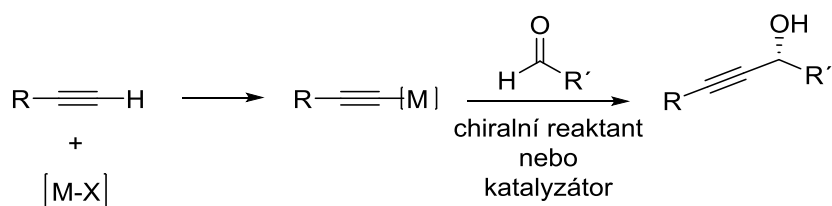


Schéma 21: Obecné schéma adice alkinu na aldehyd v prostředí chirálního reaktantu nebo katalyzátoru

Limitou těchto přístupů je však jejich využití zejména v aromatické řadě. Pokud bychom zaměřili řešerši na alifatické substráty, popis těchto reakcí prudce klesá.<sup>41, 42</sup>

Využití silných bazí, tak jak je popisováno v aromatické řadě, je pro Corey skelet nepoužitelné (experimentálně ověřeno). Důvodem jsou i podobné hodnoty pKa ve skeletu. Monteiro a kol. se tomuto problému elegantně vyhnula zavedením bromu na terminální alkyne

a následnou aktivací na organociničitou sloučeninu, která je vhodným substrátem Stilleho couplingu.

Další možností, jak eliminovat nestálost Corey skeletu, je jeho „otevření“ za podmínek Wittigovy reakce a zavedení  $\alpha$  řetězce. Následně by už použití silných bazí neměl být problém. Vzhledem k tomu, že  $\alpha$  řetězec PG obsahuje karboxylové funkční skupiny, bylo navrženo využití dvou vzorových  $\alpha$  řetězců, a to s ohledem na jejich lehčí syntézu a izolaci těchto meziproductů.

Druhým způsobem, jak otevřít Corey skelet, je redukce LAHem se zavedením vhodných funkčních skupin. Tím by se zformoval opět modelový  $\alpha$  řetězec. Následovala by tvorba  $\omega$  řetězce.

V této diplomové práci se bude vycházet z klíčového intermediátu Corey aldehydu, který má hydroxylovou skupinu ochráněnou parabenzoylem (PBP) chránicí skupinou jako základního technologického meziproductu. Z takovéto výchozí látky se nám nabízí dvě možnosti reakce.

Na *Schématu 22* je zobrazena první možnost retrosyntetické analýzy. Prvním krokem v takovéto syntéze je ochrana aldehydické skupiny za vzniku poloacetalu. Dále je možné lakton zredukovat na laktol, který se otevře a pomocí Wittigovy reakce se vytvoří  $\alpha$  řetězec obsahující dvojnou vazbu. Dalším krokem je deproteckce, která poskytne aldehydickou skupinu a ta zreaguje ve smyslu Corey-Fuchsovy reakce za vzniku dvojné vazby dibrom. Ten se nakonec podrobí reakci za získání trojné vazby brom, což je náš žádoucí intermediát, u kterého by měl být vytvořen  $\omega$  řetězec pomocí couplingu.

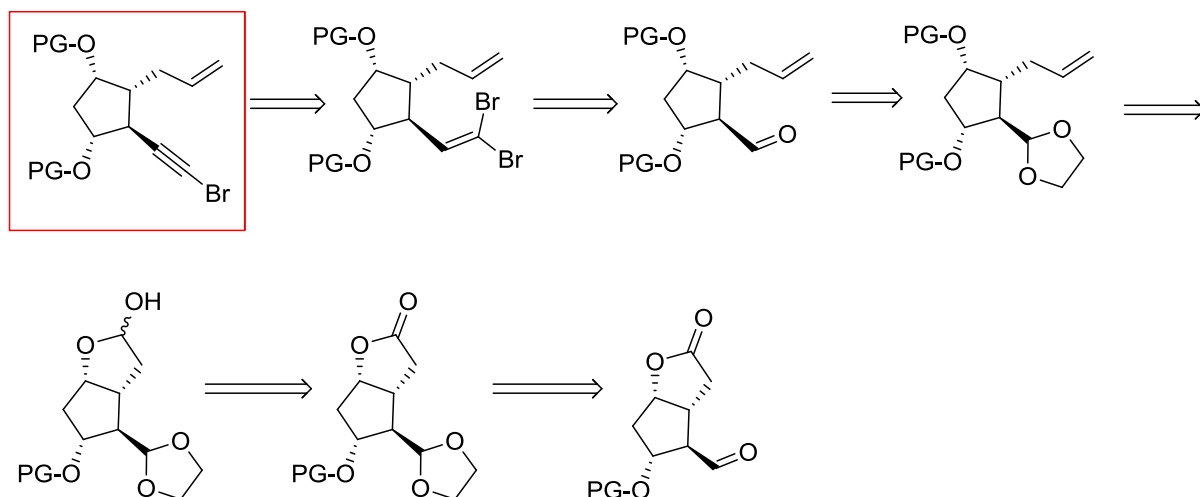


Schéma 22: První způsob RSA pokročilejšího intermediátu s trojnou brom

Na *schématu 23* je zobrazena druhá možnost RSA, kdy získání takového intermediátu opět vychází z PBP Corey aldehydu, který se podrobí Corey-Fuchsově reakci následované reakcí s tetrabutylamonium fluoridem (TBAF) za vzniku trojné vazby brom. Zde se nabízí dvě možnosti. Lakton opět zredukovat na laktol, který se otevře a podrobí se Wittigově reakci nebo tento lakton totálně zredukovat LAHem za vzniku dvou hydroxylových skupin, které se ochrání. A opět se touto cestou dostáváme k našemu žádoucímu intermediátu.

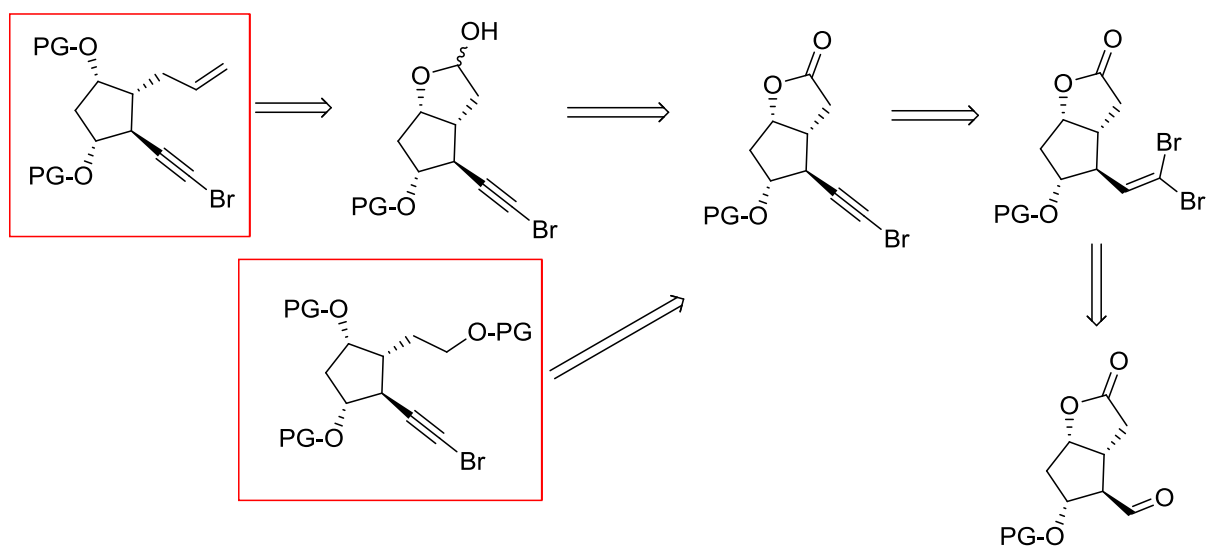


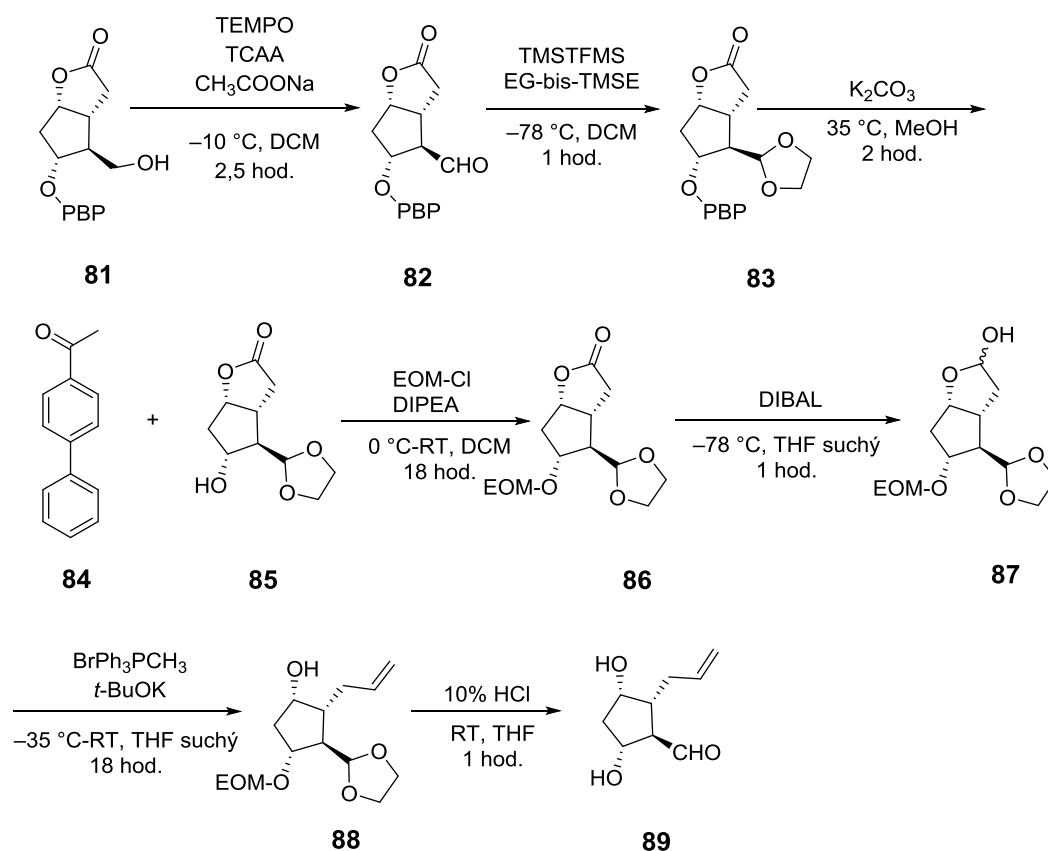
Schéma 23: První způsob RSA pokročilejšího intermediátu s trojnou brom

## 2 Experimentální část

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich, Acros Organics, TCI, Merck, Fluorochem. PG meziproducty byly dodány společností Cayman Pharma s.r.o. Neratovice. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu ( $\text{SiO}_2$  60 Å, velikost částic 0,060 - 0,200 mm, Acros Organics) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Flash chromatografie byla prováděna na automatizovaném flash chromatografu Reveleris X2 Flash (Büchi). Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem ( $\text{SiO}_2$  60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm), látky s nízkou absorpcí UV záření byly vizualizovány pomocí 5% roztoku kyseliny fosfomolybdenové v ethanolu.  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla měřena v rámci servisní činnosti školitelem práce a to při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 při frekvencích 400.13 resp. 100.62 MHz (pro  $^{13}\text{C}$ ) nebo na přístroji Bruker Ascend™ 500 při frekvencích 500.13 ( $^1\text{H}$ ) resp. 125.76 MHz (pro  $^{13}\text{C}$ ). Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm vůči zbytkovému signálu rozpouštědla  $\text{CDCl}_3$  nebo  $\text{DMSO}-d_6$ . Interakční konstanty ( $J$ ) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br (široký singlet), d (dublet), t (triplet) a m (multiplet). Body tání byly měřeny na kapilárním bodotávku Büchi B-545. K další charakterizaci bylo využito servisního pracoviště elementární analýzy pracující s přístrojem Thermo Scientific Flash 2000 Organic elemental analyser. Hmotnostní spektra byla měřena pomocí MALDI hmotnostního spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz) metodou „dried droplet“. Spektra byla měřena v režimu pozitivních nebo negativních iontů v normálním hmotnostním rozsahu ( $m/z$  50–2000) s rozlišením 100 000 při  $m/z = 400$ . Pro volbu pozice laseru byla využita předdefinovaná spirálová schémata pohybu. Jako matrice byly použity 0,2M roztoky 2,5-dihydroxybenzoové kyseliny (DHB) ve směsi  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (95:5) nebo 2-[(2E)-3-(4-terc-butylfenyl)-2-methylprop-2-enyliden]malononitrilu (DCTB) v  $\text{MeCN}$ , přičemž molární poměr matrice: vzorek byl vždy přibližně 40:1. Výsledné spektrum tvoří průměr z celého měření.

