

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra organické chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of Organic Chemistry**

Doktorský studijní program:
Ph.D. study program:

Autoreferát disertační práce
Summary of the Ph.D. Thesis



Využití couplingových reakcí k syntéze potenciálně biologicky aktivních látek

Use of Coupling Reactions in the Synthesis of Potentially Biologically Active Compounds

Filip Hessler

Školitel/Supervisor: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha, 10. 1. 2014

Abstrakt

Tato práce je rozdělena na tři části, v nichž je popsána syntéza různých druhů potenciálně biologicky aktivních látek s použitím reakcí zprostředkovaných komplexy přechodných kovů.

1. Sloučeniny přírodních či biologicky aktivních látek s ferrocenem mají často zajímavé účinky. Vzhledem k tomu bylo rozhodnuto o přípravě nové steroidní látky s potenciálním účinkem proti buňkám rakoviny prsu – ferrocenestronu. Tato sloučenina je prvním steroidem s integrovaným ferrocenem místo aromatického kruhu A. I když je známo několik konjugátů ferrocenu a steroidů, ještě nebyla připravena látka obsahující ferrocen přímo ve steroidním skeletu. Při syntéze byly využity reakce katalyzované přechodnými kovy, nejdříve pro vytvoření substituovaného chirálního ferrocenu a jeho následnými přeměnami byl získán enantiomerně čistý produkt. Použitými postupy byly například oxidativní adice s navazující alkylací zprostředkovaná zirkonocenem, cross-coupling katalyzovaný komplexem palladia, enynová metathese katalyzovaná karbenovou sloučeninou ruthenia a hydrogenace dvojných vazeb za použití heterogenního palladiového katalyzátoru. Nakonec byla použita selektivní oxidace pomocí palladiového katalyzátoru a následná redukce boranem pro změnu konfigurace na základním skeletu.

2. C-Deoxyribosidy jsou látky v nichž je vazba mezi cukernou složkou a bází nahrazena stabilní, nehydrolyzovatelnou C-C vazbou. Rozšiřují genetickou abecedu nukleosidů a fungují jako modifikované stavební kameny pro syntézu DNA, kde se pak mohou párovat neobvykle, pomocí hydrofobních interakcí. Bylo rozhodnuto vypracovat metodiku syntézy vysoce substituovaných C-aryldeoxyribosidů založené na cykloadičních reakcích. Jako výchozí látka posloužila 1-chlordeoxyribosa, která byla nejdříve několika kroky přeměněna na látku s objemným substituentem, tak aby bylo možno oddělit od sebe jednotlivé anomery. Z jednotlivých anomerů pak byly syntetizovány 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoáty, jejichž reakcí s komplexy 2-butyneu a chloridu hlinitého pak vznikly deoxyribosidy s Dewarovým benzenem. Látky s touto zajímavou molekulou mají velmi pnuté vazby a dodáním energie ve formě tepla nebo UV záření přesmykoval Dewarův benzen na benzen za vzniku substituovaných (2-deoxyribofuranosyl)arenů. Tyto látky byly také syntetizovány cyklotrimerizací pomocí dibutylzirkonocenu. Další cyklotrimerizací, katalyzovanou tentokrát katalyzátory na bázi ruthenia či rhodia, byly získány 1-(2-deoxyribofuranosyl)dihydroindeny.

3. Asymetrická allylace aldehydů je vhodnou reakcí pro získání chirálních homoallylalkoholů, důležitých meziproductů pro syntézu řady biologicky aktivních sloučenin. Tyto látky mohou být připraveny v enantiomerním přebytku více než 99% reakcí, katalyzovanou buď bipyridin-*N,N'*-dioxidy, které fungují jako Lewisovy báze, či s chirálními Brønstedovými kyselinami. Z takto připraveného homoallylalkoholu byl realizován pokus o přípravu přírodní látky catalponolu. Tato syntéza nakonec nebyla úspěšná, nicméně byl nalezen způsob tvorby chirálních butyrolaktonů. Tento poznatek byl impulsem pro syntézu další biologicky aktivní látky, a to protizánětlivě působícího metabolitu flobufenu. Tato syntéza již proběhla úspěšně a kýžený flobufen-lakton byl získán v dobrém celkovém výtěžku a ve vysokém enantiomerním přebytku. Kromě asymetrické allylace vhodného aldehydu, bylo klíčovým krokem syntézy uzavření laktonového kruhu, katalyzované Lewisovou kyselinou.

Abstract

This work consists of three parts, each dealing with the synthesis of different biologically active compound, using reactions mediated by transition metals.

1. Ferrocene conjugates with various types of natural or biologically active compounds have been studied intensively for their new interesting properties compared to the model compounds. It was decided to synthesize a new steroid containing ferrocene – ferrocenestrone, planned with regard to its possible activity against breast cancer cells. Although several conjugates of steroids with ferrocene have been prepared, the cyclopentadienyl ring has not been the integral part of the steroid skeleton in any of them. Ferrocenestrone, an analog of estrone, however contains ferrocene in place of the aromatic A-ring. The approach to the ferrocene-steroid framework construction was based on transition metal mediated reactions starting from a suitably substituted chiral ferrocene. The methods used were: zirconocene-mediated oxidative additions with successive alkylation sequences, palladium-catalyzed cross-coupling reactions, ruthenium-catalyzed skeletal rearrangements (enyne metathesis), palladium and iridium catalyzed hydrogenations etc. Also selective oxidation and subsequent borane reduction was used for the final change of skeletal configuration. Successful application of the above mentioned methods yielded the first metallocene based steroid derivative.

2. *C*-Deoxyribosides are nucleosides with a stable, non-hydrolysable C-C bond between the base and the sugar moiety. They enlarge the genetic alphabet of nucleosides and are used as modified building blocks for the synthesis of DNA, where they are interesting for their unnatural hydrophobic pairing. It was decided to develop a methodology to obtain highly substituted *C*-aryldeoxyriboside using cycloaddition reactions. The starting compound was a halogenose that was transformed to a compound with bulky substituent, in order to separate the anomers. After the separation, anomericly pure 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoates were prepared, their reaction with a complex of 2-butyne and aluminum chloride gave rise to Dewar benzenes. The rearrangement of these compounds to corresponding substituted (2-deoxyribofuranosyl)arenes was then studied under thermal and photochemical conditions. These arenes were also prepared by a cyclotrimerization reaction mediated by dibutylzirconocene. Lastly, 1-(2-deoxyribofuranosyl)dihydroindenes were prepared by yet another cyclotrimerization reaction catalyzed by ruthenium or rhodium complexes.

3. Asymmetric allylation of benzaldehydes is a useful process to obtain important synthetic building blocks – chiral homoallylic alcohols that have been used in the synthesis of various biologically active compounds. Enantioselectivity of up to 99% ee can be achieved using the bipyridyn-*N,N'*-dioxide catalyst acting as a Lewis base, which was developed in our group, or by using the chiral Brønsted acids. From a homoallylic alcohol that was prepared by these methods, a synthesis of the natural compound catalponol was devised. In the end the synthesis of this compound was not successful, however a new path to chiral butyrolacones was found. This was an impetus for the synthesis of another biologically active compound - the potential anti-inflammatory flobufen-lactone. The synthesis of this compound was fruitful and the desired flobufen-lactone was obtained highly enantiomerically pure and in good yield in just 7 steps. Beside the asymmetric allylations, a Lewis acid mediated closing of the lactone ring was the key step in the synthesis.

1. Úvod

Tato práce je rozdělena na tři části, v nichž je popsána syntéza různých druhů potenciálně biologicky aktivních látek. Použitá metodika pro dosažení cíle se liší pro každou část, vždy bylo ovšem použito reakcí katalyzovaných nebo zprostředkovaných sloučeninami přechodných kovů.

1.1 Syntéza ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným metalocenem

Sloučeniny ferrocenu byly v posledních několika dekádách intenzivně studovány.¹ Za tu dobu vznikla také řada ferrocenových derivátů s biologicky aktivními látkami.² Jedním z nejzajímavějších příkladů je ferrocifen.³ Je to derivát tamoxifenu, což je lék první volby při léčbě rakoviny prsu. Ferrocifen inhibuje růst buněčných kolonií rakoviny prsu, které jsou závislé na hormonech, ale oproti tamoxifenu i těch kolonií, jež nejsou na hormonech závislé. Tyto jeho zajímavé vlastnosti vedly k návrhu ferrocenestronu. Stejně jako je ferrocifen analogem tamoxifenu, tak ferrocenestron by byl analogem estronu, obsahoval by tedy ferrocen v místě aromatického kruhu A. Tato molekula by byla první svého druhu, již dříve byl totiž publikovány práce o sloučeninách ferrocenu a steroidů, ale nikdy neobsahoval steroid ferrocen v samotném skeletu.⁴

1.2 Cykloadiční reakce C-deoxyribosidů

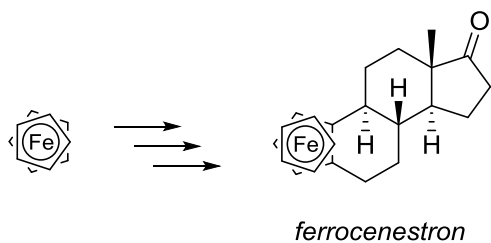
Řada C-substituovaných glykosidů vykazuje zajímavé biologické účinky. Z nejdůležitějších jsou pak C-aryldeoxyribosidy, které mohou sloužit jako nepřirozené komponenty DNA.⁵ Jednou z možných metod, jak tyto látky syntetizovat jsou cykloadiční reakce vhodných 1-ethynyldeoxyribosidů. 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoáty jsou v tomto duchu velice atraktivními sloučeninami, protože by mohly sloužit jako výchozí látky pro nové cykloadiční reakce. Dewarovy benzeny, které je možno podobnými reakcemi připravit jsou nesmírně zajímavé látky s pnutým skeletem [2.2.0]-bicyclohexadienu a termickými či fotochemickými metodami podléhají přesmyku na odpovídající areny.⁶

