

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



**Využití couplingových reakcí k syntéze potenciálně
biologicky aktivních látek**

Mgr. Filip Hessler

Disertační práce

Praha 2014

Prohlašuji, že tuto práci jsem vypracoval samostatně pod vedením svého školitele prof. RNDr. Martina Kotory, CSc. a řádně jsem citoval všechny použité zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání stejného nebo jiného akademického titulu.

V Praze 10. 1. 2014

Filip Hessler

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval především svému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za zajímavé téma disertační práce a za cenné rady a pomoc při řešení vzniklých syntetických problémů. Děkuji také RNDr. Simoně Hybelbauerové PhD za měření 600 MHz NMR, RNDr. Stanislavu Hilgardovi, CSc. a Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter, RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rentgenostrukturní analýzu, Doc. RNDr. Ireně Valterové, CSc. a RNDr. Davidu Nečasovi PhD. za měření enantiomerních přebytků, RNDr. Davidu Sedlákovvi PhD. za testování biologické aktivity, Lucii Kulhavé za spolupráci při syntéze některých deoxyribosidů a RNDr. Pavlu Turkovi PhD., který se podílel na syntéze ferrocenestronu. V neposlední řadě děkuji také svým kolegům ze skupiny a své rodině.

Obsah

1. Úvod.....	6
2. Cíl práce	7
3. Teoretický úvod do problematiky (Vybrané metody syntéz steroidních látek přechodnými kovy	9
3.1 Syntéza pomocí couplingových reakcí	11
3.2 Syntéza cykloadičními reakcemi	14
3.3 Syntéza pomocí C-C aktivací a cyklizací	20
3.4 Ostatní metody syntézy steroidů pomocí přechodných kovů	29
Odkazy ke kapitole 3	31
4. Výsledky a diskuze	33
4.1 Syntéza ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným metalocenem	33
4.1.1 Stručný úvod do problematiky	33
4.1.2 Syntéza ferrocenestronu	36
Odkazy ke kapitole 4.1	53
4.2 Cykloadiční reakce C-deoxyribosidů	56
4.2.1 Stručný úvod do problematiky	56
4.2.2 Syntéza nových C-aryldeoxyribosidů	60
Odkazy ke kapitole 4.2	70
4.3 Enantioselektivní syntéza s využitím allylačních reakcí aromatických aldehydů.....	72
4.3.1 Stručný úvod do problematiky	72
4.3.2 Pokus o přípravu catalponolu z enantiomerně čistého homoallylalkoholu	79
4.3.3 Syntéza metabolitu flobufenu	85
Odkazy ke kapitole 4.3	89
5. Experimentální část.....	92
5.1 Syntéza ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným metalocenem	93
5.1.1 Příprava látek a jejich charakterizace	93
5.1.2 Rentgenostrukturní data	104
5.1.3 Testování biologické aktivity	113
5.2 Cykloadiční reakce C-deoxyribosidů	115
5.2.1 Příprava látek a jejich charakterizace	115
5.2.2 Rentgenostrukturní data	122

5.3 Enantioselektivní syntéza s využitím allylačních reakcí aromatických aldehydů.....	125
Odkazy k experimentální části 5	131
6. Závěr.....	132
7. Seznam použitých zkratk.....	133
8. Krátké shrnutí práce.....	135
9. Short abstract	137

1. Úvod

Jako coupling (kaplink) je v širším slova smyslu označována reakce katalyzovaná nebo zprostředkovaná sloučeninami přechodných kovů, při níž dojde ke vzniku nové vazby uhlík-uhlík. Typickým představitelem těchto reakcí jsou cross-couplingové reakce mezi deriváty uhlovodíků, jež v posledních zhruba 40 letech prodělaly bouřlivý vývoj, který byl korunován Nobelovou cenou v roce 2010 pro Suzukiho, Negishiho a Hecka.

Existuje řada důvodů, proč jsou tyto reakce a obecně reakce zprostředkované přechodnými kovy jedinečné. Jedním z nich je možnost připravit látky, jež by syntetizovat klasickými postupy nešly nebo by to bylo velmi obtížné. Dále se tyto reakce často používají k přípravě látek s velice komplexní strukturou, v jediném kroku a za velmi mírných reakčních podmínek (neutrální reakční prostředí, reakční teploty do 100 °C, atd.).

Pokud vezmeme coupling jako širší pojem než jen cross-coupling mezi organickým halogenidem a organokovovou sloučeninou, patří mezi tyto metody také metathese, aktivace C-H a C-C vazeb zprostředkované sloučeninami přechodných kovů, cyklotrimerizace násobných vazeb a další. Reakcemi založenými na těchto metodách je dnes možné poměrně snadno syntetizovat velké množství přírodních sloučenin s velmi složitým strukturním uspořádáním, což bylo dříve v podstatě nemožné.

Náplní této práce je aplikace různých couplingových metodik v syntéze tří látek: i) metallocenového analoga steroidů, ii) nepřírodních nukleosidů a iii) chirálního laktonu s protizánětlivými účinky (potenciální farmaceutické substance).

2. Cíl práce

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

1. Prvním úkolem bylo syntetizovat ferrocenestron. Tato látka byla analogem steroidního hormonu estronu, lišící se od své přírodní předlohy tím, že místo benzenového kruhu A obsahovala ferrocen (viz **Schéma 2.1**). Ferrocenestron byl prvním steroidem, obsahující metalocen ve svém vlastním skeletu. V průběhu syntézy mělo být studováno jakým způsobem planární chiralita ferrocenu ovlivňuje tvorbu nových center chiraloty na steroidním skeletu. Vzhledem k tomu, že tato látka byla navržena pro své možné účinky proti rakovině prsu, měly být také otestovány její biologické účinky.

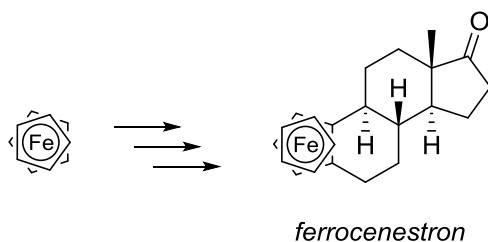


Schéma 2.1. Totální syntéza Ferrocenestronu.

2. Druhou částí této disertační práce bylo studovat cykloadiční reakce *C*-deoxyribosidů. Nejprve měla být připravena vhodná, anomerně čistá výchozí látka obsahující trojnou vazbu a ta různými způsoby transformována na substituované *C*-aryldeoxyribosidy. Jeden z možných postupů měl být založen na využití Dewarových benzenů.

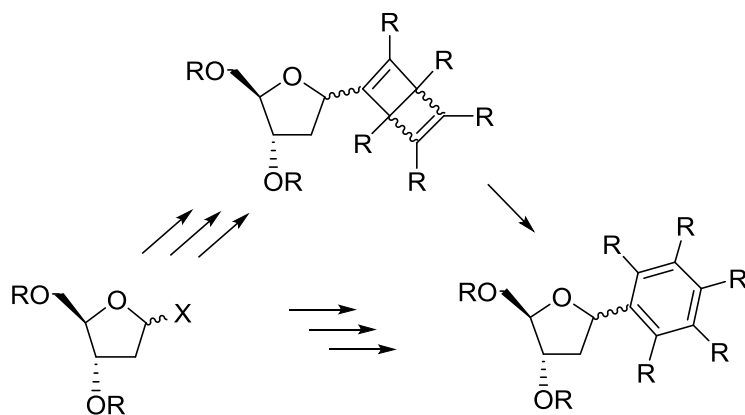


Schéma 2.2. Cykloadiční reakce C-deoxyribonukleosidů.

3. Posledním úkolem byla příprava vhodných chirálních homoallylalkoholů allylačními reakcemi aldehydů a jejich využití v syntéze biologicky aktivních látek. Cílem syntézy byl antitermiticky působící a tvorbu dopaminu stimující catalponol a jeden z metabolitů protizánětlivě účinné látky flobufenu (viz **Schéma 2.3**).

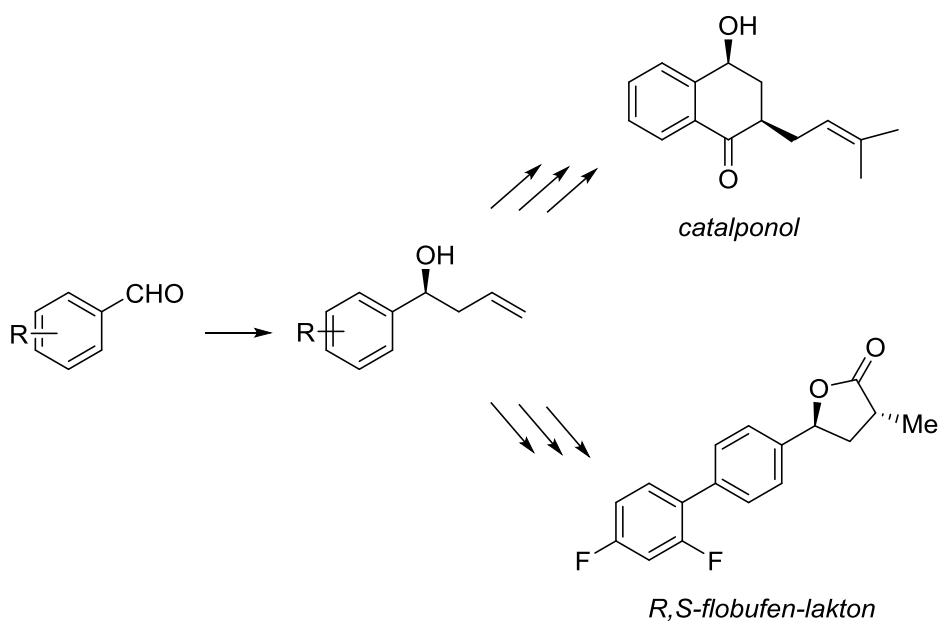


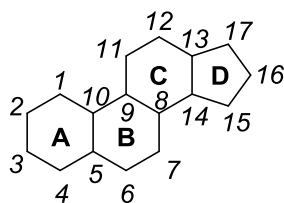
Schéma 2.3. Příprava chirálních homoallylalkoholů a jejich využití při přípravě biologicky aktivních látek.

3. Teoretický úvod do problematiky

Vybrané metody syntéz steroidních látek přechodnými kovy

Podstatná část této práce se zabývá totální syntézou steroidní látky, proto budou v úvodu do problematiky shrnuty nejnovější metody přípravy těchto sloučenin. Popsány budou ovšem jediné metody založené na použití reakcí s přechodnými kovy za posledních přibližně 10 let. Tento text, založený na nedávném přehledném článku, na němž se disertant podílel jako jeden z autorů,¹ se bude věnovat především výstavbě samotného tetracyklického steroidního skeletu a ne různým úpravám vedlejších řetězců, otevírání a rozšiřování jednotlivých kruhů a podobným modifikacím, kterých je možné v literatuře najít celou řadu.

Steroidy tvoří velmi důležitou skupinu biologicky aktivních látek, které v organismu slouží hlavně jako signální molekuly, takzvané steroidní hormony (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, androgeny, estrogeny a progesterony), či mohou být součástí buněčných membrán (cholesterol). Steroidy a jejich syntetické deriváty jsou široce používány jako léky či látky k ovlivňování různých biologických pochodů (např. antikoncepční přípravky). Charakteristickým rysem těchto látek je přítomnost kondenzovaného tetracyklického uspořádání s několika sousedícími stereocentry: takzvaný cyklopentano-perhydrofenanthrenový či steranový skelet (viz **Obr. 3.1**).



Obr. 3.1. Cyklopentano-perhydrofenanthrenový skelet, typický pro steroidní sloučeniny.

Důvodem pro jejich syntézu v laboratoři je celá řada. Mezi ně patří omezená dostupnost z přírodních zdrojů, příprava nových syntetických derivátů steroidů se speciálními biologickými vlastnostmi pro medicínské použití, syntéza steroidů s nepřirodní (obrácenou) konfigurací, které se v přírodě nevyskytují, pro vědecké účely. Předpokládá se, že by tyto steroidy mohly ztratit hormonální vlastnosti, ale mohly si zachovat jinou biologickou aktivitu.² Vývoj nových syntéz steroidů právě pomocí reakcí katalyzovaných či zprostředkovaných sloučeninami přechodných kovů, během kterých dochází ke vzniku

nových C-C vazeb, je také vhodnou příležitostí pro otestování nových metodik upotřebitelných i při syntéze jiných přírodních látek.

Tento text je rozdělen na jednotlivé podkapitoly podle charakterizace probíhající reakce, v každé z těchto podkapitol jsou pak uvedeny příklady syntézy přírodních či biologicky aktivních látek.

3.1 Syntéza pomocí couplingových reakcí

Stilleho coupling stannanu **1** a triflátu **2** byl použit pro přípravu intermediátu **3** se steroidními kruhy A,C, D ve výtěžku 77% de Meijerem a kol.³ Látka **3** pak byla použita jako výchozí látka pro dokončení syntézy steroidu uzavřením kruhu B, reakcí s vhodnými dienofily, za vzniku nových biologicky aktivních látek.

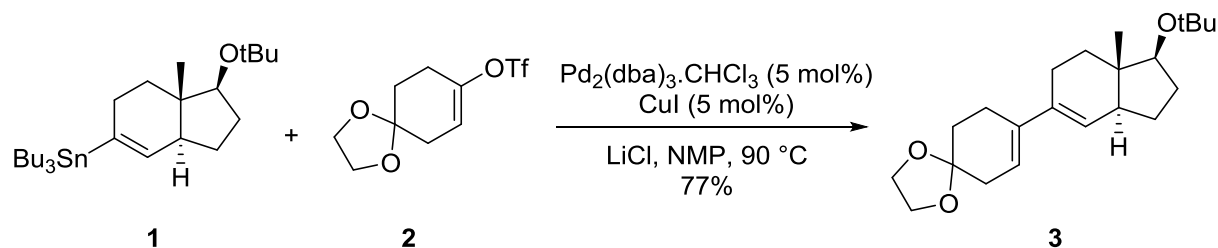


Schéma 3.1.1. Syntéza steroidního prekurzoru **3** dle de Meijereho.

Na podobné metodě byl založen i další postup pro syntézu steroidního skeletu od stejné skupiny. Nejdříve byl proveden opět Stilleho coupling s výchozí látkou **1**, tentokrát ovšem se sloučeninou **4**, čímž vznikl bromodien **5**. Následná Heckova reakce s akrylátem katalyzovaná bis-palladiovým komplexem (*Pd-kat*, takzvaný Herrmannův katalyzátor, viz **Schéma 3.1.2**) poskytla konjugovaný trien **6** ve výtěžku 90%. Po zahřátí dal trien **6** elektrocyklizační reakcí vzniknout steroidní látce **7**, jako hlavnímu produktu v dobrém výtěžku 63%.⁴

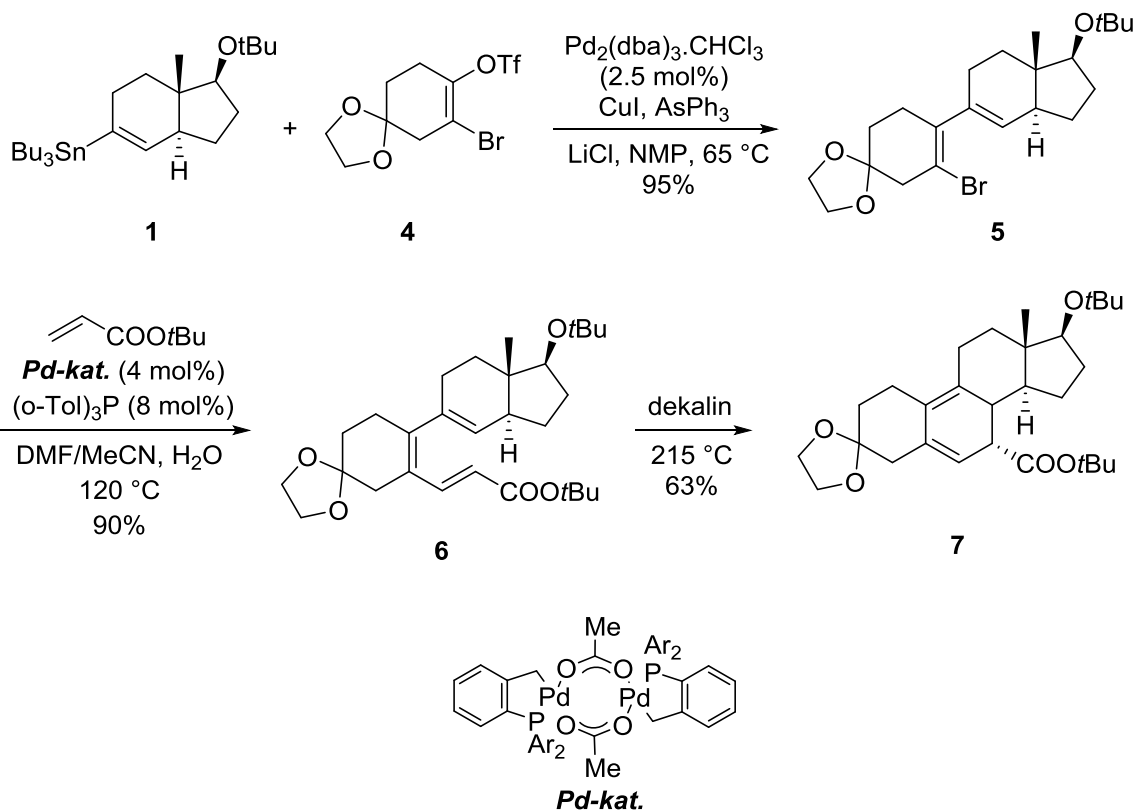


Schéma 3.1.2. Syntéza steroidu **7** dle de Meijereho.

Dalším příkladem použití Stilleho couplingu je Jacobiho syntéza furanosteroidů.⁵ Tyto pentacyklické steroidní látky jsou zajímavým cílem pro syntézu, jednak totiž působí antibiotickým účinkem, ale také inhibují buněčné pochody a jsou tak potenciálními antineoplastiky. V této syntéze byl použit palladiovým komplexem katalyzovaný coupling triflátu **8** s vinyltributylstannanem, vznikl tak enyn **9** ve výtěžku 91%. Zajímavostí je, že v této syntéze byly použity také další reakce s přechodnými kovy, a to allylace katalyzovaná palladiovým komplexem (Tsuji-Trostova reakce) a rovněž komplexem palladia katalyzovaná ethoxykarboxylace jako jedny z klíčových kroků.

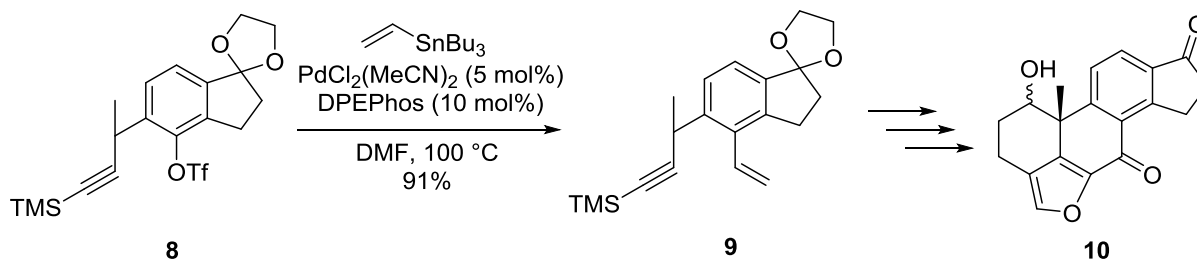


Schéma 3.1.3. Jacobiho syntéza furanosteroidů.

Desogestrel **15** je široce rozšířené perorální kontraceptivum. Jeho enantioselektivní syntéza založená na inter- a intramolekulární Heckově reakci byla publikována Tietzem a spolupracovníky.⁶ První Heckovou reakcí byl coupling mezi chirálním alkenem **11** a bromo-(jodoethenyl)-benzenem **12**, oxidativní adice komplexu palladia probíhala přednostně do reaktivnější vazby vinyljodidu. Vznikl tak tricyklický produkt **13** s požadovanou *anti* konfigurací ve výtěžku 77%. Druhá, tentokrát intramolekulární, Heckova reakce katalyzovaná bidentátním palladiovým komplexem (*Pd-kat.* viz **Schéma 3.1.2**) proběhla diastereoselektivně a ve výborném výtěžku za vzniku tetracyklické látky **14** s *cis* konfigurací mezi kruhy B a C. Další transformací steroidní látky **14** pak vznikl desogestrel **15**. Stejnou metodou byla Tietzeho skupinou realizována také syntéza (+)estronu.⁷

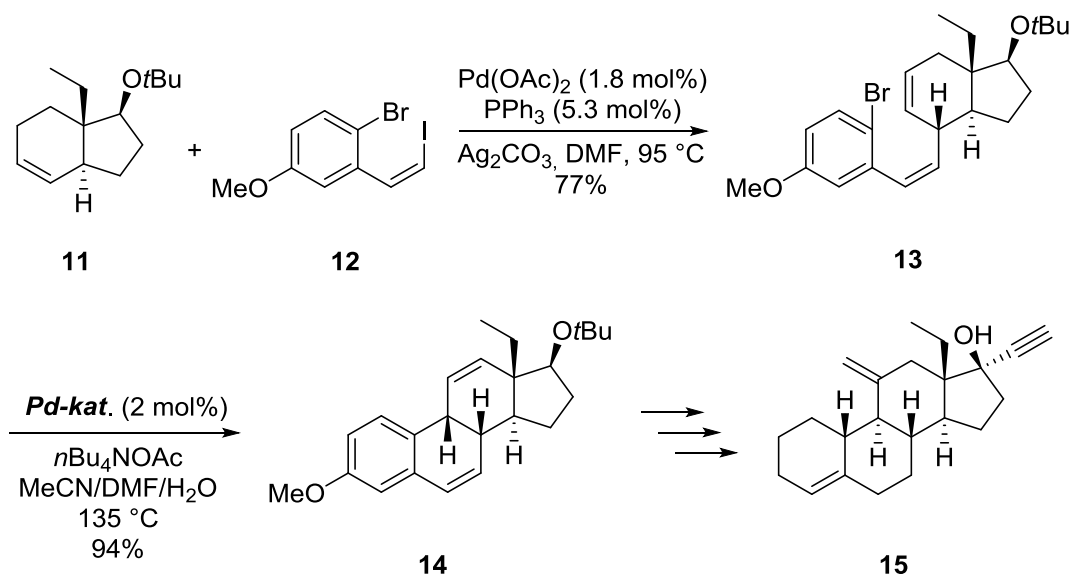


Schéma 3.1.4. Syntéza desogestrelu dle Tietzeho.

3.2 Syntéza cykloadičními reakcemi

Cykloadiční reakce nenasyčených sloučenin zprostředkované nebo katalyzované sloučeninami přechodných kovů jsou elegantní metodou jak připravit cyklický systém. V jednom kroku vzniknou komplexní cyklické sloučeniny, často také s novými stereocentry, jejichž konfiguraci lze ovlivnit podmínkami reakce.

Cykloadiční [2+2+2] reakce byla použita pro syntézu tetracyklického steroidního prekursoru **18**.⁸ Vhodnou výchozí látkou byl allenediyn **16** s *trans* konfigurací na cyklopentanonovém kruhu. Pro zprostředkování reakce byl použit komplex kobaltu, který je jedním z nejběžněji používaných pro cykloadiční reakce. Reakce proběhla stereoselektivně za vzniku η^4 -tetracyklického meziprojektu **17**, který rozložením na silikagelu poskytl sloučeninu se steroidním skeletem **18**. Při použití substrátu s *cis* konfigurací došlo ke tvorbě bicyklického yntrienu.

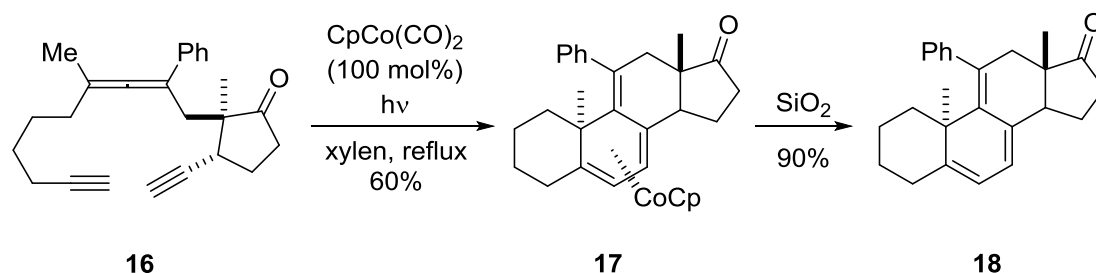


Schéma 3.2.1. Malacriova syntéza tetracyklického steroidního prekursoru **18**.

[2+2+2] cykloadice katalyzovaná kobaltným komplexem byla použita i při syntéze steroidních prekursorů pro syntézu lumisterolu.⁹ Syntéza vycházela ze směsi vhodně substituovaných endiynů **19** a **20** v poměru 1:1. Po odstranění komplexu kobaltu vznikla směs prekursoru lumisterolu a jeho diastereoisomeru **21** a prekursoru ergosterolu a jeho diastereoisomeru **22** v poměru 7:1. Obě látky jsou využitelné jako prekurzory vitamínu D_2 a ergosterol kromě toho, že je obsažen v membránách hub má i potenciální antineoplastické účinky.

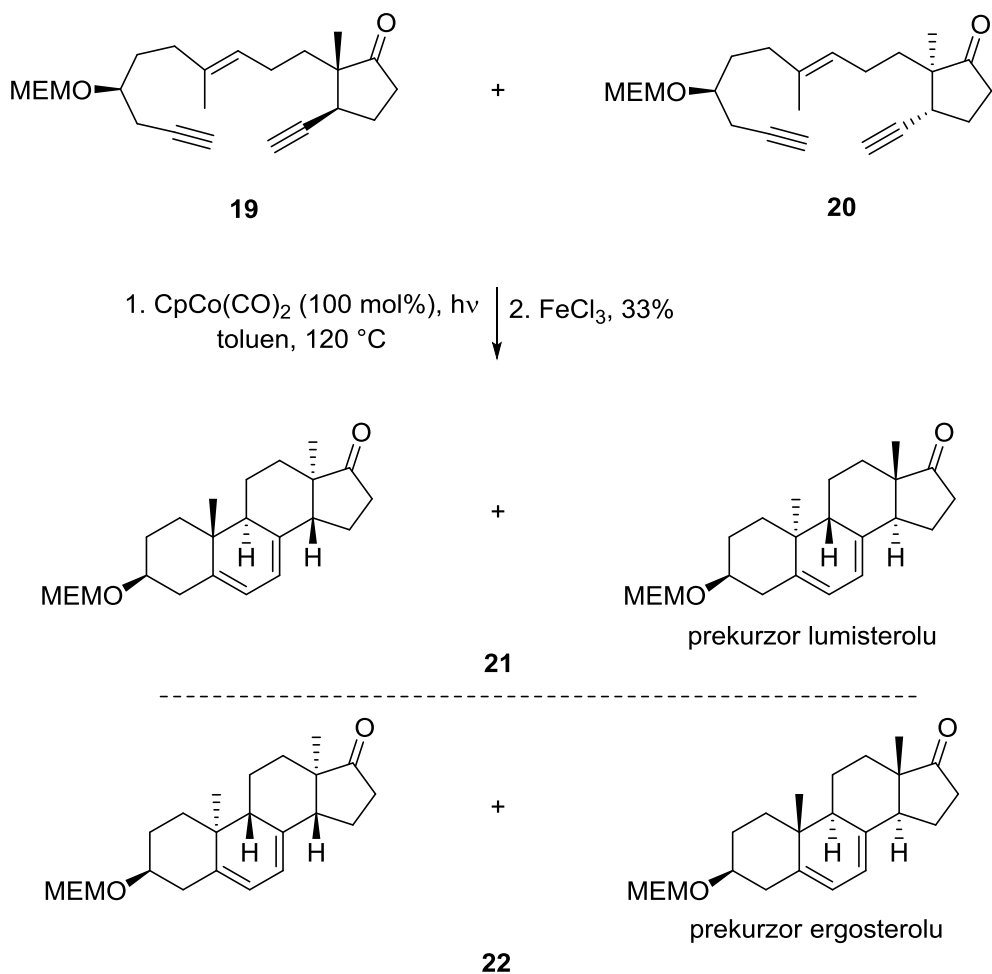


Schéma 3.2.2. Syntéza lumisterolových a ergosterolových prekurzorů dle Grotha.

Cykloadiční reakcí, tentokrát katalyzovanou komplexem rhodia, byl získán bicycklý prekurzor pro syntézu steroidních látek Maem a spolupracovníky.¹⁰ Východními sloučeninami byl diallen **23** a allen **24**, které cykloadiční reakcí poskytly bicyklo[4.4.0]decen **25**, tedy látku obsahující již A a B steroidní kruh s exocycklickými dvojnými vazbami. Tyto dvojně vazby, tvořící fragment 1,3-dienu byly vhodnou výchozí látkou pro další transformace na látky obsahující steroidní skelet, jakými byly **26** a **27**. Podobné sloučeniny bylo možné připravit také rhodiovým komplexem katalyzovanou cykloadicí en-allen-allen.¹¹

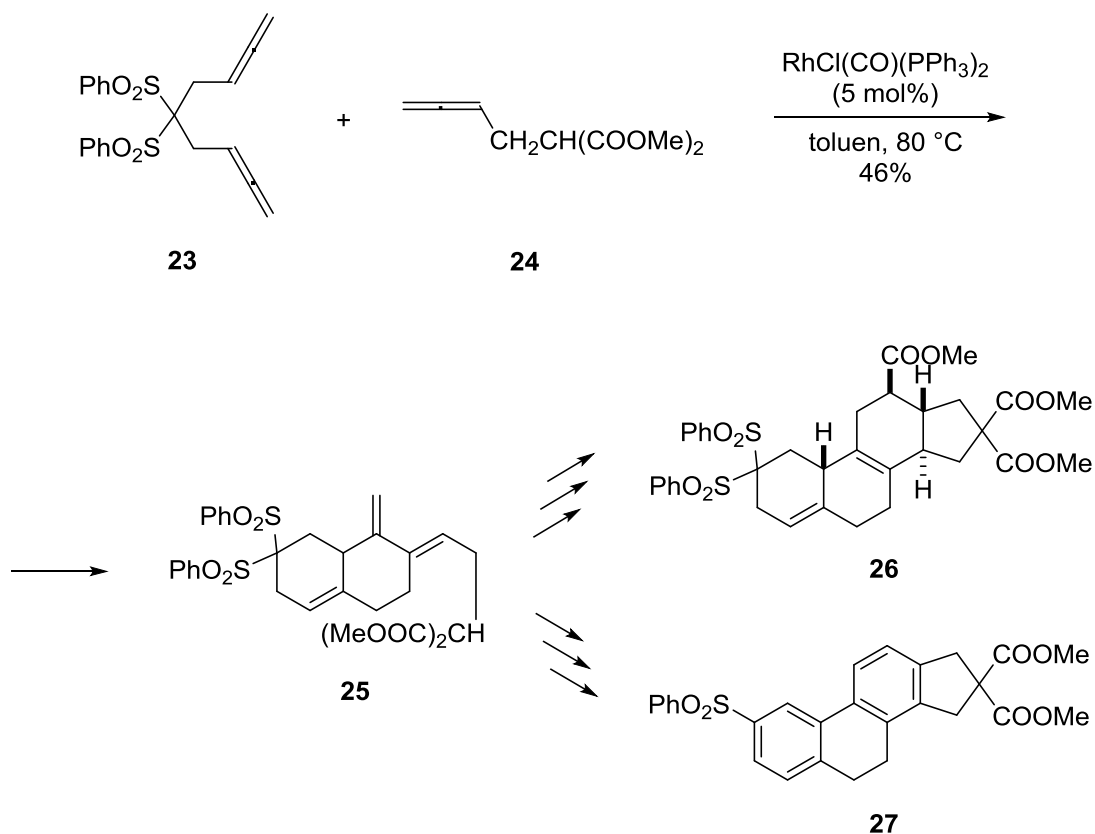


Schéma 3.2.3. Příprava bicyklického prekursoru **25** jako výchozí látky pro syntézu steroidů dle Maa.

Diels-Alderovu reakci mezi dienofilem a dienem lze označit jako [4+2] cykloadici. Vzhledem k tomu, že tato reakce vytvářející šestičlenný cyklus může probíhat stereoselektivně, byla využita i v mnoha syntézách estronu.¹² Jako vhodný substrát pro tvorbu steroidního skeletu je používán takzvaný dien Daneové **28** (viz také **Schéma 3.3.11**).²⁹ Enantioselektivní Diels-Alderova reakce dienu **28** a β -ketoesteru **29** katalyzovaná chirálním komplexem ruthenia byla popsána Mezzettim a spolupracovníky.¹³ Reakcí byla získána steroidní látka **30** v dobrém výtěžku 85%, ale hlavně s výborným enantiomerním přebytkem 99%.

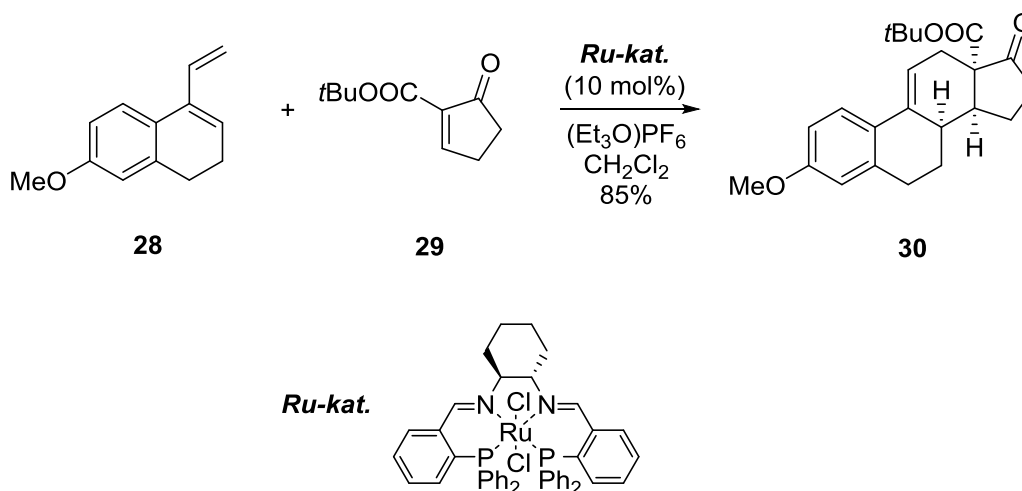
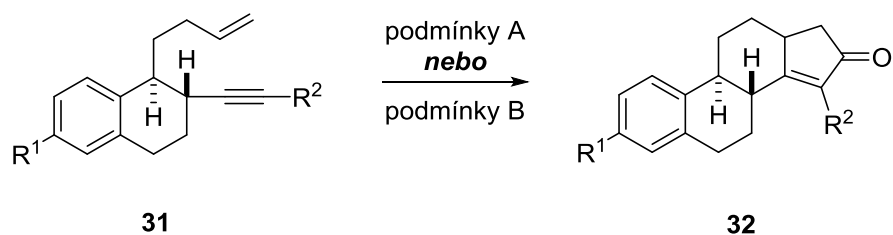


Schéma 3.2.4. Enantioselektivní Diels-Alderova reakce.

Další metodou, kterou lze zařadit mezi cykloadice je Pauson-Khandova reakce. Dá se popsat jako [2+2+1] cykloadice mezi alkyнем, alkenem a oxidem uhelnatým za vzniku cyklopentenového kruhu. Byla použita pro syntézu řady přírodních látek, a tedy i steroidů. Nedávným příkladem je Chungova syntéza tetracyklických steroidních látek s modifikovaným kruhem D.¹⁴ Enyny typu **31** byly podrobeny reakci se stechiometrickým množstvím komplexu kobaltu nebo katalytickým množstvím rhodiového komplexu s oxidem uhelnatým. Obě metody poskytovaly steroidní produkt **32** v podobných výtěžcích, až na případ, kdy substrátem byl terminální alkyн. S tím reakce probíhala pouze za stechiometrických podmínek a to ještě s nízkým výtěžkem.



podmínky A: 1. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (110 mol%), toluen, 20 °C
2. NMO, 80 °C

podmínky B: $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ (2.5 mol%), CO, toluen, 100 °C

	podmínky A	podmínky B
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}$	91%	63%
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$	77%	82%
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = n\text{-Bu}$	44%	46%
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{SiMe}_3$	19%	29%
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$	23%	-
$\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{R}^2 = \text{Ph}$	81%	80%

Schéma 3.2.5. Chungova syntéza steroidního prekurzoru **32**.

Pauson-Khandova reakce byla také využita pro syntézu nepřírodního (-)-methoxyestronu **35** v naší skupině.¹⁵ Výchozí látka byla připravena mimo jiné enantioselektivní konjugovanou adicí vinylmagnesium bromidu na chirální imin, pomocí které byla získána enantiomerně čistá výchozí látka. V několika dalších krocích pak byla přeměněna na enyn **33**, jako vhodnou výchozí látku. Pauson-Khandova reakce se stechiometrickým množstvím dikobaltooktakarboxyly pak poskytla tetracyklický keton **34** ve výborném výtěžku 91%. Reakce probíhala stereoselektivně a chiralita obsažená ve výchozí látce tak byla přenesena na produkt.

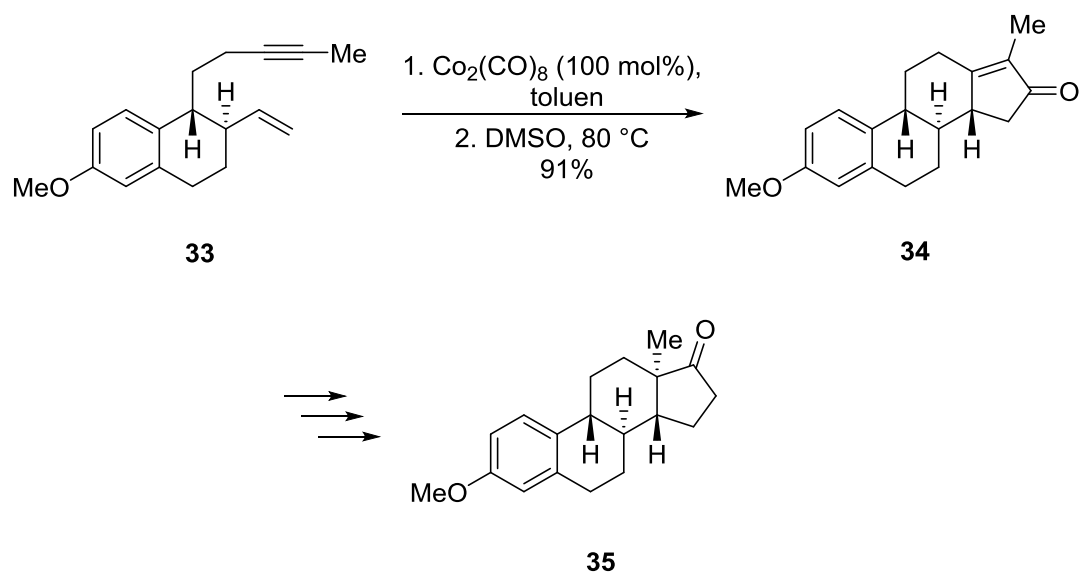


Schéma 3.2.6. Syntéza (-)-methoxyestronu **35** s využitím Pauson-Khandovy reakce.

3.3 Syntéza pomocí C-C aktivací a cyklizací

Zirkonocen-(η^2 -buten) je aktivním činidlem při tvorbě zirkonacyklů, reaktivních meziproduktů vzniklých z nenasycených výchozích látek jako jsou enyny, dieny apod. Tyto zirkonacykly pak mohou reagovat s různými typy elektrofilů za vzniku nových, především cyklických produktů. Tato metoda našla své uplatnění kromě syntézy steroidů také v mnoha syntézách dalších přírodních látek.¹⁶

Zirkonocenovou metodikou byly vytvořeny steroidní kruhy C a D v Taberově syntéze (-)-androst-4-ene-3,16-dionu.¹⁷ V jednom kroku zde došlo k diastereoselektivní cyklizaci výchozího enantiomerně čistého dienu **36** za vzniku zirkonacyklu, jenž reakcí s oxidem uhličitým poskytl keton **37**. Dalšími transformacemi byl tento keton přeměněn na kýžený produkt **38**.

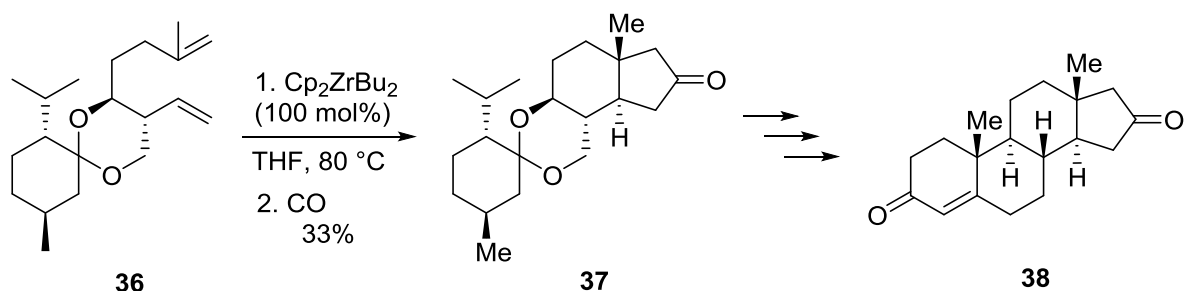


Schéma 3.3.1. Taberova syntéza (-)-androst-4-ene-3,16-dionu.

Zirkonocen se ovšem také aduje do vazeb uhlík-heteroatom, nejčastěji vazeb etheru a halogenidů. Hanzawa touto metodou připravil yndienon **41**,¹⁸ který byl následně přeměněn na tetracyklus se steroidní strukturou **42**. Zirkonocen se oxidativně adoval do vazby C-O výchozího benzyletheru **39**, pomocí chelatujícího efektu vedlejší nenasycené vazby v *ortho* poloze k etheru. Zirkonocenový meziprodukt byl acylován nenasyceným chloridem karboxylové kyseliny **40** za vzniku žádaného meziproduktu **41**.

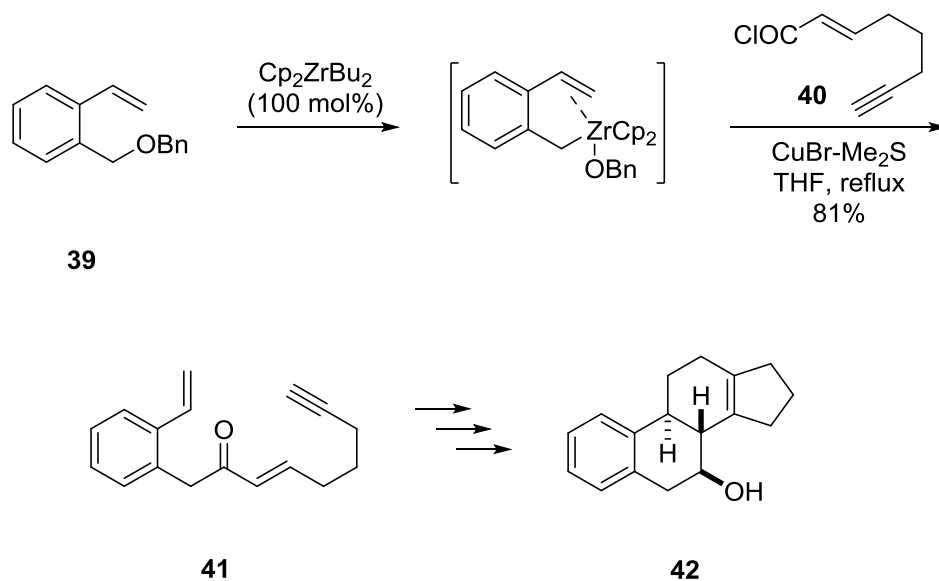


Schéma 3.3.2. Hanzawova syntéza tetracyklu **42**.

Velmi podobnou reakcí byla také přeměna etheru **43** na enyn **44**, v níž reagoval generovaný zirkonocenový intermediát s allylbromidem. Enyn **44** byl použit pro syntézu dienu Daneové **28** (viz **Schéma 3.3.11**), důležitého meziprojektu při syntéze estronu.¹⁹

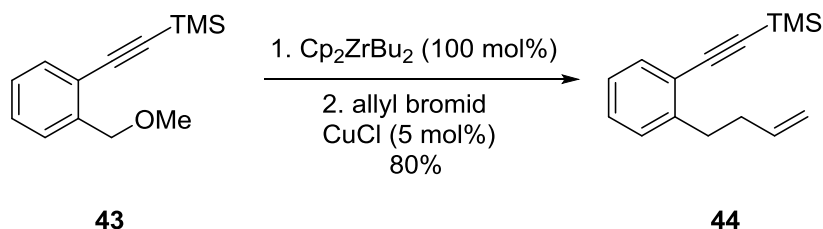


Schéma 3.3.3. Syntéza enynu **44** jako prekurzoru pro steroidní látky.

Několikanásobné následné použití zirkonocenové metodiky bylo použito při přípravě (\pm)-16-ketoestronu Kotorou a spolupracovníky.²⁰ Výchozí benzyl ether **45** byl podroben oxidativní adici na zirkonocen podobně jako v předchozích případech, vzniklý intermediát pak reakcí s 3,4-dichlorbut-1-enem katalyzované chloridem měďným poskytl chlorodien, který byl přeměněn na dien **46**. Tato látka byla vhodným substrátem pro další reakci s komplexem zirkonocen-(η^2 -butenu), tentokrát cyklizaci metalloenového typu,²¹ jež poskytla zirkonocenový meziprojekt. Další alkylací methylallylchloridem, katalyzovanou chloridem měďným, byl získán dien **47** v dobrém výtěžku 59% v těchto dvou krocích a s výbornou *trans* diastereoselektivitou více než 99%. Následnou cyklizační reakcí tohoto dienu vznikl zirkonacyklopentan s *cis* konfigurací mezi kruhy C a D. Zahřátím této látky došlo

k částečnému přesmyku na meziprodukt s *trans* konfigurací, který karbonylací s oxidem uhelnatým poskytl konečný (\pm)-16-ketoestron **48** v nízkém výtěžku 11%, ale s relativní stereochemií běžnou pro přírodní steroidy.

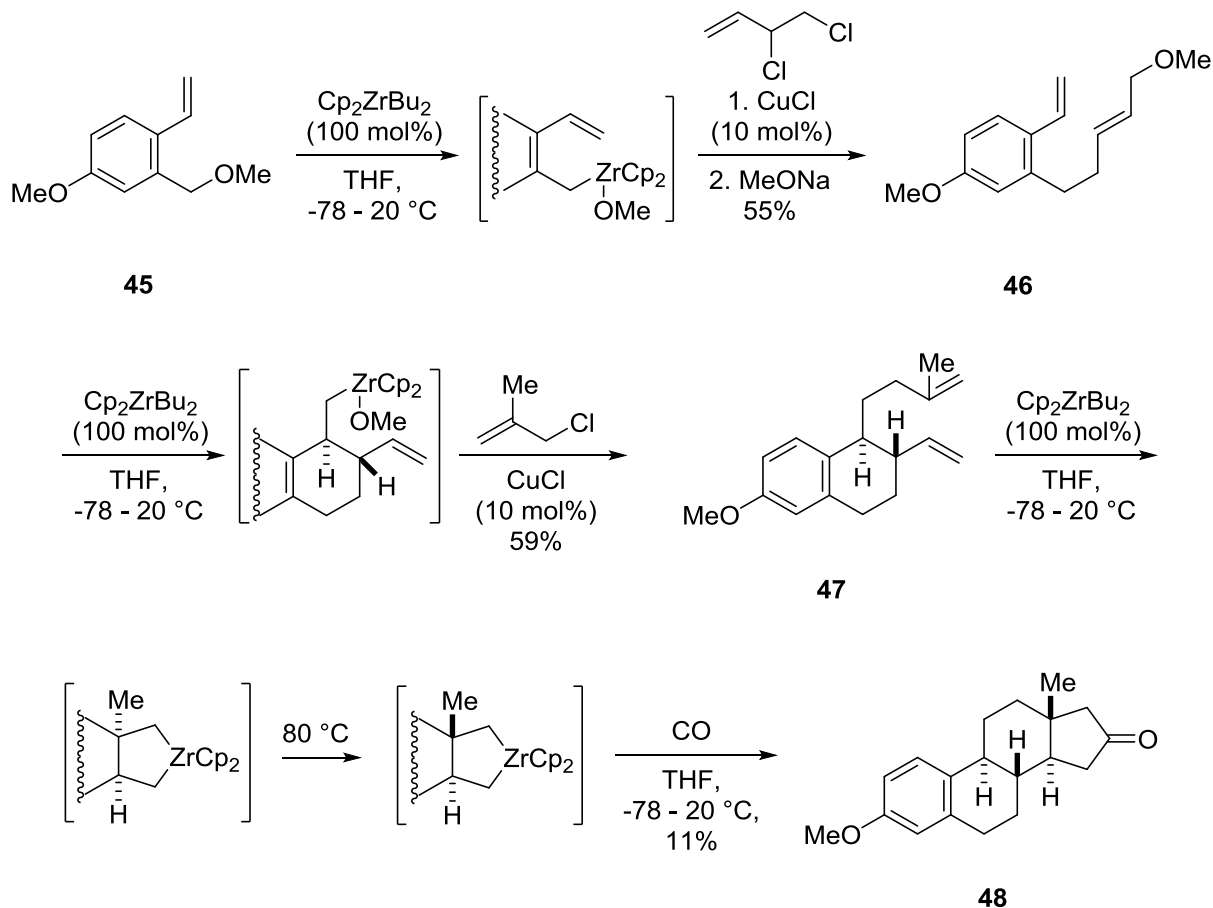


Schéma 3.3.4. Kotorova syntéza (\pm)-16-ketoestronu.

