

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické a jaderné chemie



**Modulární syntéza steroidních sloučenin pomocí
Negishiho činidla**

Mgr. Pavel Herrmann

Dizertační práce

Praha 2008

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně pod vedením školitele Prof. RNDr. Martina Kotory, CSc. a řádně citoval všechny použité prameny. Dále prohlašuji, že jsem tuto práci ani její část nepředložil k získání stejného nebo jiného akademického titulu.

V Praze dne 11. dubna 2008

.....

Pavel Herrmann

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat svému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za velmi pěkné téma dizertační práce a za cenné rady a připomínky, které mi pomáhaly řešit problémy vzniklé v průběhu této práce. Dr. Buděšínskému a Dr. Šamanovi bych chtěl poděkovat za měření a interpretaci NMR spekter, Dr. Cvačkovi a jeho kolektivu za měření hmotových spekter, Dr. Fiedlerovi za měření a interpretaci IČ spekter, Dr. Starému za možnost využívat HPLC, Dr. Chodounské za poskytnutí autentických vzorků přírodních steroidů a Dr. Císařové za provedení rentgenostrukturních analýz. Svým kolegům z laboratoře bych chtěl poděkovat za příjemné pracovní prostředí. Dále bych chtěl poděkovat grantovým agenturám GAUK (Grant No. 322/2005/B-CH/PrF) a MŠMT (Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika 1M0508 a Centrum pro chemickou gentiku LC 06077) za poskytnuté finanční prostředky.

Obsah

1. Úvod	5
2. Přehled současného stavu zirkonocenové chemie	6
2.1 Vznik redukovaného zirkonocenu	6
2.2 Vznik zirkonacyklů	7
2.3 Reakce zirkonacyklických sloučenin s C-elektrofilů	12
2.4 Přesmyky zirkonacyklů	14
2.5 Bicyklizace nenasycených substrátů	15
2.6 Oxidativní adice na zirkonocen-butenový komplex.....	23
2.7 Další reakce s Negishiho činidlem	25
2.8 Aplikace Negishiho činidla v syntézách přírodních látek	26
3. Cíl práce	32
4. Výsledky a diskuze	33
4.1 Princip metody	33
4.2 Testování metody na modelové látce.....	33
4.3 Syntéza estra-1,3,5(10)-trienového skeletu.....	37
4.4 Syntéza 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trienového skeletu	41
4.5 Příprava intermediátů pro syntézu derivátů estratrienů	44
4.6 Formální totální syntéza estronu	47
4.7 Katalytická versus stechiometrická cyklizace pomocí Negishiho činidla	54
4.8 Porovnání katalytické aktivity zirkonocenových katalyzátorů	57
5. Experimentální část	60
5.1 Obecné metody	60
5.2 Přiřazení NMR spekter.....	60
5.3 Pracovní postupy	61
5.3.1 Syntéza A-norgonanového skeletu.....	61
5.3.2 Syntéza estra-1,3,5(10)-trienového skeletu	67
5.3.3 Syntéza 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trienového skeletu.....	71
5.3.4 Příprava intermediátů pro syntézu derivátů estratrienů.....	75
5.3.5 Syntéza <i>rac</i> -estronu	84
5.3.6 Katalytická cyklizace	96
5.3.7 Rentgenostrukturální data sloučenin (15) a (22a).....	97
6. Závěr	100
7. Přehled autorových publikací	102
8. Literatura	103
9 Seznam zkratk	109

1. Úvod

Tato disertační práce se zabývá vývojem nové metodiky pro syntézu steroidních sloučenin. Steroidy jsou díky svým biologickým vlastnostem stále oblíbeným cílem totálních syntéz. Pro přípravu steroidů bylo vyvinuto mnoho metodik založených na reakcích zprostředkovaných katalytickým nebo stechiometrickým množstvím komplexů přechodných kovů.

Mezi nejznámější příklady patří cyklotrimerizace katalyzovaná komplexem kobaltu ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$)¹, cross-couplingové reakce katalyzované komplexy palladia² či kruhotvorná metathese katalyzovaná karbenovým komplexem ruthenia.³ Ojediněle byly použity také metody založené na reakcích využívajících komplexy zirkonia, jako jsou například karbonylativní cyklizace⁴, oxidativní adice⁵ nebo oxidativní dimerizace⁶.

Ze syntetického hlediska by bylo ideální či přinejmenším zajímavé uskutečnit syntézu složité přírodní látky pomocí opakovaného použití jednoho činidla. Aplikace této strategie však nebyla dosud publikována. Základním předpokladem pro její reálné uskutečnění je použití činidla, které je schopné selektivně reagovat z celou řadou různých funkčních skupin. Z toho hlediska se jako potenciálně vhodný nástroj jeví sloučeniny zirkonocenu, které mají široké využití v organické syntéze. Tato práce má za úkol zjistit možnosti jejich sekvenčního využití pro syntézu přírodních látek.

2. Přehled současného stavu zirkonocenové chemie

V dnešní době je známo nepřehledné množství reakcí zprostředkovaných komplexy přechodných kovů, které jsou ve značné míře využívány v organické syntéze a vhodně tak doplňují repertoár klasické organické syntézy. Stechiometrické a katalytické reakce odehrávající se ve valenční sféře atomu přechodného kovu představují mocný nástroj zejména pro tvorbu C-C vazeb. Obzvláště užitečné jsou reakce, při kterých dochází k tvorbě karbocyklických nebo heterocyklických sloučenin. Tyto cyklizace mohou probíhat různými mechanismy se širokou škálou substrátů. Mezi tyto substráty patří také alkeny a alkyny. Jejich cyklizace představuje jednu z nejuniverzálnějších metod tvorby cyklických sloučenin. Významnou roli na tomto poli hrají cyklizační metody založené na komplexech zirkonia.⁷

2.1 Vznik redukováného zirkonocenu

Pro cyklizace alkenů a alkynů pomocí komplexů zirkonia se nejčastěji používá Cp_2ZrCl_2 , který se *in-situ* redukuje na Cp_2Zr . Redukovaný zirkonocen (Cp_2Zr) je nestálý, koordinačně nenasycený d^2 ($14e^-$) komplex Zr^{II} , který má 2 volné valenční orbitály a 1 obsazený nevazebný orbital. Díky přítomnosti prázdných valenčních orbitalů může tvořit komplexy s různými ligandy. V roce 1966 byl publikován první pokus o jeho přípravu redukcí Cp_2ZrCl_2 sodíkem a naftalenem,⁸ ale produkt této reakce nebyl identifikován. V letech 1970 a 1971 bylo zjištěno, že je možné redukovat Cp_2ZrCl_2 sodíkem nebo hořčíkem v přítomnosti difenylacetyleny⁹ nebo bipyridinu¹⁰ za vzniku $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{PhC}\equiv\text{CPh})_2$, respektive $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{bpy})$. Pravděpodobně se tak podařilo připravit Cp_2Zr a v okamžiku vzniku ho stabilizovat ligandem. Další pokusy připravit Cp_2Zr termolytickým nebo fotolytickým rozkladem $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{PMe}_2\text{Ph})_2$ vedly k synteticky nezajímavému, ale stálému dimernímu komplexu Zr^{III} (obrázek 1).¹¹ Další protokol¹² pro generování Cp_2Zr spočívá v reakci Cp_2ZrCl_2 s 10 ekvivalenty Mg a 1 ekvivalentem HgCl_2 . V současné době je nejpoužívanější a nejvýhodnější metodou jeho přípravy reakce Cp_2ZrCl_2 s 2 ekvivalenty BuLi .¹³ Alkylací dojde ke vzniku dibutylzirkonocenu (Cp_2ZrBu_2), který podléhá rozkladu eliminací β -vodíku za vzniku komplexu Cp_2Zr s but-1-enem¹⁴ a butanu. Existence komplexu Cp_2Zr s but-1-enem byla potvrzena spektroskopickými metodami.¹⁵ Může na něj být nahlíženo jako na komplex Zr^{II} s alkenem nebo Zr^{IV} metalacyklopropanový komplex. Metalacyklopropanová forma se jeví jako přesnější reprezentace na základě faktu, že byl tento zirkonacyklopropan izolován po komplexaci s Me_3P (schéma 1) a odpovídají tomu i spektroskopická měření.

Obrázek 1

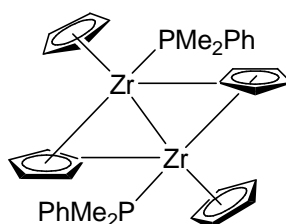
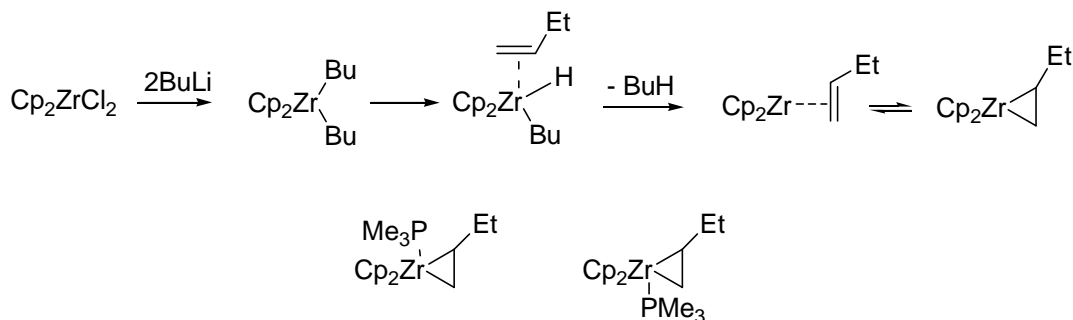


Schéma 1



2.2 Vznik zirkonacyklů

Zirkonacyklopropány mohou intermolekulárně reagovat s jednou nebo dvěma molekulami π -ligandů (např. alkenů nebo alkynů) za vzniku pětičlenných zirkonacyklů. Pro přípravu zirkonacyklů existuje několik různých a vzájemně komplementárních postupů. Jedním z nich je protokol Negishi–Takahashi (schéma 2) využívající právě komplexu but-1-enu s Cp_2Zr , známého jako Negishiho činidlo.⁷ But-1-en lze v tomto komplexu snadno vyměnit za jiný nenasycený ligand, např. alkyň. Následnou koordinací druhé molekuly stejného alkynu dojde k inserci ligandu do vazby Zr-C a k expanzi kruhu za vzniku pětičlenného symetricky substituovaného zirkonacyklopentadienu **A**. Pokud je žádoucí vznik nesymetricky substituovaného zirkonacyklopentadienu **B**, je nutné po reakci s první molekulou alkynu vzniklý zirkonacyklopropen stabilizovat trialkylfosfinem a následně přidat druhou molekulu alkynu.

Variantou Negishiho činidla je Takahashiho činidlo¹⁶ které se připravuje reakcí Cp_2ZrCl_2 s EtMgX za tvorby Cp_2ZrEt_2 , který se rozkládá za vzniku komplexu Cp_2Zr s ethylenem. Ethen v tomto komplexu může být rovněž substituován různými ligandy. Reakcí s první molekulou alkynu však nedojde k vytěsnění ethylenu z koordinační sféry zirkonia, ale k expanzi kruhu za vzniku zirkonacyklopentenu, po jehož hydrolyze ethen zůstane součástí produktu. Pokud je ovšem místo hydrolyzy přidán druhý, například jinak substituovaný alkyň, dojde k substituci ethylenového ligandu za vzniku

nesymetricky substituovaného zirkonacyklopentadienu. Jejich příprava tak nevyžaduje použití fosfinových ligandů (schéma 3).

Schéma 2

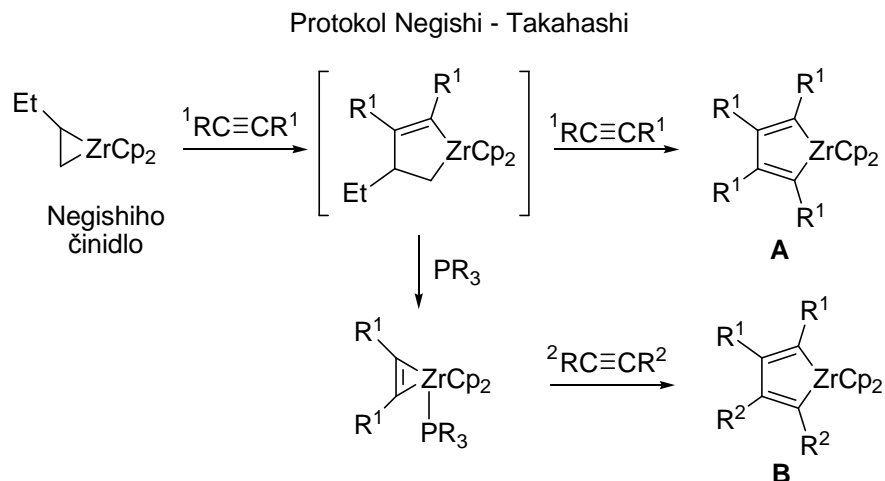
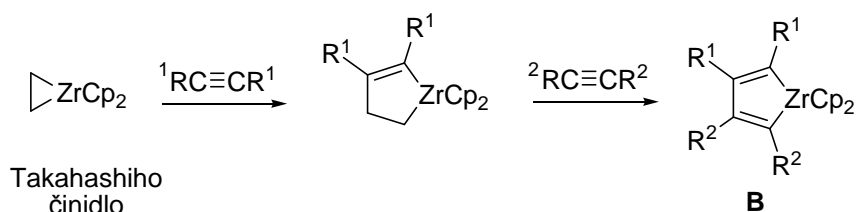


Schéma 3



Méně užívaný je protokol Erker–Buchwald (schéma 4),¹⁷ který je založen na reakci Cp_2ZrMeCl s organolithnými sloučeninami nebo hydrozirkonaci alkenů či alkyň pomocí Cp_2ZrHCl . Tento postup je užitečný pro tvorbu komplexů Zr s benzyny a kruhově pnutými cykloalkyny a využívá se pro přípravu zirkonaindenů a jiných podobných sloučenin. Za zmínku stojí ještě postup dle Rosenthala (schéma 5),¹⁸ který využívá komplexu $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3)(\text{THF})$. Bis(trimethylsilyl)ethyn, stericky náročný ligand, lze substituovat jiným π -ligandem (např. alkyňem, alkenem nebo ketonem). Syntetické využití tohoto komplexu je však zatím malé.

Schéma 4

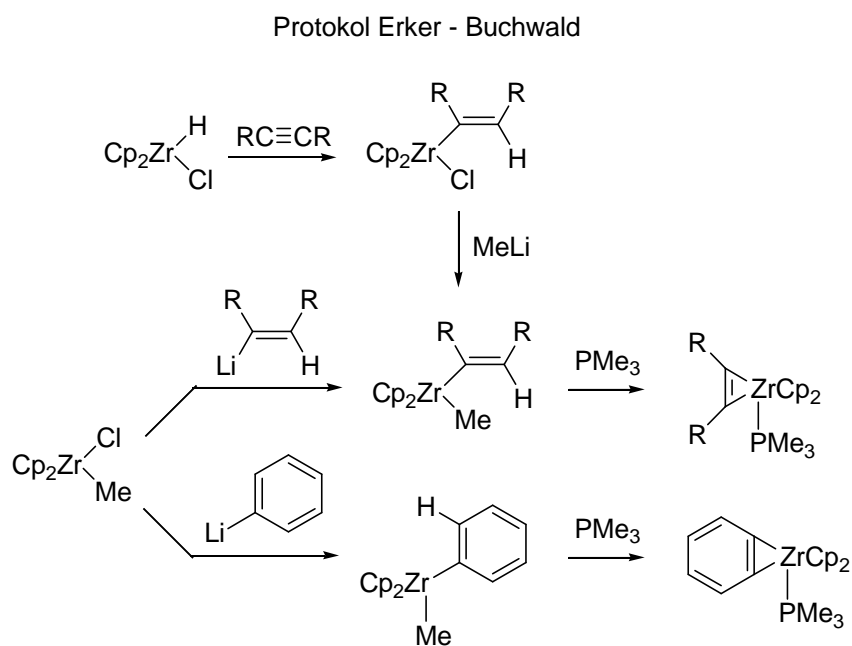
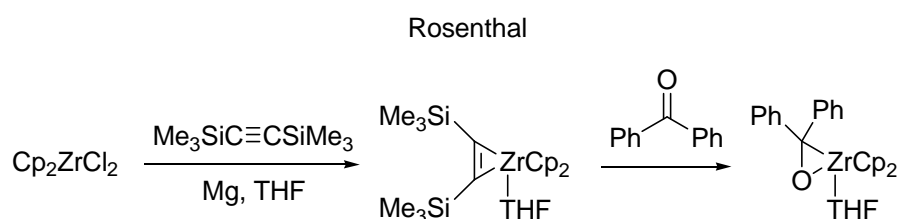


Schéma 5



Tvorba pětičlenných zirkonacyklů s Negishiho nebo Takahashiho činidlem při použití nesymetricky substituovaných alkenů^{19,20} nebo dokonce aldehydů²¹ probíhá s 99% regioselektivitou v závislosti na povaze substituentů na dvojně vazbě (schéma 6). Rozložením zirkonacyklů kyselinou chlorovodíkovou se získají acyklické produkty. Zirkonacykly lze rozkládat kyselinami za vzniku uhlovodíků nebo halogenolýzou s Br₂ nebo I₂ za vzniku odpovídajících dibrom- nebo diiodderivátů. Zirkonacyklopentany mohou být také karbonylovány oxidem uhelnatým. V prvním kroku dochází k inserci CO do jedné z vazeb Zr-C za vzniku zirkonacyklohexanonu. Ten se v dalším kroku přesmykuje na spirocyklickou sloučeninu, která po hydrolyze kyselinou poskytne cyklopentanol, zatímco po jodolýze vzniká cyklopentanon (schéma 7).¹²

Schéma 6

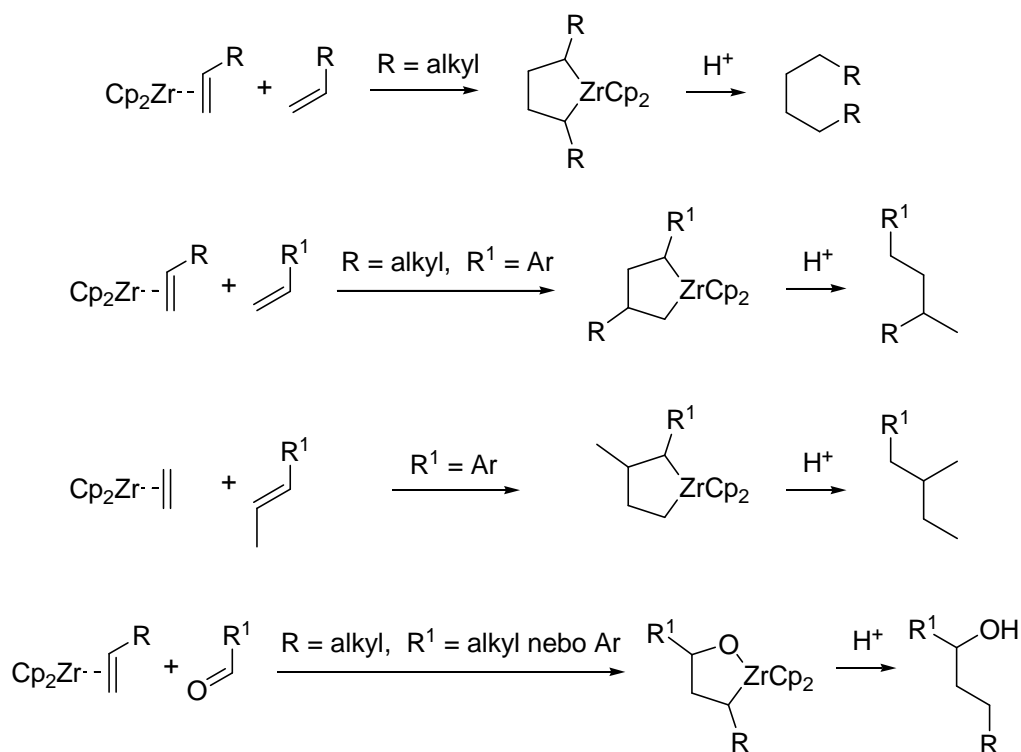
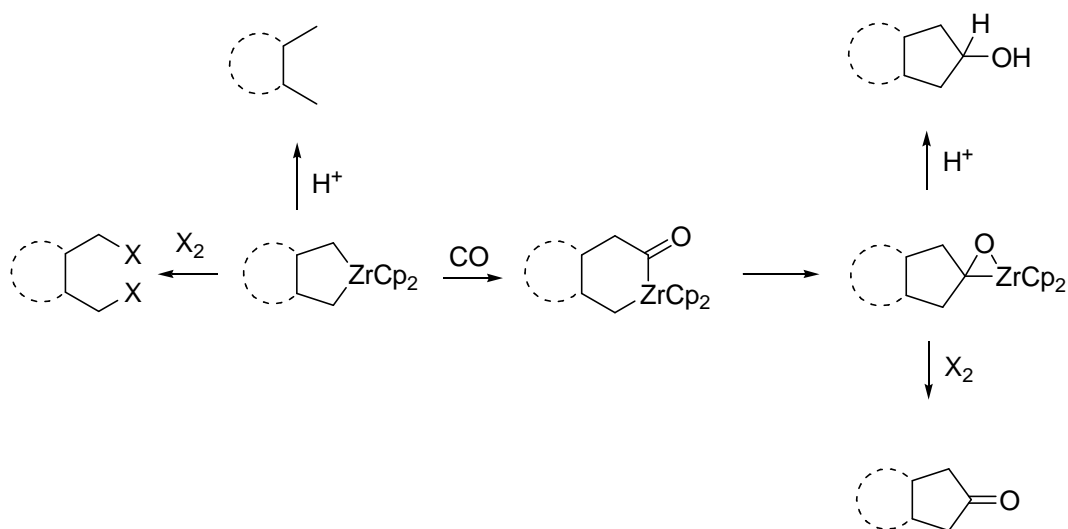
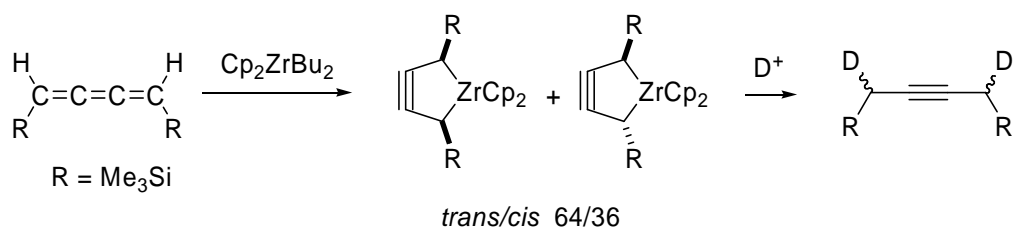


Schéma 7



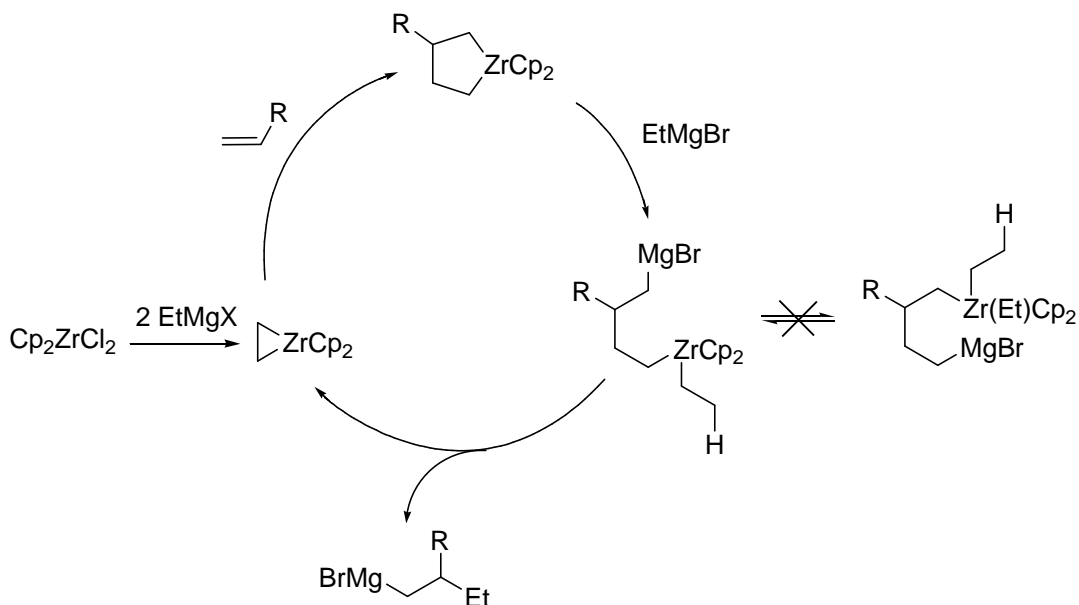
Velice netypickým příkladem pětičlenných zirkonacyklů jsou stálé cyklické alkyne – zirkonacyklopentyny, které byly získány a plně charakterizovány z reakce (*Z*)-1,4-disubstituovaných 1,2,3-butatrienů s dibutylzirkonocenem (schéma 8). Jedná se jediný příklad stabilních metalacykloalkynů.²²

Schéma 8



V roce 1991 Takahashi a kolektiv publikovali ethylmagnezaci terminálních alkenů katalyzovanou zirkonacyklopropanem (schéma 9).²³ V přítomnosti 3 ekvivalentů EtMgBr se 2 ekvivalenty spotřebují na tvorbu zirkonacyklopropanu. Reakcí s alkenem dojde ke vzniku zirkonacyklopentanu, který reaguje dále s třetím ekvivalentem EtMgBr regioselektivní transmetalací vazby Zr-C za vzniku hořečnatozirkoničité sloučeniny. Následnou eliminací vodíku v β-poloze z Et substituentu na zirkoniu dojde ke vzniku produktu a regeneraci zirkonacyklopropanu. Podobnou reakci již dříve pozoroval Dzhemilev.²⁴ Reakce Cp₂ZrCl₂ s 1-alkeny v přítomnosti nadbytku organolithných sloučenin takto neprobíhá,²⁵ neboť reakcí Cp₂ZrR₂ se třetím ekvivalentem RLi dochází k náhradě Cp substituentu alkylem za vzniku CpZrR₃. Další příklady ethylmagnezace alkenů katalyzované komplexy zirkonia publikoval Hoveyda a kolektiv.²⁶

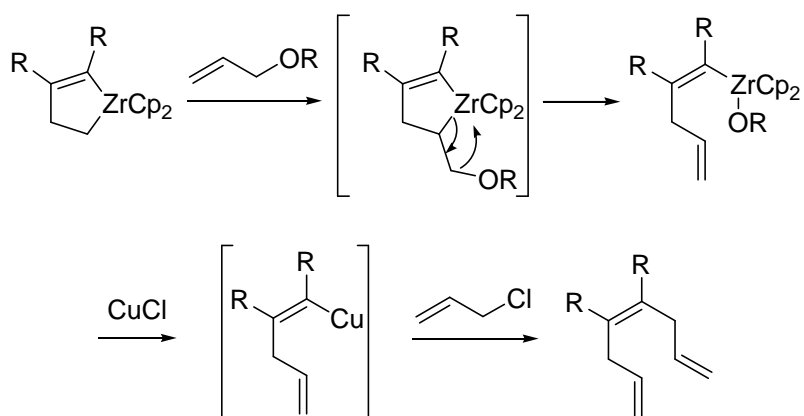
Schéma 9



2.3 Reakce zirkonacyklických sloučenin s C-elektrofilu

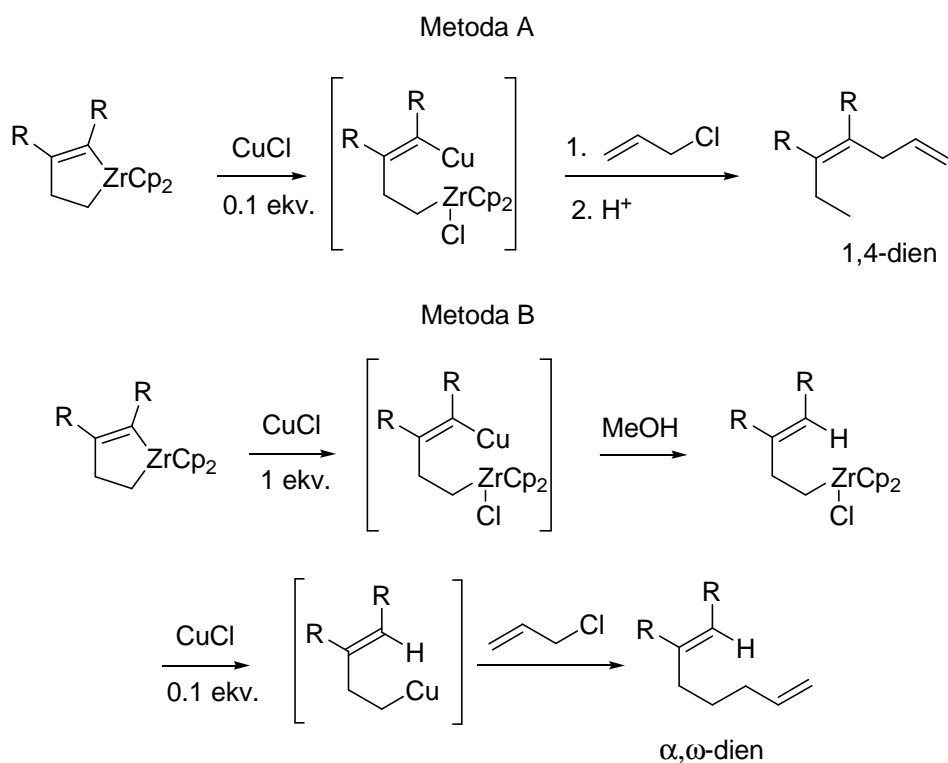
2,3-Disubstituované zirkonacyklopenteny reagují s allyletery substitucí ethylenového ligandu. Dochází ke vzniku zirkonacyklopentenového intermediátu nesoucího v β -poloze alkoxy skupinu, která podléhá eliminaci za vzniku acyklické alkenylzirkoničité sloučeniny. Tu lze v přítomnosti CuCl (10 mol%) transmetalovat na alkenylmědnou sloučeninu, která následně reaguje s allylchloridem za vzniku symetrického 1,4,7-trienu (schéma 10).²⁷

Schéma 10



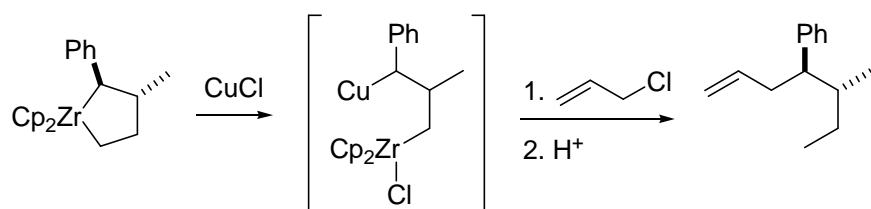
2,3-Disubstituované zirkonacyklopenteny lze také allylovat v přítomnosti mědných solí přímo. V závislosti na reakčních podmínkách lze chemoselektivně allylovat buď sp^2 nebo sp^3 uhlík vázaný na Zr (schéma 11).²⁸ Allylace sp^2 uhlíku zirkonacyklopentenu (metoda A) probíhá při 0 °C v přítomnosti katalytického nebo stechiometrického množství mědných solí (CuCN, CuCl) a produktem je 1,4-dien. Prvním krokem je transmetalace vazby sp^2C-Zr na vazbu C-Cu následovaná reakcí s allylchloridem. Alkenylmědná sloučenina však může být místo allylace hydrolyzována 1 ekvivalentem MeOH (metoda B) za vzniku alkenylzirkoničité sloučeniny. Po přidání dalšího CuCl (10 mol%) dojde k transmetalaci vazby sp^3C-Zr na vazbu C-Cu a následnou reakcí s allylchloridem vznikne α,ω -dien.

Schéma 11



Podobně jako zirkonacyklopenteny reagují také 2,3-disubstituované zirkonacyklopentany (schéma 12).²⁹ Regioselektivní transmetalace více substituované Zr-C vazby CuCl poskytne organomědnou sloučeninu, která pak reaguje s allylchloridem za vzniku odpovídajícího produktu. Reakce probíhá také s acylchloridy za vzniku ketonů.

Schéma 12



Allylovány byly rovněž zirkonacyklopentadieny reakcí s 2 ekvivalenty allylchloridu v přítomnosti katalytického množství CuCl za vzniku tetraenů (schéma 13).³⁰ K analogické reakci zirkonacyklopentadienu s propargylchloridem za vzniku bisallenylového derivátu však nedochází. Po allenylaci do prvního stupně probíhající S_N2' mechanismem dojde k intramolekulární karbokupraci terminální dvojně vazby vzniklého allenu za vzniku benzylmědné sloučeniny. Ta reaguje s druhým

ekvivalentem propargylchloridu za vzniku pentasubstituovaných benzenů (schéma 14).³¹

Schéma 13

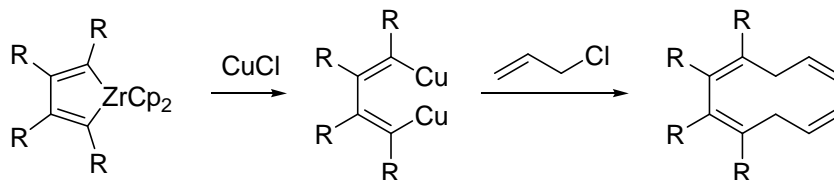
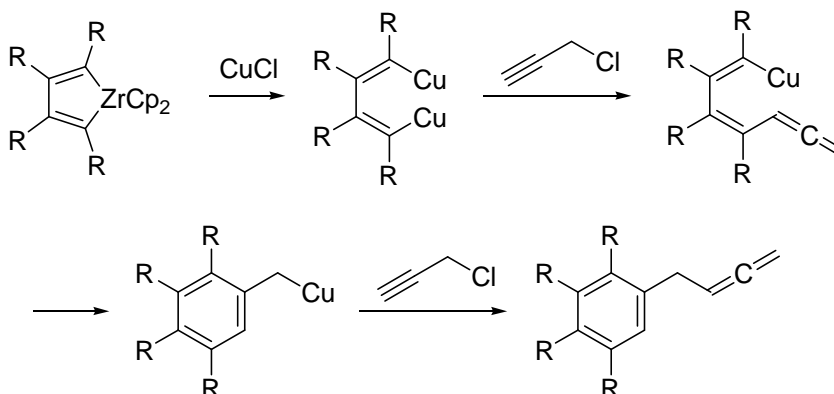


Schéma 14



2.4 Přesmyky zirkonacyklů

Na základě reakcí zirkonacyklopentanů s různými substráty se předpokládá, že tyto látky jsou v rovnováze s tříčlennými zirkonacykly a volně koordinovaným alkenem (schéma 15). Existence této rovnováhy byla prokázána studiem přesmyků zirkonacyklopentanů připravených reakcí diorganohořečnatých činidel odvozených od 2,5-dibromheptanu s Cp₂ZrCl₂ (schéma 16).³² Jako kinetický produkt nejprve vznikl 2,5-dimethylzirkonacyklopentan, který bylo možné termicky izomerovat na 3,4-dimethylzirkonacyklopentan. Ten pak reakcí s bromem poskytl 1,4-dibrom-2,3-dimethylbutan.

Schéma 15

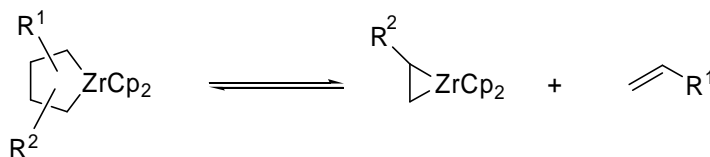
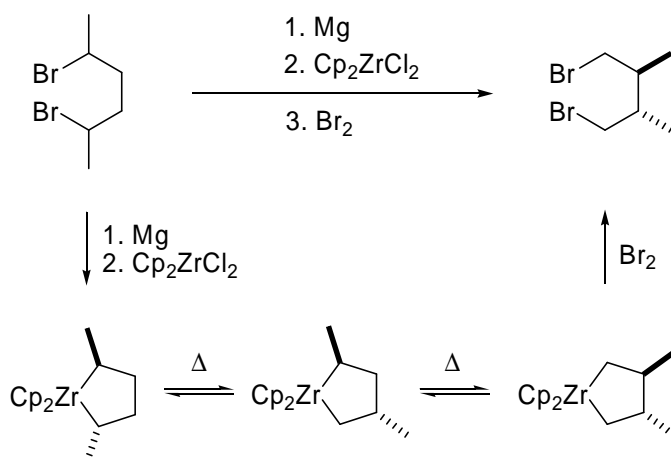


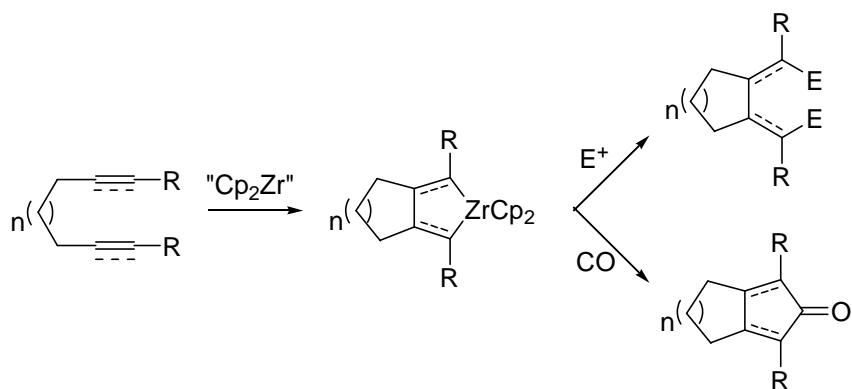
Schéma 16



2.5 Bicyklizace nenasycených substrátů

Jednou z nejdůležitějších reakcí v organické syntéze je intramolekulární cyklodimerizace dvou nenasycených vazeb spojených uhlíkovým řetězcem, t.j. dienů, enynů a diynů. Tyto látky ochotně reagují s redukováným zirkonocenem za tvorby bicyklických zirkonacyklů, které mohou dále reagovat s různými elektrofilny nebo oxidem uhelnatým (schéma 17).