1.3 Enantioselektivní syntéza s využitím allylačních reakcí aromatických aldehydů

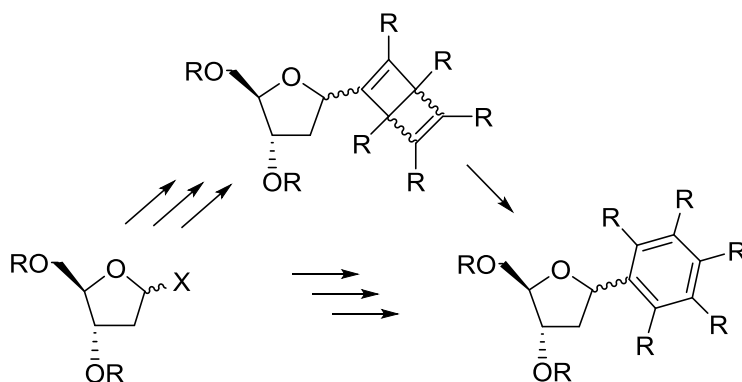
Enantioselektivní allylace aldehydů poskytuje cenné výchozí látky pro další syntézu přírodních látky – chirální homoallylalkoholy. Jak hydroxylová funkční skupina těchto sloučenin, tak dvojná vazba jdou snadno transformovat v jiné funkční skupiny či ve složitější struktury.⁷ Předmětem této práce byla syntéza přírodní látky catalponolu,⁸ která má účinky posilující syntézu dopaminu a je také antitermiticky účinný. Lakton flobufenu byl další látkou, která měla být syntetizována. Tato sloučenina je metabolitem protizánětlivě účinné látky flobufenu.⁹

2. Cíle práce

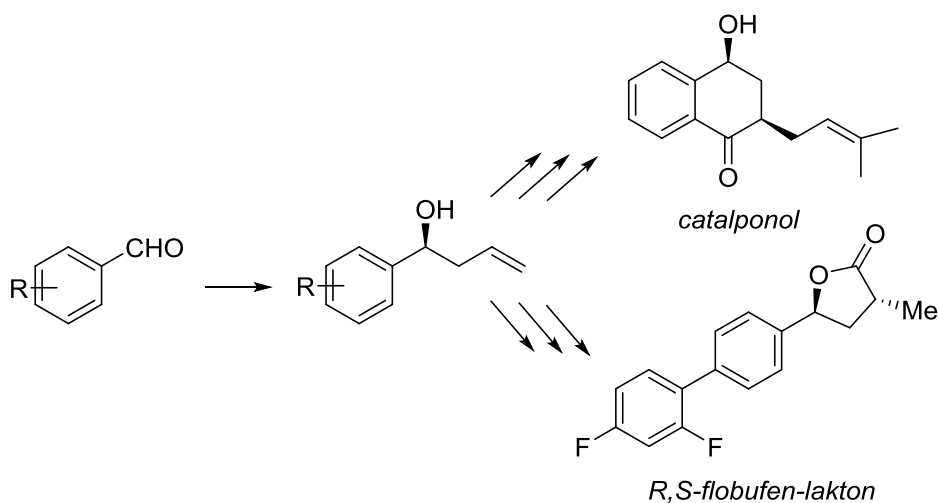
1. Prvním úkolem byla příprava ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným ferrocenem ve svém vlastním skeletu.



2. Druhá část této disertace se zabývá cykloadičními reakcemi C-deoxyribosidů. Úkolem bylo připravit vhodnou výchozí látku a tu pak transformovat řadou cykloadičních reakcí v substituované C-aryldeoxyribosidy. Kromě jiného měla jejich příprava využít Dewarových benzenů.



3. Poslední částí této práce pak byla enantioselektivní allylace aldehydů a využití takto získaných homoallylalkoholů v syntéze biologicky aktivních látek. Cílem byly přírodní látka catalponol a metabolit protizánětlivě působícího flobufenu, flobufen-lakton.

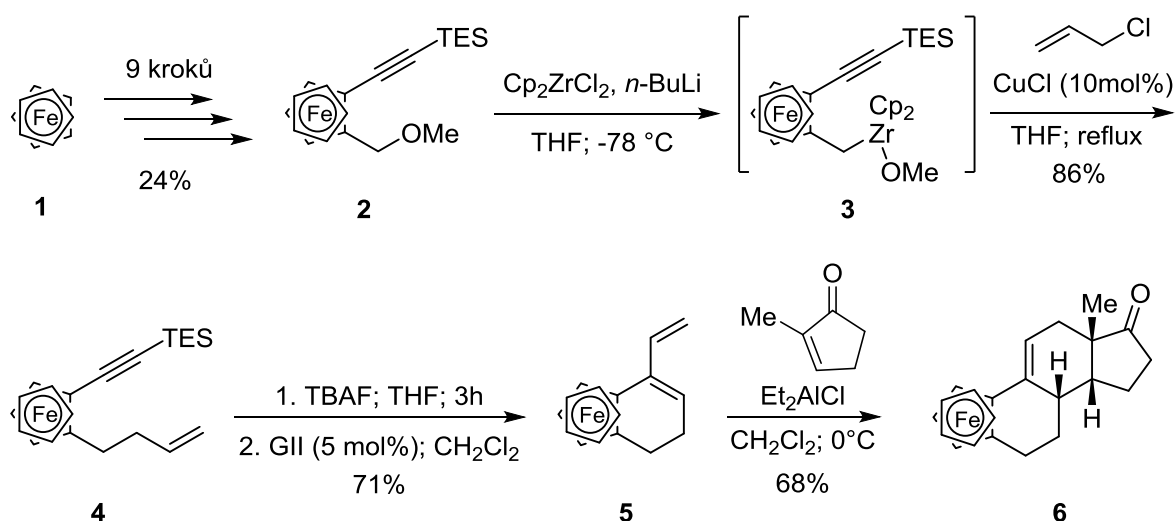


3. Výsledky a diskuze

3.1 Syntéza ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným metallocenem

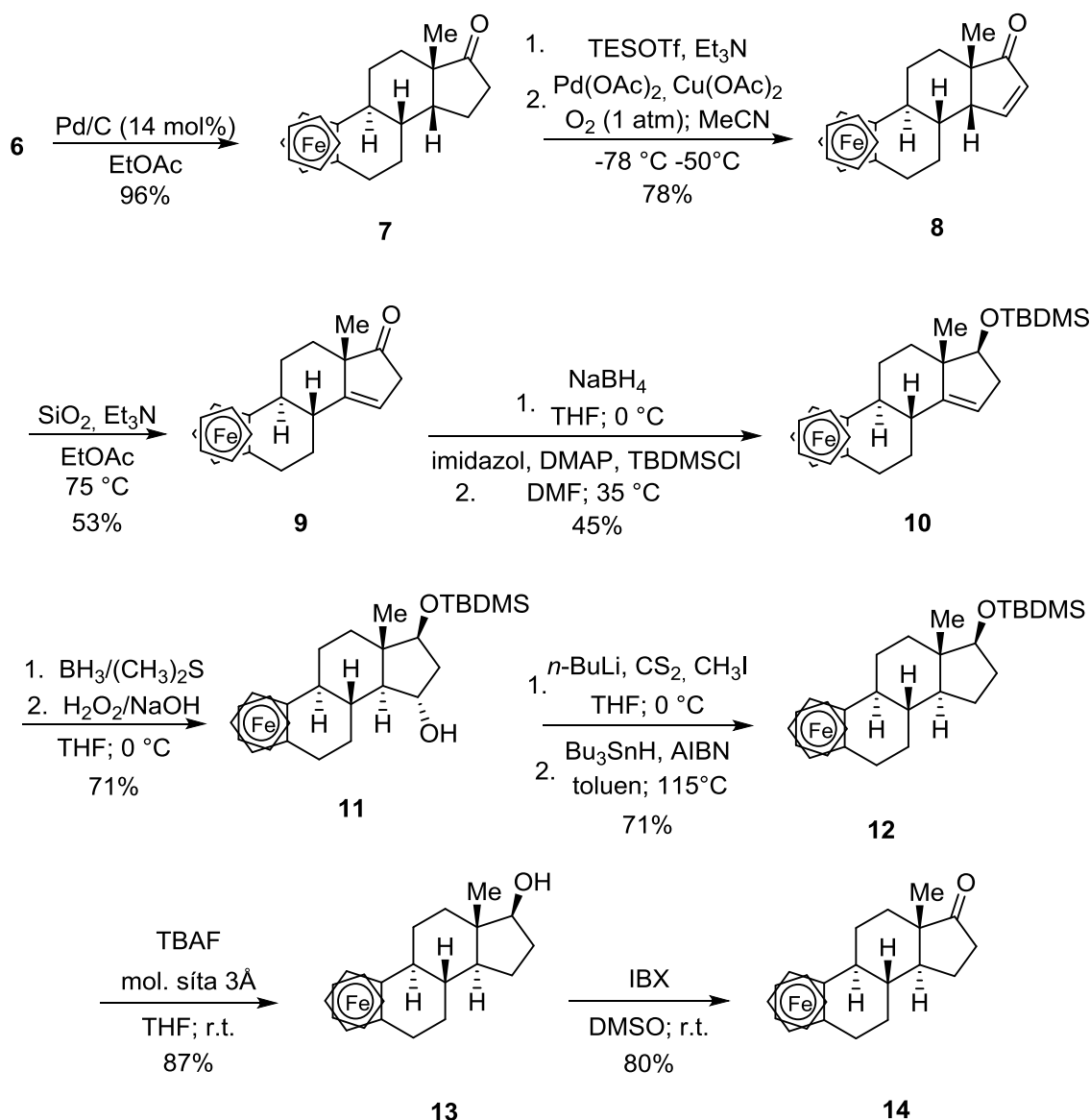
Syntéza začala z prostého ferrocenu **1**, který byl v 9 známých krocích a v celkovém výtěžku 24%, přeměněn v ether **2**.¹⁰ Tento planárně chirální a opticky čistý methylether byl pak podroben reakci s Cp_2ZrBu_2 , tím vznikl zirkonocenový intermediát **3**, který reakcí s allylchloridem, poskytl enyn **4**. Po odstranění chránící silylové skupiny proběhla enynová metathese za vzniku bicyklického **5** v 81% výtěžku. Tento dien pak byl postoupen do Diels-Alderovy reakce s 2-methylcyklopentenonem, katalyzované Lewisovou kyselinou. Tento krok probíhal regioselektivně za vzniku kýženeho *endo*-isomeru tetracyklického nenasyceného ketonu **6** v 68% izolovaném výtěžku.