Podobný přístup byl v naší skupině zvolen také pro formální syntézu estronu.²² Výchozí nenasycený methyl ether **46** byl připraven již popsáním způsobem a stejně tak cyklizační reakce se zirkonocen-(η^2 -butenem) proběhla stejně jako v předchozím případě, pak byl ale zirkonocenový intermediát podroben reakci s 3-brombuta-1,2-dienem, který poskytl enyn **49** v dobrém výtěžku 87%. Tento enyn byl vhodným substrátem pro Pauson-Khandovu reakci s kobaltovým komplexem, kterou vznikl tetracyklický cyklopentenon **50** ve velmi dobrém výtěžku 88%. Keton **50** pak byl selektivně zredukován na estratetraen **51**, který je již řadu let známým meziproduktem při syntéze estronu, na který je možno ho přeměnit ve dvou krocích.²³

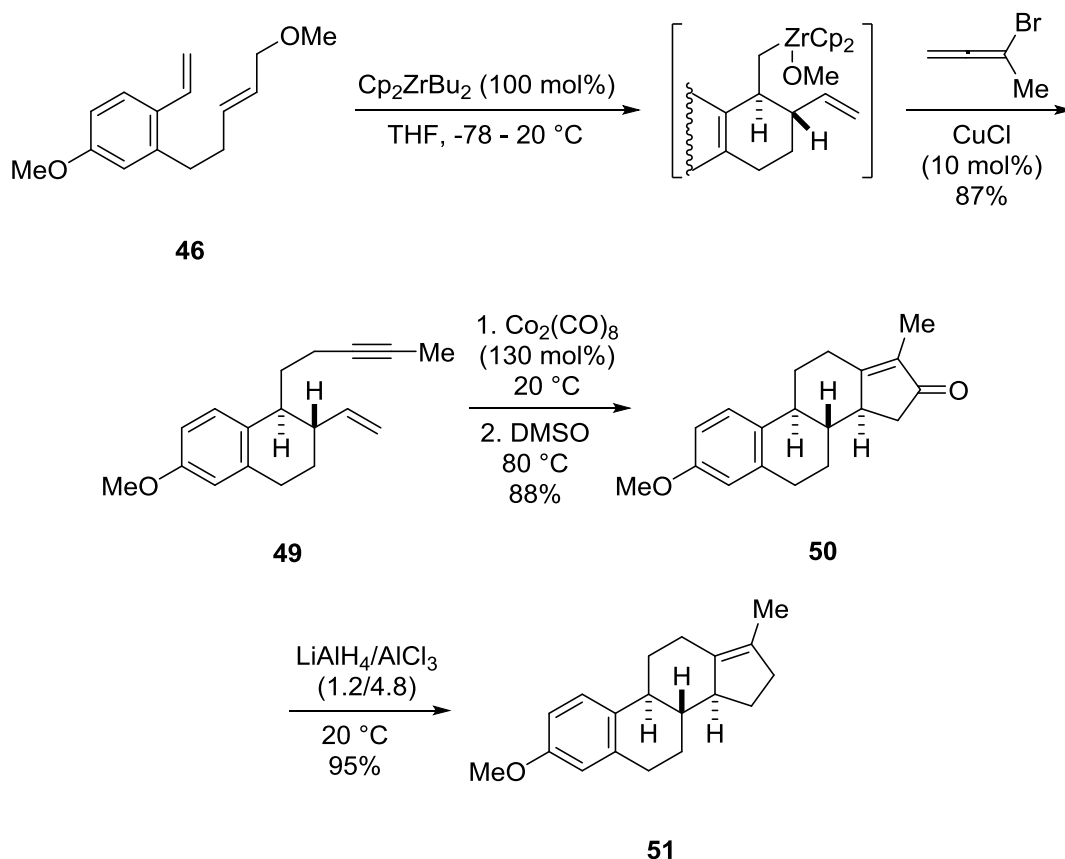


Schéma 3.3.5. Formální syntéza (\pm)-estronu využívající zirkonocenové metodiky a Pauson-Khandovy reakce.

Mezi C-C aktivace počítáme také metathese. Tyto reakce mezi dvěma alkeny, dvěma alkyny, případně alkenem a alkynem se v posledních desetiletích staly naprosto rutinní záležitostí při syntéze přírodních látek a umožnily tak tvorbu látek, které by jinak bylo třeba obtížně připravovat často v mnohem více krocích. Stalo se tak zejména díky použití karbenových komplexů ruthenia a molybdenu, stálých katalyzátorů, díky nimž je provedení těchto přeměn velmi jednoduchou záležitostí. Pro syntézu steroidních látek se přímo nabízí využití metathese spojené s uzavíráním kruhu (RCM) mezi dvěma alkeny a také enynová metathese.

Metathese uzavírající kruhy byla použita Coveyem pro syntézu 18-nor- $\Delta^{13(17)}$ -androgenu.²⁴ Tricyklický dien **52** byl v přítomnosti Grubbsova katalyzátoru 2. generace přeměněn na kýžený androgen **53** s dvojnou vazbou mezi C13-C17 téměř v absolutním výtěžku a za velmi mírných podmínek.

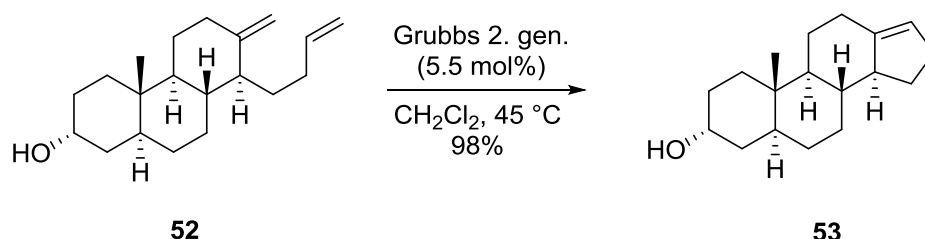


Schéma 3.3.6. Coveyova syntéza 18-nor- $\Delta^{13(17)}$ -androgenu.

Další alkenová metathese byla použita pro přípravu bicycklického meziprojektu **55** při totální syntéze estronu **56**.²⁵ Východí dien **54** již obsahoval požadovanou stereochemii výsledného produktu a steroidní kruh D, RCM katalyzovaná Grubbsovým katalyzátorem 1. generace tak poskytla bicycklický intermediát obsahující C a D kruh estronu.

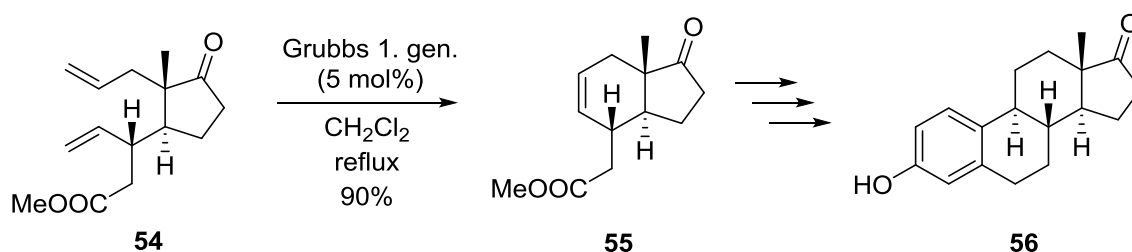


Schéma 3.3.7. Ogasawarova syntéza (+)-estronu.

Velmi podobný přístup zvolili při syntéze estronu také Linclau a spolupracovníci.²⁶ Použili východí dien **57**, který již obsahoval zárodek aromatického kruhu A a kruh D a nesoucí správnou konfiguraci (+)-estronu na svých stereocentrech. RCM pomocí Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru 2. Generace poskytla tricycklický *trans*-hydrinden **58** s již uzavřeným steroidním kruhem C ve výtěžku 58%. Pro reakci byla potřeba relativně vysoká navážka katalyzátoru (35 mol%), vysoká teplota (70 °C) a delší reakční čas kvůli fosfonátové skupině na jedné z dvojných vazeb. Meziprojekt **58** byl ideálním substrátem pro Heckovu reakci, zprostředkovanou palladiovým katalyzátorem (viz **Schéma 3.1.2**), která poskytla tetracycklický nenasycený keton **59** v absolutním výtěžku již zmíněnou metodou dle Tietzeho.⁷ Steroidní látka **59** měla *cis* konfiguraci mezi kruhy B a C a isomerizací a redukcí ve dvou následujících krocích pak byla transformována na estron **56**.

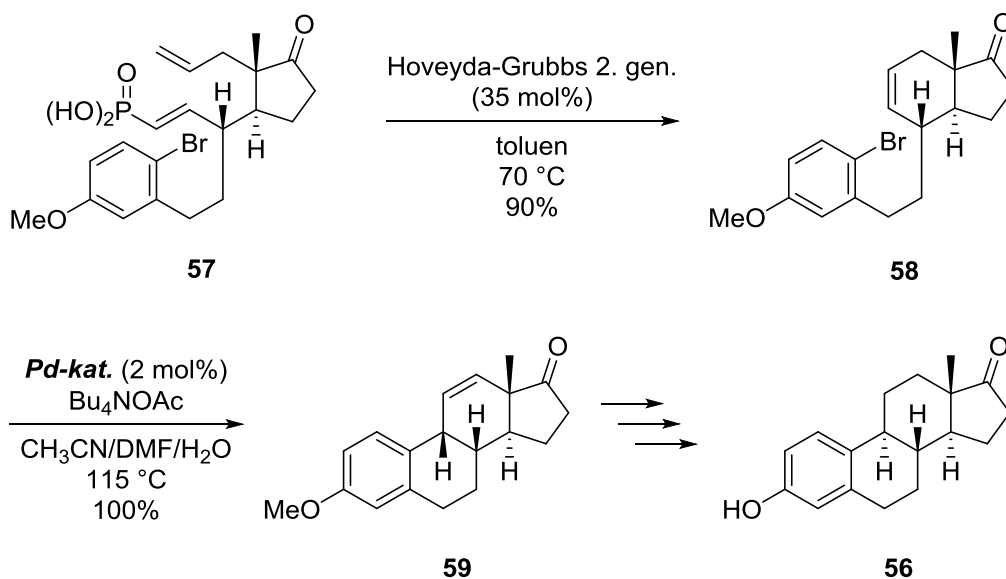


Schéma 3.3.8. Linclauova syntéza estronu, pomocí RCM a Heckovy reakce.

RCM byla využita také jako poslední krok další formální totální syntézy estronu Kotorou a spolupracovníky.²⁷ Výchozí dien **46** byl připraven již zmíněnou metodikou z benzyletheru **45** (viz **Schéma 3.3.4**). Metalloenovou cyklizační reakcí tohoto dienu s navazující alkyací 2-fluoro-3-chloroprop-1-enem byl získán fluorodien **60** v dobrém výtěžku. Další reakcí **60** se zirkonocen-(η^2 -butenem) došlo k cyklizaci a uzavření steroidního kruhu C, následná reakce zirkonocenového intermediátu s methylallylchloridem poskytla dien **61** v 80% výtěžku z těchto dvou kroků. Cyklizace probíhala v uspokojivém výtěžku pouze, pokud byl halogenem ve výchozím dienu fluor. Pokud se ve stejné poloze nacházel chlor či brom, docházelo k oxidativní adici do vazby uhlík-halogen za vzniku nežádoucích produktů. Dien **61** pak byl vhodnou látkou pro již zmíněnou RCM pomocí Grubbsova katalyzátoru 2. generace. Ve velmi dobrém výtěžku tak byla opět získána steroidní tetracyklická molekula **51**, jež je známým intermediátem při syntéze estronu (viz také **Schéma 3.3.5**).

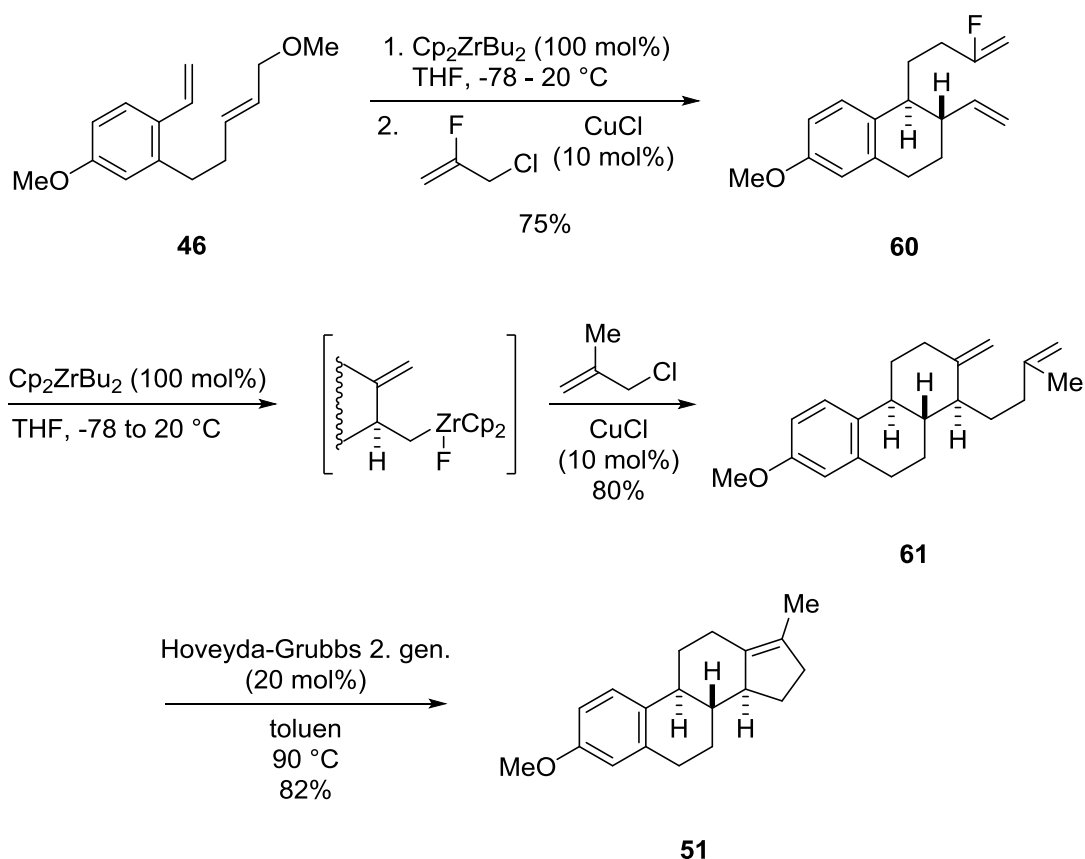


Schéma 3.3.9. Formální totální syntéza (±)-estronu dle Kotory.

Enynová metathese je také často používána při syntéze steroidů. Příprava enynů je dnes již relativně jednoduchou záležitostí, například použitím Sonogashirova couplingu s aromatickými jodidy. Během enynové metathese dochází k uzavření kruhu a tvorbě 1,3-dienů, tedy vhodného substrátu třeba pro Diels-Alderovu reakci, kterou lze uzavřít další steroidní cyklus. Vhodným příkladem syntézy bicyklické výchozí látky, vhodné pro tvorbu steroidů je syntéza dienů dle Pérez-Castellse.²⁸ Ten přeměnil řadu 1-ethynyl-2-(ω -alkenyl)-benzenů **62** za katalýzy Grubbsova katalyzátoru 1. generace na dieny typu **63** v dobrých až výborných výtěžcích. Tyto dieny pak Diels-Alderovou reakcí s vhodnými dienofily poskytly látky steroidní povahy.

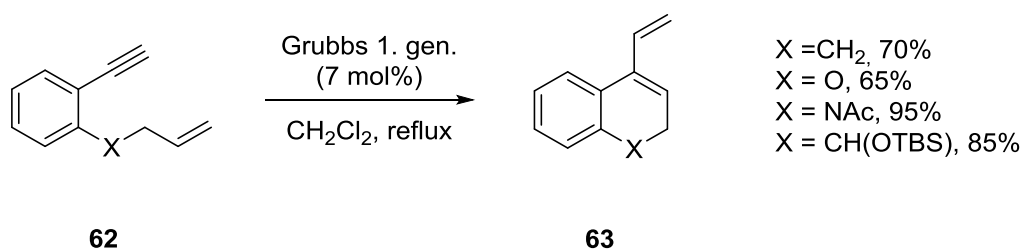


Schéma 3.3.10. Pérez-Castellova syntéza 3,4-dihydro-vinyl-naftalenu.

Naprostu stejným způsobem, i když s použitím Grubbsova katalyzátoru 2. generace syntetizoval Hanzawa různě substituované dieny.¹⁹ Výchozí látka **64** byla připravena zirkonocenovou metodikou (viz **Schéma 3.3.3**), vznikla z nich v dobrém výtěžku bicyklická sloučenina **65**. V případě použití výchozí látky s methoxyskupinou se jednalo o již zmíněný dien Daneové **28**, známý meziprodukt pro syntézu estronu.²⁹

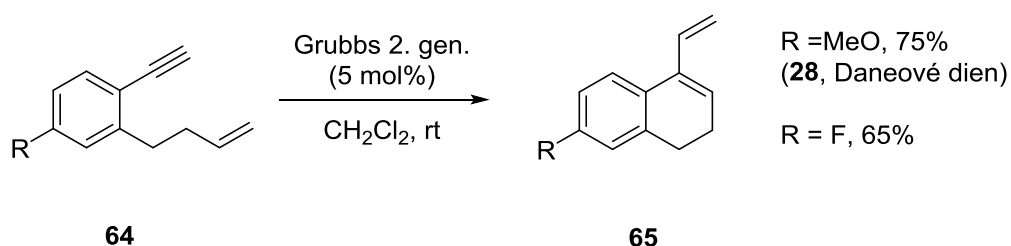


Schéma 3.3.11. Syntéza dienu Daneové dle Hanzawy.

Enynová metathese byla využita pro syntézu hybridů cukrů s oxasteroidy ve skupině Kaliappana.³⁰ Výchozí enyn **66** měl jasně patrný ribofuranosový motiv místo pětičlenného kruhu D a byl transformován reakcí s Grubbsovým katalyzátorem 1. generace na dien **67**. Diels-Alderovou reakcí tohoto dienu s benzochinonem pak vznikla látka se steroidním skeletem **68**, která pak byla dále přeměněna na heptacyklickou terpenoidní látku. Vznikla tak nová hybridní látka s potenciálními biologickými účinky.

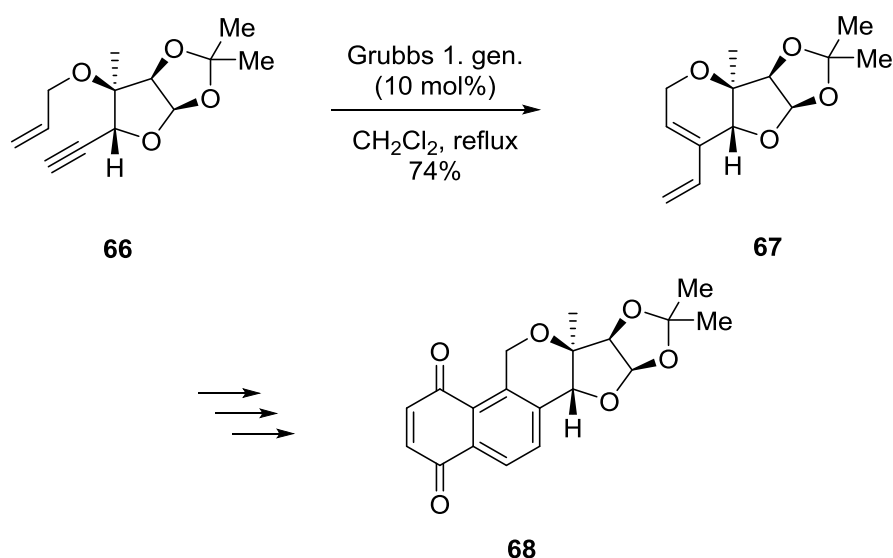


Schéma 3.3.12. Syntéza hybridních oxasteroidů s cukernou složkou dle Kaliappana.

Klíčové bylo použití metathetických reakcí při Jungově syntéze rhodexinu A.³¹ Intramolekulární metathese chráněného enynu **69** pomocí Grubbsova katalyzátoru 1. generace poskytla 1,3-dienon **70** ve výborném výtěžku 93%. Několika dalšími transformacemi byl získán tricyklický allylketon **71**. Následovala zkřížená metathese katalyzovaná Grubbsovým katalyzátorem 2. generace s isopropenyl-pinakolboronátem **72**, tím vznikl keton **73**, jako základ pro tvorbu steroidního kruhu A. Dalšími úpravami a navázáním na L-ramnosu byl získán rhodexin A **74**. Tento kardiotonický glykosid má kromě účinků na srdce také potenciální efekt proti leukémii. Je zajímavý také tím, že oproti většině přírodních steroidů má *cis* konfiguraci mezi kruhy A a B a také mezi kruhy C a D.

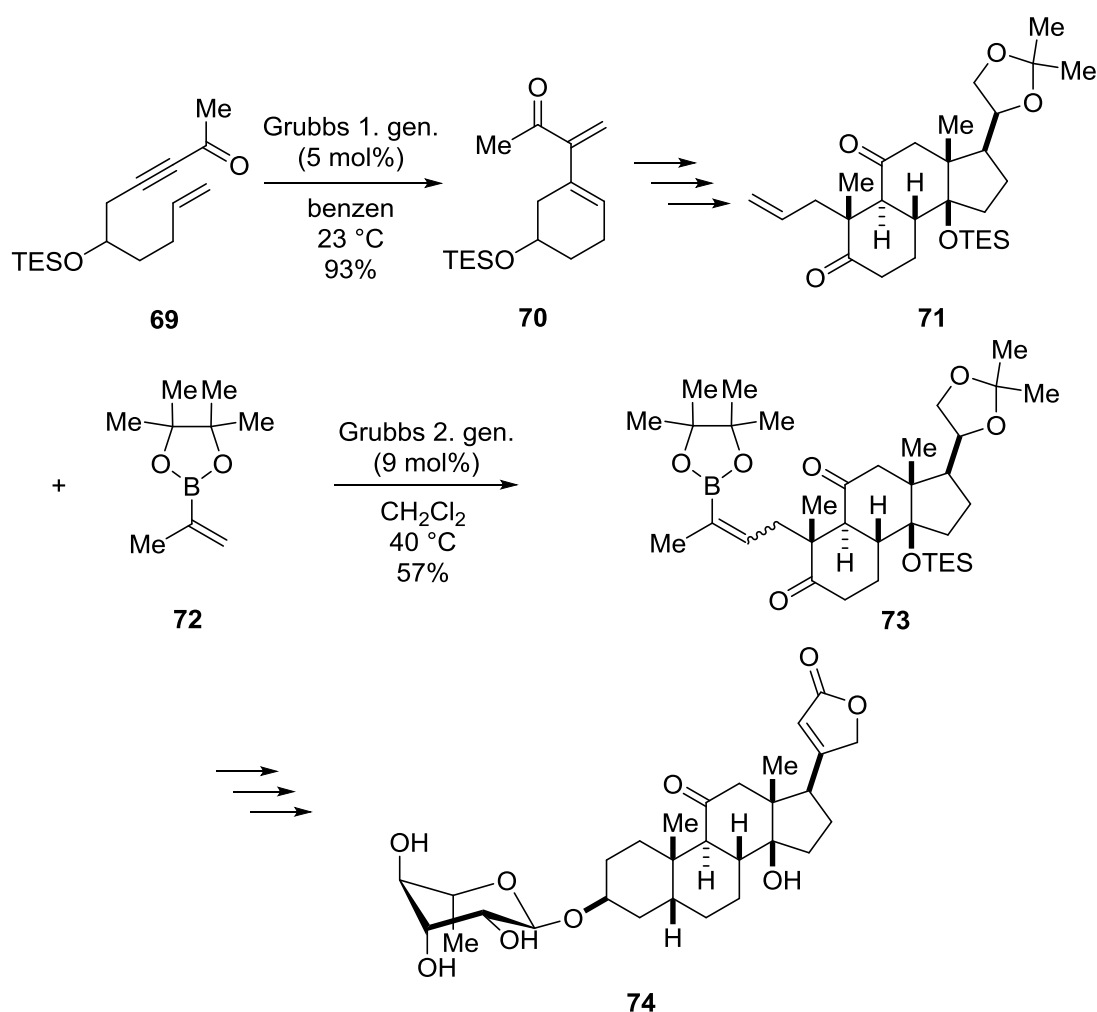


Schéma 3.3.13. Syntéza rhodexinu A dle Junga.

3.4 Ostatní metody syntézy steroidů pomocí přechodných kovů

Cyklizace je možné zprostředkovat také komplexy zlata, samaria a dalších kovů. Při syntéze steroidního desoxyequileninu využil cyklizaci diynonů chloridem zlatitým Dyker.³² Z výchozího diynonu **75** byl v této reakci v jednom kroku vytvořen tetracyklická sloučenina se steroidním uspořádáním **76** v 62% výtěžku. Reakce probíhala pravděpodobným mechanismem s dominovým efektem tvorby benzopyryliového kationtu a [3+2] cykloadice. V několika dalších krocích pak byl diketon **76** přeměněn na desoxyequilenin **77**, látky poprvé izolované z moči březích kobyl, mající estrogení aktivitu.

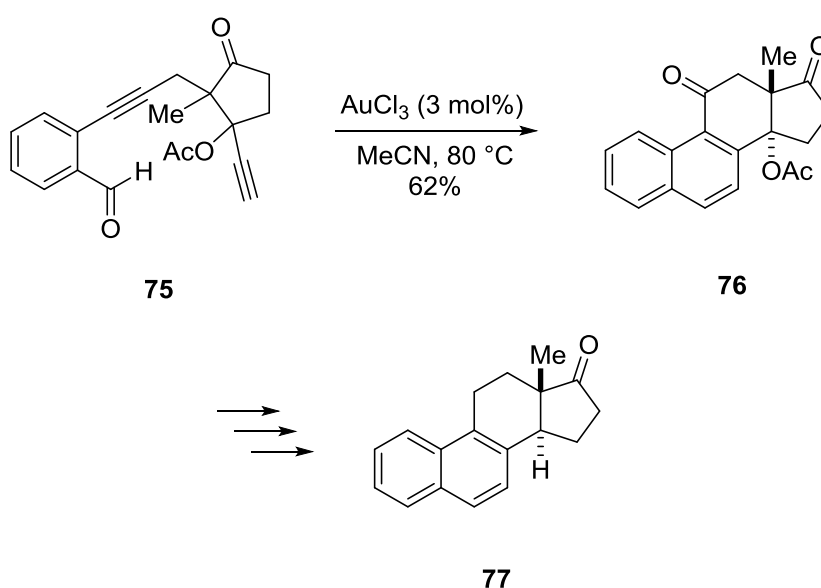


Schéma 3.4.1. Dykerova syntéza desoxyequileninu **77**.

Cyklizaci pomocí jodidu samarnatého, jako chemo- a stereoselektivního nástroje pro tvorbu C-C vazeb, použil v syntéze steroidních látek Reissig a kolektiv.³³ Výchozí naftylová látka **78** s otevřeným kruhem C byla podrobena reakci s jodidem samarnatým, hexamethylfosforamidem a *tert*-butanolem za uzavření kruhu C a vzniku steroidní látky **79**. S nesubstituovanou výchozí látkou probíhala reakce v dobrém výtěžku a s velmi dobrou stereoselektivitou, ovšem se substituovanou již reakce probíhala v nízkém výtěžku a stereoselektivita reakce byla také velmi nízká. Stejnou metodou syntetizoval Reissig, kromě jiných přírodních látek, také heterocyklické azasteroidy.³⁴

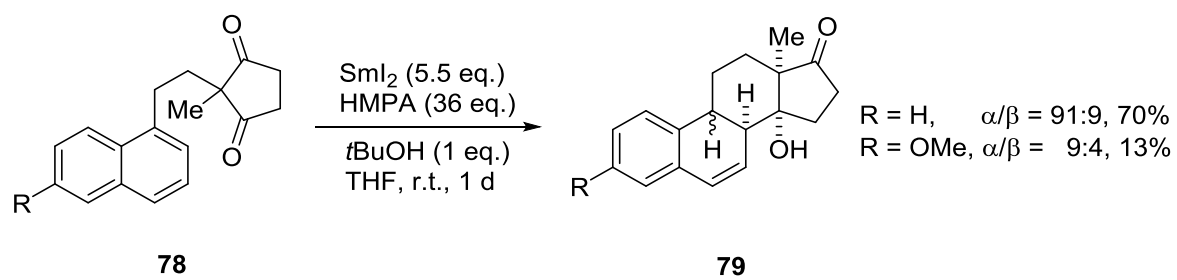


Schéma 3.4.2. Cyklizace SmI_2 dle Reissiga.

Odkazy ke kapitole 3

1. M. Katora, F. Hessler, B. Eignerová, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 29–49.
2. J. –F. Biellmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2019–2033.
3. H. W. Sünneemann, A. Hofmeister, J. Magull, M. G. Banwell, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 517–520.
4. H. W. Sünneemann, A. Hofmeister, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3739–3756.
5. E. O. Onyango, P. A. Jacobi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7411–7427.
6. L. F. Tietze, I. K. Krimmelbein, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1541–1551.
7. L. F. Tietze, T. Nobel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
8. M. Petit, C. Auberty, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3937–3940.
9. U. Groth, N. Richter, A. Kalogerakis, *Synlett*, **2006**, 905–908.
10. P. Lu, S. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5319–5321.
11. A. T. Brusoe, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6726–6730.
12. M. Ibrahim-Ouali, *Steroids* **2009**, *74*, 133–162.
13. C. Schotes, A. Mezzetti, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3652–3653.
14. D. H. Kim, K. Kim, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8264–8267.
15. R. Betík, M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3279–3282.
16. a) E. Negishi in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming) Pergamon; Oxford, UK, **1991**; vol. 5, pp. 1163–1184; b) *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed.: I. Marek) Wiley-VCH; Weinheim, Germany, **2002**; c) E. Negishi, *Dalton Trans.* **2005**, 827–848.
17. D. F. Taber, W. Zhang, C. L. Cambell, A. L. Rheingold, C. D. Incarvito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4813–4814.
18. Y. Ikeuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4495–4498.
19. Y. Ikeuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 756–759.
20. a) P. Herrmann, M. Katora, M. Buděšínský, D. Šaman, I. Císařová, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1315–1318. b) P. Herrmann, M. Katora, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3209–3212. c) P. Herrmann, M. Buděšínský, M. Katora, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1268–1269.
21. a) W. Oppolzer *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming) Pergamon; Oxford, UK, **1991**; vol. 5, str. 29–41; b) T. Takahashi, D. Y. Kondakov, N. Suzuki, *Organometallics* **1994**, *13*, 3411–3412; c) K. S. Knight, R. M. Waymouth, *Organometallics* **1994**, *13*, 2575–2577.

22. R. Betík, P. Herrmann, M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 646–655.
23. Bartlett, P. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501–7502.
24. C. Wang, N. P. Rath, D. F. Covey, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7837–7839.
25. K. Hanada, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 104–106.
26. V. Foucher, B. Guizzardi, M. B. Groen, M. Light, B. Linclau, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 680–683.
27. P. Herrmann, M. Buděšínský, M. Katora, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6202–6206.
28. M. Rosillo, L. Casarrubio, G. Dominguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7029–7031.
29. E. Dane, J. Schmitt, *Liebigs Ann.* **1939**, *537*, 246–249.
30. K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 848–851.
31. a) M. E. Jung, H. V. Chu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3647–3649; b) M. E. Jung, D. Yoo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2698–2701.
32. D. Hildebrant, G. Dyker, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6728–6733.
33. U. K. Wefelscheid, H.-U. Reissig, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 65–69.
34. a) F. Aulenta, M. Berndt, I. Brudgam, H. Hartl, S. Sorgel, H.-U. Reissig, *Chem. Eur J.* **2007**, *13*, 6047–6062; b) C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2199–2210.

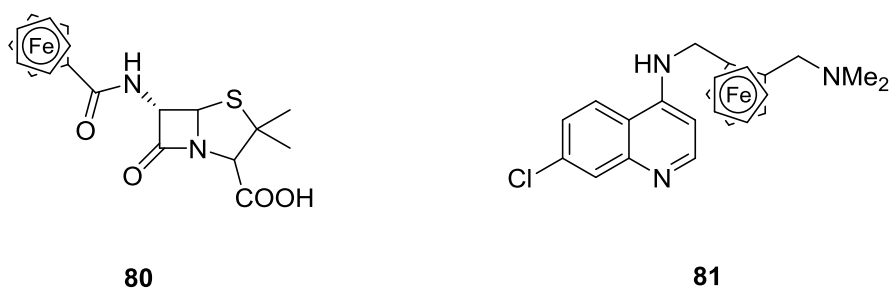
4. Výsledky a diskuze

4.1 Syntéza ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným metalocenem

4.1.1 Stručný úvod do problematiky

Objev ferrocenu¹ a objasnění jeho struktury² před více než 60 lety vedl k nebývalému rozvoji organokovové chemie jako vědního oboru. Díky stálosti jeho sloučenin a výsledným zajímavým vlastnostem je dnes ferrocen používán například jako součást monodentálních i bidentálních fosfinových ligandů pro asymetrickou syntézu. Dále je hojně aplikován v materiálové chemii pro přípravu optických senzorů, termotropních tekutých krystalů, elektro-optických látek a má řady dalších využití.³ Zajímavostí je také použití ferrocenu jako antidetonační přísady do tekutých paliv, čímž snižuje spotřebu spalovacích motorů. Vzhledem k atraktivnosti ferrocenu dnes existuje celá řada jeho sloučenin s přírodními látkami, jako například s aminokyselinami, peptidy a proteiny, cukry, nukleovými kyselinami, lipidy a právě steroidy.³ Důvodem pro syntézu těchto látek byly modifikované vlastnosti oproti ferrocenem nesubstituovaným sloučeninám. Ferrocen s sebou do molekuly přináší značnou lipofilitu a může tak maskovat hydrofilní skupiny (např. aminokyselin), lépe proniká biologickými membránami a zvyšuje biologickou dostupnost látky. Jednou z hlavních příčin substituce ferrocenem jsou pak jeho oxidačně-redukční vlastnosti. Na základě elektrochemických měření tak lze stanovit rychlost metabolizace či vylučování takto „označených“ látek,⁴ aktivitu enzymů,⁵ použít je při navázání na nukleotidy jako bioelektronické genové senzory⁶ a podobně.

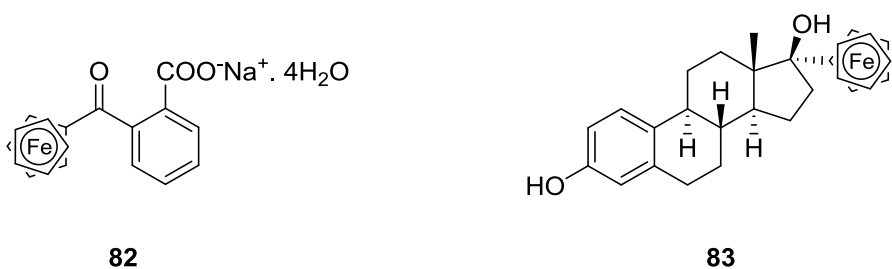
Ferrocen má velmi malou toxicitu a byla to první organokovová látka, u které byl zjištěn antiproliferativní efekt u buněk, což vedlo k velkému zájmu o syntézu látek účinných proti rakovině.⁷ Je považován za isosterický k fenylu a tak se řada zkoumaných látek liší přítomností ferrocenu v místě jiného aromatického systému, to může samozřejmě vést ke změně biologické aktivity. Záměnou fenylu za ferrocen vznikla experimentálně účinná antibiotika, například inhibitor β -laktamázy **80**, derivát penicilinu G s účinkem proti G⁺ bakteriím.⁸ Modifikací stávajících léčiv byla získána řada účinných antimikrobiálních látek, například analog chlorochinu ferrochin **81** s účinkem proti malárii⁹ a analog fungicidu flukonazolu.¹⁰



Obr. 4.1.1. Příklady biologicky aktivních sloučenin ferrocenu.

I přes zatím vyjmenované vlastnosti sloučenin ferrocenu je zajímavé, že jedinou zatím registrovanou látkou, používanou jako lék je sovětský ferroceron **82** pro léčbu anémie.¹¹ Působí ovšem pouze jako perorální léčivo, poskytující při svém biologickém odbourání v těle železo. Ferrocen je totiž při svém metabolismu v organismu hydroxylován (podobně jako benzen), tento hydroxyferrocen je ve vodném prostředí nestabilní a uvolňuje solvované železnaté ionty.

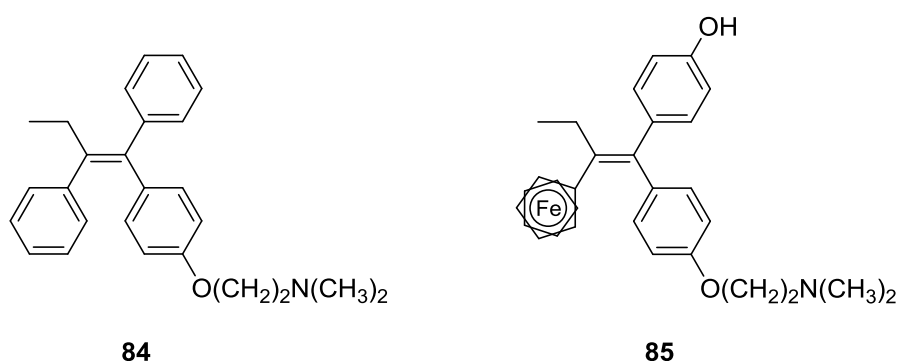
Je známo relativně velké množství sloučenin steroidních hormonů s ferrocenem, především s estronem a estradiolem. V nich byl ferrocen navázán C-C vazbou do různých pozic steroidního skeletu, nikdy ovšem nebyl samotnou součástí skeletu (jako například substituovaný estradiol **83**, **Obr. 4.1.2**). Byla otestována vazebná afinita takovýchto sloučenin k estrogením receptorům (ER) α a β , u většiny látek byla tato afinita sice nižší než u estradiolu, nicméně schopnost jejich vazby na receptory zůstala zachována.¹²



Obr. 4.1.2. Ferroceron **82** a příklad steroidu s navázaným ferrocenem **83**.

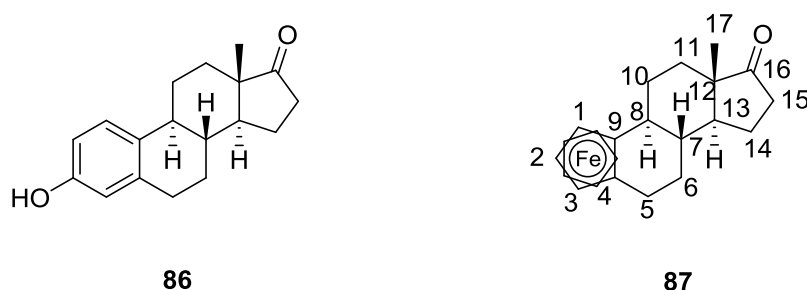
Látkou příbuznou steroidům je i ferrocifen **85**, jedná se totiž o analog antiestrogenního léku proti rakovině prsu tamoxifenu **84**.¹³ Tamoxifen působí jako kompetitivní antagonist na ER α , čímž tlumí transkripci DNA v nádorových buňkách, patří do skupiny selektivních modulátorů estrogeních receptorů (SERM). Ferrocifen ovšem vykazuje účinnost jak proti laboratorním kmenům rakovinných buněk s ER α , tak ER β a dokonce i ER(-), buněk které nemají estrogení receptor a jsou tak ve svém růstu na hormonech nezávislé. Tato jedinečná

sloučenina tedy dává naději pro léčbu rakoviny prsu, která není závislá na hormonech (zhruba třetina případů) a tehdy, kdy dojde ke snížení exprese ER v důsledku použití SERM. Důvody pro účinky ferrocifenu stále nejsou zcela zřejmé, ale jak již bylo zmíněno i jednoduché soli ferrocenu mají jistý antiproliferativní účinek.⁷ Nejpravděpodobnějším důvodem pro tento efekt jsou redoxní vlastnosti ferrocenu, díky nimž může docházet k interakci s nukleofily. Ferrocifen navázaný na glutathion, či nukleové báze je pak považován za hlavní příčinu toxicity pro rakovinné buňky.



Obr. 4.1.3. Porovnání struktury tamoxifenu **84** a ferrocifenu **85**.

Právě vzhledem k těmto zajímavým vlastnostem jsme se rozhodli syntetizovat ferrocenestron **87**, který by mohl vykazovat podobně zajímavé účinky. Ferrocen v tomto případě by byl analogem estronu **86**, s isostericky zaměněným aromatickým kruhem A za ferrocen. Byla by to také první látka svého druhu, kde metallocen je přímou součástí steroidního skeletu, i když je nutno zmínit také fakt, že je známo několik případů syntézy steroidů s cyklopentadienovým fragmentem.¹⁴



Obr. 4.1.4. Porovnání struktury estronu **86** a ferrocenestronu **87**.

4.1.2 Syntéza ferrocenestronu

Syntéza ferrocenestronu byla nejdříve naplánovaná tak, aby odpovídala nedávné syntéze estronu, která byla realizována v naší skupině.¹⁵ Postupovat se mělo analogicky k vypracované metodě, která byla založena na několikanásobné reakci vhodného substrátu s dibutylzirkonocem,¹⁶ jenž zprostředkoval alkylici/prodloužení řetězce nebo cyklizaci/uzavření steroidního kruhu (viz **Schéma 3.3.4** a **3.3.9** v teoretickém úvodu). Tetracyklická látka by následně byla několika známými kroky převedena na ferrocenestron.¹⁷

O syntézu ferrocenestronu touto analogickou metodou se pokusil RNDr. Pavel Turek PhD. Nejdříve vyšel z ferrocenkarbaldehydu **88** a čtyřmi kroky, mezi něž patřila redukce aldehydu na alkohol, jeho methylace, lithiace s následnou alkylací a nakonec Wittigova reakce, získal methyl ether **89**, jako směs planárně chirálních isomerů. Tím získal analogickou výchozí látku, jakou byl ether **45** (viz **Schéma 3.3.4**).

Ether **89** oxidativní adicí dibutylzirkonocenu poskytl zirkonocenový intermediát, následnou alkylací 3,4-dichlorobutenem, za katalýzy chloridem měďným, pak vznikl v dobrém výtěžku 84% chlorodien **90**. Jeho methoxylací pak ve výtěžku 68% obdržel methyl ether **91**, vhodný substrát pro první cyklizaci a uzavření steroidního kruhu B. Výsledkem této reakce ovšem byla směs produktu **92**, který vznikl jako výsledek oxidativní adice zirkonocenu a **93**, jenž byl očekávaným produktem vzniklým cyklizací, a to v poměru 4:1 pro dien **92**. Přestože byla snaha podmínky reakce všemožně upravit tak, aby byl získán především cyklizovaný produkt **93**, zvrátit poměr získaného produktu na tuto stranu se nepodařilo. Bylo proto rozhodnuto, že syntéza ferrocenestronu bude realizována zcela jinak.

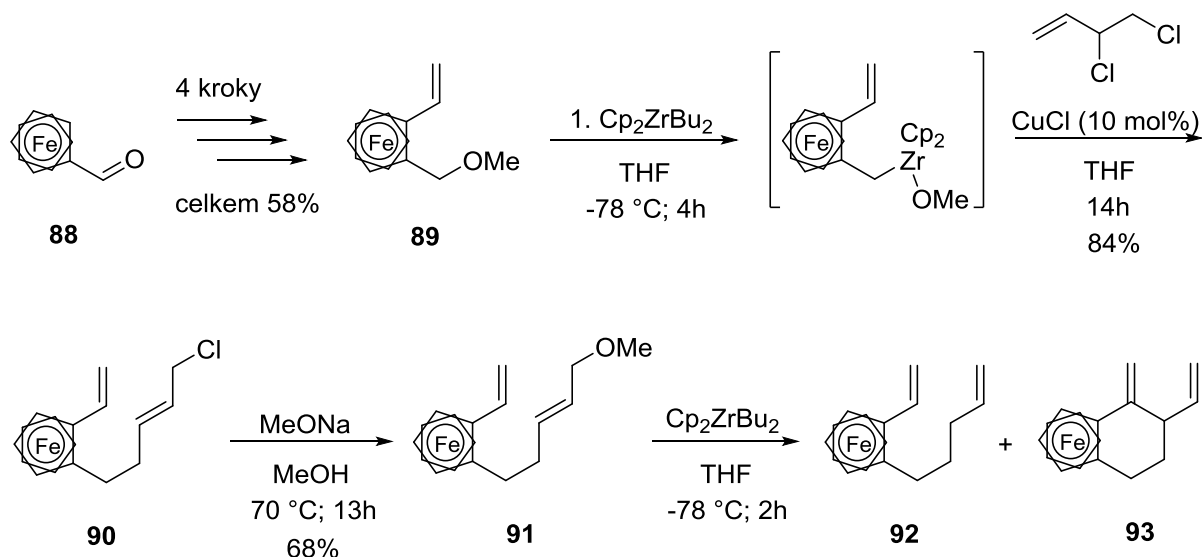


Schéma 4.1.1. Pokus o syntézu ferrocenestronu zirkonocenovou metodikou.

Tato nová syntéza měla být celá vypracována enantioselektivně a zvláštní zřetel byl brán na to, jakým způsobem bude možno vytvořit steroidní centra chiralit v závislosti na planární stereochemii sandwichového ferrocenu. Pro prvních 8 kroků syntézy byly použity již publikované postupy.

Výchozí látkou byl prostý ferrocen **94** a první reakcí byla Friedel-Craftsova acylace 2-chlorobenzoylchloridem zprostředkovaná bezvodým chloridem hlinitým. Ve výborném výtěžku 95% byl získán 2-chlorobenzoylferrocen **95**, keton, který není schopen keto-enol tautomerie. Již dříve bylo dokázáno, že takovéto látky lze rozštěpit na karboxylovou kyselinu pomocí vodného roztoku *tert*-butoxidu draselného.¹⁸ 2-Chlorofenylový fragment pak funguje jako lehce odstupující skupina, která se neoxiduje na karboxylovou kyselinu na rozdíl od druhé aromatické části ketonu.¹⁹ Zásaditou hydrolyzou ketonu **95** byla tedy získána ferrocenkarboxylová kyselina **96** ve výtěžku 88%, přesně dle předpisu Biehla a Reevese.²⁰

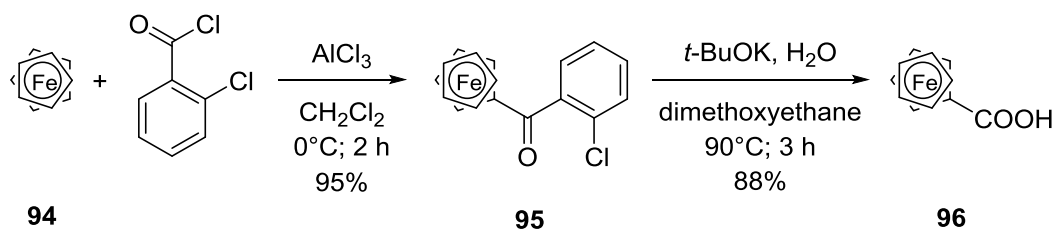


Schéma 4.1.2. Syntéza ferrocenkarboxylové kyseliny **96**.

