

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie



**Syntéza seskviterpenoidů založená na využití
organozirkoničitých sloučenin**

Aleš Korotvička

Diplomová práce
Praha 2008

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně a uvedl všechny použité literární prameny.

V Praze, 5.5.2008

Obsah

Seznam zkratk	4
1. Uvedení do problematiky	5
1.1. Úvod	5
1.2. Známé postupy přípravy protoilludanového skeletu	7
1.2.2. Příprava založená na Diels-Alderově reakci a fotochemickém přesmyku	7
1.2.3. Příprava založená na cyklotrimerizaci endiynu	8
1.3. Známé postupy přípravy marasmanového skeletu	10
1.3.1. Syntéza založená na 1,2-vodíkovém přesmyku	10
1.3.2. Metoda založená na termické cyklizaci dienoátu	10
1.3.3. Syntéza založená na intermolekulární [2+1]-cykloadici	11
1.4. Reakce zprostředkované Cp_2ZrBu_2	13
1.4.1. Cyklizační a cyklizačně-alkylační reakce alkoxydienů zprostředkované Cp_2ZrBu_2	13
1.4.2. Použití metalo-enové reakce zprostředkované Cp_2ZrBu_2 v organické syntéze	15
2. Cíl práce	17
3. Výsledky a diskuze	18
3.1. Retrosyntetická analýza	18
3.2. Příprava výchozího dienu	19
3.3. Cyklizačně-alkylační reakce dienu 60	20
3.4. Pokus o syntézu protoilludanového skeletu	22
3.5. Syntéza marasmanového skeletu	25
3.6. Syntéza illudanového skeletu	26
4. Experimentální část	28
4.1. Obecné metody	28
4.2. Syntéza výchozí látky 60	29
4.3. Cyklizačně-alkylační reakce 60 a příprava dienonu 66	31
4.4. Metathetické reakce	35
4.5. Ostatní reakce. Syntéza 71 a 72	37
5. Závěr	39
6. Použitá literatura	40
Poděkování	42

Seznam zkratek

Bu	butyl
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
δ	chemický posun
DBU	diazabicykloundecen
DIBAL	diisobutylaluminiumhydrid
DMSO	dimethylsulfoxid
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie
IČ	infračervená spektroskopie
m	multiplet
Me	methyl
Ms	mesyl
MS	hmotnostní spektroskopie
PCC	pyridinium chlorochromát
NMR	nukleární magnetická resonance
s	singlet
t	triplet
THF	tetrahydrofuran
Ts	tosyl

1 Uvedení do problematiky

1.1 Úvod

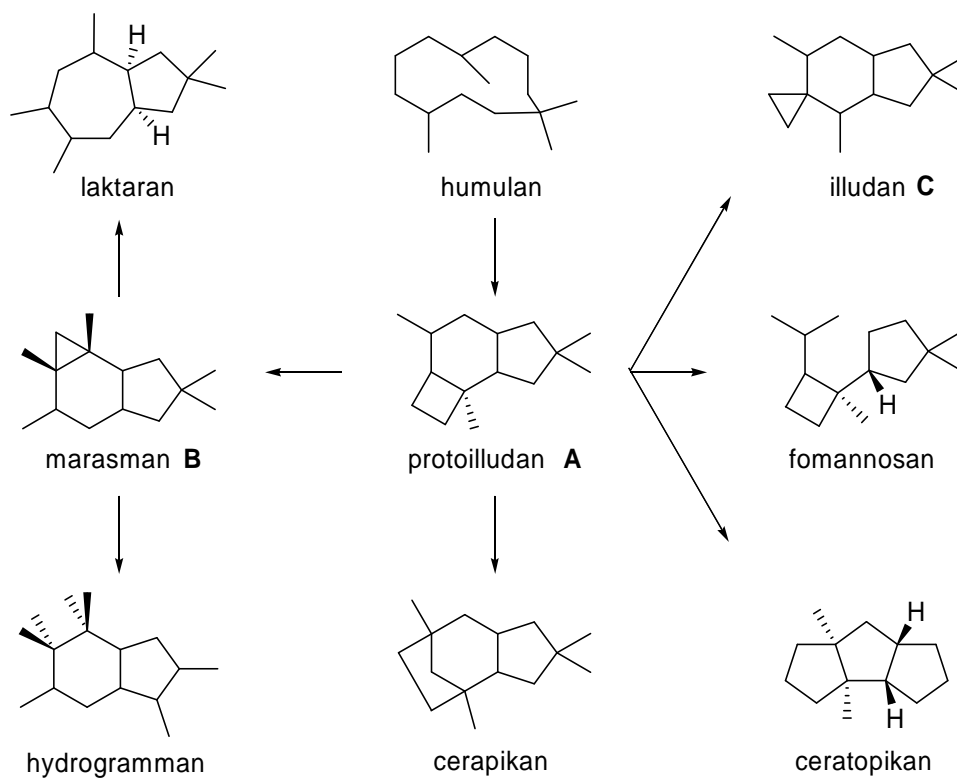
Rozsah použití přírodních látek, izolovaných z nejrůznějších živých organismů je značný a neustále se rychle rozšiřuje. Nesčetné množství průmyslových postupů by se neobešlo bez biotransformace dostupných surovin na účinné látky různých lékových preparátů. Ačkoli nasazení plísní, kvasinek i jiných organismů do chemické výroby je poměrně účinné, nemusí být izolace takto získaných látek vždy tou nejvýhodnější cestou. Je tedy zřejmé, že nalezení metod přípravy nejrůznějších přírodních sloučenin patří mezi vyzývavé cíle chemiků po celém světě.