Schéma 3.1. Tvorba tetracyklického intermediátu **6**.



Následně byla redukována stericky bráněná dvojná vazby mezi uhlíky C8 a C10, heterogenní hydrogenace katalyzovaná Pd/C pak poskytla redukovaný keton **7** v téměř kvantitativním výtěžku 96%. Nyní bylo ke zdárnému dokončení syntézy potřeba pouze změnit konfiguraci na uhlíku C13. Keton **7** byl transformován na silylenoether, jehož oxidace zprostředkovaná palladiovým komplexem poskytla α,β -nenasycený keton **8**. Reakcí s Et_3N vznikla směs očekávaného dekonjugovaného produktu **9** (53%) a výchozí látky **8** (25%), obě látky byly separovány sloupcovou chromatografií. Vzhledem k stericky méně bráněné spodní straně molekuly byl předpoklad, že jednoduchou hydrogenací ketonu **9** by vodík přistupoval z této strany a byla by získána sloučenina s *trans* konfigurací mezi steroidními kruhy C a D. Tento předpoklad byl ovšem mylný, neboť hydrogenací katalyzovanou Pd/C byl kvantitativně získán pouze keton **7** s *cis* konfigurací. Úprava konfigurace musela tedy být provedena jiným způsobem.

Schéma 3.2. Inverze konfigurace a příprava ferrocenestronu **14**.



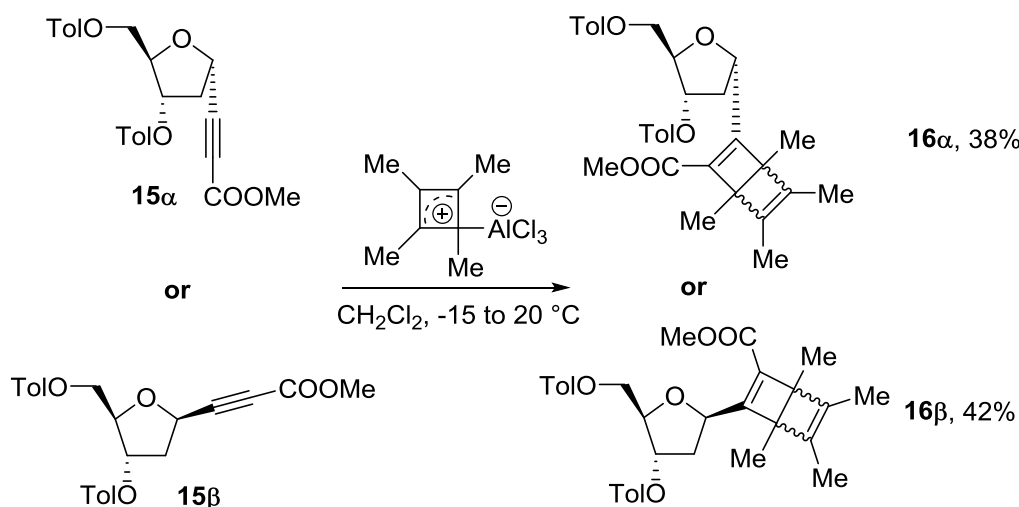
Keton **9** byl nejdříve redukován na alkohol a ten pak přeměněn na silylether **10**. Dalším krokem pak byla hydroborace, následovaná oxidací nově vzniklé vazby C-B. Díky stericky náročné silylové skupině vznikal touto reakcí především alkohol **11** s požadovanou *trans* konfigurací, a to v izolovaném výtěžku 71% (poměr isomerů *trans/cis* byl 5.5/1). Hydroxylová skupina pak byla přeměněna na xanthát a radikálovou deoxygenací pomocí Bu_3SnH byl získán silylether **12**. Jeho odchráněním pomocí TBAF vznikl ferrocenestrol **13**. Posledním krokem pak byla opatrná oxidace IBX , čímž vznikl ferrocenestron **14**.¹¹

Vazebná aktivita nových ferrocenových derivátů **7**, **13** a **14** byla otestována na buněčných liniích, nesoucích buď estrogenní, androgenní nebo progesteronní receptory. Bohužel ani v jednom případě nevykazovaly látky požadovanou aktivitu.

3.2 Cykloadiční reakce C-deoxyribosidů

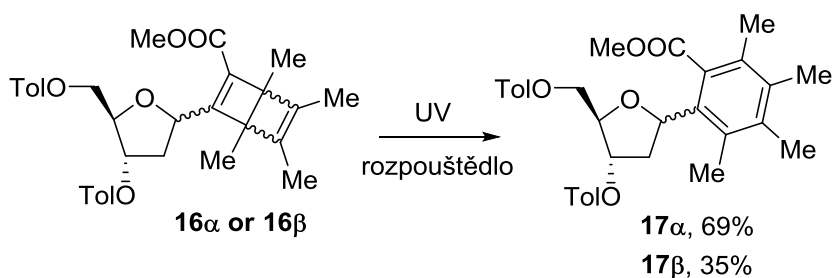
Směs anomerů 1-ethynyldeoxyribosy byla nejdříve přeměněna na látky s dostatečně objemnými substituenty tak, aby mohlo dojít k jejich snadné separaci sloupcovou chromatografií. Oddělené anomery byly každý zvlášť transformovány v propynoáty **15 α** a **15 β** , které byly vhodnými výchozími látkami pro cykloadiční reakce. Reakce **15 α** s komplexem tetramethylcyklobutadienu s AlCl_3 poskytla deoxyribosidy s Dewarovým benzenem **16 α** jako směs neoddělitelných diastereoisomerů v poměru 3/2 a izolovaném výtěžku 38%. Stejnou reakcí s opačným anomerem **15 β** byl získán Dewarův benzen **16 β** , opět jako směs diastereoisomerů, tentokrát v poměru 1/1 a celkovém výtěžku 42%.

Schéma 3.3. Syntéza Dewarových benzenů **16 α** a **16 β** .



Připravené Dewarovy benzeny byla stálé za laboratorní teploty. K jejich přesmyku na odpovídající aryly **17** termickými podmínkami docházelo až při použití vysokých teplot (150 °C), které ovšem způsobovaly značný rozklad cukerné části molekuly. Přesmyk byl také realizován za fotochemických podmínek. Ozářením rozpuštěného vzorku Dewarova benzenu **16 α /16 β** UV zářením při laboratorní teplotě, došlo k přesmyku na odpovídající (2-deoxyribofuranosyl)areny **17 α /17 β** , tyto látky pak byly izolovány ve výtěžcích 69 respektive 35%.

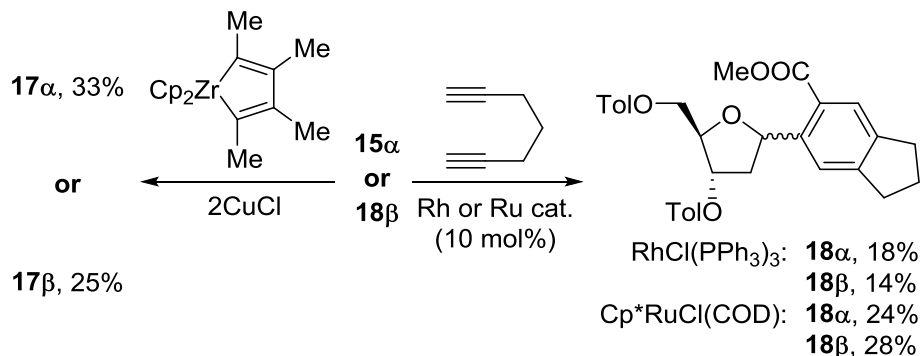
Schéma 3.4. Přesmyk **16 α** nebo **16 β** na odpovídající C-aryldeoxyribosidy **17 α** nebo **17 β** .



Připravené propynoáty **15** byly také podrobeny dalším cykloadičním reakcím. Cyklotrimerizace **15 α** nebo **15 β** s tetramethylzirkonacyklopentadienem,¹² byla provedena

jako alternativní metoda pro získání látek **17 α** a **17 β** . Těmito reakcemi byly získány komplexní reakční směsi, z nichž byly izolovány areny **17 α** nebo **17 β** ve výtěžcích 33 a 25%. Oproti očekávání, nedošlo při reakci za těchto podmínek k tvorbě Dewarových benzenů **16**.¹³

Schéma 3.5. Reakce propynoátů **15** k získání látek **17** nebo **18**.