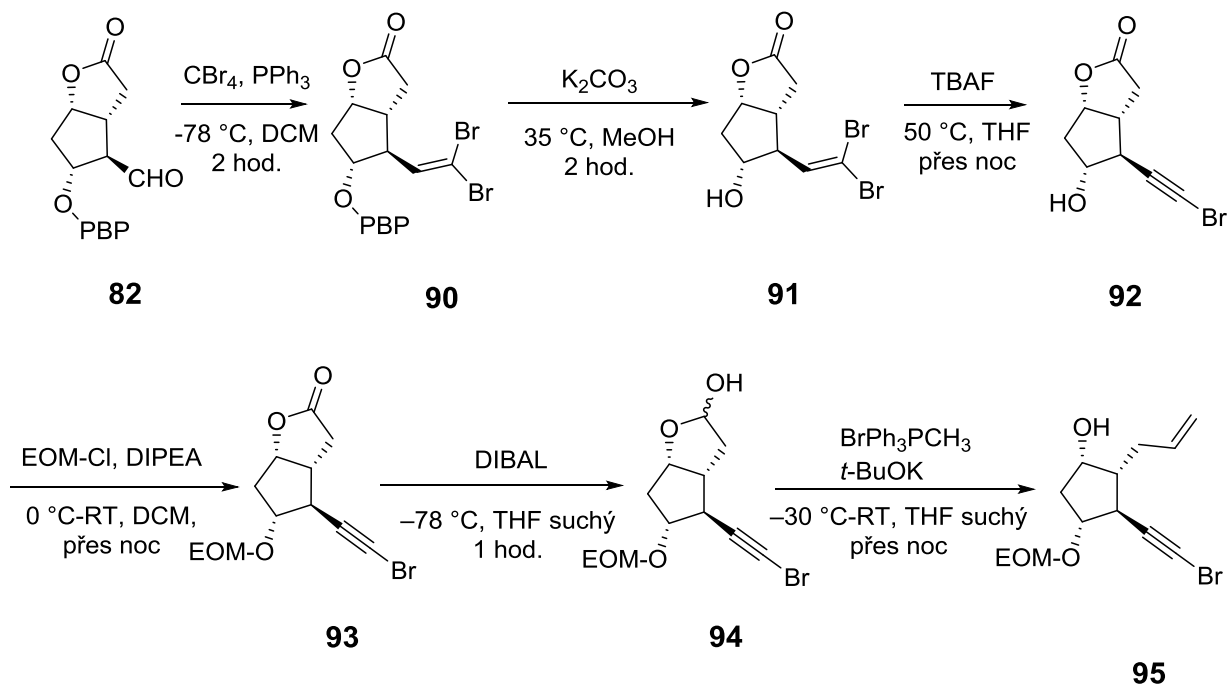
V experimentální části jsme se zabývali přípravou pokročilejšího intermediátu s trojnou vazbou v pozici C13-C14 (číslování podle budoucí pozice v molekule PG) a následnými couplings. Jako výchozí látka byl vždy použit Corey aldehyd (**2**), který měl svou hydroxylovou skupinu v pozici C11 ochráněnou PBP skupinou (případně Corey alkohol (**1**), který se zoxidoval na Corey aldehyd (**2**)). Byly ověřeny obě syntetické cesty vytyčené v kapitole 1.5.5. a po přípravě označeného intermediátu byl ověřen coupling. Na *Schématu 24* je zobrazena syntetická cesta vycházející z první retrosyntetické analýzy z dané kapitoly a pomocí *Schématu 25* je zobrazena druhá cesta vycházející z druhé RSA.

První přístup (*Schéma 24*) vycházel z PBP Corey alkoholu, který se zoxidoval na PBP Corey aldehyd. Aldehydicí skupina se dále ochránila za vzniku acetalu a poté se odstranila chránící PBP bazickou hydrolyzou. Vzniklá sekundární hydroxylová skupina se ochránila EOMem. Následovala redukce laktonu na laktol DIBALem a tvorba modelového  $\alpha$  řetězce ve smyslu Wittigovy reakce. Posledním krokem této cesty byla kyselá hydrolyza acetalové skupiny, což poskytlo aldehyd, zároveň zde došlo k deproteci již zavedené EOM skupiny.



*Schéma 24: První syntetická cesta pro přípravu klíčového intermediátu*

Druhá přístup (*Schéma 25*) vycházel již rovnou z PBP Corey aldehydu, který se podrobil Corey–Fuchsově reakci za vzniku dvojné vazby dibrom. Následovala bazická hydrolyza chránící PBP skupiny. Produkt této reakce se nechal reagovat s TBAFem, kdy tato reakce poskytla trojnou vazbu brom. Dalším krokem byla ochrana hydroxylové skupiny EOMem následovaná redukcí. Redukce se provedla dvojím způsobem. První způsob redukce představovala reakce laktonu s DIBALem a vzniklý laktol se podrobil Wittigově reakce, ovšem zde došlo k rozpadu laktolu.



*Schéma 25: Druhá syntetická cesta pro přípravu klíčového intermediátu-redukce DIBALem*

Druhý způsob redukce (*Schéma 26*) byla totální redukce LAHem, která poskytla dvě hydroxylové skupiny vzniklé otevřením laktonového uspořádání. V dalším kroku se obě tyto hydroxylové skupiny ochránily opět EOMem. Tím se získal klíčový intermediát, který se v dalších krocích podrobil couplingovým reakcím.



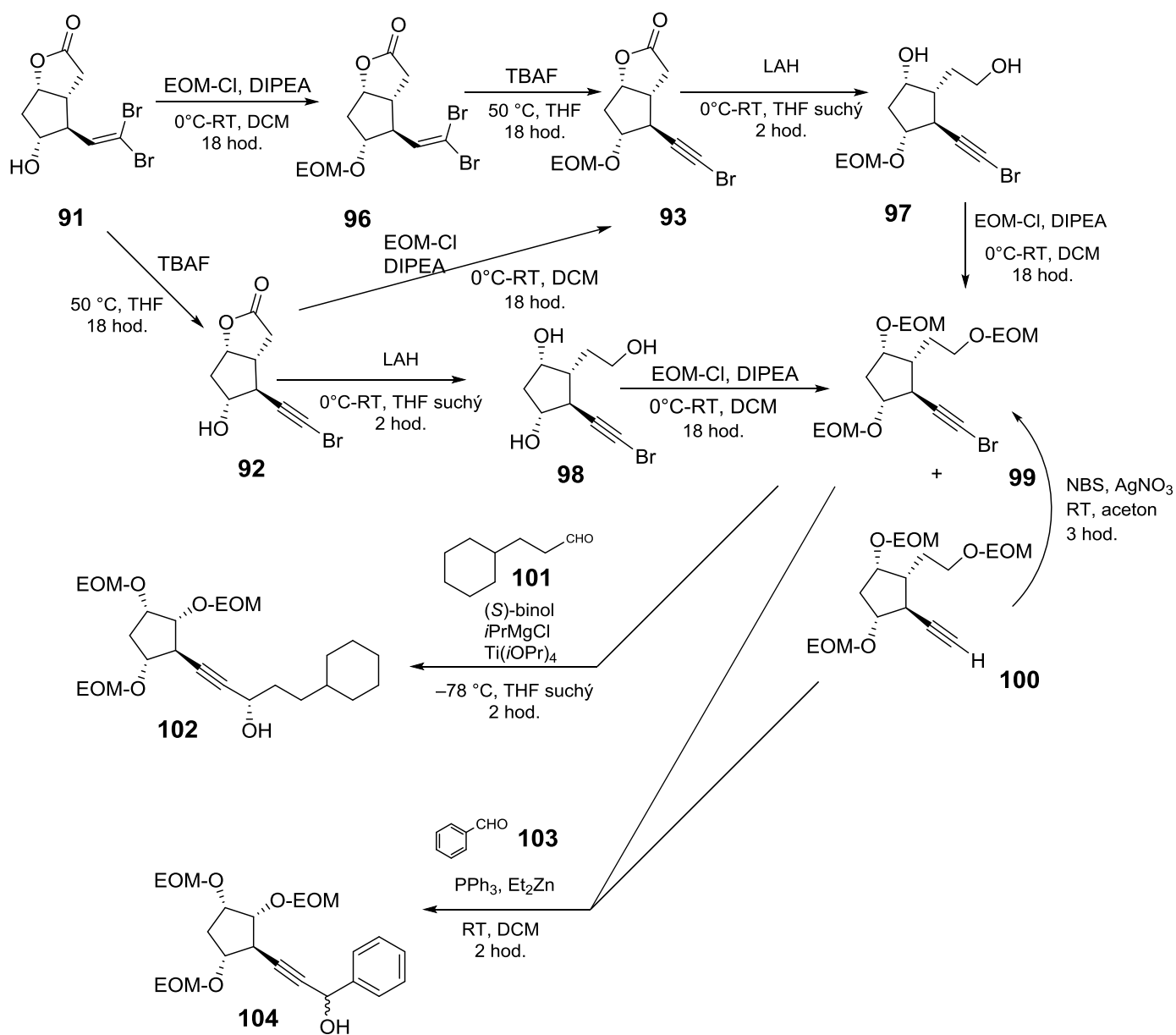
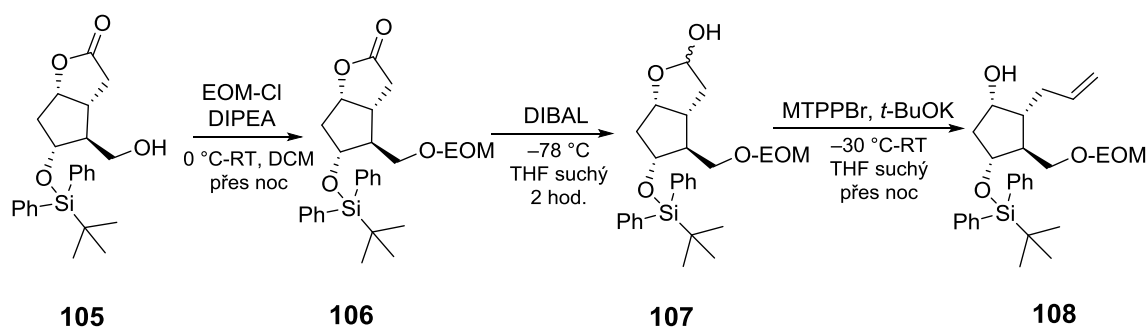


Schéma 26: Druhá syntetická cesta pro přípravu klíčového intermediátu

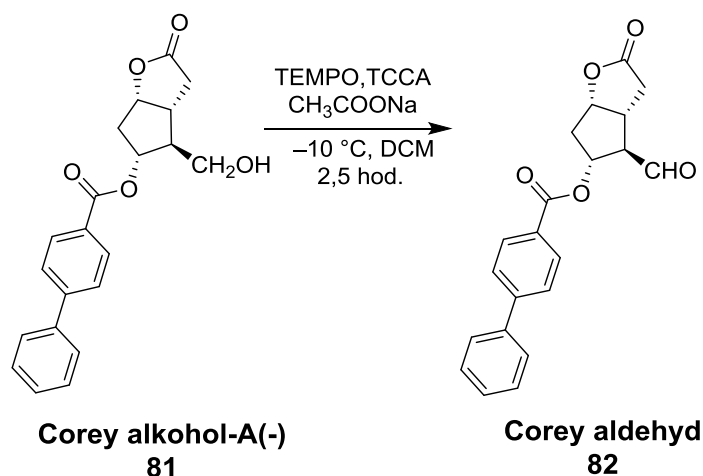
V třetí sekvenci (**Schéma 27**) jsme se zaměřili na ověření Wittigovy reakce, která v druhé sekvenci, kde se použil derivát s trojnou vazbou brom, neprobíhala. Jako výchozí látka se použila vzorová látka TBDPSi (tercbutyldifenylsilyl) Corey alkohol. Jeho sekundární hydroxylová skupina se ochránila EOMem. V posledních dvou krocích se lakton zredukoval na laktol a provedla se Wittigova reakce.



*Schéma 27: Ověření Wittigovy reakce na vzorové sloučenině s Corey skeletem*

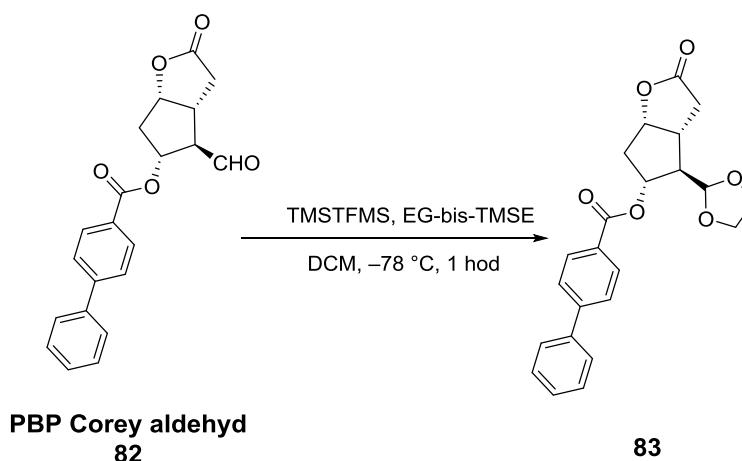
## 2.1 Přístup 1–Využití ochrany aldehydické skupiny

### 2.1.1 Příprava PBP Corey aldehydu (82)



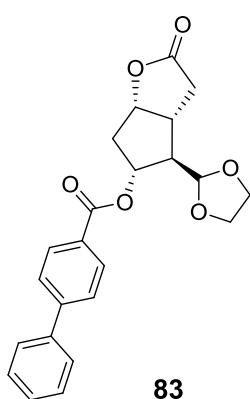
Do 1000 ml tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem byl předložen Corey alkohol (10 g; 28,38 mmol) (**81**), octan sodný (5,6 g; 68,27 mmol, 2,4 ekv.) a kyselina trichloroctová (TCAA) (2,65 g; 11,4 mmol; 0,4 ekv.). Vše bylo suspendováno v 320 ml dichlormethanu (DCM) a vychlazeno na  $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté byl přidán (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO) (44 mg; 0,282 mmol; 0,00993 ekv.). Reakční směs zežloutla a při téže teplotě ( $-10$  až  $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) byla míchána 2,5 hod. Poté bylo ke směsi přilito 0,4 l 10% vodného roztoku  $\text{KHCO}_3$  a vše se míchalo 15 minut a poté nechalo 1 hodinu ustát. Reakční směs (RS) byla ponechána v chladicí lázni bez dalšího přídavku chladiwa. Vodná vrstva byla odlita a spodní s malým zbytkem vodné vrstvy byla zfiltrována přes fritu S4. Poté bylo přilito 100 ml 10 % KI a směs byla vytřepána v dělicí nálevce. Organická fáze byla poté ještě vytřepána 100 ml 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  a 0,2 l 10%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Poté byla vysušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a ponechána stát hodinu v chladničce. Poté byla suspenze zfiltrována přes skládaný papírový filtr, bylo přidáno 100 ml heptanu a poté byl filtrát zahuštěn na rotační vakuové odparce (RVO) (lázeň max.  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), díky čemuž se vyloučil produkt. Suspenze byla zfiltrována přes Büchnerovu nálevku a filtrační koláč byl promyt 20 ml heptanu. Produkt byl odfiltrován a analyzován pomocí TLC (ethylacetát–hexan, 1:1), které vykazovalo malý podíl výchozího alkoholu. Získaný produkt již dále nebyl purifikován a byl bezprostředně použit pro další reakce. Bylo získáno 6,55 g bílého krystalického Corey aldehydu (**82**) s  $R_f = 0,21$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)).