Živé organismy jsou ohroženy nejrůznějšími predátory. Metabolické procesy mnohých organismů produkují celou řadu nejrůznějších sekundárních metabolitů, které mají různé funkce. Z chemického hlediska se jedná zejména o alkaloidy, terpeny, glykosidy, fenoly, atd. Tyto látky mohou sloužit k jejich obraně před požerem živočichy nebo například jako barviva. Je zřejmé, že obranné látky musí vykazovat silné biologické účinky, a proto mohou být vhodné k přípravě různých farmaceutických preparátů. Jedná se zejména o různá antibiotika, antimykotika, imunosupresiva a fytotoxiny.

Příkladem obranných látek mohou být například seskviterpenoidy, jenž jsou produkovány některými druhy hub. Houby z podkmene stopkovýtrusých (Basidiomykotina) produkují celou řadu seskviterpenoidů. Seskviterpeny jsou biotransformacemi přeměňovány na jiné seskviterpenoidní látky (obrázek 1).¹

Tyto seskviterpeny můžeme nalézt například v dřevokazných houbách *Fomitopsis insularis*.² Také houby patřící do rodu ryzců³ produkují různé seskviterpenoidy. Při poranění plodnic těchto hub dochází k výtoku mléčné kapaliny bohaté na tyto látky. Jedná se zejména o deriváty protoilludanu **A**, marasmanu **B** a illudan **C**.

Obrázek 1. Seskviterpeny a jejich vzájemné biotransformace



1.2 Známé postupy přípravy protoilludanového skeletu

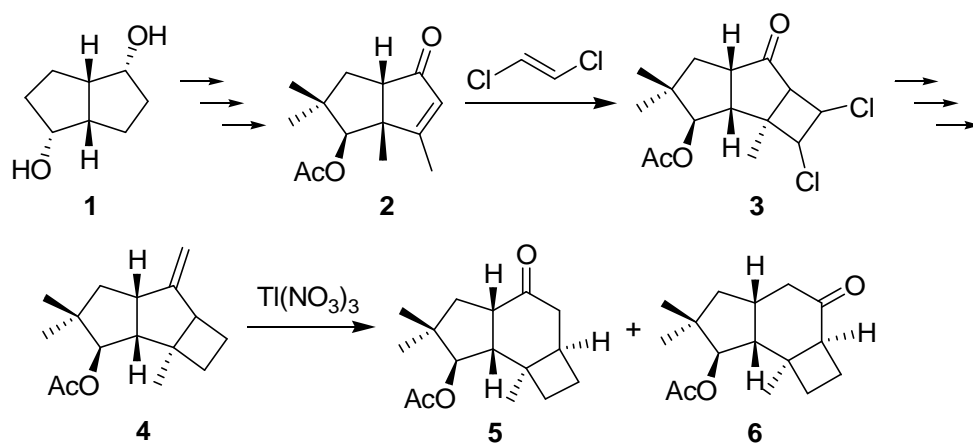
Bylo vypracováno několik metod přípravy protoilludanového skeletu založených na odlišných klíčových reakcích. Jedná se o postupy zahrnující: a) fotochemické [2+2]-cykloadice, b) Diels-Alderovu reakci následovanou fotochemickým přesmykem a c) intramolekulární cyklotrimerizaci endiynu.