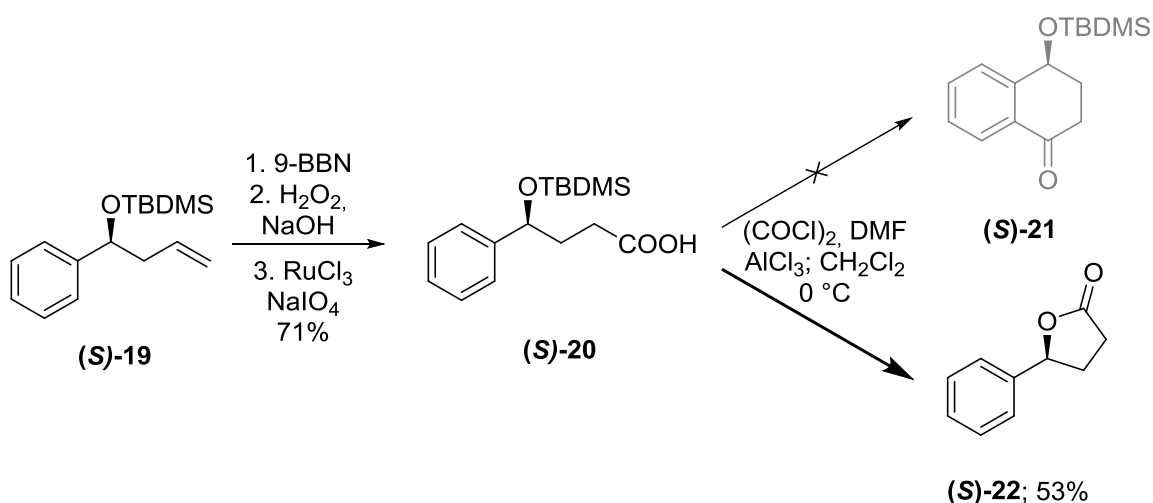


Nakonec byly reakcemi propynoátů **15 α** nebo **15 β** s 1,6-heptadiynem získány dihydroindeny **18 α** /**18 β** . S katalytickým množstvím $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (10 mol%) došlo ke vzniku těchto látek v nízkých izolovaných výtěžcích 18 a 14%. Při použití katalyzátoru $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ poskytla reakce dihydroindeny **18 α** a **18 β** v poněkud vyšších výtěžcích 24 respektive 28%.

3.3 Enantioselektivní syntéza s využitím allylačních reakcí aromatických aldehydů

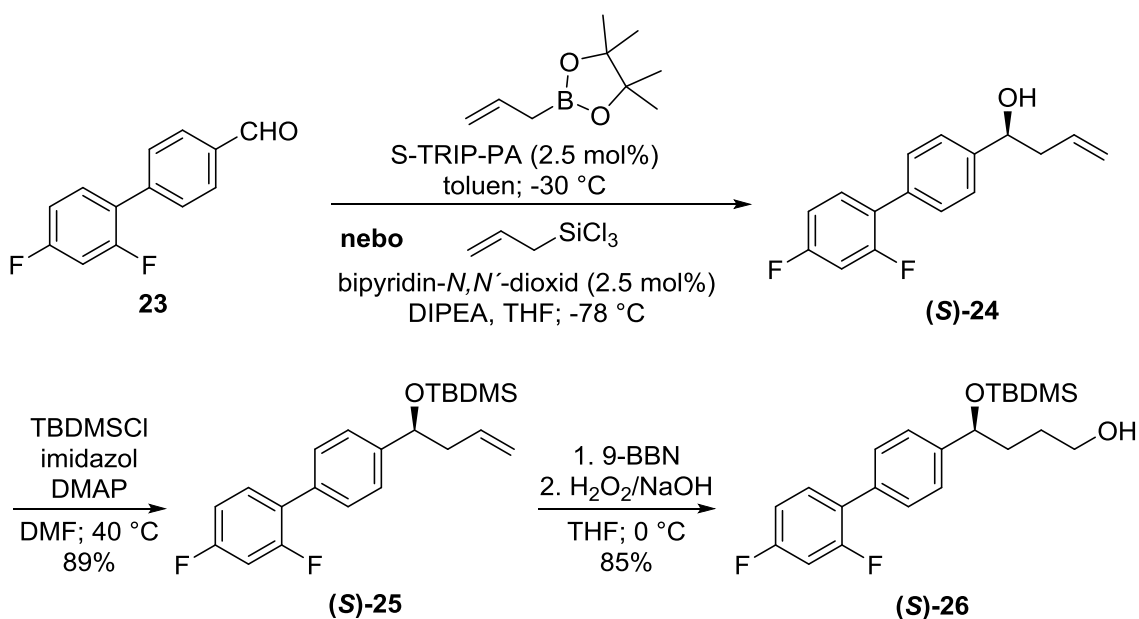
Chirální karboxylová kyselina (**S**)-**20** byla připravena třístupňovou procedurou: nejdříve byla použita asymetrická allylace benzaldehydu, pak ochráníení hydroxyly a hydroborace s oxidací. S touto kyselinou byla zamýšlena intramolekulární Friedel-Craftsova acylace v přítomnosti oxalyl chloridu a AlCl_3 . Během této reakce ovšem nedošlo ke kýžené cyklizaci spojené se vznikem látky s tetralinovým skeletem (**S**)-**21**, ale k jiné cyklizaci za uzavření laktonového kruhu, vznikla tak látka s butyrolaktonovou částí (**S**)-**22**. Tato cyklizace proběhla beze změny absolutní konfigurace a bez ztráty optické čistoty. Protože všechny ostatní vyzkoušené metody k dosažení ketonu (**S**)-**21** zklamaly, nebylo možno dokončit syntézu catalponolu. Objevení cyklizační reakce laktonu ovšem bylo impulsem pro syntézu metabolitu flobufenu.

Schéma 3.6. Pokus o syntézu (*S*)-**21** spojený s cyklizací na lakton (*S*)-**22**.



2',4'-Difluoro-[1,1'-bifeny]-4-karbaldehyd **23** byl výchozí látkou pro enantioselektivní allylaci, kterou vznikl chirální homoallylalkohol (*S*)-**24**. Tato látka byla získána buď allylací katalyzovanou chirálními Brønstedovými kyselinami¹⁴ nebo metodou při níž byly použity Lewisovy báze - chirální *N,N'*-dioxidy.¹⁵ Oběma metodami byl produkt získán v dobrých výtěžcích a s výbornou enantioselektivitou. Chirální homoallylalkohol (*S*)-**24** byl tak získán pro další syntézu ve výtěžku 97% a v enantiomerním přebytku 99% ee. Hydroxylová skupina byla ochráněna TBDMSCl (isolovaný výtěžek 89%), pak následovala hydroborace dvojně vazby silyletheru (*S*)-**25** pomocí 9-BBN, následovaná oxidací boranového aduktu za vzniku alkoholu (*S*)-**26** ve výtěžku 85%.

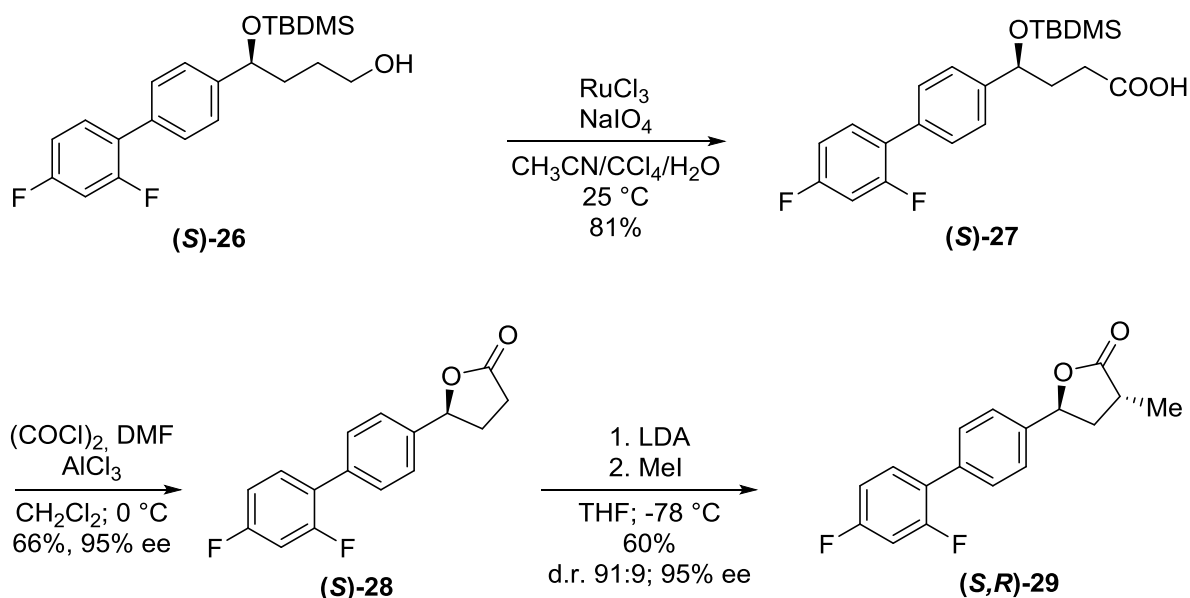
Schéma 3.7. Enantioselektivní allylace aldehydu **23** za vzniku (*S*)-**24** a další přeměny této látky.



Oxidace terminální hydroxylové skupiny použitím $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ dalo vzniknout karboxylové kyselině (*S*)-**27** v izolovaném výtěžku 81%. Reakcí s oxalyl chloridem a AlCl_3

vznikl lakton (**S**)-**28**, který byl získán v 66% výtěžku a 95% ee. Posledním krokem byla lithiace s LDA, jež poskytla enolát, který byl diastereoselektivně alkylován methyl jodidem za vzniku kýženého metabolitu flobufenu (**S,R**)-**29** jako hlavnímu produktu reakce ve výtěžku 66% a v enantiomerním přebytku 95% ee.