### 2.1.2 Ochrana PBP Corey aldehydu (**83**)



Do 250 ml tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem byl předložen 70 ml DCM, který byl v inertní atmosféře dusíku ochlazen na  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Poté byl pomocí injekční stříkačky přidán trimethylsilyl trifluoromethanesulfonát (TMSTFMS) (1,64 ml; 14,57 mmol; 0,78 ekv.). Roztok byl dále ochlazen na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a byl přidán 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethan (EG-bis-TMSE) (6 ml; 24,29 mmol; 1,3 ekv.). Následně byla směs ochlazená na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a postupně byl nadávkován roztok PBP Corey aldehydu (**82**) (6,55 g; 18,69 mmol) v 70 ml DCM a to tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dávkování trvalo asi 30 minut. Poté byla reakční směs míchána při uvedené teplotě 1 hodinu. Po uplynutí této doby bylo odstraněno externí chlazení reakční směsi a teplota tak samovolně vystoupala na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakce byla ukončena pomalým přidávkem 60 ml ledové vody. Výsledná směs byla rozdělena a vodná fáze byla extrahována DCM. Získané organické fáze byly spojeny, extrahovány vodou a následně vysušeny bezvodým síranem sodným. Produkt (**83**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 33 g  $\text{SiO}_2$  a separace probíhala na koloně o průměru 5 cm s náplní 400 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

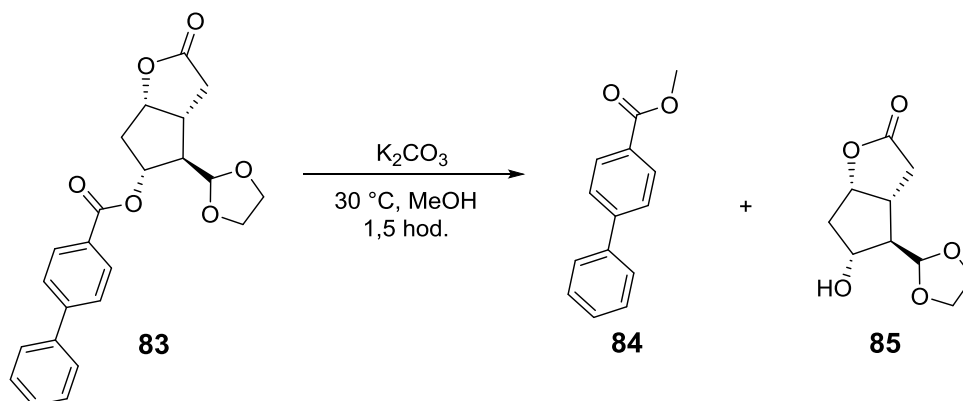
### 2.1.3 Charakterizace produktu 83:



83

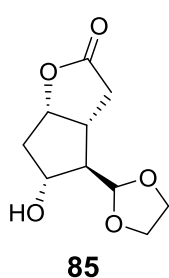
Výtěžek 5,32 g (72 %); bílá krystalická látka; b.t.=163,0-163,9 °C;  $R_f = 0,23$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,46 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,38 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,56 – 5,49 (m, 1H), 5,11 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,00 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,06 (ddd,  $J = 10,2, 6,9, 3,4$  Hz, 1H), 2,96 (dd,  $J = 18,1, 10,6$  Hz, 1H), 2,59 (dd,  $J = 18,1, 2,2$  Hz, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,06, 165,96, 146,10, 140,16, 130,39, 129,11, 128,63, 128,33, 127,47, 127,36, 103,22, 85,87, 77,68, 65,62, 65,28, 56,65, 39,17, 38,26, 36,83. **Elementární analýza** pro C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (394,42) vypočteno: C 70,04; H 5,62. Nalezeno: C 70,42 ± 0,07; H 5,70 ± 0,01.

#### 2.1.4 Příprava (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5 hydroxyhexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**85**)



Do 500 ml trojhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem byl předložen jemně rozetřený lakton (**83**) (7,32 g; 18,6 mmol) a ten byl následně částečně rozpuštěn ve 400 ml methanolu (MeOH) za použití teplé lázně (38 °C) a ultrazvukové lázně. Po částečném rozpuštění byl přidán jemně rozetřený uhličitan draselný (1,8 g; 13 mmol, 0,695 ekv.). Na baňku byl nasazen chladič a suspenze byla míchána asi 1,5 hodiny. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a reakce byla ukončena po vymizení výchozí látky. Během této doby se změnila reakční směs ze suspenze na nažloutlý roztok. Po ukončení reakce se roztok ochladil, čímž se vyloučil 1. podíl esteru (**84**), který byl odfiltrován. Filtrát byl zahuštěn na RVO a opět byl ochlazen, čímž se vyloučil 2. podíl esteru (**84**). Bylo dohromady získáno 3,35 g esteru (**84**) jako bílé krystalické látky s  $R_f = 0,72$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)). Produkt (**85**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 9 g SiO<sub>2</sub> a kolona o průměru 3 cm byla naplněna 90 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

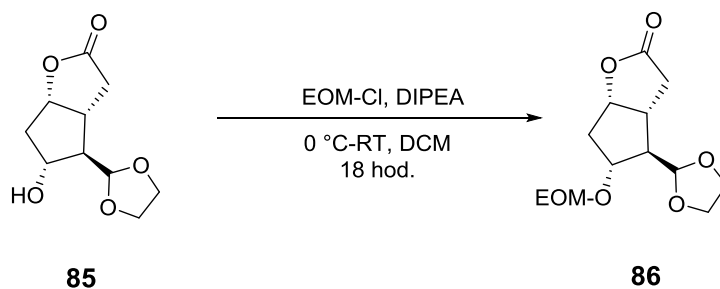
#### 2.1.5 Charakterizace produktu **85**:



Výtěžek 3,08 g (77 %); tmavě žlutá olejovitá látka;  $R_f = 0,07$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 4,90 (td,  $J = 6,7, 2,7$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 4,22 (q,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 4H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,41 (dt,  $J = 14,8, 6,6$  Hz, 1H), 2,11 (dd,  $J = 10,7, 5,5$  Hz, 1H), 2,00 (ddd,  $J = 14,9, 5,7, 2,8$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177,53, 104,68, 84,25, 73,86, 65,36, 65,14,

56,69, 40,70, 38,60, 35,70. **Elementární analýza** pro  $C_{10}H_{14}O_5$  (214,22) vypočteno:  
C 56,07; H 6,59. Nalezeno: C  $56,57 \pm 0,02$ ; H  $6,73 \pm 0,02$

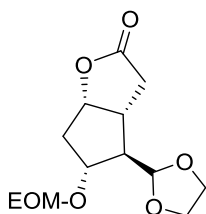
### 2.1.6 Příprava (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (86)



Lakton (**85**) (3,08 g; 14,37 mmol) byl rozpuštěn v DCM a následně byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán chlormethoxyethyl ethyl ether (EOM-Cl) (2,8 ml; 31,614 mmol; 2,2 ekv.) a *N,N*-diisopropyl ethyl amin (DIPEA) (5,93 ml; 35,925 mmol; 2,5 ekv.). Ledová lázeň byla odejmuta a reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po této době byla reakce ukončena přidávkem 110 ml vody a následně byla provedena extrakce DCM. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným. Produkt (**86**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 25 g SiO<sub>2</sub> a kolona o průměru 4 cm byla naplněna 150 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).



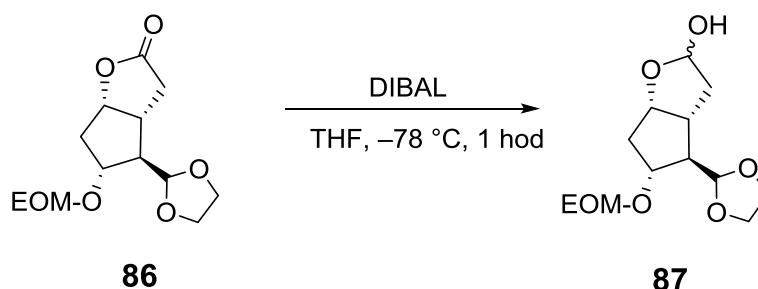
### 2.1.7 Charakterizace produktu 86:



**86**

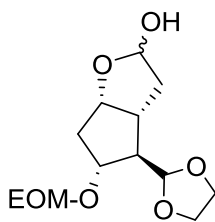
Výtěžek 2,988 g (76 %); žlutá olejovitá látka;  $R_f = 0,15$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (1/1; v/v));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,79 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 2H), 4,14 (dd,  $J = 8,1, 3,4$  Hz, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 2H), 2,89 (ddd,  $J = 13,8, 6,9, 3,8$  Hz, 1H), 2,80 (dd,  $J = 17,9, 10,7$  Hz, 1H), 2,52 (dd,  $J = 17,9, 2,7$  Hz, 1H), 2,34 (dd,  $J = 6,7, 3,3$  Hz, 1H), 2,18 (dd,  $J = 6,8, 3,6$  Hz, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,45, 103,60, 93,98, 85,37, 79,34; 65,43, 65,18, 63,58, 56,40, 38,68, 37,76, 36,39, 15,23. **Elementární analýza** pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$  (272,29) vypočteno: C 57,34; H 7,40. nalezeno: C 57,58 $\pm$ 0,02; H 7,59 $\pm$ 0,01 ; **MALDI-TOF**,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno pro:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : 295,11521 Da, nalezeno: 295,11576 Da

### 2.1.8 Příprava (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-ol (**87**)



Do tříhrdlé 250 ml baňky byl předložen lakton (**86**) (1,343 g; 5,042 mmol), který byl rozpuštěn v 70 ml THF pod inertní atmosférou. Směs byla ochlazena na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté byl nadávkován DIBAL (12 ml; 10,1 mmol; 2 ekv.). Reakční směs byl míchána při dané teplotě asi hodinu. Po této době byl průběh reakce zkontrolován pomocí TLC (byl odebrán vzorek reakční směsi, ke kterému bylo přidání pár kapek vody a ethylacetát (EtOAc), tato směs byla vyextrahována a bylo uděláno TLC z horní vrstvy). Bylo zjištěno vymizení výchozí látky. Reakční směs se přestala chladit, bylo přidáno 12 ml MeOH, voda, ethylacetát a 5 lžiček  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Suspenze se nechala asi půl hodiny míchat a poté byla zfiltrována přes fritu. Následně byly provedeny extrakce EtOAc s přídavkem solanky. Produkt (**87**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 9 g  $\text{SiO}_2$  a kolona o průměru 3 cm byla naplněna 80 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

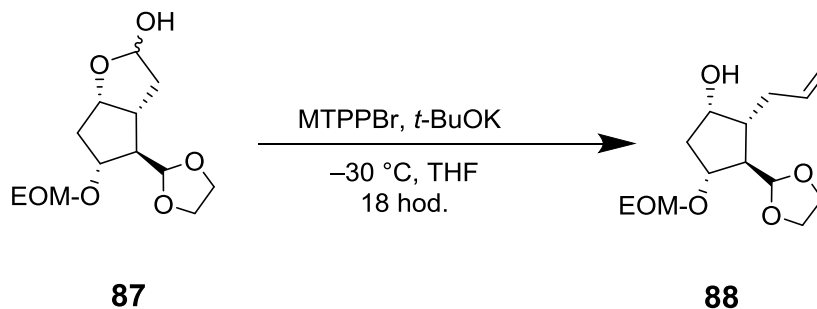
### 2.1.9 Charakterizace produktu 87:



**87**

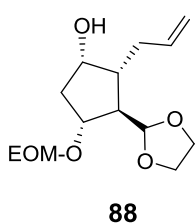
Výtěžek 0,676 g (49 %); nažloutlá olejovitá látka;  $R_f = 0,21$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (3/2; v/v));  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta$  5.53 – 5.17 (m, 1H), 4.96 – 4.75 (m, 1H), 4.71 – 4.58 (m, 2H), 4.58 – 4.29 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 2H), 2.81 – 2.46 (m, 1H), 2.32 – 1.95 (m, 4H), 1.91 – 1.72 (m, 1H), 1.22 – 1.10 (m, 3H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  104,23, 101,74, 94,03, 93,52, 82,12, 80,01, 65,13, 63,13, 55,18, 40,31, 40,26, 38,77, 15,07. **Elementární analýza** pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$  (274,31) vypočteno: C 56,92; H 8,08. nalezeno: C 57,49 $\pm$ 0,09; H 8,35 $\pm$ 0,02; **MALDI-TOF**, **m/z**:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno pro:  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$ : 297,13086 Da, nalezeno: 297,13133 Da.

**2.1.10 Příprava (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-allyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-(ethoxymethoxy)cyklopentanolu (**88**)**



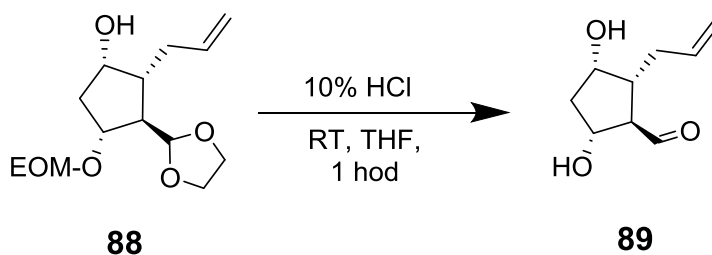
Wittigova sůl (methyltrifenylfosfonium bromid) (1,12 g; 3,146 mmol; 2,2 ekv.) byla předložena do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem do  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pod inertní atmosférou byla sůl suspendována ve 30 ml suchého THF a následně byl po kapkách přidán roztok tercbutanoátu draselného (*t*-BuOK) v THF o určité koncentraci (4,3 ml; 6,29 mmol; 4,4 ekv.), čímž vznikla sytě žlutá suspenze, která se nechala míchat při laboratorní teplotě 30 minut. Poté byla suspenze ochlazena na  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a po kapkách byl přidán roztok laktolu (**87**) (0,392 g; 1,43 mmol) ve 30 ml THF. Reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě, díky čemuž změnila barvu ze žluté na hnědou. Reakce byla ukončena přidáním 50 ml vody, nechala se chvíli míchat a byly provedeny extrakce ethylacetátem (3x60 ml) a získaná organická fáze byla ještě extrahována 80 ml vody. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným. Produkt (**88**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 7 g  $\text{SiO}_2$  a kolona o průměru 2,5 cm byla naplněna 80 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

**2.1.11 Charakterizace produktu 88:**



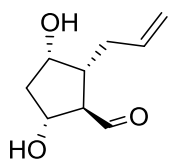
Výtěžek 0,167 g (43 %); olejovitá látka;  $R_f = 0,29$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (2/3; v/v));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta$  5.88 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 5.11 (ddd,  $J = 17.1, 3.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 1H), 4.90 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 19.5, 6.9$  Hz, 2H), 4.25 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.03 – 3.80 (m, 4H), 3.59 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.98 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 14.4, 5.9, 4.1$  Hz, 1H), 1.23 – 1.18 (m, 3H). **analýza** pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (272,34) vypočteno: C 61,74; H 8,88. Nalezeno: C 62,27 $\pm$ 0,13; H 9,15 $\pm$ 0,01.