Schéma 17



Cyklizace α,ω -enynů probíhá se stechiometrickým množstvím Negishiho činidla za vzniku zirkonacyklopentenu.^{33,7} Vzniklé zirkonacykly je pak možné nechat reagovat bez nutnosti izolace s oxidem uhelnatým za vzniku bicyklických cyklopentenonů. Jodolýzou zirkonacyklopentenu vznikají diiodderiváty, které lze po lithiaci převést na cyklobuteny (schéma 18). Deriváty cyklobuteny lze rovněž získat bicyklizací bromenynů. Vzniklý bicyklický zirkonacyklus podléhá intramolekulární alkylaci za vzniku derivátu cyklobuteny (schéma 19).³⁴

Schéma 18

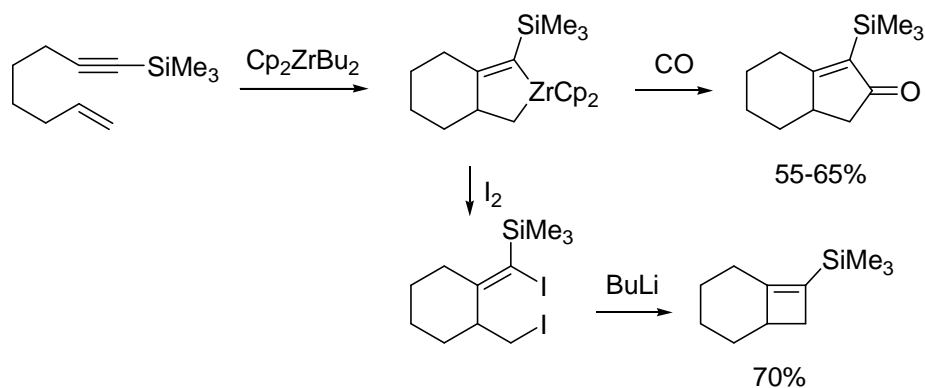
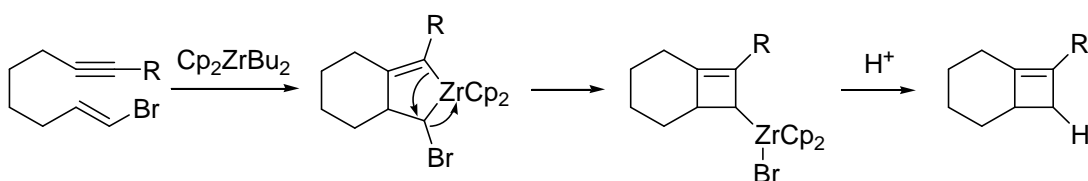
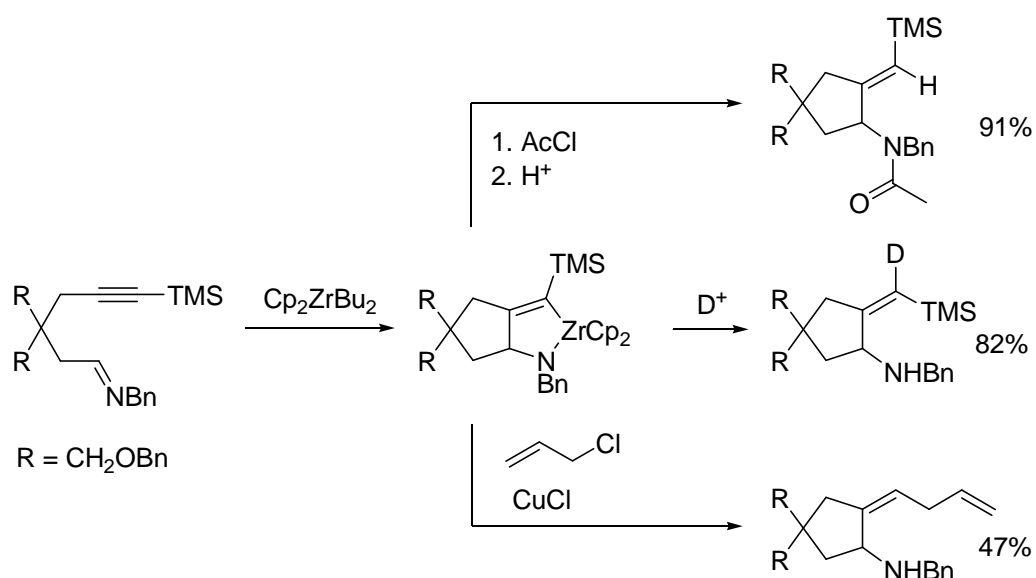


Schéma 19



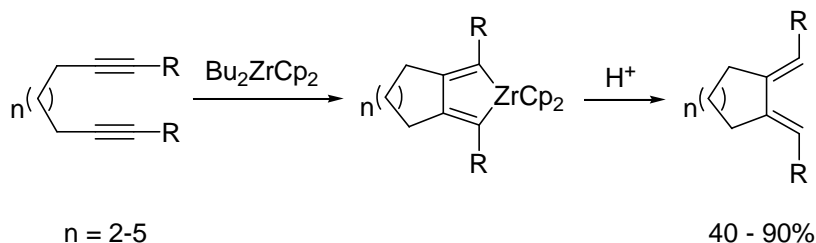
Za stejných podmínek reagují s Negishiho činidlem také imin-yny za vzniku azazirkonacyklů (schéma 20).³⁵ Produktem hydrolyzy vzniklých azazirkonacyklopentenů jsou cykloalkylaminy. V přítomnosti nadbytku CuCl (2 ekv.) dochází u azazirkonacyklopentenů chemoselektivně k transmetalaci Zr-C vazby a následnou reakcí s allylchloridem vzniká C-allylovaný produkt. Naproti tomu v přítomnosti acetylchloridu dochází k chemoselektivní acylaci dusíkového atomu za vzniku *N*-acetyl derivátu.

Schéma 20



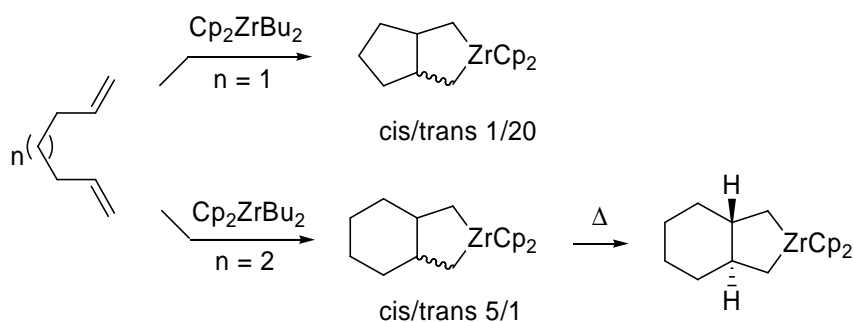
Reakcí α,ω -diynů s Cp_2ZrBu_2 vznikají zirkonacyklopentadieny, které po hydrolyze poskytnou konjugované 1,3-dieny (schéma 21).^{7,9} Tuto cyklizaci lze provádět také s „ Cp_2Ti “, ale výtěžky jsou velmi nízké.³⁶

Schéma 21



Vůbec první cyklizace α,ω -dienů byla reakce 1,7-oktadienu Cp_2Zr -fosfinovým komplexem, který byl získán reakcí $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{R})\text{H}$ se 2 ekvivalenty fosfinu. Očekávaný zirkonacyklus vznikl v 60% výtěžku jako směs *cis* a *trans* stereoisomerů v poměru 1:1.³⁷ Cyklizace 1,6-heptadienu³⁸ redukovaným zirkonocenem vede ke vzniku zirkonabicyklo[3.3.0]oktanů v poměru *cis/trans* = 1/20. V případě 1,7-oktadienu vznikají zirkonabicyklo[4.3.0]nonany v poměru *cis/trans* = 5/1 (schéma 22).³⁹ Poměr *cis/trans* zůstává zachován i při dalších manipulacích s vazbami Zr-C. Na druhou stranu termickou izomerací směsi *trans*- a *cis*-zirkonabicyklo[4.3.0]nonanů je však možné získat téměř čistý a termodynamicky stálejší *trans*-zirkonabicyklo[4.3.0]nonan.

Schéma 22



Reakce alkenylstyrenů s dibutylzirkonocenem vede ke vzniku tetralinů a řady různých heterocyklů (schéma 23)⁴⁰. Ve směsi produktů převažuje *trans* stereoizomer, na rozdíl od cyklizace prostého 1,7-oktadienu, kdy vzniká převážně *cis* stereoizomer. Cyklizací 4-aza-1,7-oktadienů tak byly připraveny 3,4 disubstituované piperidiny, jejichž konfigurace byla převážně *cis* (schéma 24).⁴¹

Schéma 23

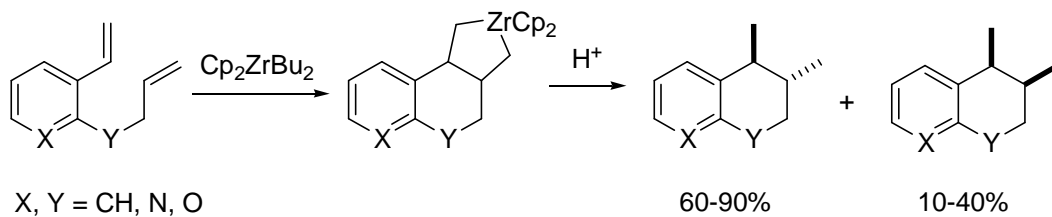
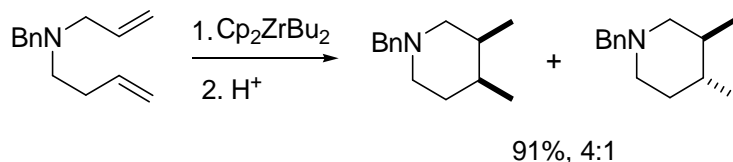
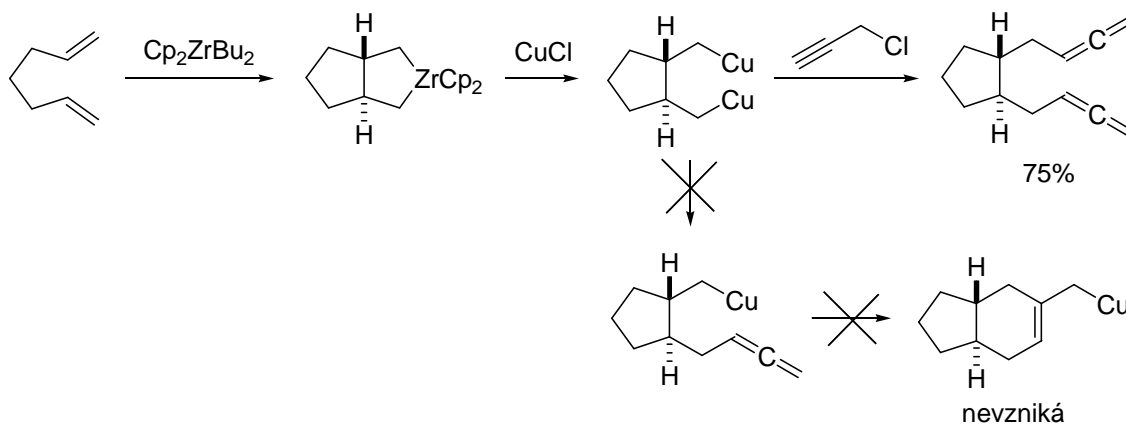


Schéma 24



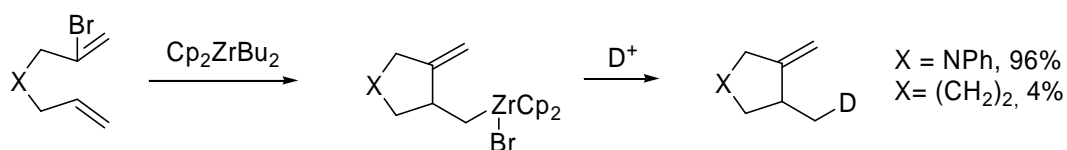
Reakce zirkonabicyklo[3.3.0]oktanů s propargylchloridem katalyzovaná CuCl vede ke vzniku diallenů (schéma 25).⁴² Na rozdíl od analogické reakce se zirkonacyklopentadienem nedochází ke vzniku šestičlenného kruhu intramolekulární karbometalací (srovnání viz schéma 14).

Schéma 25



Dalším substrátem použitelným pro cyklizace jsou 2-brom- α,ω -dieny. Reakce probíhá s dibutylzirkonocenem jen pokud se při cyklizaci uzavírá pětičlenný kruh. S 2-brom-1,7-oktadieny cyklizace téměř neprobíhá, dochází ke konkurenční oxidativní adici vazby C-Br na Negishiho činidlo (schéma 26).⁴³

Schéma 26



Struktura alkenů pro cyklizaci může mít výrazný vliv na rozložení produktů v reakční směsi. Bylo například zjištěno, že cyklizaci různě substituovaných 1,4,7-oktatrienů Negishiho činidlem za laboratorní teploty vznikají výlučně *cis* substituované cykloalkeny (schéma 27).⁴⁴ Cyklizace byla prováděna stechiometricky i katalyticky.

Naproti tomu při cyklizaci derivátů 1,3,6-heptatrienu byla získána směs *cis* a *trans* zirkonacyklopentanů, které po hydrolyze poskytly směs *cis* a *trans* dimethylcyklopentanů v poměru 5:1. Při pokusu o izomerizaci této směsi zirkonacyklopentanů ve prospěch *trans* izomeru během 48 h při 20°C byl po hydrolyze překvapivě získán *cis* izomer s vysokou selektivitou. Byl to první příklad izomerizace *trans* zirkonacyklopentanů na *cis*. (schéma 28).⁴⁵

Schéma 27

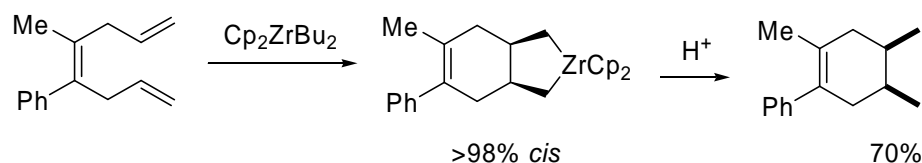
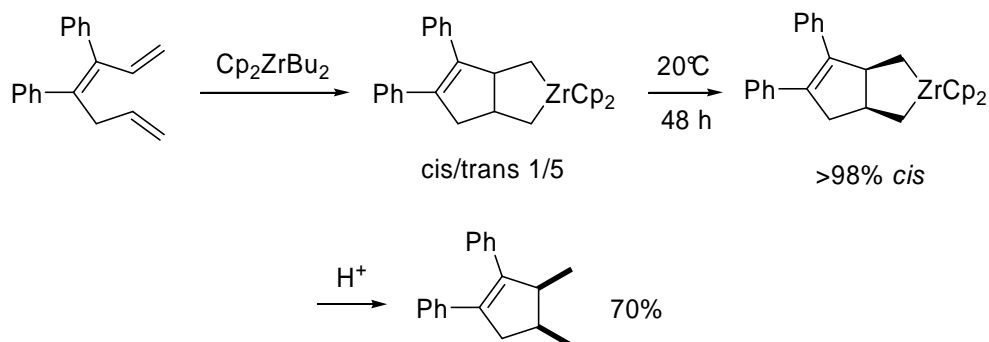
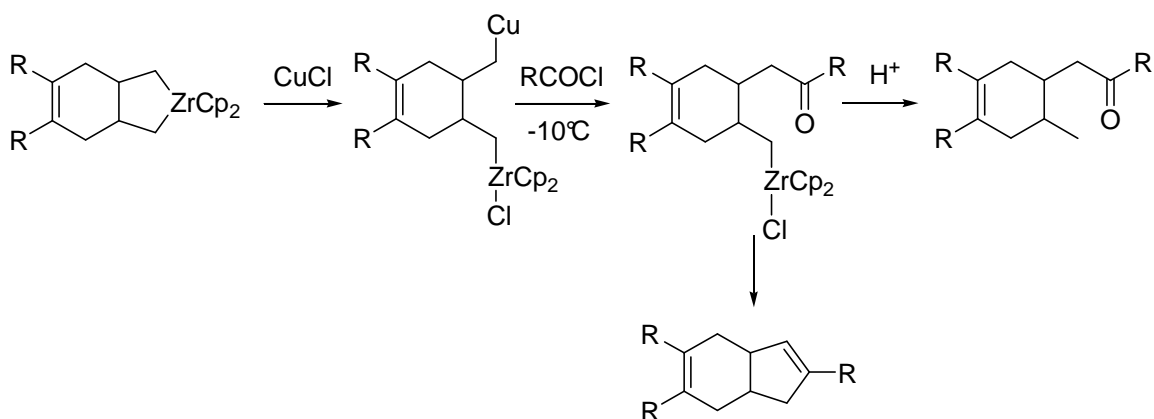


Schéma 28



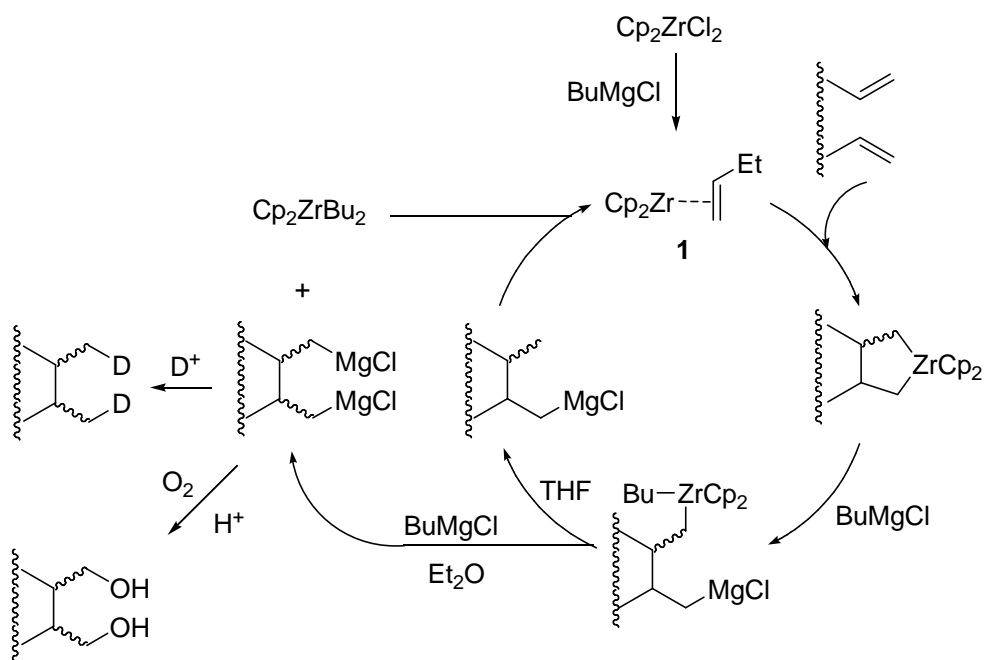
Zirkonacyklopentany lze v přítomnosti katalytického množství CuCl acylovat příslušnými acylhalogenidy. U vzniklých monoacylovaných produktů může v druhém kroku docházet k intramolekulární adici na karbonylovou skupinu za vzniku bicyklických terciárních alkoholů, které po odštěpení molekuly vody poskytnou cykloalkeny (schéma 29).⁴⁶

Schéma 29



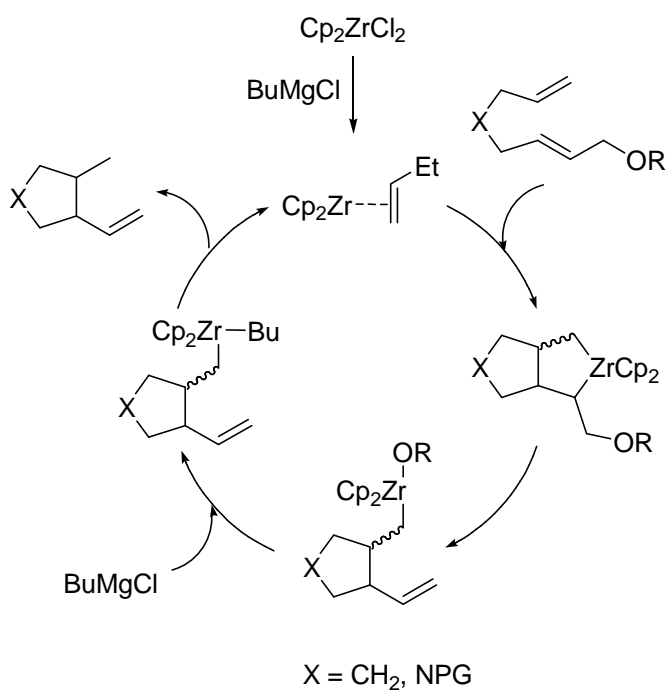
V roce 1991 Waymouth publikoval cyklizaci α,ω -dienů s katalytickým množstvím zirkonocenu v přítomnosti nadbytku BuMgX .⁴⁷ Reakcí Cp_2ZrCl_2 s BuMgX v Et_2O vzniká zirkonocen-butenový komplex, který cyklizuje α,ω -dien za vzniku zirkonabicyklo[3.3.0]nonanu. Následnou transmetalací pomocí BuMgX vzniká hořečnato-zirkoničitá sloučenina, která reaguje dále opět s BuMgX za vzniku směsi mono a bis-organohořečnaté sloučeniny a současně regenerace Cp_2ZrBu_2 . Pokud je reakce prováděna v THF, vzniká jen monoorganohořečnatá sloučenina. Její reakcí s elektrofilu vznikají příslušné produkty (schéma 30).

Schéma 30



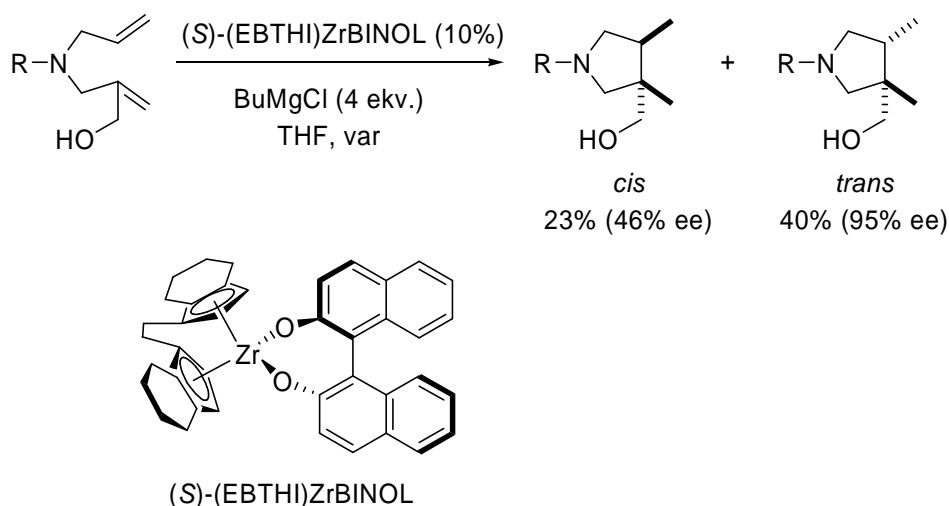
Intramolekulární katalytická cyklizace zirkonocenem v THF byla aplikována také na substráty s terminální dvojnou vazbou nesoucí alkoxy skupinu v allylové poloze (alkoxyallyl-eny).^{48,49,50} Reakce poskytuje s 10 mol% katalyzátoru 1-vinyl-2-methyl-substitované cykloalkany a heterocykly ve výtěžcích kolem 60%. Poměr *cis/trans* závisí na druhu substrátu, většinou však vzniká jako majoritní *trans* diastereomer. Mechanismus této cyklizace (schéma 31) zahrnuje: a) vznik zirkonacyklopentanového intermediátu nesoucího alkoxy substituent v β -poloze, b) eliminaci alkoxy skupiny, c) transmetalaci BuMgCl za vzniku dialkylzirkoničité sloučeniny a d) eliminaci β -vodíku z butylové skupiny vedoucí k obnovení zirkonocen-butenového komplexu.

Schéma 31



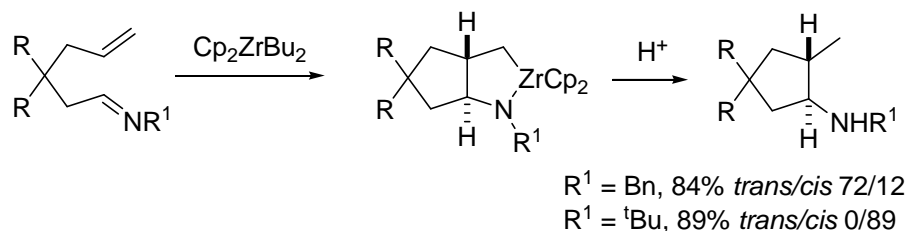
Byla také vypracována enantioselektivní cyklizace různě substituovaných α,ω -dienů obsahujících heteroatom v přítomnosti chirálního zirkoniového katalyzátoru (schéma 32).^{51,52} Jako pre-katalyzátor byl použit (*S*)-enantiomer zirkoniového komplexu nesoucí místo cyklopentadienylových ligandů stericky objemnější bis-1,2,3,4-tetrahydroindenyllový ligand a místo 2 chloridových substituentů BINOL. (*S*)-Enantiomer katalyzoval cyklizaci s enantioselektivitou až 95% ee.

Schéma 32



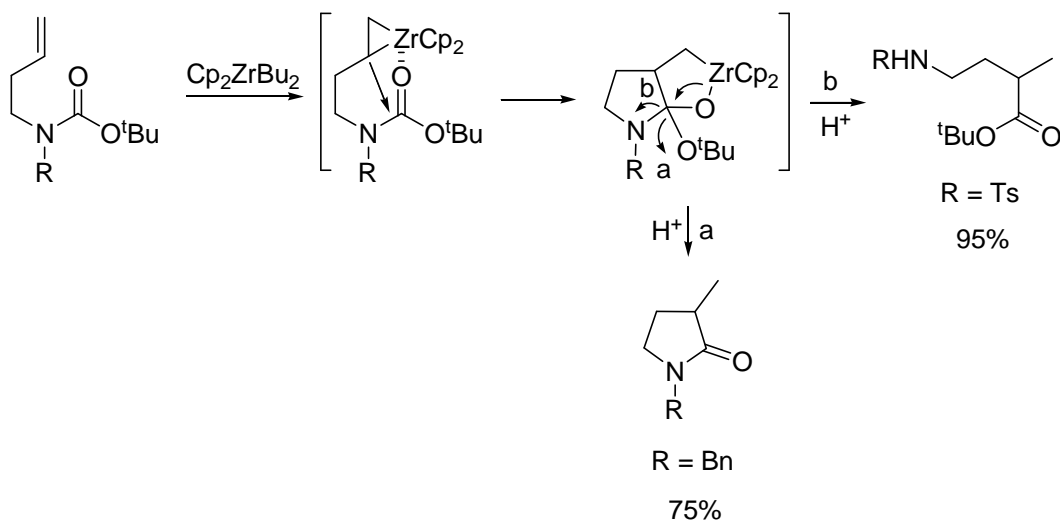
Reakce imin-enů se stechiometrickým množstvím Negishiho činidla poskytuje cykloalkylaminy. V závislosti na druhu substituentu na iminovém atomu dusíku byla pozorována odlišná *cis/trans* selektivita při uzavírání pětičlenného kruhu. V případě benzylového substituentu vznikal převážně *trans* izomer, zatímco substrát s *t*-butylovým substituentem poskytl čistě *cis* produkt. Autoři tuto změnu diastereoselektivity vysvětlují sterickou objemností substituentu (schéma 33).⁵³

Schéma 33



Intramolekulární reakcí pomocí Negishiho činidla mohou být cyklizovány i *N*-(3-buten-1-yl)karbamáty.⁵⁴ Pokud je substituent R na dusíkové atomu špatně odstupující skupinou (např. R = Bn) vzniká pětičlenný laktam. Pokud je R dobře odstupující skupina (např. R = Ts), dochází ke vzniku derivátu γ -aminomáselné kyseliny (GABA) (schéma 34).

Schéma 34



2.6 Oxidativní adice na zirkonocen-butenový komplex

Nenasycené substráty nesoucí v allylové nebo propargylové poloze vhodnou odstupující skupinu reagují s zirkonocen-butenovým komplexem ve smyslu oxidativní adice. Tato reakce byla pozorována poprvé Negishim jako nežádoucí konkurenční reakce při pokusu o cyklizaci diallyl etheru³² (schéma 35). Oxidativní adice probíhá přes tříčlenný zirkonacyklus, který eliminací odstupující skupiny β -poloze poskytne allylzirkoničitou sloučeninu, která dále reaguje s různými elektrofilů buď přímo nebo po transmetalaci na reaktivnější organokovovou sloučeninu (schéma 36). Stejným mechanismem reagují s Negishiho činidlem i substráty nesoucí alkoxy skupinu v propargylové poloze (schéma 37). O využití oxidativní adice se nejvíce zasadili Taguchi, Hanzawa a Ito.⁵⁵

Schéma 35

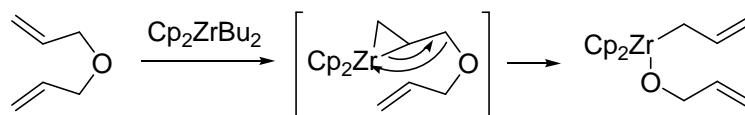


Schéma 36

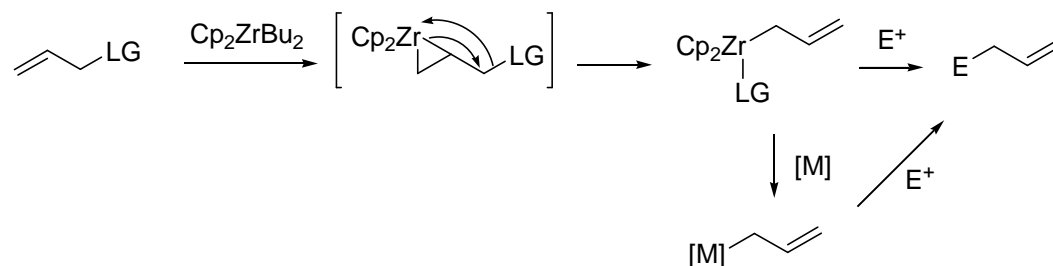
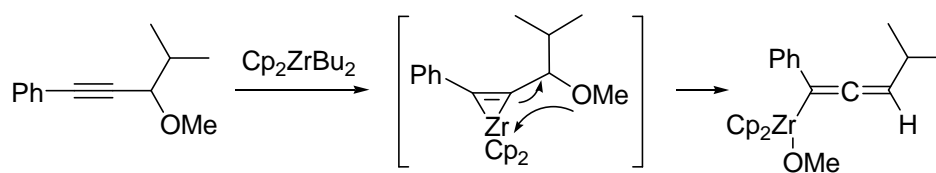


Schéma 37



Hanzawa také publikoval oxidativní adici různě substituovaných benzyletherů na Negishiho činidlo následovanou alkylací, a tak ukázal univerzálnost této reakce například na řadě reakcí *o*-(alkoxymethyl)styrenů. V prvním kroku dochází ke vzniku *o*-vinylbenzylzirkoničité sloučeniny, která po transmetalaci s CuCl na benzylmědnou sloučeninu reaguje s allylbromidem za vzniku dienu (schéma 38).^{56,57} Stejnou reakční sekvencí, tj. oxidativní adice/alkylace, reagují s dibutylzirkonocenem také 2-(alkoxymethyl)-1-(TMS-ethynyl)benzeny (schéma 39).⁴⁷

Schéma 38

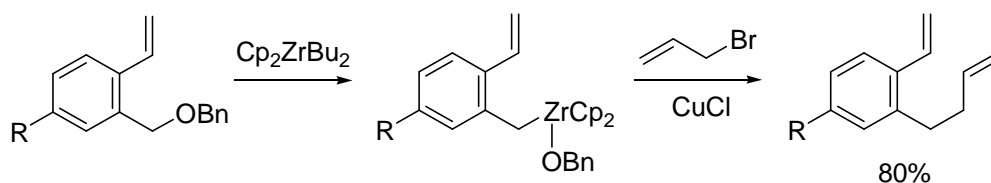
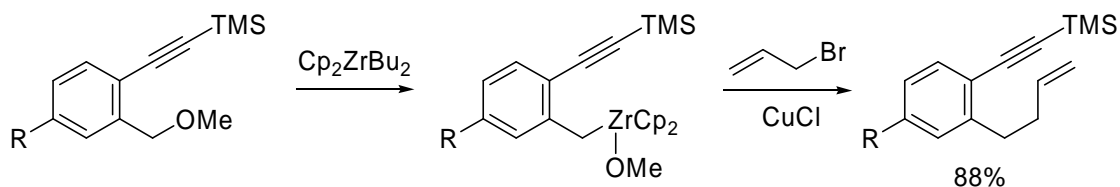
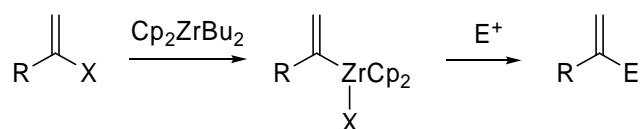


Schéma 39



Oxidativní adici na redukováný zirkonocen podléhají také vinylhalogenidy. Dochází ke vzniku vinylzirkoničítých sloučenin, které lze použít v dalších reakcích s různými elektrofilními skupinami (schéma 40).⁵⁸ Ve smyslu oxidativní adice za vzniku vinylzirkoničítých reagují s Negishiho činidlem také enolethery,⁵⁹ vinylsulfoxidy a vinylsulfony.⁶⁰

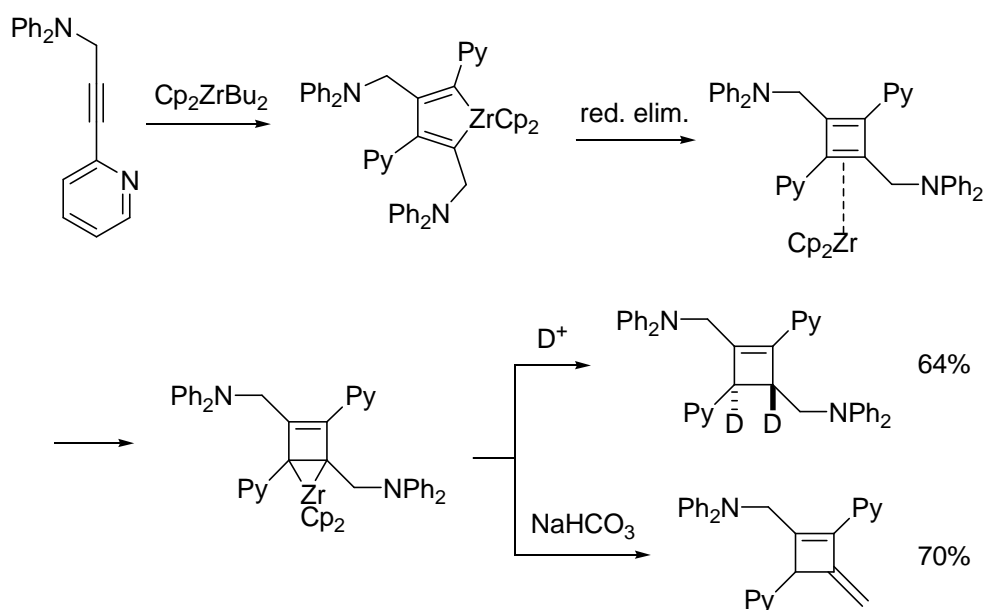
Schéma 40



2.7 Další reakce s Negishiho činidlem

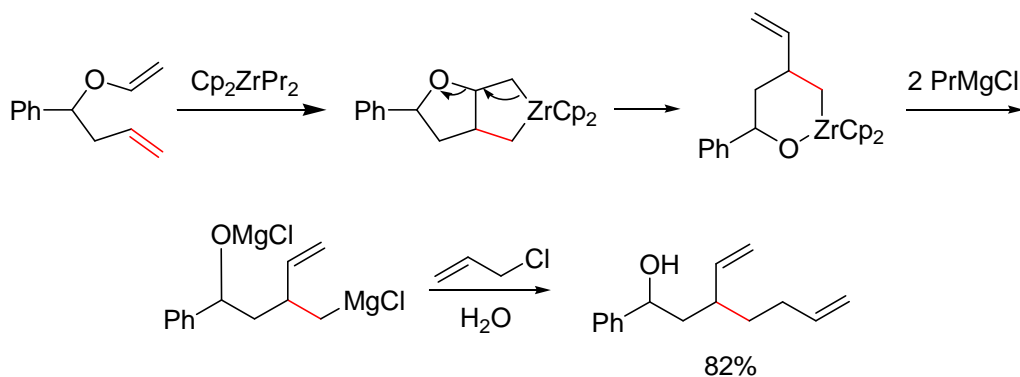
Neobvyklou reakci tetrasubstitovaných zirkonacyklopentadienů nesoucích heterocyklické substituenty pozorovala Liu. (schéma 41).⁶¹ 2,4-(*o*-Pyridyl)-3,5-(difenylaminomethyl) substituované zirkonacyklopentadieny podléhají reduktivní eliminaci za vzniku cyklobutadien-zirkonocenového komplexu. Z následných reakcí bylo zjištěno, že tento komplex je ekvivalentní zirkonabicyklo[2.1.0]pentanu a rozkladem v kyselém prostředí poskytuje cyklobutenové deriváty. Na druhou stranu rozkladem v bazickém prostředí dochází k eliminaci difenylaminové skupiny za vzniku derivátu s *exo*-metylenovou funkcí.

Schéma 41



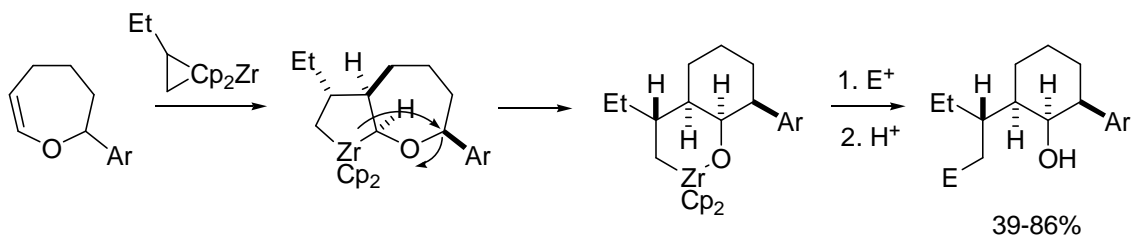
Barluenga a spolupracovníci publikovali zajímavou reakci katalyzovanou dipropylzirkonocenem. Jedná se o izomerizaci–magnezaci alkenyl substituovaných enoletherů.⁶² Při reakci dochází k intramolekulární β -eliminaci alkoxy skupiny za vzniku substituovaného oxazirkonacyklohexanu. Ten reakcí s PrMgCl poskytuje organohořečnatou sloučeninu, která reaguje chemoselektivně s allylchloridem za vzniku *C*-allylovaného produktu (schéma 42). Jedná se o ekvivalent vinylmagnezace terminálních olefinů, která je jinými metodami stále obtížně proveditelná.

Schéma 42



Sedmičlenné cyklické enolethery reagují s Negishiho činidlem intramolekulární alkyací za kontrakce kruhu a vzniku derivátů cyklohexanolu (schéma 43).⁶³ Přítomnost arylového substituentu je nezbytná, jinak dochází ke vzniku acyklických produktů.

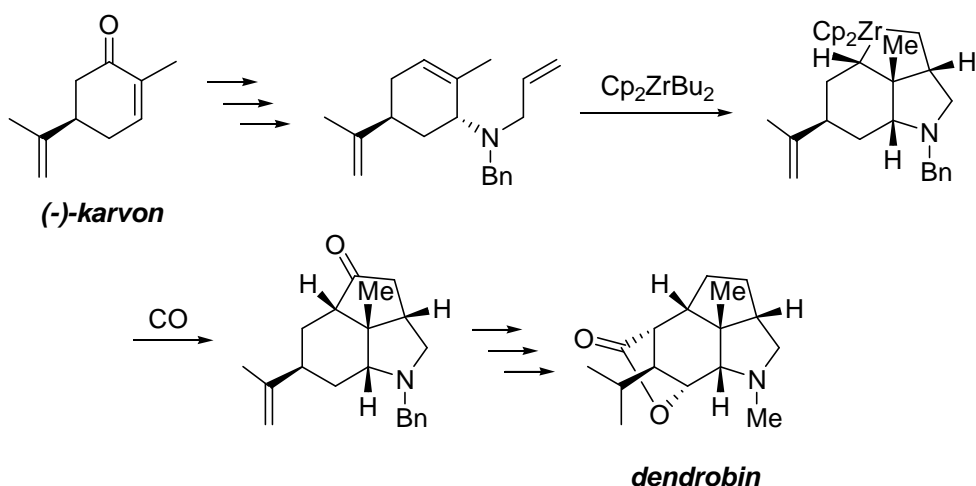
Schéma 43



2.8 Aplikace Negishiho činidla v syntézách přírodních látek

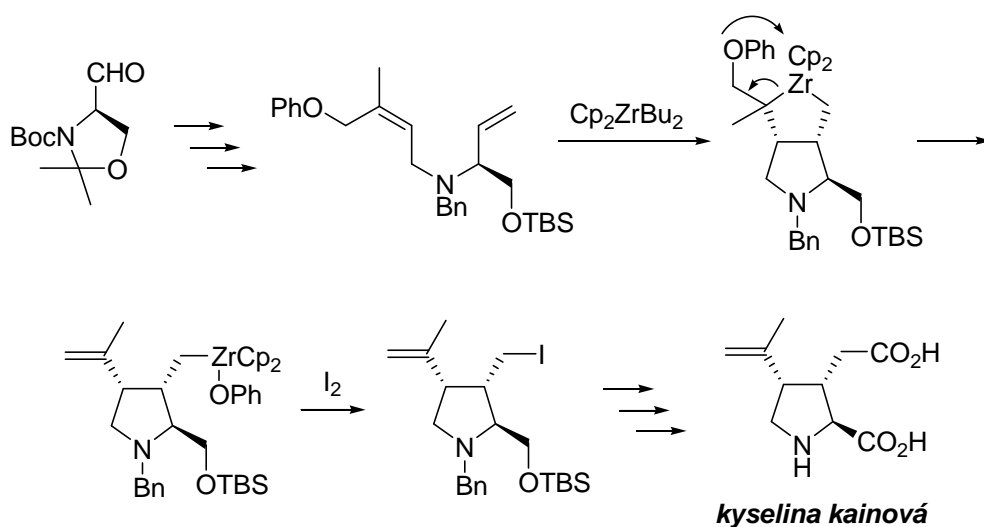
*Syntéza dendrobinu.*⁶⁴ Dendrobin je tetracyklický alkaloid izolovaný z *Dendrobium nobile*. Má antipyretické, hypotensivní a konvulsivní vlastnosti. Rostliny, které ho obsahují, se používají v tradičním čínském lékařství. Bisallylamin, sloužící jako výchozí látka pro syntézu dendrobinu byl získán z karvonu. Cyklizací bisallylaminu obsahujícího trisubstituovanou dvojnou vazbu vznikl tricyklický zirkonacyklopentan s požadovaným stereochemickým uspořádáním. Jeho následná karbonylace s CO za laboratorní teploty poskytla po izolaci v 43% výtěžku tricyklický keton, který byl klíčovým meziproduktem pro syntézu dendrobinu (schéma 44).