Schéma 3.8. Příprava (*S,R*)-flobufen-laktonu **29**.



4. Závěry

1. Byla vypracována metoda pro přípravu ferrocenestronu ve 24 krocích. Tento produkt je prvním příkladem steroidu, který obsahuje metalocen ve svém vlastním skeletu. Během syntézy bylo dokázáno, že stereochemická informace představovaná planární chiralitou na ferrocenovém kruhu byla diastereoselektivně přenesena do nových center chiralit na budovaném steroidním skeletu. Testování sice ukázalo, že ferrocenestron se nevázal na steroidní receptory, nicméně není vyloučeno, že další úpravou molekuly by se molekula mohla stát biologicky aktivní.

2. Byly připraveny anomerně čisté 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoáty a použity jako vhodné výchozí látky pro cykloadiční reakce. Těmito reakcemi vznikly Dewarovy benzeny, které byly přesmyknuty na (2-deoxyribofuranosyl)areny pomocí fotochemických a termických metod. Propynoáty byly také použity pro přímou syntézu (2-deoxyribofuranosyl)arenů reakcí se zirkonacyklopentadieny. Nakonec byla provedena [2+2+2] cyklotrimerizace katalyzovaná rhodiovým či rutheniovým komplexem poskytující 1-(2-deoxyribofuranosyl)dihydroindeny.

3. Bylo dokázáno, že chirální homoallylalkoholy, připravené enantioselektivní allylací aldehydů, lze s úspěchem použít pro syntézu složitějších biologicky aktivních látek. Přesto, že příprava catalponolu byla nakonec neúspěšná, v průběhu syntézy byla nalezena cesta k chirálně čistým butyrolaktonům. Tento poznatek pak byl užitečný v syntéze metabolitu flobufenu, jež byl připraven v 7 krocích.

1. Introduction

This work consists of three parts, each dealing with a synthesis of different types of potentially biologically active compound using transition metal based methodologies.

1.1 Synthesis of ferrocenestrone – first metallocene based steroid

Ferrocene moiety has been studied extensively for the last couple of decades,¹ it has also been introduced to many biologically active compounds for various reasons.² One example of these compounds with notably improved biological activity is ferrocifen.³ It is a derivative of tamoxifen, which is a usual drug of first choice in treatment of hormone-dependent breast cancer. Ferrocifen not only inhibits the growth of hormone dependent breast cancer cell lines, but also cell lines that do not depend on hormones. These interesting discoveries lead us to the idea of ferrocenestrone that could imitate this activity. Just as ferrocifen is analogous to tamoxifen, ferrocenestrone would be analogous to estrone, i.e. ferrocene would be placed instead of the aromatic A-ring. The molecule would be first such compound of its kind. Previously ferrocene conjugates have been reported, but the moiety itself has never been a part of the steroid skeleton.⁴

1.2 Cycloaddition reactions of C-deoxyribosides

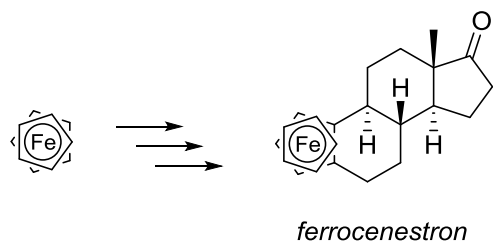
Various C-substituted glycosides exhibit a range of biological properties. C-Aryldeoxyribosides may serve as a typical example, because of their application as artificial DNA components.⁵ One of the possible pathways to this class of compounds is a transformation of the triple bond of 1-ethynyldeoxyribosides by a cycloaddition reaction. 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoates constitute an interesting building block that could be used for these transformations by hitherto unstudied cycloaddition reactions. Dewar benzenes that were also studied in this work, are fascinating compounds possessing strained [2.2.0]-bicyclohexadiene framework that can undergo thermal or photochemical rearrangement to the benzene ring.⁶

1.3 Enantioselective synthesis using asymmetric allylation of aromatic aldehydes

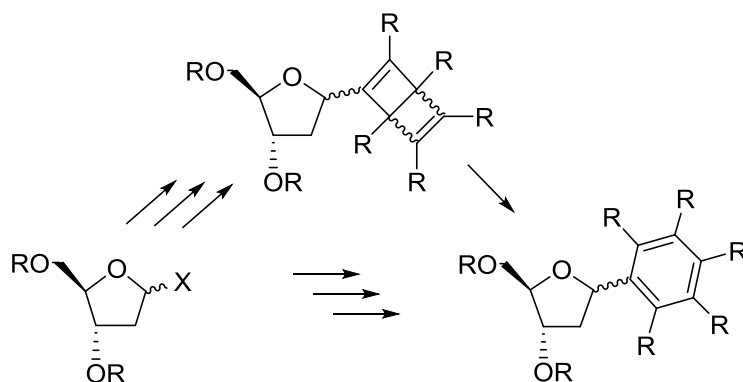
Enantioselective addition of allylic organometallic compounds to aldehydes is of general synthetic interest, because this reaction leads to the formation of valuable chiral substances containing the hydroxyl group along with the C-C double bond that can be converted into other functionalities. These chiral compounds often could be used as valuable building blocks for synthesis of natural or biologically relevant compounds.⁷ Aims of this work were catalponol,⁸ a natural compound isolated from the heartwood of the tree *Catalpa Ovata* with antitermitic and dopamine-synthesis enhancing activity and flobufen-lactone, a metabolite of the antiflogistic flobufen.⁹

2. Aims of the study

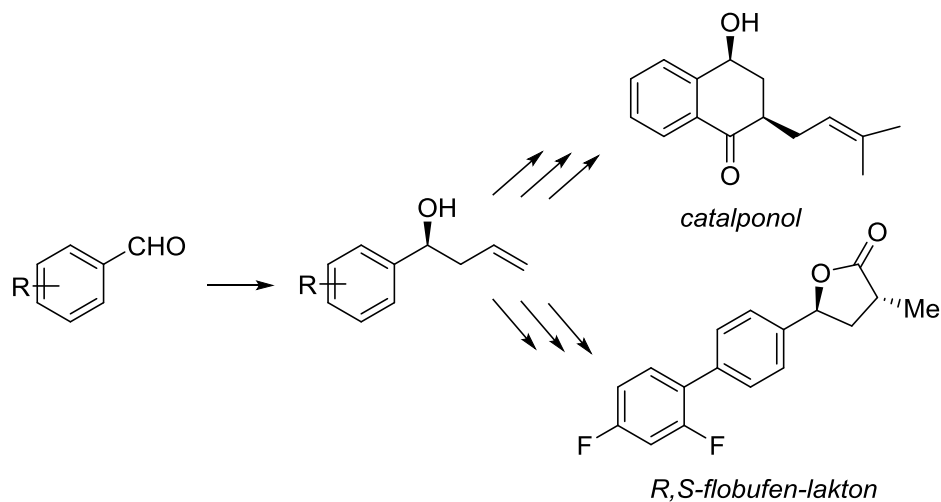
1. First task was the total synthesis of ferrocenestron, first steroid with integrated ferrocene in its own skeleton.



2. Second part of this dissertation deals with cycloaddition reactions of *C*-deoxyribosides. After suitable starting compound would be prepared, it would be transformed to various highly substituted *C*-aryldoxyribosides. The preparation of these will also be based on synthesis of Dewar benzenes.



3. Last part of this work deals with enantioselective allylations of aldehydes and the utilization of optically pure homoallylic alcohols, obtained by these methods, in the synthesis of biologically active compounds. Natural compound catalponol and metabolite of the potential antiflogistic flobufen were the targets of this study.