### 2.1.12 Příprava (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-allyl-5-(ethoxymethoxy)-3-hydroxycyklopentankarbaldehyd (**89**)



Substituovaný cyklopentanol (**88**) (0,167 g; 0,613 mmol) byl rozpuštěn v 15 ml THF a v 15 ml vody. Reakční směs byla míchána v lázni o teplotě 50 °C a následně bylo přidáno 10 ml 10% HCl. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a reakce byla ukončena po vymizení výchozí látky (cca 1 hodina). Poté byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu a byly provedeny extrakce ethylacetátem (3x20ml) a vodou (30 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným. Produkt (**89**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 4,5 g SiO<sub>2</sub> a kolona o průměru 2,3 cm byla naplněna 60 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

### 2.1.13 Charakterizace produktu **89**:

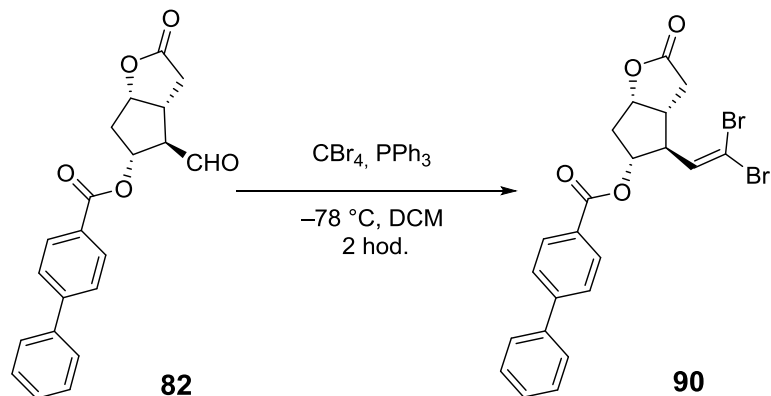


**89**

Výtěžek 0,139 g (70 %); olejovitá látka;  $R_f = 0,11$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (3/2; v/v)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ 5.91 – 5.75 (m, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 4.51 – 4.16 (m, 2H), 2.98 – 2.65 (m, 2H), 2.49 – 2.18 (m, 3H), 2.03 – 1.77 (m, 2H), 1.43 – 1.16 (m, 2H), 0.96 – 0.75 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 201,44, 136,64, 116,70, 75,21, 73,69, 65,97, 65,79, 45,26, 43,00, 34,07.

## 2.2 Přístup 2–Použití Corey–Fuchsovy reakce

### 2.2.1 Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(2,2-dibromovinyl)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-5-yl [1,1'-bifeny]-4-karboxylátu (90)



Do suché 1000 ml baňky opatřené míchadlem a teploměrem byl předložen  $\text{CBr}_4$  (50,8 g; 0,1532 mol; 1,8 ekv.), který byl následně rozpuštěn v 300 ml dichlormethanu (DCM) p.a.. Vzduch v baňce byl nahrazen inertním plynem a roztok byl vychlazen externím chlazením na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Následně byl přidán tuhý  $\text{PPh}_3$  (80,3 g; 0,3062 mol; 3,6 ekv.) tak, aby teplota nepřestoupila  $3\text{ }^\circ\text{C}$ . Roztok prakticky okamžitě měnil barvu ze žluté, přes oranžovou až po hnědou. Roztok byl míchán 5 minut při dané teplotě a následně byl ochlazen na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

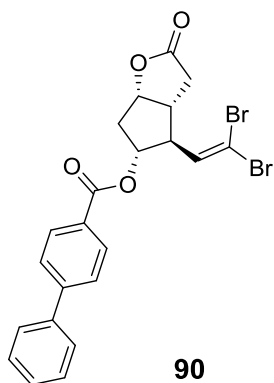


Obrázek 7: Sloupcová chromatografie

Pak byl do reakční směsi postupně přidáván roztok Corey aldehydu (**82**) (29,8 g; 0,0851 mol) v 300 ml DCM p.a. a to tak, aby teplota nepřekročila  $-75\text{ }^\circ\text{C}$ . Po nadávkování veškerého roztoku byla reakční směs míchána při teplotě  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  ještě 2 hodiny. Reakce byla ukončena samovolným ohřátím na laboratorní teplotu a přidávkem asi 150 ml nasyceného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Roztok byl chvíli míchán (10 minut) při laboratorní teplotě a poté byla přidána voda. Následně byly v dělicí nálevce odděleny vrstvy rozpouštědel. Vodná vrstva byla ještě dvakrát vyextrahována DCM. Organické vrstvy byly vysušeny bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Produkt

(90) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 200 g SiO<sub>2</sub> a kolona byla naplněna 4200 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

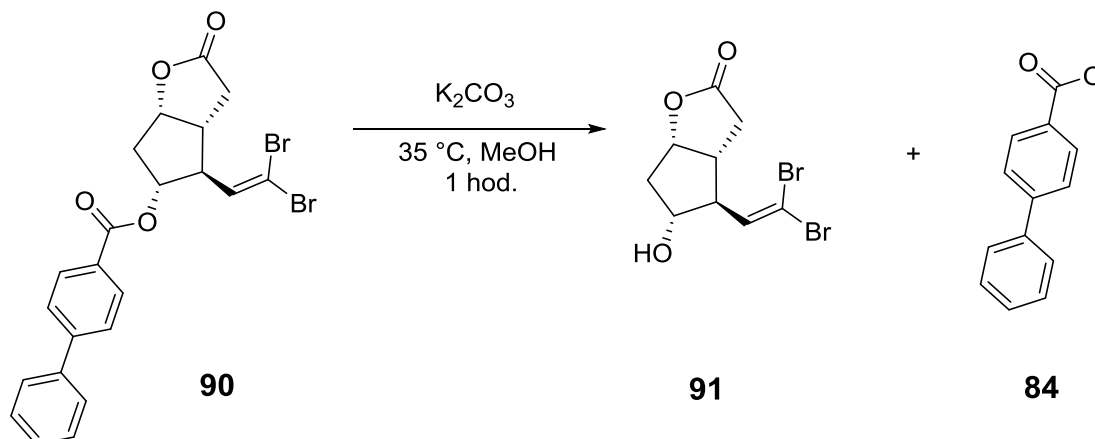
### 2.2.2 Charakterizace produktu 90:



Výtěžek 31,716 g (74 %); bílá krystalická látka; b.t.=149,6–151,0 °C; R<sub>f</sub> = 0,4 (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 5.08 (td, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 3.13 (dt, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.71 – 2.53 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 15.3, 4.5 Hz, 1H). **Elementární analýza** pro C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (506,18) vypočteno: C 52,20; H 3,58.

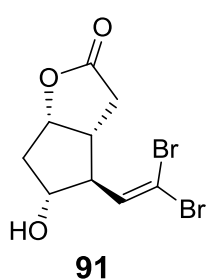
Nalezeno: C 52,62±0,16; H 3,63±0,02; **MALDI-TOF**, *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 526,9464 Da, nalezeno: 526,94677 Da.

### 2.2.3 Příprava (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-4-(2,2-dibromovinyl)-5-hydroxyhexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (91)



Do tříhrdlé 1000 ml baňky opatřené teploměrem a míchadlem bylo předloženo jemně rozetřený dibromovinyl lakton (**90**) (23,084 g; 45,6 mmol), který byl následně částečně rozpuštěn v 800 ml MeOH s využitím teplé lázně (39 °C). Poté byl přidán jemně rozetřený  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,4 g; 31,69 mmol; 0,695 ekv.), na baňku byl nasazen chladič a suspenze byla míchána do vymizení výchozí látky. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Během této doby přešla suspenze na čirý roztok. Po ukončení reakce byl roztok zahuštěn na RVO (rotační vakuová odparka) a následně byl ochlazen pomocí ledové lázně, čímž se vyloučil 1. podíl esteru (**84**), který byl následně odfiltrován na Büchnerově nálevce. Filtrát byl znovu zahuštěn, ochlazen a opět se odfiltroval vyloučený ester (**85**). Bylo získáno 8,13 g esteru (**84**) jako bílé krystalické látky s  $R_f = 0,72$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)). Produkt (**91**) byl izolován sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

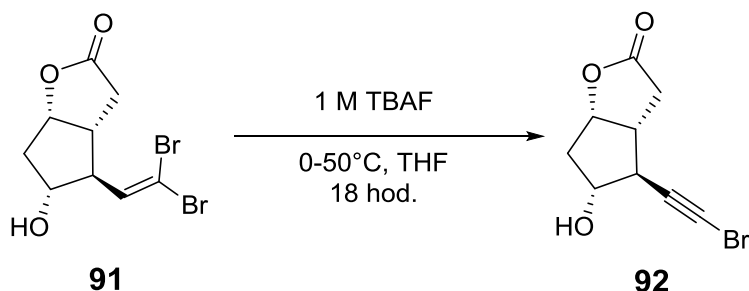
### 2.2.4 Charakterizace produktu 91:



Výtěžek 9,978 g (67 %); bílá krystalická látka; b.t.=102–105,5 °C;  $R_f = 0,18$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (1/1; v/v));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  6,19 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,98 (td,  $J = 6,9, 2,3$  Hz, 1H), 4,14 (q,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (ddd,  $J = 12,8, 8,2, 4,1$  Hz, 1H), 2,62 (dd,  $J = 17,9, 2,0$  Hz, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,13 (ddd,  $J = 15,1, 5,4, 2,1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,05, 137,70, 92,71, 83,33, 76,82, 57,75, 43,17, 40,57, 35,25. **Elementární analýza** pro  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_3$  (325,98) vypočteno: C 33,16; H 3,09. Nalezeno: C 33,48±0,09; H 3,07±0,01; **MALDI-TOF**, **m/z**:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno pro:  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_3$ : 346,88937 Da, nalezeno: 348,18819 Da.

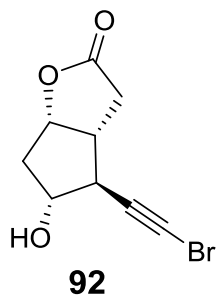


### 2.2.5 Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(bromoethynyl)-5-hydroxyhexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**92**)



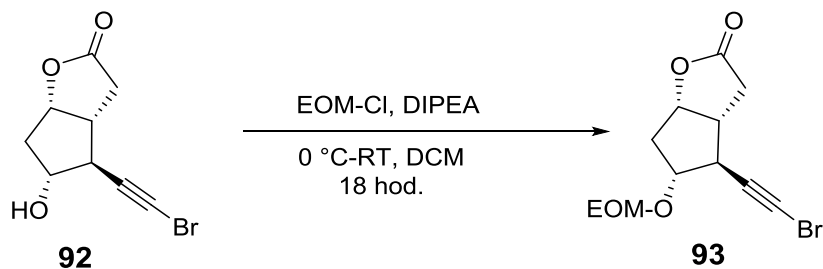
Do 500 ml tříhrdlé baňky opatřené teploměrem a míchadlem byl předložen dibrom vinyl lakton (**91**) (10,173 g; 31,21 mmol), který byl následně rozpuštěn v 300 ml THF (pro HPLC). Roztok byl ochlazen na 0 °C pomocí ledové lázně s NaCl a následně byl nadávkován TBAF·3H<sub>2</sub>O (19,7 g; 6,24 mmol; 2ekv.) a to tak, aby teplota reakční směsi (RS) nepřekročila 0 °C. Po nadávkování byla RS míchána a zahřívána na olejové lázni při 50 °C 18 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená, byla přidána voda, THF byl oddestilován na RVO a byly provedeny extrakce EtOAc. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**92**) byl izolován sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

### 2.2.6 Charakterizace produktu **92**:



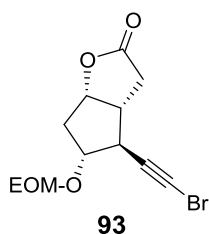
Výtěžek 4,15 g (54 %); bílá krystalická látka; b.t.=152,5–153,4 °C;  $R_f = 0,30$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 5,10 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,37 (dd,  $J = 7,8, 3,5$  Hz, 1H), 3,07 (ddt,  $J = 10,9, 7,2, 3,5$  Hz, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,58 (dd,  $J = 18,5, 3,1$  Hz, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,16 (dd,  $J = 15,2, 1,4$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177,05, 137,70, 92,71, 83,33, 76,82, 57,75, 43,17, 40,57, 35,25. **Elementární analýza** pro C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>3</sub> (245,07) vypočteno: C 44,11; H 3,70. Nalezeno: C 44,47±0,03; H 3,59±0,01; **MALDI-TOF**,  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>3</sub>: 266,96327 Da, nalezeno: 266,96285 Da.