1.2.1 Příprava založená na fotochemické [2+2]-cykloadici

Jeden z možných způsobů přípravy protoilludanů, respektive jeho pnutého cyklobutanového kruhu, využívá fotochemické [2+2]-cykloadice aktivovaného alkenu na elektronově chudou dvojnou vazbu (schéma 1).

Jedna z fotochemických⁴ syntéz začíná cyklizací a oxidací komerčně dostupného 1,5-cyklooktadienu zprostředkované Pt²⁺ katalysátorem převeden na bicyklický diol **1**. Z diolu **1** byl sledem několika reakcí připraven konjugovaný keton **2**, jenž poskytl fotochemickou reakcí s *trans*-1,2-dichlorethenem příslušný cyklobutanový derivát **3**. Z prekursoru **3** byl v několika krocích, které zahrnují chránění a odchránění karbonylové skupiny, dehalogenaci, hydrogenaci a Wittigovu reakci, získán pokročilý intermediát **4**. Ten poskytl expanzi kruhu katalyzovanou Tl(NO₃)₃ směs dvou látek s protoilludanovým skeletem **5** a **6**.

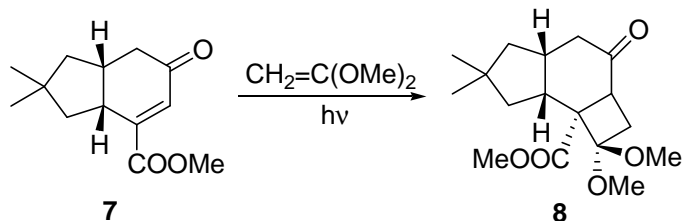
Schéma 1.



Jiný přístup, též využívající fotochemické [2+2] cykloadice, vychází z dvojnásobně aktivovaného enoátu **7** (schéma 2).⁵ Tato látka poskytl s 1,1-

methoxyethenem za fotochemických podmínek látku s protoilludanovým skeletem **8**. Z této látky byla dále připravena celá řada různých derivátů.

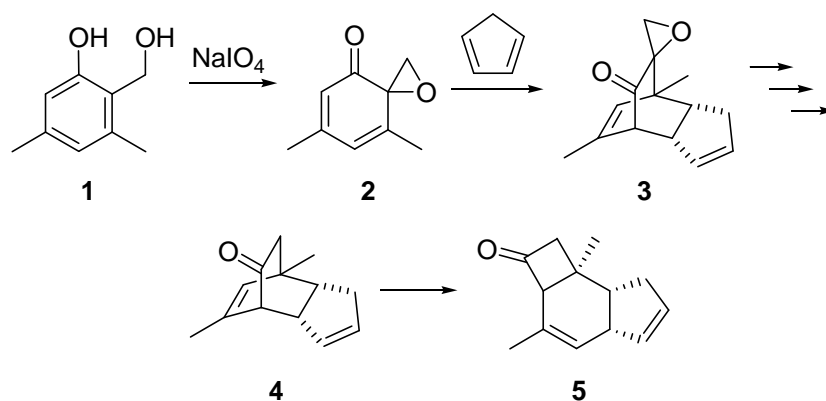
Schéma 2.



1.2.2 Příprava založená na Diels-Alderově reakci a fotochemickém přesmyku

Další syntéza vycházela z 4,6-dimethylsalicylalkoholu **9**, který byl selektivně oxidován jodičnanem sodným na oxaspiroketon **10** (schéma 3).⁶ Keton **10** byl použit jako enofil v stereoselektivní Diels-Alderově reakci s cyklopentadienem za převážného vzniku isomeru **11**. Získaný adukt **11** byl sledem několika reakcí převeden na tricyklický keton **12**. Jeho fotochemickým přesmykem doprovázeným 1,3-acylovým posunem došlo ke vzniku ketonu **13** s protoilludanovým skeletem.

Schéma 3.