Dalším úkolem byla přeměna karboxylu na chirální oxazolinovou skupinu. Oxalyl chloridem byl *in situ* generován chlorid kyseliny **96**, ten byl následně podroben reakci

s komerčně dostupným *S*-valinolem za vzniku β -hydroxyamidu **97**.²¹ Tento amid byl pak cyklizován působením tosylchloridu na *S*-ferrocenyloxazolin **98** v 86% výtěžku.²²

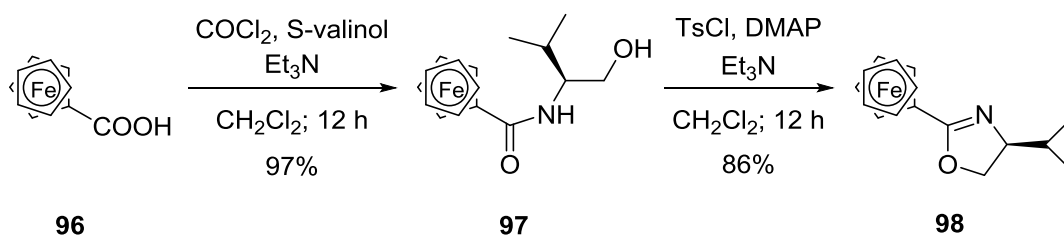


Schéma 4.1.3. Konstrukce chirální oxazolinové skupiny.

Oxazolinová skupina byla důležitá v následujícím kroku, v kterém byl vytvořen enantiomerně čistý ferrocen s (*S*-) planární chiralitou. Tímto krokem byla diastereoselektivní *ortho*-lithiace pomocí sekundárního butyllithia reakcí, provedenou dle Sammakii a spolupracovníků.²³ Lithium se koordinovalo na dusíkový atom a sterické bránění isopropylové skupiny řídilo lithiaci téměř výhradně do jediné ze dvou možných *ortho* poloh na ferrocenu. Následná reakce s 1,2-dijodethanem poskytla ve výtěžku 79% jodoferrocenyloxazolin **99** s S_p konfigurací v 98% enantiomerním přebytku (údaj z literatury,²⁴ pomocí ¹H NMR, nebyl pozorován opačný isomer). Na výtěžnost reakce měla velký vliv kvalita použitého rozpouštědla (hexanu). Pouze použitím řádně vysušeného hexanu bylo dosaženo dobrých výtěžků. Při použití rozpouštědla, které nebylo řádně zbaveno vlhkosti a vzdušného kyslíku byla výtěžnost reakce rapidně snížena.

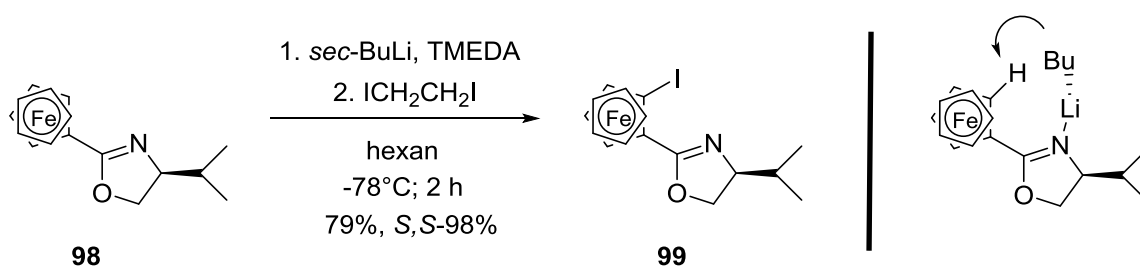


Schéma 4.1.4. Zavedení planární chiralitě do molekuly a mechanismus lithiace.

V dalším kroku byla pak odstraněna pomocná chirální oxazolinová skupina, která již splnila svůj účel. Reakcí **99** s methyltrifluoromethansulfonátem vznikla *in situ* methyloxazoliniová sůl, jež byla hydrolyzována v zásaditém prostředí vodného hydroxidu draselného za vzniku kyseliny **100** v celkovém výtěžku 92%. Následovala redukce této kyseliny na alkohol **101**. Nejdříve byla kyselina převedena na její chlorid pomocí oxalyl

chloridu a ten byl pak redukován tetrahydridoboritanem sodným. Tento opatrný přístup i přes nižší výtěžek (64%) byl na místě, protože dle publikovaného postupu²⁴ docházelo při pokusu o redukci lithiium aluminiumhydridem nebo boranem k nežádoucí reductivní dejodaci z jádra ferrocenu. Dalším krokem byl alkohol **101** přeměněn na methylether **102** klasickou Williamsonovou syntézou.²⁵

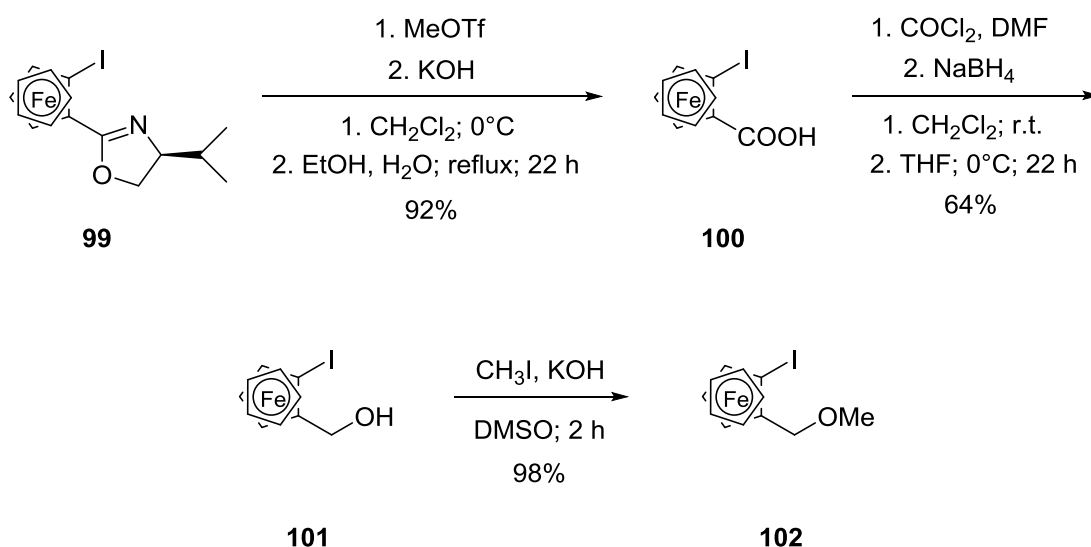


Schéma 4.1.5. Transformace oxazolinu a příprava methyletheru **102**.

Syntéza dále pokračovala Sonogashirovou reakcí, kterou vznikl alkyln **103**. I když je látka **103** z literatury známa, nebyly k ní uvedeny podrobnosti syntézy. Nejdříve tedy byla reakce prováděna s trimethylsilylacetylenem jako partnerem pro coupling, katalyzátorem byl bis(trifenylfosfin)palladiumdichlorid, kokatalyzátorem jodid mědný, bázi triethylamin a reakce byla prováděna v tetrahydrofuranu. Tímto postupem ovšem nevznikl žádný produkt a z reakční směsi byla pouze zpětně izolována výchozí látka. V dalším pokusu byl zaměněn katalyzátor za tetrakis(trifenylfosfin)palladium a reakce byla zahřívána na 100 °C, ani za takovýchto podmínek nedocházelo k požadované transformaci. Vzhledem k těmto neúspěchům bylo nasnadě, že bylo třeba radikálně změnit podmínky reakce. Jako alkyln byl použit triethylsilylethyn a reakční podmínky upraveny dle již publikované reakce.²⁶ Jako katalyzátor byl použit bis(trifenylfosfin)palladiumdichlorid, kokatalyzátor octan mědnatý a místo báze i rozpouštědla byl použit diisopropylamin. Reakce byla prováděna v mikrovlnném reaktoru a zahřívána 50 minut na 100 °C, acetylen **103** byl tímto způsobem připraven ve výborném izolovaném výtěžku 94%. Protože reakci bylo potřeba provést v mnohem větším měřítku než by bylo možné udělat pomocí mikrovlnného reaktoru, bylo nakonec pro přípravu

použito konvenční zahřívání reakční směsi na 95 °C. I touto metodou byla získána látka **103** ve velmi dobrém výtěžku 91%, ovšem reakční doba se prodloužila na 15 hodin.

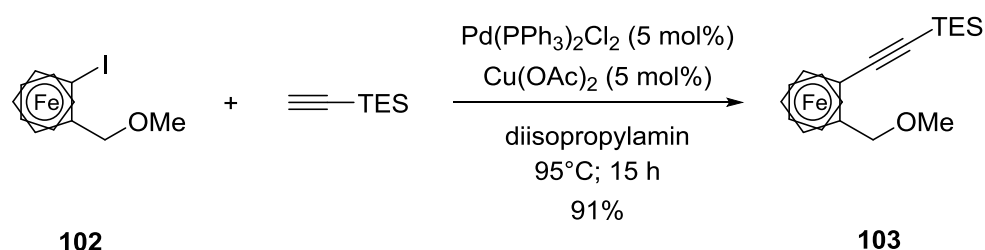


Schéma 4.1.6. Sonogashirova reakce s triethylsilylacetylenem.

Alkyn **103** byl dále podroben reakci s dibutylzirkonocenem a prodloužení postranního uhlíkatého řetězce podobným způsobem jako pro analogické benzylethery.²⁷ Vzhledem k tomu, že tato metodika byla použita i pro předchozí neúspěšnou syntézu ferrocenestronu, bude zde v krátkosti shrnut předpokládaný mechanismus této reakce. Nejdříve byl při -78 °C zirkonocendichlorid přeměněn reakcí s dvěma ekvivalenty butyllithia na dibutylzirkonocen, který okamžitě alfa-eliminací poskytoval zirkonocen(η^2 -buten), takzvané Negishiho činidlo.²⁸ Tento jemný nukleofil se pak oxidativně adoval do vazby mezi kyslík a uhlík, a to zřejmě tímto mechanismem (viz **Schéma 4.1.7**): zirkonocen se koordinoval k elektronově bohaté trojné vazbě, čímž narušil etherickou vazbu, následoval vznik nestabilního allenového intermediátu, který se stabilizoval vytvořením relativně stálého meziprojektu **104**. Tento zirkonocenový meziprojekt byl pak transmetalován na kuprát, jenž reakcí s allylchloridem, který fungoval jako elektrofil, poskytl kýžený enyn **105** ve výtěžku 86%. Dalším krokem, reakcí s tetrabutylamonium fluoridem, byla odstraněna silylová skupina a vznikl odchráněný enyn **106** v izolovaném výtěžku 93%.

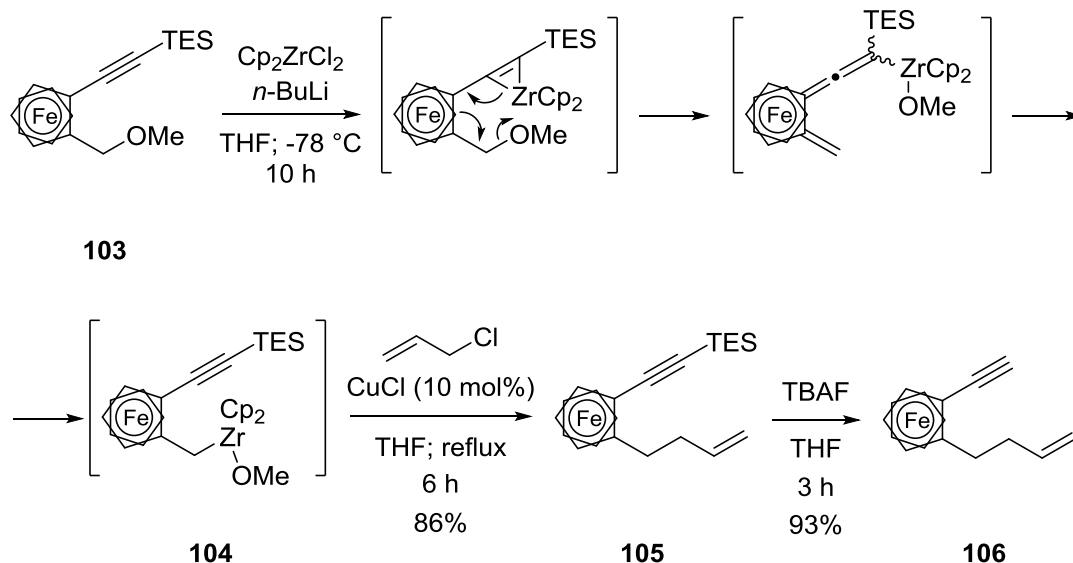
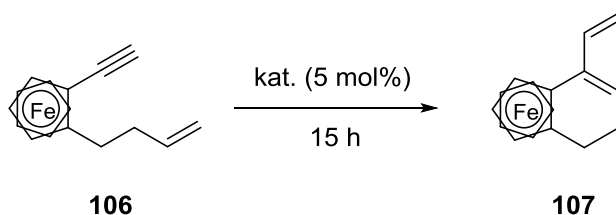


Schéma 4.1.7. Prolongace řetězce pomocí zirkonocenu.

Dalším krokem byla enynová metathese látky **106** a vznik bicycklického dienu **107**. Tento dien byl analogický k takzvanému dienu Daneové **28**,²⁹ jenž je důležitým intermediátem v celé řadě syntéz estronu (viz také **Schéma 3.2.4** a **Schéma 3.3.11** v teoretickém úvodu).³⁰

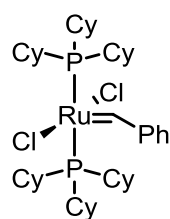
Metathese enynu je sice relativně prozkoumanou reakcí, přesto první výsledky této reakce nebyly uspokojivé. Byla tedy provedena malá srovnávací studie několika vhodných katalyzátorů, které se používají pro tuto přeměnu (viz **Tab. 4.1.1**). Vzhledem k nestabilní povaze dienu **107**, který nebylo možné přecistit na silikagelu a při skladování zřejmě i díky své podobnosti se styrenem podléhal polymeraci, byla pro stanovení výtěžku použita ¹H NMR analýza s mesitylenem, jako vnitřním standardem. Nejdříve byla reakce provedena s Grubbsovým katalyzátorem 2. generace v toluenu a dien **107** byl syntetizován v nízkém výtěžku 21%. Při použití stejného katalyzátoru v dichlormethanu se výtěžek výrazně zvýšil až na 54%. Použitím Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru 2. generace byl opět získán pouze podprůměrný výtěžek 41%. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo reakcí katalyzovanou Grubbsovým katalyzátorem 1. generace v dichlormethanu, kdy vzniklo uspokojivých 81% dienu **107**.

Tab. 4.1.1. Enynová metathese látky **106** na dien **107**.

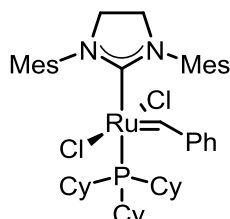


Katalyzátor	Rozpouštědlo	T (°C)	Výtěžek (%) ^a
Grubbs 2. gen.	toluen	20	21
Grubbs 2. gen.	CH ₂ Cl ₂	20	54
Grubbs 1. gen.	CH ₂ Cl ₂	20	81
Hoveyda-Grubbs 2. gen.	CH ₂ Cl ₂	20	41
PtCl ₂	toluen	80	0

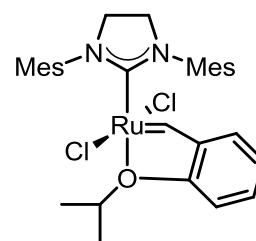
^a: Výtěžek zjištěn ¹H NMR, pomocí vnitřního standardu (mesitylen)



Grubbs 1. gen.



Grubbs 2. gen.



Hoveyda-Grubbs 2. gen.

Obr. 4.1.5. Metathetické katalyzátory použité ve studii.

Byl proveden i pokus o metathesi katalyzovanou chloridem platnatým, jenž lze pro tuto reakci použít.³¹ Touto metodou ovšem vznikla pouze směs neidentifikovatelných produktů mezi nimiž nebyl žádný dien **107**. Zajímavostí je, že tato metathese normálně probíhá jiným reakčním mechanismem než stejné reakce katalyzované rutheniovými komplexy (viz **Schéma 4.1.8**). Jiný reakční mechanismus by tak mohl být důvodem vzniku řady nežádoucích a strukturně odlišných produktů než bylo očekáváno.

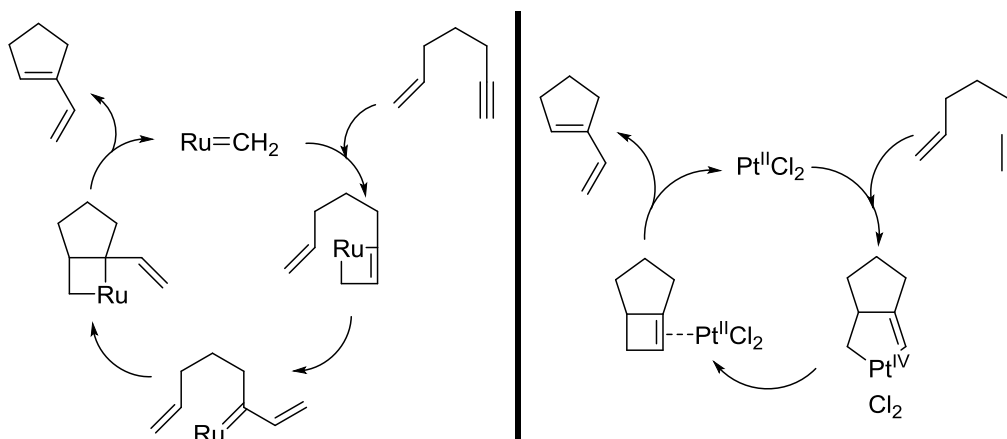


Schéma 4.1.8. Rozdíl mezi mechanismem enynové metathese katalyzované rutheniovými komplexy a chloridem platnatým.

Vzhledem k již dříve zmíněné nestabilitě a rychlému rozkladu chirálního dienu **107**, bylo okamžitě přikročeno k dalšímu naplánovanému kroku, kterým byla Diels-Alderova reakce s 2-methylcyklopentenonem.³² Reakce byla zprostředkována Lewisovou kyselinou, v tomto případě diethylaluminium chloridem a v jednom kroku vznikl tetracyklický nenasycený steroidní keton **108** v uspokojivém výtěžku 68%.

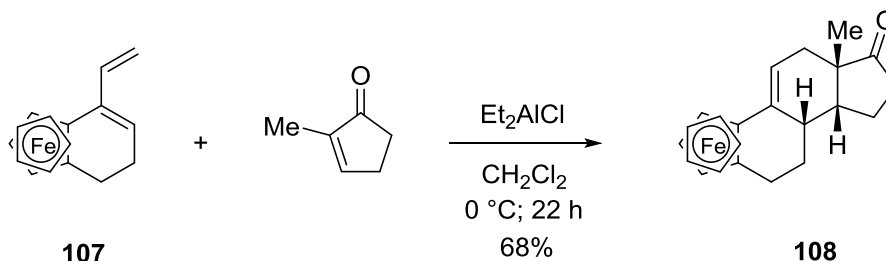
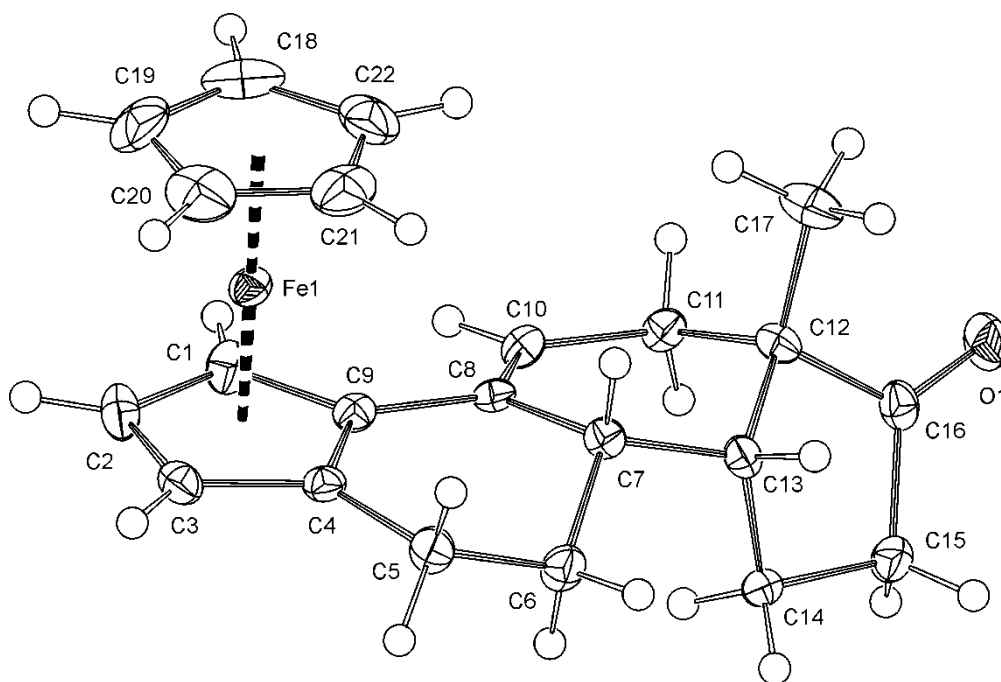


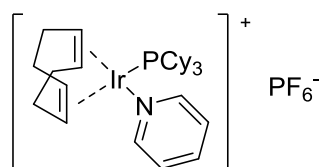
Schéma 4.1.9. Diels-Alderova reakce dienu **107** s 2-methylcyklopentenonem.

Mechanismus reakce vedl diastereoselektivně ke vzniku ketonu s *cis*-konfigurací mezi steroidními kruhy C a D, byl tak izolován pouze *endo*-produkt **108** a nikoliv jeho diastereoisomer. Z reakční směsi nebyl izolován ani opačný regioisomer, kde by se methyl nacházel v poloze C13 a ketoskupina v poloze C14, i přesto, že jeho vznik bylo možno předpokládat. Struktura výsledného steroidu byla po krystalizaci jednoznačně potvrzena rentgenostrukturní analýzou (viz **Obr. 4.1.6**).



Obr. 4.1.6. ORTEP obrázek struktury ketonu **108**.

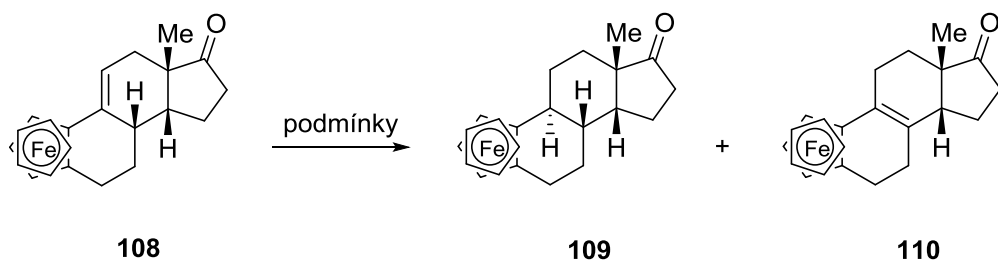
Syntéza pokračovala hydrogenací stericky bráněné dvojně vazby mezi C8 a C10. K redukci podobné dvojně vazby u steroidů a obecně dvojných vazeb konjugovaných na aromáty se nejběžněji používá iontová redukce silanem.³³ Při reakci látky **108** s triethylsilanem ovšem vznikla směs látek: kýžený produkt **109** pouze v malém množství (11%) a nenasycený produkt **110** jako hlavní produkt (40%) (viz **Tab. 4.1.2**). Keton **110** měl dvojnou vazbu mezi C7 a C8, během reakce tedy došlo pouze k přesmyku dvojně vazby. Dalším typem iontové redukce, vyzkoušené k dosažení příznivějšího výsledku byla redukce směsí polymethylhydrosiloxan/hexamethyldisiloxan/*para*-toluensulfonová kyselina.³⁴ Hexamethyldisiloxan zde byl použit pro zabránění zesíťování a polymerizaci silanu na gel. Celá reakce používá levné a snadno dostupné suroviny a proto ji lze výhodně použít v průmyslu při syntéze ve velkých množstvích. Po použití tohoto postupu na látku **108**, byla ovšem izolována pouze nenasycená látka **110** a nedocházelo ke vzniku kýženého redukovaného produktu **109**. Pro další redukci byl použit i Crabtreeho katalyzátor (**Obr. 4.1.7**), který je používán jako selektivní nástroj pro homogenní redukci stericky bráněných dvojných vazeb.³⁵ I při použití relativně silného tlaku vodíku (10 atm) a vysoké navážky katalyzátoru byla ovšem ze směsi izolována pouze nezreagovaná výchozí látka.



Obr. 4.1.7. Crabtreeho katalyzátor.

Nakonec byla látka úspěšně zredukována, a to heterogenní hydrogenací pomocí palladia ukotveného na aktivním uhlí. Při tlaku 5 atm vodíku a navážce 14% katalyzátoru docházelo ke kvantitativní redukci nenasyceného ketonu na nasycený produkt **109** a izolovaný výtěžek látky činil 94%.

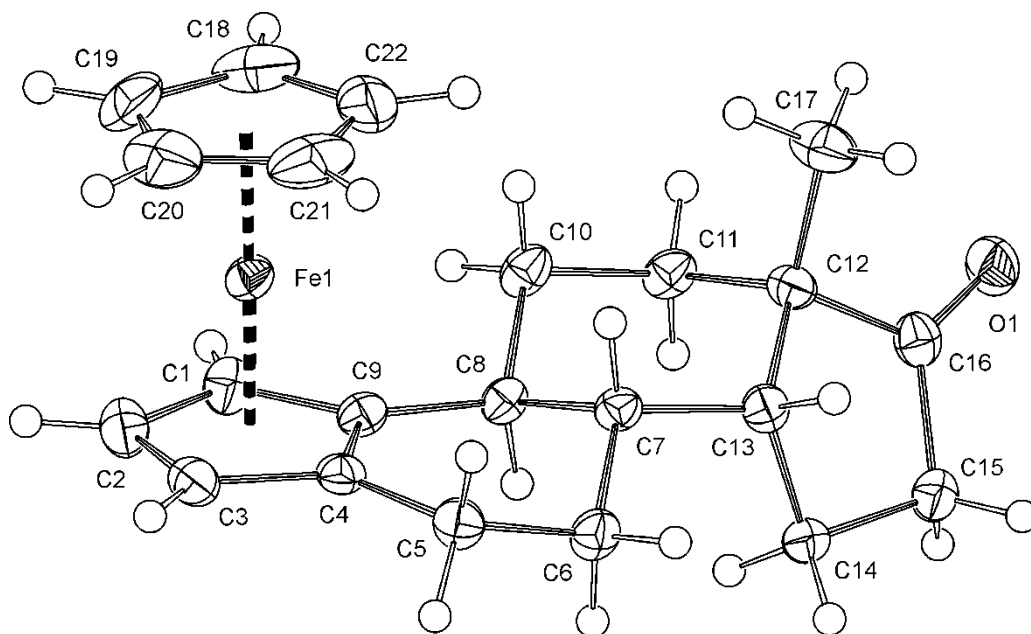
Tab. 4.1.2. Redukce stericky bráněné dvojně vazby ketonu **108** na **109** za různých podmínek.



Podmínky	Rozpouštědlo	T (°C)	t (h)	Výtěžek (%)	
				109	110
Et ₃ SiH (20 eq), TFA (40 eq)	benzen	0	20	11	40
PMHS, <i>p</i> -TSA, (Me ₃ Si) ₂ O	MeOH/CH ₂ Cl ₂	-30	15	0	46
Crabtree kat. (5 mol%), H ₂ (1 atm)	CH ₂ Cl ₂	20	24	0	0
Crabtree kat. (20 mol%), H ₂ (10 atm)	CH ₂ Cl ₂	20	4	0	0
Pd/C (3 mol%), H ₂ (5 atm)	EtOAc	20	5	4	0
Pd/C (5 mol%), H ₂ (5 atm)	EtOAc	20	5	8	0
Pd/C (10 mol%), H ₂ (5 atm)	EtOAc	20	5	84	0
Pd/C (14 mol%), H ₂ (5 atm)	EtOAc	20	5	94	0

Struktura produktu **109** byla opět potvrzena také rentgenostrukturní analýzou. Bylo zřejmé, že díky sterickému bránění cyklopentadienylového kruhu ferrocenu, přistupoval vodík z přístupnější, dolní strany (viz **Obr. 4.1.8**) a tak vznikal hydrogenací výhradně produkt s *trans* konfigurací mezi kruhy B a C. Pro zdařilé dokončení syntézy bylo nyní třeba pouze

změnit konfiguraci na C13, která se neshodovala s konfigurací u (+)-estronu, všechna ostatní stereocentra byla již ve správné konfiguraci. Plánem bylo zavést dvojnou vazbu do kruhu D a tuto nenasyčenou látku pak selektivně zpět zredukovat tak, aby vznikl ferrocenestron s *trans* konfigurací mezi kruhy C a D.



Obr. 4.1.8. ORTEP obrázek struktury ketonu **109**.

Existuje celá řada metod pro zavádění dvojně vazby do steroidního kruhu D, většina z nich je pak založena na substituci a následné eliminační reakci. Mezi tyto metody patří například bromace/dehydrobromace,³⁶ sulfenylace/dehydrosulfenylace³⁷ a také sulfynylace/dehydrosulfynylace.³⁸ V našem případě byla na ketonu **109** vyzkoušena nejdříve první ze jmenovaných metod, a to bromace/dehydrobromace.

Oxo skupina v poloze C16 měla být ochráněna pomocí ethylenglykolu na ketal **111**, aby se zabránilo nechtěným vedlejším reakcím na karbonylu. Pak měla přijít bromace pomocí pyridinium tribromidu za vzniku stereoisomerů 15-bromo substituovaných derivátů **112**. Dehydrohalogenací pomocí *tert*-butoxidu draselného a následným odchráněním dioxolanové skupiny měl být získán konjugovaný keton **113**.³⁹ První krok, tedy ochránění keto-skupiny proběhlo podle plánu v dobrém výtěžku 88%. Následnou bromací ovšem vznikla komplexní směs látek, bylo tedy zřejmé, že docházelo k řadě bočních reakcí elektrofilní substitucí na aromatická ferrocenová jádra. Protože bylo pravděpodobné, že k podobným reakcím může docházet i například při sulfenylaci ketalu **111**, byl další postup veden jinou metodou.

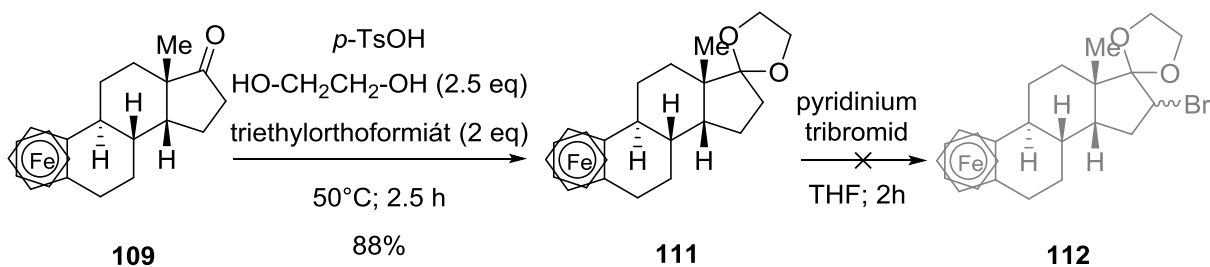


Schéma 4.1.10. Zavedení dvojné vazby do steroidního kruhu D pomocí bromace/dehydrobromace.

Byl proveden pokus o přímou oxidaci ketonu **109** na nenasycený keton **113** metodou dle Greena (viz **Schéma 4.1.11**).⁴⁰ Tato metoda je občas používána na přímou dehydrogenaci pomocí palladia(II) v horkém dioxanu, ovšem v našem případě došlo během reakce k oxidaci ferrocenu (zezelenání reakční směsi) a rozkladu výchozí látky.

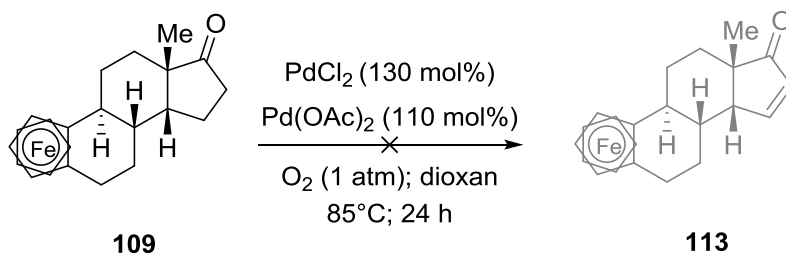


Schéma 4.1.11. Zavedení dvojné vazby do steroidního kruhu D pomocí přímé oxidace katalyzované palladiovými komplexy.

Poslední, tentokrát úspěšnou metodou získání ketonu s dvojnou vazbou v kruhu D, byla oxidace silylenoletherů na α,β -nenasycené sloučeniny, takzvaná Saegusa-Itova oxidace.⁴¹ Výchozí keton **109** byl nejdříve přeměněn na silylenolether reakcí s triethylsilyl triflátem.⁴² Reakce probíhala s absolutní konverzí, ovšem výsledný silylether **114** se rozkládal při izolaci na silikagelu, a proto byl bez přečištění postoupen do dalšího kroku. Tím byla samotná oxidace, zprostředkovaná octanem palladnatým, který přes oxo- π -palladiový komplex poskytl konjugovaný keton **113** v dobrém izolovaném výtěžku 78% po dvou krocích.

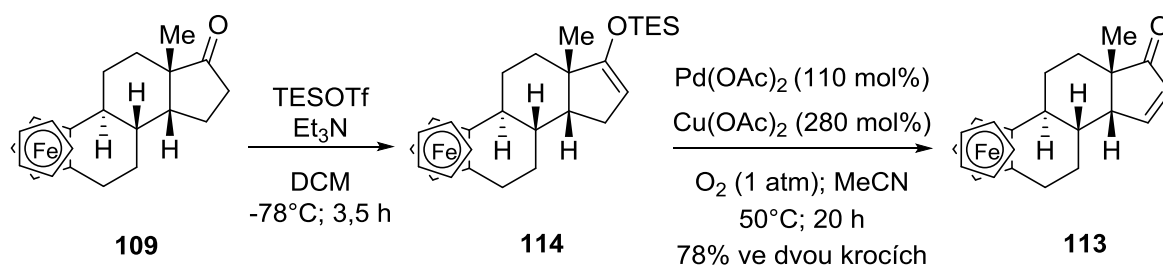


Schéma 4.1.12. Zavedení dvojné vazby do steroidního kruhu D Saegusa-Itovou oxidací.

Dekonjugace α,β -nenasycených ketonů, kterou bylo třeba provést následně, se provádí deprotonací vodíku v poloze C13 a následnou zpětnou protonací řadou metod. Například pomocí *para*-toluensulfonové kyseliny ve vroucím benzenu^{36a, 42} nebo silnou bází jakou je lithium bis(trimethylsilyl)amid.³² Pro dekonjugaci ketonu **113** byla ovšem použita zdánlivě jemnější metoda (viz **Schéma 4.1.13**).⁴³ Reakcí s triethylaminem v suspenzi silikagelu, který stabilizoval vzniklý nekonjugovaný keton a bez kterého reakce neprobíhala, vznikla směs výchozí látky **113** (25%) a kýženého dekonjugovaného ketonu **115** (53%). Tyto regioisomery byly jednoduše separovány pomocí sloupcové chromatografie.

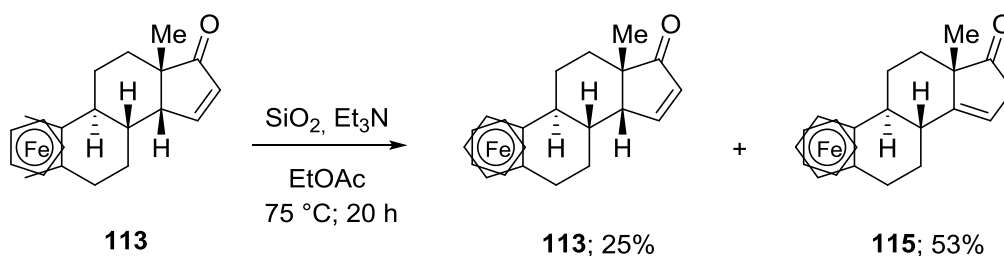
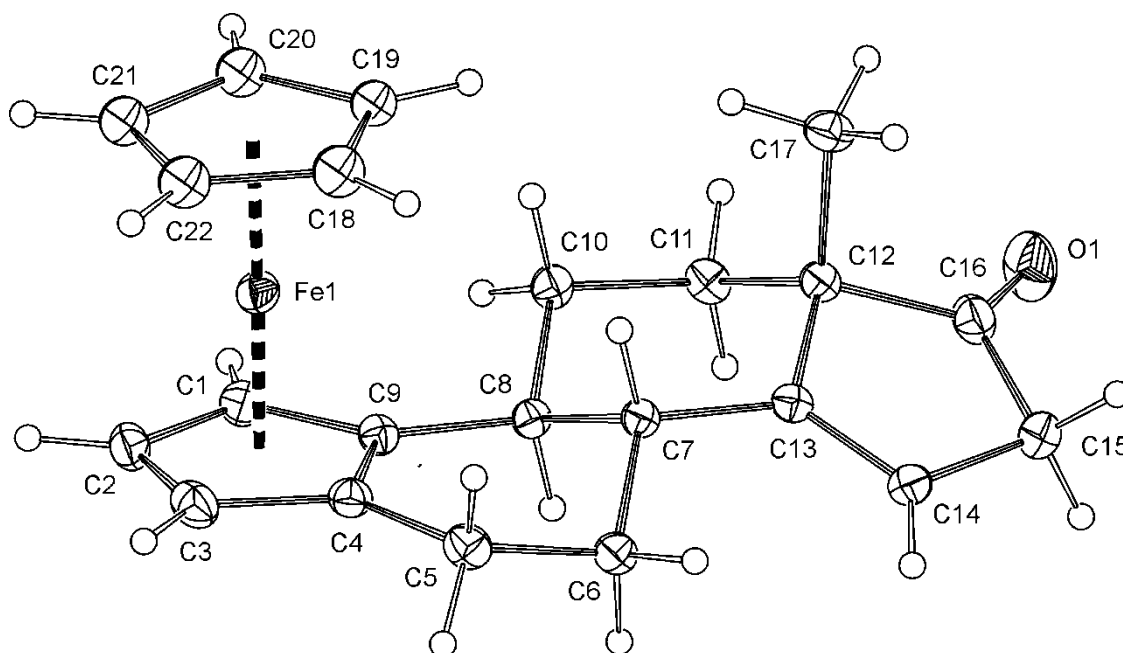


Schéma 4.1.13. Dekonjugace ketonu **114** na **115**.

Struktura dekonjugované látky byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou (viz **Obr. 4.1.9**). Díky sterickému bránění horní cyklopentadienylovou a methylovou skupinou jsme předpokládali, že pokud provedeme jednoduchou hydrogenaci, vodík by měl přistupovat k molekule převážně ze stericky méně náročné, tedy dolní, strany. Byl tak očekáván produkt s *trans* konfigurací mezi kruhy C a D, ferrocenestron **87**.



Obr. 4.1.9. ORTEP obrázek struktury ketonu **115**.

Reakce byla provedena opět stejným způsobem jako při hydrogenaci látky **108**, za katalýzy palladiem na aktivním uhlí pod tlakem vodíku (5 atm). Nejenže touto reakcí nevznikla směs diastereoisomerů, ale z reakce byl izolován pouze keton **109** s *cis* konfigurací mezi kruhy C a D, a to v kvantitativním výtěžku 95%. Změny konfigurace na C13 bylo tedy nutno dosáhnout jiným způsobem.

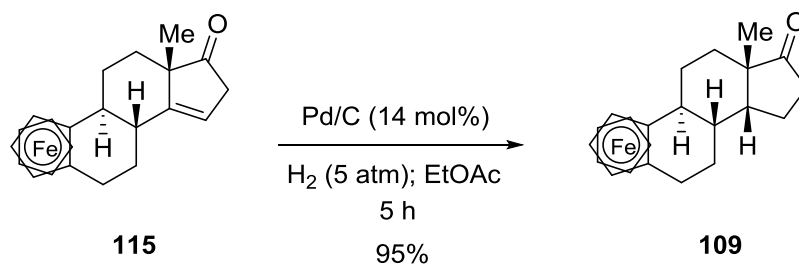


Schéma 4.1.14. Hydrogenace ketonu **115**, jejímž produktem byla opět látka s *cis* konfigurací mezi kruhy C a D.

Bylo použito již připravené látky **115** a ta byla nejprve zredukována na alkohol **116**. Vzhledem k malé rozpustnosti výchozí látky v methanolu i ethanolu, které jsou běžně používané jako rozpouštědla při redukcí tetrahydridboritanem sodným, musela být reakce provedena v tetrahydrofuranu. Redukce keto skupiny probíhala z dolní strany, méně stericky

bráněné methylovou skupinou ve vedlejší pozici. Alkohol **116** pak byl ochráněn objemnou *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou, za vzniku silyletheru **117** ve výtěžku 75%.

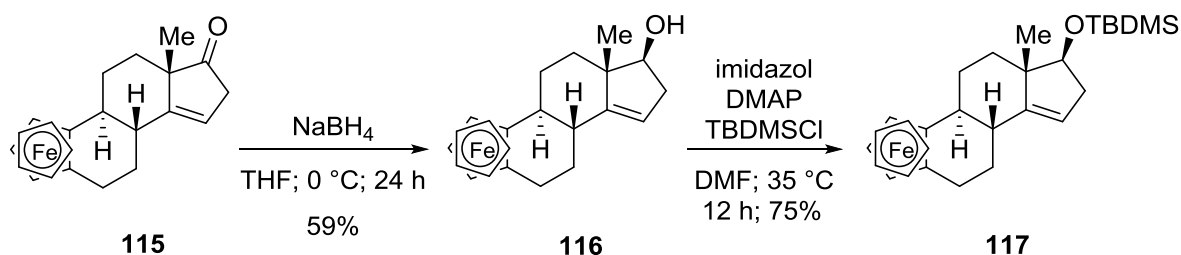


Schéma 4.1.15. Redukce ketonu **115** a ochránění hydroxylové skupiny.

Právě díky objemné silylové skupině probíhala následující klíčová reakce podle předpokladů za vzniku produktů s *trans/cis* konfigurací v uspokojivém poměru. Touto reakcí byla hydroborace nenasyčeného silyletheru **117** komplexem boranu s dimethylsulfidem. Vzniklý boranový adukt byl následně oxidován směsí peroxidu vodíku a hydroxidu sodného a po zpracování byla získána směs dvou alkoholů. Hlavním produktem byl alkohol **119** izolovaný v 71% výtěžku s požadovanou *trans* konfigurací mezi kruhy C a D. Byl izolován také *cis*-alkohol **118** v 13% výtěžku. Oba alkoholy od sebe byly jednoduše odděleny sloupcovou chromatografií díky značnému rozdílu jejich retenčních faktorů. Poměr produktů byl tedy přibližně 5.5/1 ve prospěch očekávaného *trans* alkoholu **119**.

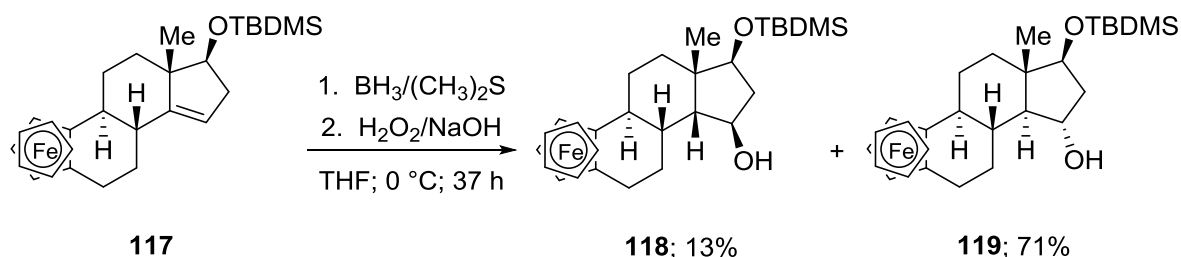


Schéma 4.1.16. Hydroborace silyletheru **117** a následná oxidace.

Poté bylo třeba odstranit hydroxylovou skupinu z alkoholu **119**. Výchozí látka byla přeměněna na xanthát **120** ve výtěžku 88%. Radikálovou deoxygenací pomocí tributylstannyl hydridu pak vznikl v izolovaném výtěžku 88% silylether **121**.⁴⁴ Tato reakce, takzvaná Barton-McCombieho deoxygenace, probíhá mechanismem radikálové substituce a hnací silou je vznik velmi pevné vazby Sn-S.⁴⁵ Obě reakce proběhly bez problému a ve výborných výtěžcích.

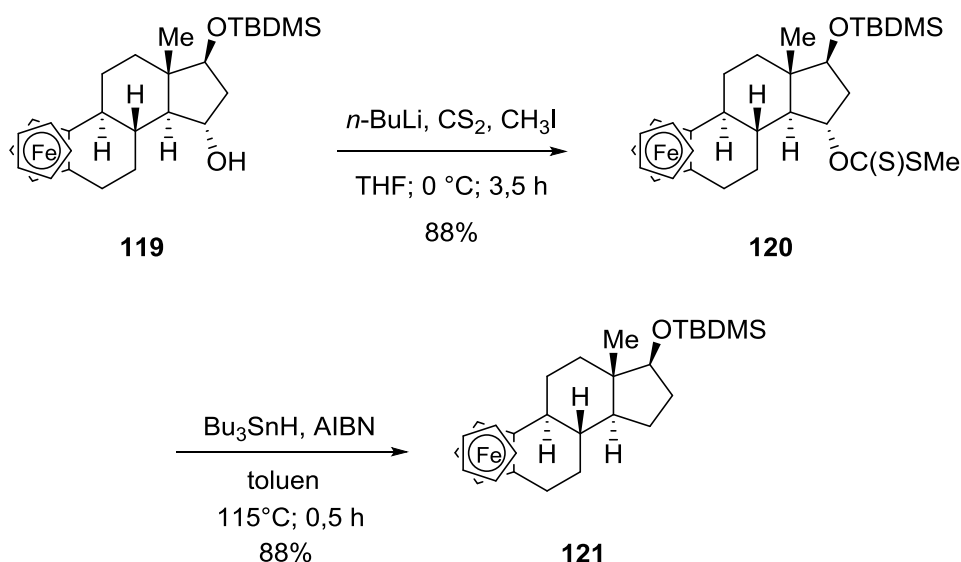


Schéma 4.1.17. Odstranění hydroxylové funkční skupiny z alkoholu **119**.

Odchránění silyletheru **121** bylo provedeno tetrabutylamonium fluoridem, toto komerční činidlo obsahuje značné množství vody, která snižuje basicitu fluoridového iontu. Pro odstranění *tert*-butyldimethylsilylové chránící skupiny z **121** bylo tak potřeba přidat přímo do reakce molekulová síta, pohlcující vlhkost. Vzhledem ke značné stálosti výchozí látky reakce bez molekulových sít probíhala velmi pozvolna a konverze nikdy nebyla úplná. Reakce za těchto podmínek poskytla alkohol **122** – *ferrocenestrol* – ve velmi dobrém výtěžku 87%. Vzhledem k dřívějším zkušenostem s oxidací ketonu **109**, při němž docházelo k rozkladu výchozí látky kvůli oxidaci samotného ferrocenu, byla pro finální oxidaci ferrocenestrolu použita jemná oxidační reakce jodoxybenzoovou kyselinou. I během této reakce docházelo k oxidaci ferrocenu na ferroceniový ion, což dokazovalo zeleno-modré zabarvení reakční směsi, tato oxidace byla ovšem zvrtná. Zpracováním reakce nasyceným roztokem askorbové kyseliny došlo ke zpětné redukci ferrocenu a tak byl získán ferrocenestron **87** ve slušném výtěžku 82%.