### 2.2.7 Příprava (3aR,4S,5R,6aS)-4-(bromoethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu (93)



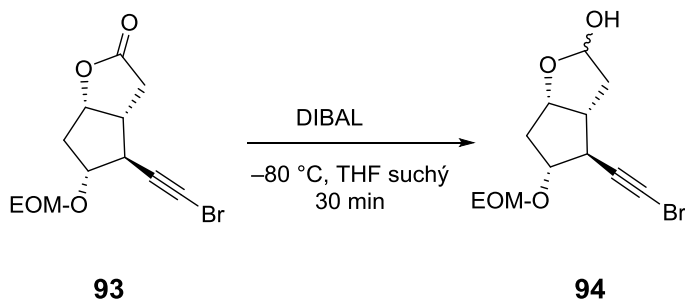
Bromethynyl lakton (**92**) (4 g; 16,39 mmol) byl rozpuštěn v DCM a následně ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán EOM-Cl (3,19 ml; 36,06 mmol; 2,2 ekv.) a DIPEA (6,77 ml; 40,97 mmol; 2,5 ekv.). Ledová lázeň byla odejmuta a reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po této době byla reakce ukončena přidávkem 200 ml vody a následně byla provedena extrakce DCM (2x70 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**93**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 25 g SiO<sub>2</sub> a kolona o průměru 4,5 cm byla naplněna 280 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

### 2.2.8 Charakterizace produktu 93:



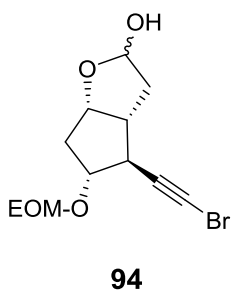
Výtěžek 4,082 g (82 %); bílá krystalická látka; b.t.=102,4–103,2 °C; R<sub>f</sub> = 0,51 (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 5,11 – 5,06 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 7,8, 3,2 Hz, 1H), 3,58 (qd, J = 7,1, 1,0 Hz, 2H), 3,07 (ddt, J = 10,9, 7,2, 3,5 Hz, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 18,5, 3,3 Hz, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176,58, 94,23, 83,94, 82,28, 79,32, 63,96, 45,09, 44,47, 42,96, 37,96, 35,49, 15,24. **Elementární analýza** pro C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub> (303,15) vypočteno: C 47,54; H 4,99. Nalezeno: C 47,50±0,06; H 5,01±0,02; **MALDI-TOF**, m/z: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>: 325,00517 Da, nalezeno: 325,00508 Da.

## 2.2.9 Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(bromoethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-olu (94)



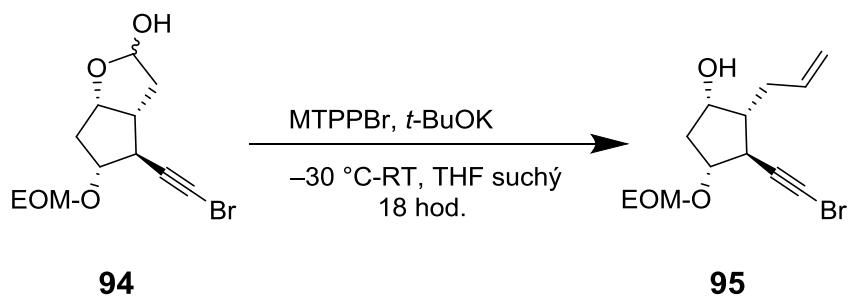
Do tříhrdlé 250 ml baňky bylo předloženo ethoxymetholy bromoethynyl lakton (**93**) (3,603 g; 11,88 mmol) a toto množství bylo rozpuštěno ve 110 ml THF pod inertem (bylo nutné pracovat se suchým sklem). Směs byla ochlazena na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté byl nadávkován 0,91 M DIBAL (26 ml; 23,77 mmol; 2 ekv.). Reakční směs byla míchána při dané teplotě asi 30 minut. Po této době byl průběh reakce kontrolován pomocí TLC. Bylo zjištěno vymizení výchozí látky. Reakční směs se nechala samovolně ohřát a následně bylo přidáno 25 ml MeOH, voda, ethylacetát a 10 lžiček  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Suspenze byla míchána asi půl hodiny a poté byla zfiltrována přes fritu S4. Následně byly provedeny extrakce EtOAc a vodou a organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Produkt (**94**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 25 g  $\text{SiO}_2$  a kolona o průměru 4 cm byla naplněna 208 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

### 2.2.10 Charakterizace produktu 94:



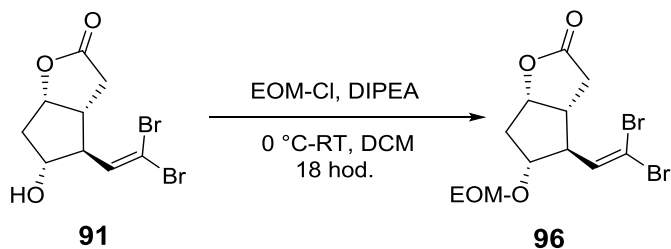
Výtěžek 1,7 g (47 %); nažloutlá olejovitá látka;  $R_f = 0,15$  ( $\text{SiO}_2$ ; ethylacetát–hexan (1/1; v/v));  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  5,65 – 5,29 (m, 1H), 4,83 – 4,45 (m, 3H), 4,16 – 4,06 (m, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 2,79 – 2,66 (m, 1H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,28 – 1,15 (m, 3H).

### 2.2.11 Příprava (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-allyl-3-(bromoethynyl)-4-(ethoxymethoxy)cyklopentanolu (**95**)



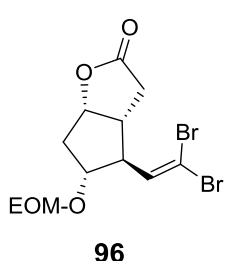
Wittigova sůl (methyltrifenylfosfonium bromid) (4,38 g; 12,25 mmol; 2,2 ekv.) byl předložena do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem do  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pod inertem byla sůl suspendována ve 150 ml suchého THF a následně byl po kapkách přidán roztok *t*-BuOK v suchém THF o dané koncentraci (16,5 ml; 24,5 mmol; 4,4 ekv.), čímž vznikla sytě žlutá suspenze, která byla míchána při laboratorní teplotě 30 minut. Poté byla suspenze ochlazená na  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a po kapkách byl přidán roztok laktolu (**94**) (1,7 g; 5,57 mmol) v 50 ml suchého THF. Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, díky čemuž změnila barvu ze žluté přes hnědou až na černou. Reakce byla ukončena přidáním vody, směs se nechala chvíli míchat a byly provedeny extrakce ethylacetátem a solankou. Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dle TLC, ovšem došlo k rozložení výchozí látky. Tyto rozkladné produkty již nebyly dále izolovány.

### 2.2.12 Příprava (3aR,4S,5R,6aS)-4-(2,2-dibromovinyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu (96)



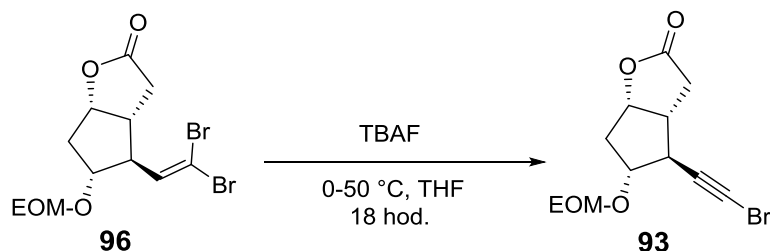
Dibromovinyl lakton (**91**) (4 g; 12,27 mmol) byl rozpuštěn v DCM a následně byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán EOM-Cl (2,38 ml; 27 mmol; 2,2 ekv.) a DIPEA (5,07 ml; 30,7 mmol; 2,5 ekv.). Ledová lázeň byla odejmuta a reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po této době byla reakce ukončena přidávkem vody a následně byla provedena extrakce DCM. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**96**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 24 g SiO<sub>2</sub> a kolona o průměru 4,5 cm byla naplněna 250 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

### 2.2.13 Charakterizace produktu 96:



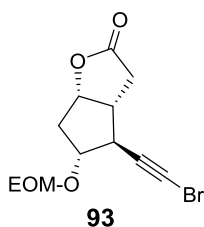
Výtěžek 3,538 g (75 %); nažloutlá olejovitá látka;  $R_f = 0,43$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400,13 MHz, ppm):  $\delta$  6.19 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.97 (td,  $J = 6.8, 2.5$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.01 (q,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.58 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (dd,  $J = 17.6, 10.3$  Hz, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.59 (dd,  $J = 17.7, 2.2$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 15.2, 6.5, 5.9$  Hz, 1H), 2.19 (ddd,  $J = 15.2, 5.0, 2.4$  Hz, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176,48, 137,79, 94,21, 92,36, 83,15, 81,09, 63,83, 55,92, 42,96, 38,28, 35,05, 15,26. **Elementární analýza** pro C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (384,06) vypočteno: C 37,53; H 4,20. Nalezeno: C 38,07±0,13; H 4,33±0,02; **MALDI-TOF**,  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 404,93130 Da, nalezeno: 404,93162 Da.

### 2.2.14 Příprava (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-4-(bromoethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**93**)



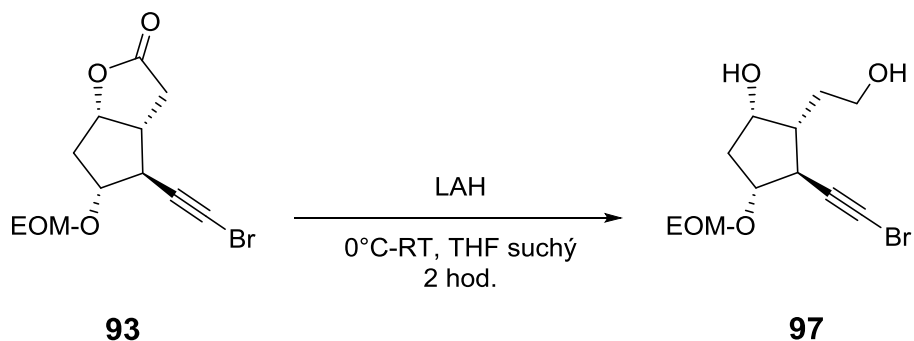
Do 250 ml tříhrdlé baňky opatřené teploměrem a míchadlem byl předložen dibromethynyl lakton (**96**) (3,337 g; 8,689 mmol), který byl následně rozpuštěn v 100 ml THF (pro HPLC). Roztok byl ochlazen 0 °C pomocí ledové lázně s NaCl a následně byl nadávkován TBAF·3H<sub>2</sub>O (5,48 g; 17,38 mmol; 3 ekv.) a to tak, aby teplota RS nepřekročila 0 °C. Po nadávkování byla RS míchána a zahřívána na olejové lázni na 50 °C 18 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená, byla přidána voda, THF byl oddestilován na RVO a byly provedeny extrakce EtOAc. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**93**) byl izolován sloupcovou chromatografií, kdy na přípravu vzorku bylo použito 14 g SiO<sub>2</sub> a kolona byla naplněna 210 g silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

### 2.2.15 Charakterizace produktu **93**:



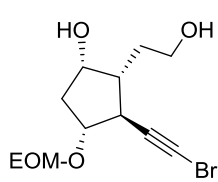
Výtěžek 1,566 g (60 %); nažloutlá (po krystalizaci bílá) krystalická látka;  $R_f = 0,51$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 5,11 – 5,06 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 2H), 4,23 (dd,  $J = 7,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,58 (qd,  $J = 7,1, 1,0$  Hz, 2H), 3,07 (ddt,  $J = 10,9, 7,2, 3,5$  Hz, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,53 (dd,  $J = 18,5, 3,3$  Hz, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 2H), 1,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176,58, 94,23, 83,94, 82,28, 79,32, 63,96, 45,09, 44,47, 42,96, 37,96, 35,49, 15,24. **Elementární analýza** pro C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub> (303,15) vypočteno: C 47,54; H 4,99. Nalezeno: C 47,50±0,06; H 5,01±0,02; **MALDI-TOF**,  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>: 325,00517 Da, nalezeno: 325,00508 Da.

### 2.2.16 Příprava (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(bromoethynyl)-4-(ethoxymethoxy)-2-(2-hydroxyethyl)cyklopentanolu (**97**)



Do tříhrdlé baňky opatřené teploměrem a míchadlem byl pod inertní atmosférou předložen LAH (0,5 g; 12,57 mmol; 1,3 ekv.), který byl následně po inertem suspendován v 50 ml suchého THF. Suspenze byla ochlazená na 0 °C a po kapkách byl nadávkován roztok bromethynyl laktonu (**93**) (2,993 g; 9,675 mmol) 10 ml THF. Teplota reakční směsi byla při dávkování udržována kolem 0 °C. Poté byla reakční směs zahřáta na laboratorní teplotu (RT=room temperature) a míchána 2 hodiny, kdy po této době zreagovala veškerá výchozí látka. Následně byla RS ochlazená na 0 °C a reakce byla opatrně ukončena přidávkem vody a Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Suspenze byla chvíli míchána a poté byla přefiltrována přes fritu S4 a byly provedeny extrakce EtOAc a solankou. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**97**) byl izolován pomocí flash chromatografie gradientovou elucí ve fázi ethylacetát–hexan.

### 2.2.17 Charakterizace produktu 97:

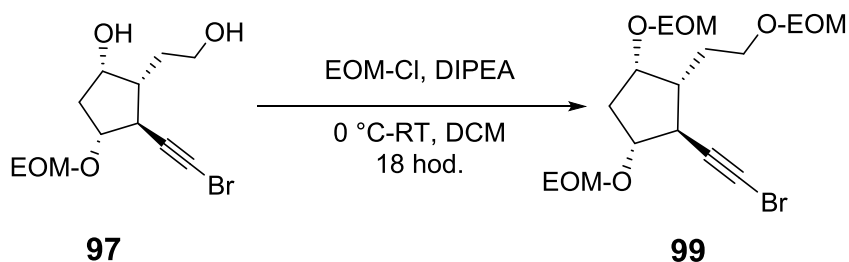


**97**

Výtěžek 1,246 g (42 %); nažloutlá olejovitá látka;  $R_f = 0,075$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v)); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta$  4,73 (dd,  $J = 37,7, 6,9$  Hz, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 3,32 – 3,17 (m, 2H), 2,63 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,30 (ddd,  $J = 14,2, 8,1, 5,8$  Hz, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 3H), 1,72 (ddd,  $J = 14,7, 3,9, 1,9$  Hz, 1H), 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  94,38, 82,35, 72,30, 70,38, 63,62, 61,96, 50,04, 42,65, 41,35, 40,55, 30,46, 15,27. **Elementární analýza** pro C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub> (307,18) vypočteno: C 46,92; H 6,23. Nalezeno: C 60,62±0,03 ; H 8,67±0,04; **MALDI-TOF**, **m/z**: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 251,12538 Da, nalezeno: 251,12566 Da.