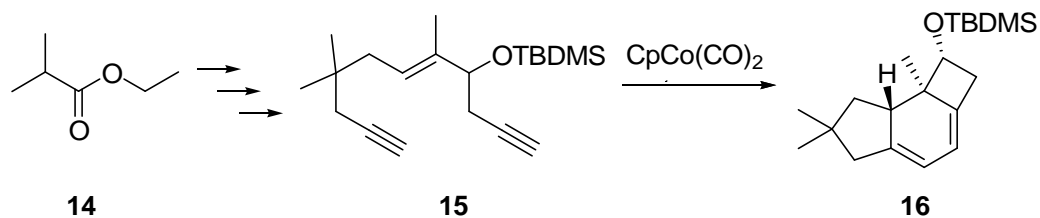


1.2.3 Příprava založená na cyklotrimerizaci endiynu

Tento způsob syntézy základního protoilludanového skeletu využívá intramolekulární cykloadiční reakce systému dvou trojných a jedné dvojně vyzby. Reakce je zprostředkována stechiometrickým množstvím cyklopentadienylového komplexu kobaltu. Východí endiyn **15** byl připraven několikastupňovou syntézou

z ethyl 2-methylpropanoátu **14** (schéma 4).⁷ Intramolekulární [2+2+2]-cykloadice meziprojektu **15** byla zprostředkována $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Vzniklá tricyklická sloučenina **16** byla dále převedena pomocí oxidačních a redukčních reakcí na illudol.

Schéma 4.



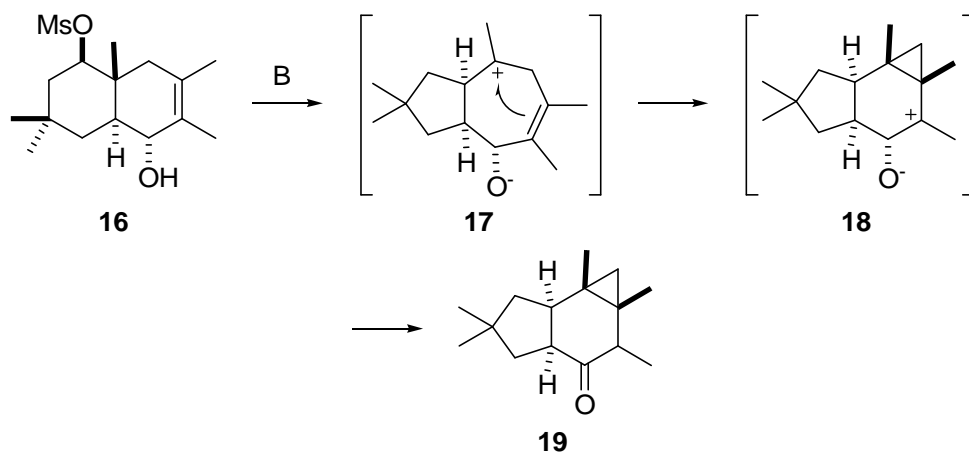
1.3 Známé postupy přípravy marasmanového skeletu

Bylo vypracováno několik metod přípravy marasmanového skeletu založených na odlišných klíčových reakcích. Jedná se o postupy zahrnující: a) 1,2-vodíkový přesmyk, b) termickou enovou reakci dienoátu a c) intermolekulární [2+1]-cykloadici (cyklopropanaci).

1.3.1 Syntéza založená na 1,2-vodíkovém přesmyku

Jeden z publikovaných postupů přípravy marasmanového skeletu používá jako výchozí látku mesylát **16** (Schéma 5).⁸ Působením silné báze ($\text{Li}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{AlH}$) za drastických podmínek dochází k eliminaci mesylátové skupiny a následnému přesmyku, čímž vznikne cykloheptenový karbokation **17**. Ten poskytne dalším přesmykem karbokation s marasmanovým skeletem **18**. Reakce je dokončena 1,2-vodíkovým posunem, čímž dojde ke vzniku marasmanonu **19**.

Schéma 5.