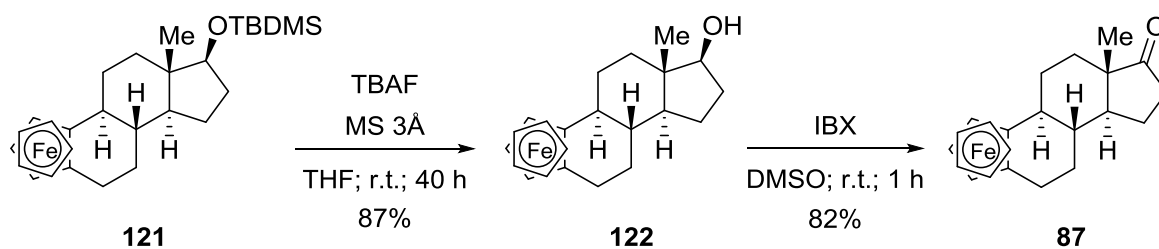
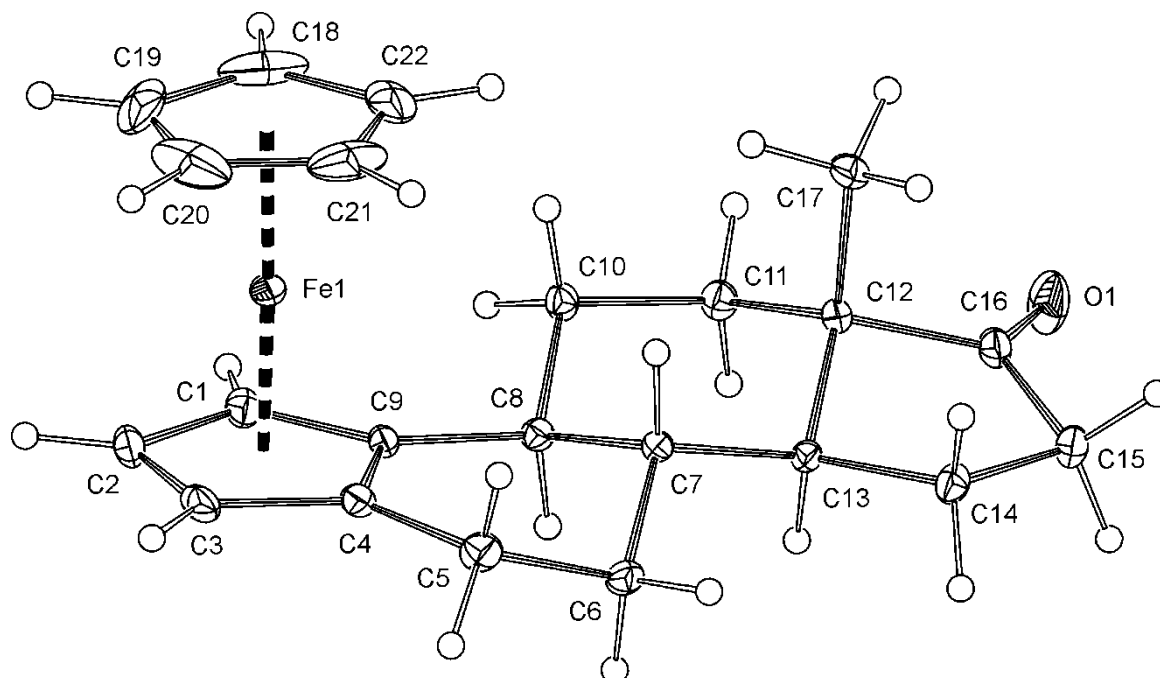


Schéma 4.1.18. Odchránění silyletheru **121** a oxidace vzniklého ferrocenestrolu **122** na ferrocenestron **87**.

Identita a struktura látky **87** byla opět jednoznačně potvrzena rentgenostrukturní analýzou jejího monokrystalu (viz **Obr. 4.1.10**). Všechna stereocentra ferrocenestronu odpovídala konfiguraci, jakou má také přírodní (+)-estron.



Obr. 4.1.10: ORTEP obrázek struktury ferrocenestronu **87**.

Sloučeniny **109**, **122** a **87**, tedy nasycený keton s *cis* konfigurací mezi C a D kruhy, ferrocenestrol a ferrocenestron, byly podrobeny biologickému testování vazebné aktivity na estrogenní receptory ER α a ER β . Testování proběhlo metodou na buněčných liniích s exprimovanými steroidními receptory.⁴⁶ Bohužel, žádná z látek nevykázala aktivitu až do mikromolárních koncentrací. Výše jmenované sloučeniny byly otestovány také na buněčných liniích s androgenními a progesteronními receptory, ovšem opět nevykázaly žádnou aktivitu až do mikromolárních koncentrací. Dle nedávno publikovaných prací schopnost vazby na receptory prudce klesá při zásahu do aromatického kruhu A, zejména pokud chybí 3-hydroxyskupina.⁴⁷ Pokud bychom byli schopni ferrocenestron derivatizovat hydroxyskupinou, stále není vyloučeno, že by mohlo dojít k nárůstu vazebné aktivity.

Odkazy ke kapitole 4.1.1

1. T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040.
2. a) G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125–2126; b) E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch.* **1952**, *7b*, 377–379.
3. P. Štěpnička, *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, John Wiley & Sons Ltd: Chichester, **2008**.
4. A. E. G. Cass, G. Davies, G. D. Francis, *Anal Chem* **1984**, *56*, 667–671.
5. K. G. Welinder, *Eur. J. Biochem.* **1979**, *96*, 483–502.
6. E. K. Wilson, *Chem Eng. News* **1998**, 47–49.
7. P. Koepf-Mayer, H. Koepf, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 446–447; b) P. Koepf-Mayer, H. Koepf, *Chem. Rev.* **1987**, *89*, 1137–1152.
8. E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, C23–C25.
9. C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 23–30.
10. C. Biot, N. Francois, L. A. Maciejewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 839–841.
11. A. N. Nesmeyanov, L. G. Bogomolova, V. Viltchevskaya, US Patent 119 356 (1971).
12. a) A. Vessieres, C. Vaillant, M. Gruselle, D. Vichard, G. Jaouen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *35*, 837–838; b) H. El Amouri, A. Vessieres, D. Vichard, S. Top, M. Gruselle, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3130–3135; c) D. Vichard, M. Gruselle, G. Jaouen, M. N. Nefedova, I. A. Mamedyarova, V. I. Sokolov, J. Vaissermann, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *484*, 1–8; d) D. Osella, O. Gambino, G. C. Dutto, C. Nervi, G. Jaouen, A. Vessieres, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *218*, 207–210; e) J. Tang, X.-G. Li, *Youji Huaxue* **1999**, *19*, 312–315; f) J. Manosroi, K. Rueanto, K. Boonpisuttinant, W. Manosroi, C. Biot, H. Akazawa, T. Akihisa, W. Issarangporn, A. Manosroi, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3937–3943.
13. a) S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5223–5236; b) G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2505–2517; c) U. Schatzschneider, N. Metzler-Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1504–1507.
14. a) E. Winterfeldt, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 827–843; b) Y. Okada, S. Matsunaga, R. W. N. Van Soest, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4884–4888.
15. P. Herrmann, M. Buděšínský, M. Katora, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6202–6206.

16. a) T. Takahashi, M. Kitora, K. Kasai, N. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5685–5688; b) T. Takahashi, M. Kitora, Z. Xi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1503–1504; c) D. B. Millward, R. M. Waymouth, *Organometallics* **1997**, *16*, 1153–1155.; d) M. Kitora, G. H. Gao, Z. P. Li, Z. F. Xi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7905–7909.
17. P. A. Bartlett, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501–7502.
18. G. A. Stan, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1408–1412.
19. M. Derenberg, P. Hodge, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3825–3828.
20. E. R. Biehl, P. C. Reeves, *Synthesis* **1973**, 360–361.
21. C. J. Richards, A. W. Mulvaney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1419–1430.
22. T. Sammakia, H. A. Latham, D. R. Schaad, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10–11.
23. T. Sammakia, H. A. Latham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002–6003.
24. R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2263–2271.
25. H. Plenio, J. Hermann, A. Sehring, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1820–1829.
26. J. Ma, M. Vollmann, H. Menzel, S. Pohle, H. Butenschoen, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2008**, *18*, 41–50.
27. a) Y. Ikeuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4495–4498; b) Y. Hanzawa, Y. Ikeuchi, T. Nakamura, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6503–6506; c) Y. Ikeuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 756–759; d) P. Herrmann, M. Kitora, M. Budešínský, D. Šaman, I. Císařová *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1315–1318; e) P. Herrmann, M. Budešínský, M. Kitora, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1268–1269.
28. a) E. Negishi, F. E. Cederbaum, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829–2832; b) E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336–3346.
29. a) E. Dane, J. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1938**, *536*, 196–203; b) E. Dane, J. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *537*, 246–249.
30. a) Q.-Y. Hu, P. D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984–5986; b) E. Canales, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3271–3273; c) M. Weimar, G. Duerner, J. W. Bats, M. W. Goedel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718–2721.
31. N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, *15*, 901–903.
32. G. Quinkert, M. Del Rosso, A. Doering, W. Doering, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Duerner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1345–1391.

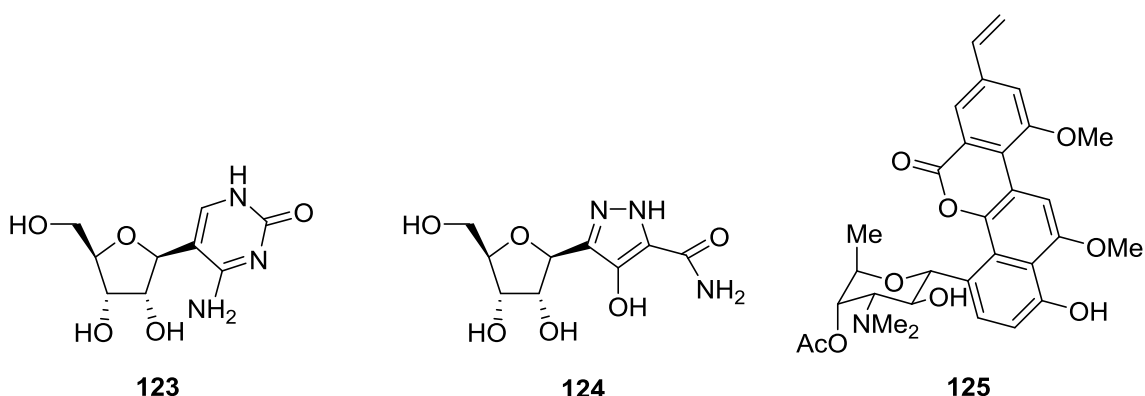
33. G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239–1244.
34. C. Lim, G. N. Evenson, W. R. Perrault, B. A. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6417–6420.
35. a) R. H. Crabtree, M. W. Davies, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655–2661; b) Z. Song, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2199–2202.
36. a) W. S. Johnson, W. F. Johns, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2005–2009; b) T. Nambara, K. Sudo, M. Sudo, *Steroids* **1976**, *27*, 111–122,
37. B. M. Trost, T. N. Salzman, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887–4902.
38. B. M. Trost, J. P. Parquette, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1579–1581.
39. E. Mernyák, E. Kozma, A. Hetényi, L. Márk, G. Schneider, J. Wölfling, *Steroids* **2009**, *74*, 520–525.
40. A. E. Greene, M.- J. Luche, J.-P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435–2439.
41. Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
42. M. Sakakibara, A. O. Uchida, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 405–414.
43. V. A. Khripach, V. N. Zhabinski, G. P. Fando, A. I. Kuchto, A. S. Lyakhov, A. A. Govorova, M. B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot, *Steroids* **2004**, *69*, 495–499.
44. T. P. Brady, S. H. Kim, K. Wen, C. Rim, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7175–7190.
45. D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *16*, 1574–1585.
46. D. Sedlak, A. Paguio, P. Bartunek, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2011**, *14*, 248–266.
47. a) S. Aliau, H. Matras, E. Richard, J.-C. Bonnafous, J.-L. Borgna, *Biochemistry* **2002**, *41*, 7979–7988; b) X.-M. Fu, P. Wang, B. T. Zhu, *Biochemistry* **2011**, *50*, 106–115.

4.2 Cykloadiční reakce C-deoxyribosidů

4.2.1 Stručný úvod do problematiky

Deriváty C-glykosidů se liší od v přírodě převažujících N- nebo O-glykosidů tím, jak už název napovídá, že báze je na cukr vázána přes uhlíkový atom. Glykosid s C-C vazbou je mnohem více odolný k hydrolýze, jak chemické, tak enzymatické a dalším přeměnám, ke kterým dochází během metabolismu. Vzhledem k jejich struktuře u nich také nedochází k fenoménu známému u cukrů a to k mutarotaci.

Jak již bylo zmíněno, C-glykosidy jsou v přírodě zastoupeny mnohem méně než hydrolyzovatelné glykosidy, přesto je však řada takových přírodních látek známa. Zajímavostí je, že se jedná většinou o anomery s β - konfigurací. Za mnohé zde uvedu pouze několik zajímavých sloučenin, jedná se například o pseudocytidin **123**,¹ pyrazofurin **124**,² izolovaný již v 60. letech ze *Streptomyces candidus*, ravidomycin³ **125** ze *Streptomyces ravidus* a další látky produkované ponejvíc rostlinami a mikroorganismy (viz **Obr. 4.2.1**).

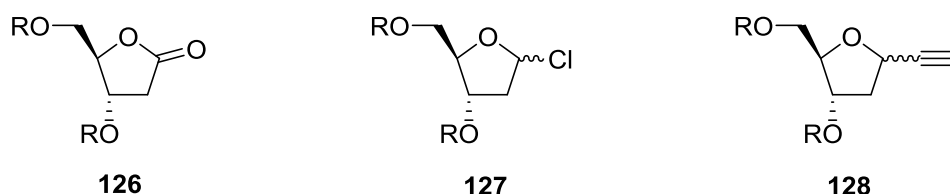


Obr. 4.2.1. Příklady C-glykosidů, vyskytujících se v přírodě.

C-glykosidy jsou zkoumány pro řadu účinků, a to hlavně kvůli své aktivitě proti rakovině, pro své antibiotické účinky, popřípadě také působí jako enzymové inhibitory.⁴ C-aryldeoxyribosidy, velmi studovaná skupina těchto glykosidů, slouží jako umělé nukleosidy pro syntézu DNA,⁵ v němž pak dochází k nepřírozenému, hydrofobnímu párování těchto aromatických bází. Uvažuje se o použití oligonukleotidů obsahující tyto nestandardní báze pro genovou terapii či jako prostředek pro diagnosu závažných onemocnění.⁶

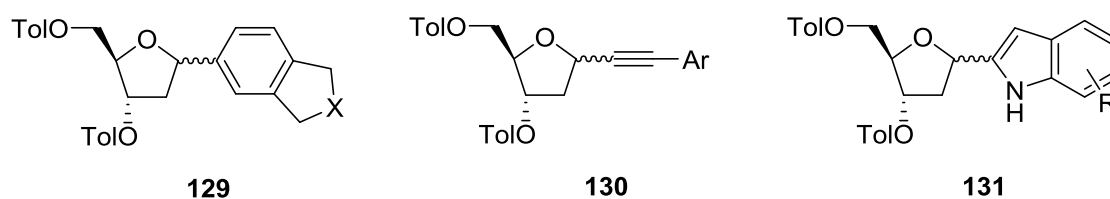
Syntéza C-substituovaných glykosidů je tedy pro výše jmenované vlastnosti velmi intenzivně studovanou oblastí. Metod přípravy těchto nukleosidů dnes existuje celá řada a

jsou zhusta založeny i na reakcích katalyzovaných a zprostředkovaných sloučeninami přechodných kovů. Mezi tyto metody patří kupříkladu syntéza pomocí Wittigovy reakce,⁷ reakcí katalyzovaných komplexy palladia,⁸ adice organokovových činidel na laktony typu **126**⁹ a v neposlední řadě také reakce halogenos **127** s organokovovými činidly.¹⁰



Obr. 4.2.2. Příklady vhodných výchozích látek pro syntézu C- nukleosidů.

Halogenos bylo využito pro řadu syntéz i v naší laboratoři, kde byla vždy snadno převedena na 1-ethynyldeoxyribosu **128**. Z takovéto výchozí látky pak byly například [2+2+2] cyklotrimerizací připraveny nové aryldeoxyribosidy **7**,¹¹ Sonogashirovou reakcí byly připraveny deoxyribosylbutenolidy,¹² substituované alkynyldeoxyribosidy¹³ **130** a indolyldeoxyribosidy¹⁴ **131** (viz **Obr. 4.2.3**). Pro další ilustraci využitelnosti této výchozí látky mohou sloužit také přípravy obdobných látek jinými skupinami, například Inoueho příprava deoxyribosidů nesoucí cyklopentenony¹⁵ nebo syntéza triazolyldeoxyribosidů provedená Mahapatrou.¹⁶ 1-Ethynyldeoxyribosa se tedy jeví jako vhodný substrát pro cykloadiční reakce, toto je možné vztáhnout na její deriváty nesoucí i substituenty na terminálním atomu trojné vazby.



Obr. 4.2.3. Některé C-deoxyribosidy syntetizované v naší skupině.

Dewarův benzen je zajímavou látkou s velkým pnutím v molekule. Jedná se v podstatě o bicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien a valenční isomer benzenu. V 19. století byl navržen jako jedna z možných struktur benzenu před tím, než byla s konečnou platností přijata rovinná struktura Augusta Kekulého. Je pojmenován po Jamesi Dewarovi, který tuto látku navrhnul jako jednu ze zmíněných struktur benzenu i přesto, že sám Dewar považoval Kekulého strukturu za jedinou správnou. První příprava této látky byla ovšem publikována až v roce 1962 Van

Tamelenem a Pappasem, a to fotochemickým přesmykem 1,2,4-tris(*tert*butyl)benzenu na odpovídající bicyklickou strukturu.¹⁷ Ti samí autoři pak vypracovali i syntézu nesubstituovaného Dewarova benzenu a provedli také studii jeho přesmyku na aromatický benzen.¹⁸

Syntéza Dewarových benzenů je ale možná hlavně cykloadičními reakcemi, první taková syntéza byla vypracována Criegeeem.¹⁹ Vycházela z diiodotetramethylcyklobutenu **132**, který reakcí s anhydridem **133** zprostředkovanou rtuť poskytl tricyklický anhydrid **134**. Přeměnou anhydridu na ester a debromací slitinou zinku a mědi byl získán stálý substituovaný Dewarův benzen **135**.

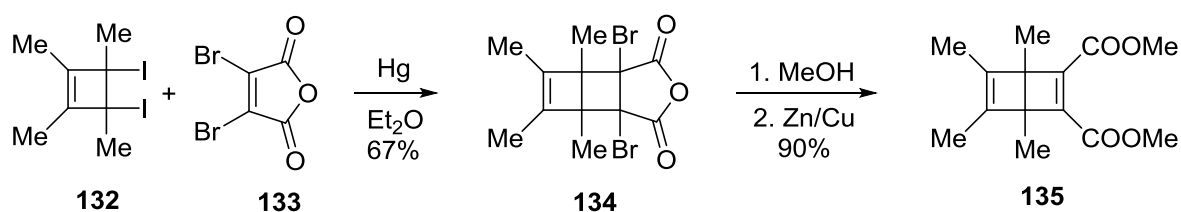


Schéma. 4.2.1. Příprava Dewarova benzenu **135** dle Criegeeho.

Další důležitou syntézou Dewarova benzenu je Diels-Alderova reakce cyklobutadienu, vzniklého *in situ* z komplexu cyklobutadienyltrikarbonyl železa **136** se substituovanými acetyleny dle Pettita.²⁰ Cyklobutadien byl uvolněn z komplexu železa ceričitou solí a pak okamžitě zreagoval za vzniku monosubstituovaného Dewarova benzenu **137**.

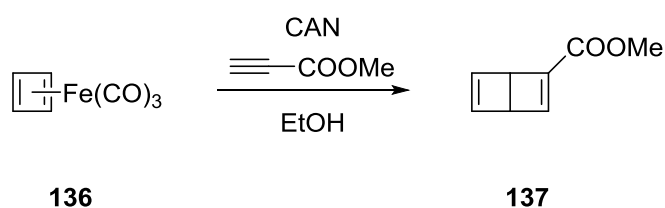


Schéma. 4.2.2. Příprava monosubstituovaného Dewarova benzenu **137** dle Pettita.

Existuje celá řada dalších metod přípravy Dewarových benzenů,²¹ ale jedna z nejuniverzálnějších a nejjednodušších je cykloadicí dle Schafera,²² jehož postup o něco později modifikoval Koster.²³ Jedná se o reakci dvou molekul substituovaného acetyleny (např. but-2-ynu) s chloridem hlinitým, za vzniku tetramethylcyklobutadienového komplexu **138**. Po přidání dimethylsulfoxidu dochází k dekomplexaci a *in situ* vzniklý, velmi reaktivní

cyklobutadien reaguje s acetylenem nesoucím elektronakceptorovou skupinu. Vznikne tak substituovaný Dewarův benzen typu **135**.

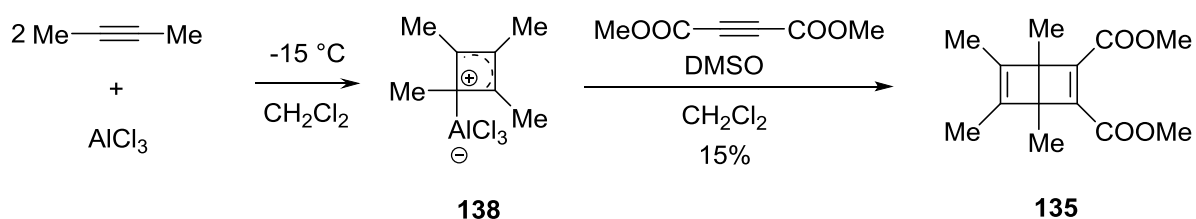


Schéma. 4.2.3. Příprava Dewarova benzenu dle Kostera.

Jak již bylo naznačeno, stabilita Dewarových benzenů je velmi ovlivněna jejich substitucí. Nesubstituovaný Dewarův benzen relativně rychle přesmykuje na benzen, poločas přesmyku činí 2 dny při laboratorní teplotě a 30 minut při zahřívání na 90 °C.¹⁸ Pokud má však Dewarův benzen substituci v poloze 1 (popřípadě i 2) elektronakceptorními skupinami, jeho stabilita je dramaticky zvýšena a k přesmyku je nutné použít vysoké teploty. Přesmyk Dewarova benzenu **135** na příslušný substituovaný benzen tak při zahřívání na 90 °C probíhá 250 minut.¹⁹

Využití Dewarových benzenů pro syntézu složitějších molekul je poměrně vzácné, nicméně existuje několik takových případů. Marsella pomocí těchto látek připravil polymery a permethylované ladderany,²⁴ ve stejné skupině byly také použity jako chránící skupiny.²⁵ V naší laboratoři vznikly konjugáty Dewarových benzenů s ferrocenem,²⁶ ter- a kvaterfenyly²⁷ a substituovanými fluoreny.²⁸ Kromě toho byly například také využity při přípravě organokovových sloučenin jako je pentamethylcyklopentadienylrhoditý komplex.²⁹

4.2.2 Syntéza nových C-aryldeoxyribosidů

Příprava výchozí látky vhodné pro další cykloadiční reakce byla prvním krokem syntézy. Z halogenosy **139**, chráněné *para*-nitrobenzoovou skupinou (*p*NBz-), byla reakcí s ethynylmagnesiumchloridem připravena směs anomerů ethynyldeoxyribosy **140**. Výchozí halogenosa byla připravena ve skupině RNDr. Miroslava Otmara, CSc. a *para*-nitrobenzoová skupina byla zvolena pro předpoklad, že se anomery budou snáze dělit jednoduchou sloupcovou chromatografií. Konvenční metody separace využívají preparativního HPLC, což ale není vhodné pro velká množství dělených látek. Chromatografií na silikagelu ovšem nebylo možno anomery **140** oddělit, zřejmě proto, že skupina v poloze 1 byla stále málo objemná. Ve výtěžku 39% tak tato reakce poskytla pouze směs anomerů α a β látky **140**.

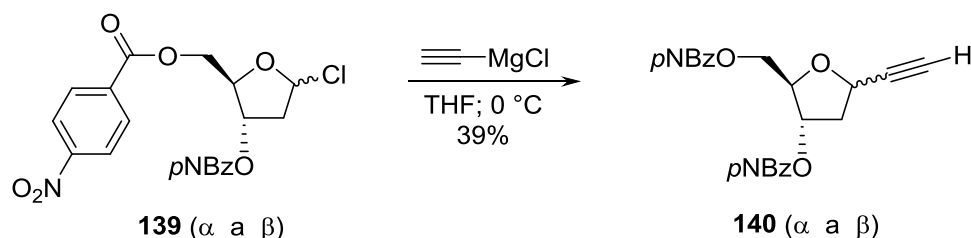


Schéma. 4.2.4. Příprava 1-ethynyldeoxyribosy **140** z halogenosy **139**.

I přesto, že se nepodařilo anomery rozdělit pokračovalo se s ethynyldeoxyribosou **140** dále v syntéze. Při pokusu o přeměnu této látky pomocí lithiace na propynoát, však nebyl získán patřičný produkt **141** a z reakční směsi byla zpátky izolována pouze částečně rozložená výchozí látka.

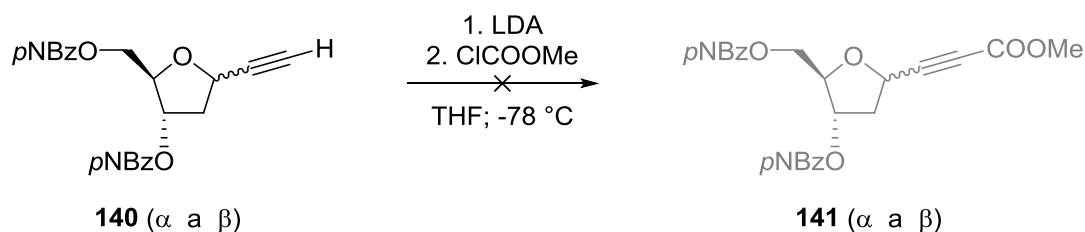


Schéma. 4.2.5. Neúspěšná lithiace s následnou přeměnou na propynoát **141**.

Pro transformaci na propynoát byla tedy použita jiná metoda, a to komplexem palladia katalyzovaný coupling terminálního acetyleny **140** se stejným chloroformiátem jako v předchozím případě. Tato reakce byla vypracována Henkelmannem a kol. pro přípravu

různých alkylnkarboxylových kyselin, jako vhodných výchozích látek pro další syntézu například heterocyklických látek.³⁰ Syntéza byla katalyzována tetrakis(trifenylfosfin)palladiem za použití stericky náročné báze 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidinu. I přestože v originální publikaci vznikaly ve vysokých výtěžcích estery karboxylových kyselin substituované na druhém konci alkyngu jak aromatickou, tak alifatickou skupinou, konverze látky **140** na propynoát **141** neprobíhala a z reakční směsi byla opět izolována pouze výchozí látka.

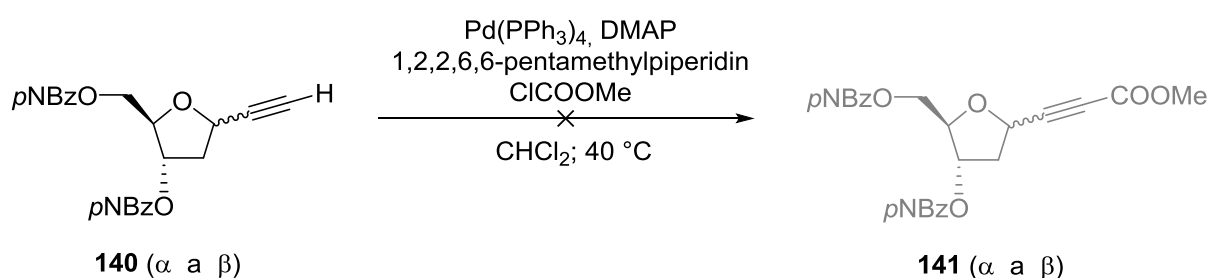
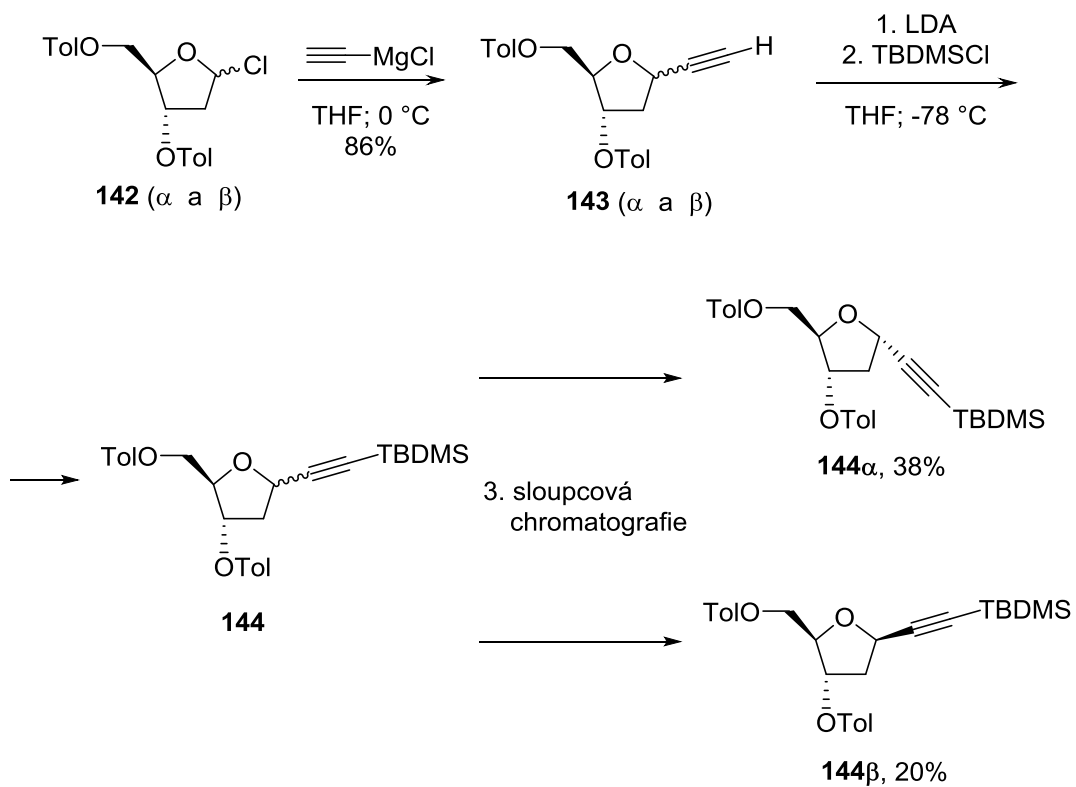
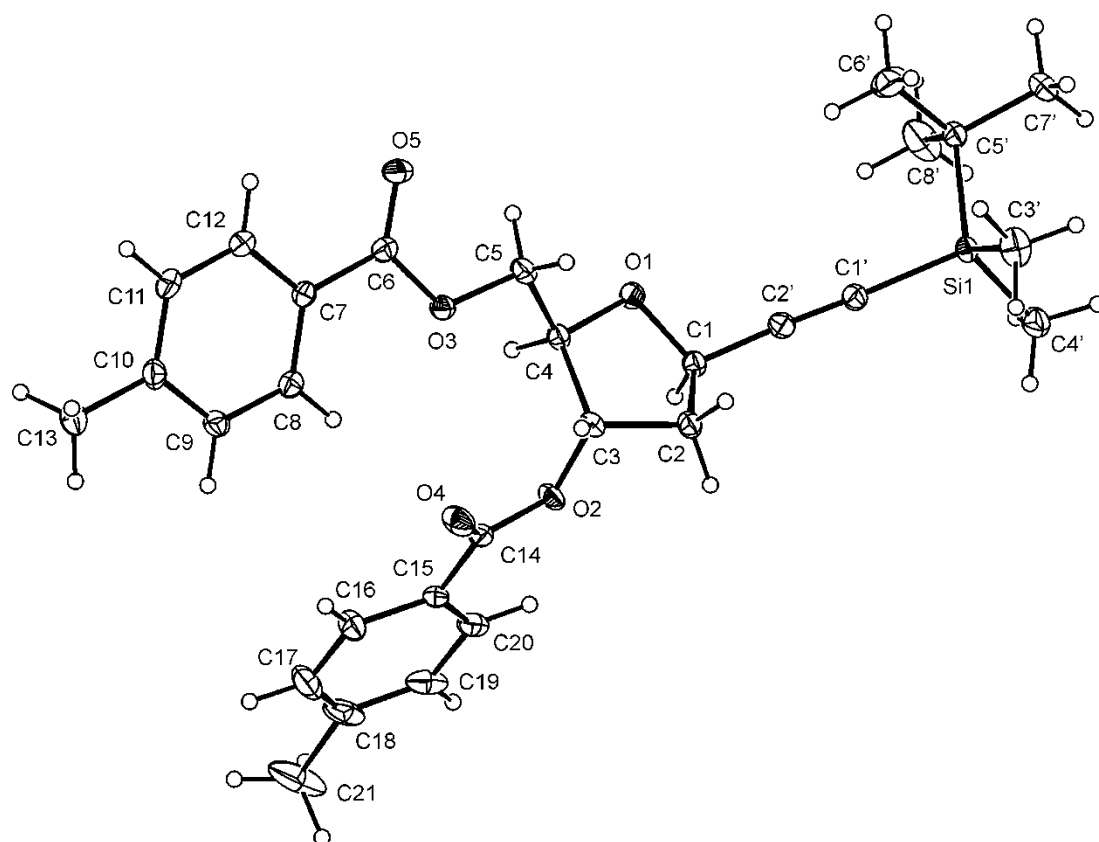


Schéma. 4.2.6. Neúspěšná lithiace s následnou přeměnou na propynoát **141**.

Protože propynoát s *para*-nitrobenzoovými chránícími skupinami nebylo možno připravit, pro další syntézu byla použita halogenosa **142** s toluoylovými chránícími skupinami, jež byla v naší skupině použita již v několika předchozích projektech.¹¹⁻¹⁴ Nejprve bylo nutno opět vyřešit problém se separací na jednotlivé anomery. Halogenosa **142** byla jako v předchozím případě převedena Grignardovou reakcí na 1-ethynyldeoxyribosu **143** v celkovém výtěžku 86%, jednalo se o směs anomerů α a β v poměru zhruba 2:1 (dle NMR). Lithiací terminálního alkyngu **143** a následnou reakcí s *tert*-butyldimethylsilylchloridem byla získána sloučenina **144**. Tato látka již měla dostatečně objemnou skupinu nacházející se na anomerním centru a tak byla jednoduchou sloupcovou chromatografií na silikagelu rozdělena na jednotlivé anomery. Látka **144 α** byla získána v izolovaném výtěžku 38% a jejího epimeru **144 β** bylo získáno 20%. Alkyn **144 β** byl na rozdíl od svého anomeru pevnou látkou. Jeho rekrystalizací z ethanolu byly získány vhodné krystaly pro rentgenostrukturní analýzu, kterou byla potvrzena jeho struktura (viz **Obr. 4.2.4**).



Schéma. 4.2.7. Prprava chrnn ethynyldeoxyribosy **144** a její rozdělení na jednotlivé anomery.



Obr. 4.2.4. Rentgenov struktura 1-ethynyldeoxyribosy **144 β** s TBDMS chránící skupinou.

Následné reakce byly prováděny vždy již pouze s jednotlivými anomery. Odchráněním alkyňů **144** pomocí tetrabutylamoniumfluoridu byla odstraněna *tert*-butyldimethylsilylová skupina. Reakce probíhala hladce, ethynyldeoxyribosa **143 α** byla získána ve výtěžku 93% a její anomer **143 β** ve výtěžku 87%. Deprotonací alkyňů **143 α** a **143 β** lithiumdiisopropylamidem a následnou reakcí acetylidů s methyl chlorformiátem byly připraveny kýžené estery alkyňkarboxylových kyselin **145 α** a **145 β** v izolovaných výtěžcích 72%, respektive 79%. Tyto propynoáty, substituované na jedné straně elektronakceptorní skupinou byly vhodnými výchozími látkami pro následující cykloadiční reakce.

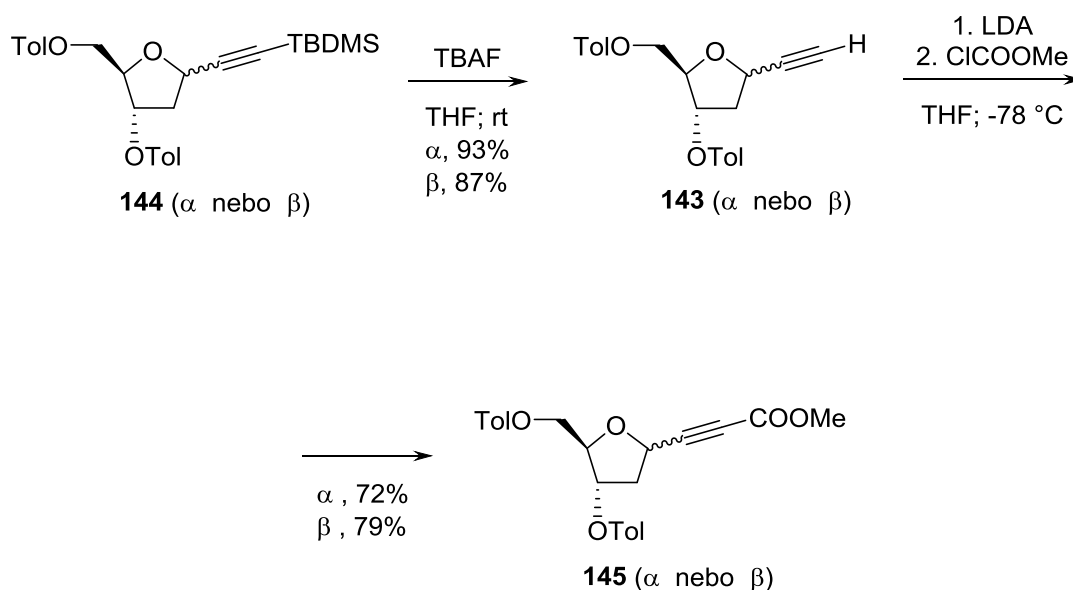


Schéma. 4.2.8. Příprava propynoátů **145 α** a **145 β** , vhodných výchozích látek pro cykloadiční reakce.

Propynoát **145 α** byl podroben reakci s komplexem tetramethylcyklobutadien-chlorid hlinitý. Tento komplex vznikl, jak již bylo popsáno výše, ze dvou molekul 2-butynu a bezvodého chloridu hlinitého při $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce musela probíhat při této teplotě i nadále, protože jinak hrozilo nebezpečí isomerizace na aromatický produkt.²³ Chlorid hlinitý byl na konci reakce uvolněn z komplexu přidáním dimethylsulfoxidu a byl tak získán Dewarův benzen **146 α** jako nedělitelná směs diastereoisomerů (v poměru 3:2) v izolovaném výtěžku 38%. Naprosto stejně byla provedena i reakce s **145 β** , která poskytla produkt **146 β** jako směs diastereoisomerů (v poměru 1:1) v 42% izolovaného výtěžku. V obou případech bylo z reakční směsi zpětně izolováno okolo 40% nezreagované výchozí látky. Reakce byla také provedena se směsí anomerů **145 α** a **145 β** přičemž byla získána anomerní směs Dewarových

benzenů **146** ve výtěžku 48% a ta následně mohla být rozdělena sloupcovou chromatografií na silikagelu na jednotlivé anomery vzhledem k dostatečnému rozdílu v polaritě obou anomerů.

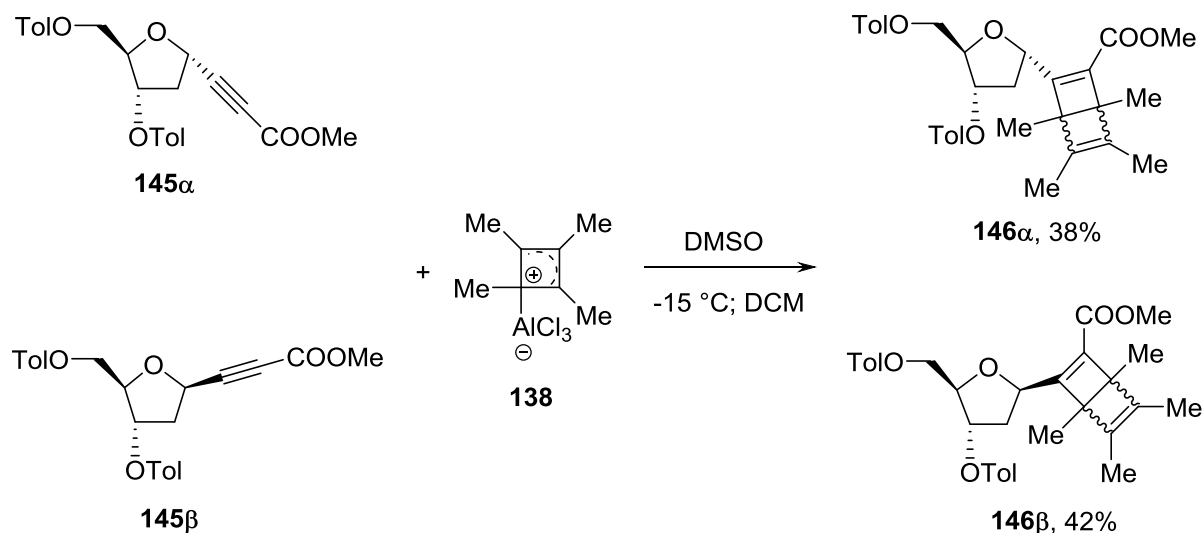


Schéma. 4.2.9. Syntéza deoxyribosidů Dewarova benzenu **146α** a **146β**.

Následně byla zkoumána možnost přesmyku Dewarových benzenů **146α** a **146β** na C-aryldeoxyribosidy **147**. Přesmyk byl proveden v křemenné zkumavce při laboratorní teplotě za iradiace UV zářením (254 nm), přes noc došlo k úplné konverzi Dewarova benzenu na benzen. K přesmyku nedocházelo, pokud nebyla výchozí látka rozpuštěna, jako rozpouštědlo byl použit například chloroform. Sloupcová chromatografie poskytla deoxyribosidy **147α** a **147β** v 69% a 35% izolovaném výtěžku. Produkty byly získány jako jediný stereoisomer v němž nebyla nijak omezena rotace mezi cukernou složkou a arylem, což bylo potvrzeno i měřením NMR při -50 °C.

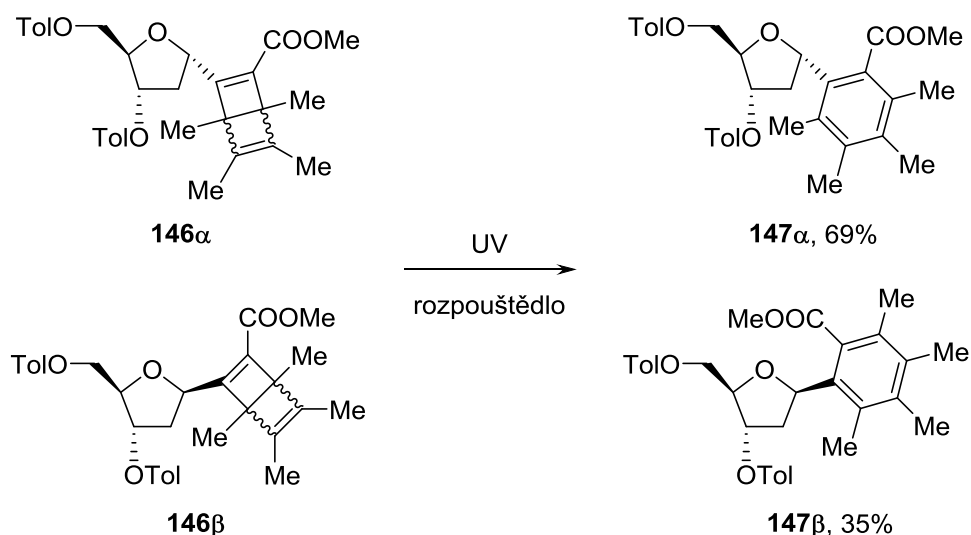
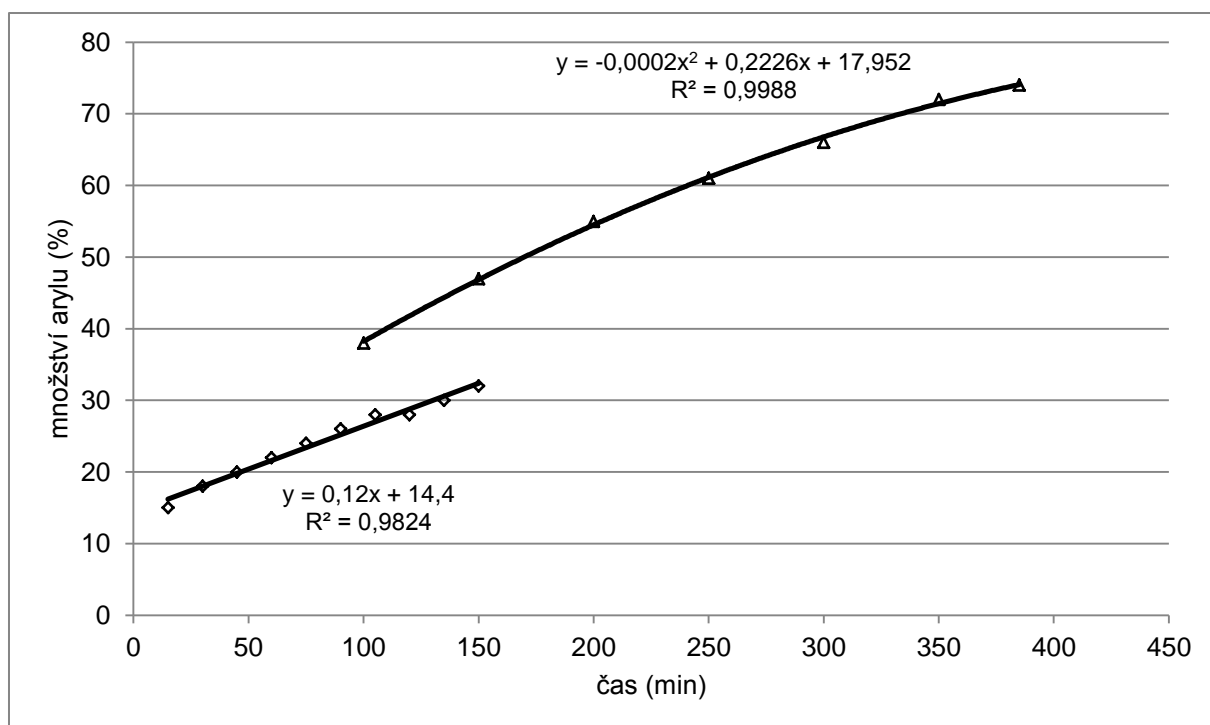


Schéma. 4.2.10. Přesmyk Dewarových benzenů **146** na aryldeoxyribosidy **147**.

V řadě prací bylo dokázáno, že Dewarův benzen lze snadno přesmyknout na odpovídající deriváty benzenu a i my jsme se rozhodli prostudovat tuto možnost u deoxyribosidů **146**, které jsou za laboratorní teploty stálými látkami. Nakonec bylo zjištěno, že je pro přesmyk nutné zahřát roztok Dewarova benzenu minimálně na 150 °C tak, aby probíhal s uspokojivou rychlostí. Byly provedeny dva NMR experimenty, při nichž byl Dewarův benzen **146 α** rozpuštěn v deuterovaném dimethylsulfoxidu a průběh přesmyku monitorován v pravidelných intervalech (viz **Graf. 4.2.1**). Oba experimenty byly zaneseny do grafu, na ose *x* je vynesena doba jednotlivých měření a na ose *y* množství přesmyknutého arylu v procentuálním zastoupení. Ani jedna z křivek nezačíná v bodě 0 z toho důvodu, že byl třeba určitý čas k vytemperování přístroje. Z grafu je patrné, že k úplnému přesmyku ze **146 α** na **147 α** by došlo za zhruba 12 hodin, ovšem kvůli vysoké teplotě docházelo také k částečnému rozkladu sacharidové části molekuly, který zkresloval výsledek, jak je vidět na křivce konverze déle probíhajícího experimentu. Po skončení experimentů značný rozklad deoxyribosidu dokazovala také zčernalá reakční směs. Z tohoto důvodu nebyl ani zjišťován izolovaný výtěžek teplotního přesmyku.



Graf. 4.2.1. Průběh teplotního přesmyku Dewarova benzenu **146α** na aryldeoxyribosid **147α** při teplotě 150 °C.