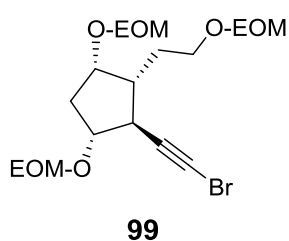


### 2.2.18 Příprava (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-(bromoethynyl)-1,4-bis(ethoxymethoxy)-3-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyklopentan (99)



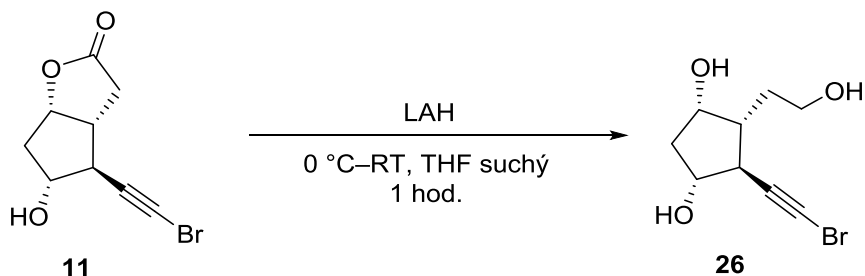
Do tříhrdlé 250 ml opatřené teploměrem a míchadlem byl předložen cyklopentanol (**97**) (0,056 g; 0,1823 mmol) a tato látka byla následně rozpuštěna v DCM. Roztok byl poté ochlazen pomocí ledové lázně s NaCl na 0 °C a následně byl nadávkován EOM-Cl (0,07 ml; 0,00723 mmol; 4,2 ekv.) a DIPEA (0,136 ml; 0,082 mmol; 4,5 ekv.) a to tak, aby teplota nepřekročila 0 °C. Po nadávkování byla chladicí lázeň odebrána a reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla reakce ukončena přidavkem vody a byly provedeny extrakce DCM. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**99**) byl izolován pomocí flash chromatografie gradientovou elucí ve fázi ethylacetát–hexan.

### 2.2.19 Charakterizace produktu 99:



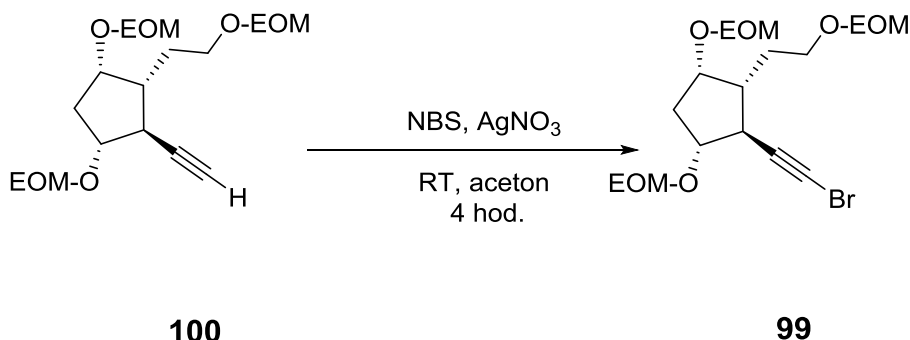
Výtěžek 0,068 g (88 %); olejovitá látka;  $R_f = 0,59$  (SiO<sub>2</sub>; ethylacetát–hexan (1/1; v/v); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 4,82 – 4,61 (m, 6H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 4,04 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 3,69 – 3,51 (m, 8H), 2,68 (ddd,  $J = 10,1, 9,0, 5,0$  Hz, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 4H), 1,27 – 1,15 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 95,30, 94,40, 93,73, 81,80, 81,47, 76,46, 66,16, 63,60, 63,44, 63,34, 46,77, 43,04, 41,78, 38,29, 27,69, 15,37, 15,22. TOF,  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub>: 445,12017 Da, nalezeno: 445,12054 Da;  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>: 367,20911 Da, nalezeno: 367,20965 Da.

### 2.2.20 Příprava (1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(bromoethynyl)-5-(2-hydroxyethyl)cyklopentane-1,3-diolu (**26**)



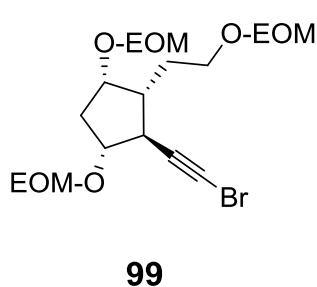
Do tříhrdlé baňky opatřené teploměrem a míchadlem a vyfoukané inertem byl předložen LAH (0,2 g; 5,304 mmol; 1,3 ekv) a ten byl následně po inertem suspendován v 150 ml suchého THF. Suspenze byla ochlazen na 0 °C a po kapkách byl nadávkován roztok bromethynyl laktonu (**11**) (1 g; 4,08 mmol) v 10 ml THF. Teplota reakční směsi byla při dávkování udržována kolem 0 °C. Poté byla reakční směs samovolně zahřáta na RT a míchána 2 hodiny, po této době zreagovala veškerá výchozí látka. Následně byla reakční směs ochlazená na 0 °C a reakce byla opatrně ukončena přidávkem vody a Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Suspenze byla chvíli míchána a poté zfiltrována přes fritu S4 a byly provedeny extrakce EtOAc a solankou (jelikož byl produkt velice polární, musela extrakce být provedena 20x). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**26**) se již dále neizoloval z reakční směsi. Do dalšího kroku se přistoupilo se surovým produktem.

**2.2.21 Příprava (1R,2S,3R,4S)-2-(bromoethynyl)-1,4-bis(ethoxymethoxy)-3-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyklopentan (99)**



Cyklopentan (**100**) (1,196 g; 3,472 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml acetonu a poté byl nadávkován NBS (0,742 g; 4,167 mmol; 1,2 ekv.) a AgNO<sub>3</sub> (59 mg; 0,3472 mmol; 0,1 ekv.). Reakční směs byla míchána při RT asi 4 hodiny (průběh reakce byl sledován pomocí TLC) a poté byla ukončena nalitím na led s vodou. Následně byly provedeny extrakce EtOAc a solankou a organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt (**99**) byl izolován sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byla použita fáze ethylacetát–hexan (1/1, v/v).

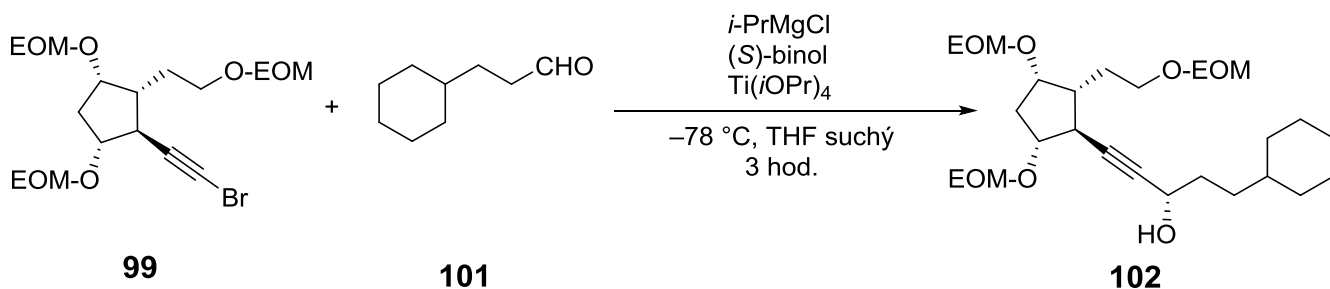
**2.2.22 Charakterizace produktu 99:**



Výtěžek 0,19 g (13 %); žlutá olejovitá látka; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 4.80 – 4.60 (m, 6H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 8H), 2.71 (dd, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.99 – 1.79 (m, 4H), 1.26 – 1.15 (m, 9H).  
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 95.34, 94.43, 93.75, 81.51, 81.47, 76.44, 66.16, 63.62, 63.47, 63.39, 46.51, 43.04, 40.28, 38.26,

27.74, 15.38, 15.28, 15.20. **Elementární analýza** pro C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub> (423,34) vypočteno: C 51,07; H 7,38. Nalezeno: C 51,64±0,04; H 7,40±0,01; **MALDI-TOF**, **m/z**: [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub>: 445,12017 Da, nalezeno: 445,12044 Da.

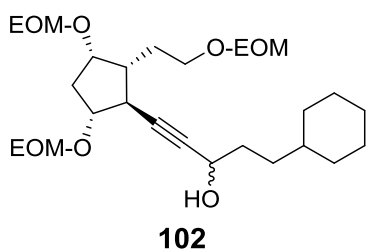
**2.2.23 Příprava (S)-1-((1S,2R,3S,5R)-3,5-bis(ethoxymethoxy)-2-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyclopentyl)-5-cyklohexylpent-1-yn-3-olu (102)**



Cyklohexylpropanal (**101**) (105 mg; 0,7464 mmol; 2 ekv.) byl rozpuštěn pod inertem v suchém THF a ochlazen na 0 °C. Následně byl přidán (S)-binol (0,427 g; 1,4928 mmol; 4 ekv.) také rozpuštěný v suchém THF. Tato směs byla míchána 1 hodinu.

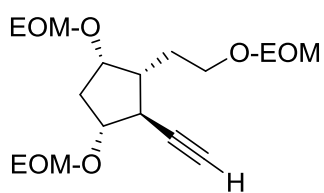
Bromethynyl cyklopentan (**99**) (158 mg; 0,3732 mmol) byl rozpuštěn pod inertem v suchém THF a tento roztok byl ochlazen na -78 °C. Poté byl po kapkách přidán 2M isopropylmagnesium chlorid (*i*-PrMgCl) (2,4 ml; 1,194 mmol; 3,2 ekv.) a tato směs byla míchána 15 minut. Následoval přidavek isopropoxidu titaničitého (Ti(*i*OPr)<sub>4</sub>) (0,212 g; 0,7464 mmol; 2 ekv.) a opět byla směs míchána 15 minut. V posledním kroku byla do této směsi nadávkována směs cyklohexylpropanal/binol a reakční směs byla míchána asi dvě hodiny, dokud nevyhmizela výchozí látka. Poté se nechala pomalu ohřát na RT a při této teplotě byla míchána ještě asi půl hodiny. Reakce byla ukončena přidavkem 10% NH<sub>4</sub>Cl a byly provedeny extrakce EtOAc a solankou. Produkt (**102**) byl izolován pomocí flash chromatografie isokratickou elucí ve fázi ethylacetát–hexan (980/20; v/v). Byly izolovány tři frakce, kde dvě z nich obsahovaly dle MALDI-TOF produkt (**102**). Třetí frakce obsahovala sloučeninu (**100**).

**2.2.24 Charakterizace produktu 102:**



Výtěžek 6,1 mg (3,4 %); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ 4,83 – 4,62 (m, 7H), 4,22 (ddd, *J* = 8,8, 7,1, 3,8 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,70 – 3,53 (m, 9H), 2,69 (ddd, *J* = 11,5, 7,0, 2,4 Hz, 1H), 2,38 – 2,33 (m, 1H), 2,20 (ddd, *J* = 14,3, 8,9, 5,1 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 5H), 1,72 – 1,61 (m, 3H), 1,53 (dd, *J* = 15,4, 7,1 Hz, 1H), 1,33 – 1,07 (m, 15H), 0,94 – 0,83 (m, 2H). **MALDI-TOF, m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> vypočteno pro: C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub>: 507,32922, nalezeno: 507,33035 Da.

### 2.2.25 Charakterizace produktu 100:

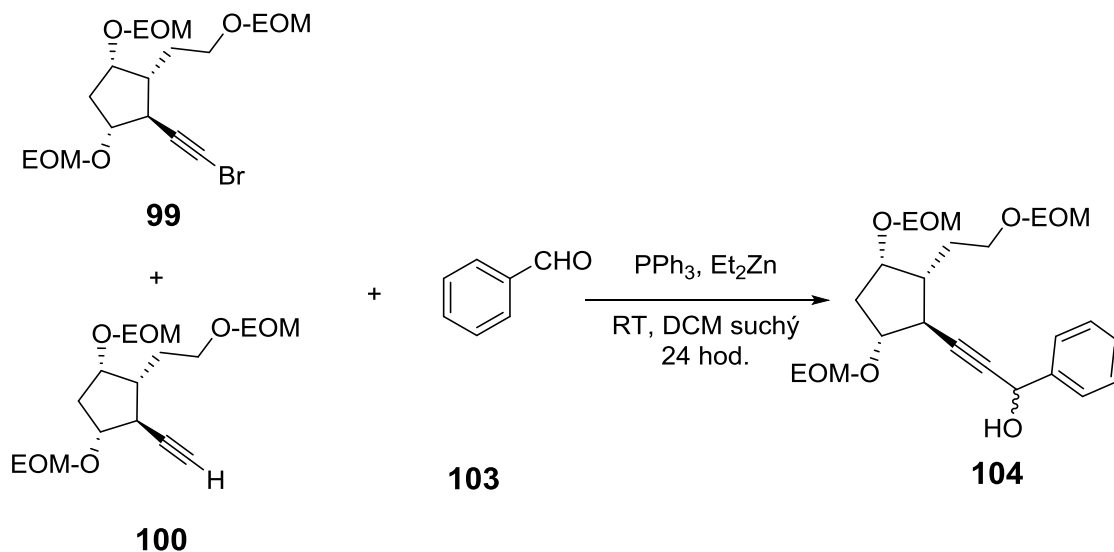


**100**

Výtěžek 75,1 mg;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta$  4.81 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 5H), 4.22 (ddd,  $J$  = 8.8, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 4.04 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 8H), 2.69 (ddd,  $J$  = 11.5, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 2.19 (dd,  $J$  = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.13 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 4H), 1.29 – 1.15 (m, 9H).

**MALDI-TOF, m/z:**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno pro:  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6$ : 367,2091 Da, nalezeno: 367,20972 Da.