Schéma 44



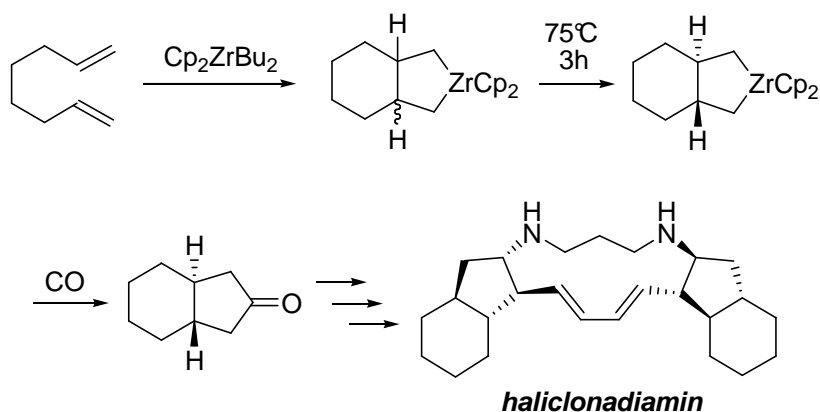
Syntéza kyseliny kainové.⁶⁵ Kyselina kainová je poměrně jednoduchá látka, která však má tři stereogenní centra vedle sebe. Kyselina kainová, která byla izolována z mořských řas *Digenea simple*, má nejen silné neurostimulační, ale také insekticidní a antihelmintické účinky. Vzhledem k tomu, že kyselina kainová obsahuje α -aminokyselinový fragment, vyšla syntéza z aldehydu, který byl připraven z D-serinu. Aldehyd byl v několika krocích převeden na vhodný meziprodukt – fenoxiallyl-en. Jeho cyklizací Negishiho činidlem a následnou jodolýzou byla získána směs diastereomerů, v které převládá *cis* stereoizomer. Tento produkt měl totožnou konfiguraci s kyselinou kainovou a byl použit v dalších krocích (schéma 45).

Schéma 45



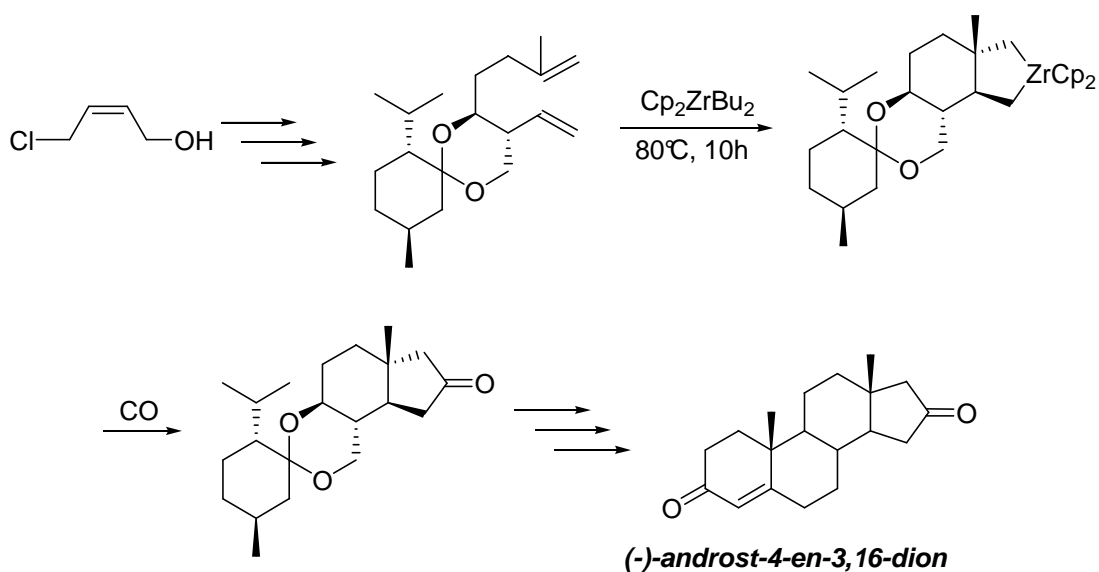
*Syntéza haliclonadiaminu.*⁶⁶ Haliclonadiamin je pentacyklický alkaloid s třináctičlenným kruhem obsahujícím dva dusíkové atomy. Tato látka, která byla izolována z mořské houby *Haliclona* sp. vykazuje fungicidní a antibakteriální účinky. Výchozí látkou pro syntézu haliclonadiaminu byl komerčně snadno dostupný 1,7-oktadien. Jeho cyklizace s Cp_2ZrBu_2 poskytla směs *cis* a *trans* zirkonacyklů, která byla zahříváním izomerizována na požadovaný *trans* izomer. Následnou karbonylací vznikl bicyklický keton se nezměněnou *trans* konfigurací, který byl dalšími transformacemi převeden na haliclonadiamin (schéma 46).

Schéma 46



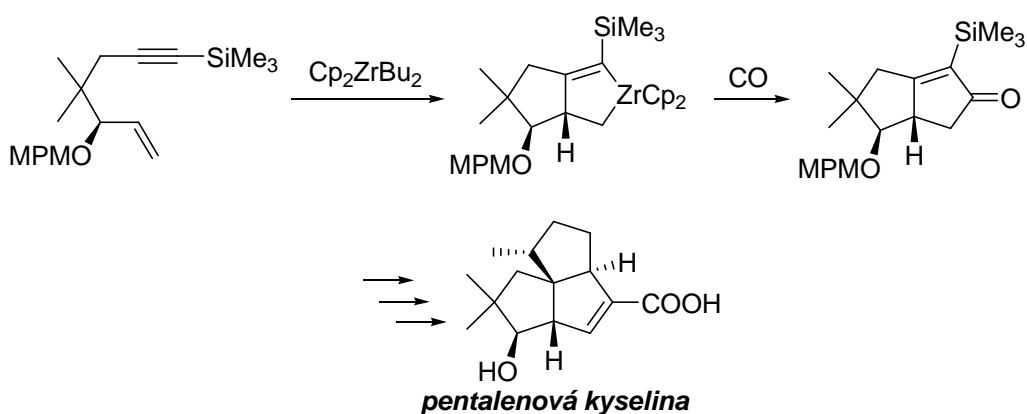
*Syntéza (-)-androst-4-en-3,16-dionu.*⁴ Androstenové steroidy řídí vývoj a funkci samčích pohlavních orgánů a sekundárních pohlavních znaků. Pro přípravu steroidů byla vypracována celá řada metod, přesto jsou neustále středem pozornosti syntetických chemiků. Jedním z nových přístupů je asymetrická syntéza (-)-androst-4-en-3,16-dionu založená na cyklizaci α,ω -dienu s Cp_2ZrBu_2 (schéma 47). Výchozí dien byl získán v několika krocích ze (*Z*)-4-chlorbut-2-en-1-olu. Vzniklá směs stereoizomerních zirkonacyklopentanů byla termicky izomerizována převážně na *trans* izomer, který po karbonylaci poskytl keton. Ten byl pak standardními operacemi převeden na (-)-androst-4-en-3,16-dion.

Schéma 47



*Syntéza kyseliny pentalenové.*⁶⁷ Kyselina pentalenová je jednou z řady angulárně kondenzovaných tricyklických sesquiterpenoidů. Vzniká při kultivaci *Streptomyces sp.* a je jedním z meziproductů biosyntézy antibiotika pentalenolaktonu. Reakcí výchozího enantiomerně čistého enynu s Cp_2ZrBu_2 pak vznikl zirkonacyklopenten, který po karbonylaci poskytl bicyklický keton. Funkcionalizace dvojně vazby a další reakce vedly ke vzniku kyseliny pentalenové (schéma 48).

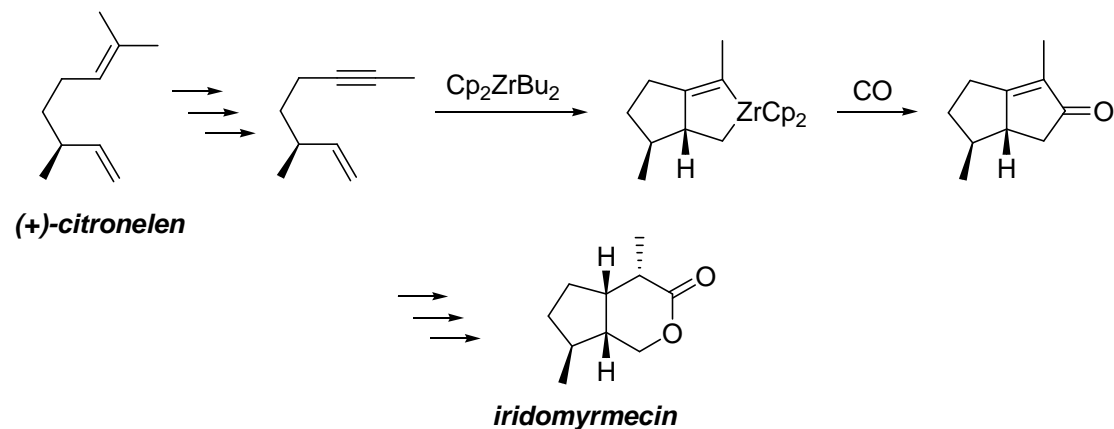
Schéma 48



*Syntéza (+)-iridomyrmecinu.*⁶⁸ Iridomyrmecin je bicyklický lakton, který byl nalezen v *Iridomyrmex numilis* z Argentiny a má insekticidní vlastnosti. Výchozí látka pro jeho syntézu, enantiomerně čistý enyn, byl připraven z (+)-citronelenu. Cyklizace

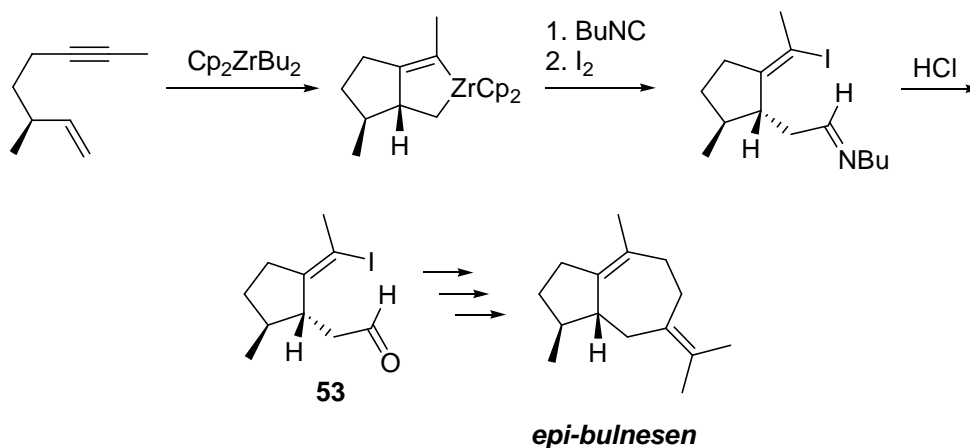
výchozího enynu s Negishiho činidlem následovaná karboxylací s CO poskytla bicycklý konjugovaný keton. Redukce konjugované dvojné vazby a Bayer-Villigerova oxidace pak vedla ke vzniku iridomyrmecinu (schéma 49).

Schéma 49



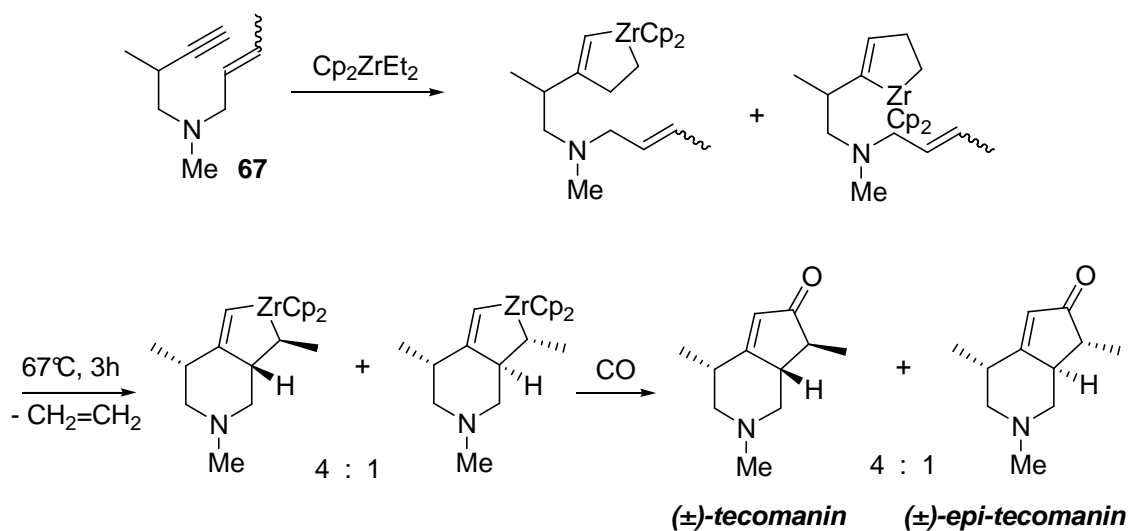
Syntéza (\pm)-7-*epi*-bulnesenu.⁶⁹ Bulnesen je hydroazulenový seskviterpenoid se sedmičlenným kruhem. Nachází se v silici z *Bulnesia sarmienti*. Výchozí látkou byl stejný enyn jako v případě syntézy iridomyrmecinu. V tomto případě však po cyklizaci Negishiho činidlem byla provedena reakce vzniklého zirkonacyklopentenu s isonitrilem, který selektivně reaguje s vazbou sp^3C-Zr .⁷⁰ Následnou reakcí s jodem vznikl jodimin. Kyselá hydrolyza jodiminu poskytla jodaldehyd, který byl převeden sledem reakcí na *epi*-bulnesen (schéma 50). Isonitril slouží v uvedené syntéze jako syntetický ekvivalent oxidu uhelnatého a v případě jeho použití dochází po hydrolyze reakční směsi k tvorbě aldehydů.⁷¹

Schéma 50



Syntéza (\pm)-tecomaninu.⁴¹ Tecomanin je hlavní alkaloid *Tecoma stans* a má hypoglykemické účinky. Výchozí enyn byl připraven alkylací z komerčně dostupného 1-chlorbut-2-enu a odpovídajícího aminu. Reakcí enynu s Cp_2ZrEt_2 (Takahashiho činidlem) vznikla za laboratorní teploty směs monocyklických komplexů, které se však zahříváním v THF po dobu 3 hodin podařilo převést na směs zirkonabicykloptenů (4:1). Karbonylace této směsi v dalším kroku poskytla přímo směs (+)-tecomaninu a (\pm)-4-epi-tecomaninu v nezměněném poměru 4:1 (schéma 51). (Reakcí enynu s Negishiho činidlem vzniká komplikovaná směs různých produktů.)

Schéma 51



3. Cíl práce

Cílem této práce je vypracovat novou syntetickou metodiku, která by umožnila přípravu polycyklických isoprenoidních sloučenin. Tato metodika by měla být založena na opakovaném použití jednoho činidla a měla by umožnit modulární a dostatečně flexibilní přístup k co nejširší skupině látek. Vhodné činidlo by tak mělo fungovat jako univerzální nástroj pro výstavbu různých polycyklických sloučenin. Vzhledem k širokému spektru reaktivity by tímto univerzálním nástrojem mohl být dibutylzirkonocen (Negishiho činidlo).

Cílem je navrhovanou metodiku a) otestovat na modelové cílové látce, b) použít pro syntézu různých derivátů estratrienů, c) aplikovat na syntézu *rac*-estronu a d) rozšířit o katalytickou a enantioselektivní variantu.

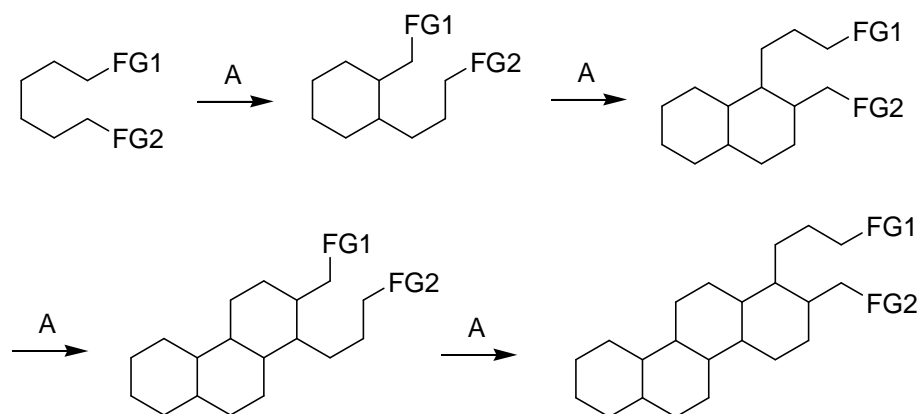
4. Výsledky a diskuze

4.1 Princip metody

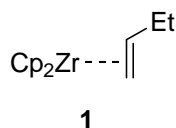
Základním předpokladem k dosažení vytyčeného cíle práce, tj. vyvinout novou metodu pro syntézu estratrienů, bylo navrhnout vhodný syntetický přístup, pomocí kterého by bylo možné vystavět steroidní skelet. Tento přístup by měl být založený na opakovaném použití jednoho činidla (A) za různých reakčních podmínek. Bylo proto nutné najít vhodně substituovaný substrát, který by reakcí nebo sledem několika reakcí s daným činidlem poskytl cyklizovaný produkt nesoucí opět stejné funkční skupiny (FG1, FG2) jako výchozí látka, aby i tento produkt mohl být v dalším kroku cyklizován stejným činidlem (schéma 52). Postupně by tak mohly být uzavírány jednotlivé kruhy cílové molekuly a vystavěn polycyklický isoprenoidní skelet.

Vhodným nástrojem pro uskutečnění navrhovaných transformací by mohl být dibutylzirkonocen (Negishiho činidlo), který se rozkládá za vzniku zirkonocen-but-1-enového komplexu **1** (obrázek 1) a pak reaguje se širokým spektrem substrátů.

Schéma 52



Obrázek 1

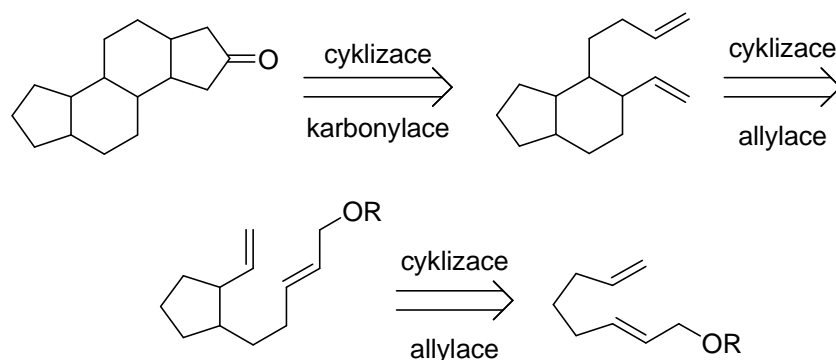


4.2 Testování metody na modelové látce

Jako vhodný modelový cíl pro testování výše zmíněného syntetického návrhu byl na základě literárních precedentů (viz literární přehled) týkajících se uplatnění dibutylzirkonocenu v cyklizačních reakcích zvolen A-norgonagonanový skelet nesoucí

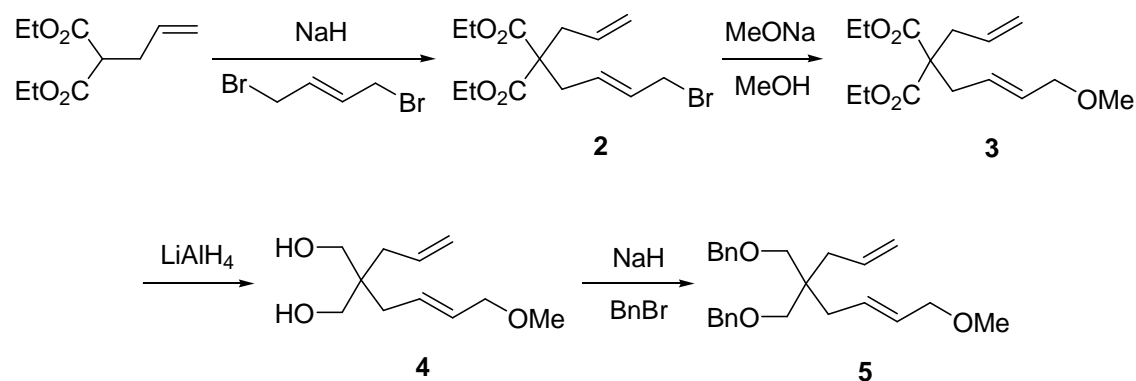
keto skupinu v poloze 16. Tento tetracyklický keton by mohl být retrosyntetizován cyklizací α,ω -dienu dibutylzirkonocenem následovanou karbonylací oxidem uhelnatým. Bicyklický α,ω -dien by mohl být získán cyklizací monocyklického alkoxyallyl-enu dibutylzirkonocenem následovanou allylací. Monocyklický alkoxyallyl-en by mohl být připraven cyklizací acyklického alkoxyallyl-enu opět dibutylzirkonocenem (schéma 53).

Schéma 53



Modelová výchozí látka **5** pro navrhovanou syntézu byla připravena ve 4 krocích z komerčně dostupného diethyl-allylmalonátu (schéma 54). Diethyl-allylmalonát byl alkylován⁷² *trans*-1,4-dibrombut-2-enem za vzniku bromallyl-enu **2** ve výtěžku 52%. Bromallyl-en **2** byl převeden reakcí s MeONa v MeOH na methoxyallyl-en⁷³ **3** ve výtěžku 71%. Za těchto podmínek došlo k částečné transesterifikaci na methylester. Vzniklá směs methyl a ethyl esteru byla redukována⁷⁴ LiAlH₄ na diol **4** (95%). Chránění diolu **4** pomocí *t*-butyldifenylsilylchloridu (TBDPSCI) probíhalo jen do stadia mono ochráněného produktu, proto byla jako vhodnější metoda chránění hydroxylových skupin zvolena benzylace⁷⁵, která vedla ke vzniku ochráněného diolu **5** (68%).

Schéma 54



Allyl-enový substrát **5** byl cyklizován pomocí Negishiho činidla (Cp_2ZrBu_2), za vzniku zirkonacyklopentanového intermediátu, který okamžitě podlehl β -eliminaci methoxy skupiny za vzniku relativně stálé monoalkylzirkoničité sloučeniny. Po ukončení reakce přidavkem 3M HCl byl izolován cyklizovaný produkt **6a** ve výtěžku 56%. Samostatná cyklizace tedy probíhala podle očekávání a poměr *trans/cis* diastereoizomerů byl u **6a** 9:1 (schéma 55). Paralelně byla prováděna stejná cyklizace, následovaná reakcí s methallylchloridem v přítomnosti CuCl (schéma 56). Přítomnost katalytického množství CuCl vedla k transmetalaci výše zmiňované monoalkylzirkoničité sloučeniny na reaktivnější organomědnou sloučeninu, která reagovala s methallylchloridem ve smyslu $\text{S}_{\text{N}}2'$ substituce za vzniku α,ω -dienu **6b** ve výtěžku 72%. Zde je nutné zdůraznit, že cyklizační i allylační reakce probíhala v jedné baňce bez nutnosti izolace meziproductů. Poměr *trans/cis* diastereoizomerů byl u **6b** také 9:1. Cyklizačně – allylační reakce substrátu **5** byla prováděna i s dalšími allylhalogenidy. Z reakce s 2,3-dichlorpropenem byl izolován chlorden **6c** ve výtěžku 59%. Cyklizace následovaná *in situ* alkylací 3,4-dichlorbut-1-enem poskytla chlorallyl-en **6d** ve výtěžku 60%. Cyklizační reakcí byl uzavřen kruh A norgonanového skeletu a allylační reakcí bylo vytvořeno vhodné uspořádání nenasycených funkčních skupin pro další cyklizaci.

Schéma 55

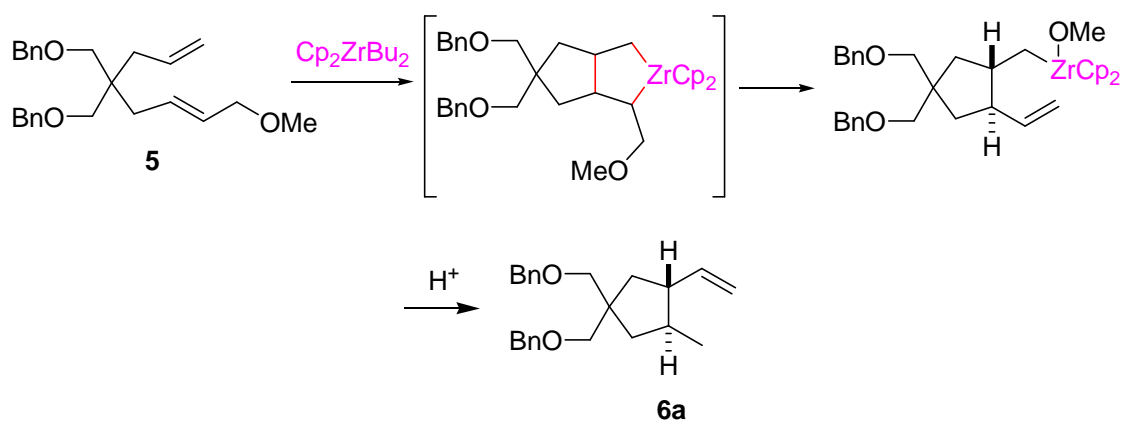
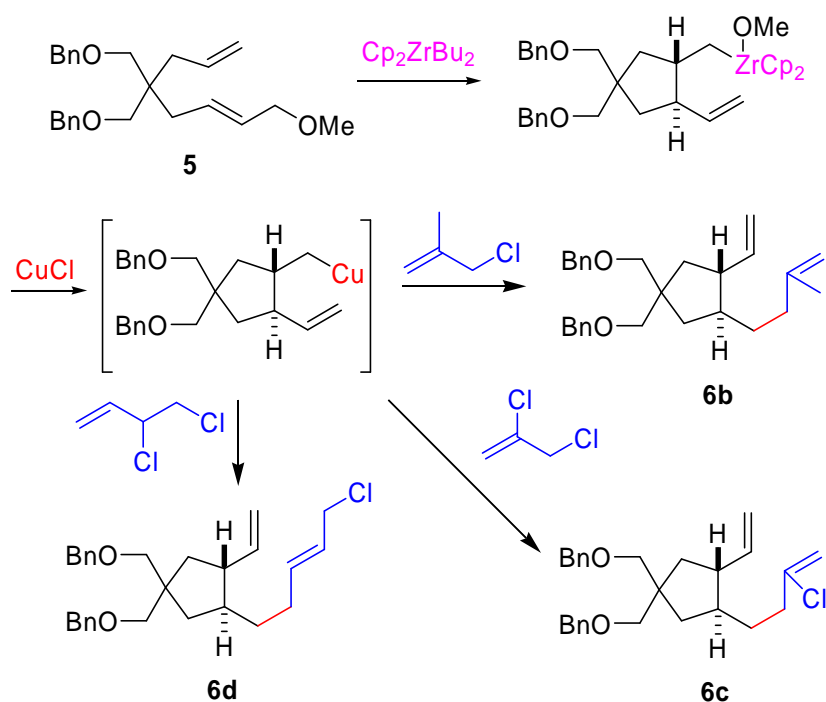
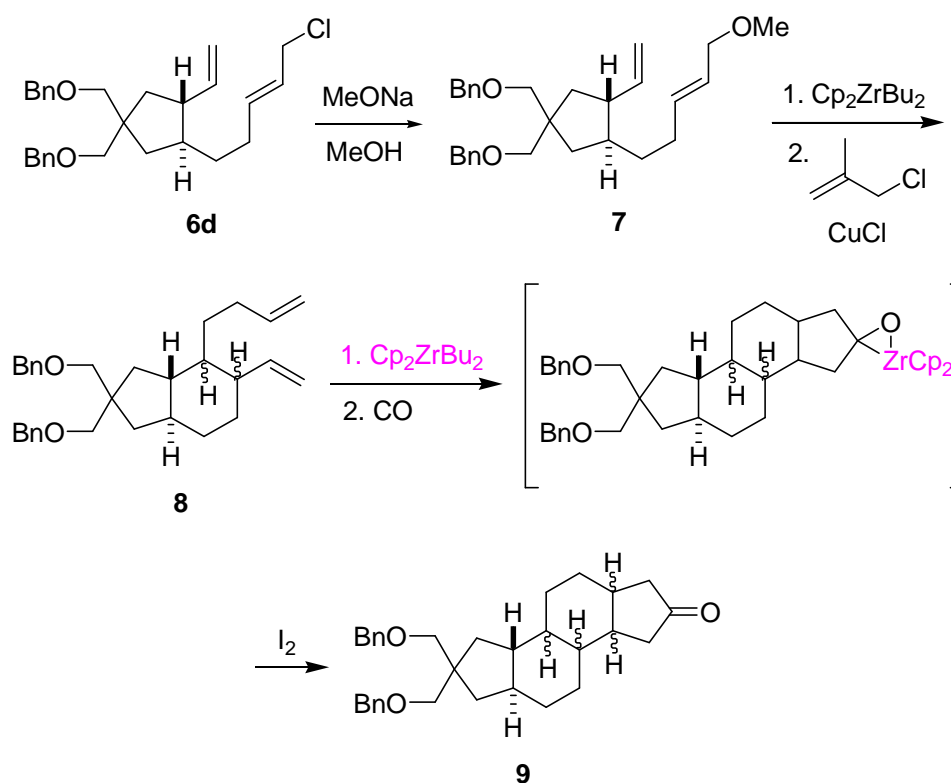


Schéma 56



V dalším kroku byl chlorallyl-en **6d** byl převeden na methoxyallyl-en **7** (87%) reakcí s methanolátem sodným v methanolu. Opětovná cyklizace Negishiho činidlem poskytla organozirkoničitou sloučeninu, která byla *in situ* alkylována allylbromidem v přítomnosti CuCl (10 mol%) za vzniku α,ω -dienu **8** (41%), který byl získán jako diastereoizomerní směs. Tím došlo k uzavření kruhu B norgonanového skeletu a vybudování vhodně orientovaných funkčních skupin pro další cyklizaci. Směs dienů **8** byla cyklizována opět dibutylzirkonocenem za vzniku zirkonacyklopentanového intermediátu, který byl *in situ* karbonylován oxidem uhelnatým dle publikovaného postupu.⁴ Ukončení reakce elementárním jodem vedlo ke vzniku směsi produktů, z níž byla sloupcovou chromatografií izolována frakce obsahující diastereoizomerní směs ketonů **9** ve výtěžku 23% (schéma 57). Přítomnost karbonylové funkce byla potvrzena IČ spektrem a HRMS. Došlo k uzavření kruhů C a D norgonanového skeletu v jedné reakci, bez nutnosti izolace meziproduktů.

Schéma 57



Na tomto modelovém případě byla dokázána proveditelnost navrhované syntetické strategie. Podařilo se ukázat, že je možné postupně vystavět tetracyklický steroidní skelet pomocí opakovaného použití stechiometrické cyklizace Negishiho činidlem, následované *in situ* allylací. Steroidní skelet **9** byl získán ve 4 krocích ze substrátu **5**, celkově 8 krocích z komerčně dostupné výchozí látky.

4.3 Syntéza estra-1,3,5(10)-trienového skeletu

Na předešlém případě byla ověřena správnost navrhovaného postupu syntézy polycyklických sloučenin. Proto bylo přistoupeno k aplikaci této metodiky v syntéze sloučeniny s estratrienovým skeletem.

Jako výchozí sloučenina byl vybrán 2-(benzyloxymethyl)styren **10**, který byl připraven ve 2 krocích (62%) z komerčně dostupného 2-jodbenzylalkoholu (schéma 58). V prvním kroku byl jodbenzylalkohol alkylován benzylbromidem.⁴ Vzniklý benzylether byl alkenylován Stilleho reakcí s vinyltributylstannanem za vzniku styrenu **10** (78%).⁷⁶ Jak je známo z literatury, C-O vazba v (benzyloxymethyl)styrenech podléhá regioselektivní oxidativní adici na dibutylzirkonocen⁵⁷ díky přítomnosti dvojné vazby na jednom z benzenových jader. To vedlo ke vzniku stále benzylzirkoničité sloučeniny **10a**, kterou je možné využít k dalším reakcím.

Benzylzirkoničitá sloučenina **10a** byla *in-situ* transmetalována katalytickým množstvím CuCl na benzylmědnou sloučeninu **10b** a dále bez izolace reagována s 3,4-dichlorbut-1-enem za vzniku nestálého chlorallyl-enu **11** v dobrém výtěžku 83%. Ten byl reakcí s MeONa v MeOH okamžitě převeden na methoxyallyl-en **12** ve výtěžku 66% (schéma 59).

Schéma 58

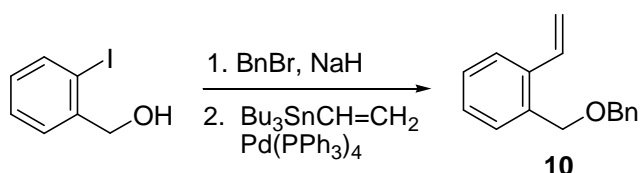
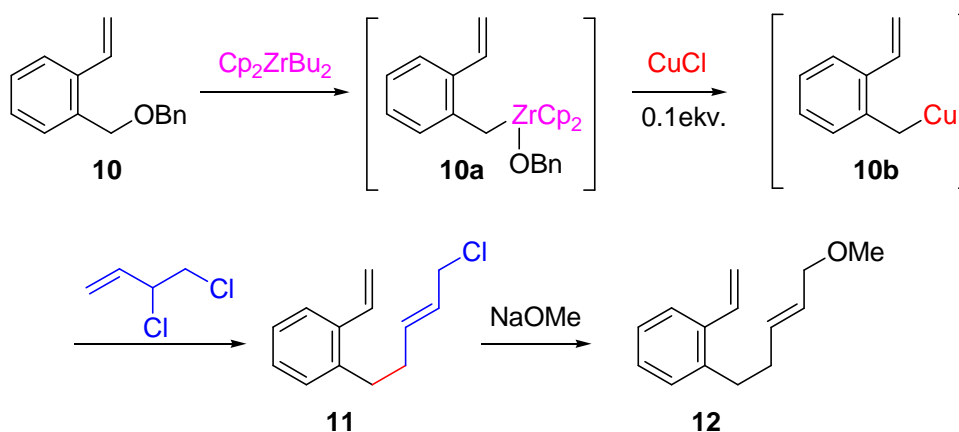
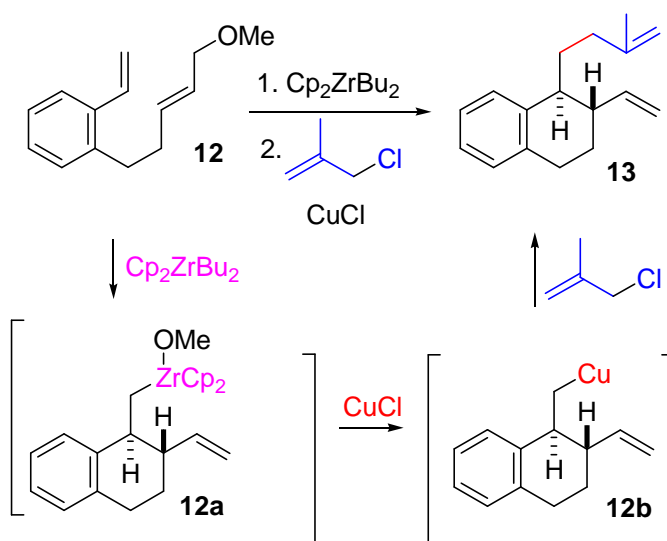


Schéma 59



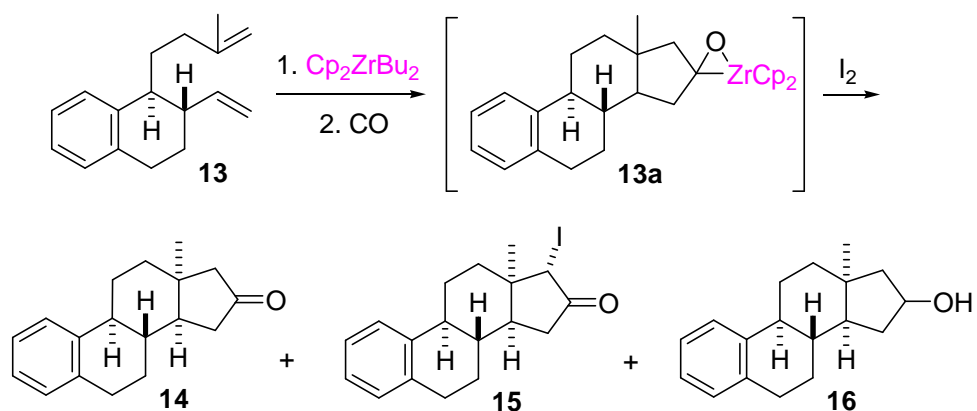
Cyklizace methoxyallyl-enu **12** s Negishiho činidlem poskytla monoalkylzirkoničitou sloučeninu **12a**, která byla dále bez izolace reagována s methallylchloridem za katalýzy CuCl za vzniku *trans*-dienu **13** (59%). Reakční mechanismus zahrnoval tvorbu zirkonacyklopentanu následovanou intramolekulární eliminací methoxy skupiny (Schéma 60). Cyklizace proběhla s vysokou diastereoselektivitou za přednostního vzniku požadovaného *trans* diastereoizomeru (*trans/cis* byl 98/2). *Trans* konfigurace na spojení kruhu B a C odpovídá konfiguraci přírodních steroidů.