Další cykloadiční reakcí, která byla provedena s propynoáty **145α** a **145β** byla cyklotrimerizace zprostředkovaná zirkonocenovou metodikou. Dibutylzirkonocen, připravený ze dvou molekul *n*-butyllithia a zirkonocendichloridu, poskytl reakci s dvěma ekvivalenty but-2-ynu tetramethylzirkonacyklopentadien. Po přidání propynoátu **145α** nebo **145β** a chloridu měďného, kterým byla zprostředkována samotná cyklotrimerizační reakce, byla získána komplexní reakční směs.³¹ Z ní pak byly izolovány aryldeoxyribosidy **147α** a **147β** ve výtěžku 33% a 25%. Při této alternativní cestě jejich přípravy nebyl pozorován vznik Dewarových benzenů **146**, jak mohlo být očekáváno s přihlédnutím k předchozím výsledkům.³²

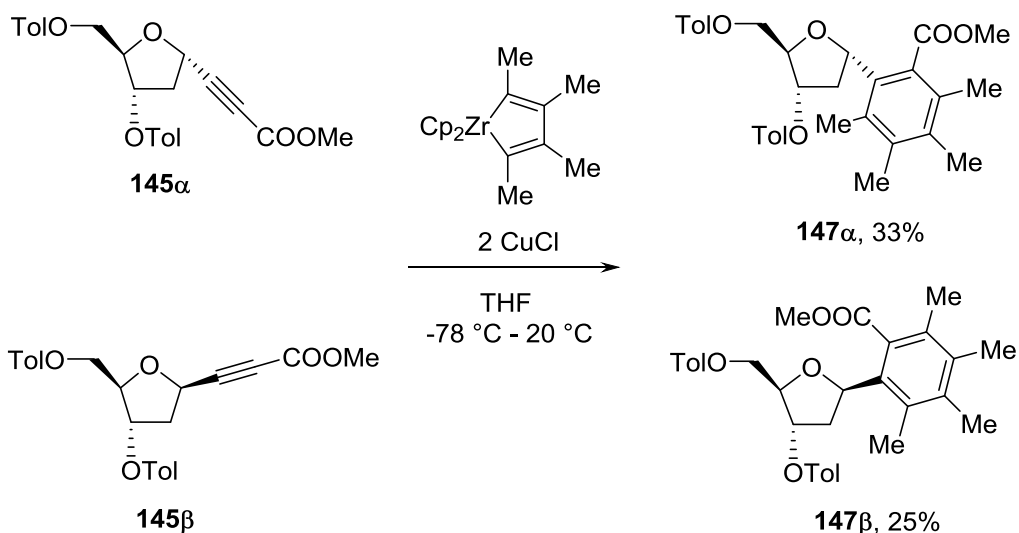


Schéma. 4.2.11. Zirkonocenem zprostředkovaná cykloadiční reakce propynoátů **146** za vzniku C-aryldeoxyribosidů **147**.

Následujícím druhem cykloadičních reakcí, které byly provedeny na propynoátech **145α** a **145β** byly reakce s hepta-1,6-diynem. Nejprve byla tato reakce provedena v přítomnosti Wilkinsonova katalyzátoru v toluenu. Při laboratorní teplotě reakce neprobíhala a bylo nutno použít vyšší teploty. S ohledem na možnou degradaci cukerné složky, byla ale reakce prováděna maximálně při 80°C . Touto metodou byly získány substituované indanyl deoxyribosidy **148α** a **148β** v nízkých výtěžcích 18% a 14%. Následně byl vyzkoušen také katalyzátor $\text{CpRuCl}(\text{COD})$, který je velmi účinný při cylotrimerizačních reakcích. Za jinak totožných podmínek poskytla reakce s rutheniovým katalyzátorem látky **148α** a **148β** v o trochu větších výtěžcích 24% a 28%. V obou případech pak bylo z reakčních směsí izolováno také 40-45% výchozí látky. Vzhledem k tomu, že oba anomery byly pevnými látkami, jejich rekrystalizací byly získány vhodné krystaly pro rentgenostrukturní analýzu, která bezpečně potvrdila strukturu látek **148α** a **148β** (viz Obr. 4.2.5).

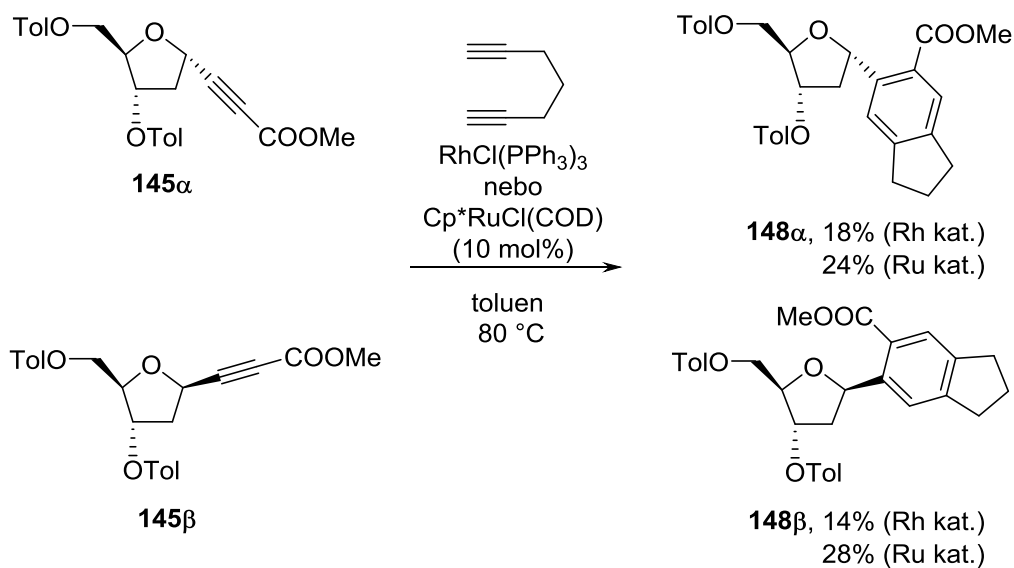
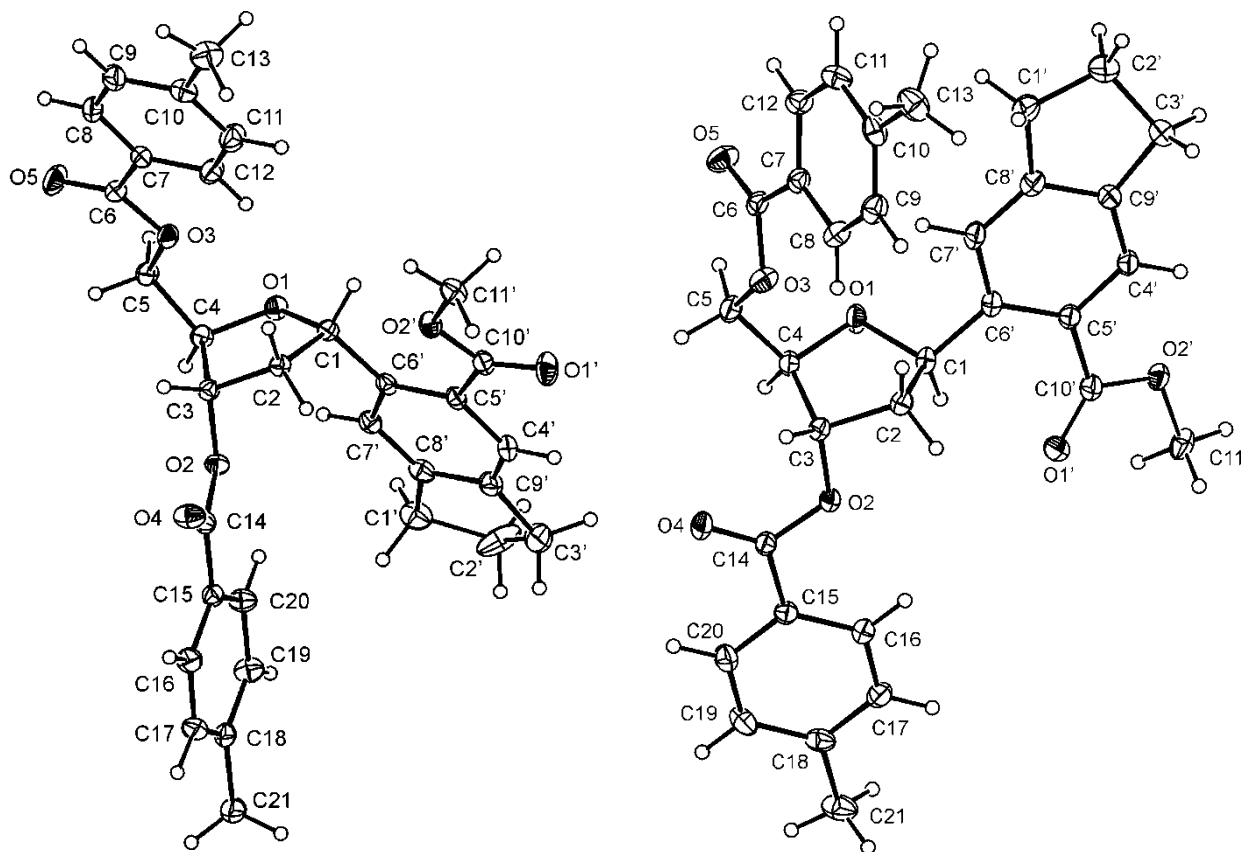


Schéma. 4.2.12. Příprava deoxyribosidů s indanovým substituentem **148**.



Obr. 4.2.5. Rentgenové struktury indanyldeoxyribosidů **148α** a **148β**.

Cykloadiční reakce katalyzovaná rutheniovým katalyzátorem byla také testována s jiným diynem, a to s okta-1,7-diynem. V tomto případě nebyl ovšem pozorován vznik žádného předpokládaného produktu. Podobné chování, které je nejpravděpodobněji

způsobeno Thorpe-Ingoldovým efektem, bylo potvrzeno i několika dalšími pracemi, mimo jiné i v naší skupině.³³ Nakonec byla také vyzkoušena stejná reakce s but-2-ynem, předpokládaný produkt **147** ovšem bez překvapení nevznikal.

Aby bylo možné nukleosidy zabudovat do DNA, je nutné je používat odchráněné. Toluoylová skupina se běžně odstraňuje v zásaditém prostředí. Reakce byla testována pouze s látkou **146α**, která byla rozpuštěna v methanolu a působením methanolátu sodného byl získán odchráněný deoxyribosid **149α** s volnými hydroxylovými skupinami. Reakce byla provedena opakovaně a za různých teplot, výtěžky se pohybovaly zhruba mezi 40-50%, ovšem výsledný produkt **149α** se nikdy nepodařilo izolovat v patřičné čistotě tak, aby mohl být pečlivě charakterizován. Při reakci se silnější bázi, jakou je uhličitan draselný, nebyl získán očekávaný produkt ani jiná identifikovatelná látka. Zřejmě docházelo jak k odchránění, tak k hydrolýze esterové skupiny popřípadě dalšímu rozkladu.

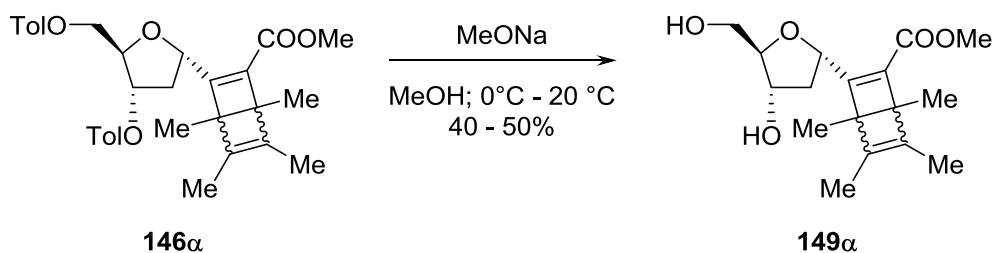


Schéma. 4.2.13. Odstranění chránící toluoylové skupiny a příprava volného nukleosidu **149**.

Odkazy ke kapitole 4.2

1. S. David, A. Lubineau, *Carbohydrate Research* **1973**, *29*, 15-24.
2. K. Gerzon, D. C. De Long, J. C. Cline *Pure Appl. Chem.* **1971**, *28*, 489-498.
3. S. Futagami, Y. Ohashi, K. Imura, T. Hosoya, K. Ohmori, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1063–1067.
4. a) P. Franchetti, L. Cappellacci, M. Grifantini, A. Barzi, G. Nocentini, H. Yang, A. O'Connor, H. Jayaram, C. Carrel, B. M. Goldstein, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829-3837; b) J. A. Walker, W. Liu, D. S. Wise, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1236-1241.
5. Y. N. Teo, J. N. Wilson, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3923–3933.
6. a) R. V. Guntaka, B. R. Varma, K. T. Weber, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2003**, *35*, 22–31; b) T. Elbeik, N. Markowitz, P. Nassos, U. Kumar, S. Beringer, B. Haller, V. Ng, *J. Clin. Microbiol.* **2004**, *42*, 3120–3127; c) T. Elbeik, J. Surtihadi, M. Destree, J. Gorlin, M. Holodniy, S. A. Jortani, K. Kuramoto, V. Ng, R. Valdes, A. Valsamakis, N. A. Traut, *J. Clin. Microbiol.* **2004**, *42*, 563–569.
7. a) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, L. Toma, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5937-5938; b) T. V. Rajanbabu, G. Reddy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458-5461.
8. a) M. Braktu, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1890-1896; b) M. A. Tius, J. Gomez-Galano, X. Gu, J. H. Zaidi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775-5783; c) A. H. F. Lee, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 132–140.
9. a) G. Mathis, J. Hunziker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3203-3205; b) S. Matsuda, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14419-14427; c) A. Zahn, C. Brotchi, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2125-2129.
10. H. Wamhoff, H. Warnecke, H. ARKIVOC **2001**, 95-100.
11. P. Novák, S. Číhalová, M. Otmar, M.; Hocek, M. Kotora, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5200-5207.
12. P. Novák, M. Pour, M. Špulák, I. Votruba, M. Kotora, *Synthesis* **2008**, 3465–3472.
13. T. Bobula, M. Hocek, M. Kotora, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 530–536.
14. D. Nečas, D. Hidasová, M. Hocek, M. Kotora, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5934–5937.
15. M. Takase, T. Morikawa, H. Abe, M. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 625–627.
16. K. P. Kaliappan, P. Kalanidhi, S. Mahapatra *Synlett* **2009**, 2162–2166.

17. E. E. van Tamelen, S. P. Pappas, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3789–3791.
18. E. E. van Tamelen, S. P. Pappas, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3297–3298.
19. a) R. Criegee, F. Zanker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 695–696; b) R. Criegee, F. Zanker, *Chem Berich.* **1965**, *98*, 3838–3846.
20. L. Watts, J. D. Fitzpatrick, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3253–3254.
21. W. Schaefer, H. Hellmann, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 566–573.
22. a) W. Schaefer, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 716. (b) W. Schaefer, R. Criegee, R. Askani, H. Gruener, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 54–55.
23. J. B. Koster, G. J. Timmermans, H. van Bekkum, *Synthesis* **1971**, 139–140.
24. M. J. Marsella, S. Esrassi, L.-S. Wang, K. Yoon, *Synlett* **2004**, 191–194.
25. M. J. Marsella, M. M. Meyer, F. S. Tham, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3847–3849.
26. Š. Janková, I. Císařová, F. Uhlík, P. Štěpnička, M. Katora, *Dalton Trans.* **2009**, 3137–3139.
27. Š. Janková, S. Hybelbauerová, M. Katora, *Synlett* **2011**, 396–398.
28. Š. Janková, J. Schulz, S. Hybelbauerová, I. Císařová, P. Štěpnička, M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 44–47.
29. a) P. V. Balakrishnan, P. M. Maitlis, *Chem. Commun.* **1968**, 1303–1304; b) H. Dietl, P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 3259–3261.
30. A. Böttcher, H. Becker, M. Brunner, T. Preiss, J. Henkelmann, C. De Bakker, R. Gleiter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3555–3556.
31. a) T. Takahashi, Z. F. Xi, M. Katora, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 361–362; b) T. Takahashi, Z. F. Xi, A. Yamazaki, Y. H. Liu, K. Nakajima, M. Katora, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1672–1680; c) T. Takahashi, F. Y. Tsai, Y. Li, K. Nakajima, M. Katora, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11093–11100.
32. L. Dufková, M. Katora, I. Císařová, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2491–2499.
33. a) R. Grigg, R. Scott, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2691–2692; b) P. Novák, R. Pohl, M. Katora, M. Hocek, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051–2054.

4.3 Enantioselektivní syntéza s využitím allylačních reakcí aromatických aldehydů

4.3.1 Stručný úvod do problematiky

Chirální homoallylalkoholy jsou důležitými a vhodnými výchozími látkami pro přípravu přírodních či biologicky aktivních látek.¹ Je tomu tak díky dvojně vazbě, kterou je možno transformovat v řadu funkčních skupin či například podstoupit do cykloadiční nebo metathetické reakce. Homoallylalkoholy také obsahují centrum chiraloty s hydroxyskupinou, již je možno přeměnit v řadu dalších funkčních skupin. Toto centrum chiraloty může diastereoselektivně řídit tvorbu dalších center chiraloty. Příkladem využití chirálních homoallylalkoholů v syntéze je řada látek, syntetizovaných jak v naší, tak i v jiných skupinách: antiosteoporoticky účinný diospongin,² potenciálně vazodilatační dodonein,³ antidepressivum fluoxetin,⁴ antineoplastikum goniothalamín,⁵ či antifungálně účinný papulakandin D.⁶

Pro přípravu chirálních homoallylalkoholů existuje řada metod. Pravděpodobně nejjednodušší je nukleofilní adice na karbonylovou skupinu aldehydu vhodným allylačním činidlem, zprostředkovaná chirálním katalyzátorem. Tyto reakce jsou založeny na interakci kyseliny a její konjugované báze. Používané chirální katalyzátory mohou být jednak organokovová činidla nebo může být k zprostředkování těchto reakcí použito katalytického množství malé organické látky, jedná se tedy o organokatalýzu, která je velmi dynamicky se rozvíjející disciplínou organické syntézy.⁷ Na základě použitých katalyzátorů můžeme rozdělit chirální allylace aldehydů na reakce katalyzované Lewisovými kyselinami, Lewisovými bázemi nebo Brønstedovými kyselinami. Všechny tři metody byly vyzkoušeny i v této práci, a proto budou nyní krátce shrnuty zejména ty postupy, které byly použity.

Reakce aldehydu s allylsilany, zprostředkovaná Lewisovými kyselinami je známa též jako Hosomi-Sakuraiova reakce,⁸ ta ovšem neprobíhá stereoselektivně. Vzhledem k tomu, že tato reakce byla jednou z prvních tohoto druhu, existuje dnes celá řada příkladů Lewisovými kyselinami katalyzovaných allylací aldehydů probíhajících i enantioselektivně. Patří mezi ně například takzvané Brownovy allylace zprostředkované sloučeninami boru,⁹ Carreirova enantioselektivní adice allylsilanu na aldehydy katalyzovaná komplexem *S*-BINOLu a fluoridu titaničitého¹⁰ a velmi podobná Keckova allylace,¹¹ která bude probrána podrobněji dále, protože byla také aplikována v této práci. Všechny tyto allylace mají ovšem stejný

mechanismus účinku a tím je aktivace aldehydu Lewisovou kyselinou pro nukleofilní atak allylačního činidla. Chirální katalyzátor zároveň řídí vznik enantiomerně obohaceného produktu.

Keckova allylace je katalytický proces zprostředkovaný komplexem (*S*-) nebo (*R*-) BINOLu (1,1'-binaft-2-ol) s isopropoxidem titaničitým, vzniklým *in situ* a označovaným také jako BITIP. Allylačním činidlem je allyltributylstannan a v reakci se používají jako další aditivum molekulová síta. Usuzuje se, že ta zde působí jako donor vody, která v reakci figuruje jako acidobazický katalyzátor při tvorbě komplexu BITIP. Bez použití molekulových sít také klesá enantiomerní přebytek výsledného produktu.¹² Samotný mechanismus není úplně objasněn, nicméně BITIP aktivuje aldehydovou skupinu a jeho atropoisomerní povaha poskytuje reakci chirální prostředí díky čemuž vzniká enantiomerně obohacený produkt (viz **Schéma 4.3.1**).¹³

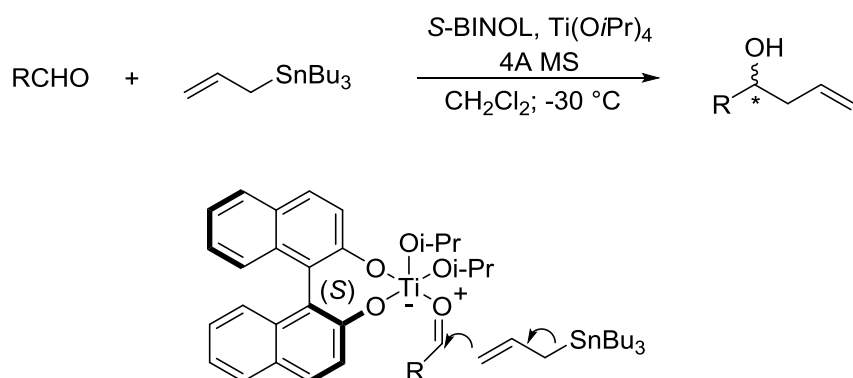


Schéma 4.3.1. Obecný průběh Keckovy allylace s naznačeným mechanismem.

Použití Lewisových bází pro zprostředkování podobných reakcí bylo umožněno objevy Kobayashiho a Denmarka, kteří nezávisle na sobě zjistili, že DMF či HMPA aktivuje atom křemíku v allyltrichlorsilanu a tvoří hypervalentní silikáty a ty dále reagují s aldehydy za vzniku homoallylakoholů.¹⁴ V roce 1998 publikoval Nakajima práci o katalytické enantioselektivní allylaci aldehydu allyltrichlorsilanem, která byla katalyzována atropoisomerními bipyridin-*N,N'*-dioxidy.¹⁵ Následně pak vznikla řada podobných katalyzátorů na bázi *N*-oxidů, například ve skupině Hayashiho¹⁶ nebo Kočovského, který připravil tyto katalyzátory z chirálních přírodních výchozích látek.¹⁷ Také v naší skupině byla vyvinuta řada těchto *N*-oxidů, z nichž mnohé byly velmi účinné již při použití malého množství katalyzátoru.¹⁸

Reakce aldehydu probíhá s allyltrichlorsilanem skrz šestičlenný židličkový transnitní stav, při němž je katalyzátor koordinován na křemíku a poskytuje tak chirální „kapsu“ díky které vzniká především jeden z možných stereoisomerů. Důležitým faktorem u katalyzátorů je také jejich substituce v poloze 3 (respektive 3') objemnější skupinou, která napomáhá lepším dosaženým hodnotám enantiomerního přebytku. Tato substituce může být symetrická či nesymetrická, jak je patrné ze struktury dvou nejaktivnějších katalyzátorů **150** a **151**, vyvinutých Kotorou a kolektivem.

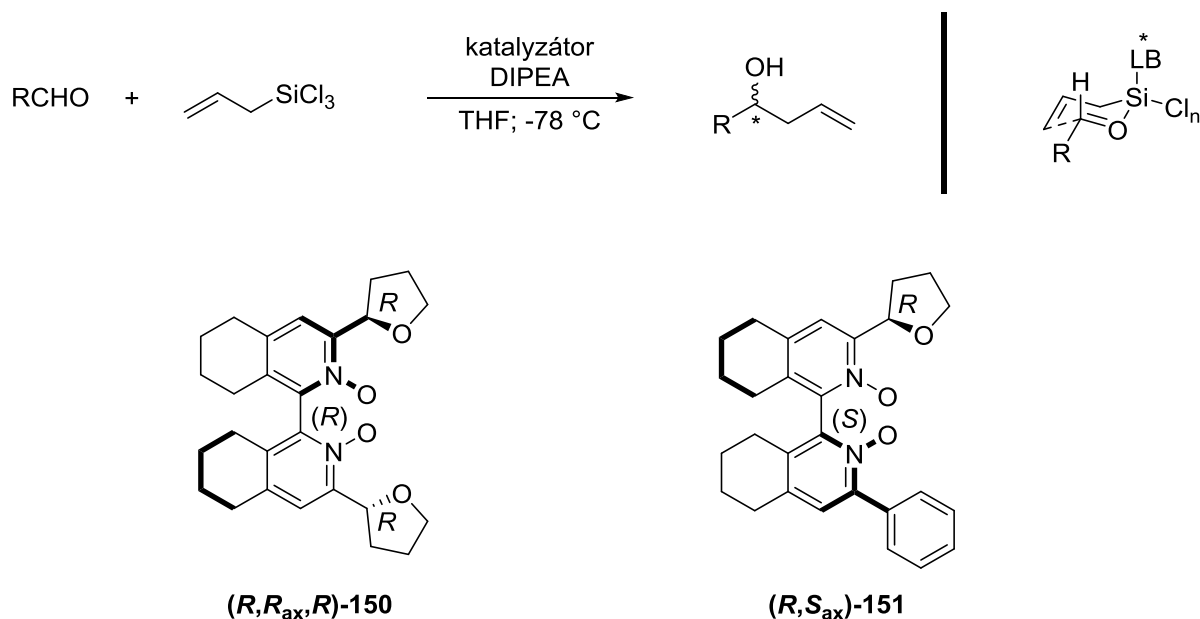


Schéma 4.3.2. Allylace aldehydu katalyzovaná Lewisovou bází s příklady symetricky **150** a nesymetricky **151** substituovaného bipyridin-*N,N'*-dioxidu.

Poslední metodou enantioselektivní allylace aldehydů, která bude v tomto stručném přehledu probrána, je katalýza speciálními Brønstedovými kyselinami, jež byla extensivně používána při přípravě výchozích homoallylalkoholů v tomto projektu. Chirální fosforečné kyseliny založené na 1,1'-binaftolu typu **152** byly použity pro zprostředkování řady reakcí při nichž dochází k tvorbě C-C vazeb.¹⁹ Až roku 2010 použil Antilla tyto kyseliny (TRIP-PA) při asymetrické allylaci aldehydů.²⁰ Při této reakci je používán allylpinakolboronát, který opět reaguje přes šestičlenný židličkový transnitní stav (viz **Schéma 4.3.3**). I když mechanismus opět není úplně objasněn, předpokládá se aktivace boronátového kyslíku chirální fosforečnou kyselinou **152** vodíkovou vazbou bez tvorby nabitě konjugované báze. Touto vazbou pak vzniká chirální prostředí pro reakci.

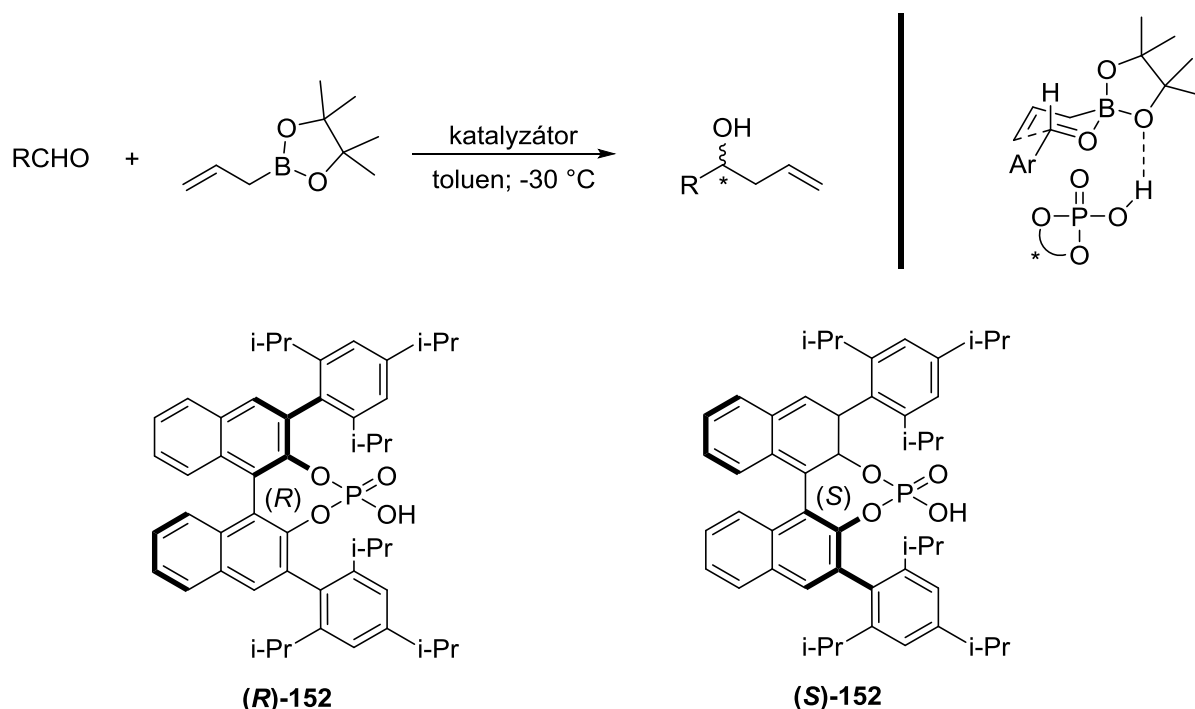


Schéma 4.3.3. Průběh allylace aldehydu katalyzované chirální Brønstedovou kyselinou **152** (*R*-; *S*-TRIP-PA) s hlavním transičním krokem.

Catalponol je přírodní látka izolovaná ze dřeva čínského stromu *Catalpa Ovata*.²¹ Je to biologicky aktivní látka zajímavá pro své účinky proti termitům,²² je také studován protože posiluje biosyntézu dopaminu.²³ Existuje pouze jediná práce zabývající se syntézou catalponolu, a to od Kündiga a kolektivu.²⁴ V této publikaci byla syntéza založena na enantioselektivní katalytické redukci tetralin-1,4-dionu **153** katecholboranem za přítomnosti chirálního oxazoborolanu. Reakcí vznikl selektivně redukováný (*S*)-4-hydroxy-1-tetralon (*S*)-**154** v dobrém výtěžku a s excelentním enantiomerním přebytkem 99%. V této látce byla v dalším kroku ochráněna hydroxylová skupina a výsledný silylether (*S*)-**155** byl prenylován. Při *ortho*-lithiaci pomocí lithiumdiisopropylamidu byl použit speciální tetradentátní amin bez něhož reakce neposkytovala uspokojivý výtěžek. Následnou reakcí lithiového enolátu s isoprenylbromidem byla získána směs diastereoisomerů **156**. Odstraněním silylové skupiny pomocí tetrabutylamoniumfluoridu a rozdělením na silikagelu vznikl catalponol (*R,S*)-**157** (58%) a jeho diastereoisomer epicatalponol (*S,S*)-**158** (26%), oba se zachováním původního enantiomerního přebytku 99%.

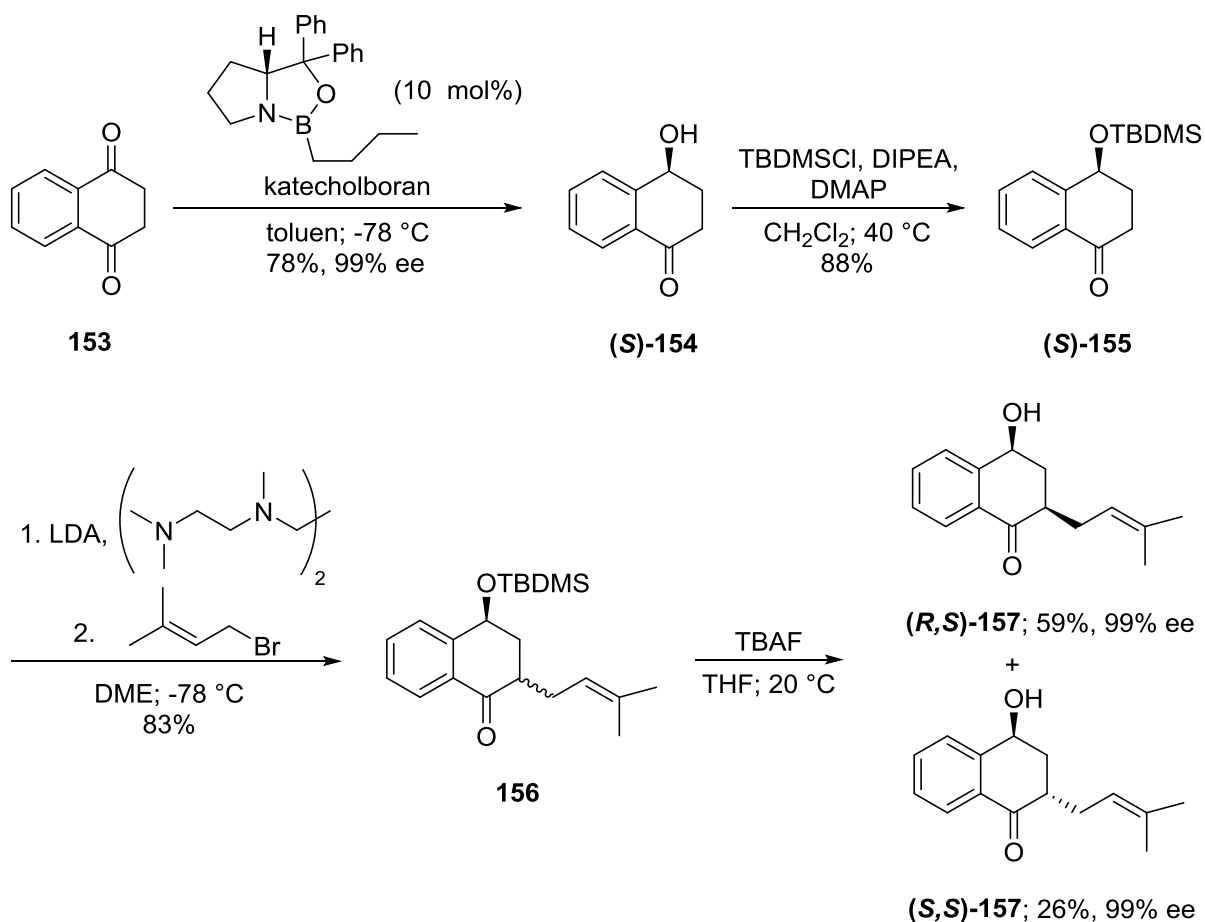
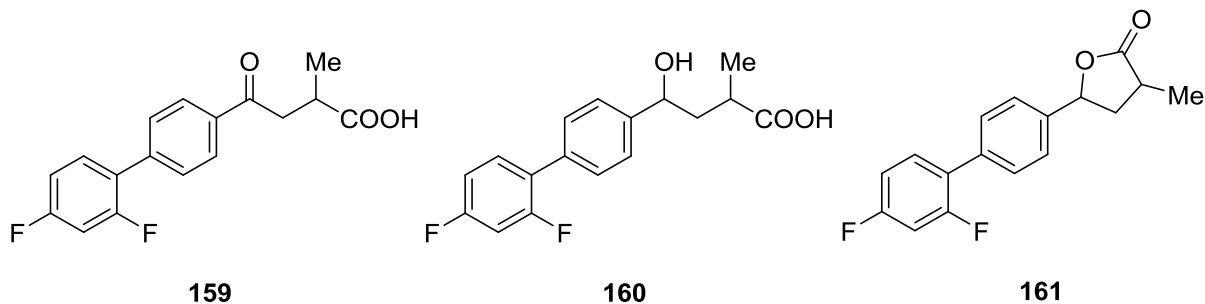


Schéma 4.3.4. Syntéza catalponolu **157** dle Kündiga.

Flobufen **159** je protizánětlivá látka ze skupiny nesteroidních antiflogistik profenového typu. Tato sloučenina byla vyvinuta v 80. letech ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii.²⁵ Látka je zajímavá tím, že má prodlouženou dobu účinku. Studií této sloučeniny se zjistilo, že hlavním metabolitem flobufenu je jeho hydroxykyselina **160**, která se v plasmě nachází v rovnováze s laktonem **161**. Oba tyto metabolity jsou antirevmaticky účinné a byly podrobně testovány.²⁶



Obr. 4.3.1: Struktura flobufenu **159** a jeho metabolitů **160** a **161**.

Syntéza flobufen-laktonu **161**, která je předmětem této práce byla vypracována Kuchařem a kol., ovšem nikoliv enantioselektivně.²⁷ Tato syntéza začínala Friedel-Craftsovou reakcí 2,4-difluorobifenyly **162** s anhydridem itakonové kyseliny **163**, čímž regioselektivně vznikla kyselina **164**. Hydrogenací katalyzovanou palladiem na aktivovaném uhlí vznikla racemická směs flobufenu **159**. Tato směs byla převedena na sůl s opticky aktivním (*R*)- nebo (*S*)-fenylethylaminem a rozdělena na základě odlišné rozpustnosti krystalizací na jednotlivé enantiomery. Po rozložení soli byl poslední krok syntézy proveden s jednotlivými enantiomery (*R*)-**159** nebo (*S*)-**159** zvlášť. Redukce karbonylové skupiny flobufenu proběhla pomocí tetrahydridoboritanu sodného a při zpracování reakce okyselením došlo k cyklizaci hydroxykyseliny na lakton. Vznikla tak směs diastereoisomerů flobufen-laktonu **161** v poměru 1:1, která byla rozdělena sloupcovou chromatografií. Takovýmto postupem byly získány všechny čtyři diastereoisomery metabolitu flobufenu **161** (viz **Schéma 4.3.5** pro přípravu jedné dvojice diastereoisomerů).

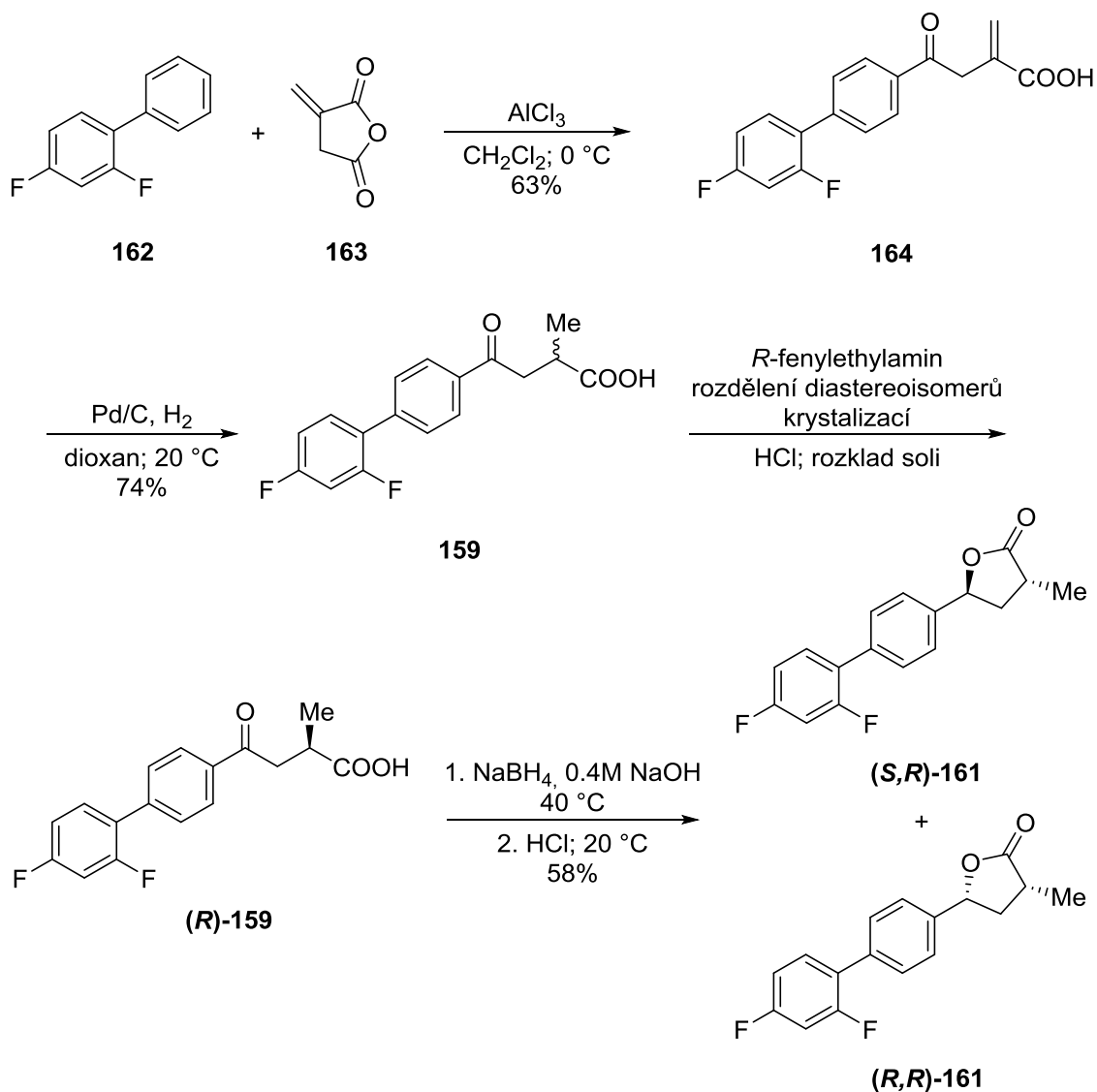


Schéma 4.3.5. Syntéza flobufenu **159**, jeho rozdělení na enantiomery a následná reakce za vzniku diastereoismerního páru flobufen-laktonu (*S,R*)-**161** a (*R,R*)-**161** dle Kuchaře a kol.

4.3.2 Pokus o přípravu catalponolu z enantiomerně čistého homoallylalkoholu

Syntéza catalponolu započala nejdříve přípravou vhodného homoallylalkoholu. Reakce benzaldehydu **165** s allylpinakolboronátem, katalyzovaná chirální Brønstedovou kyselinou (**S**)-**152** (viz také Schéma 4.3.3) poskytla ve výborném výtěžku i enantiomerním přebytku homoallylalkohol (**S**)-**166** (98%, 97% ee). Hydroxylová skupina alkoholu byla následně ochráněna a vznikl tak silylether (**S**)-**167** ve výtěžku 89%. Hydroborace dvojně vazby pomocí 9-BBN a oxidace boranového meziprojektu směsí hydroxidu sodného a peroxidu vodíku poskytla alkohol (**S**)-**168** ve výtěžku 94%. Oxidace terminální hydroxyskupiny byla provedena oxidem rutheničelým, který vznikl *in situ* z chloridu ruthenitého a jodistanu sodného. V dobrém výtěžku 87% tak byla získána karboxylová kyselina (**S**)-**169**.

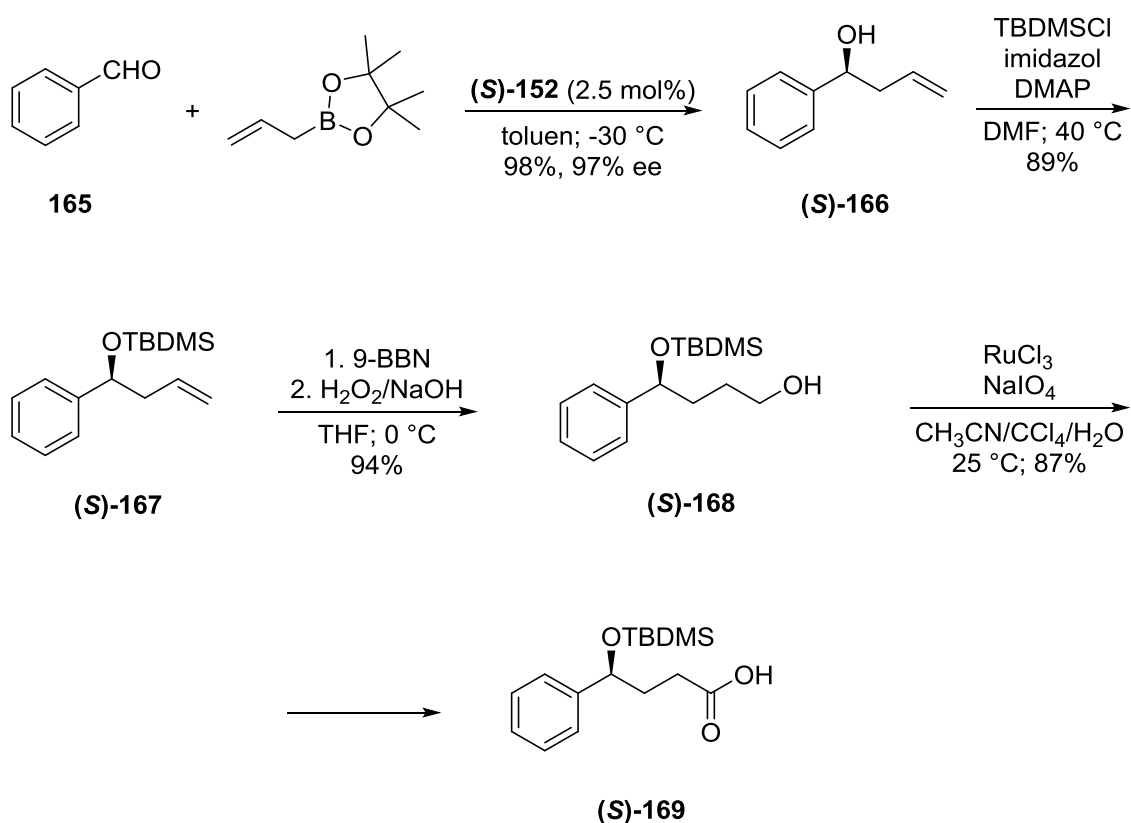
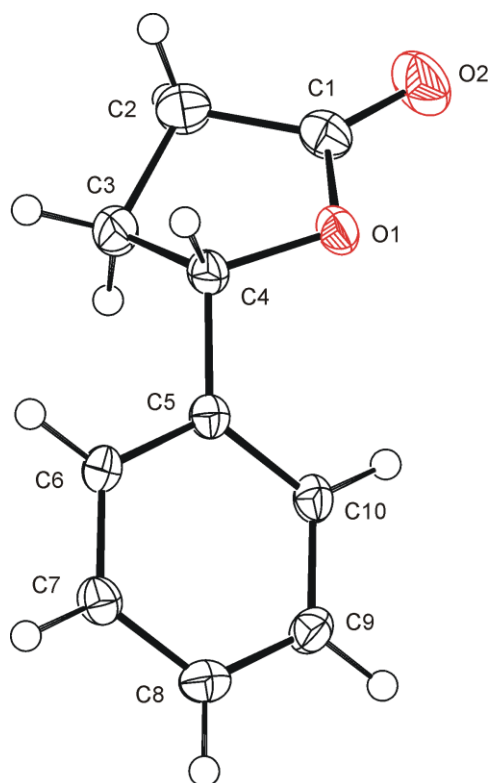


Schéma 4.3.6. Příprava chirálního homoallylalkoholu **166** a jeho úprava na karboxylovou kyselinu **169**.

Kyselina (**S**)-**169** byla vhodným substrátem pro zamýšlenou intramolekulární Friedel-Craftsovu acylační reakci. Cyklizace měla probíhat do *ortho*-polohy a měl tak vzniknout



především k tvorbě laktonu, se bohužel zatím nepodařilo. Struktura laktonu (**S**)-**171** byla také potvrzena rentgenostrukturní analýzou (viz **Obr. 4.3.2.**).

Obr. 4.3.2. ORTEP obrázek struktury laktonu (**S**)-**171**.

Po neúspěchu, při tvorbě tetralinového skeletu, bylo rozhodnuto neopustit ještě úplně myšlenku intramolekulární cyklizace založené na Friedel-Craftsově reakci. Pokud by totiž *ortho*-poloha na aromatickém jádře byla více elektronově bohatá, mohla by být při této reakci více atraktivní pro acylový kation. Jako vhodná výchozí látka byl zvolen aldehyd **172**, substituovaný v poloze *meta* acetoxy skupinou, schopnou vydržet kyselé prostředí při cyklizační reakci. Příprava homoallylalkoholu byla katalyzována chirální fosforečnou kyselinou a ve výborném výtěžku 97% byl získán alkohol (**S**)-**173**, enantiomerní přebytek byl ovšem v porovnání s reakcí s nesubstituovaným benzaldehydem poněkud nižší, a to 90%. Hydroxylová skupina pak byla ochráněna acetylem, stejně jako již byla chráněna tato funkční skupina na aromatickém jádru. Reakcí s acetanhydridem byl získán ester (**S**)-**174** ve výtěžku 90%. Následující reakcí byla hydroborace dvojné vazby pomocí 9-BBN s okamžitou oxidací vzniklého boranového aduktu. Při této reakci ovšem, nejspíše kvůli použití zásaditého prostředí, byly hydrolyzovány esterové vazby chránících skupin a nebyl izolován předpokládaný produkt (**S**)-**175**. Přípravu základního skeletu catalponolu bylo tedy potřeba realizovat jiným způsobem.

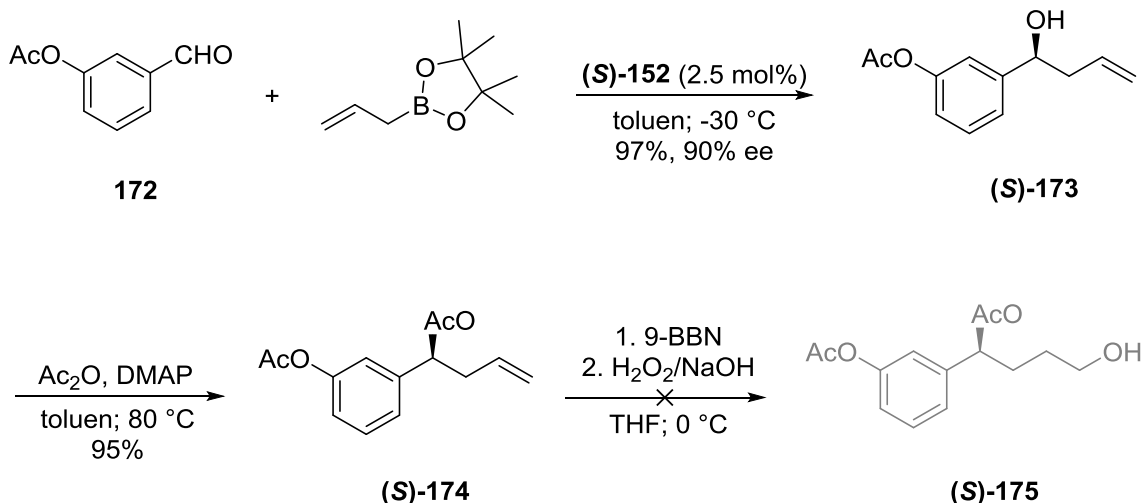


Schéma 4.3.8. Postup syntézy vycházející z aldehydu s *meta*-substituovaným aromatickým jádrem **172**.