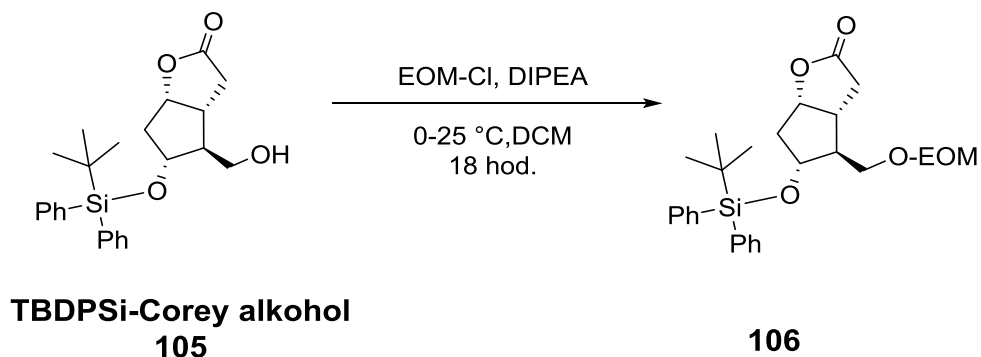
**2.2.26 Příprava 3-((1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3,5-bis(ethoxymethoxy)-2-(2-(ethoxymethoxy)ethyl)cyclopentyl)-1-fenylprop-2-yn-1-ol (104)**



Do 10 ml baňky opatřené míchadlem byl předložen  $\text{PPh}_3$  (1,4 mg;  $5,43 \cdot 10^{-3}$  mmol; 0,05 ekv.) a baňka byla vysekurována a následně promývána 5 minut dusíkem.  $\text{PPh}_3$  byl poté rozpuštěn v 5 ml suchého DCM. Následně byl opatrně přikapán 1 M  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (0,11 ml; 0,1086 mmol; 1 ekv.) a směs látek (**99**) a (**100**) (46 mg; 0,1086 mmol) v suchém DCM. Nakonec byl po kapkách přidán benzaldehyd (0,011 ml; 0,1086 mmol; 1 ekv.) v DCM a reakce byla míchána 2 hodiny. Ani po dvou hodinách nedošlo ke změně složení reakce (nebyl detekován vznik produktu), proto byla reakce míchána dalších 24 hodin. Ani druhý den nebyl detekován vznik produktu, proto byla reakce ukončena.

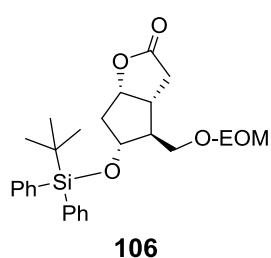
## 2.3 Přístup 3–ověření Wittigovy reakce

### 2.3.1 Příprava (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-5-(2,2-dimethyl-1,1-difenylpropoxy)-4-((ethoxymethoxy)methyl)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu (**106**)



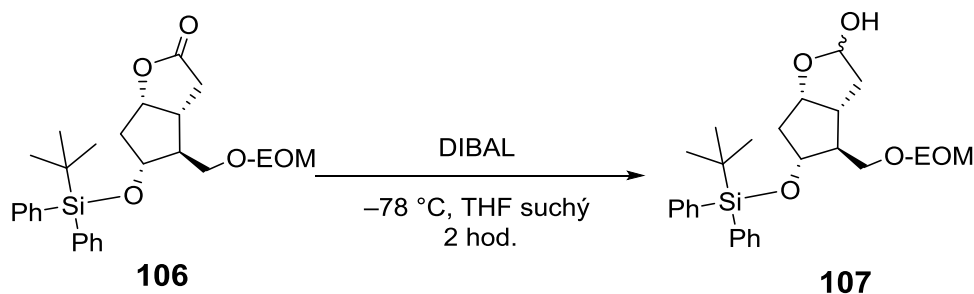
Do tříhrdlé 250 ml opatřené teploměrem a míchadlem byl předložen TBDPSi-Corey alkohol (**105**) (2 g; 4,87 mmol) a tato látka byla následně rozpuštěna ve 150 ml DCM. Roztok byl poté chlazen pomocí ledové lázně se solí na 0 °C a následně byl nadávkován EOM-Cl (0,94 ml; 10,71 mmol; 2,2 ekv.) a DIPEA (2,01 ml; 12,175 mmol; 2,5 ekv.) a to tak, aby teplota nepřekročila 0 °C. Po nadávkování byla chladicí lázeň odebrána a reakční směs byla míchána 18 hodin při RT. Poté byla reakce ukončena přidávkem 100 ml vody a byly provedeny extrakce DCM. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, který byl odfiltrován přes nálevku s vatičkou. Bylo získáno 2,373 g olejovitého produktu (**106**), který se již dále nepurifikoval.

### 2.3.2 Charakterizace produktu **106**:



Výtěžek 2,373 g (104 %); žlutá olejovitá látka; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 7,68 – 7,62 (m, 4H), 7,45 – 7,34 (m, 6H), 4,89 (td, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 2H), 4,10 (dt, *J* = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,32 (dd, *J* = 9,7, 5,3 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,05 (s, 9H).

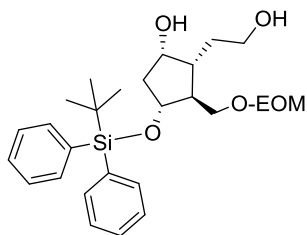
### 2.3.3 Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)-4-((ethoxymethoxy)methyl)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-olu (**107**)



Do 100 ml tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem do  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  byl předložen lepton (**106**) (1 g; 2,134 mmol), který byl následně pod inertem rozpuštěn ve 40 ml suchého THF. Roztok byl ochlazen na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a následně byl nadávkován po kapkách DIBAL (4,3 ml; 4,267 mmol; 2 ekv.) tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs byla při této teplotě míchána asi hodinu. Následně byl zkontrolován průběh reakce pomocí TLC. Ani po hodině a půl nebylo zaznamenáno zreagování veškeré výchozí látky, proto bylo opět nadávkováno 10 ml DIBALu a reakční směs byla míchána dalších 30 minut. I přes to bylo v reakční směsi stále detekováno malé množství výchozí látky. Proto byla reakce ukončena samovolným ohřevem na RT, následně byly přidána 4 ml MeOH, EtOAc, voda a 3 lžičky  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Suspenze byla míchána půl hodiny a poté byla přefiltrována přes fritu S4. Následně byly provedeny extrakce EtOAc, vodou a solankou a organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Produkt (**107**) byl izolován pomocí flash chromatografie gradientovou elucí ve fázi ethylacetát–hexan (1/1; v/v).



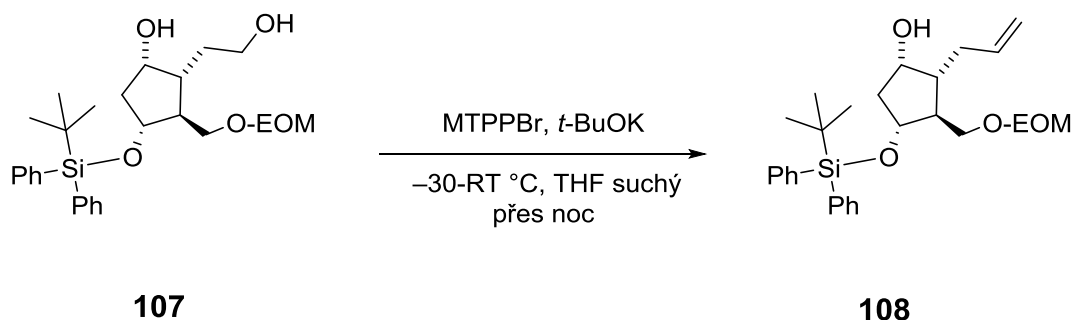
### 2.3.4 Charakterizace produktu 107:



107

Výtěžek 0,245 g (24 %); světle žlutá olejovitá látka;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 4.22 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136,07, 133,35, 130,11, 127,93, 95,17, 78,62, 75,98, 68,41, 63,36, 62,16, 53,60, 45,80, 42,63, 33,02, 27,16, 19,10, 15,27. **Elementární analýza** pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$  (397,61) vypočteno: C 68,61; H 8,53. Nalezeno: C 68,92 $\pm$ 0,17 ; H 8,61 $\pm$ 0,03; **MALDI-TOF**, **m/z**:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  vypočteno pro:  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ : 495,2537 Da, nalezeno: 495,2537 Da.

### 2.3.5 Příprava (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-allyl-4-((*tert*butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((ethoxymethoxy)methyl) cyklopentanolu (**108**)



Wittigova sůl (methyltrifenylfosfonium bromid) (0,309 g; 8,644 mmol; 2 ekv.) byla předložena do tříhrdlé baňky opatřené míchadlem a teploměrem do  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pod inertem byla sůl suspendována v 40 ml THF a následně byl po kapkách přidán 1,48 M *t*-BuOK (1,17 ml; 1,728 mmol; 4,4 ekv.), čímž vznikla sytě žlutá suspenze, která byla míchána při laboratorní teplotě 30 minut. Poté byla suspenze ochlazena na  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a po kapkách byl přidán roztok laktolu (**107**) (0,2 g; 3,929 mmol) ve 20 ml THF. Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, díky čemuž změnila barvu ze žluté až na tmavě hnědou. Reakce byla ukončena přidavkem vody, chvíli byla míchána a následně byly provedeny extrakce ethylacetátem a solankou. Produkt (**108**) již dále nebyl izolován. Reakční směs byla změřena na MALDI-TOF, kde ovšem byly detekovány zcela jiné píky.

### 3 Diskuze výsledků

První sekvence reakcí vychází z PBP Corey aldehydu (**82**), který byl dodávám Cayman Pharmou s.r.o., případně byl připraven oxidací Corey alkoholu (**81**). Po sérii reakcí jako je ochrana aldehydické skupiny, bazická hydrolyza a ochrana hydroxylové skupiny, jsem se dostala k důležitému intermediátu (**86**). Tato látka byla podrobena redukcí DIBALem, která ovšem neprobíhala s uspokojivým výtěžkem. I když byla reakce provedena vícekrát s různými navážkami a s použitím nově otevřeného DIBALu, výtěžky vždy dosahovaly kolem 50 % s tím, že reakční směs se vždy v určitém bodě zastavila a výchozí látka již dále s DIBALem nereagovala, a to ani při nadbytku činidla či delší reakční době. Navíc bylo nutné tento laktol (**87**) rychle zpracovat, protože byl nestabilní a rozkládal se. Předposledním krokem byla Wittigova reakce, která také poskytovala menší výtěžky. Tato reakce byla provedena třikrát s různými hodnotami výtěžků (43 %, 26 % a 13 %), kdy nejnižší výtěžek byl způsoben použitím rozloženého *t*-BuOK. Pravděpodobně také výtěžek 26 % byl způsoben použitím již částečně rozloženého *t*-BuOK. Ani výtěžek 43 % není u toho experimentu uspokojivý. Jedním z důvodů takovýchto výtěžků mohlo být i použití laktolu (**87**), který nebyl použit bezprostředně po izolaci, tudíž mohlo dojít také k jeho částečnému rozkladu. Posledním krokem této syntézy byla kyselá hydrolyza chránicí skupiny za vzniku aldehydu (**89**). Ovšem ze změřeného NMR spektra jsem zjistila, že se ochránila nejen acetalová chránicí skupina, ale také EOM skupina, která chránila hydroxylovou skupinu. Od tohoto postupu jsem nakonec musela upustit, kvůli menším výtěžkům v posledních krocích této syntetické cesty jako byla redukce DIBALem a Wittigova reakce. Navíc tento postup obsahoval i hodně reakčních kroků (6) a dostat se tak k produktu obsahujícího ve své molekule broethynylové uspořádání by vyžadovalo další tři reakční stupně navíc. Což by znamenalo celkem 9 reakčních stupňů. Získat tedy potřebné množství látky s bromethynylovým uspořádáním, se kterou by se mohl vyzkoušet coupling, by vyžadovalo použití velkého množství (stovky gramů) Corey aldehydu jako výchozí látky, což je značně neekonomické.

Zvolila jsem tedy jiný přístup, který vycházel ze stejné výchozí látky—Corey aldehydu (**82**). Aldehydickou skupinu jsem v prvním kroku syntézy podrobila Corey-Fuchsově reakce následované bazickou hydrolyzou. Ta jako v předchozím případě poskytla nejen produkt ale i mety-4-fenyl bezoát, který se dal z velké části z reakční směsi vykrystalizovat. Díky této výhodě potom nebylo nutné dělit pomocí sloupcové chromatografie tak velké množství reakční směsi. V dalším kroku se provedla reakce s TBAF.

Tato reakce byla provedena vícekrát opět s různými hodnotami navážek a poskytovala výtěžky okolo 50 %. Výtěžky jsem se pokoušela zlepšit změnou podmínek, a to konkrétně použitím roztoku TBAF nebo trihydrátu a dále prací pod inertní atmosférou. Tyto změny ale neměly na výtěžek žádný vliv. Následným ochráněním hydroxylové skupiny jsem získala důležitý intermediát s bromethynylovým uspořádáním ve své molekule. Právě toto uspořádání hraje důležitou roli pro couplingovou reakci navrženou Sárrou Monteiro. Dalším krokem byla tvorba  $\alpha$  řetězce. Nejprve jsem vyzkoušela klasický způsob, a to redukci DIBALem a Wittigovu reakci. Ale redukce opět poskytovala menší výtěžky okolo 50 % a opět se jako v předchozím případě v určitém bodě zastavila a výchozí látka dále již nereagovala, a to ani při nadbytku činidla ani při změně reakční doby. Jedinou možností jak zlepšit konverzi výchozí látky bylo výchozí látku a produkt od sebe odseparovat sloupcovou chromatografií a výchozí látku znovu podrobit redukci. Dalším krokem byla Wittigova reakce (**95**), ovšem zjistila jsem, že tato reakce neposkytovala požadovaný produkt, přesněji řečeno, že se v reakční směsi nacházely rozkladné produkty. Rozklad byl způsoben pravděpodobně tím, že v této molekule nebyl ještě vytvořený  $\omega$  řetězec, protože klasicky se PG vyrábějí tak, že dochází k tvorbě nejprve  $\omega$  řetězce a až poté se tvoří  $\alpha$  řetězec. Alternativním řešením bylo bromethynyl lakton (**93**) zredukovat LAHem. Tím jsem získala sloučeninu se dvěma hydroxylovými skupinami (**97**), které se ochránily EOMem (**99**). V tomto bodě jsem zjistila díky NMR a MALDI-TOF, že je zde z 80 % zastoupená molekula která obsahuje pouze trojnou terminální vazbu (**100**) bez bromu. Tuto směs (bromethynyl cyklopentan (**99**) a ethynyl cyklopentan (**100**)) jsem tedy podrobila bromaci za vzniku bromethynyl cyklopentanolu (**99**) ovšem s velmi nízkým výtěžkem (13 %), protože tato reakce poskytla navíc další 4 (pravděpodobně rozkladné) produkty. Potíž s těmito látkami byla i ta, že jak látky (**99**) a (**100**), tak i rozkladné produkty měly v mobilní fázi etylacetát-hexan (1/1, v/v) velice podobné retenční faktory. Proto byla i izolace bromethynyl cyklopentanolu (**99**) z této reakční směsi velice obtížná. V posledním kroku byl reprodukován postup podle Monteiro, a to coupling s cyklohexylpropanalem. Zde jsem získala pouze 6 mg požadované sloučeniny (**102**) s výtěžkem 3 %. Ale očekávan byl větší výtěžek právě díky tomu, že se jako výchozí látka pro coupling nepoužila sloučenina s laktonovým uspořádáním jako použila Monteiro ve svém experimentu, kde dosáhla výtěžek také okolo 3 %, ale sloučeninu, která toto nestabilní uspořádání postrádá. Dle jejího postupu jsem navíc měla získat (*S*) epimer. Zda-li jsem ho opravdu získala budu muset teprve ověřit. Další izolovanou frakcí byla opět sloučenina s ethynylem (**100**), která byla zastoupena ve větším množství, a to kolem 75 mg. Zde se

nabízí tuto sloučeninu opět podrobit bromaci NBS. Tato možnost bude v budoucnu vyzkoušena.