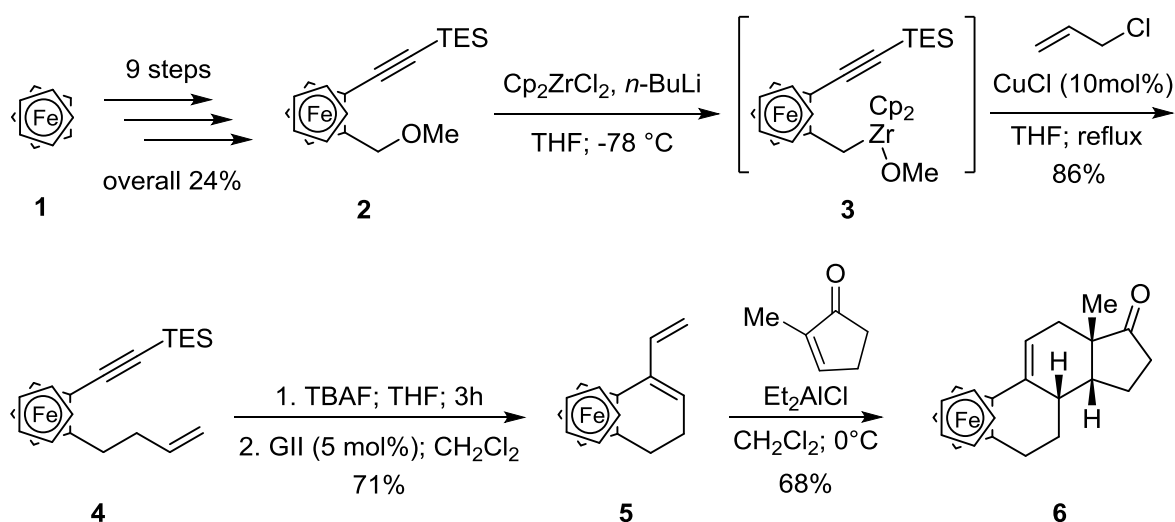


3. Results and discussion

3.1 Synthesis of ferrocenestrone – first metallocene based steroid

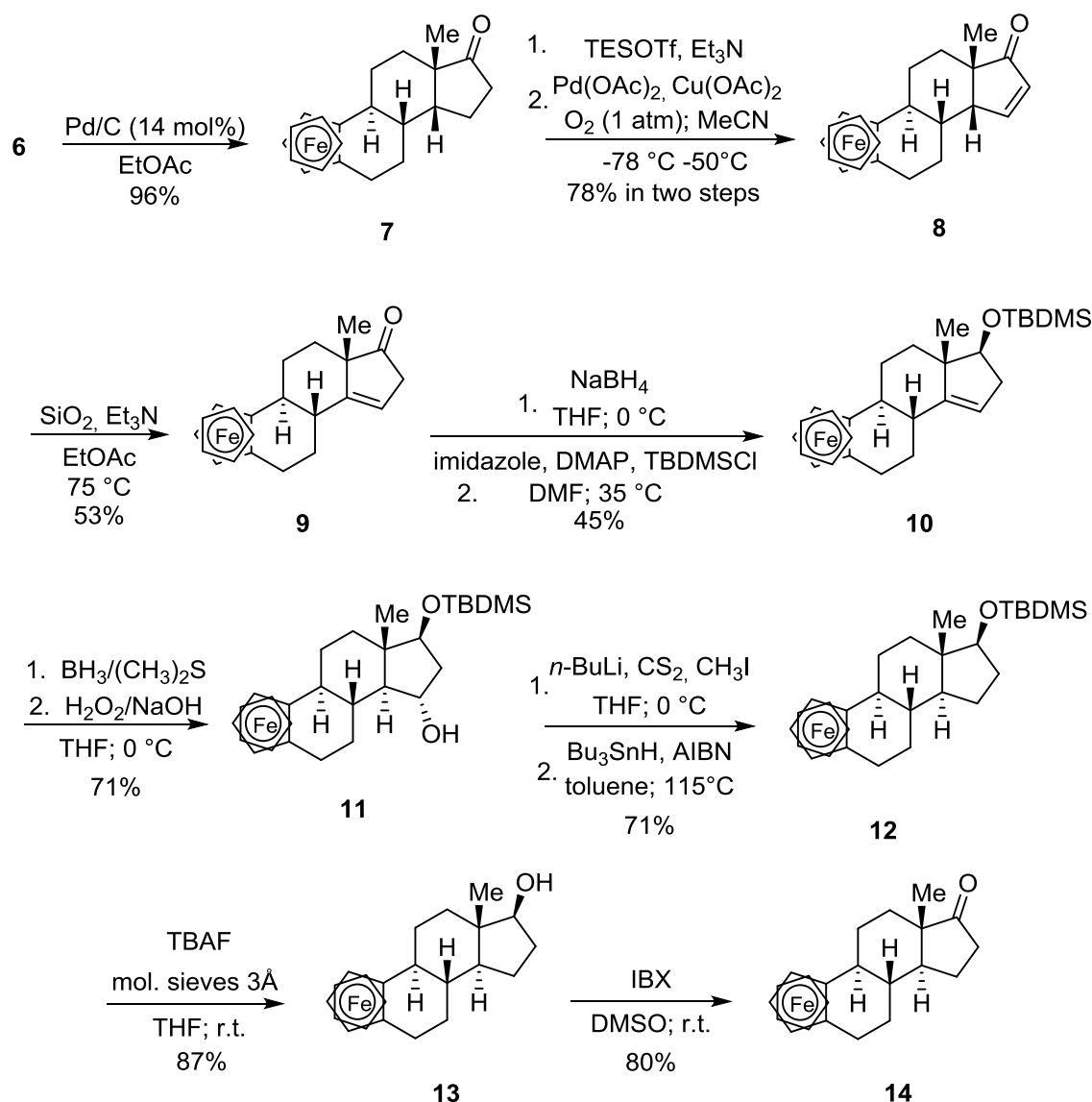
At the outset, ferrocene **1** was transformed in 9 known steps¹⁰ to methyl ether **2** in an overall 24% yield. This methyl ether, possessing planar chirality was then subjected a reaction with Cp_2ZrBu_2 , forming zirconocene intermediate **3**, which then in reaction with allyl chloride, catalyzed by CuCl , furnished enyne **4**. After deprotection of the silyl group, enyne metathesis catalyzed by Grubbs 1st generation catalyst was performed, forming a bicyclic diene **5** in 81% yield. With the diene **5** at hand the synthesis continued with its Diels-Alder reaction with 2-methylcyclopentenone catalyzed by Lewis acid. This step proceeded regioselectively providing the desired *endo*-isomer of tetracyclic unsaturated ketone **6** in 68% yield.

Scheme 3.1. Formation of tetracyclic intermediate **6**.



The reduction of the sterically hindered double bond between C8 and C10 was performed next, heterogeneous hydrogenation over Pd/C furnished the desired ketone **7** in a quantitative 96% yield. Only configuration on C13 had to be inverted to obtain steroid skeleton having the structure of the target compound. Ketone **7** was transformed to silyl enol ether, oxidation mediated by $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ then furnished the α,β -unsaturated ketone **8**. Subsequent reaction with Et_3N yielded a mixture of desired deconjugated product **9** (53%) and starting compound **8** (25%), which were easily separated by column chromatography. It was expected that another hydrogenation of the ketone **9** will yield predominantly a product with *trans* configuration between C and D rings, because the bottom side of the molecule was less hindered. However, Pd/C catalyzed hydrogenation yielded quantitatively only product **7** with *cis* configuration. Therefore another methodology had to be used.

Scheme 3.2. Inversion of configuration on the steroid skeleton, formation of ferrocenestronne **14**.



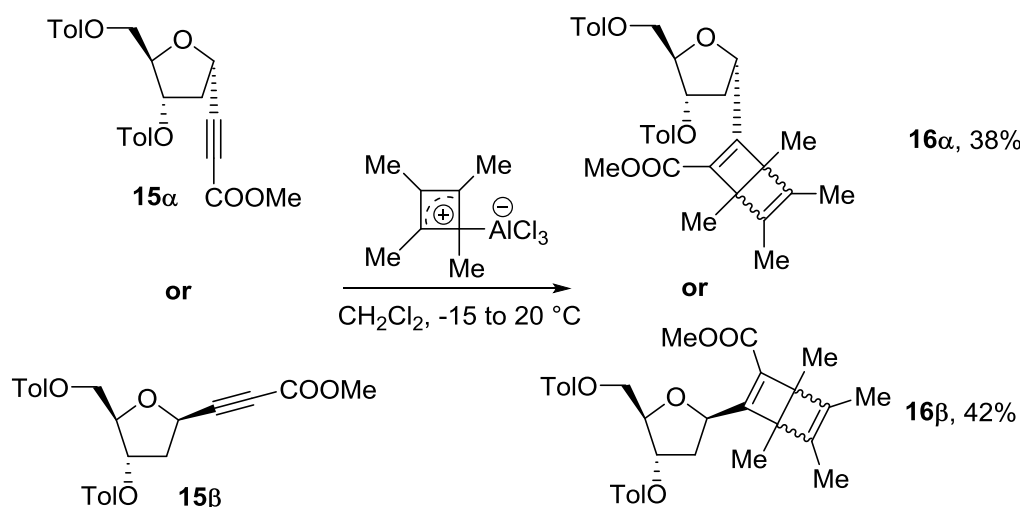
At first ketone **9** was reduced to alcohol and transformed to silyl ether **10**. Next step was hydroboration with subsequent oxidation. Owing to the bulky TBDMS group, the reaction gave rise preferentially to alcohol **11** with *trans* configuration in good 71% yield (the ratio of *trans/cis* products was 5.5/1). The hydroxyl group was then converted to xanthate and its radical deoxygenation with Bu_3SnH furnished silyl ether **12**. Deprotection of **12** by TBAF yielded ferrocenestrol **13**. At last a careful oxidation by IBX provided ferrocenestronne **14**.¹¹

The binding activity of ferrocenyl steroids **7**, **13** and **14** was tested on reporter cell lines bearing estrogen receptors. Also in addition cell lines with androgen receptor and progesterone receptors were used for the assay; however, no activity up to micromolar concentrations was detected.

3.2 Cycloaddition reactions of C-deoxyribosides

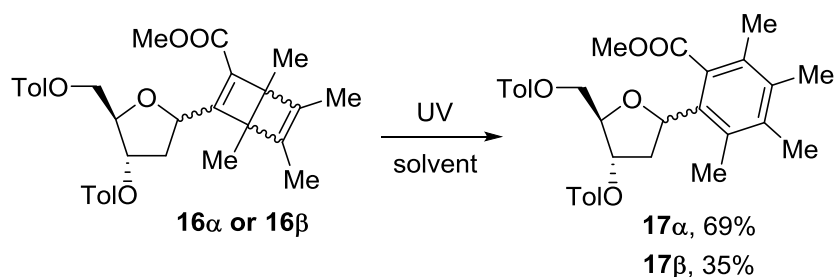
Anomeric mixture of 1-ethynyl deoxyribosides was at first transformed to a compound with bulky substituents, in order to separate the anomers by simple column chromatography. Separated anomers were then transformed to anomERICALLY pure propynoates **15 α** and **15 β** , suitable starting compounds for cycloaddition reactions. The reaction of **15 α** with tetramethylcyclobutadiene-AlCl₃ complex proceeded uneventfully to furnish the corresponding Dewar benzene **16 α** as a 3/2 inseparable mixture of diastereoisomers in 38% isolated yield. In a similar manner the reaction with **15 β** was carried out yielding the Dewar benzene **16 β** as a 1/1 inseparable mixture of diastereoisomers in 42% isolated yield.