Vhodnou výchozí látkou pro další pokus o cyklizaci byl 2-jodobenzaldehyd **176**, z něž bylo nutné opět připravit homoallylkohol. Již dříve byly tyto látky připraveny v naší skupině katalýzou s bipyridin-*N,N'*-dioxidy typu **151**. Homoallylkohol **177** tak byl získán ve výtěžku 52% respektive 51% a v nízkých enantiomerních přebytcích (16% respektive 30% ee).³⁰ Reakce katalyzovaná chirální Brønstedovou kyselinou (**R**)-**152** poskytla homoallylkohol (**R**)-**177** ve výborném výtěžku 99%, ale i v tomto případě byl enantiomerní přebytek relativně nízký, pouze 51%. Nakonec byla vyzkoušena i Keckova allylace (více viz **Schéma 4.3.1**), tato reakce probíhala 8 dní a její izolovaný výtěžek činil 71%, enantiomerní přebytek pak pouhých 13%.

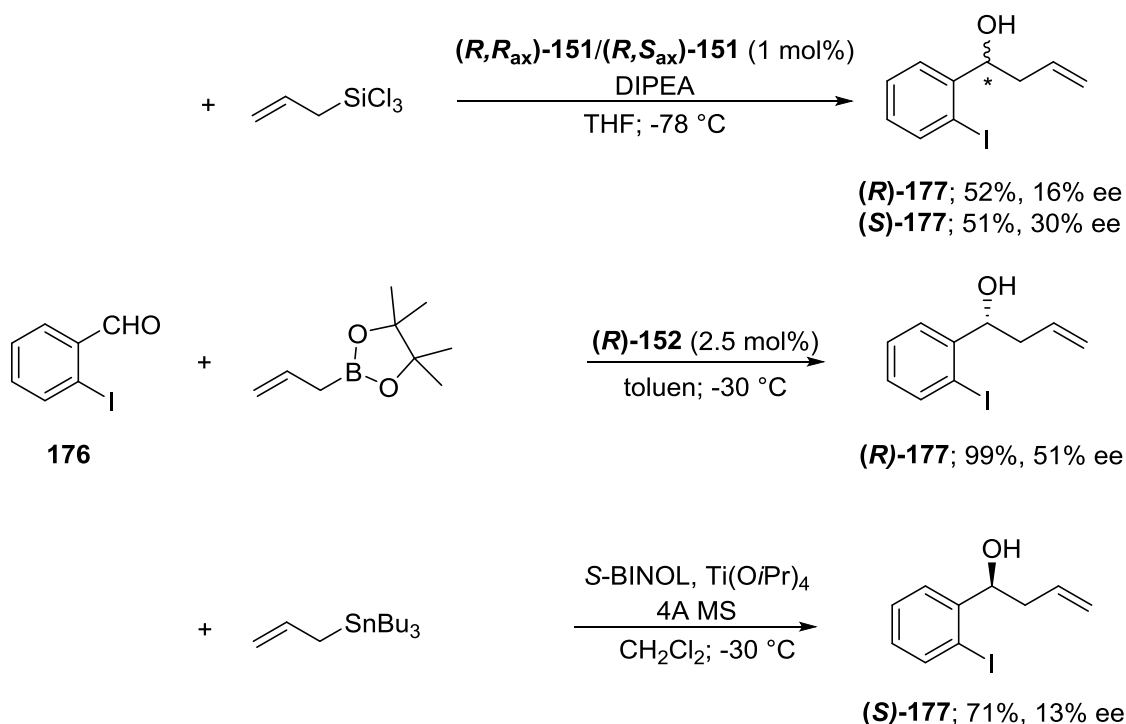


Schéma 4.3.9. Asymetrická allylace 2-jodobenzaldehydu za vzniku homoallylalkoholu **177**.

I přes neuspokojivé enantiomerní přebytky produktu těchto allylací, bylo dále pokračováno v syntéze s racemickou směsí homoallylalkoholu **177**, která byla získána reakcí výchozího aldehydu **176** s allylmagnesiumbromidem. Nejdříve byla ochráněna hydroxylová skupina a proběhla hydroborace s následnou oxidací za vzniku alkoholu **178** v kombinovaném výtěžku 83%. Tento alkohol byl pak klasickou Swernovou oxidací transformován na aldehyd **179** ve velmi dobrém výtěžku 87%, látku bylo možno získat i oxidací jodoxybenzoovou kyselinou s výtěžkem 55%.

Aldehyd **179** byl vhodnou látkou, jejíž cyklizační reakci měl být získán bicyklický alkohol **180**. Nejdříve byla pro tento krok použita intramolekulární Nozaki-Hiyama-Kishiho reakce, katalyzovaná chloridem chromnatým a chloridem nikelnatým.³¹ Reakcí ovšem nebyl získán žádný produkt **180**, ale pouze zpětně izolována částečně znehodnocená výchozí látka. Dalším vyzkoušeným postupem byla intramolekulární Grignardova reakce s pilinami hořčíku, ovšem z reakční směsi byla opět izolována pouze výchozí látka. Posledním pokusem, který byl použit pro dosažení cyklizace, byla reakce s *n*-butyllithiem při $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, ovšem ani touto metodou nebyl získán bicyklický produkt **180**.

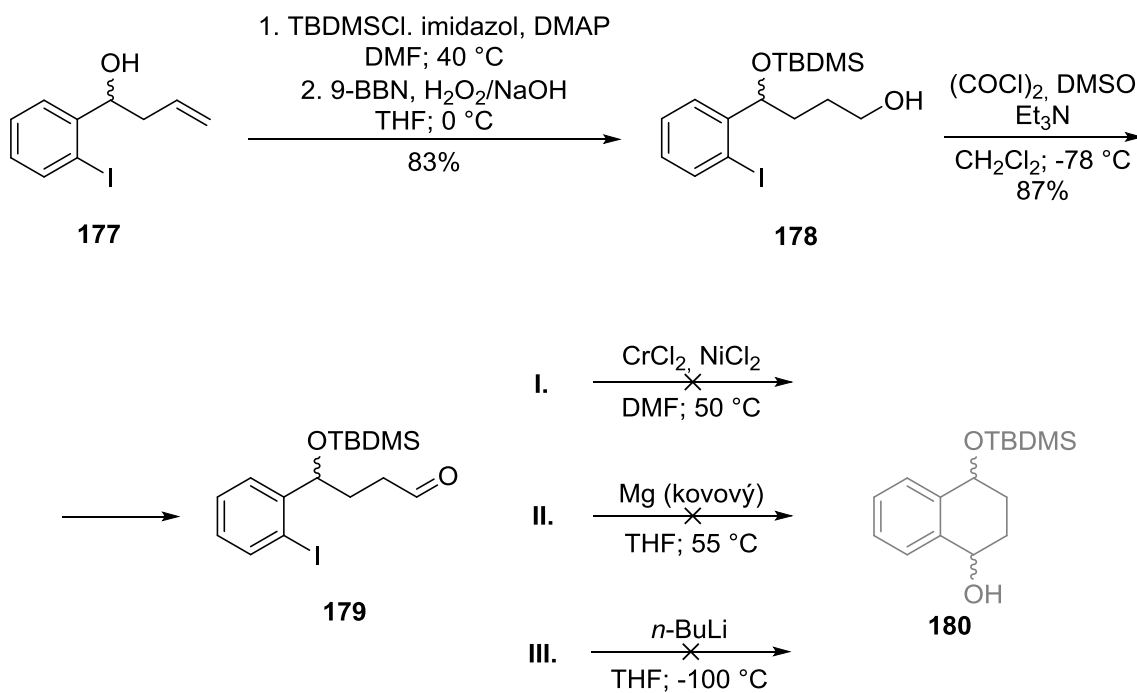


Schéma 4.3.10. Příprava aldehydu **179** a tři neúspěšné metody jeho cyklizace na tetralinový skelet.

Vzhledem k neúspěchu při cyklizaci a tvorbě tetralinového skeletu, nebyla prozatím syntéza catalponolu z chirálního homoallylalkoholu dokončena.

4.3.3 Syntéza metabolitu flobufenu

Nejprve byl pro syntézu metabolitu flobufenu připraven výchozí aldehyd, a to 2',4'-difluorobifenyl-4-karbaldehyd **183**. Suzukiho coupling katalyzovaný tetrakis(trifenylfosfin)palladiem mezi 2,4-difluorofenylboronovou kyselinou **181** a 4-bromobenzaldehydem **182** poskytl vhodný bicyklický aldehyd **183**.³² Výchozí 4-bromobenzaldehyd **182** a produkt této reakce bylo pro jejich podobné retenční faktory složité oddělit, a tak byl izolovaný výtěžek pouhých 30%, i když reakce probíhala s konverzí 60%.

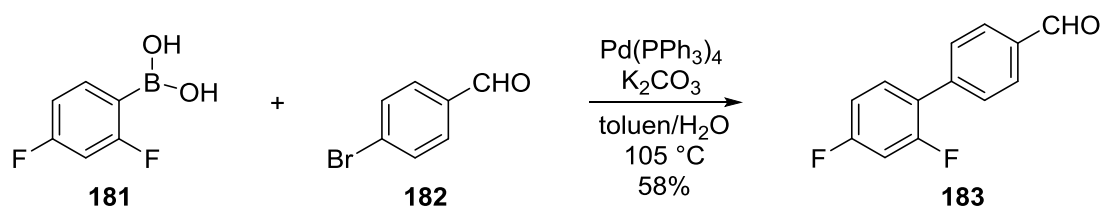
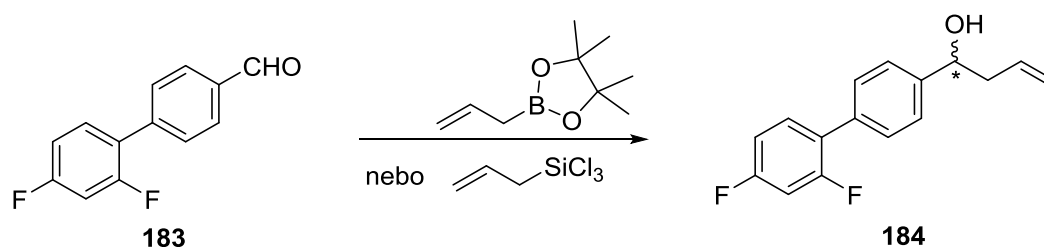


Schéma 4.3.11. Syntéza výchozího aldehydu **183** Suzukiho couplingem.

Připravený aldehyd **183** byl za použití různých podmínek podroben allylačním reakcím čímž vznikl homoallylalkohol **184** (viz Tab. 4.3.1.). Nejprve byla reakce provedena allylborací v přítomnosti chirálních Brønstedových kyselin **152** (viz Schéma 4.3.3.). Reakce s (*R*)-**152** či (*S*)-**152** poskytly homoallylalkohol **184** s odpovídající konfigurací v kvantitativním výtěžku a ve výborných enantiomerních přebytcích 98% respektive 99%. Pro porovnání pak byly provedeny reakce aldehydu **183** s allyltrichlorosilanem katalyzované chirálními bipyridin-*N,N'*-dioxidy **150** a **151** (viz Schéma 4.3.2.). Allylace prováděné s nesymetricky substituovanými *N,N'*-dioxidy (*R,R*_{ax})-**151** a (*R,S*_{ax})-**151** proběhly v dobrých výtěžcích a s porovnatelnými enantiomerními přebytky (97% a 95% ee), jako reakce prováděné s Brønstedovými kyselinami **152**. Reakce se symetricky substituovanými *N,N'*-dioxidy za stejných podmínek již probíhala o poznání pomaleji a s menší enantioselektivitou, allylace katalyzovaná (*R,R*_{ax},*R*)-**150** měla výtěžek pouhých 8%. Enantiomerní přebytek byl pak jen 34% ee látky (*S*)-**184**, vznikl tedy převážně opačný enantiomer, než byl předpokládán s přihlédnutím k axiální chiralitě použitého katalyzátoru. Po změně rozpouštědla z tetrahydrofuranu na acetonitril reakce s katalyzátorem (*R,R*_{ax},*R*)-**150** neprobíhala vůbec a z reakční směsi byla izolována pouze výchozí látka. Reakcí s (*R,S*_{ax},*R*)-**150** byl získán homoallylalkohol (*R*)-**184** v nízkém výtěžku 17% a enantiomerním přebytkem 58% ee, opět ale vznikl opačný enantiomer, než byl očekáván. Nakonec byla reakce se symetricky

substituovanými *N,N'*-dioxidy provedena v dichlormethanu. V tomto rozpouštědle došlo k plné konverzi výchozí látky a homoallylalkoholy (*S*)-**184** a (*R*)-**184** byly získány ve velmi dobrých výtěžcích (87% a 92%) a v relativně nízkých enantiomerních přebytcích (59% a 65% ee). Porovnáním těchto výsledků bylo dokázáno, že nesymetricky substituované *N,N'*-dioxidy **151** se jeví v porovnání se symetricky substituovanými katalyzátory **150** jako mnohem aktivnější

Tab. 4.3.1. Enantioselektivní allylace aldehydu **183** za vzniku homoallylalkoholu **184**.



Katalyzátor ^a	Rozpouštědlo	Teplota	Produkt	Výtěžek (%) ^b	e.r.	ee (%)
(<i>R</i>)- 152 ^c	toluen	-30 °C	<i>R</i>	99	99:1	98
(<i>S</i>)- 152 ^d	toluen	-30 °C	<i>S</i>	98	99.5:0.5	99
(<i>R,S</i> _{ax})- 151	THF	-78 °C	<i>S</i>	81	97.5:2.5	95
(<i>R,R</i> _{ax})- 151	THF	-78 °C	<i>R</i>	77	98.5:1.5	97
(<i>R,S</i> _{ax})- 150	THF	-78 °C	<i>S</i>	73	90:10	80
(<i>R,R</i> _{ax})- 150	THF	-78 °C	<i>S</i>	8	67:33	34
(<i>R,S</i> _{ax})- 150	MeCN	-40 °C	<i>R</i>	17	79:21	58
(<i>R,R</i> _{ax})- 150	MeCN	-40 °C	-	0		
(<i>R,S</i> _{ax})- 150	CH ₂ Cl ₂	-40 °C	<i>S</i>	87	79.5:20.5	59
(<i>R,R</i> _{ax})- 150	CH ₂ Cl ₂	-40 °C	<i>R</i>	92	82.5:17.5	65

^a Reakce probíhaly s 2.5 mol% katalyzátoru v 0.1 mmol měřítku, pokud není vyznačeno jinak. ^b Isolovaný výtěžek. ^c Reakce probíhala v 0.13 mmol měřítku. ^d Reakce probíhala v 3 mmol měřítku.

Bylo rozhodnuto finální metabolit flobufenu syntetizovat pouze z jednoho enantiomeru homoallylalkoholu, a to z (*S*)-**184**. Sled reakcí probíhal až ke konečnému kroku podobně jako při pokusu o syntézu catalponolu. Nejdříve tedy byla ochráněna hydroxylová skupina *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou, vznikl tím silylether (*S*)-**185** ve výtěžku 89%. Hydroborace dvojné vazby za použití 9-BBN a následná oxidace vzniklého aduktu poskytla alkohol (*S*)-**186** v dobrém izolovaném výtěžku 85%. Následovala oxidace koncové

hydroxylové skupiny směsí chloridu ruthenitého a jodistanu sodného, jež poskytla karboxylovou kyselinu (**S**)-**187** ve výtěžku 81%.

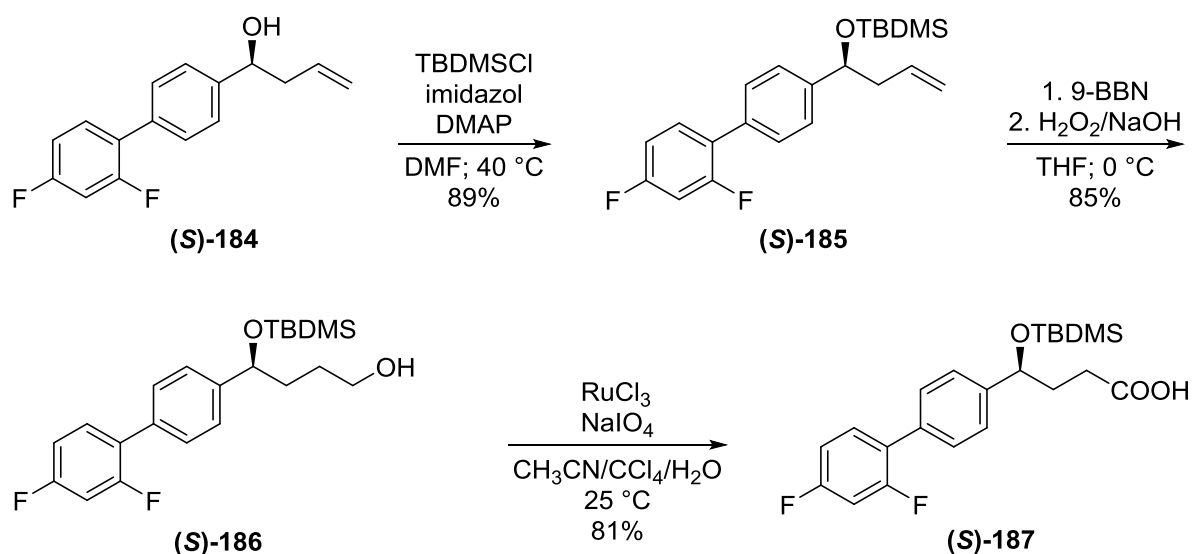


Schéma 4.3.12. Příprava kyseliny (**S**)-**187**.

Karboxylová kyselina (**S**)-**187** byla oxalyl chloridem přeměněna na acylchlorid a po přidání chloridu hlinitého došlo k předpokládané cyklizaci na lakton (**S**)-**188**, který vznikl ve výtěžku 66%. Enantiomerní přebytek tohoto produktu činil 95% ee, ve čtyřech postupných krocích tedy došlo pouze k nepatrnému poklesu optické čistoty ((**S**)-**184** měl 99% ee). Posledním krokem syntézy pak byla lithiace lithiumdiisopropylamidem za vzniku enolátu, který byl díky inherentní konfiguraci diastereoselektivně alkylován methyl jodidem, čímž vznikl kýžený metabolit flobufenu (**S,R**)-**161** (poměr diastereoisomerů byl 91:9, enantiomerní přebytek hlavního produktu pak 95%). Je nutno podotknout, že stejně jako při syntéze catalponolu, docházelo k částečné cyklizaci na lakton již při zpracování oxidační reakce alkoholu (**S**)-**186**, čímž vznikla směs kyseliny (**S**)-**187** a laktonu (**S**)-**188**. Dokonce byla pozorována i samovolná cyklizace kyseliny (**S**)-**187** na velmi stabilní lakton (**S**)-**188** po delším stání (řádově měsíce) vzorku této kyseliny v organickém rozpouštědle při laboratorní teplotě.

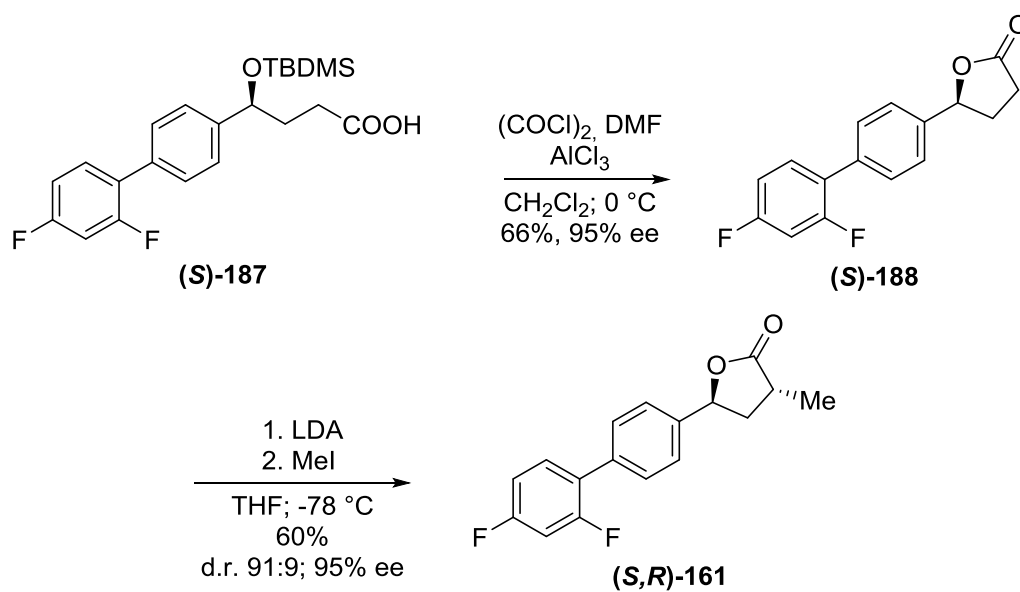


Schéma 4.3.13. Cyklizace kyseliny **187** Lewisovou kyselinou a finální methylace za vzniku (*S,R*)-flobufen-laktonu **161**.

Odkazy ke kapitole 4.3

1. 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.
2. a) K. B. Sawant, M. P. Jennigs, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7911-7914; b) A. Kadlčíková, R. Hrdina, I. Valterová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283.
3. A. Ditto, V. Bellosta, J. Cossy, *Synlett* **2008**, 2459-2460.
4. A. de Fátima, A. A. M. Lapis, R. A. Pilli, *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 495-499.
5. a) A. de Fatima, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721-8724; b) E. Sundby, L. Perk, T. Anthonsen, A. J. Aasen, T. V. Hansen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 521-524; c) P. Harsch, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5051-5055.
6. S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.
7. a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim **2007**.
8. A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1674.
9. a) H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065-5069; b) H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945-947.
10. D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363-2365.
11. a) G. E. Keck, E. P. Boden *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265-268; b) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468; c) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.
12. a) K. Mikami, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *3*, 639-644; b) M. Kurosu, M. Lorca, *Synlett* **2005**, *7*, 1109-1112.
13. E. J. Corey, T. W. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, 1321-1329.
14. a) S. Kobayashi, K. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453-3456; b) S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163; c) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628.
15. a) N. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419-6420; b) N. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S. Hashimoto, *Chem. Prarm. Bull. Chem. Soc.* **2000**, *48*, 306-307.
16. a) T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799-2801; b) T. Shimada, A. Kina, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329-6337.

17. a) A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047–1049; b) A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674–3676; c) A. V. Malkov, M. Bell, M. Orsini, D. Pernazza, A. Massa, P. Hermann, P. Meghani, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659–9668; d) A. V. Malkov, M. Bell, F. Castelluzzo, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219–3222.
18. a) R. Hrdina, I. Valterová, J. Hodačová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822–826; b) R. Hrdina, M. Dračínský, I. Valterová, J. Hodačová, I. Císařová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449–1456; d) A. Kadlčíková, M.; Kotora, *Molecules* **2009**, *14*, 2918–2926; e) A. Kadlčíková, I. Valterová, L. Ducháčková, J. Roithová, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442–9445; f) K. Vlašáná, R. Hrdina, L. Valterová, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7040–7044.
19. a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112.
20. P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884–11886.
21. a) H. Inouye, T. Okuda, T. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 392–399; b) H. Inouye, T. Hayashi, T. Shingu, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 384–391; c) H. Inouye, T. Okuda, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3615–3618.
22. C. A. McDaniel, *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 359–369.
23. 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.
24. E. Garcia, S. Ouizem, X. Cheng, P. Romanens, E. P. Kündig, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2306–2314.
25. P. Bulej, M. Kuchař, V. Panajotova, V. Jegorov, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1862–1872.
26. a) M. Kuchar, M. Poppova, *Exp Toxic Pathol* **1999**, *51*:352–356; b) M. Kuchar, A. Jandera, V. Panajotova, V. Wsol, E. Kvasnickova, A. Jegorov, *Chem Pap* **1998**, *52*:436; c) R. Kral, L. Skalova, B. Szotakova, J. Velik, L. Schroterova, Y. N. Babu, V. Wsol, *BMC Pharmacology* **2003**, *3*, 5–15.
27. a) M. Kuchar, M. Poppova, H. Zunova, E. Knezova, V. Vosatka, M. Prihoda, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, *59*, 2705–2713; 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.
28. L. Ghosez, B. Haveaux, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 454–455.

29. S. Brandänge, H. Leijonmack, T. Minassie, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 953-957.
30. R. Betík, A. Kadlčíková, F. Hessler, R. Belle, M. Katora, *nepublikované výsledky*
31. (a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181; b) H. Jin, J.-I. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646; c) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
32. Y. Song, F.-Y. Lin, F. Yin, M. Hensler, C. A. Rodrigues Poveda, D. Mukkamala, R. Cao, H. Wang, C. T. Morita, D. Gonzalez Pacanowska, V. Nizet, E. Oldfield, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 976-988.

5. Experimentální část

Všechny chemikálie byly zakoupeny z komerčních zdrojů (Sigma-Aldrich, Acros, Strem) a použity bez dalšího přečištění, pokud není specifikováno jinak. Vybraná rozpouštědla byla vysušena a přečištěna destilací pod ochrannou atmosférou Ar: tetrahydrofuran (THF), toluen a ether ze směsi sodíku a benzofenonu, ethylacetát (EtOAc) a dichlormethan ze směsi s CaH₂. Všechny reakce byly prováděny pod atmosférou Ar, jestliže není uvedeno jinak.

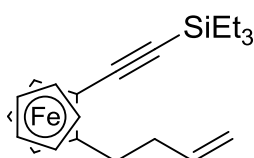
Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Merck 60 a oxidu hlinitém od Sigma-Aldrich. Pro TLC byly použity hliníkové destičky s naneseným silikagelem 60 F₂₅₄ a oxidem hlinitým 60 F₂₅₄, obojí od firmy Merck. ¹H NMR, ¹³C NMR a ¹⁹F NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker AVANCE III (¹H při 600 MHz a ¹³C při 150 MHz) a Varian UNITY 300 (¹H při 300 MHz, ¹³C při 75 MHz) jako roztoky v C₆D₆ nebo CDCl₃ a referencována na residuální pík rozpouštědla. Chemické posuny jsou uvedeny v δ-stupnici, interakční konstanty *J* v Hz. Infračervená spektra byla měřena na spektroskopu Bruker IFS 55 v roztoku acetonu, jako KBr tablety nebo v Nikolu a jsou zaznamenána ve vlnočtech (cm⁻¹). Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji VG-Analytical ZAB-SEQ. Body tání byly zjištěny na Koflerově bloku nebo přístrojem Büchi B-545. Optická rotace byla měřena na přístroji Autopol III a Autopol IV (Rudolph Research Analytical), vzorky byly rozpuštěny v acetonu nebo CHCl₃.

Enantiomerní přebytky látek stanovené s použitím plynové chromatografie na chirální stacionární fázi byly měřeny na sloupci HP Chiral (20% permethylovaný cyklodextrin) 30 m × 0.25 mm, tloušťka vrstvy 25 μm. Enantiomerní přebytky stanovené pomocí kapalinové chromatografie na přístroji LC20AD Shimadzu liquid chromatograph, s detektorem SPD-M20A a na sloupcích Phenomenex Lux[®] Cellulose-3 nebo Phenomenex Lux[®] Cellulose-1.

5.1 Syntéza ferrocenestronu – prvního steroidu s integrovaným metalocenem

5.1.1 Příprava látek a jejich charakterizace

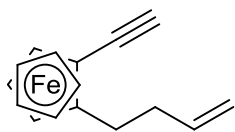
(R)_F-1-(2-triethylsilylethyn-1-yl)-2-(buten-4-yl)ferrocen (105). Roztok Cp₂ZrCl₂ (20.88 g,



70 mmol) v THF (300 ml) byl vychlazen na -78 °C a bylo k němu přikapáno *n*-butyllithium (87.5 mL, 140 mmol). Směs byla míchána 1 hodinu při stejné teplotě a pak byl přidán roztok ethynu **103** (21.5 g, 58.4 mmol) v THF (130 ml). Reakční směs byla míchána 10 hodin,

během nichž se pozvolna ohřála na laboratorní teplotu. Do vzniklého roztoku zirkonocenového intermediátu **104** byl přidán allyl chloride (7.21 ml, 87.5 mmol) v THF (60 ml) a CuCl (0.58 g, 5.84 mmol). Reakce byla zahřata na 80 °C míchána 6 hodin pod zpětným chladičem. Pak byla směs ponechána zchladnout a byl k ní přidán 1M roztok HCl (150 ml). Následovala extrakce do Et₂O (300 ml), organická frakce byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Sloupcová chromatografie na silikagelu (30/1 hexan/EtOAc) poskytla produkt **105** (19 g, 86%) jako červený olej: [α]_D -14.8° (c = 0.642, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 5.89 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.09 (ddt, *J* = 17.1, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.03 (s, 5H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.81 (zdánlivý t, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 14.2, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 138.92, 106.25, 91.81, 90.25, 71.62, 71.33, 69.44, 67.85, 66.09, 29.14, 8.33, 5.42; IR (KBr) ν_{max} 3094, 9078, 2954, 2934, 2910, 2873, 2150, 1637, 1455, 1412, 1234, 1106, 1001, 910, 820, 768, 726 cm⁻¹; HRMS (*m/z*) pro C₂₂H₃₀FeSi vypočteno 378.1466, naměřeno: 378.1460; EA vypočteno pro C 69.83%, H 7.99%, naměřeno: C 69.63%, H 8.12%; *R_f* (40/1 hexan/EtOAc) = 0.50.

(R)_F-1-Ethynyl-2-(buten-4-yl)ferrocen (106). Enyn **105** (9.7 g, 25.63 mmol) byl rozpuštěn v



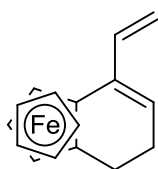
THF (160 ml) a byl k němu přidán roztok tetrabutylamonium fluoridu v THF (35 ml). Směs byla míchána 4 hodiny, pak byla nalita do vody (150 ml) a extrahována do Et₂O (150 ml). Organická frakce byla vysušena

MgSO₄, zfiltrována a zahuštěno pod sníženým tlakem. Následná sloupcová chromatografie na silikagelu (30/1 hexan/EtOAc) poskytla čistý enyn **106** (5.89 g, 87%) jako červený olej: [α]_D -

8.0° (c = 0.363, acetone); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 5.85 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.05 (ddt, *J* = 16.8, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 3.99 (s, 5H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.80 (zdánlivý t, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 14.3, 9.4, 6.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 138.85, 115.31, 91.66, 82.50, 76.34, 71.69, 71.19, 69.21, 67.77, 65.17, 35.85, 28.82; IR (KBr) ν_{max} 3298, 3093, 3078, 2976, 2923, 2848, 2107, 1639, 1436, 1412, 1106, 1032, 1000, 912, 821 cm⁻¹; HRMS: (*m/z*) pro C₁₆H₁₆Fe vypočteno 264.0601, naměřeno: 264.0596; EA vypočteno pro C 72.75%, H 6.11%, naměřeno: C 72.70%, H 6.05%; *R_f* (40/1 hexan/EtOAc) = 0.41.

(*R*)_F-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,7a-η)-6,7-dihydro-4-(ethenyl)inden-1-yl]železo

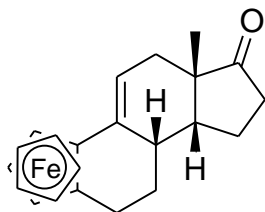
(107). Do roztoku enynu **106** (11.3 g, 42.7 mmol) v CH₂Cl₂ (250 ml) byl přisypán Grubbsův katalyzátor 12 generace (1.7 g, 2.1 mmol). Směs byla míchána 15 hodin při laboratorní teplotě a následně odpařena za sníženého tlaku. Následovala rychlá chromatografie odparku na Al₂O₃ (30/1 hexan/EtOAc). Isolovaný dien **107** (11.1 g) byl nestabilní a proto bylo přikročeno ihned k následujícímu kroku.



Dle ¹H NMR analýzy byl výtěžek 81%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.40 (ddd, *J* = 17.7, 11.1, 0.6 Hz, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 5.53 (dd, *J* = 17.7, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 11.1, 0.9 Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.12 (zdánlivý t, 1H), 4.06 (s, 5H), 2.63-2.22 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.27, 135.60, 124.77, 113.00, 85.28, 79.10, 69.70, 66.61, 65.73, 63.86, 24.98, 22.21; *R_f* (hexan) = 0.80 (Al₂O₃).

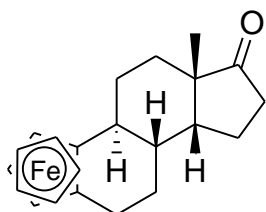
(*R*)_F-5a(*S*),8a(*R*),8b(*S*)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dekahydro-6-oxo-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl]železo



(108). K vychlazenému roztoku (0 °C) 2-methyl-2-cyklopentenonu (4.04 g, 42 mmol) v CH₂Cl₂ (450 ml) byl přidán 0.9 M roztok diethylaluminium chloridu in toluenu (46.6 ml, 42 mmol) a směs byla míchána 0.5 hodiny. Pak byl přikapán roztok dienu **107** (11.1 g, 42 mmol) v CH₂Cl₂ (80 ml) a tato reakční směs byla míchána 21 hodin, zatímco teplota vzrostla z 0 °C to 25 °C. Poté byl do reakce opatrně přidán roztok NaHCO₃ (400 ml) a byla extrahována do CH₂Cl₂ (200 ml). Organická frakce byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla tetracyklický keton **108** (10.3 g, 68%),

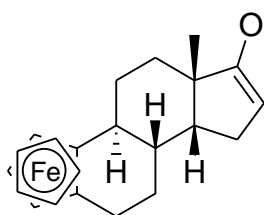
rekrytalizací ze směsi hexane/Et₂O byly získány oranžové krystaly: t.t. 176-177 °C (rozklad); $[\alpha]_D -267.1^\circ$ (c = 0.265, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 5.50-5.49 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.98 (zdánlivý t, 1H), 3.90 (s, 5H), 2.73 (ddd, *J* = 15.5, 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.5, 5.3 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 19.0, 8.8 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.53 (dd, *J* = 18.8, 4.7 Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 218.08, 134.09, 112.53, 85.47, 82.91, 70.92, 67.90, 67.30, 60.86, 46.69, 46.44, 35.67, 33.31, 28.99, 28.58, 22.53, 20.95, 20.07; IR (KBr) ν_{\max} 3092, 3083, 3074, 2974, 2950, 2932, 2917, 2890, 2856, 2821, 1737, 1448, 1328, 1162, 1102, 1033, 996, 972, 810 cm⁻¹; HRMS: (*m/z*) pro C₂₂H₂₄FeO vypočteno 360.1177, naměřeno: 306.1172; EA vypočteno pro C 73.34 %, H 6.71 %, naměřeno: C 72.86 %, H 6.76 %; *R_f* (5/1 hexan/EtOAc) = 0.33.

(*R*)_F-3b(*S*),5a(*S*),8a(*R*),8b(*S*)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dodekahydro-6-oxo-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl]železo (109).



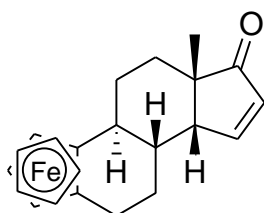
Keton **108** (2.45 g, 6.8 mmol) dohromady s 10 % palladium na aktivovaném uhlí (980 mg, 0.9 mmol) byly naváženy do autoklávové baňky. Byl přidán EtOAc (70 ml) a autokláv byl několikrát promyt vodíkem předtím, než byl nastaven na tlak 5 atm H₂. Reakční směs pak byla míchána po dobu 5 hodin za laboratorní teploty. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a odparek přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc), byl získán redukovaný keton **109** (2.37 g, 96%). Rekrytalizace (hexan/EtOAc) poskytla oranžové krystaly: t.t. 138-140 °C (rozklad); $[\alpha]_D = -8.3^\circ$ (c = 0.180, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.03-4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 5H), 3.92 (zdánlivý t, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 15.6, 12.8, 6.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 19.0, 8.4 Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 3H), 1.36-1.17 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (dddd, *J* = 12.6, 12.6, 12.6, 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 219.96, 92.45, 83.73, 69.91, 66.53, 65.83, 62.93, 48.56, 48.33, 37.42, 36.28, 33.89, 28.82, 28.70, 27.12, 25.08, 20.05, 19.88; IR (KBr): ν_{\max} 3092, 3077, 2964, 2954, 2927, 2889, 2856, 1730, 1630, 1470, 1452, 1404, 1371, 1250, 1145, 1105, 1096, 1024, 996, 809 cm⁻¹; HRMS: (*m/z*) pro C₂₂H₂₆FeO vypočteno 362.1333, naměřeno: 362.1328; EA vypočteno pro C 72.94%, H 7.23 %, naměřeno: 72.87%, H 7.24%; *R_f* (5/1 hexan/EtOAc) = 0.35.

(R)_F-3b(S),5a(S),8a(R),8b(S)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,8,8a,8b,9,10-dekahydro-6-(triethylsilyloxy)-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo



(114). Triethylamin (16.9 ml, 12.5 mmol) a triethylsilyl triflát (11.67 ml, 51.6 mmol) byly přidány do roztoku ketonu **109** (2.2 g, 6.1 mmol) v CH₂Cl₂ (120 ml) při -78 °C a reakce byla míchána po 3.5 hodiny. Po ohřátí na laboratorní teplotu byla reakční směs zředěna Et₂O (120 ml) a reakce ukončena přilitím saturovaného roztoku NaHCO₃ (150 ml). Organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek (7.69 g) byl bez dalšího čištění použit do dalšího kroku. Čistá látka **114** (oranžové krystaly) byla získána krystalizací (hexan) z malého množství produktu a charakterizována: t.t. 122-125 °C (rozklad); [α]_D -46.5° (c = 0.215, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.57-4.56 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 4.03 (s, 5H), 3.95-3.94 (m; 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 15.5, 6.1 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.46 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.74 (q, *J* = 8 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 164.41, 96.76, 92.75, 84.20, 70.00, 66.56, 65.83, 63.38, 50.38, 45.56, 38.39, 35.61, 34.97, 28.90, 27.63, 27.51, 25.16, 22.07, 7.35, 5.57; IR (KBr) ν_{max} 3095, 3057, 2958, 2929, 2872, 2856, 1626, 1456, 1347, 1303, 1241, 1122, 1104, 1017, 999, 893, 803, 748, 732 cm⁻¹; HRMS: (*m/z*) pro C₂₈H₄₀FeOSi vypočteno 476.2198, naměřeno: 476.2191; EA vypočteno pro C 70.57%, H 8.46%, naměřeno: 70.39%, H 8.43%; *R_f* (hexan) = 0.78 (Al₂O₃).

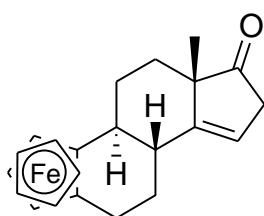
(R)_F-3b(S),5a(S),8a(R),8b(S)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,8a,8b,9,10-dekahydro-6-oxo-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo (**113**). Silyl enol ether **114** (7.69 g hrubého produktu z předchozího kroku), Cu(OAc)₂ (3.13 g, 15.7 mmol),



a Pd(OAc)₂ (1.4 g, 6.4 mmol) byly rozpuštěny v acetonitrilu (150 ml). Reakce byla zahřána na 50 °C a míchána v kyslíkové atmosféře (balonek) po dobu 20 hodin. Pak byl acetonitril odstraněn za sníženého tlaku a sloupcová chromatografie zbytku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla konjugovaný keton **113** (1.72 g, 78% ve dvou krocích z ketonu **109**). Rekrystalizací (hexan) byly získány oranžové krystaly: t.t. 90-92 °C (rozklad); [α]_D = +41.9° (c = 0.215, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 6.91 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.88 (zdánlivý t,

1H), 3.67-3.66 (m, 1H), 2.57 (ddd, $J = 15.5, 12.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.26 (ddd, $J = 15.5, 6.1, 1.3$ Hz, 1H), 1.96 (dddd, $J = 12.0, 12.0, 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.33 (dddd, $J = 12.6, 6.0, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 212.81, 161.12, 133.09, 93.10, 83.45, 69.86, 66.34, 66.11, 63.56, 54.35, 48.01, 37.96, 33.62, 32.31, 28.87, 27.30, 25.19, 22.64; IR (KBr) ν_{max} 3093, 3087, 3074, 3049, 2967, 2953, 2915, 2870, 2853, 2832, 1699, 1586, 1452, 1105, 999, 908, 812, 685 cm^{-1} ; HRMS: (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FeO}$ vypočteno 360.1177, naměřeno: 360.1170; EA vypočteno pro C 73.34%, H 6.71%, naměřeno: 73.27%, 6.74%; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.25.

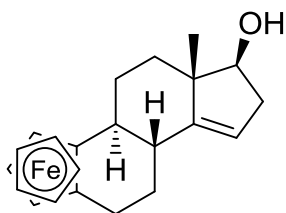
(R)_F-3b(S),5a(S),8b(R)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8b,9,10-dekahydro-6-oxo-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo (115). Konjugovaný



keton **113** (1.6 g, 4.45 mmol) byl rozpuštěn v EtOAc (230 ml) a byl k němu přidán triethylamin (22 ml) a silikagel (90 g, vysoušený pře noc při 120 °C). Reakce byla zahřáta na 75 °C a míchána 20 hodin, pak byla reakční směs zfiltrována a filtrát odpařen za sníženého tlaku.

Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla nekonjugovaný keton **115** (0.85 g, 53%). Ze směsi byla chromatografií oddělena a izolována také výchozí látka **113** (0.4 g, 25%). Rekrystalizací látky **115** (hexan/EtOAc) byly získány oranžové krystaly: t.t. 185-187 °C (rozklad); $[\alpha]_{\text{D}} +79.1^\circ$ ($c = 0.424$, aceton); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 5.21 (dd, $J = 4.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 5H), 3.90 (zdánlivý t, 1H), 3.79-3.78 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J = 22.8, 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 15.8, 6.5, 0.9$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 13.0, 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.72 (dddd, $J = 13.8, 3.6, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J = 11.2, 11.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.36 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 219.87, 152.64, 113.67, 91.95, 83.53, 69.88, 66.69, 65.89, 63.14, 51.55, 42.82, 41.68, 39.47, 39.47, 33.85, 27.37, 26.30, 24.35, 21.12; IR (KBr) ν_{max} 3462, 3093, 3084, 3073, 2980, 2951, 2928, 2856, 2820, 2784, 1740, 1445, 1358, 1285, 1224, 1102, 1058, 1028, 981, 838, 809, 781 cm^{-1} ; HRMS: (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FeO}$ vypočteno 360.1177, naměřeno 360.1174; EA vypočteno pro C 73.34%, H 6.71%, naměřeno: C 73.36%, H 6.74%; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.45.

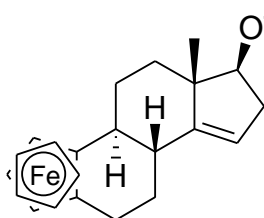
(R)_F-3b(S),5a(S),6(S),8a(S),8b(S)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8b,9,10-dekahydro-6-hydroxy-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo (116).



Enon **115** (0.78 g, 2.18 mmol) byl rozpuštěn v THF (20 ml) a vychlazen na 0 °C. Pak byl přidán NaBH₄ (42 mg, 1.1 mmol) a reakce byla míchána po 24 hodin a ponechána, aby se ohřála na laboratorní teplotu. Poté byl k reakční směsi opatrně přilít nasycený roztok NH₄Cl (30 ml), reakce byla extrahována do Et₂O (30 ml).

Organická fáze byla přesušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) pak poskytla alkohol **116** (0.47 g, 59%). Rekrystalizací (ethanol) byly získány oranžové krystaly: t.t. 129-132 °C (rozklad); [α]_D = +5.7° (c = 0.454, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 5.08 (dd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.99 (s, 5H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 15.6, 12.7, 6.6 Hz, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.33 (ddd, *J* = 15.8, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 2.19 (dddd, *J* = 15.0, 8.4, 4.2, 1.8 Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.84 (dddd, *J* = 13.4, 3.4, 3.4, 3.4 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 11.4, 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.28 (ddd, *J* = 12.6, 12.6, 3.6 Hz, 1H), 1.22 (dddd, *J* = 13.2, 13.2, 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.03-1.02 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 151.96, 115.27, 92.37, 83.99, 83.75, 69.90, 66.68, 65.86, 63.28, 48.29, 41.73, 40.14, 39.43, 39.15, 28.35, 26.68, 24.52, 17.33; IR (KBr) ν_{max} 3312, 3095, 3079, 3044, 2956, 2926, 2849, 1449, 1434, 1364, 1326, 1107, 1071, 1047, 1026, 99, 814, 786 cm⁻¹; HRMS (*m/z*) pro C₂₂H₂₆FeO vypočteno 362.1333, naměřeno: 362.1327; EA vypočteno pro C 72.94%, H 7.23%, naměřeno: C 71.66%, H 7.65% to odpovídá 2C₂₂H₂₆FeO·EtOH (vypočteno C 71.69%, H 7.59%); *R_f* (4/1 hexan/EtOAc) = 0.17.

(R)_F-3b(S),5a(S),6(S),8b(R)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8b,9,10-dekahydro-6-(dimethyl-*t*-butylsilyloxy)-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-



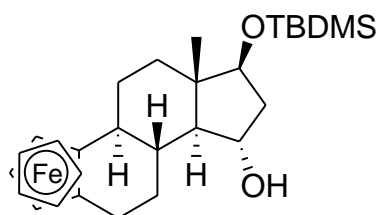
OTBDMS

yl)]železo (**117**). Alkohol **116** (0.36 g, 1.05 mmol) byl rozpuštěn v DMF (5 ml) a vychlazen na 0 °C. Postupně byl přidán imidazol (73 mg, 1.06 mmol), dimethylaminopyridin (13 mg, 0.106 mmol) a *tert*-butyldimethylsilyl chlorid (165 mg, 1.06 mmol). Reakční směs byla zahřána na to 35 °C a

míchána 12 hodin, pak byla zředěna Et₂O (10 ml) a ukončena nalitím vody (15 ml). Po extrakci byla organická fáze vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (60/1 hexan/EtOAc)

poskytla silylether **117** (375 mg, 75%). Rekrystalizací (hexan/EtOAc) byly získány oranžové krystaly: t.t. 107-109 °C (rozklad); $[\alpha]_D -7.8^\circ$ (c = 0.243, aceton); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ 5.12 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 4.02 (s, 5H), 3.94 (zdánlivý t, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J = 15.8, 12.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.85 (dddd, $J = 13.2, 3.6, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.76 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ 151.83, 115.27, 92.41, 84.58, 83.81, 69.92, 66.68, 65.86, 63.33, 48.63, 41.65, 40.36, 39.49, 39.31, 28.42, 26.68, 26.51, 24.55, 18.76, 17.93, -3.90, -4.23; IR (KBr) ν_{max} 3426, 3097, 3078, 3049, 2955, 2928, 2903, 2851, 2168, 1613, 1465, 1363, 1249, 1117, 1087, 1030, 998, 910, 884, 840, 815, 774 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FeOSi}$ vypočteno 476.2198, naměřeno: 476.2191; EA vypočteno pro C 70.57%, H 8.46%, naměřeno: 70.15%, H 8.51%; R_f (40/1 hexan/EtOAc) = 0.41.