Schéma 60



V dalším kroku byl dien **13** karbonylativně cyklizován pomocí Negishiho činidla a oxidu uhelnatého. Reakční mechanismus opět zahrnoval tvorbu zirkonacyclopentanu, který po inserci CO poskytl organozirkoničitou sloučeninu **13a**, jejíž rozložení jodem vedlo ke vzniku cílového ketonu **14**. Oproti očekávání však vznikla směs několika produktů. Z ní byl izolován očekávaný keton **14** (12%), 17 α -jodketon **15** (13%), směs látek, která byla dle NMR signálů identifikována jako směs alkoholů **16** (11%) a nakonec směsná frakce alkoholů **16** a ketonu **14** (10%). Celkový izolovaný výtěžek všech tetracyklických produktů byl 46% (schéma 61). Podle analýzy NMR spekter bylo zjištěno, že žádaný produkt – tetracyklický keton **14** – má na spojení kruhu C a D nepřirodní *cis* konfiguraci. Nečekaným vedlejším produktem byl jodketon **15**, neboť dle literatury nebyl ještě nikdy vznik jodketonu při cyklokarbonylačních reakcích zprostředkovaných dibutylzirkonocenem pozorován. Na druhou stranu je nutné uvést, že vznik α -jodketonů v chemii steroidů za podobných podmínek byl v literatuře popsán.⁷⁷ Struktura jodketonu **15** byla určena pomocí NMR technik a potvrzena rentgenostrukturní analýzou (obrázek 2). Jodketon **15** byl dále převeden na keton **14** reduktivní dehalogenací pomocí tributylstannanu ve výtěžku 39%, čímž bylo potvrzeno, že jak jodketon **15**, tak keton **14** mají stejnou relativní konfiguraci (schéma 62).

Schéma 61



Obrázek 2. Jodketon **15** – struktura na základě rentgenostrukturních dat

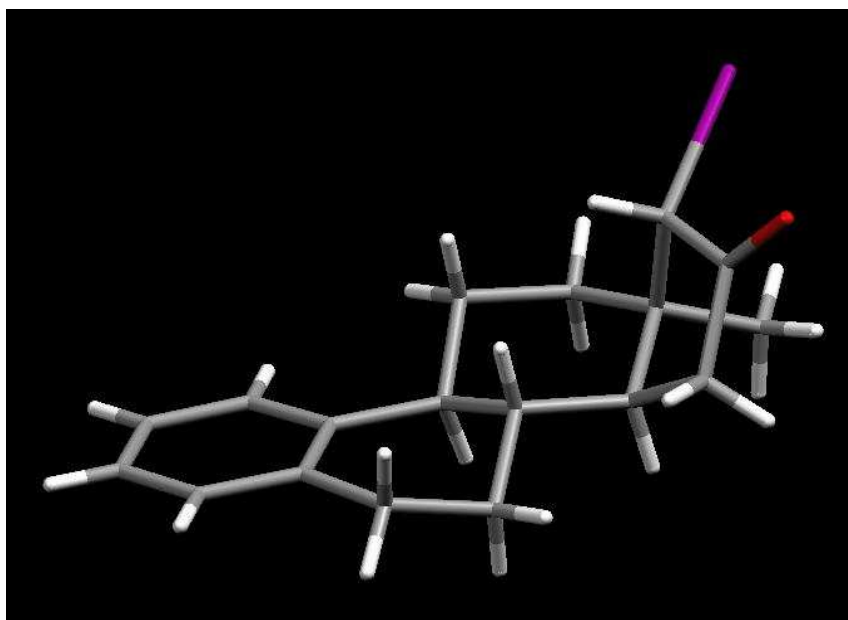
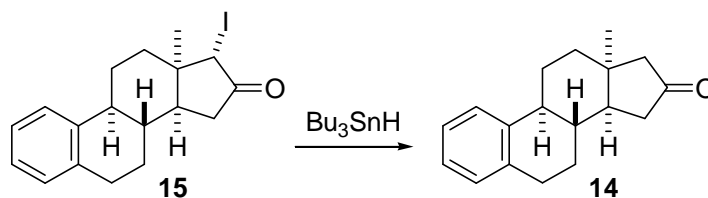


Schéma 62



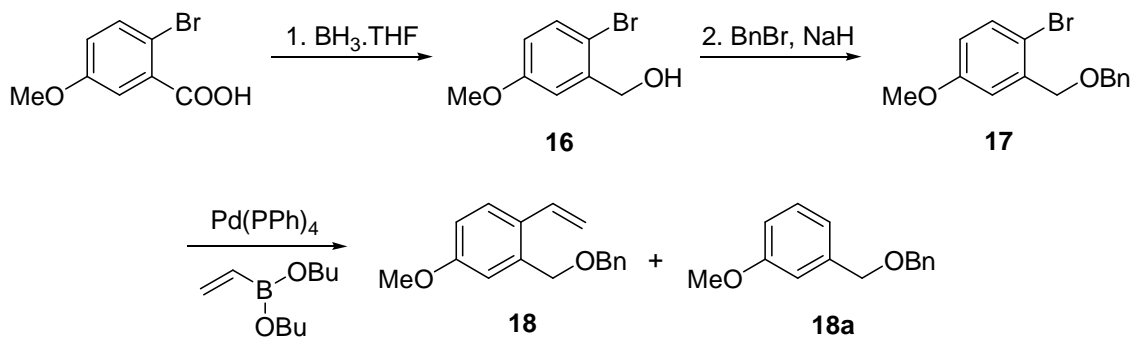
Estratrienový skelet byl tak vystavěn celkem v 6 krocích z komerčně dostupné výchozí látky. Uzavírání kruhu B proběhlo s vynikající diastereoselektivitou (98% *de*). Spojení kruhů B a C je *trans*, tedy stejné jako u přírodních steroidů, přestože při

uzavírání šestičlenných kruhů Negishiho činidlem většinou vznikají *cis* izomery.⁷⁸ Spojení kruhů C a D je *cis*, tedy nepřirodní.

4.4 Syntéza 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trienového skeletu

Dalším cílem, na který byla aplikována metodika výstavby steroidního skeletu pomocí opakovaného použití Negishiho činidla byl 3-methoxyestratrienový skelet. Výchozí látka pro tuto syntézu, styren **18**, byla připravena ve 3 krocích z komerčně dostupné 2-brom-5-methoxybenzoové kyseliny. Tato kyselina byla nejprve redukována $\text{BH}_3\text{-THF}$ komplexem⁵⁶ na příslušný benzylový alkohol **16** (96%). Ten byl alkylován benzylbromidem za vzniku dibenzyletheru **17** (83%).⁵⁶ Jeho vinylace za podmínek Suzukiho reakce⁷⁹ poskytla derivát styrenu **18** (67%). Suzukiho reakce však byla nečekaně doprovázena vedlejší reduktivní dehalogenací výchozí látky **17** vedoucí ke vzniku nežádoucího 3-methoxydibenzyletheru **18a** (20%), který byl od žádaného produktu **18** nedělitelný (schéma 63). ^1H NMR spektra sloučenin **18a** a **18** se překrývala, až na signály vinylové skupiny. Skutečnost, že se jedná o směs látek byla zjištěna z ^{13}C NMR spekter.

Schéma 63

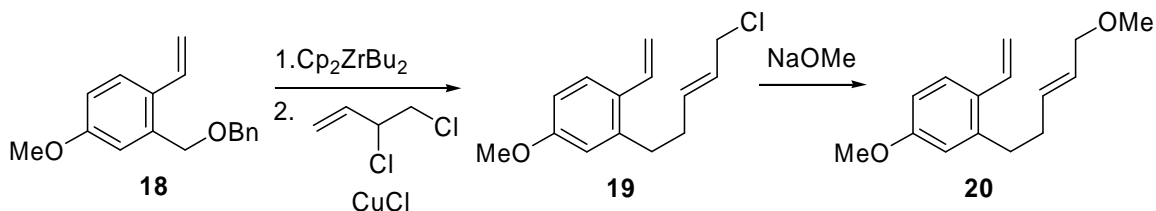


V dalším kroku, oxidativní adici styrenu **18** na dibutylzirkonocen, byla proto použita směs látek **18** a **18a**, neboť látka **18a** vlivem absence vinylové skupiny oxidativní adici nepodléhá. Při dalších přísunech styrenu **18** byl však zvolen v literatuře popsán alternativní 4 krokový postup,⁵⁶ který poskytoval srovnatelný celkový výtěžek bez přítomnosti nežádoucího vedlejšího produktu **18a**.

Oxidativní adice styrenu **18** na Cp_2ZrBu_2 následovaná alkylací 3,4-dichlorbut-1-enem v přítomnosti katalytického množství CuCl , poskytla požadovaný chlorallyl-en **19** (70%). Reakce chlorallyl-enu **19** s methanolátem sodným v methanolu byla problematická, docházelo ke vzniku pestré směsi produktů z níž byl izolován pouze methoxyallyl-en **20** ve výtěžku 13%. Vlivem přítomnosti methoxy substituentu na

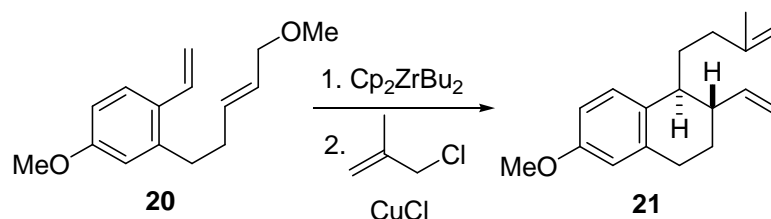
aromatickém jádře je chlorallyl-en **19** elektronově bohatý a podléhá snadno vedlejší reakci, pravděpodobně polymeraci. Optimalizací reakčních podmínek bylo zjištěno, že methoxyace chlorallyl-enu **19** probíhá nejlépe v DMF, kdy poskytla methoxyallyl-en **20** ve výtěžku 67% (schéma 64).

Schéma 64



Analogicky jako u syntézy předchozího skeletu reagoval methoxyallyl-en **20** s Cp_2ZrBu_2 a následně byl *in-situ* allylován methallylchloridem v přítomnosti CuCl (10 mol%) za vzniku dienu **21** ve výtěžku 93% (schéma 65). Diastereoselektivita při uzavírání B kruhu byla opět vyšší než 98%.

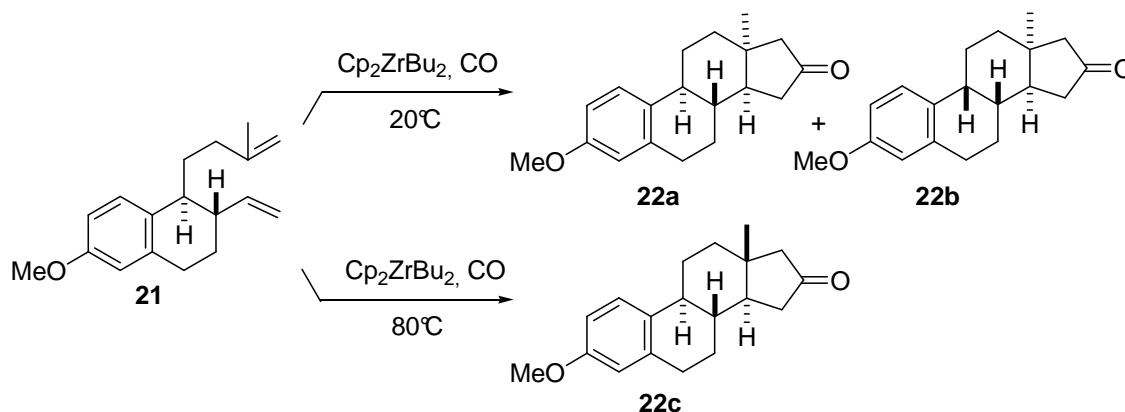
Schéma 65



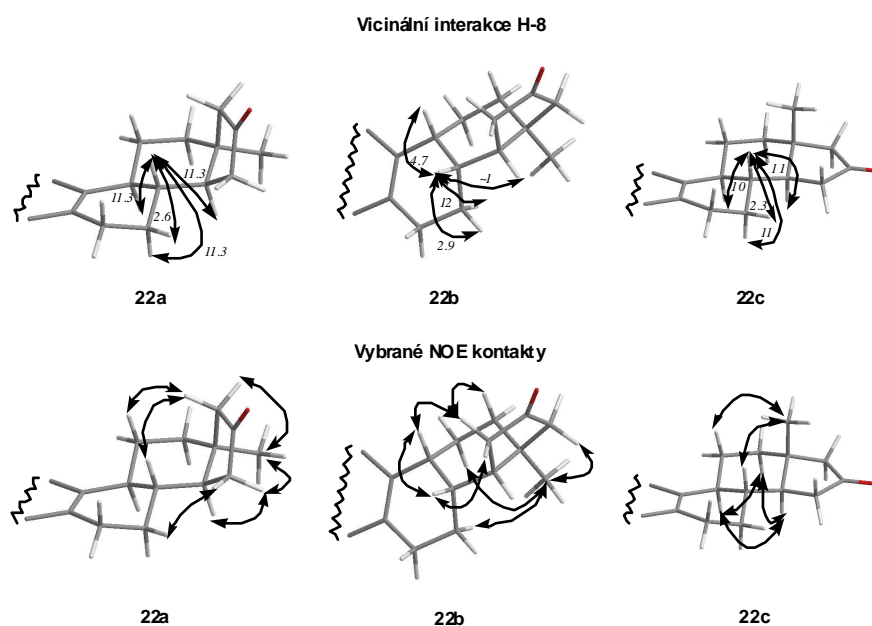
Dien **21** byl v následném kroku opět karbonylativně cyklizován Negishiho činidlem (schéma 66). Zirkonacyklopentanový intermediát vzniklý cyklizací *trans*-dienu **21** byl reagoval s CO. Reakce byla ukončena přidáním 3M HCl, čímž byla znemožněna tvorba jodketonu. Po sloupcové chromatografii byla získána směs ketonů (49%). Keton **22a** (37%) měl relativní konfiguraci *trans-anti-cis*, tzn. přírodní konfiguraci na spojení kruhů B a C a nepřírodní konfiguraci na spojení kruhů C a D. Další složkou směsi byl keton **22b** (12%) s relativní konfigurací *cis-anti-cis*, tedy s nepřírodní konfigurací jak na spojení kruhů B a C, tak C a D. Celkový izolovaný výtěžek po karbonylativní cyklizaci byl 49%. Vznik izomeru **22b** při cyklokarbonylaci není zcela jasný. Byly prováděny pokusy izomerizovat keton **22a** na keton **22b** za podmínek karbonylativní cyklizace, ovšem bez úspěchu. Jedno z možných vysvětlení tohoto jevu by mohlo být založeno na reverzibilním 1,3 posunu protonu způsobeném odtržením allylového protonu z uhlíku C-8 před vlastní cyklizací dienu **21**.⁵⁰

Je známo, že cyklizace dienů s Negishiho činidlem může poskytnout jak kinetický (*cis*-substituovaný), tak termodynamický (*trans*-substituovaný) produkt v závislosti na reakční teplotě.⁸⁰ V dalším experimentu byl proto *cis*-zirkonacyklopentan vzniklý při cyklizaci dienu **21** před karbonylací ekvilibrován na termodynamicky stálejší *trans*-zirkonacyklopentan při 80°C (4 h). Při reakci však docházelo ve značné míře k tepelnému rozkladu zirkonacyklopentanu, proto byl z reakční směsi získán keton **22c** s přírodní relativní konfigurací *trans-anti-trans*⁸¹ ve výtěžku jen 11% (Schéma 66). Struktura ketonů byla určena pomocí NMR technik. Relativní konfigurace na uhlíkových atomech 8,9,13 a 14 u sloučenin **20** a **21** a **22a-22c** byla odvozena z charakteristických vicinálních spin-spinových interakčních konstant a NOE kontaktů (obrázek 3). U ketonu **22a** byla jeho struktura ještě potvrzena rentgenostrukturní analýzou (obrázek 4).

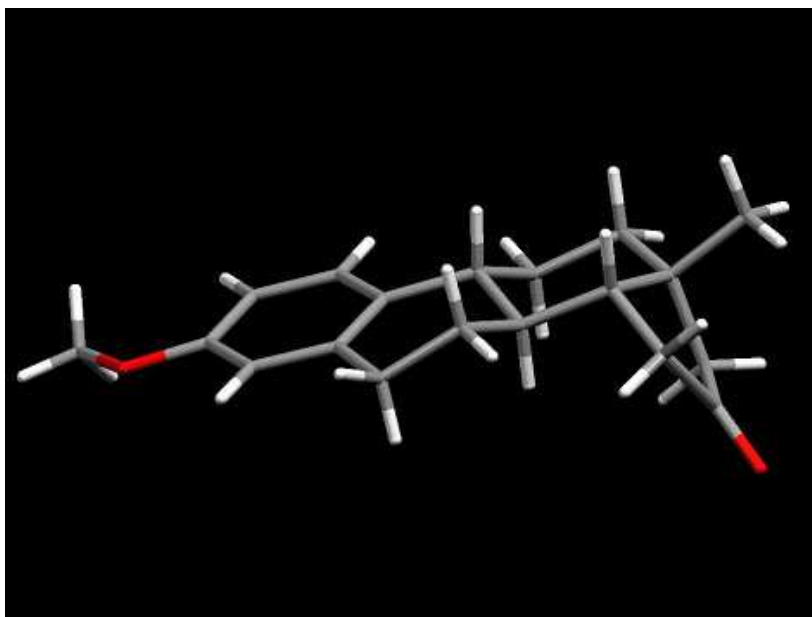
Schéma 66



Obrázek 3



Obrázek 4. Keton **15** – struktura na základě rentgenostrukturních dat

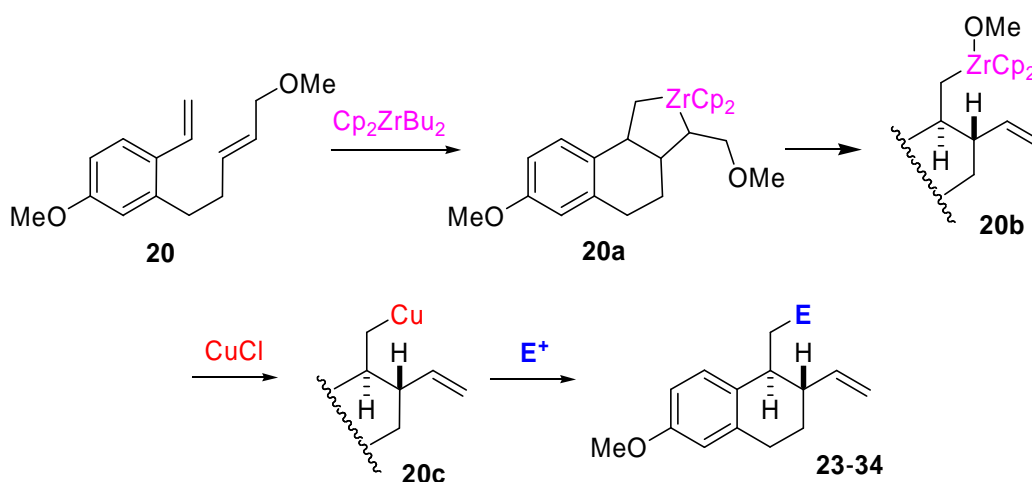


Příprava 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-onů byla provedena ve 3 krocích zprostředkovaných zirkonocenem z pokročilého intermediátu **18**. Celkově byla cílová látka připravena v 7 krocích z komerčně dostupné 2-brom-5-methoxybenzoové kyseliny.

4.5 Příprava intermediátů pro syntézu derivátů estratrienů

Při vývoji nové metodiky je rovněž rozhodující její flexibilita. Vzhledem k tomu, že uzavírání B kruhu estratrienového skeletu, probíhalo s vynikající 98% *trans*-diastereoselektivitou, která je rozhodující pro řízení stereoselektivity při výstavbě dalších kruhů, byla výše zmiňovaná cyklizačně-alkylační reakce studována ještě s dalšími C-elektrofily (E^+). Jak bylo ukázáno, reakcí methoxyallyl-enu **20** s Negishiho činidlem vzniká alkylzirkoničitá sloučenina **20b**, která po transmetalaci na alkylmědnou sloučeninu **20c** reaguje s elektrofily. Produkty této reakce by mohly být využity jako stavební bloky v syntéze dalších derivátů estratrienů (schéma 67).

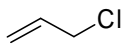
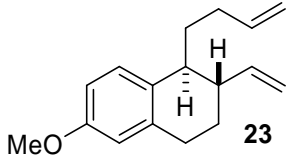
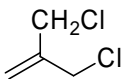
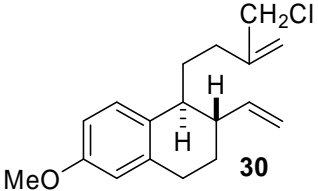
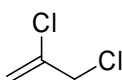
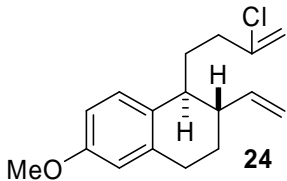
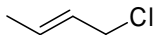
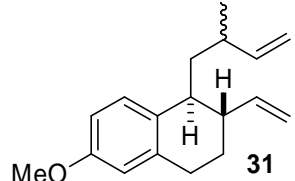
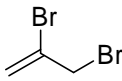
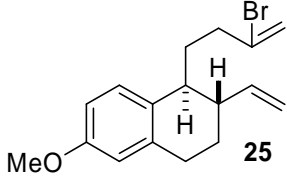
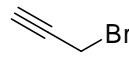
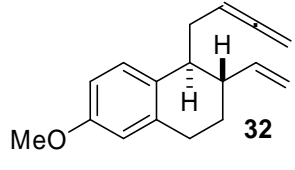
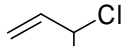
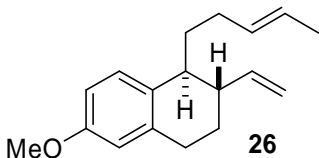
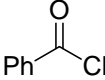
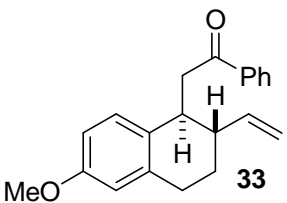
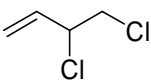
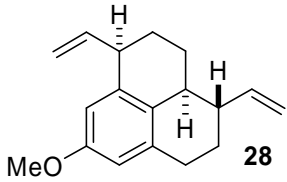
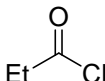
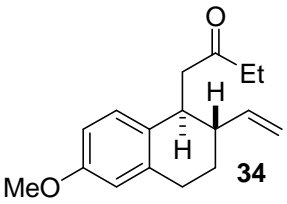
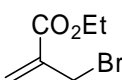
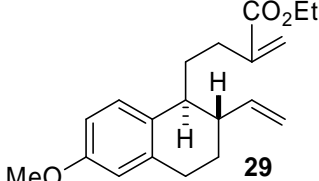
Schéma 67



Jako alkylační činidla byly použity různé allylhalogenidy a acylhalogenidy (tabulka 1). Cyklizačně-alkylační reakce methoxyallyl-enu **20** s allylchloridem tak poskytla odpovídající α,ω -dien **23** ve výtěžku 79%, při použití 2,3-dichlorpropenu a 2,3-dibrompropenu byly izolovány příslušné halodieny **24** a **25** ve výtěžcích 84 a 83%. Alkylace 3-chlorbutenem poskytla očekávaný produkt **26**, ovšem jako směs *trans/cis* izomerů v poměru 2/1. Nečekaný produkt poskytla reakce s 3,4-dichlorbutenem - jako produkt byla izolována pouze tricyklická sloučenina **28** s výtěžkem 45%, přestože konverze výchozí látky byla vysoká. Ke vzniku tricyklické sloučeniny **28** došlo pravděpodobně přeměnou původně plánovaného allylového chlordienu **27**, jehož přítomnost v reakční směsi byla potvrzena GC-MS, při standardním zpracování a následné chromatografii na silikagelu. Je tedy velmi pravděpodobné, že za těchto podmínek došlo k solvolýze allylchloridu za vzniku allylového kationtu **27a**. Ten podlehl, díky příhodnému prostorovému uspořádání, intramolekulární Friedel-Craftsově alkylationi s elektronově bohatým A-kruhem za vzniku sloučeniny **28** (Schéma 68). Tento skelet rovněž připomíná základní strukturní motiv pseudopterosinů⁸² skupiny přírodních látek izolovaných z mořských řas *Pseudopterozorgia elisabethae*, které vykazují protizánětlivé a analgetické účinky. Alkylace intermediátu **20c** ethyl-2-(brommethyl)akrylátem a 3-chlor-2-(chlormethyl)propenem poskytla odpovídající produkty **29** a **30** ve výtěžcích 76 a 61%. Kromě dienu **30** bylo také izolováno malé množství (6%) dvojnásobně alkylovaného produktu **30a** (schéma 69). Při reakci s krotylchloridem byla pozorována úplná selektivita pro $\text{S}_{\text{N}}2'$ substituci, která poskytla dien **31** (74%) jako 1:1 diastereoisomerní směs. $\text{S}_{\text{N}}2'$ selektivita byla pozorována také při reakci s propargylbromidem, což vedlo ke vzniku allenu **32** ve výtěžku 71%. Reakce s acylchloridy probíhaly rovněž s dobrými výtěžky. S benzoylchloridem byl získán keton **33** ve výtěžku 72 % a s propanoylchloridem keton **34** ve výtěžku 69%.

Všechny produkty zmiňované cyklizačně-alkylační reakce byly získány s 98% diastereoselektivitou.

Tabulka 1

Elektrofil	Produkt	Výtěžek (%) ^a	Elektrofil	Produkt	Výtěžek (%) ^a
		79			61
		84			74 ^d
		83			71
		80 ^b			72
		45 ^c			69
		76			

^a izolovaný výtěžek

^b *trans/cis* 2/1

^c jeden diastereoizomer

^d směs diastereoizomerů 1:1

Schéma 68

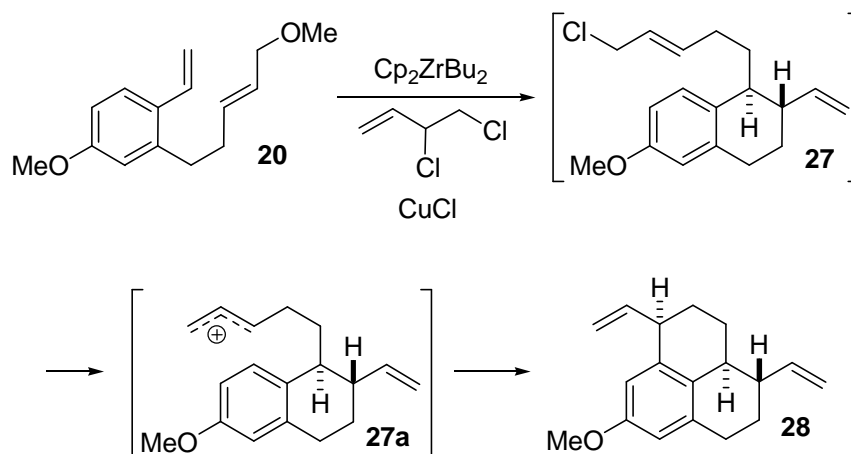
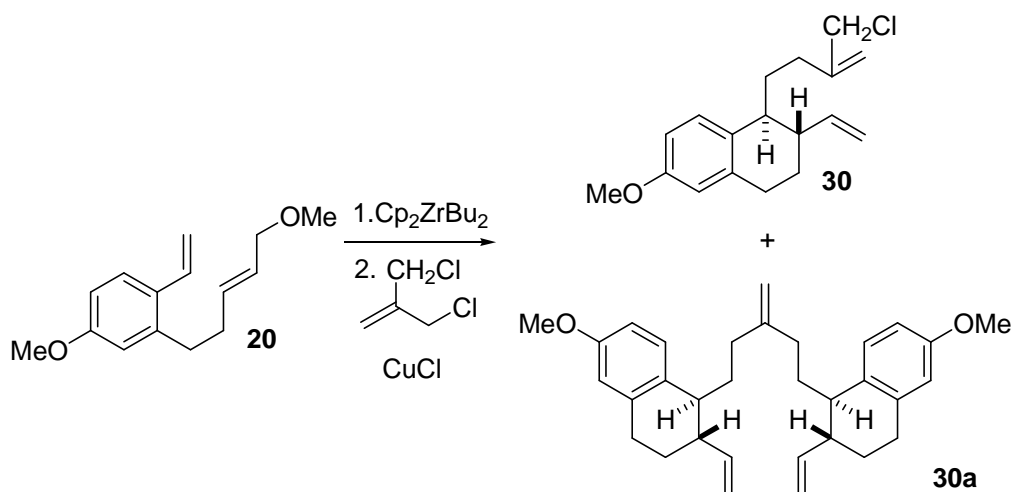


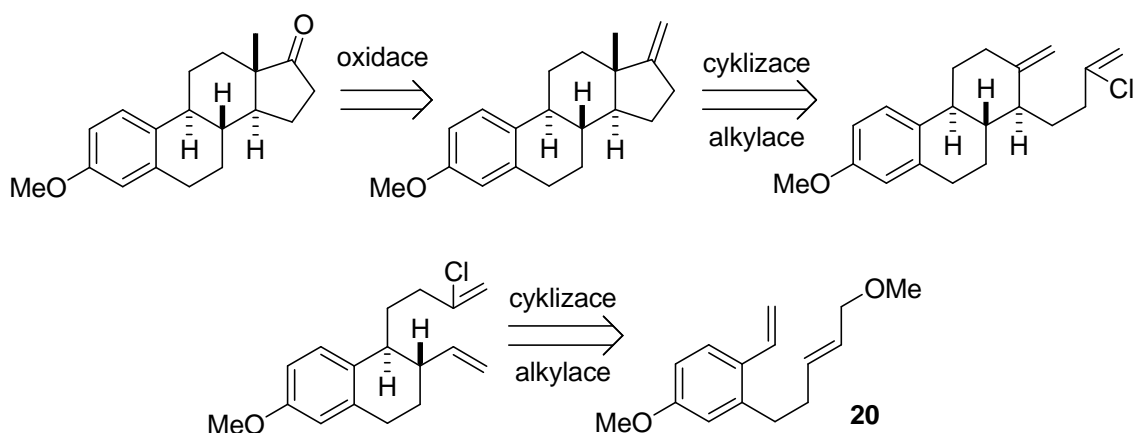
Schéma 69



4.6 Formální totální syntéza *rac*-estronu

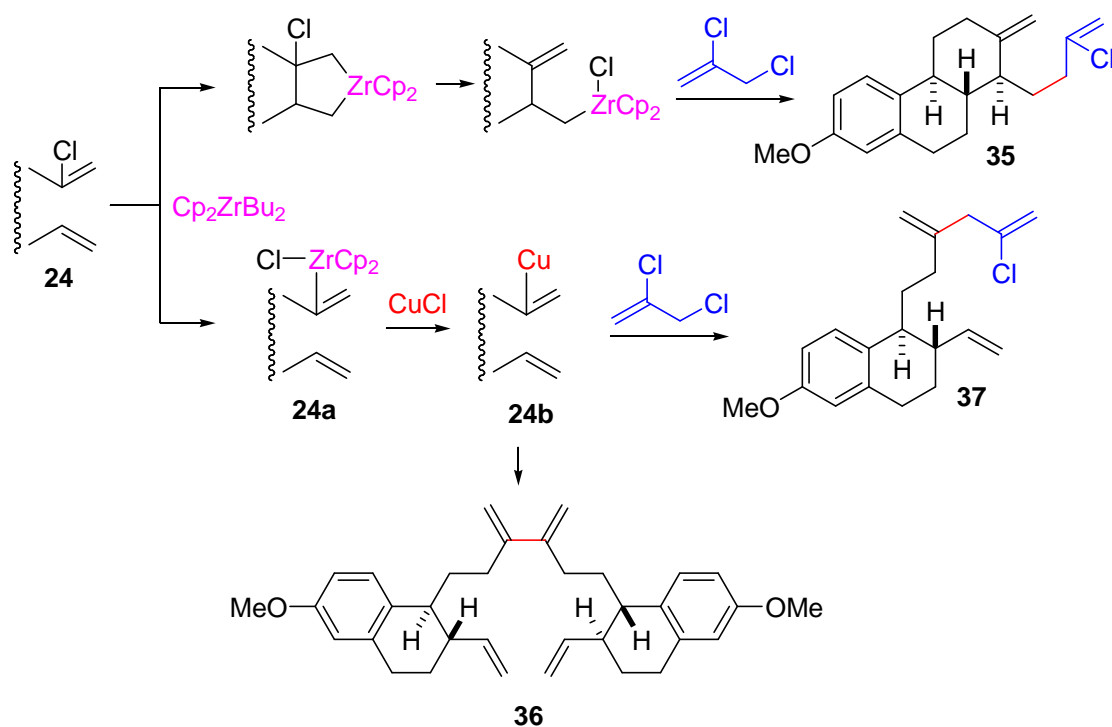
Mým dalším cílem bylo rozšířit možnosti použití zirkonocenové metody tak, aby ji bylo možné použít i k syntéze *rac*-estronu. K úspěšné realizaci tohoto úkolu bylo nutné pozměnit postup konstrukce C a D kruhu. Zdálo se, že výše zmiňované halodieny **24** a **25** (chlordien a bromdien) by mohly sloužit jako vhodné výchozí sloučeniny, které by cyklizací s Negishiho činidlem a následnou alkyací mohly poskytnout opět 2-halo- α,ω -dien, tentokrát tricyklický, jehož pouhou cyklizací opět s Negishiho činidlem by mohl být uzavřen D kruh. Oxidativním štěpením by tak byl snadno získán skelet estronu - (\pm)-3-methoxyestratrien-17-on (schéma 70).

Schéma 70



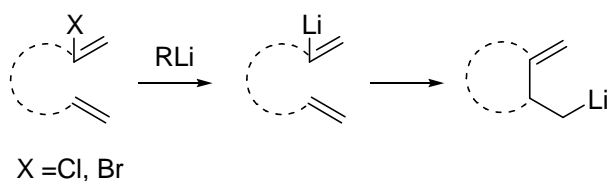
Na základě výše uvedené úvahy byl chlordien **24** reagován s dibutylzirkonocenem a následně *in-situ* alkylován opět 2,3-dichlorpropenem v přítomnosti katalytického množství CuCl. Bohužel produktem této reakce byl dimer **36** (20%) a sloupcovou chromatografií nedělitelná směs dalších produktů (55%). Po její separaci na HPLC s reverzní stacionární fází byl izolován produkt cyklizačně-allylační reakce **35** (10%) a produkt allylační reakce **37** (45%). Jak je z rozložení produktů patrné, docházelo kromě očekávané cyklizace-allylace také ke konkurenční oxidativní adici vazby sp^2C-Cl chlordienu na zirkonocen. Přitom vznikl organozirkoničitý intermediát **24a**, jenž byl transmetalován CuCl na organomědnou sloučeninu **24b**, která v přítomnosti nadbytku 2,3-dichlorpropenu dimerizovala za vzniku sloučeniny **36**. Organomědná sloučenina **24b** zároveň podléhala allylaci za vzniku sloučeniny **37** (schéma 71). Dimerizace organokovových činidel v přítomnosti 2,3-dichlorpropenu byla již pozorována dříve.⁸³

Schéma 71



Změna substrátu za bromdien **25** by vzhledem k větší reaktivitě vazby C-Br pravděpodobně nevedla k potlačení oxidativní adice. Jako alternativní, mechanisticky zcela odlišný postup, byl proto testován karbolithiační přístup⁸⁴, založený na převedení halogendienu na organolithnou sloučeninu, která by intramolekulární karbolithiací umožnila uzavření C kruhu (schéma 72).

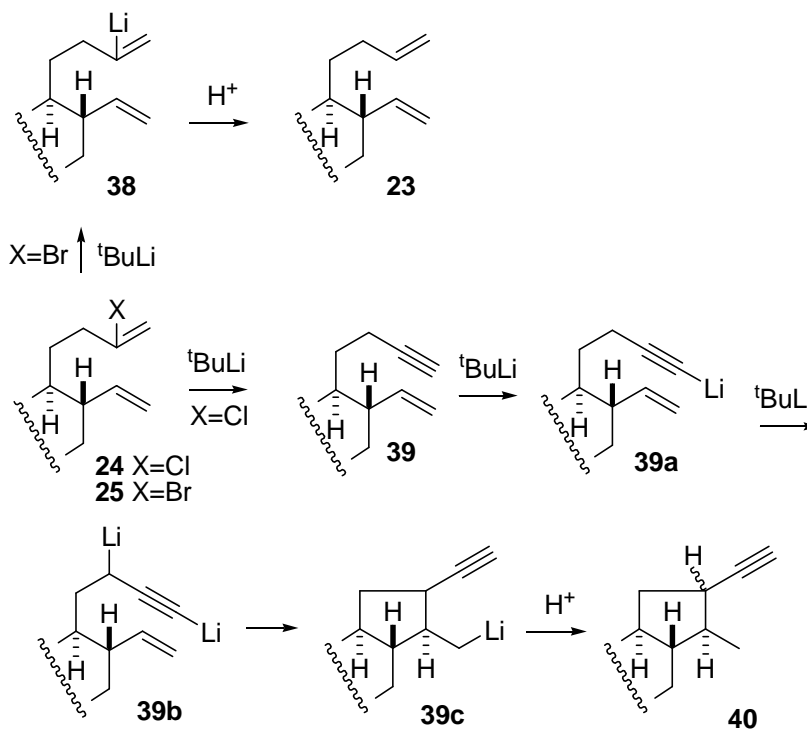
Schéma 72



Tento přístup byl použit na chlordienu **24**, ale vedl ke směsi produktů. Po separaci na HPLC s reverzní stacionární fází byl izolován enyn **39** (8%) a terminální alkyne **40** (24%). Vznik (cykloalkyl)alkynu **40** může být vysvětlen následovně: při reakci chlordienu **24** s 2 ekvivalenty $^t\text{BuLi}$ došlo nejprve k eliminaci HCl za vzniku α,ω -enynu **39**. Ten byl $^t\text{BuLi}$ lithiován za vzniku alkynyllithné sloučeniny **39a** a následně podruhé lithiován do propargylové polohy za vzniku intermediátu **39b**. Intramolekulární karbolithiací pak došlo k uzavření pětičlenného kruhu za vzniku intermediátu **39c**, jenž

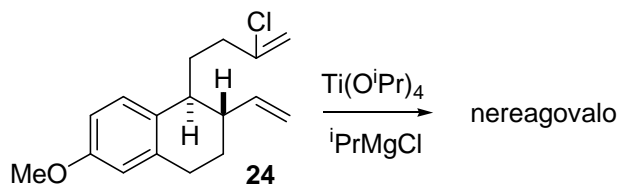
po hydrolyze poskytl (cykloalkyl)alkyn **40** (schéma 73). Při použití bromdienu **25** vedl karbolithiační přístup pouze ke vzniku α,ω -dienu **23** (75%).

Schéma 73



Stechiometrická cyklizace chlordienu **24** byla také zkoušena systémem $\text{Ti}(\text{iOPr})_4/\text{iPrMgCl}$,⁸⁵ ale k reakci nedošlo (schéma 74). Z reakční směsi byla získána pouze nezreagovaná výchozí látka.

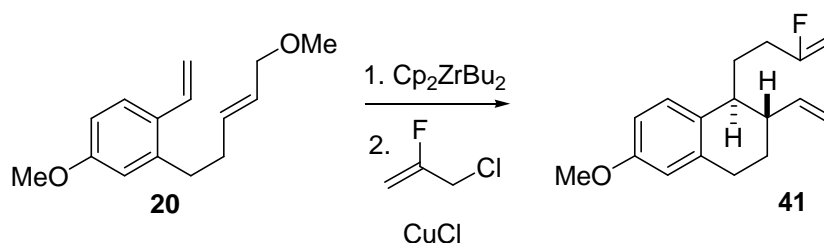
Schéma 74



Na základě výše uvedených výsledků jsem se rozhodl vrátit zpět k zirkonocenové strategii a vyřešit problém potlačení konkurující oxidativní adice. Jedinou možností naskýtal změna výchozí látky pro cyklizaci. Na základě faktu, že je vazba C-F kratší a pevnější než vazba C-Cl nebo C-Br byl učiněn předpoklad, že by vazba C-F měla být také méně náchylná k oxidativní adici. Reakcí methoxyallyl-enu **20**

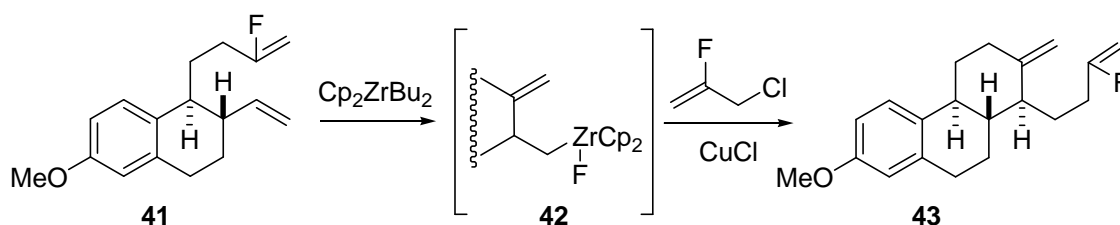
s Negishiho činidlem a následnou allylací s 3-chlor-2-fluorpropenem v přítomnosti CuCl byl proto připraven fluordien **41** (75%) (schéma 75).