Scheme 3.3. Synthesis of Dewar benzenes **16 α** and **16 β** .



The obtained Dewar benzenes were stable under ambient conditions. Although it was demonstrated that substituted Dewar benzenes could be easily rearranged to the corresponding benzene derivatives under thermal conditions (>150 °C) with a reasonable reaction rate, in case of **16 α** /**16 β** considerable degradation of the sugar moiety was observed during the course of this reaction. The rearrangement was also carried out conveniently at 20 °C under UV irradiation in a quartz test tube that yielded the corresponding (2-deoxyribofuranosyl)arenes **17 α** /**17 β** in 69 and 35% isolated yields, respectively.

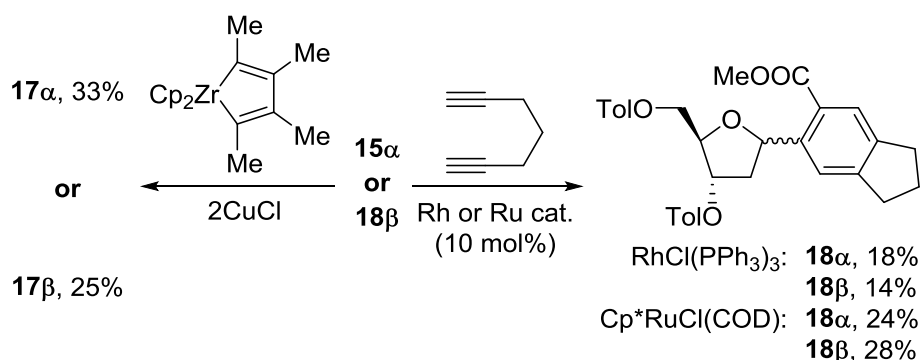
Scheme 3.4. Rearrangement of **16 α** or **16 β** to respective C-aryldeoxyribosides **17 α** or **17 β** .



With propynoates **15** on hand we also decided to test their reactivity with other alkynes under cyclotrimerization conditions. At first the reaction of **15 α** or **15 β** with

tetramethylzirconacyclopentadiene,¹² was carried out as an alternative approach to **17 α** and **17 β** . The reaction provided complex reaction mixtures out of which **17 α** or **17 β** were isolated as single products in 33 and 25% yields, respectively. Unlike in reactions with other sterically hindered propynoates,¹³ the formation of the Dewar benzene derivatives **16** was not detected.

Scheme 3.5. Reactions of **15** to give **17** or **18**.

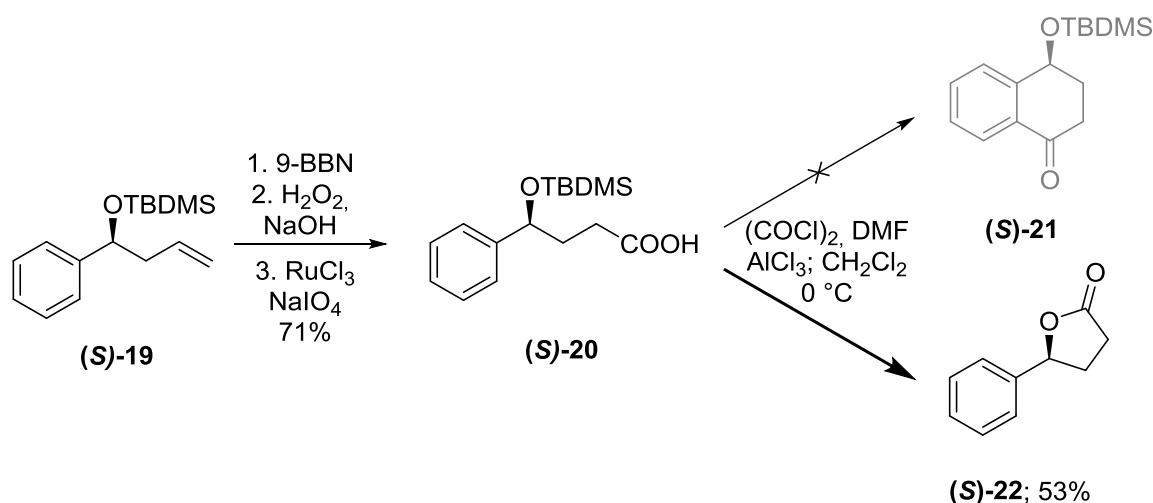


Finally, reactions of **15 α** or **15 β** with 1,6-heptadiyne in the presence of a catalytic amount of RhCl(PPh₃)₃ (10 mol%) were done. Dihydroindenes **18 α** /**18 β** were obtained in a rather low 18 and 14% isolated yields, respectively. The use of CpRuCl(COD) provided the same products in somewhat higher isolated yields of 24 and 28%.

3.3 Enantioselective synthesis using asymmetric allylation of aromatic aldehydes

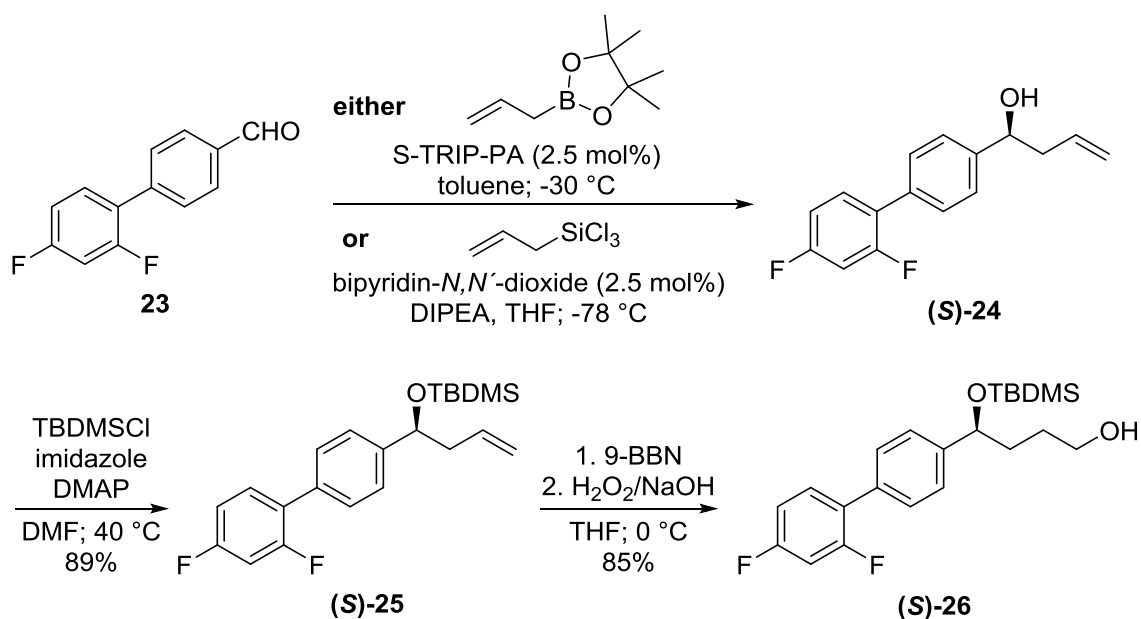
A chiral acid (*S*)-**20** was prepared by a three-step procedure: asymmetric allylation of benzaldehyde, protection of the hydroxyl group followed by hydroboration and oxidation. Then, an intramolecular Friedel-Crafts acylation in the presence of oxalyl chloride and AlCl₃ was attempted. However, instead of a compound with tetraline skeleton (*S*)-**21**, a product with the butyrolactone moiety (*S*)-**22** was obtained. The cyclization proceeded without the change of absolute configuration and without racemization. Because all other methods to obtain ketone (*S*)-**21** failed, the synthesis of cataloponol could not be completed, but the formation of the butyrolactone served as an impetus for the synthesis of flobufen-lactone.

Scheme 3.6. Attempt to synthesize catalponol; formation of a butyrolactone (**S**)-22.



2',4'-Difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde **23** was chosen as the starting material. Its enantioselective allylation to the corresponding homoallylic alcohol (**S**)-24 under different reaction conditions ensued. The methods used included the reactions catalyzed by chiral Brønsted acids¹⁴ or allylations catalyzed by Lewis bases - chiral *N,N'*-dioxides.¹⁵ Both were shown to catalyze the reaction in good to excellent yields and in excellent enantiomeric excess. Chiral homoallylic alcohol (**S**)-24 was thus obtained in 97% yield and 99% ee. The hydroxyl group was protected with TBDMSCl (89% isolated yield), then hydroboration of (**S**)-25 with 9-BBN followed by oxidative cleavage of the C-B bond resulted in the formation of the mono protected diol (**S**)-26 isolated in 85% yield.