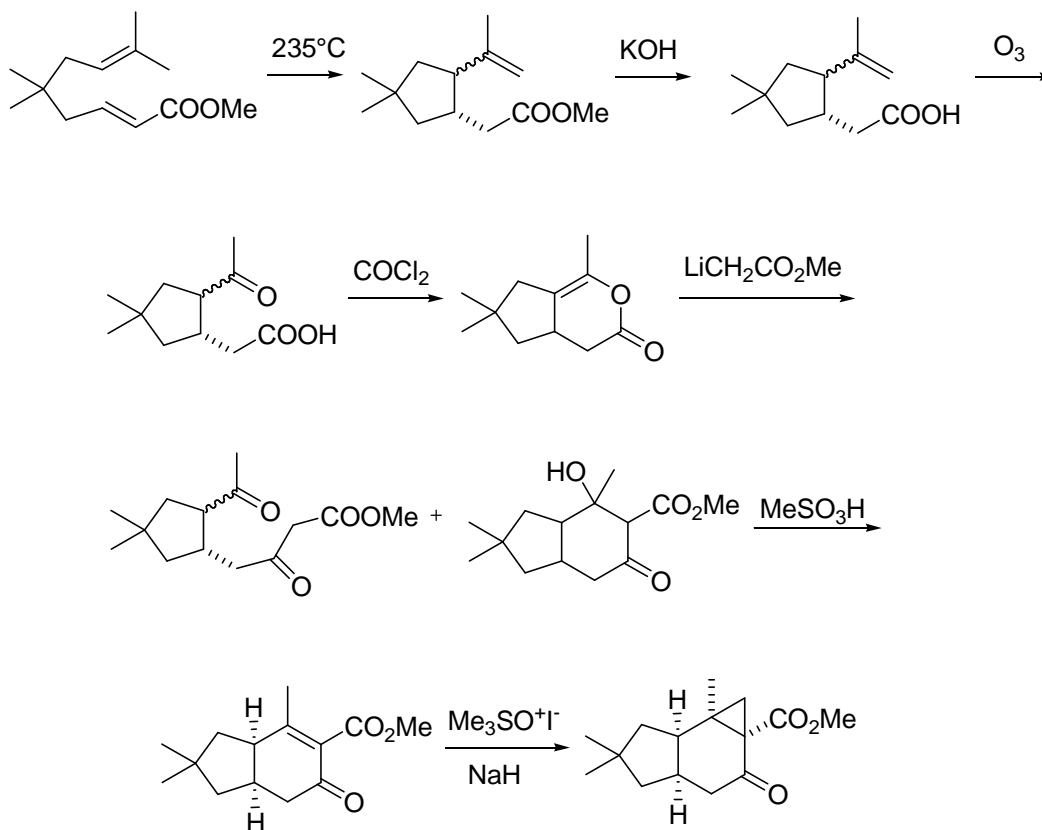


1.3.2 Syntéza založená na termické enové reakci dienoátu

Další popsaná cesta vedoucí k marasmanovému skeletu začíná termickou enovou reakcí dienoátu **20** (schéma 6).⁹ Tím byl připraven ester **21**, který byl v dalším kroku hydrolyzován na karboxylovou kyselinu **22**. Ozonizací dvojně vazby této kyseliny vznikla ketokarboxylová kyselina **23**. Tato kyselina byla pomocí fosgeny cyklizována na enol-lakton **24**. Ten byl otevřen methyl 2-lithiumacetátem za vzniku směsi esteru **25** a produktu Robinsonovy anulace **26**. Získaná směs poskytla s methylsulfonovou

kyselinou α,β -nenасыený ester **27**. Posledním krokem byla cyklopropanace dvojně vazby esteru **27** trimethylsulfoxoniovou solí v přítomnosti silné báze, čímž byla vybudována látka s marasmanovým skeletem **28**.