Schéma 75



Výše uvedený předpoklad se ukázal být správný a reakce fluordienu **41** s Negishiho činidlem vedla ke vzniku žádaného organozirkoničitého intermediátu **42**, který byl *in-situ* transmetalován CuCl a následnou allylací opět 3-chlor-2-fluorpropenem poskytl tricyklický fluordien **43** ve výtěžku 62%. Tímto způsobem se tedy podařilo uzavřít kruh C a současně získat vhodný substrát pro předpokládanou tvorbu kruhu D (Schéma 76).

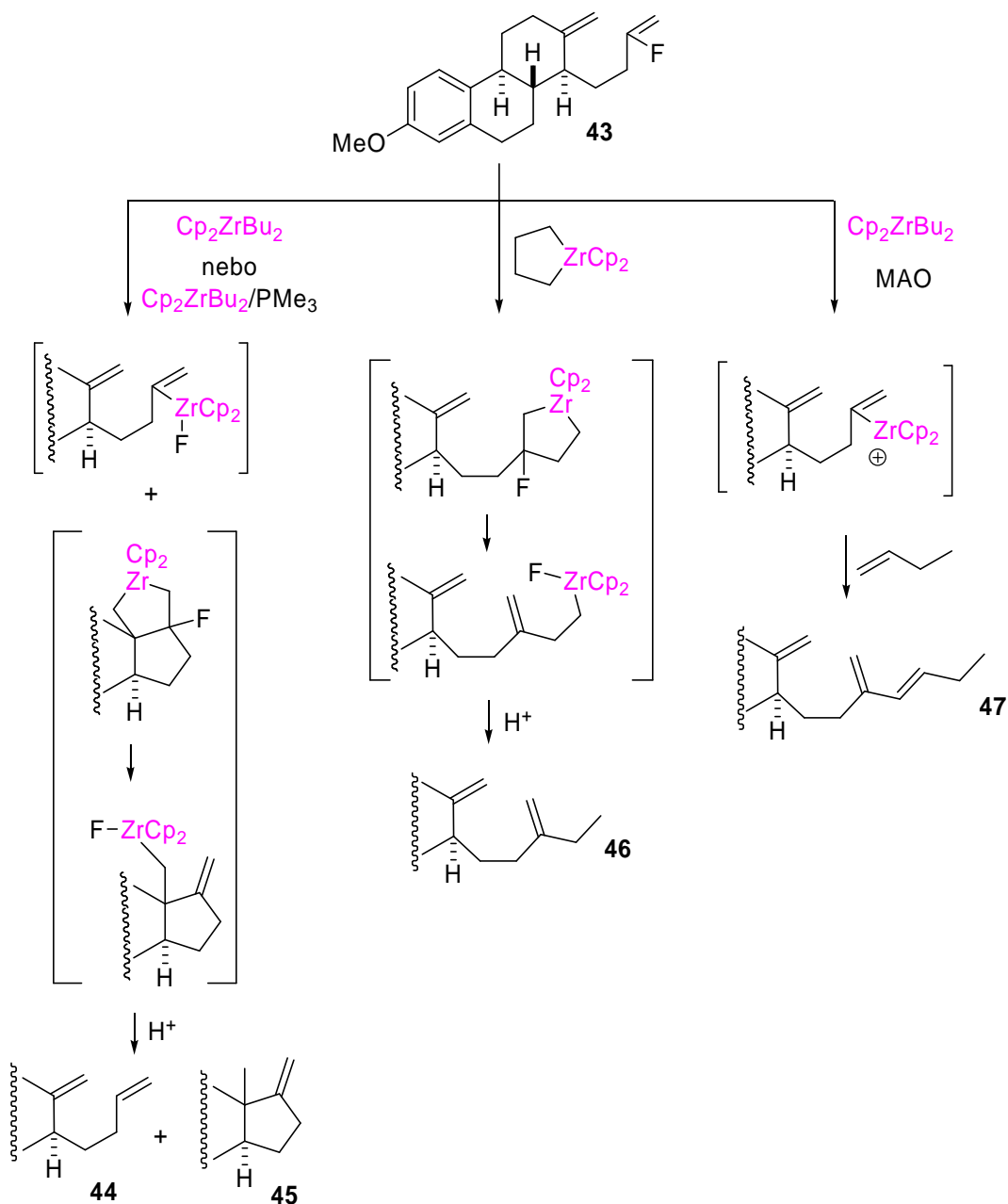
Schéma 76



Při reakci tricyklického fluordienu **43** s dibutylzirkonocenem však opět převládla oxidativní adice; žádaný produkt **45** s uzavřeným kruhem D byl získán pouze v cca 5% jako minoritní složka nedělitelné směsi s α,ω -dienem **44**. Vznik žádaného exocyklického alkenu **45** byl potvrzen přítomností charakteristických signálů v ^1H NMR spektru příslušejících *exo*-methylenové dvojně vazbě (δ 4.72-4.74, m, 2H) a angulárnímu methylu (δ 1.02, s, 3H). Vzhledem k tomu, že analog sloučeniny **45** připravený z přírodního estronu je v literatuře popsán a jeho charakteristické ^1H NMR signály *exo*-methylenové dvojně vazby a angulárního methylu jsou 4.67 ppm a 0.81 ppm, byl učiněn závěr, že sloučenina **45** má nepřírodní (*cis*) konfiguraci na spojení kruhů C a D. Pokus provést poslední cyklizaci v přítomnosti PMe_3 jako stabilizačního

ligandu pro komplex olefinu se zirkonocenem¹⁵ však nebyl úspěšný a cyklizovaný produkt **45** nebyl detekován. Při dalším pokusu o uzavření D kruhu byl dibutylzirkonocen nejprve reagován s ethylenem za vzniku zirkonacyklopentanu.⁸⁶ Postupnou substitucí jeho ethylenových ligandů olefinickými jednotkami by tak mohlo dojít k žádané cyklizaci substrátu. V praxi však došlo k nahrazení jen jednoho ethylenového ligandu za vinylfluoridové uskupení. Tím vznikl odpovídající zirkonacyklopentanový intermediát nesoucí fluor v β -poloze, jehož eliminace a následná hydrolyza organozirkoničité sloučeniny poskytla 2-ethyl- α,ω -dien **46**. Dále byla klíčová cyklizace dibutylzirkonocenem zkoušena v přítomnosti methylaluminoxanu (MAO)⁸⁷ který je známý tím, že *in situ* vytvoří kationickou částici z vinylzirkoničitého intermediátu po oxidativní adici odtržením aniontu. Tento kladně nabitý intermediát pak může intramolekulárně karbozirkonovat (inzerovat) exocyklickou dvojnou vazbu kruhu C a tím uzavřít kruh D. Ve skutečnosti však došlo ke konkurenční inzerci butenu (přítomného v reakční směsi jako rozkladný produkt dibutylzirkonocenu) a v komplexní reakční směsi byl dle analýzy ¹H NMR spektra a GC-MS identifikován trien **47** (schéma 77). Neochota fluordienů **43** k cyklizaci byla patrně způsobena sterickou náročností v okolí *exo*-cyklické dvojně vazby. To mohlo mít za následek preferovanou reakci dibutylzirkonocenu s vazbou C-F, respektive s vinylfluoridovým uspořádáním. Z výše uvedených výsledků je zřejmé, že meze zirkonocenového přístupu při uzavírání D kruhu byly dosaženy. Nezbyvalo než změnit syntetickou strategii.

Schéma 77

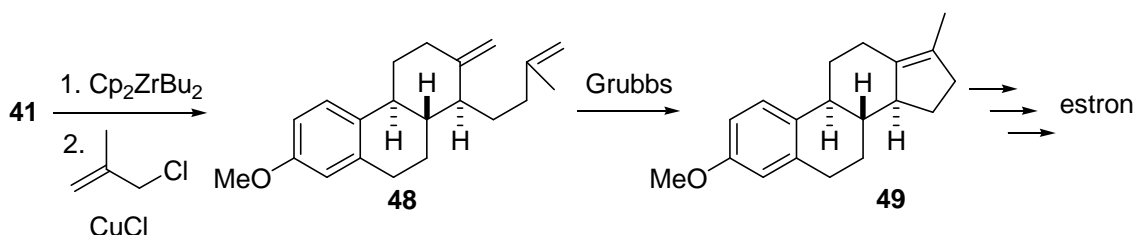


Zirkonocenová strategie však byla znovu použita pro uzavření kruhu C. Reakcí bicyckického fluordienů **41** s Negishiho činidlem a následnou allylací methallylchloridem v přítomnosti CuCl byl získán 2-methyl- α,ω -dienu **48** (80%). Pro uzavření kruhu D byla testována kruhotvorná metathesa (ring-closing metathesis). Tento krok představoval značné riziko, protože je známo, že tetrasubstituované cykloalkeny jsou touto metodou těžko dostupné.⁸⁸ Nicméně, zahříváním 0.0033 M roztoku látky **48** s Grubbsovým katalyzátorem druhé generace (20 mol%) došlo k úplné konverzi výchozí látky a cykloalken **49** byl získán v izolovaném výtěžku 82% (schéma 78). Cykloalken **49** je popsán v literatuře⁸⁹ a lze jej převést na estron ve 2 krocích.⁹⁰ Kruhotvorná

metathesa byla rovněž zkoušena s Grubbs-Hoveydovým katalyzátorem druhé generace při 25 °C přes noc, reakce však proběhla s neúplnou konverzí (**48/49** = 1/3).

Syntézou známého meziprojektu **49** se podařilo dokončit formální totální syntézu *rac*-estronu založenou na dvou zirkonocenových krocích a jedné kruhotvorné metathese z pokročilého intermediátu **20**. Celkem se jedná o 7 kroků z komerčně dostupné 2-brom-5-methoxybenzoové kyseliny. Dalším důležitým poznatkem je, že odstupující skupina v β -poloze u 2-halo-1,7-dienů má rozhodující vliv na průběh reakce v případech, že si oxidativní adice a cyklizace mohou konkurovat.

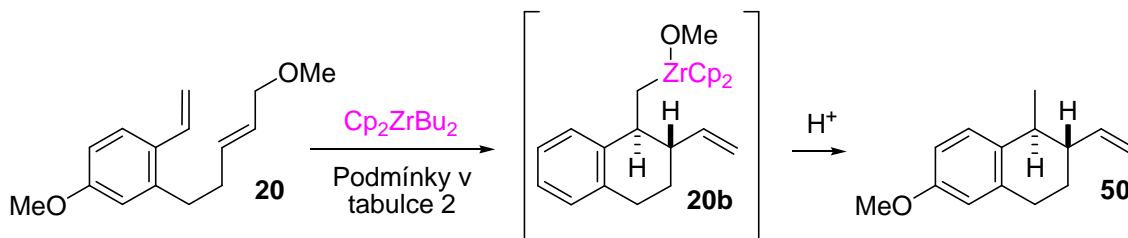
Schéma 78



4.7 Katalytická versus stechiometrická cyklizace pomocí Negishiho činidla

Nekonjugované α,ω -dieny mohou být cyklizovány v přítomnosti katalytického množství Cp_2ZrCl_2 a nadbytku organohořečnatého činidla – většinou BuMgX nebo Bu_2Mg . Rychlost, výtěžek a selektivita těchto reakcí je závislá na použitém dienu, organohořečnatém činidle, rozpouštědle a reakční teplotě.^{26,47,91,92} Z literatury je také známo, že nekonjugované dieny nesoucí terminální allylovou alkoxy nebo hydroxy skupinu mohou být cyklizovány na příslušné vinyl(methyl)cykloalkany.⁴⁹ V další práci byla proto testována možnost provádět cyklizaci methoxyallyl-enu **20** vedoucí k uzavření steroidního B kruhu katalyticky (schéma 79).

Schéma 79



Nejprve byla cyklizace substrátu **20** provedena za stechiometrických podmínek Negishiho činidlem (1.05 ekv. Cp_2ZrCl_2 , 2.1 ekv. $n\text{-BuLi}$) a v přítomnosti alkoxyditanu (1.1 ekv. $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, 2.2 ekv. $^i\text{PrMgCl}$).⁹³ Za těchto podmínek (vstup 1 a 2, tabulka 2)

probíhala cyklizace v obou případech s izolovaným výtěžkem 84 a 73% spolu s vynikající 98% *trans* diastereoselektivitou. Dále byla studována cyklizace dienu **20** v přítomnosti katalytického množství Cp_2ZrCl_2 (10 mol%) a BuMgCl (400 mol%) při 20 °C v THF. Za těchto podmínek vznikal cyklizovaný produkt **50** v 63% výtěžku s 98% *trans* diastereoselektivitou (vstup 3). Za účelem zjištění vlivu rozpouštědla na průběh reakce byla cyklizace prováděna za stejných podmínek v Et_2O a toluenu (vstup 4 a 5), což vedlo ke vzniku produktu **50** ve výtěžku 54 a 55%. V těchto rozpouštědlech byl dle GC-MS analýzy pozorován vznik vedlejších produktů s vyšší molekulovou hmotností v množství cca 5%. Cyklizace bez vzniku vedlejších produktů probíhala hladce rovněž v toluenu za použití Bu_2Mg ve výtěžku 66% (vstup 6). Dále byla cyklizace prováděna s 10 mol% racemického (EBTHI) ZrCl_2 (vstup 7 a 8). S tímto katalyzátorem však cyklizace za laboratorní teploty neprobíhala a z reakční směsi byla izolována nezreagovaná výchozí látka (>90%). Podobně negativní výsledek byl získán za katalýzy komplexem (-)-(NMI) $_2\text{ZrCl}_2$ (vstup 9). Částečná cyklizace byla pozorována za katalýzy komplexem (*R,R*)-(EBTHI) ZrCl_2 při 70 °C po 16 h, ale *trans/cis* selektivita byla však výrazně nižší, cyklizovaný produkt **50** byl získán jako směs *trans/cis* izomerů v poměru 1.1/1. Enantiomerní přebytek u *trans* izomeru byl 67% ee (dle srovnání s racemátem na chirálním GC) zatímco u *cis* izomeru byla zjištěna asymetrická indukce 81% ee (vstup 10).

Tabulka 2

Vstup	Komplex	Ekv.	R-M	Ekv.	T (°C), t (h)	Rozp.	50 (%) ^a
1	Cp_2ZrCl_2	1.05	<i>n</i> -BuLi	2.1	20, 16	THF	84
2	(<i>O</i> ⁱ Pr) $_4\text{Ti}$	1.1	ⁱ PrMgCl	2.2	20, 16	Et_2O	73
3	Cp_2ZrCl_2	0.1	BuMgCl	4	20, 16	THF	63
4	Cp_2ZrCl_2	0.1	BuMgCl	4	20, 16	Et_2O	54 ^b
5	Cp_2ZrCl_2	0.1	BuMgCl	4	20, 16	toluen	54 ^b
6	Cp_2ZrCl_2	0.1	Bu_2Mg	4	20, 16	toluen	66
7	<i>rac</i> -(EBTHI) ZrCl_2^c	0.1	BuMgCl	4	20, 16	THF	0
8	<i>rac</i> -(EBTHI) ZrCl_2^c	0.1	BuMgCl	4	20, 16	Et_2O	0
9	(-)-(NMI) $_2\text{ZrCl}_2^d$	0.1	BuMgCl	4	20, 16	THF	0
10	(<i>R,R</i>)-(EBTHI) ZrCl_2^c	0.1	BuMgCl	4	70, 16	THF	16 ^e (67% ee)

^a izolovaný výtěžek

^b vedlejší produkty (5%)

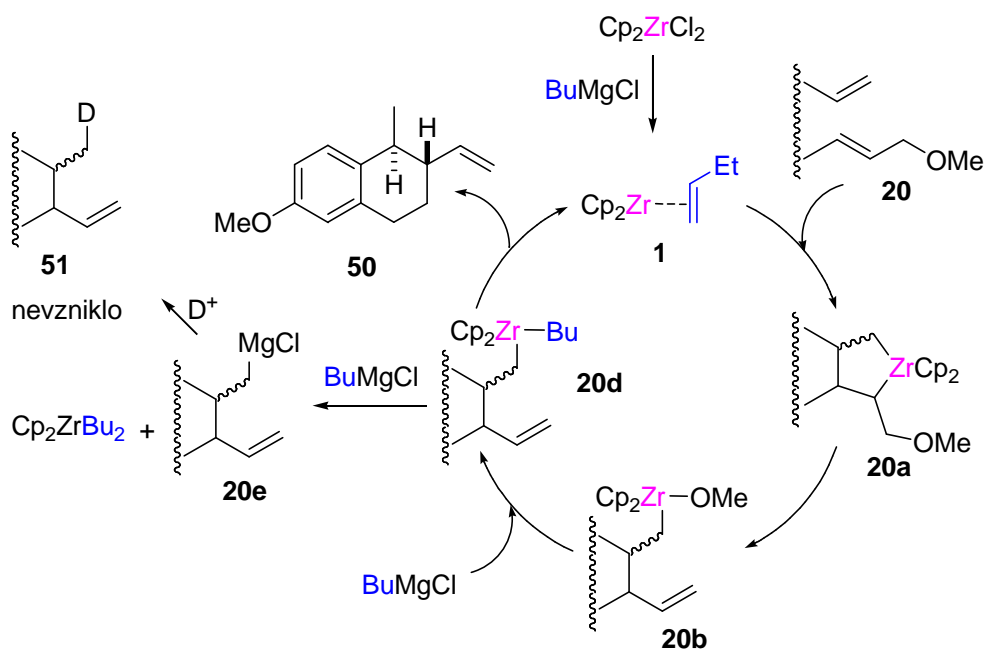
^c ethylenbis(4,5,6,7-tetrahydroindenyl)zirkonocen dichlorid

^d bis(1-neomenthylindenyl)zirkonocen dichlorid, ^e¹H NMR výtěžek

Příčina nízké katalytické aktivity chirálních komplexů zirkonocenu je nejasná a je v rozporu s publikovanými výsledky cyklizací α,ω -dienů nesoucích terminální nebo interní allylovou hydroxy skupinu.^{26,52} Důvodem by mohla být substrátová specifita kombinovaná s případnou sterickou náročností chirálních komplexů zirkonia.

Dále byla studována možnost provádět katalyticky nejen cyklizaci B-kruhu steroidního skeletu, ale i následnou alkylaci. Aby bylo možné provést po cyklizaci ještě alkylaci, bylo nutné generovat z výchozí látky organohořečnaté činidlo. Katalytická cyklizace dienu **20** probíhá všeobecně uznávaným mechanismem (Schéma 80).^{49,94} Mechanismus zahrnuje: (a) výměnu butenu v zirkonocen-butenovém komplexu **1** za dien **20** následovanou cyklizací za vzniku zirkonacyklopentanu **20a** (b) β -eliminaci methoxy skupiny z intermediátu **20a** za vzniku organozirkoničité sloučeniny **20b**, (c) substituci MeO skupiny BuMgCl vedoucí k dialkylzirkonocenu **20d** a (d) eliminaci β -vodíku z butylu na zirkoniu, kterou dojde k obnovení zirkonocen-butenového komplexu a vzniku produktu **50**. Cílem bylo dosáhnout transmetalace dialkylzirkonocenu **20d** BuMgCl za vzniku organohořečnaté sloučeniny **20e**, místo v bodě (d) zmiňované eliminace β -vodíku, která by pak mohla dále reagovat s elektrofilu, např. D^+ . Jak je známo z literatury, transmetalace probíhá snáze v rozpouštědlech méně polárních než THF nebo za použití diorganohořečnatých sloučenin.⁹³ Nicméně po provedení katalytické cyklizace v THF, Et_2O , toluenu nebo v přítomnosti Bu_2Mg a jejím ukončení přídavkem DCl nebyly v reakční směsi zjištěny žádné deuterované produkty. Bohužel, nepodařilo se tedy ovlivnit průběh cyklizace změnou reakčních podmínek ve prospěch vzniku organohořečnatého intermediátu **20e** tak, jak je to možné u α,ω -dienů.^{44,47,95}

Schéma 80

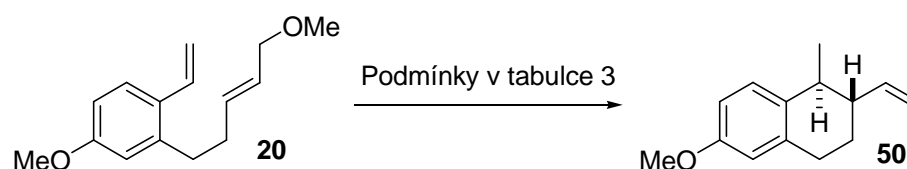


4.8 Porovnání katalytické aktivity zirkonocenových katalyzátorů

Předmětem další práce bylo studium katalytické cyklizace methoxyallyl-enu **20**. Vzhledem k nečekaně nízké katalytické aktivitě stericky náročných chirálních komplexů zirkonocenu (vstupy 7-10, tabulka 2) byla provedena studie vlivu sterické náročnosti různých katalyzátorů na bázi zirkonocenu na cyklizační reakci. Jejím účelem bylo zjistit, zda se jedná v případě nízké katalytické aktivity o obecný trend závislý na sterické náročnosti katalyzátoru. Katalytická cyklizace methoxyallyl-enu **20** byla prováděna při 70 °C po dobu 16 h v THF. Jako pre-katalyzátory byly použity komerčně dostupné, různě stericky objemné komplexy zirkonia (10 mol%). Z nich byl katalyzátor generován *in-situ* reakcí s BuMgCl (400 mol%). Referenční katalytická cyklizace s dibutylzirkonocenem (10 mol%) byla prováděna při 20 °C. Reakční směs obsahující 1 ekvivalent dekanu vůči výchozí látce (interní standard) byla analyzována na GC a získané GC výtěžky jsou přepočteny na reálné GC výtěžky kalibračním koeficientem získaným z kalibrace na odezvu produktu. Výsledky cyklizace substrátu **20** jsou shrnuty v tabulce 3 (schéma 81). Cyklizace s nesubstituovaným zirkonocenem poskytla dle očekávání produkt **50** ve výtěžku 66% (vstup 1). Cyklizace s bis(methylcyklopentadienyl)zirkonocenem poskytla produkt **50** ve výtěžku 48% (vstup 2). Další nárůst substituce na Cp ligandu měl dramatický vliv na výtěžek reakce. Bis(1,3-dimethylcyklopentadienyl)zirkonocen poskytl cyklizovaný produkt **50** ve výtěžku 4% a bis(1,2,3-trimethylcyklopentadienyl)zirkonocen ve výtěžku 11% (vstup 3 a 4). U těchto dvou katalyzátorů je pozoruhodné, že se stericky objemnějším

katalyzátorem bylo dosaženo vyššího výtěžku, avšak v obou případech se jedná o neakceptovatelně nízké hodnoty. V reakci s bis(pentamethylcyklopentadienyl)zirkonocenem byl sterický faktor ještě výraznější, produkt **50** byl detekován jen v minimálním množství (2%) (vstup 5). Použití bis(^tbutylcyklopentadienyl)zirkonocenu vedlo k tvorbě produktu **50** ve výtěžku 7% (vstup 6), což představuje ve srovnání s reakcí ve vstupu 2 pokles o 41%. Dále byla cyklizace zkoušena s [dimethylbis(cyklopentadienyl)silyl]zirkonocenem (vstup 7). U tohoto katalyzátoru svírají roviny Cp ligandů vlivem přítomnosti dimethylsilylové spojky větší úhel než u Cp₂ZrCl₂ a proto je reaktivnější. Při reakci se substrátem **20** došlo k mírnému zlepšení reaktivity, produkt vznikl ve výtěžku 23%. S bis(1-neomenthylindenyl)zirkonocenem a bis(indenyl)zirkonocenem cyklizace probíhala v mizivém 1 respektive 3 % výtěžku (vstup 9 a 10). Výtěžek reakce ve vstupu 8 s (*R,R*)-(EBTHI)ZrCl₂ (16%) je převzat z tabulky 2 pro srovnání.

Schéma 81



Tabulka 3

Vstup	Pre-katalyzátor	Ekv.	T (°C), t (h)	50 (%) ^a
1	Cp ₂ ZrCl ₂	0.1	20, 16	66
2	(C ₅ H ₄ Me) ₂ ZrCl ₂	0.1	70, 16	48
3	(C ₅ H ₃ Me ₂) ₂ ZrCl ₂	0.1	70, 16	4
4	(C ₅ H ₂ Me ₃) ₂ ZrCl ₂	0.1	70, 16	11
5	(C ₅ Me ₅) ₂ ZrCl ₂	0.1	70, 16	2
6	(C ₅ H ₄ ^t Bu) ₂ ZrCl ₂	0.1	70, 16	7
7	CpSi(Me) ₂ CpZrCl ₂ ^b	0.1	70, 16	23
8	(<i>R,R</i>)-(EBTHI)ZrCl ₂ ^c	0.1	70, 16	16 ^f (67% ee)
9	(-)-(NMI) ₂ ZrCl ₂ ^d	0.1	70, 16	1
10	Ind ₂ ZrCl ₂ ^e	0.1	70, 16	3

^a GC výtěžek

^b [dimethylbis(cyklopentadienyl)silyl]zirkonocen dichlorid

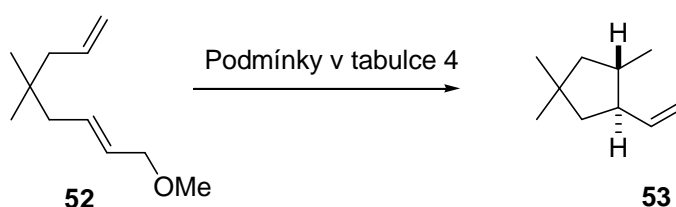
^c ethylenbis(4,5,6,7-tetrahydroindenyl)zirkonocen dichlorid

^d bis(1-neomenthylindenyl)zirkonocen dichlorid

^e bis(indenyl)zirkonocendichlorid, ^f ¹H NMR výtěžek

Za identických podmínek byla rovněž testována katalytická cyklizace methoxyallylenu **52** s tříuhlíkatou spojkou mezi dvojnými vazbami (schéma 82).⁹⁶ Získané GC výtěžky byly opět přepočteny na reálné dle kalibračního koeficientu na příslušný produkt **53** (tabulka 4). Se substrátem **52** byla vyzkoušena reaktivita 4 vybraných katalyzátorů. Referenční reakce s dibutylzirkonocenem poskytla produkt **53** ve výtěžku 67% (vstup 1). Reakce s bis(methylcyklopentadienyl)zirkonocenem vedla ke vzniku produktu **53** v podprůměrném výtěžku 37% (vstup 2). Reakce s [dimethylbis(cyklopentadienyl)silyl]zirkonocenem cyklizace probíhala s výtěžkem 33%, tedy s lepším výtěžkem než u substrátu **20**. Naproti tomu s (EBTHI)ZrCl₂ probíhala cyklizace ve výtěžku 11%, tj. v menším výtěžku než v případě substrátu **20**. Tím došlo k potvrzení trendu pozorovaného i při cyklizaci látky **20**.

Schéma 82



Tabulka 4

Vstup	Pre-katalyzátor	Ekv.	T (°C), t (h)	53 (%) ^a
1	Cp ₂ ZrCl ₂	0.1	20, 16	67
2	(C ₅ H ₄ Me) ₂ ZrCl ₂	0.1	70, 16	37
3	CpSi(Me) ₂ CpZrCl ₂ ^b	0.1	70, 16	33
4	<i>rac</i> -(EBTHI)ZrCl ₂ ^c	0.1	70, 16	11

^a GC výtěžek

^b [dimethylbis(cyklopentadienyl)silyl]zirkonocen dichlorid

^c ethylenbis(4,5,6,7-tetrahydroindenyl)zirkonocen dichlorid

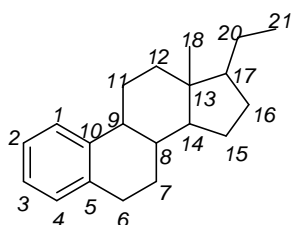
5. Experimentální část

5.1 Obecné metody

Toluen a THF byly sušeny a zbaveny kyslíku destilací s benzofenonem a sodíkem, methanol destilací s hoblinami hořčíku. Všechny ostatní chemikálie byly použity tak jak byly zakoupeny. Infračervená spektra byla měřena na spektrometru Bruker IFS 55 jako roztoky v CCl_4 a posuny absorpčních pásů jsou udány v recipročných centimetrech (cm^{-1}). ^1H a ^{13}C NMR byla měřena na přístrojích Varian UNITY 500 a/nebo Bruker AVANCE 500 (^1H při 500 MHz, ^{13}C při 125.7 MHz) v roztoku CDCl_3 s Me_4Si jako interním standardem. Chemické posuny jsou udávány v δ -stupnici. K přiřazení signálů a určení struktury jednotlivých sloučenin byly použity homonukleární a heteronukleární 2D-NMR techniky. Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nebyly korigovány. Hmotová spektra byla měřena na přístroji ZAB-SEQ (VG-Analytical). Všechny reakce byly prováděny pod Ar atmosférou pomocí Schlenkovy techniky. Na sloupcovou chromatografii byl používán silikagel Fluka 60. Analytické HPLC separace na reverzní fázi byly prováděny na přístroji Waters HPLC-MS s duálním UV detektorem na koloně Phenomenex, preparativní reverzní HPLC na stejném přístroji a preparativní koloně Phenomenex. Preparativní HPLC separace na silikagelu byly prováděny na přístroji Gilson s refraktometrickou detekcí. Pro tenkovrstvou chromatografii na silikagelu byly používány TLC desky Fluka 60 F_{254} od firmy Merck. Na vyvíjení TLC destiček byl používán roztok směsi $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1 %) a $\text{H}_3\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$ (2 %) v kyselině sírové (10 %) a v některých případech vodný roztok KMnO_4 (3 %).

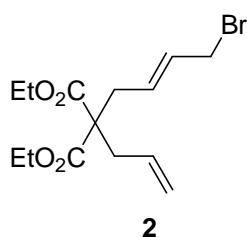
5.2 Přiřazení NMR spekter

NMR signály byly přiřazeny podle číslování steroidního skeletu, bez ohledu na číslování v systematických názvech IUPAC z důvodu větší přehlednosti. Všechny intermediáty jsou považovány v této práci za prekurzory steroidů. Postranní řetězce v netypických polohách jsou číslovány podle uhlíku, ke kterému jsou připojeny, např. 13a, 13b, 13c. U acyklických sloučenin a nedělitelných diastereoizomerních směsí bylo číselné přiřazení NMR signálů vynecháno. U známých látek a směsí je číselné přiřazení vynecháno.



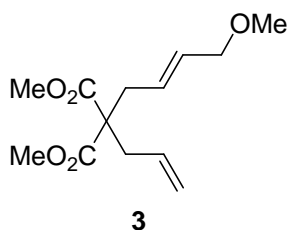
5.3 Pracovní postupy

5.3.1 Syntéza A-norgonanového skeletu



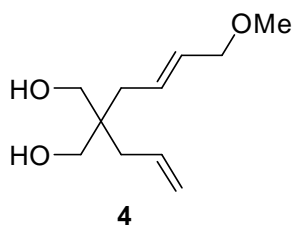
(E)-Diethyl 2-allyl-2-(4-bromobut-2-enyl)malonát (2)

Příprava dle publikovaného postupu.⁷³ Alkylace diethylallylmalonátu *trans*-3,4-dibromobut-2-enem poskytla 370 mg (52%) bromallyl-enu **2** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5,12 (m, 2H), 5.70 (m, 3H). R_F (9/1 hexanová frakce/ Et₂O) = 0.35.



(E)-Dimethyl 2-allyl-2-(4-methoxybut-2-enyl)malonát (3)

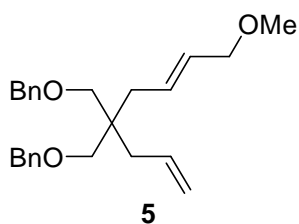
Příprava dle obecného postupu.⁷⁴ Methoxylace poskytla 3.97 g (71%) methoxyallyl-enu **3** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.10 (m, 2H), 5.70 (m, 3H). R_F (9/1 hexanová frakce/ Et₂O) = 0.15.



(E)-2-Allyl-2-(4-methoxybut-2-enyl)propan-1,3-diol (4)

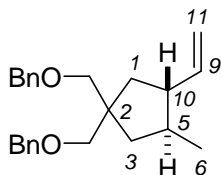
Příprava dle obecného postupu.⁷⁵ Redukce diesteru **3** LiAlH₄ v měřítku 18 mmol poskytla 3.44 g (95%) diolu **4**. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.06-2.11 (m, 4H),

2.25 (bs, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.59 (s, 4H), 3.89 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 5.09-5.13 (m, 2H), 5.61-5.91 (m, 3H). Sumární vzorec: $C_{11}H_{20}O_3$. R_F (1/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.15.



(*E*)-[2-Allyl-2-(4-methoxybut-2-enyl)]propan-1,3-dibenzylether (**5**)

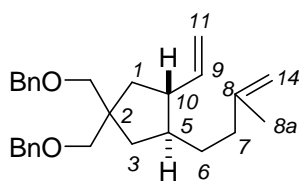
Příprava dle obecného postupu.⁷⁶ Benzylace diolu **4** v měřítku 19 mmol poskytla 4.86 g (68%) ochráněného produktu **5**. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.12 (dm, $J = 7.5$ Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.84 (dq, $J = 6.1, 1.1$ Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 5.02-5.06 (m, 2H), 5.56 (dtt, $J = 15.3, 6.0, 1.1$ Hz, 1H), 5.66 (dtt, $J = 15.3, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.6, 10.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 10H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 34.96, 36.56, 42.14, 57.59, 72.43, 73.16, 117.67, 127.33, 127.38, 128.22, 129.38, 129.97, 134.28, 138.84; IR (CCl_4) ν 2981, 2922, 2858, 1667, 1639, 1112, 1101, 999, 980, 916cm^{-1} ; MS-FAB 381 (M^+), 349, 257, 181, 91; Pro HR-MS málo intenzivní. R_F (8/2 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.4.



anti-3-Methyl-4-vinyl-1,1-bis(benzyloxymethyl)cyklopentan (**6a**)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán methoxyallylen **5** (1 mmol, 380 mg) v THF (2 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C a míchána 1.5h. Pak byla reakce ukončena 3M HCl (aq.), míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×15 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 196 mg (56%) cyklizovaného produktu **6a** ve formě bezbarvého oleje. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.08 (dd, $J = 13.2, 11.3$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J = 13.5, 11.3$ Hz, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H),

1.92-1.99 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 4H), 4.51 (d, $J = 1.0$ Hz, 4H), 4.93 (ddd, $J = 10.2, 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 4.97 (ddd, $J = 17.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J = 17.0, 10.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 10H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 17.72, 39.70, 39.78, 41.60, 45.78, 51.74, 73.16, 75.18, 75.26, 114.02, 127.29, 127.34, 128.24, 138.94, 141.78; IR (CCl_4) ν 3068, 3032, 2953, 2926, 2857, 1641, 1497, 1454, 1363, 1203, 1112, 1099, 1029, 993, 912, 733, 697; MS-FAB 351.2 (M^+); HR-FAB pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_2$ vypočteno: 351.2324, nalezeno: 351.2339. R_F (9/1 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.8.

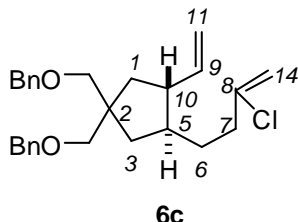


6b

***anti*-3-(3-Methylbut-3-enyl)-4-vinyl-1,1-bis(benzyloxymethyl)cyclopentan (6b)**

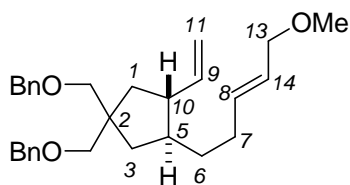
n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán substrát **5** (1 mmol, 380 mg) v THF (2 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20°C a míchána 1.5h. Do tohoto roztoku byl přidán methallyl chlorid (1.0 mmol, 91 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 293 mg (72%) α,ω -dienu **6b** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (dd, $J = 13.2, 11.0$ Hz, 1H, 3), 1.11 (ddt, $J = 13.2, 9.9, 5.0$ Hz, 1H, 6), 1.29 (dd, $J = 13.3, 11.2$ Hz, 1H, 1), 1.53 (dddd, $J = 11.0, 10.0, 7.5, 3.7$ Hz, 5), 1.68 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H, 8a), 1.69 (dddd, $J = 13.2, 10.2, 6.3, 3.7$ Hz, 1H, 6), 1.81 (dd, $J = 13.3, 7.4$ Hz, 1H, 1), 1.90 (dd, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H, 3), 1.92 (dddd, $J = 14.4, 9.9, 6.3, 0.8$ Hz, 1H, 7), 2.03 (bddd, $J = 14.4, 10.3, 5.0$ Hz, 1H, 7), 2.06 (ddtt, $J = 11.0, 8.3, 7.4, 0.8$ Hz, 1H, 10), 3.33-3.37 (m, 4H, 2- CH_2), 4.48 (m, 4H, Ph- CH_2), 4.63-4.65 (m, 1H, 14), 4.65-4.67 (m, 1H, 14), 4.93 (ddd, $J = 10.2, 2.1, 0.6$ Hz, 1H, 11), 4.97 (ddd, $J = 17.1, 2.1, 0.9$ Hz, 1H, 11), 5.61 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 8.3$ Hz, 1H, 9), 7.24-7.35 (m, 10H, Ph); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 22.40 (8a), 31.68 (6), 36.43 (7), 39.06 (3), 39.74 (1), 44.52 (5), 50.38 (10), 73.14+73.18 (Ph- CH_2 , 2 uhlíky), 75.11+75.15 (2- CH_2 , 2 uhlíky), 109.50 (14), 114.24 (11), 127.30+127.31 (C-arom.-*para*), 127.34+127.37 (C-arom.-*ortho*), 128.40 (C-arom.-*meta*), 138.90+138.92 (C-arom.-kvart.), 141.96 (9); IR (CCl_4) ν ;

3069, 3032, 2968, 2925, 2856, 1647, 1641, 1497, 1454, 1363, 1111, 1029, 994, 912, 889, 733, 697; MS-FAB 405.3 (M^+); HR-FAB pro $C_{28}H_{37}O_2$ vypočteno: 405.2793, nalezeno: 405.2778. R_F (9/1 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.8.



***anti*-3-(3-Chlorbut-3-enyl)-4-vinyl-1,1-bis(benzyloxymethyl)cyklopentan (6c)**

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po 1 h byl přidán substrát **5** (1 mmol, 380 mg) v THF (2 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na $20\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána 1.5h. Do tohoto roztoku byl přidán 2,3-dichlorpropen (1.0 mmol, 111 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 250 mg (59 %) chlordienu **6c** ve formě bezbarvého oleje. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (dd, $J = 13.1, 11.0$ Hz, 1H, 3), 1.25 (ddt, $J = 13.2, 9.7, 5.1$ Hz, 1H, 6), 1.31 (dd, $J = 13.3, 11.1$ Hz, 1H, 1), 1.52-1.61 (m, 1H, 5), 1.78-1.85 (m, 1H, 6), 1.82 (dd, $J = 13.3, 7.4$ Hz, 1H, 1), 1.88 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H, 3), 2.04-2.12 (m, 1H, 10), 2.26 (dddd, $J = 14.9, 9.5, 6.5, 1.0$ Hz, 1H, 7), 2.35 (dddd, $J = 14.9, 9.9, 5.1, 1.3$ Hz, 1H, 7), 3.33-3.36 (m, 4H, 2- CH_2), 4.49-4.53 (m, 4H, Ph- CH_2), 4.95 (ddd, $J = 10.2, 2.0, 0.6$ Hz, 1H, 11), 4.99 (ddd, $J = 17.1, 2.0, 0.9$ Hz, 1H, 11), 5.06-5.11 (m, 2H, 14), 5.61 (ddd, $J = 17.1, 10.2, 8.3$ Hz, 1H, 9), 7.25-7.35 (m, 10H, Ph); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 31.38 (6), 37.91 (7), 38.92 (3), 39.73 (1), 43.89 (5), 45.83 (2), 50.38 (10), 73.15+73.18 (Ph- CH_2), 75.07+75.09 (2- CH_2), 111.64 (14), 114.53 (11), 127.34 (C-arom. *meta*), 127.38 (C-arom. *para*), 128.25 (C-arom. *ortho*), 138.82+138.85 (C-arom. kvart.), 141.67 (9), 143.15 (8); IR (CCl_4) ν 3032, 2923, 2858, 1635, 1497, 1454, 1363, 1203, 1098, 1029; 994, 914, 880, 732, 697; MS-EI 424.2 (M^+); HR-EI pro $C_{27}H_{33}ClO_2$ vypočteno: 4424.2169, nalezeno: 424.2168. R_F (9/1 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.8.