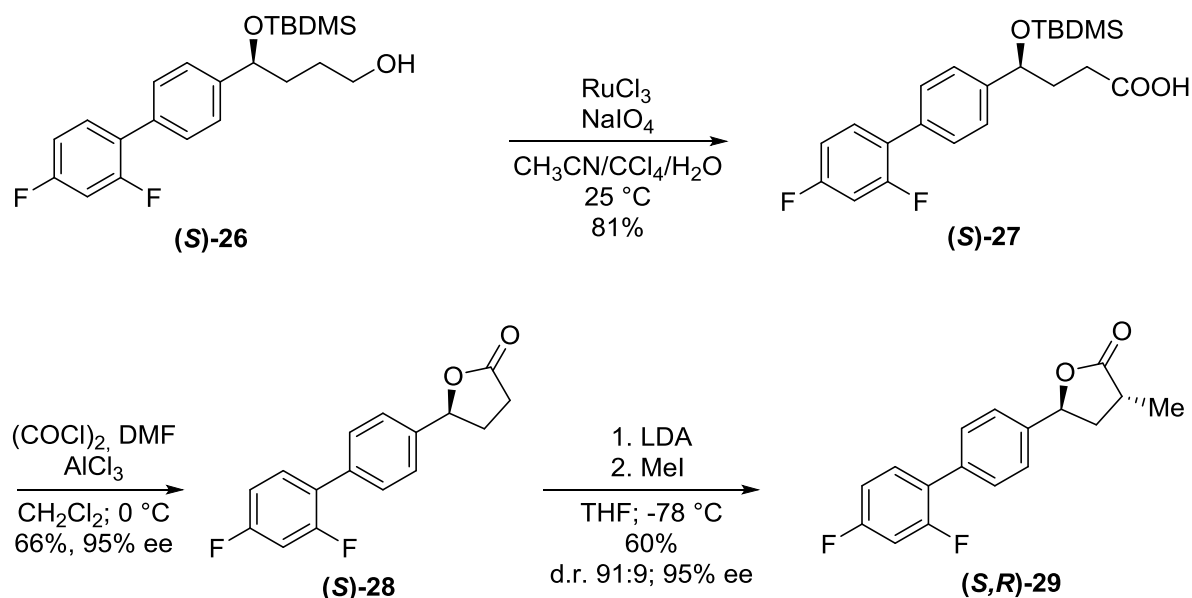
Scheme 3.7. Assymmetric allylation to yield homoallylic alcohol (**S**)-24 and its further transformations.



Oxidation of the terminal hydroxyl group with RuCl₃/NaIO₄ gave rise to the carboxylic acid (**S**)-27 in 81% isolated yield. Its treatment with oxalyl chloride and AlCl₃

resulted in the formation of lactone (**S**)-**28**, which was isolated in 66% yield and 95% ee. Finally, lithiation with LDA gave rise to enolate that was diastereoselectively alkylated with methyl iodide to furnish the desired flobufen derivative (**S,R**)-**29** as that major product in 66% isolated yield and 95% ee.

Scheme 3.8. Synthesis of (*S,R*)-flobufen-lactone **29**.



4. Conclusions

1. A concise approach was developed to achieve ferrocenestronone in total of 24 reaction steps. Although the compound did not prove to activate the estrogenic receptors it is still the first example of its kind – a metallocene based steroid analogue. This general strategy for construction of such compounds also demonstrated that planar chirality on the ferrocene moiety was selectively transferred to the newly formed stereocenters of the steroid.

2. Anomerically pure 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoates were prepared as suitable starting materials for cycloaddition reactions. These yielded the corresponding Dewar benzenes that could be converted into (2-deoxyribofuranosyl)arenes upon photochemical rearrangement. In addition, the propynoates were used as substrates for reactions with zirconacyclopentadienes and in catalytic cyclotrimerization (Rh and Ru catalysis) with 1,6-heptadiene giving rise to the corresponding 1-(2-deoxyribofuranosyl)dihydroindenes.

3. It was shown that chiral homoallylic alcohols obtained by enantioselective allylation of aldehydes could serve as key building blocks for the synthesis of more complex natural compounds. Although the synthesis of catalponol was finally not successful, we found a way to obtain optically pure butyrolactones. Flobufen metabolite was then synthesized in 7 steps and with a high degree of optical purity.

5. References/Odkazy

1. P. Stepnicka, *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, John Wiley & Sons Ltd: Chichester, **2008**.
2. D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931-5985.
3. S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5223-5236.
4. a) A. Vessieres, C. Vaillant, M. Gruselle, D. Vichard, G. Jaouen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *35*, 837-838; b) D. Osella, O. Gambino, G. C. Dutto, C. Nervi, G. Jaouen, A. Vessieres, *Inorg. Chim. Acta.* **1994**, *218*, 207-210; c) J. Tang, X.-G. Li, *Youji Huaxe* **1999**, *19*, 312-315.
5. Y. N. Teo, J. N. Wilson, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3923-3933.
6. a) E. E. van Tamelen, S. P. Pappas, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3789-3791; b) E. E. van Tamelen, S. P. Pappas, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3297-3298; c) R. Criegee, F. Zanker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 695-696.
7. a) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793; b) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5698.
8. a) H.-S. Huang, X.-H. Han, B.-Y. Hwang, J.-I. Park, S.-K. Yoo, H.-S. Choi, C.-C. Lim, M.-K. Lee, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 867-875; b) E. Garcia, S. Ouizem, X. Cheng, P. Romanens, E. P. Kündig, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2306-2314.
9. a) P. Bulej, M. Kuchař, V. Panajotova, V. Jegorov, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1862-1872; b) M. Kuchař, M. Poppová, A. Jandera, V. Panajotovová, H. Zůnová, M. Buděšínský, H. Tomková, A. Jegorov, J. Tajmer, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 498-509.
10. a) E. R. Biehl, P. C. Reeves, *Synthesis* **1973**, 360-361; b) C. J. Richards, A. W. Mulvaney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1419-1430; c) T. Sammakia, H. A. Latham, D. R. Schaad, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10-11; d) R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2263-2271; e) H. Plenio, J. Hermann, A. Sehring, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1820-1829.
11. F. Hessler, I. Císařová, D. Sedlák, P. Bartůněk, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5515-5518.
12. a) T. Takahashi, Z. F. Xi, M. Kotora, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 361-362; b) T. Takahashi, Z. F. Xi, A. Yamazaki, Y. H. Liu, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1672-1680; c) T. Takahashi, F. Y. Tsai, Y. Li, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11093-11100.
13. L. Dufková, M. Kotora, I. Císařová, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2491-2499.
14. P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886.
15. a) R. Hrdina, I. Valterová, J. Hodačová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822-826; b) A. Kadlčíková, I. Valterová, L. Ducháčková, J. Roithová, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442-9445; c) K. Vlašaná, R. Hrdina, L. Valterová, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7040-7044.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA:

Full Name: Filip Hessler
Title: Mgr. (MSc)
Date of Birth: 19. 6. 1984, Praha (Prague)
Nationality: Czech
Citizenship: Czech Republic
Marital Status: single
Home Address: Počernická 467/44
108 00 Praha 10
Czech Republic
Contacts: Mobile: +420 721 531 411, E-mail: fhessler@c-box.cz

EDUCATION:

08/2011 – 11/2011 Internship in the group of Prof. Masaharu Nakamura at Kyoto University, Institute for Chemical Research, Uji, Japan.
since 10/2008 PhD Studies at Charles University in Prague, Faculty of Sciences, Department of Organic and Nuclear Chemistry in the group of Prof. Martin Kotora.
08/2007 - 01/2008 ERASMUS stay at University of Kuopio, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Kuopio, Finland, within the group of Prof. Seppo Auriola.
2005 - 2006 Internship in the R&D Department of Zentiva (currently a part of Sanofi group) for four months.
2003 - 2008 Master studies at Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy, Department of Inorganic and Organic Chemistry, Hradec Králové.
1995 - 2003 High school studies at Archbishop Grammar School in Prague.

PUBLICATIONS:

1. M. Kotora, F. Hessler, B. Eignerová; Transition-Metal-Mediated or -Catalyzed Syntheses of Steroids and Steroid-Like Compounds, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 29-42.
2. F. Hessler, I. Císařová, D. Sedlák, P. Bartůněk, M. Kotora; Synthesis of Ferrocenestrone: the First Metallocene Based Steroid Analogue, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5515-5518.
3. M. Kotora, F. Hessler; Dibromobis(triphenylphosphine)nickel(II), *eEROS* **2012**.
4. F. Hessler, Lucie Kulhavá, Ivana Císařová, Miroslav Otmar, Martin Kotora; Cycloaddition reactions of Deoxyribosylpropynoates, *Synth Commun.* accepted
5. F. Hessler, A. Korotvička, D. Nečas, I. Valterová, M. Kotora; Syntheses of the Flobufen Metabolite and Dapoxetine Based on Enantioselective Allylation of Aromatic Aldehydes, submitted
6. R. Betík, A. Kadlčíková, F. Hessler, R. Belle, M. Kotora; Asymmetric Allylation of *ortho*-Substituted Benzaldehydes, to be submitted.

AWARDS:

1. 2 - 5th place Sigma-Aldrich Award for Young Scientists (2010).
2. Prize of Otakar Červinka for the best oral presentation, Czech Chemical Society (2010).
3. Prize of Carl and Gerty Cori, Sigma-Aldrich Award for Young Scientists (2012).
4. Prize of Jean-Marie Lehn for Chemistry, 2nd place (2013).

LANGUAGE SKILLS:

English – advanced (01/2012, FCE – First Certificate in English)

German – intermediate

ORAL PRESENTATIONS:

1. 8th Ferrocene Colloquium, February 17 – 19, 2010, Bochum, Germany.
2. 10th Sigma-Aldrich Interdisciplinary Conference of Young Chemists, Biochemists and Biologists, May 25 – 28, 2010, Milovy, Czech Republic.
3. Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry, November 20 – 22, 2010, Nymburk, Czech Republic.
4. 13th International Seminar of Ph.D. Students, April 3 – 7, 2011, Liblice Castle, Czech Republic.
5. 10th Ferrocene Colloquium, February 15 – 17, 2012, Braunschweig, Germany.
6. 12th Sigma-Aldrich Interdisciplinary Conference of Young Chemists, Biochemists and Biologists, May 29 – June 1, 2012, Počátky, Czech Republic.
7. 4th Congress of the European Association for Chemical and Molecular Sciences, August 26 – 30, 2012, Prague, Czech Republic.