Dalším způsobem, jak bylo možné získat sloučeninu bromethynyl cyklopentan (**99**) s ochráněnými hydroxylovými skupinami byla následující. Bromethynyl lakton (**92**) jsem podrobila redukci LAHem. U této reakce se ukázal jako velký problém přítomnost 3 OH skupin ve struktuře sloučeniny. Díky nim vykazovala značnou polaritu a extrakce ethylacetátem tak byla velice obtížná. Vodnou fází jsem extrahovala 20x přiměřeným množstvím ethylacetátu, a i přesto malé množství bylo stále dle TLC přítomno ve vodné fázi. Proto se tento způsob ukázal jako nevyhovující, i když by nám ušetřil jeden krok syntézy, což znamená, že by se protekce EOMem provedla pouze jednou místo dvakrát (viz. reakční schéma na začátku experimentální části).

Poslední syntéza sloužila pro ověření Wittigovy reakce. Zde nastal problém s redukcí, kde došlo rovnou i k otevření vzniklého laktolového uspořádání. Tomuto problému se dá pravděpodobně zamezit okyselením reakční směsi před jejím ukončením. V posledním kroku jsem vyzkoušela Wittigovu reakci. Zde jsem opět nedetekovala produkt. Nezreagování této látky ve smyslu Wittigovy reakce bylo pravděpodobně způsobeno absencí  $\omega$  řetězce, jak již bylo řečeno výše. Ale otázkou zůstává, jestli by Wittigova reakce neproběhla, pokud by se otevřený laktonový cyklus opět zacyklil okyselením.

# 1 Závěr

Literární řešerše se zabývala syntézou prostaglandinů se zaměřením na prostaglandiny obsahující trojnou vazbu v  $\omega$  řetězci na pozici C13-C14. Jedním takovým důležitým zdrojem byl výzkum Sáry Monteiro, která se zabývala tvorbou propargylalkoholu. V tomto zdroji uvádí vyhovující způsob couplingové reakce bez použití silné báze, která by jinak způsobila rozpad laktonového uspořádání. Pro coupling byla použita sloučenina s bromethynylovým uspořádáním. Monteiro v její práci použila jako výchozí látku couplingové reakce lakton, který podrobila couplingu s cyklohexylpropanalem a získala tak propargylové uspořádání. Následně pak mohla případně vytvořit  $\alpha$  řetězec. Mým cílem bylo získat pomocí série reakcí sloučeninu s již utvořeným modelovým  $\alpha$  řetězcem a bromethynylovým uspořádáním a tuto sloučeninu podrobit již popsané couplingové reakci.

V první sekvenci reakcí jsem se pokoušela takovouto sloučeninu získat reakcemi ať už doposud vyzkoušenými či novými. Nakonec jsem získala ale pouze intermediát s  $\alpha$  řetězcem bez bromethynylu. Dostat se ke sloučenině s bromethynylem by vyžadovalo další tři kroky navíc a použití velkého množství Corey aldehydu jako výchozí látky. Tuto cestu jsem proto zavrhla, kvůli její náročnosti.

V druhé sekvenci se mi jinými reakcemi sloučeninu s bromethynylem a modelovým  $\alpha$  řetězcem již podařilo získat. Pro tvorbu  $\alpha$  řetězce jsem ale nakonec musela použít jiné reakce, než které se běžně používají pro jeho tvorbu. Nakonec jsem klíčový intermediát podrobila couplingové reakci dle Monteiro a díky ní jsem získala požadovaný produkt s propargylovým uspořádáním.

Třetí sekvence již sloužila pouze pro ověření Wittigovy reakce na Corey skeletu. U této reakce jsem nedetekovala produkt pravděpodobně z důvodu absence  $\omega$  řetězce ve sloučenině.

Celkem jsem připravila 19 sloučenin, ze kterých jich 12 bylo originálních a doposud nepopsaných, a to ani v literatuře, ani naší pracovní skupinou. Připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí elementární analýzy, NMR, MALDI-TOF a v případě krystalických látek pomocí bodu tání. Látky, které jsem připravila mohou být využity v dalších pokročilých experimentech v oblasti PG chemie.

## 2 Seznam použité literatury

- <sup>1</sup> Walpole, A. L., Characteristics of prostaglandins. *Annales de biologie animale, biochimie, biophysique* **1975**, 15 (2), 389-406.
- <sup>2</sup> Kuehl, F. A.; Egan, R. W., Prostaglandins, Arachidonic Acid, and Inflammation. *Science* **1980**, 210 (4473), 978-984.
- <sup>3</sup> Lincová, D.; Farghali, H., *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galen: Praha, **2007**; Vol. 2. vydání, ISBN 978-80-7262-373-0.
- <sup>4</sup> Collins, P. W.; Djuric, S. W., Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533-1504.
- <sup>5</sup> Guder, J. C.; Buchhaupt, M.; Huth, I.; Hannappel, A.; Ferreiro's, N.; Geisslinger, G.; Schrader, J., Biotechnological approach towards a highly efficient production of natural prostaglandins. *Biotechnol. Lett.* **2014**, 36, 2193-2198.
- <sup>6</sup> Priscilla J. Piper, P. D., Introduction to the biosynthesis and metabolism of prostaglandins. *Postgraduate Medical Journal*, **1977**, 53, 643-646.
- <sup>7</sup> Corey, E. J., The logic of chemical synthesis: Multistep synthesis complex carbogenic molecules. **1990**.
- <sup>8</sup> Špaček, I. M.; Goldšmířová, I. D., Prostaglandiny-metody přípravy. Spolana a.s. Neratovice, **1998**.
- <sup>9</sup> Yiannikouros, G. P.; Kalaritis, P.; Gamage, C. P.; Arefyev, D. V. Process for preparing synthetic prostacyclins. **2012**.
- <sup>10</sup> Chen, J. X. Process for the production intermediates for making prostaglandin derivatives such as Latanoprost, Travoprost and Bimatoprost. US 2009/0287003 A1, **2009**.
- <sup>11</sup> Veselý, I.; Žák, B.; Špaček, M.; Mostecký, J.; Paleček, J.; Kubelka, V.; Eichler, P. Způsob štěpení racemické směsi laktonů. 261797, **1988**.
- <sup>12</sup> Ricciotti, E.; FitzGerald, G. A., Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2011**, 31 (5), 986-1000.
- <sup>13</sup> Nelson, N. A., Prostaglandin Nomenclature. **1974**, 17 (9), 911-918.
- <sup>14</sup> Nelson, N. A., Prostaglandin Nomenclature. *Journal of Medicinal Chemistry* **1974**, 17 (9), 911-918.
- <sup>15</sup> Pilařová, E. **2016**. Univerzita Pardubice, Pardubice, Meziproducty základního výzkumu prostaglandinů.
- <sup>16</sup> Plexaura homomalla. [https://en.wikipedia.org/wiki/Plexaura\\_homomalla](https://en.wikipedia.org/wiki/Plexaura_homomalla).
- <sup>17</sup> Doc. Ing. Jiří Svoboda, C., Organická syntéza I. Praha, **2000**, 80-7080-385-1.
- <sup>18</sup> Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R., Recent Developments in the Synthesis of Prostaglandins and Analogues. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3286-3337.
- <sup>19</sup> Ando, K., A Mechanistic Study of the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction: Computational Investigation on the Reaction Pass and the Stereochemistry in the Reaction of Lithium Enolate Derived from Trimethyl Phosphonoacetate with Acetaldehyde. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815-6821.
- <sup>20</sup> Claridge, T. D. W.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Toms, S. M., Highly (E)-Selective Wadsworth-Emmons Reactions Promoted by Methylmagnesium Bromide. *Organic Letters* **2008**, 10 (23), 5437-5440.
- <sup>21</sup> Gandolfi, C.; Pellegata, R.; Ceserani, R.; Usardi, M. M. Omega-nor-cycloalkyl-13,14-dehydroprostaglandins. 4,035,415, **1977**.
- <sup>22</sup> Ishii, H.; Dzyuba, S. V.; Nakanishi, K., Lactone-free ginkgolides via regioselective DIBAL-H reduction. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3471-3472.
- <sup>23</sup> Gaylord, N. G., Reduction with complex metal hydrides. *Journal of Chemical Education* **1957**, 34 (8), 367-374.
- <sup>24</sup> Nakamura, K., Highly stereoselective reduction of ketones by *Geotrichum candidum*. *Journal of Molecular Catalysis* **1998**, 5, 129-132.
- <sup>25</sup> Oh, C.; Lee, K. Y.; Kim, Y. H.; Joo, J. E. Process for preparing prostaglandin derivatives. US 9,126,898 B2, 2015.
- <sup>26</sup> Ren, Y.; Tian, X.; Sun, K.; Xu, J.; Xua, X.; Lua, S., Highly enantioselective reduction of ketones by chiral diol-modified lithium aluminum hydride reagents. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 463-465.
- <sup>27</sup> Adler, M. J.; Gilbert, T. M.; Varjosaari, S. E.; Skrypai, V. Composition and methods for reduction of ketones, aldehydes and iminiums, and products produced by thereby. US 2017/0362151 A1, **2017**.
- <sup>28</sup> Alkenes from Aldehydes and Ketones: Wittig Reaction. [https://chem.libretexts.org/Core/Organic\\_Chemistry/Alkenes/Synthesis\\_of\\_Alkenes/Alkenes\\_from\\_Aldehydes\\_and\\_Ketones%3A\\_Wittig\\_Reaction](https://chem.libretexts.org/Core/Organic_Chemistry/Alkenes/Synthesis_of_Alkenes/Alkenes_from_Aldehydes_and_Ketones%3A_Wittig_Reaction).

- <sup>29</sup> Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M., Wittig-Type Olefination of Alcohols Promoted by Nickel Nanoparticles: Synthesis of Polymethoxylated and Polyhydroxylated Stilbenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6034-6042.
- <sup>30</sup> Hanusek, J., *Organická chemie II*. Pardubice, **2003**.
- <sup>31</sup> Speziale, A. J.; Bissing, D. E., The reactions of phosphorus compounds VIII. Kinetics and Mechanism of the Wittig reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (23), 3878-3884.
- <sup>32</sup> Jarwal, N.; Thankachan, P. P., Theoretical study of the Wittig, aza-Wittig and arsa-Wittig reactions of Me<sub>3</sub>P = XH ylide (X = CH, N and As) with cyclic ketones in the gas phase and solution phase. *Computational and Theoretical Chemistry* **2017**, 1114, 65-76.
- <sup>33</sup> Prévost, S. b.; Thai, K.; Schützenmeister, N.; Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K., Synthesis of Prostaglandin Analogues, Latanoprost and Bimatoprost, Using Organocatalysis via a Key Bicyclic Enal Intermediate. *Organic Letters*, **2015**, 17, 504-507.
- <sup>34</sup> Špaček, M.; Goldšmídová, D., Prostaglandiny-metody přípravy, **1998**.
- <sup>35</sup> Chen, S.; Janda, K. D., Total Synthesis of Naturally Occurring Prostaglandin F<sub>2a</sub> on a Non-Cross-Linked Polystyrene Support. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 3943-3946.
- <sup>36</sup> Belch, J. J. F.; McLaren, M.; Lau, C. S.; Mackay, I. R.; Bancroft, A.; McEwen, J.; Thompson, J. M., Cicaprost, an orally active prostacyclin analogue: its effects on platelet aggregation and skin blood flow in normal volunteers. *Br. J. clin. Pharmacol.* **1993**, 35, 643-647.
- <sup>37</sup> U. Klar; A. Pletsch; W. Skuballa; Vorbrüggen, H., Synthesis of potent 6-oxo and 9-fluoro PGE1 derivatives and their biological properties. *Bioorganic and medicinal chemistry letters* **1992**, 2 (5), 445-448.
- <sup>38</sup> Baars, H.; Classen, M. J.; Aggarwal, V. K., Synthesis of Alfaprostol and PGF<sub>2a</sub> through 1,4-Addition of an Alkyne to an Enal Intermediate as the Key Step. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6008-6011.
- <sup>39</sup> Monteiro, S.; Imramovský, A.; Pauk, K.; Pavlík, J., Novel synthetic approach to alfaprostol key intermediates via Stille coupling with an alkyne. *Tetrahedron Letters* **2017**, 58, 2228-2231.
- <sup>40</sup> Cambeiro, X. C.; Pericàs, M. A., Proline-Derived Aminotriazole Ligands: Preparation and Use in the Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Advanced synthesis and catalysis* **2011**, 353 (1), 113-124.
- <sup>41</sup> Usanov, D. L.; Yamamoto, H., Enantioselective Alkynylation of Aldehydes with 1-Haloalkynes Catalyzed by Tethered Bis(8-quinolinato) Chromium Complex. *Journal of American Chemical Society*, **2011**, 133 (1286-1289).
- <sup>42</sup> Pu, L., Asymmetric alkynylzinc additions to aldehydes and ketones. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9873-9886.
- <sup>43</sup> Du, Y.; Turlington, M.; Zhou, X.; b, L. P., Highly enantioselective addition of linear alkyl alkynes to linear aldehydes. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 5024-5027.
- <sup>44</sup> Bisai, V.; Singh, V. K., Recent developments in asymmetric alkynylations. *Tetrahedron letters* **2016**, 57, 4771-4784.