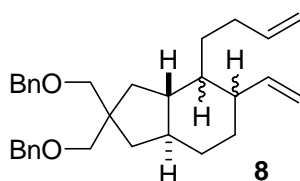
7

**anti-3-[(E)-5-Methoxypent-3-enyl]-4-vinyl-1,1-bis(benzyloxymethyl)cyclopentan
(7)**

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 6.3 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (3.15 mmol, 920 mg) v THF (15 ml) při –78 °C. Po 1 h byl přidán substrát **5** (3 mmol, 1.141 g) v THF (5 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20°C a míchána 1.5h. Do tohoto roztoku byl přidán 3,4-dichlorbut-1-en (4.5 mmol, 563mg), CuCl (0.3 mmol, 30 mg), a reakční směs byla míchána 2h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×15 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 783 mg (60%) chlorallyl-enu **6d** ve formě bezbarvého oleje. R_F(98/2 hexanová frakce/ether) = 0.8.

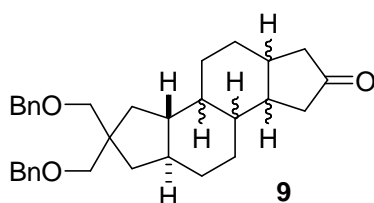
Chlorallyl-en **6d** (1.74 mmol, 765 mg) byl přidán do roztoku methanolátu sodného (5.22 mmol, 282 mg) v MeOH (20 ml) a reakční směs byla refluxována 3 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek po odpaření byl rozpuštěn v Et₂O (50 ml), promyt H₂O (3×10 ml), a sušen bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo opět odpařeno a zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 659 mg (87%) methoxyallyl-enu **7** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H, 3), 1.06-1.09 (m, 1H, 6), 1.29 (dd, *J* = 13.4, 11.2 Hz, 1H, 1), 1.49-1.56 (m, 1H, 5), 1.58-1.65 (m, 1H, 6), 1.80 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H, 1), 1.87 (dd, *J* = 13.2, 11.0 Hz, 1H, 3), 1.91-2.00 (m, 1H, 7), 2.01-2.11 (m, 1H, 7), 3.30 (s, 3H, 13-OMe), 3.33-3.35 (m, 4H, 2-CH₂), 3.84 (dq, *J* = 6.2, 1.0 Hz, 2H, 13), 4.50-4.52 (m, 4H, Ph-CH₂), 4.92 (ddd, *J* = 10.2, 2.0, 0.5 Hz, 1H, 11), 4.95 (ddd, *J* = 17.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H, 11), 5.52 (dt, *J* = 15.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H, 14), 5.60 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 8.3 Hz, 1H, 9), 5.67 (dt, *J* = 15.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H, 8), 7.26-7.34 (m, 10H, Ph); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 31.02 (7), 33.20 (6), 39.07 (3), 39.74 (1), 44.52 (5), 45.81 (2), 50.44 (10), 57.65 (13-OMe), 75.09+75.14 (2-CH₂), 73.15+73.17 (Ph-CH₂), 73.25 (13), 114.27 (11), 125.91 (14), 127.32+127.35+127.37+128.24 (Ph), 134.97 (8), 138.88+138.90 (C-arom. kvart.), 141.91 (9); IR (CCl₄) ν 3068, 3033, 2924, 2856, 1641, 1496, 1453, 1363, 1310, 1202, 1112, 1097, 993, 973, 913, 733, 697 cm⁻¹; MS-EI (*m/z*)

434 (M^+); Pro HR málo intenzivní. Sumární vzorec: $C_{29}H_{38}O_3$ R_F (9/1 hexanová frakce/ Et_2O) 0.3.



2,2-bis(Benzyloxymethyl)-4-(but-3-enyl)-5-vinyloktahydro-1H-inden (**8**)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po 1 h byl přidán methoxyallylen **7** (1 mmol, 434 mg) v THF (2 ml), reakční směs byla pozvolna vytemperována na $0\text{ }^\circ\text{C}$, míchána 20 h, pak 3h při $10\text{ }^\circ\text{C}$, a pak 1 h při $20\text{ }^\circ\text{C}$. Do tohoto roztoku byl přidán allyl bromid (1.5 mmol, 180 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakční směs byla míchána 2h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 185 mg (41%) diastereoizomerní směsi α,ω -dienů **8** ve formě bezbarvého oleje. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95-2.15 (m, 16H, alifatické \underline{CH} and $\underline{CH_2}$), 3.30-3.40 (m, 4H, $\underline{CH_2}$ -OBn), 4.50-4.52 (m, 4H, $\underline{CH_2}$ -Ph), 4.85-5.08 (m, 4H, $\underline{CH}=\underline{CH_2}$), 5.55-6.00 (m, 2H, $\underline{CH}=\underline{CH_2}$), 7.22-7.38 (m, 10H, Ar) ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 27-40 (alifatické $\underline{CH_2}$), 41-51 (alifatické \underline{CH}), 45.3 (alifatický \underline{C} kvart.), 73-73.2 ($\underline{CH_2}$ -O), 75-75.5 ($\underline{CH_2}$ -Ph), 113-115.5 ($\underline{CH}=\underline{CH_2}$), 127-129 (\underline{CH} arom.), 138.8 (\underline{C} kvart., arom.), 139-143.4 ($\underline{CH}=\underline{CH_2}$); IR (CCl_4) v 1640, 1110, 1096, 996, 913 cm^{-1} ; MS-EI (m/z) 254.2 (M^+); HR-EI pro $C_{31}H_{40}O_2$ vypočteno: 446.3184, nalezeno: 446.3163. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.75.

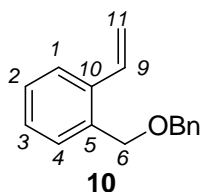


7,7-bis(Benzyloxymethyl)tetradekahydrocyclopenta[a,f]naftalen-2(1H)-on (**9**)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po 1 h dien byla přidána směs

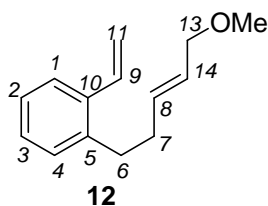
α,ω -dienů **8** (0.93 mmol, 416 mg) v THF (5 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20°C a míchána 3 h. Po zchlazení na -78 °C, byl zaveden oxid uhelnatý a reakční směs jí byla probublávána 15 min, pak opět vytemperována na 20 °C a probublávána další 2 h. Následně byl přidán po částech jod (1.0 mmol, 254 mg). Reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována Et₂O (3x10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž byla získána, mimo jiné, frakce 101 mg (23%) obsahující diastereoizomerní směs ketonů **9** ve formě viskózního oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.75-2.55 (m, 20 H, alifatické CH a CH₂), 3.28-3.42 (m, 4H, CH₂-OBn), 4.47-4.59 (m, 4H, CH₂-Ph), 7.22-7.40 (m, 10H, Ar); IR (CCl₄) v 2921, 2856, 1745 (C=O), 1497, 1454, 1407, 1363, 1202, 1099, 608 cm⁻¹; MS-EI (*m/z*) 472.4 (M⁺); HR-EI pro C₃₂H₄₀O₃ vypočteno: 472.2977, nalezeno: 472.3000. R_F(8/2 hexanová frakce/Et₂O) = 0.3.

5.3.2 Syntéza estra-1,3,5(10)-trienového skeletu



1-[(Benzyloxy)methyl]-2-vinylbenzen (**10**)

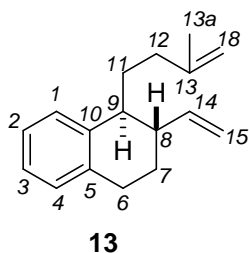
Komerčně dostupný 2-jodbenzylalkohol (9.17 mmol, 2.15 g) byl alkylován benzyl bromidem na příslušný dibenzylether (7.25 mmol, 2.35 g) ve výtěžku 79% podle popsaného postupu.⁵⁶ Tento dibenzylether (7.25 mmol, 2.35 g) byl přidán do míchaného roztoku Pd(PPh₃)₄ (0.362 mmol, 418 mg) v toluenu (40 ml). Potom byl přidán tributylvinylstannan (7.97 mmol, 2.53 g) a reakční směs byla zahřívána na 90 °C 20 h. Následně byla reakční směs ochlazená, toluen byl odpařen za sníženého tlaku, a zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 1.26 g (78%) *o*-(benzyloxymethyl)styrenu **10** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (s, 2H, 6-O-CH₂), 4.61 (s, 2H, 6), 5.31 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H, 11), 5.68 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H, 11), 7.02 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H, 9), 7.23-7.39 (m, 6H, ostatní Ar-H), 7.54 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, 4). Spektrální data látky **10** byla shodná s publikovanými.⁵⁶ R_F (toluen) = 0.75.



1-Ethenyl-2-[(1-methoxypent-2-en-5-yl)]benzen (**12**)

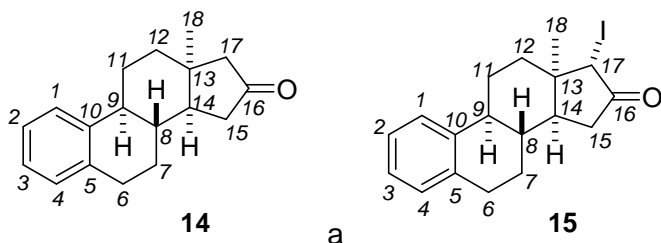
n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 9.5 mmol) bylo přidáno k míchanému roztoku Cp₂ZrCl₂ (4.75 mmol, 1.39 g) v THF (15 ml) při -78°C. Po 1 h byl přidán *o*-(benzyloxymethyl)styren **10** (4.52 mmol, 1.02 g) v THF (5 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20°C a míchána 3 h. Do tohoto roztoku byl přidán 3,4-dichlorobut-1-en (6.8 mmol, 847 mg), CuCl (0.45 mmol, 45 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 761 mg (83%) chlorallyl-enu **11** ve formě bezbarvého oleje. R_F(98/2 hexanová frakce/Et₂O) = 0.7.

Chlorallyl-en **11** (3.68 mmol, 760 mg) byl přidán do roztoku methanolátu sodného (11 mmol, 596 mg) v MeOH (20 ml) a reakční směs byla refluxována 3 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek po odpaření byl rozpuštěn v Et₂O (50 ml), promyt H₂O (3×10 ml), a sušen bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo opět odpařeno a zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 491 mg (66%) methoxyallyl-enu **12** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.29-2.35 (m, 2H, 7), 2.75-2.79 (m, 2H, 6), 3.31 (s, 3H, 13-OMe), 3.87 (dq, *J* = 6.2, 1.0 Hz, 2H, 13), 5.29 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H, 11), 5.60 (dt, *J* = 15.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H, 14), 5.64 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H, 11), 5.76 (dt, *J* = 15.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H, 8), 6.97 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H, 9), 7.12-7.15 (m, 1H, 2), 7.17-7.22 (m, 2H, 3+4), 7.47-7.50 (m, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 32.88 (6), 33.60 (7), 57.75 (13-OMe), 73.12 (13), 115.49 (11), 125.74 (1), 126.33 (2), 126.74 (14), 127.74 (3), 129.42 (4), 133.67 (8), 134.48 (9), 136.41 (10), 139.07 (5); IR (CCl₄) ν 3089, 3017, 2985, 1669, 1627, 1122, 989, 972, 914 cm⁻¹; MS-FAB (*m/z*) 203, 171, 149, 129, 117, 105, 91; Pro HR málo intenzivní. R_F(96/4 hexanová frakce/ether) = 0.4.



anti-1-[(3-Methylbut-3-en-1-yl)-2-(1-ethenyl)]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (13)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při –78 °C. Po 1 h byl přidán methoxyallylen **12** (1 mmol, 203 mg) v THF (2 ml) a reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C, a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán β-methylallyl chlorid (1.5 mmol, 136 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 132 mg (59%) α,ω-dienu **13** ve formě světle žlutého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (m, 2H, 7), 1.72 (dd, *J* = 1.3, 1.1 Hz, 3H, 13a), 1.78-1.90 (m, 2H, 11), 1.98 (dddd, *J* = 13.2, 7.8, 6.1, 3.7 Hz, 1H, 7), 1.95-2.08 (m, 2H, 12), 2.49 (m, 1H, 8), 2.70-2.82 (m, 2H, 6), 2.74-2.76 (m, 1H, 9), 4.68 (dtq, *J* = 2.4, 1.3, 1.1 Hz, 1H, 18), 4.71 (dtq, *J* = 2.4, 1.3, 0.7 Hz, 1H, 18), 4.98 (ddd, *J* = 10.3, 1.9, 1.0 Hz, 1H, 15), 5.06 (ddd, *J* = 17.2, 1.9, 1.2 Hz, 1H, 15), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.7 Hz, 1H, 14), 7.04-7.06 (m, 1H, 4), 7.07-7.10 (m, 1H, 3), 7.11-7.14 (m, 1H, 2), 7.15-7.17 (m, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 22.60 (13a), 25.92 (7), 26.98 (6), 33.73 (11), 34.57 (12), 40.91 (8), 42.15 (9), 109.78 (18), 114.11 (15), 125.43 (2), 125.69 (3), 128.80 (4), 128.90 (1), 136.81 (5), 139.56 (10), 142.41 (14), 146.07 (13); IR (CCl₄) ν 3076, 3000, 2971, 2936, 2859, 1375, 1648, 1642, 995, 915, 889. MS-EI (*m/z*) 226.1 (M⁺); HR-EI pro C₁₇H₂₂ vypočteno: 226.1721, nalezeno: 226.1724. R_F (hexanová frakce) = 0.4.



rac-8α,9β,13β,14β-1,3,5(10)-Estratrien-16-on (14) a rac-17β-jod-8α,9β,13β,14β-1,3,5(10)-estratrien-16-on (15)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.6 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.3 mmol, 378 mg) v THF (8 ml) při –78°C. Po 1 h byl přidán α,ω-dien **13** (1,23 mmol, 278 mg) v THF (3 ml), a reakční směs byla postupně vytemperována na 20°C a míchána 3 h. Po ochlazení na –78°C, byl do reakční směsi jehlou zaveden oxid uhelnatý a směs byla probublávána 15 min, vytemperována na 20°C a karbonylována další 2 h, a pak byla reakce ukončena přidáním jodu (1.23 mmol, 312 mg). Reakční směs byla míchána 0.5 h, vyextrahována Et₂O (3×10 ml), sušena bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu (9/1 hexanová frakce/Et₂O) čímž byla získána směs produktů (46% celkem), která byla dále separována na preparativním HPLC na silikagelu (95/5 hexanová frakce/EtOAc) čímž bylo získáno 36 mg (12%) ketonu **14** ve formě amorfni pevné látky a 62 mg (13%) jodketonu **15** ve formě bezbarvé pevné látky.

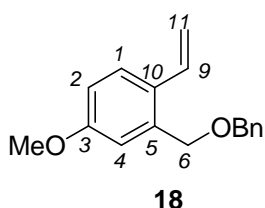
Keton **14**: b.t. 92-96 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (qd, *J* = 11.1, 2.6 Hz, 1H, 8), 1.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 18), 1.31-1.40 (m, 2H, 7+11), 1.65 (dt, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H, 12), 1.69 (ddd, *J* = 11.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H, 14), 1.80 (dq, *J* = 18.2, 1.3 Hz, 1H, 17), 1.91-1.97 (m, 2H, 7+12), 2.26 (bd, *J* = 19.1 Hz, 1H, 15), 2.36-2.41 (m, 2H, 11), 2.43 (bd, *J* = 18.2 Hz, 1H, 17), 2.63 (ddt, *J* = 19.1, 7.5, 1.0 Hz, 1H, 15), 2.81-2.89 (m, 2H, 6), 7.07-7.09 (m, 1H, 4), 7.11-7.13 (m, 1H, 3), 7.14-7.16 (m, 1H, 2), 7.34 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 26.65 (11), 27.91 (7), 30.00 (18), 30.05 (6), 35.81(12), 38.78 (13), 41.76 (8), 42.54 (9), 42.69 (15), 46.40 (17), 48.11 (14), 125.77 (2+3), 125.82 (1), 129.05 (4), 136.72 (5), 139.33 (10), 219.88 (16); IR (CCl₄) ν 1745, 1407, 1380 cm⁻¹; MS-EI (*m/z*) 254.2 (M⁺); HR-EI pro C₁₈H₂₂O vypočteno: 254.1670, nalezeno: 254.1661. R_F (9/1 hexanová frakce/Et₂O) = 0.2.

Jodketon **15**: b.t. 176-180 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (s, 3H, 13), 1.18 (dddd, *J* = 11.5, 11.2, 11.1, 2.6 Hz, 1H, 8), 1.30-1.36 (m, 1H, 11), 1.38-1.48 (m, 1H, 7), 1.54 (ddd, *J* = 14.4, 13.5, 4.1 Hz, 1H, 12), 1.92-2.00 (m, 1H, 7), 2.04 (dt, *J* = 14.4, 3.2 Hz 1H, 12), 2.08 (bdd, *J* = 11.5, 8.1 Hz, 1H, 14), 2.41-2.44 (m, 1H, 15), 2.45-2.50 (m, 1H, 9), 2.54 (dd, *J* = 19.4, 8.1 Hz, 1H, 15), 2.82 (ddd, *J* = 16.7, 11.5, 5.8 Hz, 1H, 6), 2.89 (ddd, *J* = 16.7, 6.0, 2.8 Hz, 1H, 6), 5.08 (s, 1H, 17), 7.08-7.11 (m, 1H, 4), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, 3), 7.15-7.21 (m, 1H, 2), 7.31-7.33 (m, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 25.99 (11), 27.97 (7), 29.87 (6), 30.27 (18), 33.89 (12), 39.07 (15), 41.76 (17), 41.85 (8), 41.87 (13), 42.72 (9), 46.10 (14), 125.61 (1), 125.89 (2), 126.01 (3), 129.06 (4), 136.41 (5), 138.77 (10), 211.14 (16); IR (CCl₄): ν 1755, 1409, 1382, 568 cm⁻¹; MS-EI (*m/z*) 380.2 (M⁺); HR-EI pro C₁₈H₂₁IO vypočteno. 380.0637, nalezeno: 380.0619. R_F (9/1 hexanová frakce/Et₂O) = 0.25.

Reduktivní dehalogenace jodketonu 15

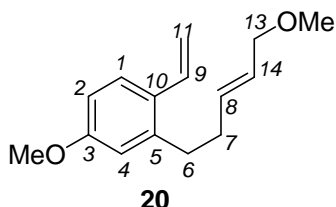
Roztok jodketonu **15** (20 mg, 0.05 mmol), tributylstannyl hydridu (15 mg, 0.05 mmol), a AIBN (0.8 mg, 0.005 mmol) v THF (2 ml) refluxován po dobu 24 h. Po reakci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek po odpaření byl chromatografován na silikagelu (9/1 hexanová frakce /Et₂O) čímž bylo získáno 5 mg (39% - neúplná konverze) ketonu **14** ve formě amorfní pevné látky. Spektrální data dehalogenového produktu byla identická s ketonem **14**.

5.3.3 Syntéza 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trienového skeletu



1-[(Benzyloxy)methyl]-2-ethenyl-5-methoxybenzen (**18**)

Styren **18** byl připraven redukcí komerčně dostupné 2-brom-5-methoxybenzoové kyseliny komplexem BH₃-THF⁵⁶ na benzylový alkohol **16** (96%), následovanou alkylací benzylobromidem⁵⁶ za vzniku dibenzyletheru **17** (83%), a vinylací za podmínek Suzukihovo kaplinku⁸⁰ (67%). Suzukihovo kaplink byl nečekaně doprovázen reduktivní dehalogenací výchozí látky **17** na 3-methoxybenzyl ether **18a** (20%), který byl od látky **18** nedělitelný a tak byla v dalším kroku použita směs těchto látek. ¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ 3.82 (s, 3H, 3-OMe), 4.54-4.59 (m, 4H, 6+6-O-CH₂), 5.20 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H, 11), 5.56 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H, 11), 6.80-6.95 (m, 3H, 2+4+9), 7.30-7.38 (m, 5H, CH₂Bn), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 1). Spektrální data látky **18** se shodovala s publikovanými.⁵⁶

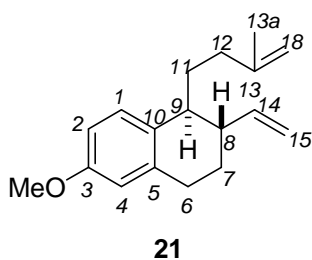


1-Ethenyl-2-[(1-methoxy-5-pent-2-en-yl)]-4-methoxybenzen (**20**)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 6.3 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (3.15 mmol, 920 mg) v THF (15 ml) při -78°C. Po 1 h byl přidán styren **18** (70%, 4.26 mmol, 1.08 g) v THF (5 ml), reakční směs byla postupně vytemperována 20°C a míchána 3 h. Do tohoto roztoku byl přidán 3,4-dichlorbut-1-en (4.5 mmol, 562 mg), CuCl (0.3 mmol, 30 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M

HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 497 mg (70%) chlorallyl-en **19** ve formě světle žlutého oleje. R_F(98/2 hexanová frakce/ether) = 0.5.

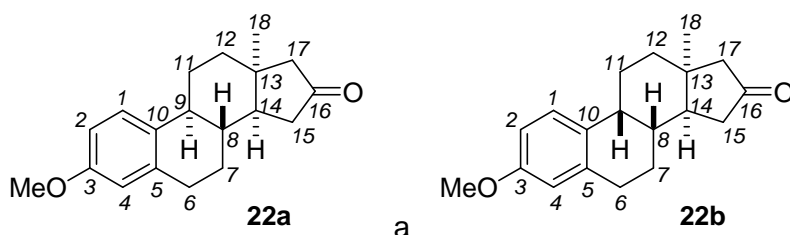
Chlorallyl-en **19** (2.05 mmol, 484 mg) byl přidán do míchaného roztoku methanolátu sodného (6.15 mmol, 332 mg) v DMF (15 ml) a reakční směs byla refluxována 3 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek po odpaření rozpuštěn v Et₂O (150 ml), promyt vodou (3×20 ml), a sušen bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 318 mg (67%) methoxyallylenu **20** ve formě žlutého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.29-2.34 (m, 2H, 7), 2.72-2.76 (m, 2H, 6), 3.31 (s, 3H, 13-OMe), 3.80 (s, 3H, 3-OMe), 3.87 (dq, *J* = 6.2, 1.0 Hz, 2H, 13), 5.18 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H, 11), 5.54 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, 11), 5.60 (dt, *J* = 15.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H, 14), 5.76 (dt, *J* = 15.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H, 8), 6.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4), 6.74 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.89 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H, 9), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 33.08 (6), 33.55 (7), 55.20 (3-OMe), 57.75 (13-OMe), 73.12 (13), 111.78 (2), 113.51 (11), 114.69 (4), 126.79 (14), 126.89 (1), 129.15 (10), 133.61 (8), 133.82 (9), 140.61 (5), 159.18 (3); IR (CCl₄) ν 3001, 2985, 2936, 1669, 1624, 1608, 1120, 988, 973, 906 cm⁻¹; MS-EI (*m/z*) 232.1 (M⁺); HR-EI pro C₁₅H₂₀O₂ vypočteno: 232.1463, nalezeno: 232.1469. R_F (96/4 hexanová frakce/Et₂O) = 0.2.



anti-1-[(3-Methyl-but-3-en-1-yl)-2-(1-ethenyl)-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (21)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 8.4 mmol) byl přidán do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (4.2 mmol, 1.23 g) v THF (20 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán methoxyallyl-en **20** (4.0 mmol, 930 mg) v THF (5 ml), a reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán β-methylallyl chlorid (6.0 mmol, 543 mg), CuCl (0.4 mmol, 40 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×30

ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 955 mg (93%) dienu **21** ve formě světle žlutého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (dd, *J* = 1.3, 1.1 Hz, 3H, 13a), 1.62-1.69 (m, 1H, 7), 1.74-1.87 (m, 2H, 11), 1.93-2.00 (m, 2H, 12), 1.97-2.03 (m, 1H, 7), 2.46 (m, 1H, 8), 2.67 (m, 1H, 9), 2.73 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.67 (dtq, *J* = 2.4, 1.3, 1.1 Hz, 1H, 18), 4.69 (dtq, *J* = 2.4, 1.3, 0.7 Hz, 1H, 18), 4.98 (ddd, *J* = 10.3, 1.9, 1.0 Hz, 1H, 15), 5.05 (ddd, *J* = 17.2, 1.9, 1.2 Hz, 1H, 15), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.7 Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, *J* = 2.7, 1.0 Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, *J* = 8.5, 2.7, 0.8 Hz, 1H, 2), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 22.61 (13a), 25.88 (7), 27.31 (6), 33.72 (11), 34.49 (12), 41.02 (14), 41.46 (9), 55.12 (3-OMe), 109.70 (18), 112.11 (2), 113.16 (4), 114.07 (15), 129.82 (1), 131.66 (10), 137.95 (5), 142.43 (14), 146.16 (13), 157.25 (3); IR (CCl₄) ν 3076, 2999, 2970, 2936, 2835, 1648, 1642, 1375, 995, 915, 889; MS-EI (*m/z*): 256.1 (M⁺); HR-EI pro C₁₈H₂₄O vypočteno: 256.1827, nalezeno: 256.1839. R_F (96/4 hexanová frakce/Et₂O) = 0.8.

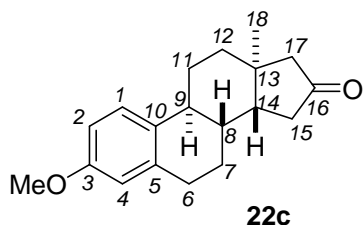


***rac*-3-Methoxy-8 α ,9 β ,13 β ,14 β -1,3,5(10)-estratrien-16-on (22a) a *rac*-3-methoxy-8 α ,9 α ,13 β ,14 β -1,3,5(10)-estratrien-16-on (22b)**

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán dien **21** (1 mmol, 256 mg) v THF (2 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C, a míchána 3 h. Po ochlazení na -78 °C, byl jehlou do reakční směsi zaveden oxid uhelnatý a reakční směs jím byla probublávána 15 min, ohřána na 20 °C a dále karbonylována 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována diethyletherem (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž byla získána směs produktů (49% celkem), která byla dále separována na HPLC na silikagelu (95/5 hexanová frakce/EtOAc) čímž bylo získáno 78mg (37%) látky **22a** ve formě bezbarvé pevné látky a 25 mg (12%) látky **22b** ve formě bezbarvé pevné látky.

Keton **22a**: b.t. 176-180 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (qd, $J = 11.3$, 2.6 Hz, 1H, 8), 1.11 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 18), 1.32-1.34 (m, 2H, 7+11), 1.63 (dt, $J = 13.8$, 4.2 Hz, 1H, 12), 1.66 (bdd, $J = 11.2$, 7.2 Hz, 1H, 14), 1.78 (dq, $J = 18.2$, 1.2 Hz, 1H, 17), 1.91 (m, 2H, 7+12), 2.24 (bd, $J = 19.2$ Hz, 1H, 15), 2.34 (m, 2H, 11), 2.41 (bd, $J = 19.2$ Hz, 1H, 17), 2.61 (dddd, $J = 19.0$, 7.6, 1.1, 0.7 Hz, 1H, 15), 2.78-2.83 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 6.61 (dt, $J = 2.8$, 1.0 Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt, $J = 8.7$, 2.8, 0.7 Hz, 1H, 2), 7.23 (dd, $J = 8.7$, 1.0 Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.80 (11), 27.96 (7), 29.98 (18), 30.30 (6), 35.68 (12), 38.74 (13), 41.94 (8), 41.97 (9), 42.65 (15), 46.36 (17), 47.95 (14), 55.14 (3-OMe), 111.86 (2), 113.53 (4), 126.76 (1), 131.60 (10), 137.92 (5), 157.54 (3), 219.78 (16); IR (CCl_4) ν 1745, 1407, 1380, 1043 cm^{-1} ; MS-EI (m/z) 284.2 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ vypočteno: 284.1780, nalezeno: 284.1776; Elem. anal.: vypočteno: 80.24% C, 8.51% H, 11.25% O, nalezeno: 80.19% C, 8.65% H, 11.16% O. R_F (8/2 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.35.

Keton **22b**: b.t. 116-120 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 3H, 18), 1.43-1.48 (m, 1H, 12), 1.53 (ddd, $J = 14.0$, 11.6, 3.7 Hz, 1H, 12), 1.69 (dq, $J = 14.0$, 4.2 Hz, 1H, 11), 1.72-1.77 (m, 1H, 7), 1.79-1.81 (m, 1H, 11), 1.93-1.98 (m, 1H, 8), 2.02-2.08 (m, 1H, 7), 2.11 (dd, $J = 9.7$, 2.9 Hz, 1H, 14), 2.14 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, 17), 2.22 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, 17), 2.73-2.78 (m, 1H, 6), 2.79-2.82 (m, 1H, 6), 2.83-2.87 (m, 1H, 9), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.62 (dt, $J = 3.0$, 1.0 Hz, 1H, 4), 6.73 (ddt, $J = 8.6$, 4.0, 1.0 Hz, 1H, 2), 7.09 (bd, $J = 9.0$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.62 (7), 27.21 (18), 27.55 (11), 30.26 (6), 33.31 (12), 35.07 (9), 36.54 (8), 37.14 (13), 42.87 (15), 46.40 (14), 55.17 (3-OMe), 55.61 (17), 112.28 (2), 113.30 (4), 129.93 (1), 132.37 (10), 137.45 (5), 157.51 (3), 218.97 (16); IR (CCl_4) ν 1747, 1405, 1381, 1047 cm^{-1} ; MS-EI (m/z) 284.2 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ vypočteno: 284.1780, nalezeno: 284.1771; Elem. anal.: vypočteno: 80.24% C, 8.51% H, 11.25% O, nalezeno: 80.18% C, 8.71% H, 11.11% O. R_F (8/2 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.3.



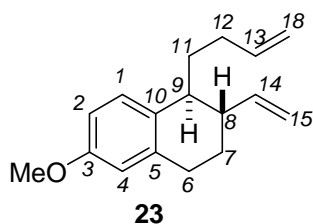
rac-3-Methoxy-8 α ,9 β ,13 α ,14 β -1,3,5(10)-estratrien-16-on (22c)

$n\text{-BuLi}$ (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) byl přidán do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán dien **21** (1 mmol, 256 mg) v THF (5 ml), reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C, a

pak míchána 4 h při 80 °C. Po ochlazení na -78 °C, byl do reakční směsi jehlou zaveden oxid uhelnatý, reakční směs byla probublávána 15 min, ohřána na 20 °C a dále karbonylována 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována diethyletherem (3×10 ml), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž byla získána směs produktů (30% celkem), která byla dále separována na preparativním HPLC na silikagelu (95/5 hexanová frakce/EtOAc), čímž bylo získáno 15mg (11%) ketonu **22c** ve formě viskózního oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 18), 1.43-1.52 (m, 1H, 7), 1.55-1.59 (m, 1H, 8), 1.60-1.63 (m, 2H, 11+12), 1.77 (ddd, *J* = 13.6, 10.9, 7.4 Hz, 1H, 14), 1.82-1.87 (m, 1H, 7), 1.97-2.00 (m, 1H, 12), 2.03 (dt, *J* = 18.1, 1.0 Hz, 1H, 15), 2.06 (dm, *J* = 16.9 Hz, 1H, 17), 2.20 (dt, *J* = 16.9, 1.0 Hz, 1H, 17), 2.31 (bdd, *J* = 18.1, 7.4 Hz, 1H, 15), 2.38-2.40 (m, 2H, 9+11), 2.83-2.89 (m, 1H, 6), 2.90-2.93 (m, 1H, 6), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.65 (dt, *J* = 2.8, 1.0 Hz, 1H, 4), 6.73 (ddt, *J* = 8.6, 2.8, 0.8 Hz, 1H, 2), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 18.12 (18), 26.20 (11), 28.09 (7), 29.65 (6), 38.09 (8+12), 39.03 (15), 39.36 (13), 43.71 (9), 50.69 (14), 55.20 (3-OMe), 55.96 (17), 111.61 (2), 113.77 (4), 126.05 (1), 132.10 (10), 137.63 (5), 157.55 (3), 218.45 (16). IR (CCl₄) ν 1748, 1410, 1381, 1045 cm⁻¹; MS-EI (*m/z*) 284.2 (M⁺); HR-EI pro C₁₉H₂₄O₂ vypočteno: 284.1780, nalezeno: 284.1786. R_F (8/2 hexanová frakce/Et₂O) = 0.3.

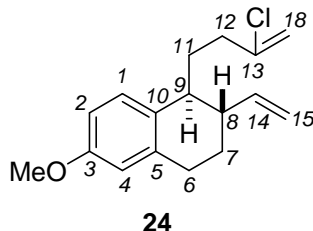
5.3.4 Příprava intermediátů pro syntézu derivátů estratrienů

Obecný postup: *n*-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 ekv.) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.05 ekv.) v THF (5 ml na 1 mmol) při -78 °C. Po 1 h byl přidán methoxyallyl-en **20** (1 ekv.) v THF (2 ml na 1 mmol), a reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán příslušný elektrofil (1.5 ekv.), CuCl (0.1 ekv.), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí (3×), spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž byl získán příslušný produkt.



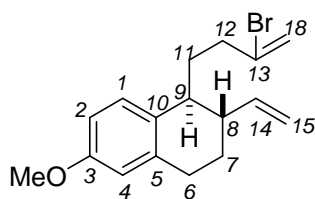
anti-1-[(But-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (23)

Reakce v měřítku 1 mmol s allylbromidem poskytla 191 mg (79%) α,ω -dienu **23** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.83 (m, 3H, 7+11), 1.89-2.10 (m, 3H, 7+12), 2.42-2.48 (m, 1H, 8), 2.62-2.80 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.93-5.02 (m, 3H, 18+15), 5.05 (ddd $J = 17.2, 1.9, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.74-5.90 (m, 2H, 13+14), 6.59 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.4, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.06 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 25.76 (7), 27.22 (6), 30.68 (12), 35.07 (11), 41.10 (8), 41.33 (9), 55.10 (3-OMe), 112.06 (2), 113.16 (4), 114.05 (15), 114.37 (18), 129.87 (1), 131.60 (10), 137.91 (5), 138.92 (13), 142.37 (14), 157.26 (3); IR (CCl_4) ν 3079, 2999, 2835, 1640, 1610, 1577, 1501, 1465, 1455, 1267, 1257, 1161, 1043, 995, 913. MS-EI (m/z) 242 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}$ vypočteno: 242.1670, nalezeno: 242.1665. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.



anti-1-[(3-Chlor-but-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (24)

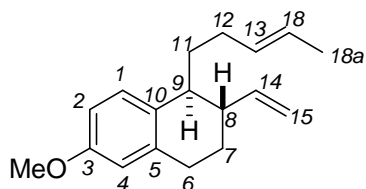
Reakce v měřítku 1 mmol s 2,3-dichlorpropenem poskytla 232 mg (84%) dienu **24** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.69 (m, 1H, 7), 1.90-2.00 (m, 3H, 7+11), 2.25-2.43 (m, 3H, 8+12), 2.69-2.76 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 5.00 (ddd, $J = 10.3, 1.7, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.06 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.1$ Hz, 1H, 15), 5.11 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, 18), 5.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 18), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.7$ Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, $J = 2.8, 0.5$ Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt, $J = 8.4, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.08 (dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.13 (7), 27.42 (6), 33.08 (11), 36.02 (12), 40.88 (9), 41.32 (8), 55.14 (3-OMe), 111.92 (18), 112.24 (2), 113.31 (4), 114.37 (15), 129.72 (1), 130.89 (10), 138.06 (5), 142.13 (14), 143.15 (13), 157.43 (3); IR (CCl_4) ν 3080, 3000, 2935, 2836, 1635, 1610, 1577, 1501, 1465, 1457, 1257, 1161, 1042, 995, 915, 880; MS-EI (m/z) 276.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}$ vypočteno: 276.1280, nalezeno: 276.1275. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.



25

***anti*-1-[(3-Brom-but-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (25)**

Reakce v měřítku 3 mmol s 2-brom-3-chlorpropenem poskytla 808 mg (83%) látky **25** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.69 (m, 1H, 7), 1.93-1.99 (m, 3H, 7+11), 2.34-2.47 (m, 3H, 8+12), 2.69-2.76 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 5.00 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.07 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.38 (dt, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H, 18), 5.55 (dt, $J = 1.7, 1.2$ Hz, 1H, 18), 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.73 (ddt, $J = 8.4, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.10 (dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.10 (7), 27.40 (6), 33.77 (11), 38.24 (12), 40.71 (9), 41.25 (8), 55.14 (3-OMe), 112.25 (2), 113.28 (4), 114.41 (15), 116.45 (18), 129.73 (1), 130.86 (10), 134.81 (13), 138.05 (5), 142.09 (14), 157.41 (3); IR (CCl_4) ν 3079, 3000, 2935, 2835, 1629, 1610, 1577, 1501, 1465, 1456, 1257, 1236, 1161, 1042, 995, 916, 886; MS-EI (m/z) 319.9 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrO}$ vypočteno: 320.0775, nalezeno: 320.0768. $R_f(96/4 \text{ hexanová frakce/Et}_2\text{O}) = 0.7$.