(R)_F-3b(S),5a(S),6(S),8(S),8a(S),8b(S)-(η^5 -2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a- η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dodekahydro-6-(dimethyl-*t*-butylsilyloxy)-8-hydroxy-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl]železo (119**).** Silyl ether **117** (237 mg, 0.5 mmol) byl

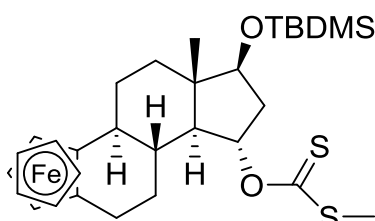


rozpuštěn v THF (6 ml) a vychlazen na 0 °C. K roztoku byl přidán komplex boranu s dimethylsulfidem (57 μl , 0.6 mmol), směs byla míchána po 20 hodin a byla ohřána na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs opět zchlazena na 0 °C a byl k ní přikapán roztok 30% H_2O_2 /3M NaOH (10

mL v poměru 1/1). Po 6 hodinách míchání byla reakční směs opět zchlazena na 0 °C a byl k ní přidán saturovaný roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (6 ml). Reakce byla míchána dalších 11 hodin a pak byla extrahována do Et_2O (30 ml). Organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a rozpouštědlo odstraněno na vakuové odparce. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (6/1 hexan/EtOAc) poskytla *cis* stereoisomer **118** (mezi C a D steroidními kruhy) (32 mg, 13 %; R_f (4/1 hexane/EtOAc) = 0.43) a kýžený produkt **119** (175 mg, 71%). Alkohol **119** byl žluto oranžový olej, který utuhnul po kratším stání při laboratorní teplotě: t.t. 100-102 °C (rozklad); $[\alpha]_D +21.7^\circ$ (c = 0.189, aceton); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ 4.08-4.03 (m, 1H), 4.06 (s, 5H), 3.94 (zdánlivý t, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J = 15.7, 12.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.19 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.11 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.04 (s,

9H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (dd, $J = 10.8, 9.0$ Hz, 1H), 0.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 92.07, 83.82, 79.75, 72.95, 69.87, 66.74, 65.57, 63.03, 57.70, 46.12, 44.03, 42.51, 39.60, 37.85, 29.29, 27.52, 26.47, 24.93, 18.71, 14.19, -3.91, -4.28; IR (KBr) ν_{max} 3590, 3094, 2948, 2926, 2891, 2851, 2275, 1461, 1435, 1358, 1139, 1090, 1059, 999, 912, 880, 838, 778 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{FeO}_2\text{Si}$ vypočteno 494.2303, naměřeno: 494.2296; EA vypočteno pro C 68.00%, H 8.56%, naměřeno: C 67.99%, H 8.13%; R_f (4/1 hexan/EtOAc) = 0.33.

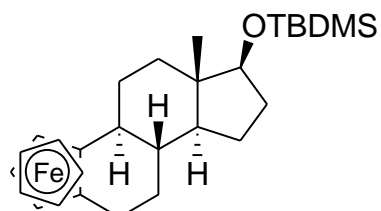
{(R)_F-3b(S),5a(S),6(S),8(S),8a(S),8b(S)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dodekahydro-6-(dimethyl-*t*-butylsilyloxy)-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo}-8-yl-ester *S*-methyl-dithioubličité kyseliny (120).



Alkohol **119** (46 mg, 0.09 mmol) byl rozpuštěn v THF (2 ml) a vychlazen na 0 °C, *n*-butyllithium (70 μl , 0.112 mmol) bylo přidáno po kapkách a směs byla míchána 0.5 hodiny. Následně byl pomalu přidán CS_2 (28 μl , 0.465 mmol) a reakce byla míchána 1.5 hodiny. Pak byl ke směsi přidán MeI (41 μl , 0.65 mmol) a reakce byla míchána další 1.5 hodiny, během nichž se ohřála na laboratorní teplotu. Poté byla reakce naředěna Et_2O (5 ml) a byl do ní nalit nasycený roztok NH_4Cl (10 ml). Po extrakci do Et_2O (10 ml) byla organická fáze vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (50/1 hexan/EtOAc) poskytla xanthát **120** (48 mg, 88%). Rekrystalizace (EtOAc) dala vzniknout oranžovým krystalům: t.t. 192-195 °C (rozklad); $[\alpha]_{\text{D}} +148.6^\circ$ ($c = 0.175$, aceton); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 5.91 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.01-4.00 (m, 1H), 4.00 (s, 5H), 3.91 (apparent t, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 16.2, 13.2, 6.6$, 1H), 2.50 (ddd, $J = 15.0, 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 15.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.53 (dd, $J = 10.8, 9.6$ Hz, 1H), 1.28 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 216.02, 91.48, 85.63, 83.61, 79.67, 69.86, 66.75, 65.63, 62.94, 53.92, 45.49, 42.37, 40.60, 39.15, 37.69, 28.91, 27.51, 26.38, 24.77, 19.37, 18.61, 13.89, -4.04, -4.40; IR (KBr) ν_{max} 3411, 3085, 2955, 2926, 2853, 1711, 1461, 1251, 1228, 1206, 1138, 1114, 1105, 1076, 1056, 1028, 913, 874, 836, 776 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{FeO}_2\text{S}_2\text{Si}$ vypočteno 584.1901, naměřeno:

584.1895; EA vypočteno pro C 61.62%, H 7.58%, naměřeno: 61.94%, H 7.56%; R_f (40/1 hexan/EtOAc) = 0.29.

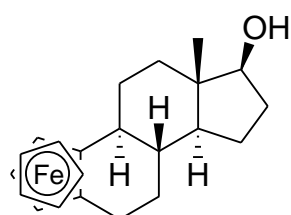
(R)_F-3b(S),5a(S),6(S),8a(S),8b(S)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dodekahydro-6-(dimethyl-*t*-butylsilyloxy)-5a-methyl-



dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo (121). Xanthát **120**

(125 mg, 0.21 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (8 ml), tributylstannyl hydrid (175 μL, 0.64 mmol) a azobisisobutyronitril (3.5 mg, 0.02 mmol) byly přidány a reakční směs byla refluxována při teplotě 115 °C po 0.5 hodiny. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakce zředěna Et₂O (8 ml) a ukončena nalitím nasyceného roztoku NH₄Cl (8 ml). Pak byla reakce extrahována do Et₂O (5 ml), organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (50/1 hexan/EtOAc) poskytla silyl ether **121** (90 mg, 88%). Rekrystalizací (ethanol) byly získány oranžové krystaly: t.t. 153-156 °C (rozklad); $[\alpha]_D = -40.0^\circ$ (c = 0.200, aceton); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.07-4.05 (m, 1H), 4.06 (s, 5H), 3.94 (zdánlivý t, 1H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 15.7, 12.7, 6.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 1.92-1.79 (m, 5H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.30 (dddd, *J* = 12.0, 12.0, 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 92.36, 83.82, 82.51, 69.89, 66.68, 65.62, 62.95, 49.57, 44.71, 42.57, 39.98, 37.74, 31.59, 28.76, 27.54, 26.52, 24.93, 24.25, 18.76, 12.62, -3.82, -4.18; IR (KBr) ν_{\max} 3095, 2954, 2927, 2895, 2857, 1631, 1470, 1458, 1255, 1246, 1136, 1097, 1075, 912, 887, 835, 816, 773 cm⁻¹; HRMS: (*m/z*) pro C₂₈H₄₂FeOSi vypočteno 478.2354, naměřeno: 478.2347; EA vypočteno pro C 70.27%, H 8.85%, naměřeno: C 70.15%, H 8.81%; R_f (40/1 hexan/EtOAc) = 0.44.

(R)_F-3b(S),5a(S),6(S),8a(S),8b(S)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dodekahydro-6-hydroxy-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl)]železo

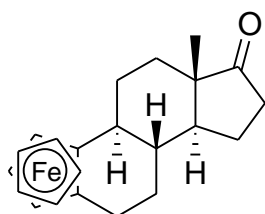


(Ferrocenestrol) (122). Roztok tetrabutylamonium fluoridu (45 mg, 0.16 mmol) v THF (2 ml) byl přidán k roztoku silyl etheru **121** (60 mg, 0.125 mmol) v THF (4 ml). Pak byly přisypány také 3 Å molekulová síta a reakční směs byla míchána 40 hodin. Síta byla

odstraněna filtrací a THF odstraněno pod sníženým tlakem. Sloupcová chromatografie na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla ferrocenestrol **122** (40 mg, 87%). Rekrystalizací (hexan/EtOAc) byly získány oranžové krystaly: t.t. 185-190 °C (rozklad); $[\alpha]_D = -26.3^\circ$ ($c = 0.095$, aceton); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ 4.05-4.03 (m, 1H), 4.04 (s, 5H), 3.93 (zdánlivý t, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J = 8.4, 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 15.7, 12.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 12.8, 5.9$ Hz, 1H), 1.93-1.78 (m, 5H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.59 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.23 (dddd, $J = 12.1, 12.1, 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ 92.28, 83.77, 82.07, 69.87, 66.69, 65.63, 62.91, 50.08, 44.31, 42.50, 39.93, 37.36, 31.22, 28.72, 27.47, 24.89, 24.11, 12.22; IR (KBr) ν_{max} 3338, 3093, 2948, 2927, 2874, 2848, 2809, 1610, 1465, 1351, 1327, 1238, 1105, 1054, 1023, 812 cm^{-1} ; HRMS: (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FeO}$ vypočteno 364.1484, naměřeno: 364.1483; EA vypočteno pro C 72.53%, H 7.75%, naměřeno: C 72.01%, H 8.14%; R_f (4/1 hexan/EtOAc) = 0.16.

(*R*)_F-3b(*S*),5a(*S*),8a(*S*),8b(*S*)-(η⁵-2,4-cyklopentadienyl)[(1,2,3,3a,10a-η)-1,3b,4,5,5a,6,7,8,8a,8b,9,10-dodekahydro-6-oxy-5a-methyl-dicyklopenta[a,f]naftalen-1-yl]železo

(Ferrocenestron) (87). Do roztoku alkoholu **122** (39 mg, 0.107 mmol) v DMSO (5 ml) byla



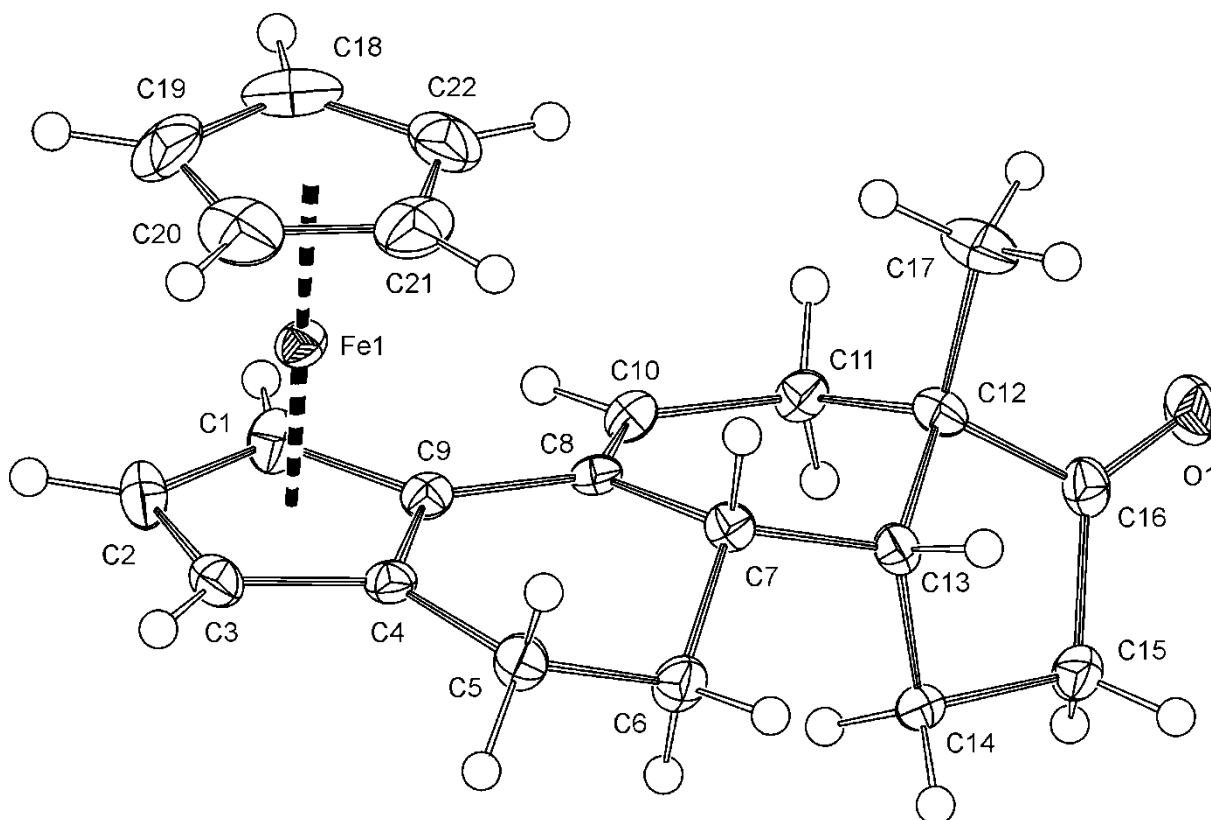
přidána iodoxybenzoová kyselina (68 mg, 0.11 mmol). Reakce byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak byla ochlazená na 0 °C, zředěna Et_2O (8 ml) a byl k ní přilít nasycený roztok kyseliny askorbové (10 ml). Pak byla reakční směs extrahována do Et_2O (4 ml), organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO_4 ,

zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno pod vakuem. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (6/1 hexan/EtOAc) poskytla ferrocenestron **87** (32 mg, 82%). Rekrystalizací (hexan/EtOAc) byly získány oranžové krystaly: t.t. 169-173 °C (rozklad); $[\alpha]_D = +17.4^\circ$ ($c = 0.230$, aceton); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ 4.04-4.03 (m, 1H), 3.99 (s, 5H), 3.92 (zdánlivý t, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J = 15.6, 12.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 19.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 12.6, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.38 (ddd, $J = 12.6, 9.6, 9.6$ Hz, 1H), 1.17 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.01 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 6.0$ Hz, 1H), 0.87 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 6.6$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C_6D_6) δ 218.08, 91.85, 83.55, 69.83, 66.72, 65.74, 62.97, 50.26, 48.51, 42.42, 39.33, 35.89, 32.47, 27.88, 26.97, 24.71, 22.29, 14.71; IR (Nujol) ν_{max} 3085, 3073, 2978, 2930, 2885, 2845, 2816, 1735, 1467, 1449, 1436, 1366, 1253,

1102, 1054, 1030, 998, 808 cm^{-1} ; HRMS: (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FeO}$ vypočteno 362.1333, naměřeno: 362.1327; EA vypočteno pro C 72.94%, H 7.23%, naměřeno: C 72.87%, H 7.16%; R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.32.

5.1.2 Rentgenostrukturní data

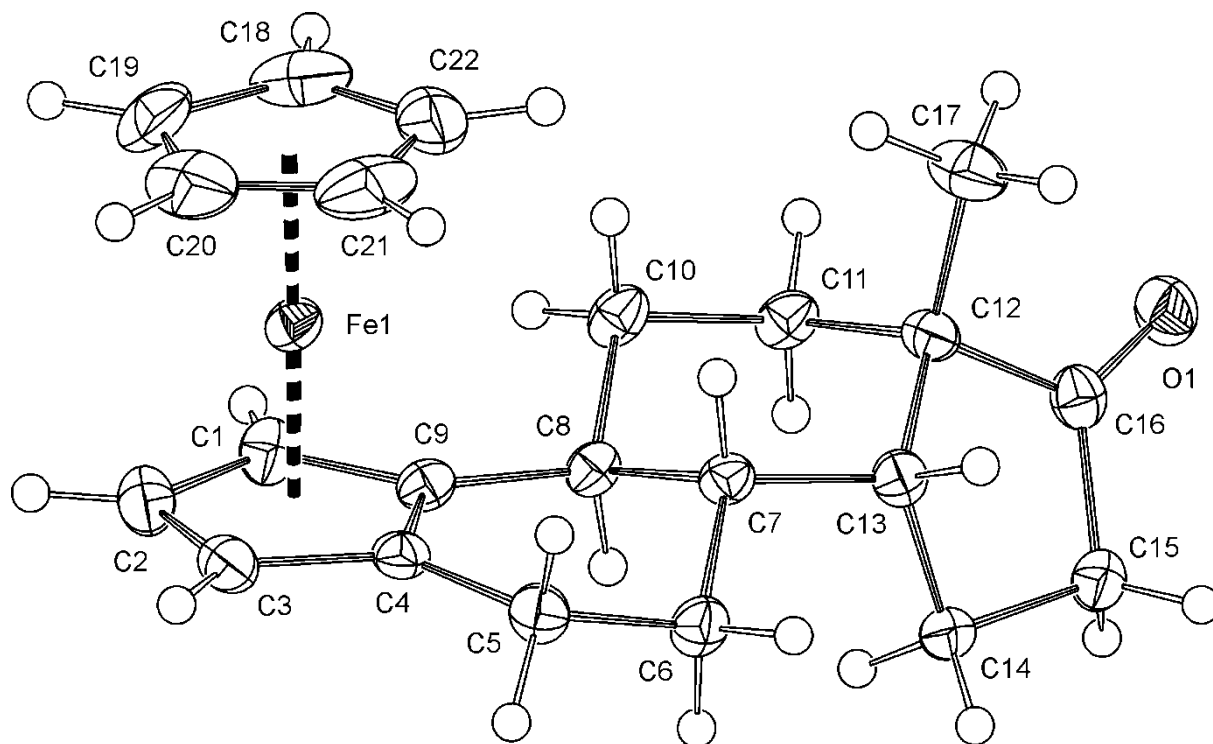
Rentgenostrukturní analýza monokrystalů byla provedena na difraktometru Nonius KappaCCD monochromatickým zářením MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å) při 150 K. Krystalové struktury byly řešeny přímými metodami¹ a upřesněny metodou nejmenších čtverců vycházejících z F^2 .² Vodíkové atomy byly nalezeny v diferenční mapě elektronové hustoty a přepočteny do idealizovaných poloh, jejich polohy byly upřesňovány za předpokladu tuhého tělesa souhlasně s jejich vazebným partnerem, současně jim byl přisouzen teplotní parametr odvozený od teplotního parametru příslušného vazebného atomu: $H_{\text{iso}}(H) = 1.2 U_{\text{eq}}$ (pivotní atom).



Obr. 5.1.1. Krystalová struktura ketonu **108**.

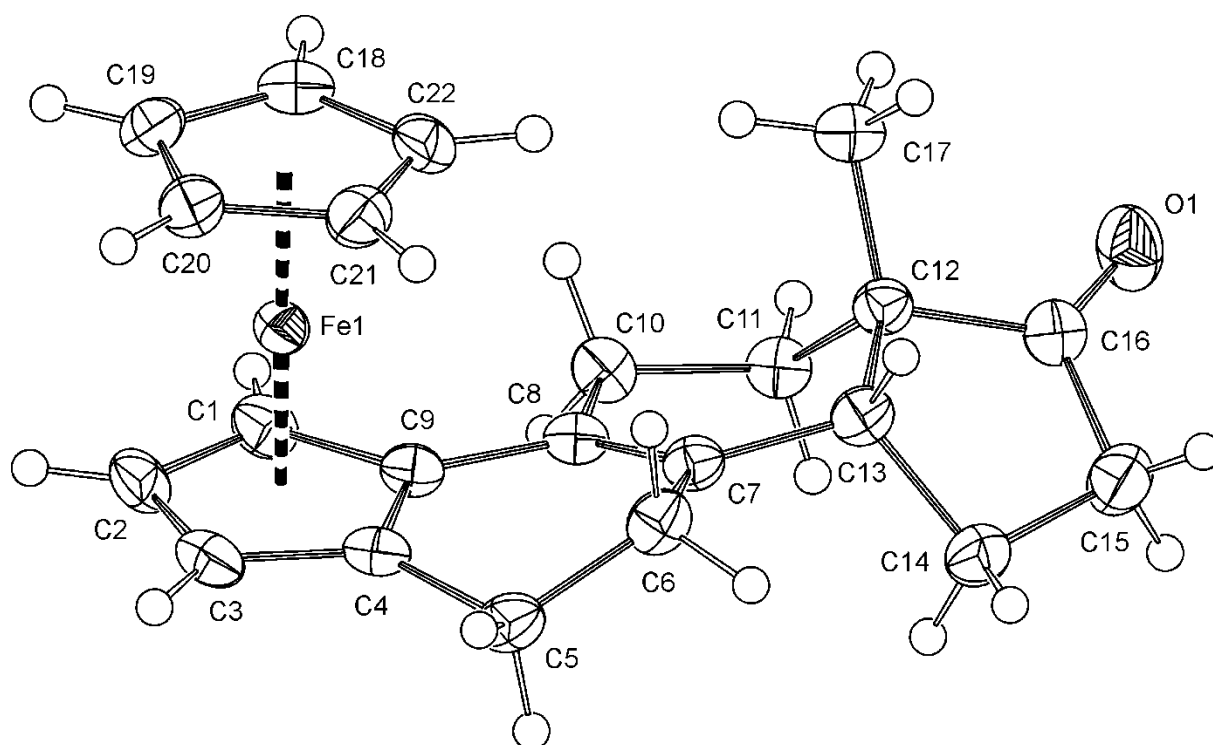
Krystalová data pro **108**: $C_{22}H_{24}FeO$, $M_r = 360.26$, orthorhombická, $P2_12_12_1$, $a = 6.6130$ (4) Å, $b = 10.3740$ (8) Å, $c = 25.0630$ (12) Å, $Z = 4$, $D_x = 1.392$ Mg m⁻³, červený krystal o velikosti $0.40 \times 0.35 \times 0.25$ mm, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.88$ mm⁻¹); 29879 naměřených reflexí ($\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$), 3947 nezávislých reflexí ($R_{\text{int}} = 0.060$) a 3713 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.13, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.028$, $wR(F^2) = 0.065$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná

chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{\max} = 0.25$, $\Delta\rho_{\min} -0.28 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863644.



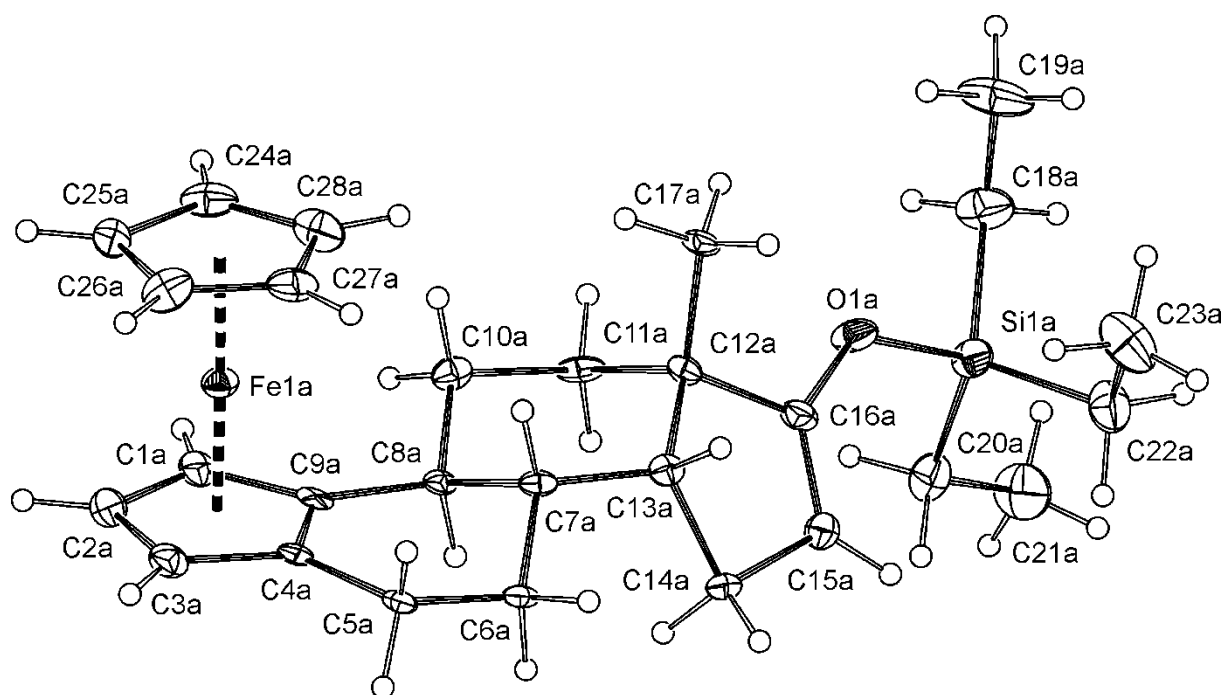
Obr. 5.1.2. Krystalová struktura **109**.

Krystalová data pro **109**: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FeO}$, $M_r = 362.28$, monoklinická, $P2_12_12_1$, $a = 6.59710 (10) \text{ \AA}$, $b = 10.3725 (2) \text{ \AA}$, $c = 25.8347 (3) \text{ \AA}$, $Z = 4$, $D_x = 1.361 \text{ Mg m}^{-3}$, červený krystal o velikosti $0.4 \times 0.3 \times 0.25 \text{ mm}$, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.86 \text{ mm}^{-1}$); 32332 naměřených reflexí ($\theta_{\max} = 27.5^\circ$), 4057 nezávislých reflexí ($R_{\text{int}} = 0.036$) a 3830 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.06, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.023$, $wR(F^2) = 0.059$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{\max} = 0.23$, $\Delta\rho_{\min} -0.22 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 86364.



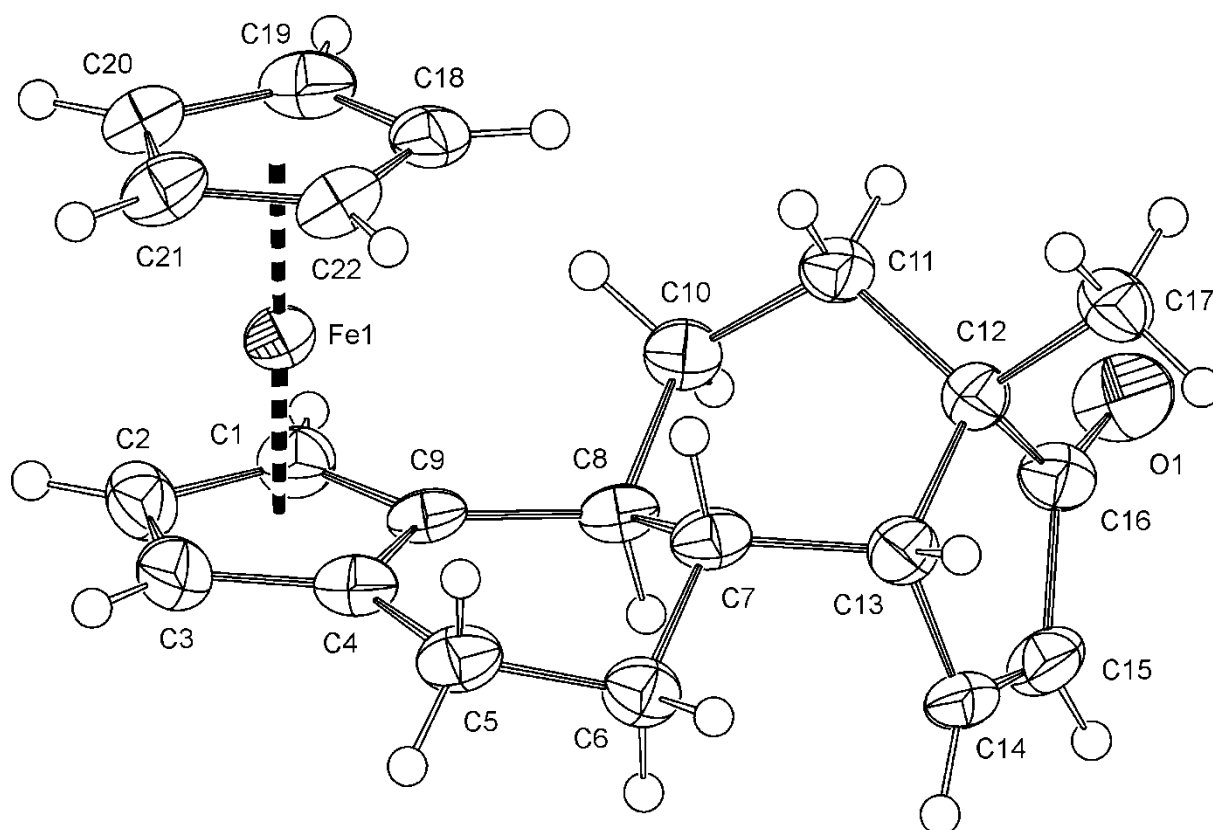
Obr. 5.1.3. Krystalová struktura **110**.

Krystalová data pro **110**: $C_{22}H_{24}FeO$, $M_r = 360.26$, orthorhombická, $P2_12_12_1$, $a = 8.0545(2) \text{ \AA}$, $b = 9.4223(2) \text{ \AA}$, $c = 22.4353(6) \text{ \AA}$, $Z = 4$, $D_x = 1.405 \text{ Mg m}^{-3}$, červený krystal o velikosti $0.4 \times 0.3 \times 0.25 \text{ mm}$, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.89 \text{ mm}^{-1}$); 16643 naměřených reflexí ($\theta_{\max} = 27.5^\circ$), 3908 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.036$) a 3581 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.03, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.026$, $wR(F^2) = 0.061$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{\max} = 0.22$, $\Delta\rho_{\min} -0.28 \text{ e.\AA}^{-3}$). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863646.



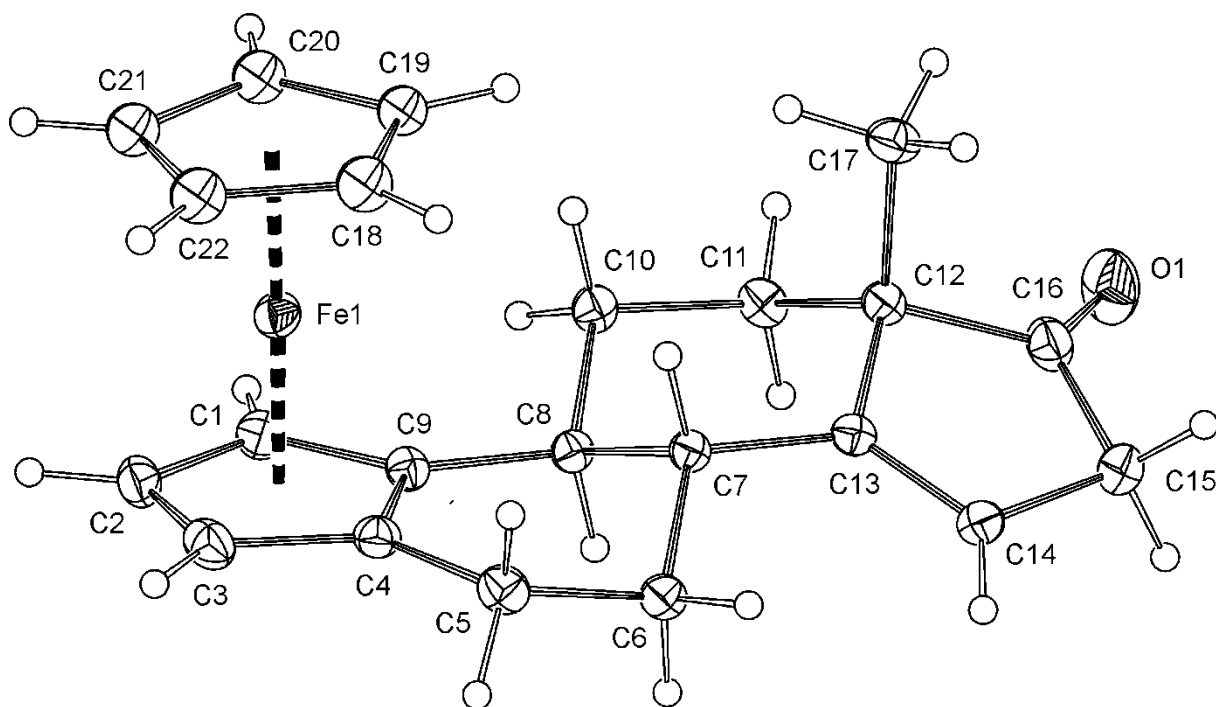
Obr. 5.1.4. Krystalová struktura **114**.

Krystalová data pro **114**: $C_{28}H_{40}FeOSi$, $M_r = 476.54$, monoklinická, $P2_1$, $a = 7.5599$ (6) Å, $b = 11.9590$ (10) Å, $c = 27.434$ (3) Å, $\beta = 91.163$ (3)°, $Z = 4$, $D_x = 1.276$ Mg m⁻³, an oranžový krystal o velikosti $0.62 \times 0.51 \times 0.16$ mm, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.67$ mm⁻¹); 35331 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27.5^\circ$), 11292 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.031$) a 10955 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.11, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.073$, $wR(F^2) = 0.175$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 1.50$, $\Delta\rho_{min} -0.93$ e.Å⁻³). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863647.



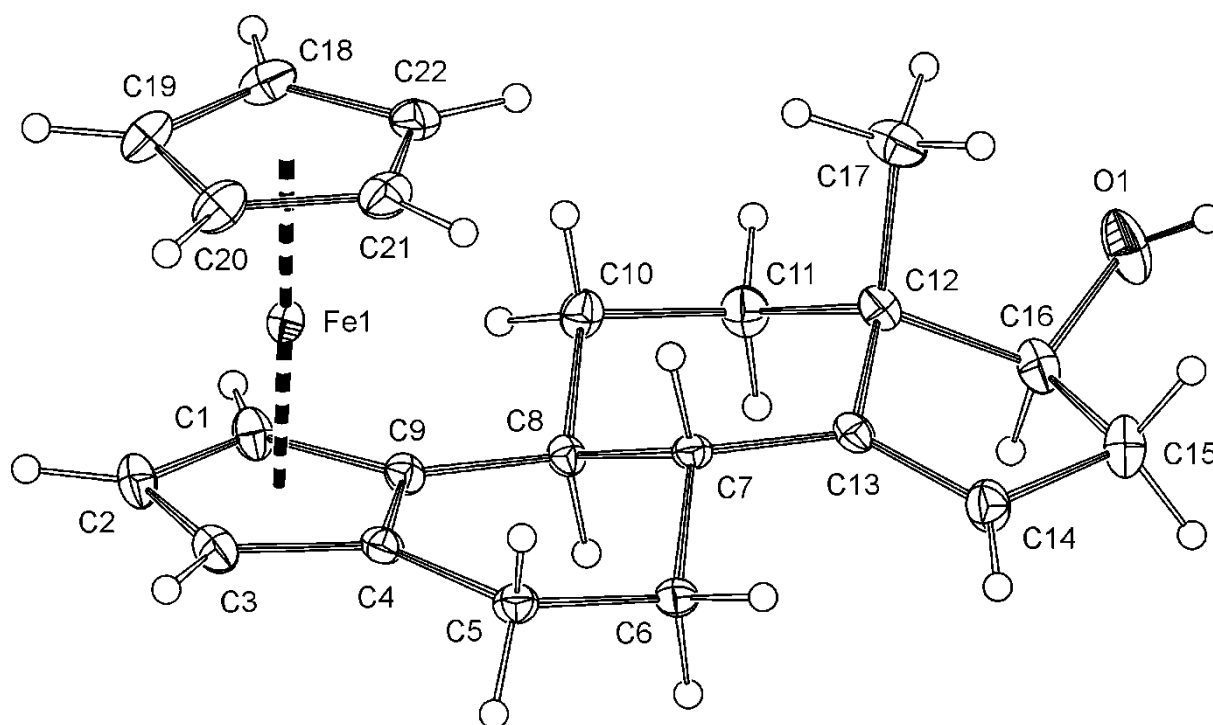
Obr. 5.1.5. Krystalová struktura **113**.

Krystalová data pro **113**: $C_{22}H_{24}FeO$, $M_r = 360.26$, monoklinická, $P2_1$, $a = 7.7640$ (2) Å, $b = 11.4015$ (3) Å, $c = 9.9845$ (3) Å, $\beta = 101.412$ (2)°, $Z = 2$, $D_x = 1.381$ Mg m⁻³, oranžový krystal o velikosti $0.4 \times 0.25 \times 0.1$ mm, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.88$ mm⁻¹); 15419 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 26.0^\circ$), 3374 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.044$) a 3201 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.07, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$, $wR(F^2) = 0.114$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 0.78$, $\Delta\rho_{min} -0.40$ e.Å⁻³). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863648.



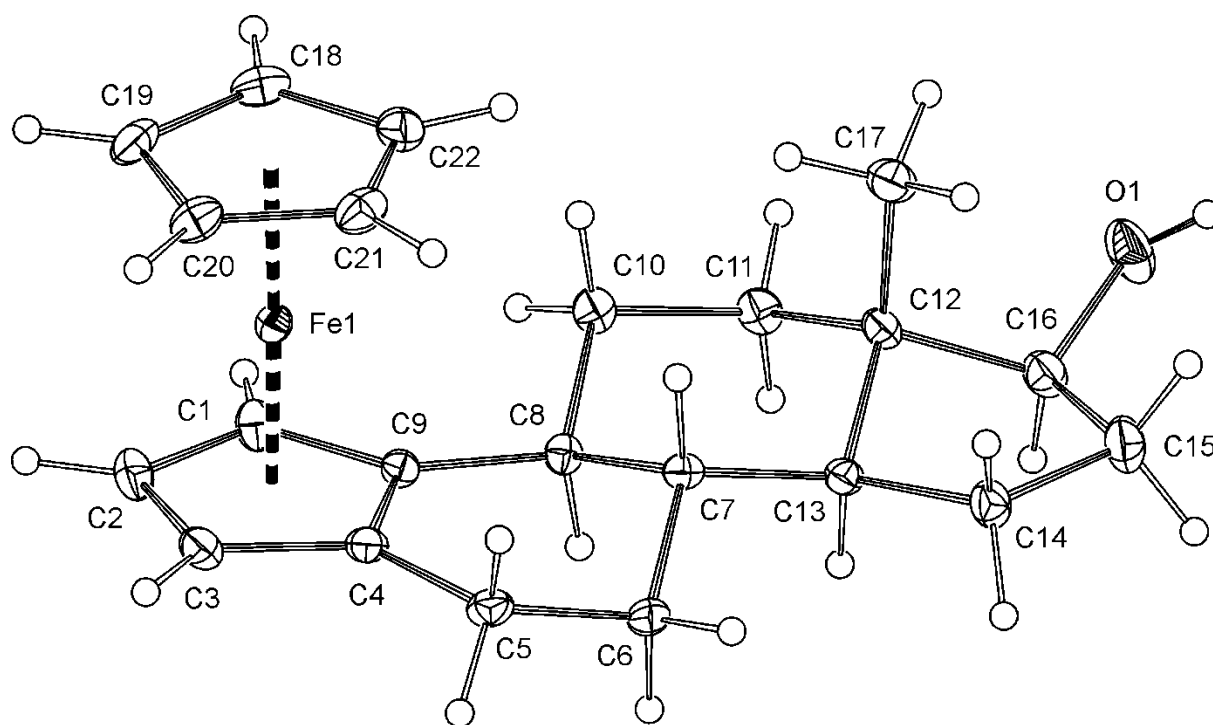
Obr. 5.1.6. Krystalová struktura **115**.

Krystalová data pro **115**: $C_{22}H_{24}FeO$, $M_r = 360.26$, monoklinická, $P2_1$, $a = 7.6434 (3)$ Å, $b = 11.3306 (4)$ Å, $c = 10.0247 (3)$ Å, $\beta = 96.306 (2)^\circ$, $Z = 2$, $D_x = 1.387 \text{ Mg m}^{-3}$, oranžový krystal o velikosti $0.4 \times 0.4 \times 0.3 \text{ mm}$, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.88 \text{ mm}^{-1}$); 12762 naměřených reflexí ($\theta_{\max} = 27.5^\circ$), 3903 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.054$) a 3766 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.05, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$, $wR(F^2) = 0.106$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{\max} = 0.57$, $\Delta\rho_{\min} -0.65 \text{ e.Å}^{-3}$). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863649.



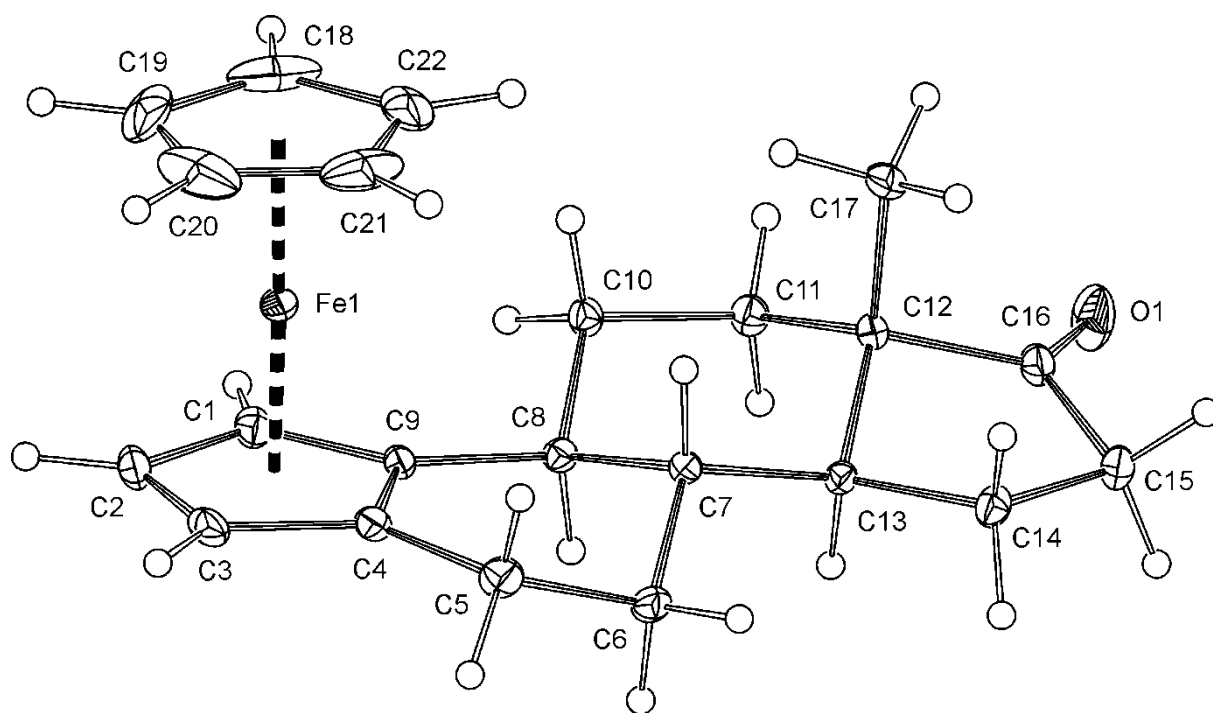
Obr. 5.1.7. Krystalová struktura **116**.

Krystalová data pro **116**: $C_{22}H_{26}FeO$, $M_r = 362.28$, monoklinická, $C2$, $a = 30.7127$ (13) Å, $b = 9.1522$ (3) Å, $c = 6.8879$ (3) Å, $\beta = 98.699$ (2)°, $Z = 4$, $D_x = 1.257$ Mg m⁻³, oranžový krystal o velikosti 0.41 × 0.36 × 0.25 mm, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.79$ mm⁻¹); 10612 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27.5^\circ$), 4324 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.016$) a 4097 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.07, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.024$, $wR(F^2) = 0.063$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 0.19$, $\Delta\rho_{min} -0.21$ e.Å⁻³). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863650.



Obr. 5.1.8. Krystalová struktura ferrocenestrolu **122**.

Krystalová data pro **122**: $C_{22}H_{28}FeO$, $M_r = 364.29$, monoklinická, $C2$, $a = 30.9140$ (14) Å, $b = 9.1485$ (4) Å, $c = 7.0887$ (3) Å, $\beta = 100.643$ (2)°, $Z = 4$, $D_x = 1.228$ Mg m⁻³, oranžový krystal o velikosti $0.47 \times 0.45 \times 0.27$ mm, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.77$ mm⁻¹); 14315 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27.5^\circ$), 4510 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.024$) a 4270 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.10, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.025$, $wR(F^2) = 0.063$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 0.37$, $\Delta\rho_{min} -0.19$ e.Å⁻³). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863651.



Obr. 5.1.9. Krystalová struktura ferrocenestronu **87**.

Krystalová data pro **87**: $C_{20}H_{26}FeO$, $M_r = 362.28$, monoklinická, $P2_1$, $a = 7.6229 (3) \text{ \AA}$, $b = 11.7920 (5) \text{ \AA}$, $c = 9.8448 (4) \text{ \AA}$, $\beta = 95.900 (2)^\circ$, $Z = 2$, $D_x = 1.367 \text{ Mg m}^{-3}$, oranžový krystal o velikosti $0.39 \times 0.25 \times 0.10 \text{ mm}$, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.86 \text{ mm}^{-1}$); 11248 naměřených reflexí ($\theta_{\max} = 27.5^\circ$), 4039 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.021$) a 3833 pozorovaných reflexí ($I > 2\sigma(I)$). Goodness of fit 1.03, finální R faktory $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.026$, $wR(F^2) = 0.061$. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{\max} = 0.24$, $\Delta\rho_{\min} -0.25 \text{ e.\AA}^{-3}$). Pro zvýšení přesnosti strukturních parametrů látky byl příspěvek neuspořádané molekuly rozpouštědla v difrakčním obrazu odečten pomocí programu Platon, metodou SQUEEZE.³ CCDC 863652.

5.1.3 Testování biologické aktivity

Estron indukuje aktivaci jak estrogenního receptoru α (ER α) tak estrogenního receptoru β (ER β). Přesto, že je 100x slabším aktivátorem než 17 β -estradiol (E2), stále je schopen aktivace obou receptorů v nanomolárních koncentracích.⁴ Schopnost steroidních ferrocenových analogů **109**, **122** a **87** vázat a aktivovat ER byla otestována pomocí buněčných linií se steroidními receptory, zkoumána byla luminiscence při aktivaci receptorů.⁵ Bohužel nebyla zaznamenána jakákoliv aktivita na ER α a ER β až do mikromolárních množství zkoumaných látek (viz **Tab 5.1.1**). Později byly látky otestovány také kvůli možnosti jejich vazby na další dva steroidní receptory a to androgenní receptor (AR) a progesteronní receptor (PR), jelikož i estradiol E2 je slabým agonistou těchto receptorů. Žádná z látek opět nevykázala aktivitu až do mikromolárního množství.

Tab 5.1.1. Aktivity jednotlivých látek při vazbě na ER α , ER β , AR a PR

Látka	LogEC ₅₀ /IC ₅₀ ER α ^a		LogEC ₅₀ /IC ₅₀ ER β		LogEC ₅₀ /IC ₅₀ AR		LogEC ₅₀ /IC ₅₀ PR	
	ago ^b	antago ^b	ago	antago	ago	antago	ago	antago
Kontrola ^c	-11.37 ± 0.07	-8.48 ± 0.18	-11.33 ± 0.45	-8.35 ± 0.17	-11.58 ± 0.10	-6.61 ± 0.08	-9.8 ± 0.19	-10.1 ± 0.48
109	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6
122	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6
87	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6	> -6

^a: Transkripční odpověď ER α , ER β , AR a PR na testované látky byla hodnocena v U2OS (buňky lidského osteosarkomu) linií buněk stabilně exprimující lidské steroidní receptory. V případě buněk s ER α a ER β je exprese luciferasy zajištěna 3 opakováními prvků estrogenové odezvy v promotoru reportérového vektoru, zatímco u buněčných linií s AR a PR je aktivita luciferázy řízena promotorem viru získaného z MMTV LTR (mouse mammary tumor virus, long terminal repeat).

^b: V agonistickém režimu (ago) byly buňky inkubovány se sloučeninami 20 hodin. V režimu antagonisty (antago), byl při testech po 30 minutách inkubace buněk se sloučeninami přidán E2 na konečnou koncentraci 0.2 nM pro ER α a 1 nM pro ER β ; 0.01 nM dihydrotestosteronu pro AR a 1 nM progesteronu pro PR. LogEC₅₀ nebo LogIC₅₀ byly generovány zpracováním odezvy luciferasy pomocí metody nelineární regresní funkce. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± ze 4 měření.

^c: E2 byl použit jako kontrolní ligand při testech agonistické (ago) vazby na ER α a ER β , ICI 182780 při testech antagonisty (antago) na ER α a ER β . Dihydrotestosteron byl použit při testech agonisty na AR, nilutamid při testech antagonisty AR. Promegeston při testování agonismu na PR a RU486 při testech antagonisty PR.

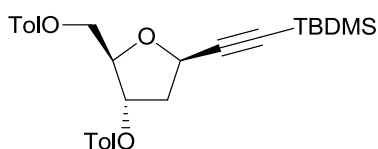
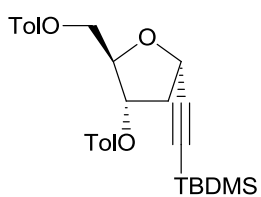
5.2 Cykloadiční reakce C-deoxyribosidů

5.2.1 Příprava látek a jejich charakterizace

1 α a **1 β** -*tert*-butyldimethylsilyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranosa (**144 α** a **144 β**). Roztok ethynyldeoxyribosidů **143 α** a **143 β** (4.24 g, 11.2 mmol) v THF (70 ml) byl vychlazen na -78 °C a bylo k němu přikapán lithium diisopropylamin (6.8 ml, 12.3 mmol). Směs byla míchána 1.5 hodiny a pak byl přidán roztok *tert*-butyldimethylsilyl chloridu (1.91 g, 12.3 mmol) v THF (10 ml). Reakce byla míchána přes noc a ponechána aby se ohřála na laboratorní teplotu, pak byla nalita do nasyceného roztoku NH₄Cl (60 ml). Proběhla extrakce do EtOAc (3 × 40 ml), spojená organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena na sníženého tlaku. Separací sloupcovou chromatografií na silikagelu (25/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 2.09 g of **144 α** (38%) a 1.10 g **144 β** (20%) čistých anomerů. Anomer **144 β** byl rekrystalizován z EtOH.

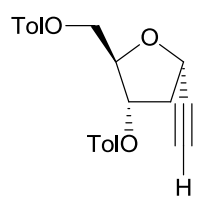
144 α : bezbarvý olej; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.49 (ddd, $J = 7.2, 3.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 13.8, 8.0, 7.4$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (ddd, $J = 13.8, 3.3, 2.6$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 166.28, 166.23, 144.00, 143.79, 129.84, 129.68, 129.09, 129.05, 127.01, 126.87, 105.07, 88.63, 81.93, 75.69, 68.65, 64.25, 39.82, 26.02, 21.68, 21.64, 16.44, -4.70; IR (KBr) ν_{\max} 3034, 2956, 2926, 2890, 2854, 2166, 1771, 1610, 1470, 1368, 1311, 1272, 1180, 1105, 1018, 842, 776, 749 cm⁻¹; HRMS (m/z) pro C₂₉H₃₆O₅Si vypočteno 492.2332, naměřeno: 515.2222 (pro C₂₉H₃₆O₅SiNa); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.52.

144 β : bezbarvá krystalická látka: t.t. 82-85 °C (rozklad); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.52-5.51 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 166.24, 165.89, 144.11, 143.68, 129.72, 129.65, 129.13, 129.06, 127.08, 126.76, 103.78, 89.22, 82.57, 76.56, 68.64, 64.42, 40.12, 25.98, 21.64, 21.62, 16.41, -4.83; IR (KBr) ν_{\max} 3037, 2956, 2926, 2884, 2854, 2178, 1718, 1613, 1464, 1362, 1266, 1180, 1099, 1024, 839,



755 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$ vypočteno 492.2332, naměřeno: 515.2222 (pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.59.

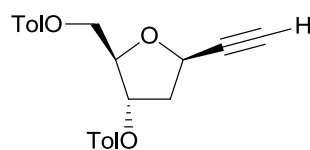
1 α -Ethynyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranosa (143 α). Výchozí látka **144 α**



(2.30 g, 4.67 mmol) byla rozpuštěna v THF (40 ml) a vychlazena na 0 °C. Byl přidán roztok tetrabutylamonium fluoridu (1.76 g, 5.60 mmol) v THF (10 ml) a reakce byla míchána 45 minut, zatímco se ohřála na laboratorní teplotu. Pak byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NH_4Cl (50 ml)

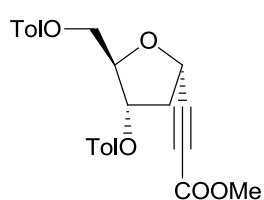
a extrahována do EtOAc (3 × 30 ml). Spojená organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc), ta poskytla látku **143 α** (1.65 g, 93%). Spektrální údaje odpovídaly předchozím publikovaným výsledkům.⁶

1 β -Ethynyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranosa (143 β). Reakce byla



provedena stejným způsobem jako pro **143 α** , ale výchozí látkou byla **144 β** (0.86 g, 1.74 mmol). Byla získána ribofuranosa **143 β** (0.57 g, 87%). Spektrální údaje odpovídaly předchozím publikovaným výsledkům.⁶

Methyl (1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 α -yl)propynoát (145 α). Roztok

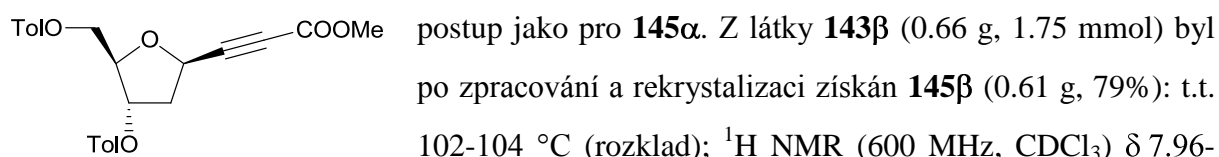


ethynyl deoxyribosy **143 α** (0.78 g, 2.06 mmol) v THF (15 ml) byl vychlazen na -78 °C a byl k němu po kapkách přidán lithium diisopropylamin 1.8M (1.26 ml, 2.26 mmol). Směs byla míchána 1.5 hodiny při stejné teplotě a pak byl přikapán methyl chloroformiát

(0.175 ml, 2.26 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc a mezitím se ohřála na laboratorní teplotu. Pak byla nalita do vody (15 ml) a extrahována do EtOAc (3 × dohromady 30 ml). Spojená organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a odpařena na vakuové odparce. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla **145 α** (0.65 g, 72%) jako bezbarvý oleje, který ztuhnul po kratším stání v tuhou bílou látku. Ta byla překrystalizována z EtOH v bílé krystaly jehličkového tvaru: t.t. 102-104 °C (rozklad); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.98 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.24-7.23 (m, 4H), 5.56-5.55 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H),

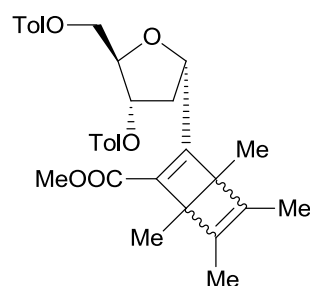
4.55 (dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.69 (ddd, $J = 14.3, 7.8, 6.9$, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.15, 166.07, 153.58, 144.16, 143.94, 129.96, 129.66, 129.16, 129.11, 126.86, 126.66, 86.14, 82.94, 76.85, 74.39, 67.97, 64.07, 52.76, 39.00, 21.69, 21.65; IR (KBr) ν_{max} 3069, 3037, 3009, 2954, 2923, 2858, 2238, 1709, 1610, 1431, 1368, 1272, 1255, 1178, 1106, 1080, 978, 840, 753 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$ vypočteno 436.1522, naměřeno: 459.1414 (pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.25.

Methyl (1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 β -yl)propynoát (145 β). Stejný



7.95 (m, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 4H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.99 (zdánlivý t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 166.23, 165.83, 153.44, 144.33, 143.85, 129.78, 129.71, 129.21, 129.14, 126.93, 126.55, 84.82, 83.10, 77.08, 76.11, 67.74, 64.19, 52.80, 39.18, 21.68, 21.66; IR (KBr) ν_{max} 3067, 3036, 2953, 2877, 2244, 1719, 1611, 1435, 1270, 1178, 1106, 970, 840, 752 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$ vypočteno 436.1522, naměřeno: 459.1413 (pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.29.

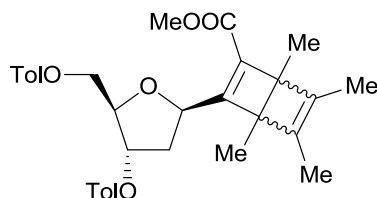
Methyl 3-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 α -yl)-1,4,5,6-tetramethylbicyklo[2.2.0]hexa-2,5-diene-2-karboxylát (146 α). 2-butyn (0.25 ml, 3.15 mmol) byl přidán



do míchající se suspenze práškového bezvodého chloridu hlinitého (0.21 g, 1.58 mmol) v suchém CH_2Cl_2 (10 ml) při -15 °C. Po 15 minutách byl ke vzniklému rudému komplexu přidán propynoát **145 α** (0.65g, 1.50 mmol) a reakce pak byla míchána 1.5 hodiny. Teplota byla udržována mezi -15 °C a -10 °C. Pak byl přikapán DMSO (2 ml) a reakční směs byla míchána další 0.5 hodinu, mezitím se ohřála na laboratorní teplotu. Směs byla nalita na rozdrcený led a extrahována do CH_2Cl_2 (3 \times dohromady 20 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla nerozdělitelnou směs diastereoisomerů deoxyribosidů s Dewarovými benzeny **146 α**

(poměr diastereoisomerů **DS1**: **DS2** byl 3:2), tato směs byla bezbarvým olejem (0.31g, 38%): ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) **DS1**: δ 7.94-7.92 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.30 (zdánlivý t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.81(zdánlivý dt, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (ddd, *J* = 13.0, 7.3, 4.9 Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), **DS2**: δ 7.94-7.92 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.33 (zdánlivý t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (zdánlivý dt, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (ddd, *J* = 13.3, 7.8, 5.0 Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) **DS1**: δ 168.15, 166.32, 163.88, 144.65, 143.93, 143.74, 142.04, 138.97, 129.79, 129.67, 129.63, 129.08, 129.06, 127.06, 126.88, 80.97, 76.21, 75.62, 64.80, 56.06, 54.24, 50.85, 36.72, 21.63, 21.62, 11.26, 11.18, 10.74, 10.43, **DS2**: δ 168.97, 166.17, 163.96, 144.31, 144.00, 143.73, 143.00, 139.16, 129.79, 129.67, 129.63, 129.08, 129.06, 127.06, 126.83, 81.29, 76.14, 75.42, 64.94, 56.43, 54.50, 50.91, 37.22, 21.63, 21.62, 11.43, 11.16, 11.15, 10.51; IR (KBr) ν_{\max} 2954, 2924, 2861, 1719, 1611, 1435, 1374, 1272, 1177, 1106, 1019, 841, 755 cm⁻¹; HRMS (*m/z*) pro C₃₃H₃₆O₇ vypočteno 544.2461, naměřeno: 567.2361 (pro C₃₃H₃₆O₇Na); *R_f* (5/1 hexan/EtOAc) = 0.45.

Methyl 3-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 β -yl)-1,4,5,6-tetramethylbicyclo[2.2.0]hexa-2,5-diene-2-karboxylát (146 β) Stejným postupem jako **146 α** , byla z látky

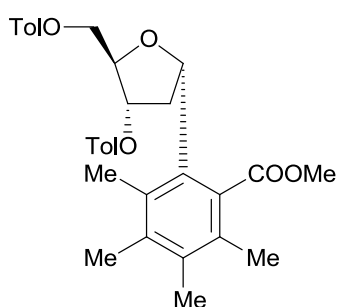


145 β (0.76g, 1.74 mmol) připravena nedělitelná směs diastereoisomerů deoxyribosidů s Dewarovými benzeny **146 β** (**DS1**: **DS2** v poměru 1:1) jako bezbarvý olej (0.40 g, 42%):

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (vzhledem k poměru diastereoisomerů 1:1 bylo nemožné určit příslušné signály jednotlivých látek a tak jsou v následujícím výpisu stejné signály označeny **DS1** nebo **DS2**): δ 7.95-7.93 (m, 4H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.54-5.53 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 11.6, 5.3 Hz, 1H **DS1**), 5.31 (dd, *J* = 11.6, 5.3 Hz, 1H **DS2**), 4.61 (dd, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 1H **DS1**), 4.57 (dd, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1H **DS2**), 4.52 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H **DS1**), 4.51 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H **DS2**), 4.40-4.38 (m, 1H), 3.72 (s, 3H **DS1**), 3.71 (s, 3H **DS2**), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (ddd, *J* = 13.8, 11.3, 6.6 Hz, 1H **DS1**), 2.10 (ddd, *J* = 13.8, 11.3, 6.5, 1H **DS2**), 1.59 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H **DS1**), 1.58 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H **DS2**), 1.54 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H **DS1**), 1.53 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H **DS2**), 1.24 (s, 3H **DS1**), 1.23 (s, 3H **DS2**), 1.21 (s, 3H **DS1**), 1.19 (s, 3H **DS2**); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 167.23, 166.30, 166.14, 166.11, 164.02, 163.98, 144.42, 144.09,

144.03, 143.77, 143.75, 143.07, 142.08, 140.44, 140.17, 130.14, 129.79, 129.69, 129.66, 129.62, 129.12, 129.05, 127.08, 127.04, 126.91, 82.64, 82.42, 76.51, 76.47, 75.50, 75.43, 64.71, 64.52, 56.50, 56.21, 54.69, 54.55, 50.95, 37.55, 37.47, 21.64, 21.61, 11.24, 11.18, 11.13, 11.10, 11.02, 10.87, 10.47; IR (KBr) ν_{\max} 3069, 3037, 2950, 2920, 1724, 1610, 1431, 1371, 1272, 1177, 1102, 1018, 755 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$ vypočteno 544.2461, naměřeno: 567.2354 (pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.48.

Methyl 2-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 α -yl)-3,4,5,6-tetramethylbenzoát (147 α). K roztoku zirkonocen dichloridu (0.33 g, 1.1 mmol) v THF (6 ml),

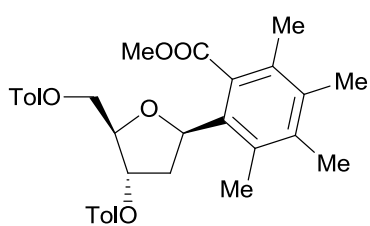


vychlazeném na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, bylo po kapkách přidáno *n*-butyllithium 1.6M (1.38 mL, 2.2 mmol). Po 1 hodině míchání byl přidán také 2-butyne (0.32 ml, 4.0 mmol) a reakce byla míchána další hodinu, zatímco se ohřála na laboratorní teplotu. Poté byl přidán také propynoát **145 α** (0.44 g, 1.0 mmol) a CuCl (0.20 g, 2.0 mmol) a směs byla míchána 96 hodin.

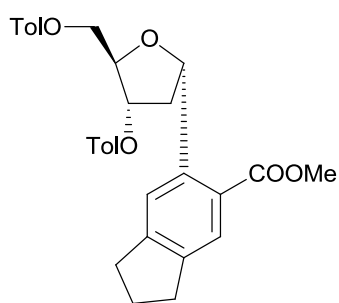
Reakce byla ukončena nalitím 1M HCl (8 ml) a extrahována do Et₂O (15 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla **147 α** (0.18 g, 33%) jako bezbarvý olej: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.89 (m, 4H) 7.21-7.20 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 5.60-5.55 (m, 2H) 4.57-4.56 (m, 2H), 4.55-4.54 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (ddd, $J = 13.0, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (ddd, $J = 12.7, 10.3, 7.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 171.78, 166.31, 166.28, 143.88, 143.69, 136.35, 134.56, 133.04, 130.39, 130.18, 129.79, 129.65, 129.56, 129.02, 129.01, 127.10, 126.80, 80.37, 78.35, 75.38, 64.91, 51.42, 39.33, 21.63, 21.61, 17.04, 16.49, 16.32, 15.98; IR (KBr) ν_{\max} 3037, 2989, 2947, 2920, 1724, 1613, 1449, 1429, 1305, 1371, 1275, 1198, 1180, 1108, 1021, 991, 749 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$ vypočteno 544.2461, naměřeno: 567.2349 (pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.34.

Methyl 2-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 β -yl)-3,4,5,6-tetramethylbenzoát (147 β). Připraveno stejným způsobem jako **147 α** . Z výchozí látky **145 β** (0.22 g, 0.51 mmol) byl získán deoxyribosid **147 β** (0.07 g, 25%) jako bezbarvý olej: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.94 (m, 4H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 5.50 (ddd, $J = 7.1, 3.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 10.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J =$

11.6, 6.3 Hz, 1H), 4.40 (zdánlivý dt, $J = 6.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 13.9, 10.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 171.71, 166.45, 466.00, 144.01, 143.69, 136.62, 134.98, 131.07, 130.59, 130.48, 130.45, 129.82, 129.68, 129.15, 129.05, 127.09, 127.02, 82.51, 78.78, 76.19, 64.20, 51.43, 39.73, 21.68, 21.64, 17.20, 16.62, 16.40, 16.04; IR (KBr) ν_{max} 3064, 3032, 2988, 2948, 2923, 1723, 1614, 1448, 1430, 1372, 1305, 1276, 1202, 1177, 1101, 1023, 833, 752 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$ vypočteno 544.2461, naměřeno: 567.2353 (pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.48.

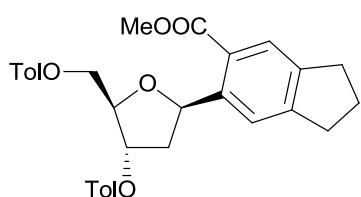


Methyl 6-(1,2-dideoxy-3,5-di-O-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 α -yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-karboxylát (148 α).



Komplex Chloro-pentamethylcyklopentadienyl-cyklooctadienyl ruthenia (6 mg, 0.015 mmol) byl přidán ke směsi of 1,6-heptadiynu (0.04 ml, 0.33 mmol) a propynoátu **145 α** (0.13g, 0.30 mmol) v toluenu (7 ml). Reakční směs byla zahřáta na 80 °C a míchána 72 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku a odparek přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc). Získaný indan **148 α** (38 mg, 24%) byl překrystalizován (hexan/ether) a byly tak získány bezbarvé krystaly: t.t. 113-116 °C (rozklad); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.11 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 5.59 (zdánlivý dt, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.80 (ddd, $J = 4.7, 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J = 14.6, 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.99-2.93 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.50, 166.45, 165.88, 149.52, 144.41, 143.78, 143.76, 142.84, 129.83, 129.60, 129.13, 128.89, 127.08, 127.05, 126.43, 125.00, 121.90, 82.90, 79.05, 76.78, 64.99, 51.81, 41.00, 33.18, 32.32, 25.46, 21.67, 21.64; IR (KBr) ν_{max} 3063, 3037, 2956, 2884, 2842, 1718, 1610, 1440, 1371, 1326, 1266, 1224, 1180, 1111, 1021, 839, 752 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_7$ vypočteno 528.2148, naměřeno: 551.2041 (pro $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.39.

Methyl 6-(1,2-dideoxy-3,5-di-O-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 β -yl)-2,3-dihydro-1H-inden-



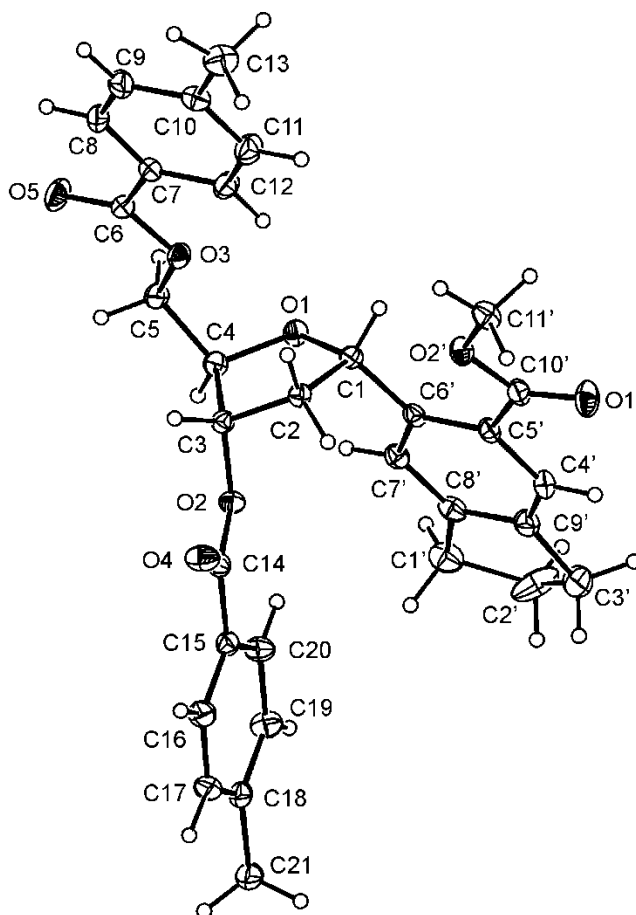
5-karboxylát (148 β). Stejnou metodou jako 148 α byl z

výchozí látky 145 β (0.15 g, 0.34 mmol) připraven indan 148 β (50 mg, 28%) jako bezbarvé krystaly po rekrystalizaci: t.t.

128-131 °C (rozklad); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10-

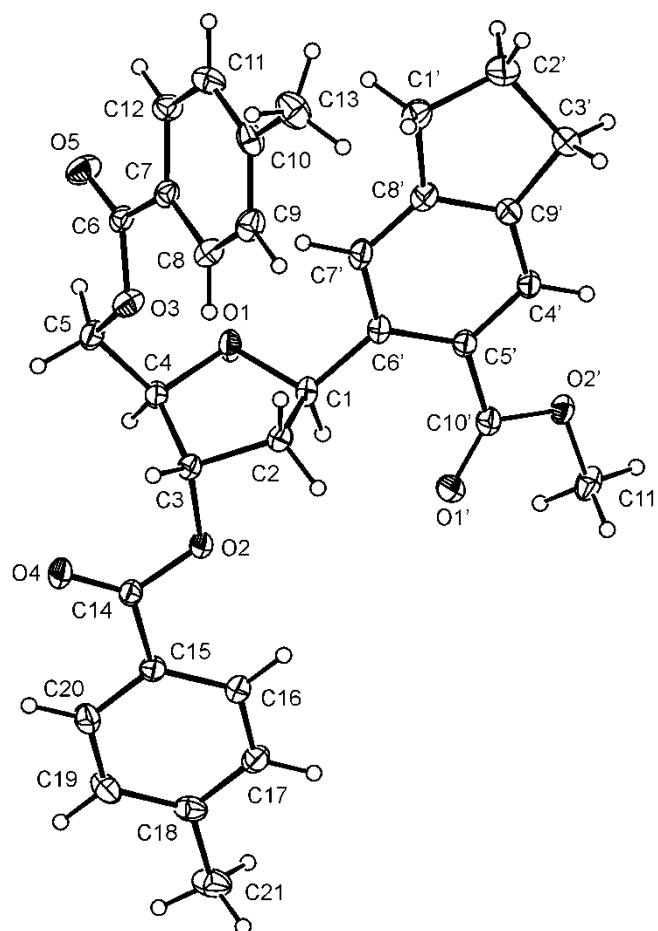
8.00 (m, 2H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 5.97 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 5.59 (zdánlivý dt, $J = 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.52 (zdánlivý dt, $J = 3.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.59, 166.43, 166.29, 149.87, 143.96, 143.75, 143.27, 141.75, 129.77, 129.69, 129.13, 129.09, 127.15, 127.10, 126.09, 125.77, 121.68, 82.50, 78.28, 77.13, 64.68, 51.83, 41.58, 32.99, 32.30, 25.34, 21.68, 21.63; IR (KBr) ν_{max} 3028, 3007, 2950, 2890, 2857, 1718, 1613, 1445, 1443, 1383, 1329, 1278, 1248, 1186, 1123, 1099, 1078, 755 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_7$ vypočteno 528.2148, naměřeno: 551.2041 (pro $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Na}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.45.

27.5°), 6310 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.025$) a 5692 pozorovaných reflexí $I > 2\sigma(I)$. Finální R faktory ($\Delta/\sigma_{max} < 0.002$) pro $R = 0.035$, $wR(F^2) = 0.085$, $GOF = 1.06$ pro 323 parametrů a 6310 reflexí. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 0.24$, $\Delta\rho_{min} -0.20 \text{ \AA}^{-3}$). CCDC 948198.



Obr. 5.2.2. Krystalová struktura indanu **148α**.

Krystalová data pro **148α**: $C_{32}H_{32}O_7$, $M = 528.58$, monoklinická, $P2_1$ (No 4), $a = 5.8134 (2) \text{ \AA}$, $b = 25.5207 (7) \text{ \AA}$, $c = 9.0045 (3) \text{ \AA}$, $\beta = 94.1370 (10)^\circ$, $V = 1332.44 (7) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_x = 1.317 \text{ Mg m}^{-3}$, bezbarvý krystal o velikosti $0.61 \times 0.43 \times 0.23 \text{ mm}$, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$), $T_{min} = 0.946$, $T_{max} = 0.979$; 16668 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27.5^\circ$), 6149 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.016$) a 5751 pozorovaných reflexí $I > 2\sigma(I)$. Finální R-faktory ($\Delta/\sigma_{max} < 0.001$) pro $R = 0.033$, $wR(F^2) = 0.084$, $GOF = 1.03$ pro 359 parametrů a 6149 reflexí. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 0.16$, $\Delta\rho_{min} -0.17 \text{ e \AA}^{-3}$). CCDC 948199.



Obr. 5.2.3. Krystalová struktura indanu **148β**.

Krystalová data pro **148β**: $C_{32}H_{32}O_7$, $M = 528.58$, orthorhombická, $P2_12_12_1$ (No 19), $a = 8.4750$ (2) Å, $b = 10.6790$ (2) Å, $c = 30.1075$ (5) Å, $V = 2724.86$ (9) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.288$ Mg m⁻³, bezbarvý krystal o velikosti 0.78 × 0.52 × 0.18 mm, korekce absorpce zanedbána ($\mu = 0.09$ mm⁻¹), $T_{min} = 0.933$, $T_{max} = 0.984$; 19284 naměřených reflexí ($\theta_{max} = 27.5^\circ$), 6226 nezávislých reflexí ($R_{int} = 0.018$) a 5607 pozorovaných reflexí $I > 2\sigma(I)$. Finální R-faktory ($\Delta/\sigma_{max} < 0.001$) pro $R = 0.036$, $wR(F^2) = 0.087$, $GOF = 1.02$ pro 363 parameterů a 6226 reflexí. Konečná diferenční mapa elektronové hustoty neukazovala žádná chemicky významná maxima ($\Delta\rho_{max} = 0.29$, $\Delta\rho_{min} -0.18$ Å⁻³). CCDC 948200.

5.3. Enantioselektivní syntéza s využitím allylačních reakcí aromatických aldehydů

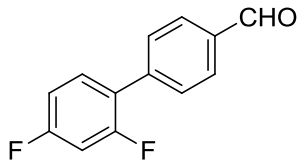
Obecná metoda allylace katalyzované chirálními *N,N'*-dioxidy.

Bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxid (**(R,Rax)**-151, **(R,Sax)**-151, **(R,Rax,R)**-150 nebo **(R,Sax,R)**-150 (0.0025 mmol, 2.5 mol%) a výchozí aldehyd **183** (22mg, 0.1 mmol) byly rozpuštěny v THF, acetonitrilu nebo CH₂Cl₂ (1 ml). Byl přidán diisopropylethylamin (26 μl, 0.15 mmol) a směs byla vychlazena na -78 °C nebo -40 °C. Pak byl přikapán allyltrichlorosilan (22 μl, 0.15 mmol) a reakce byla míchána po 7-24 hodiny při stejné teplotě. Reakce byla ukončena nalitím saturovaného roztoku NaHCO₃ (3 ml), extrahována do Et₂O (3 × 3 ml), spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a rozpouštědlo odstraněno pod sníženým tlakem. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla homoallylalkohol jako bezbarvý olej. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí GC analýzy.

Obecná metoda allylborací aldehydů.

Chirální fosforečná kyselina (**(R)**-152 nebo **(S)**-152 ((*R*)- nebo (*S*)-TRIP-PA katalyzátor) (54 mg, 0.07 mmol, 2.5 mol%) a benzaldehyd **183** (0.62 g, 2.85 mmol) byly rozpuštěny v toluenu (40 ml) a vychlazeny na -30 °C. Pinakol ester allylboronové kyseliny (0.66 ml, 3.40 mmol) byl přikapán do reakční směsi a ta pak byla míchána 16 hodin při teplotě -30 °C. Poohřátí na laboratorní teplotu bylo rozpouštědlo odstraněno na vakuové odparce a sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) byl získán homoallylalkohol jako bezbarvý olej. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí GC analýzy.

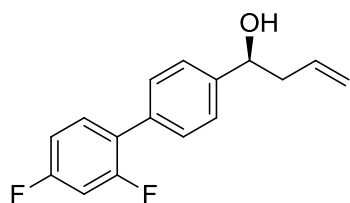
2',4'-Difluorobifenyl-4-karbaldehyd (183). 2,4-Difluoroboronová kyselina **181** (2.37 g, 15 mmol) a 4-bromobenzaldehyd **182** (2.78 g, 15 mmol) byly rozpuštěny v toluenu (100 mL). Byl přidán uhličitan draselný (6.2 g, 45 mmol) a pak voda (100 mL, vznikla tak dvoufázová směs.



Nakonec byl přidán tetrakis(trifenylfosfín)palladium (0.87 g, 0.75 mmol, 5 mol%), reakce byla zahřáta na 105 °C a míchána 20 hodin pod refluxem. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu byla organická fáze separována a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (80 mL). Spojené fáze pak byly ještě promyty Et₂O (3×80 mL). Organické fáze pak byly spojeny a přesušeny bezvodým MgSO₄, zfiltrány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Výtěžek dle NMR byl 58%. Sloupcová chromatografie na silikagelu (7/1

hexan/EtOAc) poskytla aldehyd **183**,⁸ izolovaný ve výtěžku 30% jako bezbarvou pevnou látku: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.45 (dt, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 191.80, 162.94 (dd, *J* = 249.5, 11.7 Hz), 159.84 (dd, *J* = 250.4, 11.9 Hz), 141.05, 135.46, 131.46 (dd, *J* = 9.6, 4.5 Hz), 129.89, 129.56, 129.51, 124.04 (dd, *J* = 13.4, 3.8 Hz), 111.96 (dd, *J* = 21.2, 3.8 Hz), 104.70 (apt t, *J* = 25.8 Hz); *R_f* (4/1 hexan/EtOAc) = 0.52.

(S)-1-(2',4'-Difluorobifenyl-4-yl)but-3-en-1-ol (184). Z výchozího aldehydu **183** (0.62 g,



2.85 mmol), bylo dle obecných metod allylací (viz výše) připraven homoallylalkohol **184** (0.73 g, 98%) jako bezbarvý olej: $[\alpha]_D = -49.0^\circ$ (*c* = 0.52, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz,

CDCl₃) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H),

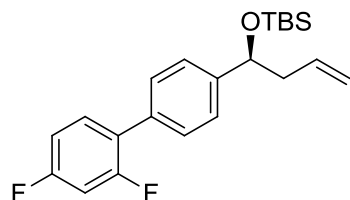
5.22-5.17 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.08 (široký s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 162.23 (dd, *J* = 247.5, 11.8 Hz), 159.73 (dd, *J* = 249.0, 11.8 Hz), 143.39, 134.29, 134.16, 131.34 (dd, *J* = 9.3, 5.0 Hz), 128.93, 128.91, 125.99, 124.99 (dd, *J* = 13.5, 3.6 Hz), 118.63, 111.52 (dd, *J* = 21.0, 3.8 Hz), 104.35 (zdánlivý t, *J* = 26 Hz), 72.93, 43.79; ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -111.44- -111.55 (m, 1F), -113.49- -113.59 (m, 1F); IR (KBr) ν_{\max} 3348, 3072, 3028, 2974, 2929, 2899, 1622, 1592, 1491, 1404, 1372, 1263, 1144, 1105, 964, 848, 806 cm⁻¹; HRMS (*m/z*) pro C₁₆H₁₄F₂O vypočteno 260.10127, naměřeno 283.09069 (pro C₁₆H₁₄F₂ONa); *R_f* (4/1 hexan/EtOAc) = 0.43.

Allylace aldehydu 183 s použitím bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů a TRIP-PA katalyzátorů za vzniku 1-(2',4'-difluorobifenyl-4-yl)but-3-en-1-olu (184).

Katalyzátor	Rozpouštědlo	Produkt	Výtěžek (%)	Retenční čas ^a	ee (%)
(<i>R</i>)-152	toluen	<i>R</i>	99	$t_R = 48.85$ min, $t_S = 49.52$ min	98
(<i>S</i>)-152	toluen	<i>S</i>	98	$t_R = 50.45$ min, $t_S = 51.09$ min	99
(<i>R,Sax</i>)-151	THF	<i>S</i>	81	$t_R = 49.45$ min, $t_S = 50.12$ min	95
(<i>R,Rax</i>)-151	THF	<i>R</i>	77	$t_R = 54.31$ min, $t_S = 54.97$ min	97
(<i>R,Sax,R</i>)-150	THF	<i>S</i>	73	$t_R = 47.92$ min, $t_S = 48.63$ min	80
(<i>R,Rax,R</i>)-150	THF	<i>S</i>	8	$t_R = 48.55$ min, $t_S = 49.21$ min	34
(<i>R,Sax,R</i>)-150	MeCN	<i>R</i>	17	$t_R = 47.75$ min, $t_S = 48.44$ min	58
(<i>R,Rax,R</i>)-150	MeCN	-	0	-	-
(<i>R,Sax,R</i>)-150	CH ₂ Cl ₂	<i>S</i>	87	$t_R = 47.52$ min, $t_S = 48.20$ min	59
(<i>R,Rax,R</i>)-150	CH ₂ Cl ₂	<i>R</i>	92	$t_R = 47.45$ min, $t_S = 48.12$ min	65

^aurčeno pomocí chirální GC analýzy

(*S*)-1-(2',4'-Difluorobifenyl-4-yl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-3-en (185).

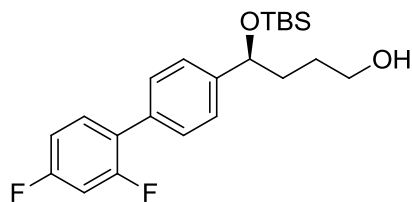


Homoallylalkohol (**(*S*)-184**) (0.72 g, 2.75 mmol) byl rozpuštěn v DMF (25 ml) a vychlazen na 0 °C. Pak byl postupně přidán imidazol (0.29 mg, 4.20 mmol), dimethylaminopyridin (51 mg, 0.4 mmol) a *tert*-butyldimethylsilylchlorid (0.51 g, 3.30 mmol), reakční směs byla zahřána na 40 °C a míchána 10 hodin po nichž

byla ještě na 2 hodiny zahřána na 65 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs nalita do nasyceného roztoku NH₄Cl (25 ml) a extrahována do Et₂O (3×15 ml). Spojená organická fáze byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO₄, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla silylether **185** (0.96g, 89%) jako bezbarvý olej: $[\alpha]_D = -37.7^\circ$ ($c = 0.53$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.84-5.77 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 162.13 (dd, $J = 247.2, 11.8$ Hz), 159.75 (dd, $J = 248.9, 11.7$ Hz), 144.70, 135.08, 133.48, 131.38 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz), 128.51, 128.49, 126.00, 125.18 (dd, $J = 13.7, 3.8$ Hz), 117.04, 111.44 (dd, $J = 20.9, 3.6$ Hz), 104.32 (zdánlivý t, $J = 26.1$ Hz), 74.64, 45.45,

25.84, 18.25, -4.61, -4.88; ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -111.84- -111.95 (m, 1F), -113.43- -113.53 (m, 1F); IR (KBr) ν_{max} 3078, 3028, 2926, 2893, 2854, 1619, 1592, 1491, 1404, 1254, 1141, 1090, 839, 779 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{OSi}$ vypočteno 374.18775, naměřeno 397.17644 (pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{OSiNa}$); R_f (30/1 hexan/EtOAc) = 0.75.

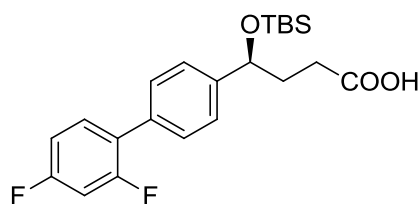
(S)-4-(2',4'-Difluorobifenyl-4-yl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (186). Silyl



ether (**S**)-**185** (0.92 g, 2.45 mmol) byl rozpuštěn v THF (25 ml) a vychlazen na 0 °C, byl k němu přikapán 0.5M roztok 9-borabicyklononanu v THF (7.2 mL, 3.6 mmol) a směs byla míchána 12 hodin, během nichž se ohřála na laboratorní teplotu. Poté byla reakce opět ochlazená na 0 °C

a byla k ní přidána směs 30% H_2O_2 /3M NaOH v poměru 1/1 (30 ml). Po 0.5 hodině byla celá směs zahřána na 40 °C a míchána 4 hodiny. Pak byla reakční směs opět ochlazená na 0 °C a byl k ní přilít nasycený roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 ml). Po dalších 2 hodinách míchání byla reakce extrahována do Et_2O (3×30 ml). Spojená organická frakce byla promyta solankou, vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno pod vakuem. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla alkohol **186** (0.82 g, 85%) jako bezbarvý olej: $[\alpha]_{\text{D}} = -41.4^\circ$ ($c = 0.87$, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 4.79 (dd, $J = 6.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 1.85-1.55 (m, 5H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 162.13 (dd, $J = 247.1, 11.9$ Hz), 159.73 (dd, $J = 248.9, 11.7$ Hz), 144.71, 133.48, 133.37 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz), 128.56, 128.54, 125.97, 125.13 (dd, $J = 13.4, 3.8$ Hz), 111.47 (dd, $J = 20.9, 3.5$ Hz), 104.31 (zdánlivý t, $J = 26.0$ Hz), 74.43, 62.98, 37.11, 28.48, 25.85, 18.23, -4.62, -4.98; ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -111.79- -111.89 (m, 1F), -113.43- -113.53 (m, 1F); IR (KBr) ν_{max} 3330, 3025, 2953, 2929, 2887, 2857, 1616, 1589, 1497, 1407, 1260, 1138, 1099, 1057, 967, 836, 773 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ vypočteno 392.19831, naměřeno 415.18739 (pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_2\text{SiNa}$); R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.27.

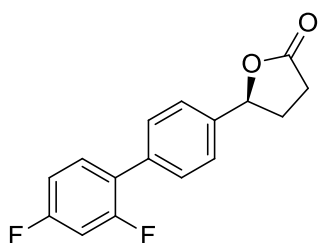
(S)-4-(2',4'-Difluorobifenyl-4-yl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butanová kyselina (187).



Jodistan sodný (60 mg, 0.28 mmol) byl přidán ke směsi acetonitrilu (1.5 ml), tetrachloromethanu (0.5 ml) a vody (1.3 ml). Pak byl přidán také chlorid ruthenitý (3 mg, 0.014mmol) a směs byla míchána 0.5 hodiny. Celá směs

poté byla přikapána k roztoku alkoholu (**S**)-**186** (56 mg, 0.14 mmol) v acetonitrilu (3 ml), byl přidán další ekvivalent jodistanu sodného (30 mg, 0.14 mmol) a reakce byla míchána 0.5 hodiny. Pak byla zfiltrována přes celit a odpařena za sníženého tlaku. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu (3/2 hexan/EtOAc) byla získána kyselina **187** (46 mg, 81%) jako bezbarvý olej: $[\alpha]_D = -36.2^\circ$ ($c = 0.47$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.41 (ddd, $J = 8.4, 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 1H), 4.83 (dd, $J = 6.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 179.82, 162.18 (dd, $J = 247.4, 11.7$ Hz), 159.74 (dd, $J = 248.0, 11.7$ Hz), 144.02, 133.77, 133.37 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz), 128.67, 128.66, 125.94, 125.07 (dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz), 111.49 (dd, $J = 20.9, 3.5$ Hz), 104.34 (zdánlivý t, $J = 26.0$ Hz), 73.25, 35.17, 29.69, 25.01, 18.17, -4.68, -5.08; $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -111.65- -111.76 (m, 1F), -113.41- -113.51 (m, 1F); IR (KBr) ν_{max} 3072, 3031, 2959, 2926, 2884, 2860, 2666, 1706, 1619, 1595, 1494, 1407, 1263, 1147, 1102, 967, 857, 836, 779 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_3\text{Si}$ vypočteno 406.17758, naměřeno 429.16703 (pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_3\text{SiNa}$); R_f (3/1 hexan/EtOAc) = 0.31.

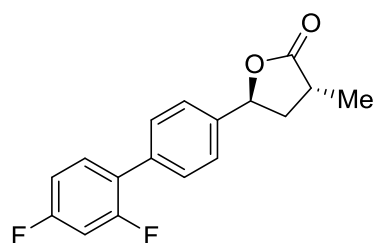
(S)-5-(2',4'-Difluorobifenyl-4-yl)dihydrofuran-2(3H)-on (188). Výchozí látka (**S**)-**187** (288



mg, 0.71 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (25 ml), k roztoku byl přidán DMF (30 μl) a byl vychlazen na 0°C . Ke směsi byl přidán oxalyl chlorid (70 μl , 0.8 mmol) a byla míchána 1 hodinu, pak byl přisypán chlorid hlinitý (107 mg, 0.8 mmol) a reakce byla míchána 12 hodin, během nichž se ohřála na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs nalita na rozdrcený led a extrahována do CH_2Cl_2 (3×15 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO_4 , zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (3/2 hexan/EtOAc) poskytla laktón **188** (128 mg, 66%) jako bílou pevnou látku: $[\alpha]_D = -13.3^\circ$ ($c = 0.06$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 176.76, 162.42 (dd, $J = 248.1, 11.8$ Hz), 159.74 (dd, $J = 249.2, 11.7$ Hz), 138.88, 135.18, 131.35 (dd, $J = 9.3, 4.7$ Hz), 129.29, 129.28, 125.47, 124.60 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz), 111.67 (dd, $J = 21.0, 3.8$ Hz), 104.45 (zdánlivý t, $J = 25.8$ Hz), 80.88, 30.93, 28.90; $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -110.87- -110.97 (m, 1F), -113.50- -113.59 (m, 1F); IR (KBr) ν_{max} 3034, 2998, 2980, 2953, 2890, 1769, 1622, 1589, 1503, 1407, 1138, 848, 806 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$

vypočteno 274.08054, naměřeno 297.06977 (pro $C_{16}H_{12}F_2O_2Na$); R_f (3/1 hexan/EtOAc) = 0.23.

Analýza chirálním HPLC: $t_S = 32.99$ min (hlavní pík), $t_R = 42.73$ min, 95% ee:



(3R,5S)-5-(2',4'-Difluorobifenyl-4-yl)-3-methyldihydrofuran-2(3H)-on (161). Lakton (*S*)-**188** (64 mg, 0.23 mmol) byl rozpuštěn v THF (6 ml) a vychlazen na -78 °C. Po kapkách byl přidán roztok lithium diisopropylamidu (0.14 ml, 0.28 mmol) a směs byla míchána 1.5 hodiny. Pak byl přikapán methyl jodid (20 μ l, 0.32 mmol) a reakční směs míchána 13 hodin, během nichž se ohřála na laboratorní teplotu. Reakce byla ukončena nalitím nasyceného NH_4Cl (8 ml) a extrahována do EtOAc (3×5 ml). Spojená organická frakce byla vysušena bezvodým $MgSO_4$, zfiltrována a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla lakton flobufenu **161** (40 mg, 60%) jako bílou pevnou látku: $[\alpha]_D = -5.0^\circ$ ($c = 1.4$, $CHCl_3$), $[\alpha]_D = +7.3^\circ$ ($c = 1.1$, CH_3OH); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.51 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.62 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176.76, 162.41 (dd, $J = 248.0, 11.9$ Hz), 159.73 (dd, $J = 249.0, 11.9$ Hz), 139.30, 134.92, 131.33 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 129.26, 129.24, 125.17, 124.58, (dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz), 111.67 (dd, $J = 20.9, 3.5$ Hz), 104.44 (zdánlivý t, $J = 25.8$ Hz), 78.03, 38.34, 33.56, 15.40; ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -110.98- -111.00 (m, 1F), -113.52- -113.614 (m, 1F); IR (KBr) ν_{max} 3075, 3034, 2968, 2941, 2881, 2851, 1772, 1622, 1595, 1494, 1410, 1278, 1210, 1177, 1147, 1096, 1006, 961, 848, 809 cm^{-1} ; HRMS (m/z) pro $C_{17}H_{14}F_2O_2$ vypočteno 288.09619, naměřeno 289.10347 (pro $C_{17}H_{15}F_2O_2$); R_f (3/1 hexan/EtOAc) = 0.45.

Analýza chirálním HPLC: $t_{RS} = 21.76$ min (hlavní pík), $t_{SR} = 42.73$ min, 95% ee

Odkazy k experimentální části 5

1. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435-436.
2. G. M. Sheldrick, SHELXL97: Program for crystal structure refinement from refraction data; University of Göttingen: Germany, **1997**.
3. A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect A*, **1990**, 46, C34.
4. A. Escande, A. Pillon, N. Servant, J. P. Cravedi, F. Larrea, P. Muhn, J. C. Nicolas, V. Cavailles, P. Balanguer, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 1459-1469.
5. D. Sedlák, A. Paguio, P. Bartůněk, *Combinatorial Chem., High Throughput Screening* **2011**, 14, 248-266.
6. P. Novák, R. Pohl, M. Katora, M. Hocek, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2051-2054.
7. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **64** **2008**, 112-122.
8. Y. Song, F.-Y. Lin, F. Yin, M. Hensler, D. Mukkamala, R. Cao, H. Wang, C. T. Morit, D. G. Pacanowska, V. Nizet, E. Oldfield, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 976-988.

6. Závěr

1. Byla vyvinuta metoda syntézy ferrocenestronu, prvního steroidu s integrovaným ferrocenem ve svém vlastním skeletu. Látka byla připravena ve 24 krocích, obsahující například Sonogashirův coupling, prodloužení řetězce pomocí zirkonocenu, metathesi enynu a katalytickou hydrogenaci. Stereochemická informace představovaná planární chiralitou na ferrocenovém kruhu byla diastereoselektivně přenesena do nových center chiraloty na budovaném steroidním skeletu (při Diels-Alderově reakci) a celá syntéza proběhla diastereoselektivně. Z obecného hlediska tak byl vypracován postup, který je možné použít i při syntézách podobných derivátů steroidů s jinými metaloceny. Testování sice ukázalo, že ferrocenestron se nevázal na steroidní receptory, nicméně není vyloučeno, že další úpravy molekuly by se molekula mohla stát biologicky aktivní.

2. Byla vyvinuta metoda přípravy jednotlivých anomerů 3-(2-deoxyribofuranosyl)propynoátů, jako vhodných výchozích látek pro cykloadiční reakce. Cykloadiční reakcí těchto látek byly připraveny Dewarovy benzeny, jejichž přesmyk na substituované (2-deoxyribofuranosyl)areny pak byl studován za termických a fotochemických podmínek. Propynoáty byly také použity pro přímou syntézu (2-deoxyribofuranosyl)arenů pomocí metodiky založené na reakcích zirkonacyklopentadienů. Nakonec byla provedena [2+2+2] cyklotrimerizace katalyzovaná rhodiovým či rutheniovým komplexem poskytující 1-(2-deoxyribofuranosyl)dihydroindeny.

3. Byly studovány enantioselektivní allylace několika arylaldehydů za různých katalytických podmínek. Jako nejúčinnější metody se ukázaly být ty, v nichž jako katalyzátory byly využity chirální bipyridin-*N,N'*-dioxidy a chirální Brønstedovy kyseliny. Příslušné chirální homoallylalkoholy byly použity jako výchozí látky pro přípravu biologicky aktivních látek. Připravit přírodní látku catalponol se z výchozího homoallylalkoholu sice nepodařilo, nicméně během syntézy byla nalezena nová syntetická cesta k enantiomerně čistým butyrolaktonům. Tento poznatek byl využit při syntéze metabolitu flobufen-laktonu, jenž byl připraven v 7 krocích a ve vysoké optické čistotě. Touto syntézou bylo demonstrováno, že chirální homoallylalkoholy lze s výhodou použít jako výchozí látky pro syntézy podobných přírodních látek.

7. Seznam použitých zkratek

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitril
Ar	aryl
AR	androgenní receptor
9-BBN	borabicyklo3.3.1.nonan
BINOL	1,1'-binaftyl-2,2'-diol
BINAP	1,1'-binaftyl-2,2'-bis(difenyfosfin)
Bu	butyl
CAN	cer(IV) ammoniumnitrát
COD	cyklookta-1,5-dien
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
δ	chemický posun
dba	dibenzylidenaceton
dd	dublet dubletu
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DME	dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPEPhos	bis[(2-difenyfosfino)fenyl] ether
d.r.	diastereomerní poměr
EA	elementární analýza
ee	enantiomerní přebytek
ekv	ekvivalent
ER	estrogenní receptor
e.r.	poměr enantiomerů
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie
h	hodina
HRMS	high resolution mass spectrometry

HMPA	hexamethylfosforamid
HPLC	high pressure liquid chromatography
IBX	2-iodoxybenzoová kyselina
IR	infračervená spektroskopie
<i>J</i>	interakční konstanta
LDA	lithiumdiisopropylamid
m	multiplet
Me	methyl
MMTR LTR	mouse mammary tumor virus, long terminal repeat
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pr	propyl
Ph	fenyl
PR	progesteronní receptor
<i>R_f</i>	retenční faktor
r.t.	laboratorní teplota
s	singlet
t	triplet
TBAF	tetrabutylamoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	triflát
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethan-1,2-diamin
Tol	toluoyl
Tos	tosyl
t.t.	teplota tání
ν	vlnčet (cm^{-1})

8. Krátké shrnutí práce

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

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 komplexy přechodných kovů, 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 C-C vazbou, kterou nelze hydrolyzovat. 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-butyne 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.

9. Short abstract

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