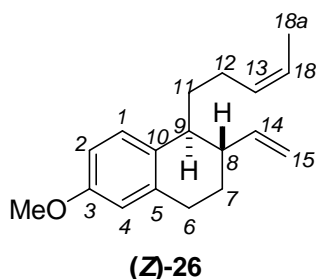


(E)-26

***anti*-1-[(*E*)-Pent-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen ((E)-26)**

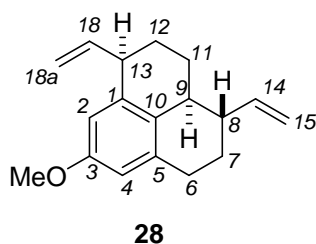
Reakce v měřítku 1 mmol s 3-chlorbut-1-enem poskytla 205 mg (80%) směsi izomerů ($E/Z = 2/1$) dienu **26** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (ddd, $J = 6.5, 2.5, 1.5$ Hz, 3H, 18a), 1.62-1.76 (m, 3H, 7+11), 1.92-2.00 (m, 3H, 8+12), 2.41-2.46 (m, 1H, 8), 2.63-2.75 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.97 (ddd, $J = 10.2, 2.5, 1.0$ Hz, 1H, 15), 5.04 (ddd, $J = 17.2, 2.5, 1.0$ Hz, 1H, 15), 5.38-5.46 (m, 2H, 18), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.8$ Hz, 1H, 14), 6.58 (dt, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 4), 6.70 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 2), 7.06 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 17.95 (18a), 25.72 (7), 27.20 (6), 29.50 (12), 35.82 (11), 41.07 (8), 41.38 (9), 55.11 (3-OMe), 112.03 (2), 113.13 (4), 113.97 (15), 124.85 (18), 129.92 (1),

131.34 (13), 131.80 (10), 137.87 (5), 142.47 (14), 157.22 (3); IR (CCl₄) ν 3078, 3015, 3000, 2934, 2835, 1639, 1610, 1501, 1465, 1443, 1378, 1256, 1161, 1043, 995, 967, 914, 701; MS-EI (*m/z*) 256.1 (M⁺); HR-EI pro C₁₈H₂₄O vypočteno: 256.1827, nalezeno: 256.1836; R_F (96/4 hexanová frakce/Et₂O) = 0.75.



anti-1-[(Z)-Pent-3-en-1-yl]-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen ((Z)-26)

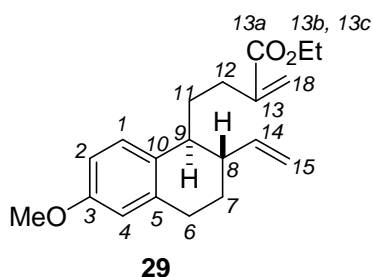
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (ddd, *J* = 6.5, 2.5, 1.5 Hz, 3H, 18a), 1.62-1.76 (m, 3H, 7+11), 2.02-2.08 (m, 3H, 7+12), 2.46-2.50 (m, 1H, 8), 2.63-2.75 (m, 3H, 6+9), 3.775 (s, 3H, 3-OMe), 4.98 (ddd, *J* = 10.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H, 15), 5.05 (ddd, *J* = 17.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H, 15), 5.38-5.46 (m, 2H, 13+18), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.8 Hz, 1H, 14), 6.59 (dt, *J* = 2.8, 0.7 Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, *J* = 8.5, 2.8, 0.7 Hz, 1H, 2), 7.08 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 13.00 (18a), 23.80 (12), 25.82 (7), 27.26 (6), 35.62 (11), 41.09 (8), 41.41 (9), 55.11 (3-OMe), 112.08 (2), 113.13 (4), 114.02 (15), 123.95 (18), 129.88 (1), 130.54 (13), 131.74 (10), 137.89 (5), 142.49 (14), 157.22 (3); R_F (98/2 hexanová frakce/Et₂O) = 0.75.



8-Methoxy-1,4-divinyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-phenalen (28)

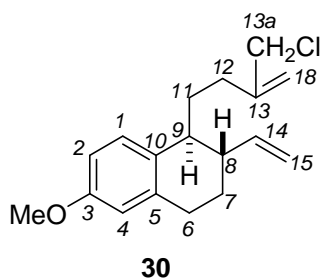
Reakce v měřítku 1 mmol s 3,4-dichlorbut-1-enem poskytla 114 mg (45%) sloučeniny **28** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.29 (m, 1H, 11), 1.65-1.79 (m, 2H, 7+12), 1.85-2.05 (m, 4H, 7+8+11+12), 2.29 (bdt, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H 9), 2.82-2.88 (m, 2H, 6), 3.37-3.44 (m, 1H, 13), 3.75 (s, 3H, 3-OMe), 4.93-5.00 (m, 4H, 15+18a), 5.79 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.8 Hz, 1H, 14), 5.97 (ddd, *J* = 17.0, 10.1, 7.9 Hz, 1H, 18), 6.51 (dm, *J* = 2.5 Hz, 1H, 4), 6.54 (dm, *J* = 2.5 Hz, 1H, 2); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 24.70 (11), 28.55 (12), 29.34 (6), 29.83 (7), 40.04 (9), 42.66 (13), 45.90 (8), 55.14 (3-OMe), 111.60 (4), 112.29 (2), 114.21 (18), 114.31 (15),

128.97 (10), 137.31 (5), 139.33 (1), 142.90 (14), 143.09 (18), 157.31 (3); IR (CCl₄) v 3078, 2999, 2936, 2862, 2837, 1640, 1604, 1585, 1500, 1474, 1467, 1454, 1441, 1358, 1308, 1274, 1193, 1148, 1048, 994, 914; MS-EI (*m/z*) 254 (M⁺); HR-EI pro C₁₈H₂₂O vypočteno: 254.1670, nalezeno: 254.1677. R_F (98/2 hexanová frakce/Et₂O) = 0.55.



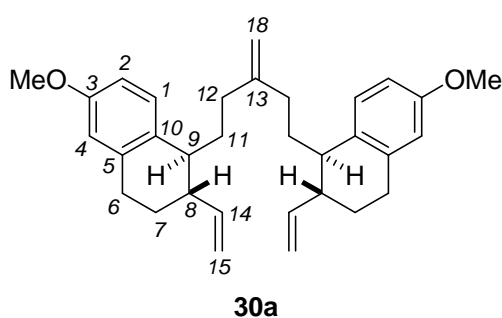
Ethyl-4-(*anti*-6-methoxy-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-2-methylenbutanoát (29).

Reakce v měřítku 0.65 mmol s 2-karboxyethyl-3-chlorpropenem poskytla 155 mg (76 %) esteru 29 ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 13c CH₃), 1.63-1.69 (m, 1H, 7), 1.78-1.85 (m, 1H, 11), 1.85-1.92 (m, 1H, 11), 1.94-1.99 (m, 1H, 7), 2.27-2.30 (m, 2H, 12), 2.44-2.51 (m, 1H, 8), 2.70 (bdt *J* = 5.0, 4.5 Hz, 1H, 9), 2.72-2.76 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, 13b CH₂), 4.99 (ddd, *J* = 10.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H, 15), 5.07 (ddd, *J* = 17.2, 1.9, 1.2 Hz, 1H, 15), 5.50 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, 18), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.7 Hz, 1H, 14), 6.12 (dt *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H, 18), 6.59 (dt, *J* = 2.8, 1.0 Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt *J* = 8.5, 2.8, 0.8 Hz, 1H, 2), 7.10 (dd *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.21 (13c CH₃), 26.09 (7), 27.44 (6), 28.76 (12), 34.31 (11), 41.03 (8), 41.51 (9), 55.11 (3-OMe), 60.58 (13b CH₂), 112.14 (2), 113.17 (4), 114.22 (15), 124.37 (18), 129.71 (1), 131.29 (10), 138.01 (5), 141.13 (13), 142.30 (14), 157.28 (3), 167.26 (13a); IR (CCl₄) v 3079, 2982, 2935, 2835, 1718, 1631, 1610, 1501, 1478, 1257, 1184, 1161, 1042, 995, 942, 914; MS-EI (*m/z*) 314.2 (M⁺); HR-EI pro C₂₀H₂₆O₃ vypočteno: 314.1881, nalezeno: 314.1871. R_F (96/4 hexanová frakce/Et₂O) = 0.4.



***anti*-1-[(2-Chlormethylbut-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (30)**

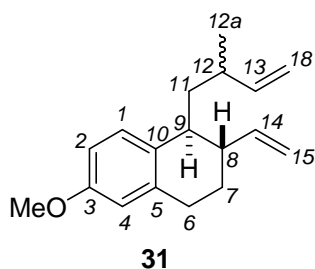
Reakce v měřítku 0.65 mmol s 2-chlormethyl-3-chlorpropenem poskytla 115 mg (61%) dienu **30** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.63-1.69 (m, 1H, 7), 1.80-1.84 (m, 1H, 11), 1.84-1.91 (m, 1H, 11), 1.94-1.99 (m, 1H, 7), 2.10-2.21 (m, 2H, 12), 2.44-2.49 (m, 1H, 8), 2.68-2.72 (m, 1H, 9), 2.73-2.76 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, 13a), 4.96 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H, 18), 5.00 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.07 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.105-5.115 (m, 1H, 18), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.08 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.09 (7), 27.43 (6), 29.66 (12), 33.21 (11), 41.17 (8), 41.42 (9), 48.44 (13a), 55.12 (3-OMe), 112.18 (2), 113.22 (4), 114.27 (15), 114.32 (18), 129.66 (1), 131.18 (10), 138.03 (5), 142.26 (14), 145.40 (13), 157.32 (3); IR (CCl_4) ν 3081, 2999, 2935, 2835, 1641, 1610, 1578, 1501, 1445, 1257, 1236, 1160, 1042, 995, 914; MS-EI (m/z) 290.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClO}$ vypočteno: 290.1437, nalezeno: 290.1431. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.



***anti*-6-Methoxy-1-[5-(6-methoxy-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-3-methylenpentyl]-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (30a)**

Vedlejší produkt reakce poskytující látku **30**. Sloupcová chromatografie poskytla kromě sloučeniny **30** ještě 9 mg (6%) dvojnásobně alkylovaného produktu **30a** jako nedělitelnou směs 2 diastereoizomerů ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR spektra diastereoizomerů se překrývala. Ve ^{13}C NMR spektru lze diastereoizomery rozlišit. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.68 (m, 2H, 7), 1.71-1.83 (m, 4H, 11), 1.94-2.03 (m,

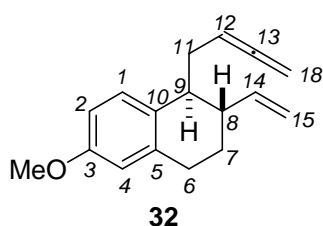
6H, 12+7), 2.41-2.47 (m, 2H, 8), 2.63-2.67 (m, 2H, 9), 2.70-2.76 (m, 4H, 6), 3.771 (s, 3H, 3-OMe), 3.773 (s, 3H, 3-OMe), 4.70-4.71 (m, 2H, 18), 4.975 (ddd, $J = 10.3, 1.9, 0.9$ Hz, 2H (15), 5.04 (ddd, $J = 17.2, 1.9, 1.2$ Hz, 2H, 15), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.7$ Hz, 2H, 14), 6.60 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 2H, 4), 6.705 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.7$ Hz, 2H, 2), 7.04 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 2H, 1); **První diastereoizomer** ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.01 (7), 27.40 (6), 32.76 (12), 33.87 (11), 41.08 (8), 55.11 (3-OMe), 108.94 (18), 112.11 (2), 113.15 (4), 114.09 (15), 129.78 (1), 131.62 (10), 137.96 (5), 142.45 (14), 150.20 (13), 157.22 (3). **Druhý diastereoizomer** ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 25.88 (7), 27.31 (6), 32.69 (12), 33.76 (11), 40.97 (8), 41.45 (9), 55.11 (3-OMe), 108.84 (18), 112.09 (2), 113.13 (4), 114.09 (15), 129.74 (1), 131.58 (10), 137.93 (5), 142.41 (14), 150.13 (13), 157.22 (3); IR (CCl_4) ν 3078, 2999, 2934, 2835, 1641, 1610, 1578, 1500, 1465, 1444, 1256, 1160, 1043, 995, 913, 891; MS-EI (m/z) 456 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_2$ vypočteno: 456.3028, nalezeno: 456.3018. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.6.



***anti*-1-[(2-Methylbut-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (31)**

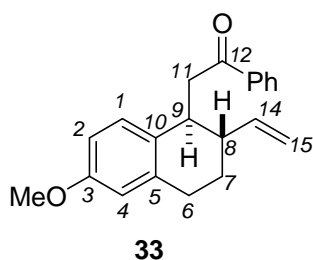
Reakce v měřítku 1 mmol s 3-chlor-2-methylpropenem poskytla 122 mg (74%) dienu **31** jako 1/1 směsi 2 diastereoizomerů ve formě bezbarvého oleje. **První diastereoizomer:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 12a), 1.44-1.50 (m, 1H, 11), 1.58-1.65 (m, 1H, 11), 1.66-1.70 (m, 1H, 7), 1.94-2.02 (m, 1H, 7), 2.29-2.35 (m, 1H, 12), 2.46-2.50 (m, 1H, 8), 2.64-2.79 (m, 3H, 6+9), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.93-4.96 (m, 2H, 15+18), 4.99-5.04 (m, 2H, 15+18), 5.73 (ddd, $J = 17.9, 10.3, 7.6$ Hz, 1H, 13), 5.80 (ddd, $J = 17.4, 10.4, 7.3$ Hz, 1H, 14), 6.575 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.70 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 6.99 (bd, $J = 8.5$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 21.32 (12a), 24.05 (7), 26.00 (6), 36.01 (12), 39.25 (9), 40.91 (8), 45.41 (11), 55.10 (3-OMe), 112.21 (2), 113.15 (4), 113.50 (18), 113.93 (15), 130.40 (1), 132.73 (10), 137.42 (5), 142.07 (14), 144.96 (13), 157.26 (3); **Druhý diastereoizomer:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 12a), 1.44-1.50 (m, 1H, 11), 1.58-1.65 (m, 1H, 11), 1.66-1.70 (m, 1H, 7), 1.94-2.02 (m, 1H, 7), 2.29-2.35 (m, 1H, 12), 2.52-2.56 (m, 1H, 8), 2.64-2.79 (m, 3H, 6+9), 3.765 (s, 3H, 3-OMe), 4.93-4.96 (m, 2H,

15+18), 4.99-5.04 (m, 2H, 15+18), 5.73 (ddd, $J = 17.9, 10.3, 7.6$ Hz, 1H, 13), 5.80 (ddd, $J = 17.4, 10.4, 7.3$ Hz, 1H, 14), 6.585 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.70 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.03 (bd, $J = 8.5$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 20.26 (12a), 23.84 (7), 25.90 (6), 35.55 (12), 39.21 (9), 39.46 (8), 45.06 (11), 55.10 (3-OMe), 111.93 (2), 112.62 (18), 112.96 (4), 113.92 (15), 130.38 (1), 132.49 (10), 137.34 (5), 141.98 (14), 144.30 (13), 157.18 (3); IR (CCl_4) ν 3078, 2999, 2932, 2835, 1639, 1610, 1501, 1465, 1373, 1254, 1161, 1044, 996, 913; MS-EI (m/z) 256.2 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$ vypočteno: 256.1827, nalezeno: 256.1817. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.



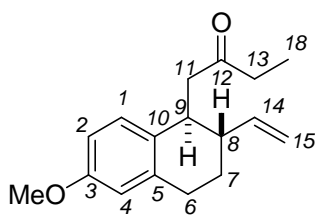
anti-1-(2,3-butadien-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (32)

Reakce v měřítku 0.65 mmol s propargylbromidem poskytla 110 mg (71%) allenu **32** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.68 (m, 1H, 7), 1.91-1.96 (m, 1H, 7), 2.37-2.53 (m, 3H, 8+11), 2.72-2.78 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.615 (dt, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 2H, 18), 4.96 (m, 1H, 12), 5.01 (ddd, $J = 10.3, 1.9, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.06 (ddd, $J = 17.2, 1.9, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, 14), 6.59 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.715 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.12 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.14 (7), 27.69 (6), 34.20 (11), 41.00 (8), 41.58 (9), 55.12 (3-OMe), 74.19 (18), 87.51 (12), 112.16 (2), 113.14 (4), 114.48 (15), 129.72 (1), 130.73 (10), 138.29 (5), 142.18 (14), 157.33 (3), 209.29 (13). IR (CCl_4) ν 3079, 2999, 2934, 2836, 1956, 1687, 1640, 1610, 1501, 1443, 1438, 1252, 1161, 1044, 995, 916, 865, 844; MS-EI (m/z) 240.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$ vypočteno: 240.1514, nalezeno: 240.1518. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.



2-(6-methoxy-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-1-fenylethanon (33)

Reakce v měřítku 1 mmol s benzoyl chloridem jako elektrofilem poskytla 220 mg (72%) ketonu **33** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.77 (m, 1H, 7), 1.95-2.02 (m, 1H, 7), 2.42-2.47 (m, 1H, 8), 2.80 (bt, $J = 6.2$ Hz, 2H, 6), 3.25 (dd, $J = 17.6, 5.4$ Hz, 1H, 11), 3.37 (dd, $J = 17.6, 6.8$ Hz, 1H, 11), 3.50-3.54 (m, 1H, 9), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.99 (ddd, $J = 10.4, 1.8, 1.0$ Hz, 1H, 15), 5.07 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.81 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 7.7$ Hz, 1H, 14), 6.61 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.66 (ddt, $J = 8.4, 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 2), 7.00 (dd, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 1), 7.46 (m, 2H, 12-Ph), 7.56 (m, 1H, 12-Ph), 7.96 (m, 2H, 12-Ph); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.05 (7), 27.26 (6), 37.10 (9), 42.81 (8), 45.93 (11), 55.14 (3-OMe), 112.41 (2), 113.32 (4), 114.95 (15), 128.07 (2 uhlíky, 12-Ph), 128.58 (2 uhlíky, 12-Ph), 129.60 (1), 131.40 (10), 132.99 (12-Ph), 137.26 (12-Ph), 137.76 (5), 141.61 (14), 157.49 (3), 199.33 (12); IR (CCl_4) ν 3081, 3068, 3001, 2934, 2835, 1690, 1640, 1610, 1581, 1501, 1465, 1449, 1353, 1279, 1256, 1235, 1200, 1180, 1161, 1109, 1042, 996, 981, 917, 689; MS-EI (m/z) 306.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$ vypočteno: 306.1619, nalezeno: 306.1615. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.3.



34

***anti*-1-[(Butan-2-on-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (**34**)**

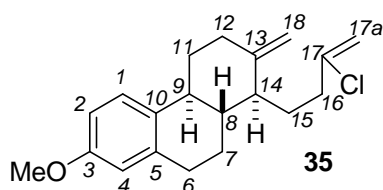
Reakce v měřítku 1 mmol s propionyl chloridem poskytla 177 mg (69%) ketonu **34** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, 18), 1.64-1.72 (m, 1H, 7), 1.88-1.95 (m, 1H, 7), 2.28-2.34 (m, 1H, 8), 2.40 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, 13), 2.68 (dd, $J = 17.2, 5.7$ Hz, 1H, 11), 2.76 (bt, $J = 6.2$ Hz, 2H, 6), 2.78 (dd, $J = 17.2, 6.6$ Hz, 1H, 11), 3.26-3.31 (m, 1H, 9), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.99 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.06 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, 14), 6.59 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.67 (ddt, $J = 8.4, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 6.95 (dd, $J = 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (18), 26.26 (7), 27.42 (6), 36.63 (13), 37.13 (9), 43.28 (8), 49.68 (11), 55.12 (3-OMe), 112.35 (2), 113.33 (4), 114.80 (15), 129.36 (1), 131.25 (10), 137.71 (5), 141.72 (14), 157.46 (3), 210.78 (12); IR (CCl_4) ν 3079, 2999, 2937, 2835, 1719, 1640, 1610, 1578, 1502, 1465, 1354, 1299, 1275, 1255, 1162, 1111, 1043, 995, 916. MS-EI (m/z) 258 (M^+); HR-EI

pro $C_{17}H_{22}O_2$ vypočteno: 258.1619, nalezeno: 258.1625. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.3.

5.3.5 Syntéza *rac*-estronu

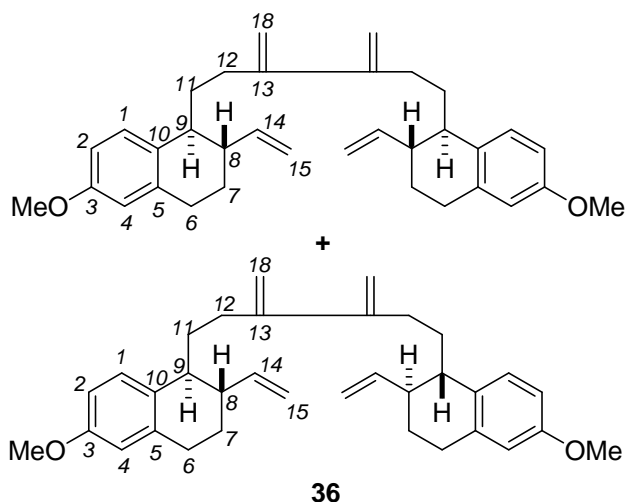
Cyklizačně-allylační reakce chlordienu **24**

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán chlordien **24** (1 mmol, 277 mg) v THF (2 ml) a reakční směs byla temperována pozvolna na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán 2,3-dichlorpropen (1.5 mmol, 166 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 47 mg (20%) dimeru **36** a 174 mg směsi látek **35** (10%) a **37** (45%), která byla rozdělena na HPLC s reverzní stacionární fází.



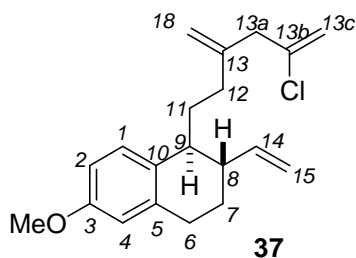
1-(3-Chlorbut-3-enyl)-7-methoxy-2-methylen-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantren (**35**)

Bezbarvý olej. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17-1.25 (m, 1H, 8), 1.30-1.37 (m, 1H, 11), 1.38-1.47 (m, 1H, 7), 1.75-1.82 (m, 1H, 15), 1.92 (tm, $J = 9.1$ Hz, 1H, 14), 2.05 (dddd, $J = 13.8, 10.5, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, 15), 2.16-2.25 (m, 2H, 12), 2.35-2.41 (m, 1H, 16), 2.45-2.55 (m, 4H, 9+11+12+16), 2.81-2.85 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.68 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H, 18), 4.84 (qd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H, 18), 5.14-5.16 (m, 2H, 17a), 6.62 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.6, 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 2), 7.19 (d, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 25.95 (15), 27.28 (7), 30.32 (6), 32.77 (11), 35.99 (12), 36.41 (16), 42.53 (9), 45.42 (8), 46.33 (14), 55.19 (3-OMe), 106.27 (18), 111.70 (2), 111.86 (17a), 113.28 (4), 126.62 (1), 132.20 (10), 137.80 (5), 143.00 (17), 150.17 (13), 157.60 (3); IR (CCl_4) ν 3084, 2936, 2836, 1635, 1611, 1502, 1442, 1279, 1257, 1239, 1042, 895, 881; MS-EI (m/z) 316.2 (M^+); HR-EI pro $C_{20}H_{25}ClO$ vypočteno: 316.1593, nalezeno: 316.1601. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.



***anti*-6-Methoxy-1-[6-(6-methoxy-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-3,4-dimethylenhexyl]-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (36)**

Bezbarvý olej. Směs dvou diastereoizomerů (jednoho páru enantiomerů a jedné *meso* formy), pouze signály vinylových protonů jsou rozlišeny zatímco signály ^{13}C jsou rozlišeny téměř všechny. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.67 (m, 2H, 7), 1.74-1.86 (m, 4H, 11), 1.91-1.98 (m, 2H, 7), 2.15-2.22 (m, 4H, 12), 2.43-2.49 (m, 2H, 8), 2.65-2.75 (m, 6H, 6+9), 3.76 (s, 6H, 3-OMe), 4.89 (dm, $J = 3.8$ Hz, 2H, 18), 4.965 (ddd, $J = 10.2, 2.6, 1.0$ Hz, 1H, 15), 4.985 (ddd, $J = 10.2, 2.6, 1.0$ Hz, 1H, 15), 4.995-5.01 (m, 2H, 18), 5.04 (ddd, $J = 17.3, 2.6, 1.0$ Hz, 1H, 15), 5.05 (ddd, $J = 17.3, 2.6, 1.0$ Hz, 1H, 15), 5.796 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.8$ Hz, 1H, 14), 5.803 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.8$ Hz, 1H, 14), 6.57-6.59 (m, 2H, 4), 6.70 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 2H, 2), 7.05 (bd, $J = 8.5$ Hz, 2H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.01 (7), 26.11 (7), 27.38 (6), 27.44 (6), 30.96 (12), 31.03 (12), 34.85 (11), 34.95 (11), 41.05 (8), 41.15 (8), 41.65 (9), 41.67 (9), 55.09 (2 uhlíky, 3-OMe), 111.75 (18), 111.81 (18), 112.11 (2 uhlíky, 2), 113.15 (4), 113.16 (4), 114.06 (2 uhlíky, 15), 129.74 (1), 129.78 (1), 131.56 (10), 131.58 (10), 137.94 (5), 137.96 (5), 142.47 (14), 142.48 (14), 148.01 (13), 148.10 (13), 157.25 (2 uhlíky, 3); IR (CCl_4) ν 3080, 2934, 2835, 1639, 1610, 1501, 1318, 1256, 1043, 995, 909; MS-EI (m/z) 482.5 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_2$ vypočteno: 482.3184, nalezeno: 482.3195. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.3.

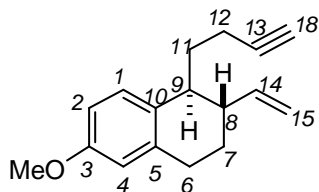


anti-1-(5-Chlor-3-methylen-hex-5-enyl)-6-methoxy-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (37)

Bezbarvý olej. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.69 (m, 1H, 7), 1.76-1.88 (m, 2H, 11), 1.92-1.98 (m, 1H, 7), 2.00-2.08 (m, 2H, 12), 2.41-2.46 (m, 1H, 8), 2.66-2.70 (m, 1H, 9), 2.71-2.75 (m, 2H, 6), 3.03 (bs, 2H, 13a), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.89-4.90 (m, 1H, 18), 4.92-4.93 (m, 1H, 18), 4.99 (ddd, $J = 10.3, 1.9, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.05 (ddd, $J = 17.2, 1.9, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.17 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, 13c), 5.24 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 13c), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.7$ Hz, 1H, 14), 6.59 (dt, $J = 2.8, 0.9$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 2), 7.07 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 26.05 (7), 27.40 (6), 31.64 (12), 33.64 (11), 41.11 (8), 41.46 (9), 46.30 (13a), 55.13 (3-OMe), 112.16 (2), 113.04 (18), 113.19 (4), 113.91 (13c), 114.20 (15), 129.69 (1), 131.44 (10), 138.00 (5), 140.41 (13), 142.35 (14), 144.78 (13b), 157.30 (3); IR (CCl_4) ν 3079, 2935, 2835, 1629, 1610, 1501, 1256, 1042, 915, 900, 884; MS-EI (m/z) 316.2 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClO}$ vypočteno: 316.1593, nalezeno: 316.1599. R_f (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.7.

Reakce chlordienu 24 s $t\text{-BuLi}$

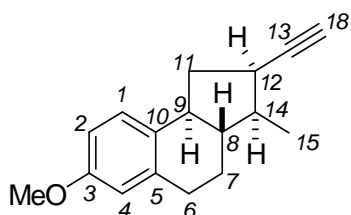
$t\text{-BuLi}$ (1.7 M roztok v pentanu, 2 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku chlordienu **24** (1.0 mmol, 277 mg) v Et_2O (10 ml) při -78 °C. Po 10 min byla přidána TMEDA (2.2 mmol, 128 mg) a směs byla míchána 0.5 h. Pak byla reakční směs temperována pozvolna na 20 °C a míchána 1 h, opět zchlazena na 0 °C a reakce byla ukončena přidáním H_2O . Reakční směs byla extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 73 mg směsi látek (neúplná konverze). Po další separaci na RP-HPLC, bylo zjištěno, že směs obsahovala sloučeniny **39** a **40** v poměru 3/1 (8 a 24%).



39

anti-1-(But-3-ynyl)-6-methoxy-2-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (39)

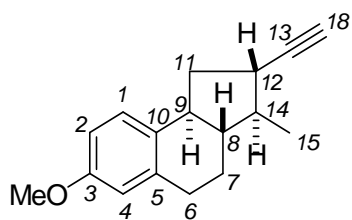
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.69 (m, 1H, 7), 1.87-1.96 (m, 3H, 7+11), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 18), 2.13-2.23 (m, 2H, 12), 2.39-2.45 (m, 1H, 8), 2.70-2.82 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 5.00 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 1.0$ Hz, 1H, 15), 5.07 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, 15), 5.81 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.6$ Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, $J = 2.8, 0.5$ Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 2), 7.10 (dd, $J = 8.5, 0.5$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 15.70 (12), 25.69 (7), 27.10 (6), 34.75 (11), 40.76 (9), 41.21 (8), 55.14 (3-OMe), 68.51 (18), 84.61 (13), 112.13 (2), 113.33 (4), 114.38 (15), 129.96 (1), 130.64 (10), 137.97 (5), 141.98 (14), 157.46 (3); IR (CCl_4) ν 3314, 3079, 2933, 2836, 2120, 1640, 1610, 1578, 1501, 1319, 1267, 1257, 1043, 995, 916, 632; MS-EI (m/z) 240.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$ vypočteno: 240.1514, nalezeno: 240.1507.



40a

2-Ethynyl-7-methoxy-3-methyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyklopenta[a]naftalen (40a)

Směs diastereoizomerů 1:1, signály *trans-anti-cis* diastereoizomeru: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 15), 1.32 (dq, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H, 8), 1.40-1.49 (m, 1H, 7), 1.68 (dt, $J = 12.0, 7.8$ Hz, 1H, 11), 1.73-1.79 (m, 1H, 14), 2.08 (dddd, $J = 12.3, 7.1, 3.1, 2.1$ Hz, 1H, 7), 2.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 18), 2.41-2.48 (m, 1H, 9), 2.74 (ddd, $J = 12.2, 8.6, 7.1$ Hz, 1H, 11), 2.87-3.00 (m, 2H, 6), 3.11-3.17 (m, 1H, 12), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 6.66-6.70 (m, 2H, 2+4), 6.98 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 15.10 (15), 26.48 (7), 30.17 (6), 33.08 (12), 37.44 (11), 40.63 (14), 45.56 (9), 49.79 (8), 55.23 (3-OMe), 70.32 (18), 86.98 (13), 111.20 (2), 113.67 (4), 126.59 (1), 132.91 (10), 137.96 (5), 157.72 (3); IR (CCl_4) ν 3312, 2930, 2835, 2114, 1610, 1575, 1501, 1355, 1312, 1278, 1256, 1230, 1048, 1038, 860, 631; MS-EI (m/z) 240.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$ vypočteno: 240.1514, nalezeno: 240.1522.



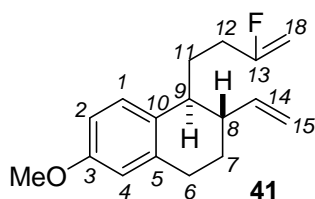
40b

2-Ethynyl-7-methoxy-3-methyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyklopenta[a]naftalen (40b)

Směs diastereoizomerů 1:1, signály *trans-anti-trans* diastereoizomeru: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (qd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H, 8), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 15) 1.40-1.49 (m, 1H, 7), 1.65-1.79 (m, 1H, 14), 1.97 (dq, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H, 11), 2.04-2.10 (m, 1H, 7), 2.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 18), 2.36 (ddd, $J = 12.3, 8.0, 3.8$ Hz, 1H, 11), 2.46 (tdm, $J = 11.6, 7.1$ Hz, 1H, 12), 2.74 (ddd, $J = 12.2, 8.6, 7.1$ Hz, 1H, 9), 2.87-3.00 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 6.66-6.69 (m, 2H, 2+4), 6.98 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 17.00 (15), 26.25 (7), 30.17 (6), 35.83 (11), 36.40 (12), 45.34 (9), 47.69 (14), 50.78 (8), 55.23 (3-OMe), 68.10 (18), 89.40 (13), 111.22 (2), 113.71 (4), 126.55 (1), 133.07 (10), 137.84 (5), 157.68 (3); IR (CCl_4) ν 3312, 2930, 2835, 2114, 1610, 1575, 1501, 1355, 1312, 1278, 1256, 1230, 1048, 1038, 860, 631; MS-EI (m/z) 240.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$ vypočteno: 240.1514, nalezeno: 240.1522.

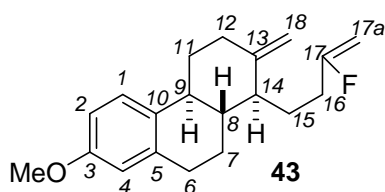
Reakce bromdienu 25 s *t*-BuLi

t-BuLi (1.7 M roztok v pentanu, 1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku bromdienu **25** (161 mg, 0.5 mmol) v Et_2O (5 ml) při -78 °C). Po 10 min byla přidána TMEDA (128 mg, 1.1 mmol) a směs byla míchána 0.5 h. Pak byla reakční směs temperována pozvolna na 20 °C a míchána 1 h, opět zchlazena na 0 °C a reakce byla ukončena přidáním H_2O . Reakční směs byla extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 89 mg (75%) necyklizovaného dienu **23** ve formě bezbarvého oleje.



***anti*-1-[(3-Fluor-but-3-en-1-yl)-2-vinyl-6-methoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (41)**

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (12.6 mmol, 3.68 g) v THF (70 ml) při –78 °C. Po 1 h byl přidán methoxyallylen **20** (12 mmol, 2.79 g) v THF (10 ml), reakční směs byla vytemperována pozvolna na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán 3-chlor-2-fluorpropen (18 mmol 1.7 g), CuCl (1.2 mmol, 120 mg), a reakční směs byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 2.35 g (75%) fluordienu **41** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (600.1 MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.69 (m, 1H, 7), 1.85-1.98 (m, 3H, 7+11), 2.10-2.20 (m, 2H, 12), 2.38-2.42 (m, 1H, 8), 2.70-2.76 (m, 3H, 6+9), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.20 (ddt, *J* = 50.3, 2.8, 0.9, 0.9 Hz, 1H, 18), 4.49 (dd, *J* = 17.6, 2.8 Hz, 1H, 18), 5.00 (ddd, *J* = 10.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H, 15), 5.06 (ddd, *J* = 17.3, 1.8, 1.1 Hz, 1H, 15), 5.79 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 7.8 Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, *J* = 2.8, 0.5 Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt, *J* = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H, 2), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 26.15 (7), 27.45 (6), 28.65 (d, *J*(C,F) = 27.3 Hz, 12), 31.53 (d, *J*(C,F) = 1.7 Hz, 11), 41.03 (9), 41.37 (8), 55.12 (3-OMe), 89.40 (d, *J*(C,F) = 20.5 Hz, 18), 112.18 (2), 113.29 (4), 114.40 (15), 129.66 (1), 130.72 (10), 138.09 (5), 142.09, 157.39 (3), 166.98 (d, *J*(C,F) = 256.8 Hz, (13); IR (CCl₄) ν 3079, 3000, 2935, 2836, 1671, 1610, 1578, 1501, 1465, 1257, 1160, 1042, 995, 916, 846;. MS-EI (*m/z*) 259.9 (M⁺); HR-EI pro C₁₇H₂₁FO vypočteno: 260.1576, nalezeno: 260.1580. R_F (96/4 hexanová frakce/Et₂O) = 0.7.



1-(3-Fluorbut-3-enyl)-7-methoxy-2-methylen-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantren (43)

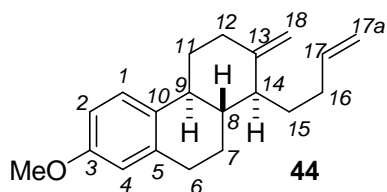
n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při –78 °C. Po 1 h byl přidán fluordien **41** (1 mmol, 260 mg) v THF (2 ml) a reakční směs byla vytemperována pozvolna na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán 3-chlor-2-fluorpropen (1.5 mmol, 142 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakční směs byla míchána dalších 16 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu,

čímž bylo získáno 186 mg (62%) fluordienu **43** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.25 (m, 1H, 8), 1.30-1.37 (m, 1H, 11), 1.39-1.45 (m, 1H, 7), 1.74 (dddd, $J = 13.9, 10.2, 9.0, 5.0$ Hz, 1H, 15), 1.94 (tm, $J = 9.6$ Hz, 1H, 14), 1.99 (dddd, $J = 13.8, 10.5, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, 15), 2.15-2.25 (m, 3H, 7+16+12), 2.31-2.39 (m, 1H, 16), 2.48-2.55 (m, 3H, 12+11+9), 2.81-2.85 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.25 (ddt, $J = 50.5, 2.7, 0.9$ Hz, 1H, 17a), 4.51 (dd, $J = 17.6, 2.7$ Hz, 1H, 17a), 4.65 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H, 18), 4.84 (qd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H, 18), 6.62 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.6, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.19 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (150.9 MHz, CDCl_3) δ 24.49 (d, CH_2 , $J(\text{C},\text{F}) = 1.8$ Hz, 15), 27.24 (7), 29.11 (16), 30.29 (6), 32.73 (11), 35.93 (12), 42.48 (9), 45.30 (8), 46.49 (14), 55.17 (3-OMe), 89.31 (d, $J(\text{C},\text{F}) = 20.7$ Hz, 17a), 106.23 (18), 111.68 (2), 113.24 (4), 126.63 (1), 132.57 (10), 137.88 (5), 150.00 (13), 157.43 (3), 167.23 (d, $J(\text{C},\text{F}) = 256.7$ Hz, 17); IR (CCl_4) ν 3084, 2937, 2836, 1671, 1611, 1502, 1257, 1239, 1403, 895, 847; MS-EI (m/z) 300.0 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FO}$ vypočteno: 300.1889, nalezeno: 300.1884. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.75.

Pokusy o cyklizaci fluordienu **43**

a) Cyklizace dibutylzirkonocenem

$n\text{-BuLi}$ (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl přidán fluordien **43** (1 mmol, 300 mg) v THF (2 ml) a reakční směs byla vytemperována pozvolna na 20 °C a míchána 1.5 h.. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž byla získána směs látek, ze které byla po RP-HPLC separaci izolována nedělitelná směs látek **44** a **45** v poměru 95/5.

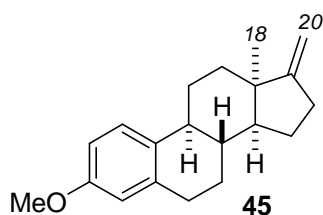


1-(But-3-enyl)-7-methoxy-2-methylen-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantren (**44**)

^1H NMR (600.1 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.24 (m, 1H, 8), 1.30-1.35 (m, 1H, 11), 1.37-1.44 (m, 1H, 7), 1.62-1.68 (m, 1H, 15), 1.79-1.84 (m, 1H, 15), 1.91 (tm, $J = 10.2$ Hz, 1H, 14), 2.03-2.10 (m, 1H, 16), 2.15-2.24 (m, 3H, 7+16+12), 2.47-2.54 (m, 3H,

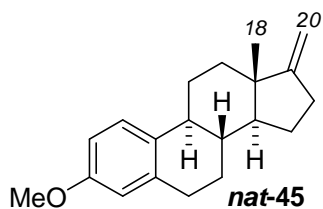
12+9+11), 2.80-2.84 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.64-4.65 (m, 1H, 18), 4.82 (qd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H, 18), 4.96 (ddt, $J = 10.2, 2.1, 1.3$ Hz, 1H, 17a), 5.03 (ddt, $J = 17.1, 2.1, 1.6$ Hz, 1H, 17a), 5.86 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 6.8, 6.2$ Hz, 1H, 17), 6.62 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.6, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.19 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (150.9 MHz, CDCl_3) δ 27.32 (15), 27.34 (7), 30.38 (6), 30.81 (16), 32.77 (11), 35.99 (12), 42.52 (9), 45.36 (8), 46.79 (14), 55.17 (3-OMe), 106.11 (18), 111.63 (2), 113.25 (4), 114.11 (17a), 126.65 (1), 132.78 (10), 137.99 (5), 139.23 (17), 150.46 (13), 157.38 (3); IR (CCl_4) ν 3082, 2996, 2836, 1641, 1611, 1578, 1502, 1442, 1435, 1278, 1257, 1046, 995, 912, 894; MS-EI (m/z) 282.0 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}$ vypočteno: 282.1983, nalezeno: 282.1987. R_f (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.75.

Přítomnost minoritního cyklizovaného produktu **45** byla potvrzena porovnáním jeho charakteristických ^1H NMR signálů terminální exocyklické dvojně vazby a angulárního methylu s analogem připraveným Wittigovou olefinací přírodního estronu. Dále byla přítomnost sloučeniny **45** potvrzena GC-MS analýzou reakční směsi po oxidaci směsi látek **44** a **45**.



rac-3-Methoxy-17-methylidenestra-1,3,5(10)-trien (45)

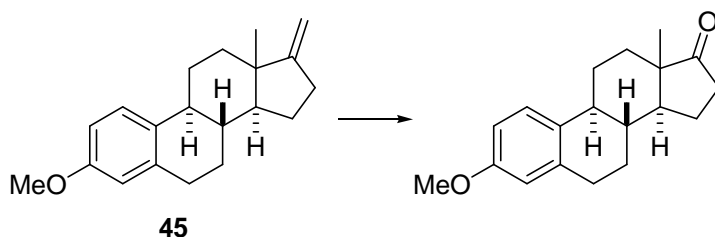
Charakteristické signály: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (s, 3H, 18), 4.72-4.74 (m, 2H, 20).



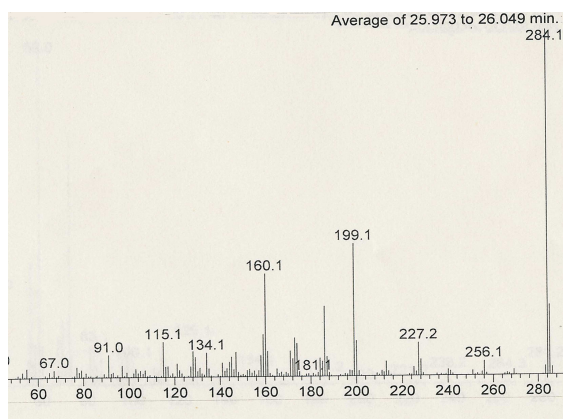
nat-3-Methoxy-17-methylidenestra-1,3,5(10)-trien (nat-45)⁹⁷

Charakteristické signály: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (s, 3H, 18), 4.66-4.68 (m, 2H, 20).

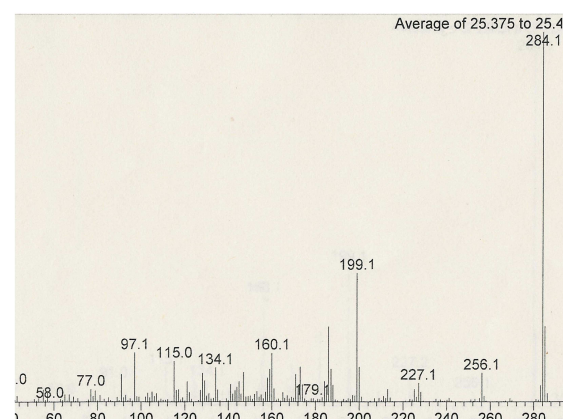
Oxidativní štěpení látky 45 na *rac*-estron



N-methylmorfolin-*N*-oxid (50 % vodný roztok, 140 μ L) a OsO_4 (2.5 % roztok v *t*-BuOH, 32 mg) byly přidány do míchaného roztoku směsi látek **44** a **45** (0.32 mmol, 90 mg) rozpuštěných ve směsi THF (6 ml) a H_2O (3 ml). Pak byl po částech přidán NaIO_4 (1.12 mmol, 240 mg), reakční směs byla míchána 1 h při 25 $^\circ\text{C}$ a potom zahřívána na 70 $^\circ\text{C}$ 2 h. Vzorek z reakční směsi byl analyzován na GC-MS, které potvrdilo přítomnost estronu po porovnání s GC-MS přírodního estronu.



MS produktu oxidativního štěpení

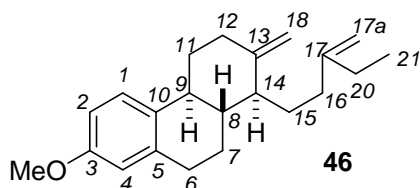


MS přírodního estronu

b) Cyklizace dibutylzirkonocenem v přítomnosti PMe_3

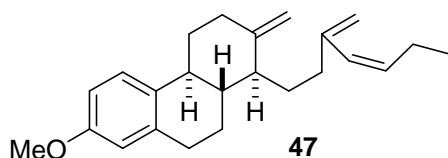
n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp_2ZrCl_2 (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 $^\circ\text{C}$. Po 1 h byl přidán dien **43** (1 mmol, 300 mg) v THF (2 ml) a PMe_3 (1.0 M roztok v THF, 1.0 ml) a reakční směs byla temperována pozvolna na 20 $^\circ\text{C}$ a míchána 1.5 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na_2SO_4 , a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 65 mg (23% - neúplná konverze) látky **44**. Přítomnost sloučeniny **45** nebyla potvrzena.

c) Cyklizace v přítomnosti zirkonacyklopentanu



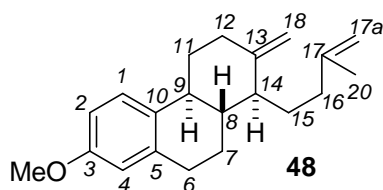
7-Methoxy-2-methylen-1-(3-methylenpent-5-yl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantren (**46**)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při -78 °C. Po 1 h byl do reakční směsi jehlou zaveden ethylen a reakční směs jí byla probublávána 1 h. Pak byl přidán fluordien **43** (1 mmol, 300 mg) v THF (2 ml), reakční směs byla pozvolna vytemperována na 20 °C a míchána 1.5 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu a následně přečištěn na RP-HPLC, čímž bylo získáno 105 mg (34 %) látky **46** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (600.1 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 21), 1.20-1.26 (m, 1H, 8), 1.30-1.35 (m, 1H, 11), 1.37-1.44 (m, 1H, 7), 1.65-1.73 (m, 1H, 15), 1.85-1.93 (m, 2H, 15+14), 1.99-2.05 (m, 1H, 16), 2.06 (dm, *J* = 7.4 Hz, 2H, 20), 2.15-2.25 (m, 3H, 7+16+12), 2.47-2.54 (m, 3H, 12+9+11), 2.81-2.84 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.67 (bq, *J* = 1.2 Hz, 1H, 18), 4.72-4.73 (m, 1H, 17a), 4.74-4.75 (m, 1H, 17a), 4.81-4.82 (m, 1H, 18), 6.62 (dt, *J* = 2.8, 1.0 Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, *J* = 8.7, 2.8, 0.7 Hz, 1H, 2), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H, 1); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (21), 26.34 (15), 27.34 (7), 28.98 (20), 30.39 (6), 32.81 (11), 33.07 (16), 36.09 (12), 42.58 (9), 45.41 (8), 46.96 (14), 55.17 (3-OMe), 106.03 (18), 107.17 (17a), 111.62 (2), 113.25 (4), 126.64 (1), 132.79 (10), 137.98 (5), 150.59 (13), 152.16 (17), 157.28 (3); IR (CCl₄) ν 3083, 2936, 2836, 1644, 1611, 1502, 1465, 1443, 1435, 1278, 1257, 1048, 892; MS-EI (*m/z*) 310.0 (M⁺); HR-EI pro C₂₂H₃₀O vypočteno: 310.2297, nalezeno: 310.2311. R_F (96/4 hexanová frakce/Et₂O) = 0.75.



7-Methoxy-1-(5-methylenhept-3-en-7-yl)-2-methylen-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantren (47)

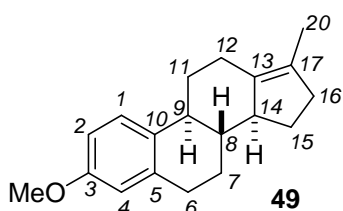
n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (0.5 mmol, 149 mg) v THF (5 ml) při –78 °C. Po 1 h byl přidán fluordien **43** (0.45 mmol, 135 mg) v THF (2 ml) a reakční směs byla vytemperována pozvolna na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán methylaluminoxan (10% roztok v toluenu, 0.5 mmol, 331 μl) a reakce byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž byla získána nedělitelná směs látek (57 mg). Dle GC-MS analýzy směs obsahovala 43% látky **47**. *Charakteristické signály*: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64-4.96 (m, 4H, =CH₂), 5.78 (dt, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H, -CH=), 6.05 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, -CH=); MS *m/z* 336.3 (M⁺).



7-Methoxy-1-(2-methylenbut-4-yl)-2-methylen-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantren (48)

n-BuLi (1.6 M roztok v hexanu, 2.1 mmol) bylo přidáno do míchaného roztoku Cp₂ZrCl₂ (1.05 mmol, 307 mg) v THF (5 ml) při –78 °C. Po 1 h byl přidán fluordien **41** (1 mmol, 260 mg) v THF (2 ml) a reakční směs byla postupně vytemperována na 20 °C a míchána 1.5 h. Do tohoto roztoku byl přidán β-methallylchlorid (1.5 mmol, 136 mg), CuCl (0.1 mmol, 10 mg), a reakce byla míchána 2 h. Pak byla přidána 3M HCl (aq.), reakční směs byla míchána 0.5 h, extrahována hexanovou frakcí, spojené extrakty byly sušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na sloupci silikagelu, čímž bylo získáno 237 mg (80%) dienu **48** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.25 (m, 1H, 8), 1.29-1.35 (m, 1H, 11), 1.37-1.44 (m, 1H, 7), 1.65-1.72 (m, 1H, 15), 1.76 (t, *J* = 1.3 Hz, 3H, 20), 1.85-1.92 (m, 2H, 15+14), 1.99-2.05 (m, 1H, 16), 2.12-2.25 (m, 3H, 16+7+12), 2.47-2.54 (m, 3H, 12+11+9), 2.81-2.84 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.67

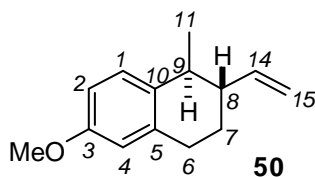
(q, $J = 1.6$ Hz, 1H, 18), 4.70-4.72 (m, 2H, 17a), 4.82 (qd, $J = 1.6, 0.6$ Hz, 1H, 18), 6.62 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.6, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.19 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 22.68 (20), 26.12 (15), 27.34 (7), 30.39 (6), 32.81 (11), 34.67 (16), 36.08 (12), 42.58 (9), 45.40 (8), 46.86 (14), 55.17 (3-OMe), 106.06 (18), 109.44 (17a), 111.63 (2), 113.25 (4), 126.65 (1), 132.78 (10), 137.98 (5), 146.55 (17), 150.56 (13), 157.39 (3); IR (CCl_4) ν 3083, 2994, 2936, 2836, 1645, 1611, 1502, 1465, 1443, 1435, 1278, 1257, 1238, 1044, 892; MS-EI (m/z) 296.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$ vypočteno: 296.2140, nalezeno: 296.2136. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.75.



(±)-3-Methoxy-17-methylestra-1,3,5(10),13(17)-tetraen (49)

Dien **48** (30 mg, 0.1 mmol) byl přidán do míchaného roztoku Grubbsova katalyzátoru druhé generace (17 mg, 0.02 mmol) v toluenu (30 ml) a reakční směs byla zahřívána při 90 °C po dobu 16 h. Pak byla reakční směs ochlazená na 20 °C, rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek po odpaření byl přečištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě, čímž bylo získáno 22 mg (82 %) tetraenu **49** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.97-1.04 (m, 1H, 8), 1.11-1.18 (m, 1H, 11), 1.35-1.43 (m, 2H, 15+7), 1.63-1.64 (m, 3H, 20), 1.93-2.00 (m, 2H, 7+12), 2.10-2.15 (m, 1H, 15), 2.21-2.32 (m, 3H, 16+14), 2.40 (tm, $J = 10.8$ Hz, 1H, 9), 2.44-2.48 (m, 1H, 11), 2.66 (ddd, $J = 14.2, 4.2, 2.3$ Hz, 1H, 12), 2.79-2.82 (m, 2H, 6), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 6.62 (dt, $J = 2.8, 1.0$ Hz, 1H, 4), 6.71 (ddt, $J = 8.8, 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 2), 7.19 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 13.54 (20), 25.79 (12), 27.63 (7), 27.72 (15), 30.45 (6), 31.48 (11), 37.17 (16), 42.24 (9), 48.97 (8), 52.46 (14), 55.16 (3-OMe), 111.65 (2), 113.58 (4), 127.23 (1), 128.60 (17), 132.32 (10), 135.92 (13), 138.49 (5), 157.23 (3); IR (CCl_4) ν 3084, 2930, 2857, 2840, 1688, 1611, 1576, 1501, 1465, 1454, 1257, 1043; MS-EI (m/z) 268.1 (M^+); HR-EI pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ vypočteno: 268.1827, nalezeno: 268.1832. R_F (96/4 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.75.

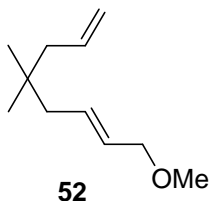
5.3.6 Katalytická cyklizace



anti-1-Methyl-2-ethenyl-7-methoxy-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen) (50)

BuMgCl (2.0 M roztok v THF, 4 mmol) byl přidán do míchaného roztoku methoxyallyl-enu **20** (1 mmol, 232 mg) a Cp_2ZrCl_2 (0.1 mmol, 29 mg) v THF (5 ml) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 16 h. Reakce byla ukončena přidavkem 3 M HCl (aq.), reakční směs vyextrahována hexanovou frakcí (3×10 ml), sušena bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření byl chromatografován na silikagelu čímž bylo získáno 126 mg (63%) cyklizovaného produktu **50** ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 11), 1.60–1.68 (m, 1H, 7), 1.90–1.96 (m, 1H, 7), 2.09–2.16 (m, 1H, 8), 2.60–2.70 (m, 1H, 9), 2.73–2.82 (m, 2H, 6), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 5.03 (ddd, $J = 10.3, 1.9, 0.9$ Hz, 1H, 15), 5.07 (ddd, $J = 17.2, 1.9, 1.1$ Hz, 1H, 15), 5.82 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.0$ Hz, 1H, 14), 6.60 (dt, $J = 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 4), 6.72 (ddt, $J = 8.5, 2.8, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.15 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H, 1); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 21.40 (11), 27.73 (7), 28.73 (6), 36.67 (9), 46.37 (8), 55.16 (3-OMe), 112.16 (2), 113.17 (4), 114.23 (15), 129.09 (1), 133.21 (10), 137.63 (5), 142.92 (14), 157.24 (3); IR (CCl_4) ν 3079, 3009, 2839, 1640, 1609, 1577, 1501, 1466, 1454, 1377, 1299, 1277, 1257, 1161, 1040, 995, 917 cm^{-1} ; MS-EI (m/z) 202.2 (M^+); HRMS-EI pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ vypočteno 202.1357, nalezeno 202.1364. R_F (98/2 hexanová frakce/ Et_2O) = 0.5.

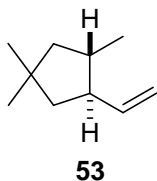
Charakteristické signály *cis* izomeru: ^1H NMR: δ 1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 11), 5.00–5.10 (m, 2H, 15), 5.90 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 7.1$ Hz, 1H, 14).



8-methoxy-5,5-dimethylocta-1,6-dien (52)⁹⁶

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (s, 6H), 1.95 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.88 (dd, $J= 6.0, 0.9$ Hz, 2H), 4.96–5.07 (m, 2H), 5.48–5.89 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.77 (2C), 33.57, 44.71, 46.34, 57.60, 73.21,

116.90, 128.77, 131.20, 135.46; IR (KBr) ν 2956, 2926, 2905, 1467, 1362, 1120, 976, 911 cm^{-1} .



1,1,3-trimethyl-4-vinylcyclopentan (**53**)⁹⁶

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.01 (s, 6H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.30 (dd, $J=12.9, 10.5$ Hz, 1H), 1.59-1.80 (m, 3H), 1.96-2.14 (m, 1H), 4.88-4.99 (m, 2H), 5.61-5.74 (ddd, $J=18.3, 13.5, 8.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.38, 31.36, 31.43, 37.04, 40.36, 48.53, 50.33, 52.57, 113.30, 142.67; IR (KBr) ν 2956, 2920, 2854, 1461, 1377 cm^{-1} .

5.3.7 Rentgenostrukturní data sloučenin (**15**) a (**22a**)

Měření bylo provedeno na difraktometru Nonius Kappa CCD, vybaveném chladícím zařízením Cryostream Cooler (Oxford Cryosystems), při teplotě 150(2) K. Použité záření $\text{MoK}\alpha$ monochromatizované grafitovým monochromátorem mělo vlnovou délku $\lambda = 0.71073$ Å. Naměřená data byla zpracována pomocí souboru programů COLLECT a HKL.⁹⁸ Korekce dat na absorpci vzorku byla provedena empirickou metodou (SORTAV), která je součástí softwaru difraktometru.

Fázový problém byl řešen přímými metodami (SIR97).⁹⁹ Upřesnění struktury (polohy atomů, teplotní faktory) bylo prováděno metodou nejmenších čtverců na F^2 do konvergence výpočtu programem SHELXL97.¹⁰⁰ Nevodíkové atomy byly upřesněny s anizotropními teplotními faktory; vodíkové atomy byly dopočítány do teoretických poloh a upřesněny v aproximaci tuhého tělesa s izotropními teplotními faktory rovnými 1.2 (aromatický nebo methylenový vodík) resp. 1.5 (methylový vodík) násobku izotropního teplotního faktoru jejich vazebného partnera. Závěrečné výpočty geometrických parametrů byly provedeny pomocí programu Platon.¹⁰¹

Monokrystal jodketonu **15**: bezbarvá tyčinka o rozměrech 0.12 × 0.15 × 0.42 mm. Monokrystal ketonu **22a**: bezbarvé prisma o rozměrech 0.5 × 0.35 × 0.3 mm. Základní krystalografické údaje jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Krystalografická data pro látky **15** a **22a**

Sloučenina	15	22a
Sumární vzorec	C ₁₈ H ₂₁ IO	C ₁₉ H ₂₄ O ₂
<i>M_r</i>	380.20	284.38
Krystalová soustava	jednoklonná	jednoklonná
Prostorová grupa	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	14.6640 (3)	6.8690(10)
<i>b</i> (Å)	7.69300 (10)	14.8560(3)
<i>c</i> (Å)	14.8660 (3)	15.2970(3)
α (°)	90	90
β (°)	114.514 (11)	101.238(1)
γ (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1525.87 (5)	1530.84
<i>Z</i>	4	4
ρ_c (g cm ⁻³)	1.655	1.234
μ (mm ⁻¹)	2.093	0.078
<i>T_{min}</i> , <i>T_{max}</i>	0.569, 0.806	nekorigováno
rozsah θ (°)	1.0-27.48	1.93-27.46
<i>h</i>	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 19	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8
<i>k</i>	-9 ≤ <i>k</i> ≤ 9	-19 ≤ <i>k</i> ≤ 19
<i>l</i>	-19 ≤ <i>l</i> ≤ 19	-19 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Celkový počet difrakcí	13140	38507
Počet nezávislých dif.	3484	3497
Pozorovaných ^a dif.	3148	3048
Počet parametrů	182	192
<i>R</i> (pozorované dif.) ^b (%)	2.08	3.97
<i>R</i> (všechny dif.) ^b (%)	2.49	4.66
<i>wR</i> (všechny dif.) ^c (%)	4.92	10.82
<i>S</i> (všechny dif.) ^d	1.084	1.020
<i>R_{int}</i> ^e (%)	3.34	4.3
$\Delta\rho$ (e Å ⁻³)	0.824, -0.604	0.250, -0.188

^a podle kritéria $I_o \geq 2\sigma(I_o)$

^b $R(F) = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$

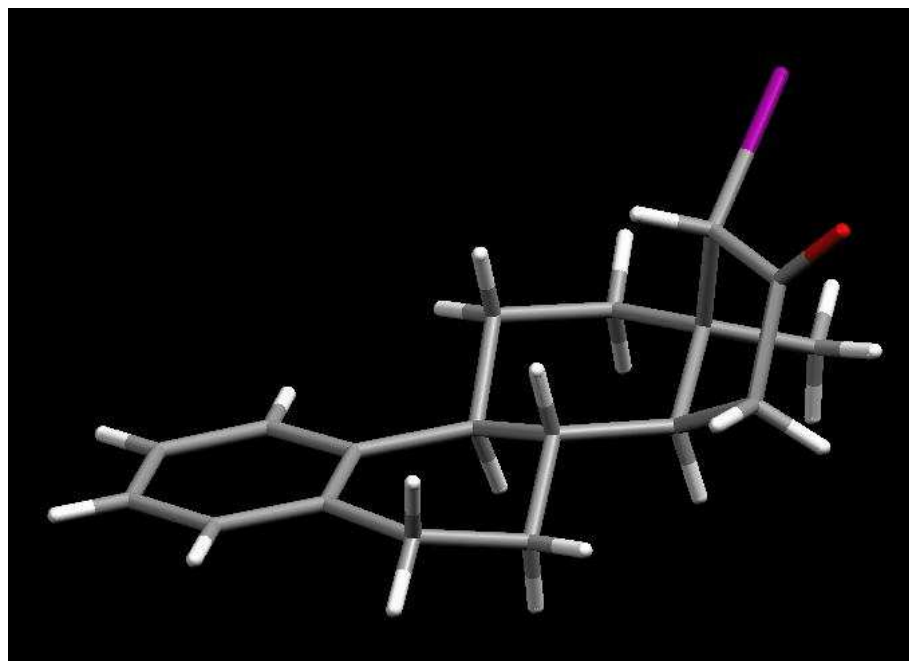
^c $wR(F^2) = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma w(F_o^2)^2\}^{1/2}$; $w = [\sigma^2(F_o^2) + w_1P^2 + w_2P]^{-1}$, $P = [F_o^2 + 2F_c^2] / 3$

^d $S = [\Sigma(wF_o^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{difrakci}} - N_{\text{parametrů}})]^{1/2}$

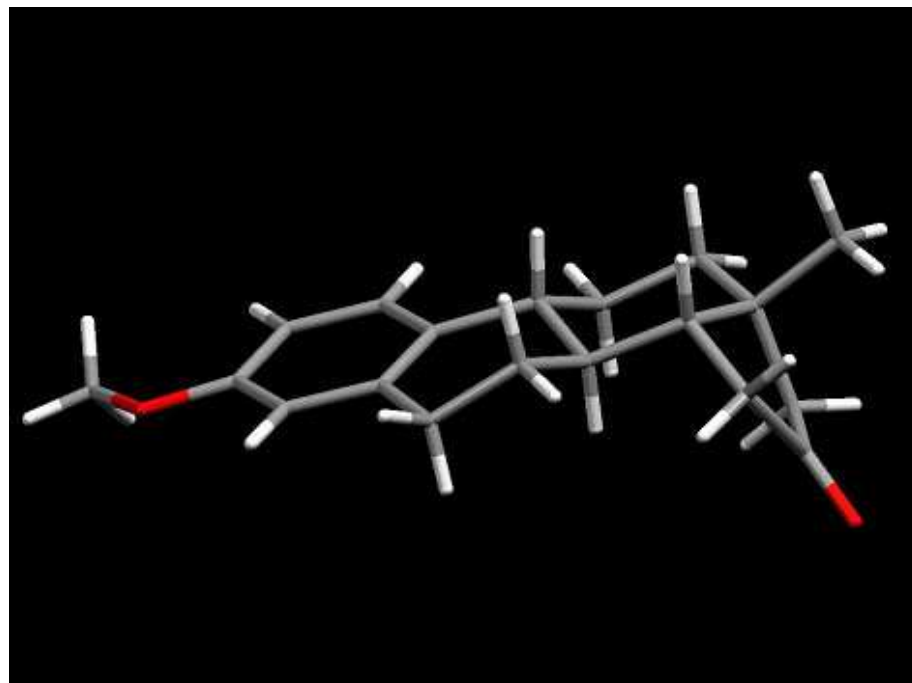
^e $R_{\text{int}} = \Sigma |F_o^2 - F_o^2(\text{prům})| / \Sigma F_o^2$, kde $F_o^2(\text{prům})$ je průměrná intenzita pro symetricky závislé difrakce

Rentgenostrukturní data jsou uložena pod číslem CCDC 288816 a jsou dostupná zdarma z „Cambridge Crystallographic Data Centre“ na adrese www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Jodketon **15** – struktura na základě rentgenostrukturních dat



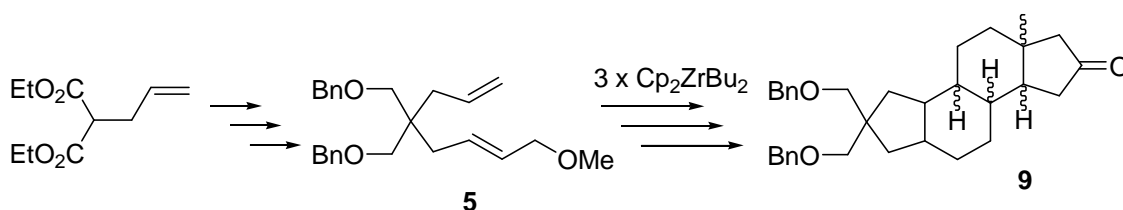
Keton **22a** struktura na základě rentgenostrukturních dat



6. Závěr

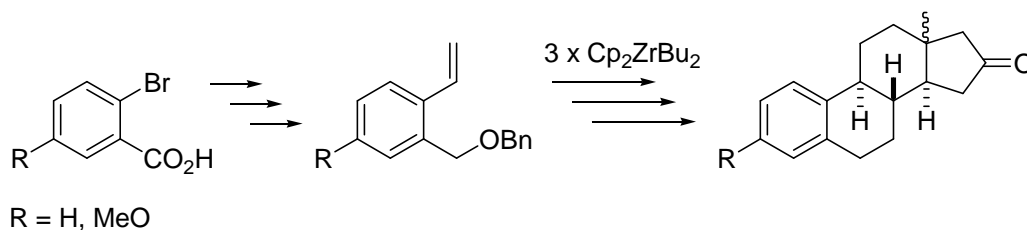
1. Na modelovém případě byla ukázána proveditelnost navrhované syntetické strategie. Podařilo se dokázat, že je možné postupně vystavět tetracyklický steroidní skelet pomocí opakovaného použití stechiometrické reakce s Negishiho činidlem, následované *in situ* allylací. Steroidní skelet **9** byl získán ve 3 krocích zprostředkovaných dibutylzirkonocenem ze substrátu **5**, celkově 8 krocích z komerčně dostupné výchozí látky (schéma 83).

Schéma 83



2. Tato metodika byla úspěšně použita na syntézu několika estratrienových skeletů. Skelet estra-1,3,5(10)-trien-16-onu byl vystavěn celkem v 6 krocích z komerčně dostupné výchozí látky. Uzavírání kruhu B proběhlo s vynikající diastereoselektivitou (98% *de*). Bylo zjištěno, že spojení kruhů B a C je *trans*, tedy stejné jako u přírodních steroidů, zatímco spojení kruhů C a D je *cis*, tedy nepřírodní. Přípravu 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-16-onů se podařilo uskutečnit ve 3 zirkonocenem zprostředkovaných krocích z pokročilého intermediátu **18**, celkově v 7 krocích z komerčně dostupné 2-brom-5-methoxybenzoové kyseliny (schéma 84).

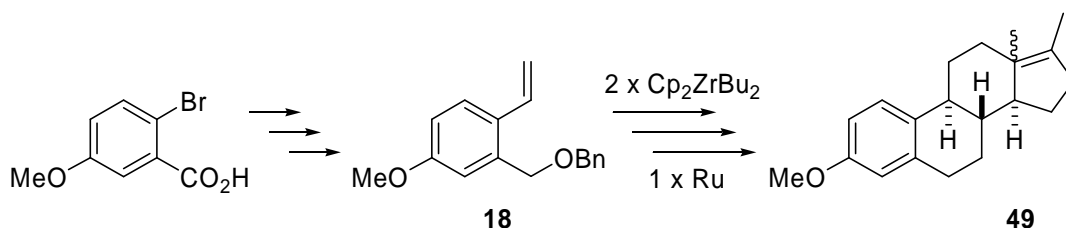
Schéma 84



3. Cyklizačně-allylační reakcí byla připravena řada různě substituovaných pokročilých intermediátů, které by mohly sloužit jako prekurzory pro syntézu různých steroidních derivátů. Některé z těchto prekurzorů byly použity při aplikaci

zirkonocenové metodiky na formální totální syntézu *rac*-estronu. V tomto případě se jednalo o kombinaci zirkonocenové strategie s kruhotvornou metathesou. Byl připraven popsáný prekurzor estronu **49** z pokročilého intermediátu **20** za použití dvou zirkonocenových kroků a jedné kruhotvorné metathesy. Celkem se jednalo o 7 kroků z komerčně dostupné 2-brom-5-methoxybenzoové kyseliny (schéma 85). Prekurzor estronu **49** lze převést na estron ve 2 krocích, celkem formální totální syntéza *rac*-estronu zahrnuje 9 kroků. Při vývoji této syntézy bylo také zjištěno, že odstupující skupina v β -poloze u 2-halo-1,7-dienů má rozhodující vliv na průběh reakce.

Schéma 85



4. V neposlední řadě byla ověřena možnost uzavírat B kruh steroidního skeletu katalyticky, zatím se však nepodařilo katalytickou cyklizaci propojit s následnou alkyací. Enantioselektivní varianta katalytické cyklizace je problematická kvůli velmi nízké konverzi, způsobené pravděpodobně velkou sterickou objemností chirálních zirkoniových katalyzátorů.

7. Přehled autorových publikací

Výsledky této práce byly publikovány v následujících časopisech:

1. Herrmann, P.; Katora, M.; Buděšínský, M.; Šaman, D.; Císařová, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1315-1318.
2. Herrmann, P.; Katora, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3209-3212.
3. Herrmann, P., Buděšínský, M., Katora, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1268-1269.

8. Literatura

1. a) Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261. b) Lecker, S. H.; Nguyen, N. H. Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 856-858.
2. a) Tietze, L. F.; Nöbel, T.; Spescha, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977. b) Soorukam, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1021-1023.
3. Hanada, K.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem, Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 104-106.
4. Taber, D. F.; Zhang, W.; Campbell, C. L.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4813-4813.
5. Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4495-4498.
6. Negishi, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2005**, 827-848.
7. a) Negishi, E. v *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 5, pp 1163-1184. b) *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002. c) Negishi, E.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 755-769. d) Negishi, E.; Takahashi, T. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 124-130.
8. Watt, G. W.; Drummond Jr., F. O. *J. Am Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5926-5927.
9. Watt, G. W.; Drummond Jr., F. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 826-828.
10. Wailes, P. C.; Weigold, H. *J. Organomet. Chem*, **1971**, *28*, 91-95.
11. Gell, K. I.; Harris, T. V.; Schwartz, J. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 481-488.
12. Thanedar, S.; Farona, M. F. *J. Organomet. Chem*, **1982**, *235*, 65-68.
13. Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829-2832.
14. Dioumaev, V. K.; Harrod, J. F. *Organometallics* **1997**, *16*, 1452-1464.
15. Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336-3346.
16. a) Takahashi, T.; Murakami, M.; Kunishige, M.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Kozawa, K.; Uchida, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E. *Chem. Lett.* **1989**, 761-764. b) Takahashi, T.; Tamura, M.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 852-853.
17. a) Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 3659-3660. b) Kropp, K.; Erker, G. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1246-1247. c) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Hoffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7411-7413. d) Buchwald, S. L.; Lum, R. T.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7441-7442.
18. Rosenthal, U.; Ohff, A.; Michalek, M.; Görls, H.; Burlekov, V. V.; Shuk, V. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1193-1195.

19. Swanson, D.R.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3521-3523.
20. Negishi, E.; Choueiry, D.; Nguyen, T. B.; Swanson, D. R.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9751-9752.
21. Takahashi, T.; Suzuki, N.; Hasegawa, M.; Nitto, Y.; Aoyagi, K.; Saburi, M. *Chem Lett* **1992**, 331-334.
22. (a) Suzuki, N.; Nishiura, M.; Wakatsuki, Y. *Science*, **2002**, *295*, 660-663. b) Suzuki, N.; Aihara, N.; Takahara, H.; Watanabe, T.; Iwasaki, M.; Saburi, M.; Hashizume, D.; Chihara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 60-61.
23. Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6266-6268.
24. Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 17-39.
25. Kondakov, D.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 963-964.
26. Houry, A. F.; Didiuk, M. T.; Xu, Z.; Horan, N. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6614-6624.
27. a) Takahashi, T.; Kitora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5685-5688. b) Takahashi, T.; Kitora, M.; Xi, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1503-1504.
28. Kasai, K.; Kitora, M.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 109-110.
29. Takahashi, T.; Nishihara, Y.; Hara, R.; Huo, S.; Kitora, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1599-1600.
30. Takahashi, T.; Kitora, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Organometallics*, **1994**, *13*, 4183-4185.
31. Kitora, M.; Noguchi, Y.; Takahashi, T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1119-1124.
32. Takahashi, T.; Fujimori, T.; Seki, T.; Saburi, M.; Uchida, Y.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 182-183.
33. Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568-2569.
34. Takahashi, T.; Xi, Z.; Fischer, R.; Huo, S.; Xi, C.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4561-4562.
35. Makabe, M.; Sato, Y.; Mori, M.; *Synthesis* **2004**, 1369-1374.
36. Nugent, W. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6422-6424.
37. Gell, K. I.; Schwartz, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 244-246.
38. Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105-5108.

39. Nugent, W. A.; Taber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6435-6437.
40. Bird, A. J.; Taylor, R. J. K.; Wei, X. *Synlett* **1995**, 1237-1240.
41. Kemp, M. I.; Whitby, R. J.; Coote, S. J. *Synthesis* **1998**, 557-568.
42. Duan, Z.; Nishimoto, T.; Ogasawara, M.; Takahashi, T. *Synthesis* **2005**, 2055-2060.
43. Millward, D. B.; Waymouth, R. M. *Organometallics*, **1997**, *16*, 1153-1158.
44. Takahashi, T.; Kitora, M.; Kasai, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2693-2694.
45. Xi, Z.; Gao, G.; Kitora, M.; Takahashi, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *663*, 13-20.
46. Takahashi, T.; Kitora, M.; Xi, Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1503-1504.
47. Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6268-6270.
48. a) Takahashi, T.; Suzuki, N.; Kageyama, M.; Kondakov, D. Y.; Hara, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4811-4814. b) Suzuki, N.; Kondakov, D. Y.; Kageyama, M.; Kitora, M.; Hara, R.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4519-4540. c) Maye, J. P.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3359-3362.
49. Takahashi, T.; Kondakov, D. Y.; Suzuki, N. *Organometallics* **1994**, *13*, 3411-3412.
50. Negishi, E.; Maye, J. P.; Choueiry, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4447-4462.
51. Yamaura, Y.; Mori, M. *Heterocycles* **2000**, *52*, 595-598.
52. a) Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7615-7616. b) Degrado, S. J.; Adams, J. A.; Hoveyda, A. H. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *345*, 261-267.
53. Makabe, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6238-6243.
54. a) Ito, H.; Omodera, K.; Takigawa, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1499-1501. b) Takigawa, Y.; Ito, H.; Omodera, K.; Ito, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1385-1392. c) Denhez, C.; Vasse, J.-L.; Harakat, D.; Szymoniak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 424-434.
55. a) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1295-1298. b) Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3769-3772. c) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 774-775. d) Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4507-4518. e) Ito, H.; Motoki, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8835-8836.
56. Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 756-759.
57. Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 4354-4359.
58. Takahashi, T.; Kitora, M.; Fischer, R.; Nishihara, Y.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11039-11040.
59. a) Liard, A.; Marek, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7218-7220. b) Farhat, S.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1410-1413.
60. Chinkov, N.; Levin, N.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 465-468.
61. Song, Z.; Li, Y.; Liu, M.; Cong, L.; Liu, Y. *Organometallics* **2006**, *25*, 5035-5044.

62. Barluenga, J.; Álvarez-Rodrigo, L.; Rodríguez, F.; Fananás, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 6362-6365.
63. Barluenga, J.; Álvarez-Rodrigo, L.; Rodríguez, F.; Fananás, F. J.; Sordo, T. L.; Campomanes, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 2607-2609.
64. a) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3519-3521. b) Uesaka, N.; Saitoh, F.; Mori, M.; Shibasaki, M.; Okanuta, K.; Date, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5633-5642. c) Saitoh, F.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4439-4446.
65. Campbell, A. D.; Ryanham, T. M.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3194-3204.
66. Taber, D. F.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 22-26.
67. Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7424-7426.
68. Agnel, G.; Owczarczyk, Z.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1543-1546.
69. Negishi, E.; Ma, S.; Sugihara, T.; Noda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1922-1923.
70. Aoyagi, K.; Kasai, K.; Kondakov, D. Y.; Hara, R.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 319-326.
71. Negishi, E.; Swanson, D. R.; Miller, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1631-1634.
72. Widenhoefer, R. A.; Stengone, C. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8681-8692.
73. Coker, J. N.; Bjornson, A. S.; Londergan, T. E.; Johnson, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5542-5545.
74. Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2775-2795.
75. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 3535-3536.
76. McKean, D. R.; Parrinello, G.; Renaldo, A. F.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422-424.
77. Müller, G. P.; Johns, W. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2403-2413.
78. a) Mithany, S.; Weeratunga, G.; Taylor, N. J.; Dmitrenko, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2209-2210. b) Gould, S. J.; Tamayo, N.; Melville, C. R.; Cone, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2207-2208. c) Hauser, F. M.; Phee, R. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 178-180.
79. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
80. Taber, D. F.; Louey, J. P.; Wang, Y.; Nugent, W. A.; Dixon, D. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9457-9463.
81. Wittstruck, T. A.; Williams, K. I. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1542-1548. Erker, G.; Mollenkopf, C.; Grejp, M.; Schönecker, B. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2341-2345.

82. a) Look, S. A.; Fenical, W.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5140-5145. b) Roussis, V.; Wu, Z.; Fenical, W.; Strobel, S. A.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4916-4922.
83. a) Cheng, J. V.; Luo, F. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1293-1294. b) Wang, W. J.; Juany, C. M.; Luo, F. T. *Synth. Met.* **1991**, *41*, 335-339.
84. a) Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H.; Cervini, L. A.; Fotsch, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4788-4796. b) Bailey, W. F.; Jiang, X.-L.; McLeod, C. E.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7791-7795. c) Barluenga, J.; Sanz, R.; Fananás, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2763-2766.
85. Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886.
86. Xi, Z. F.; Hara, R.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4444-4448.
87. Kitora, M.; Gao, G. H.; Li, Z. P.; Xi, Z. F.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7905-7909.
88. a) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318. b) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790. c) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Clenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339-1342. d) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.
89. Römer, J.; Steinbach, J.; Kasch, H.; Schiller, D. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 574-583.
90. Barlett, P. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501-7502.
91. a) Wischmeyer, U.; Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7735-7738. b) Knight, K. S.; Wang, D.; Waymouth, R. M.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845-1854.
92. Negishi, E.; Rousset, C. J.; Choueiry, D.; Maye, J. P.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *208*, 8-20.
93. a) Takayama, Y.; Gao, Y.; Sato, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 851-853. b) Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8351-8354.
94. Knight, K. S.; Waymouth, R. M.; *Organometallics* **1994**, *13*, 2575-2577.
95. Knight, K. S.; Wang, D.; Waymouth, R. M.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845-1854.
96. Sloučenina **52**, standard látky **53** a charakterizace obou sloučenin byla poskytnuta Alešem Korotvičkou: Korotvička, A.; Diplomová práce 2008, Katedra organické chemie, PřF UK Praha.
97. Kuhl, A.; Kreiser, W. *Helvetica Chim. Acta* **1998**, *81*, 2264-2269.
98. a) Hooft, R.W. (1998). COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands. b) Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307-326.

99. Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435-436.
100. Sheldrick, G. M. (1997) SHELXL97, University of Göttingen, Germany.
101. Spek, A.L. (2001), PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

9 Seznam zkratek

aq.	vodný
Ac	acetyl
Ar	aryl
BINOL	1,1'-binaftyl-2,2'-diol
b.t.	bod tání
Bu	butyl
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
δ	chemický posun
dd	dublet dubletu
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
ee	enantiomerní přebytek
EI-MS	electron impact mass spectrometry
ekv	ekvivalent
Et	ethyl
Et ₂ O	diethylether
EtOAc	ethylacetát
FAB	fast atom bombardment
GC	plynová chromatografie
h	hodina
HRMS	high resolution mass spectrometry
HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie
RP-HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie na reverzni stacionární fázi
ⁱ Pr	izopropyl
IR	infračervená spektroskopie
<i>J</i>	interakční konstanta
m	multiplet
MAO	methylaluminoxan
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
PG	chránící skupina
Pr	propyl
Ph	phenyl
Py	pyridin
r.t.	laboratorní teplota

s	singlet
t	triplet
TBDPSCI	<i>t</i> -butyldifenylsilylchlorid
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Tos	tosyl