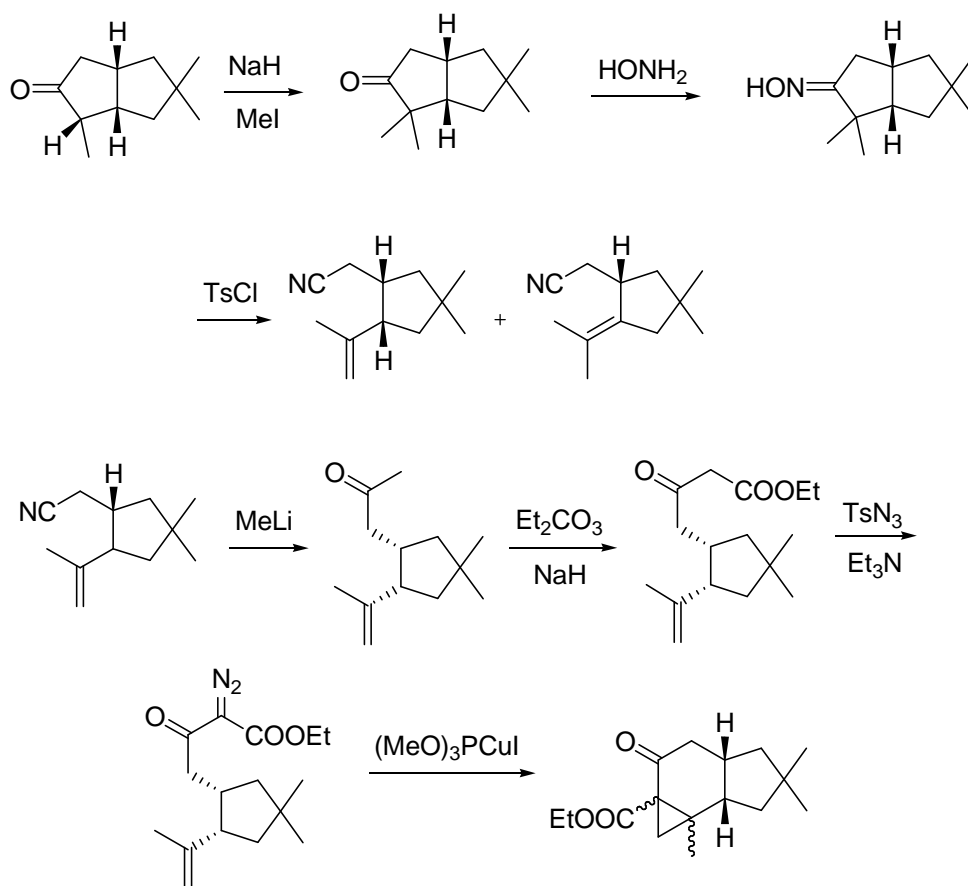
Schéma 6.



1.3.3 Syntéza založená na intermolekulární [2+1] cykloadici

Jiná strategie vychází z bicyckého ketonu **29** (schéma 7).¹⁰ V prvním kroku byla do polohy 2 látky **29** zavedena druhá methylová skupina. Ze vzniklého ketonu **30** byl reakcí s hydroxylaminem připraven oxim **31**. Ten poskytl reakcí s tosylchloridem dva nenasycené nitrily **32** a **33** - produkty kineticky a termodynamicky řízené reakce. Kinetický produkt **32** poskytl s methylithiem po vodném zpracování keton **35**. Z něho byl připraven β -ketoester **36** pomocí diethyl karbonátu. Do polohy α tohoto ketoesteru byla zavedena diaz skupina pomocí tosylazidu, čímž vznikl diazoketoester **37**. Z diazoesteru **37** byl fosfitovým komplexem mědi generován karben, jenž intramolekulární cyklopropanací poskytl produkt **38**.

Schéma 7.

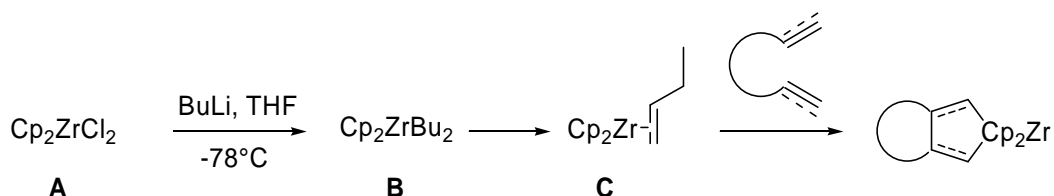


1.4. Dibutylzirkonocen (Cp_2ZrBu_2) jeho tvorba a vlastnosti

Cyklizační reakce katalyzované komplexy kovů 4. vedlejší skupiny (Ti, Zr) mohou posloužit jako velmi efektivní syntetický nástroj pro přípravu mnoha cyklických a polycyklických látek. Z obecného hlediska jsou cyklizační reakce prováděny na sloučeninách obsahující různé kombinace dvojně a trojně vazby uhlík-uhlík, tj. dieny, enyny a diyny.¹¹

Tato metoda je založena na reakcích výše uvedených nenasycených sloučenin s butenovým komplexem zirkonocenu **C**. Tento komplex se připravuje „in situ“ reakcí Cp_2ZrCl_2 **A** s butyllithiem při -78°C , přičemž dojde ke vzniku dibutylzirkonocenu **B**. Po ohřátí na laboratorní teplotu dojde k eliminaci vodíku v β poloze na jedné z butylových skupin a následnou reductivní eliminací vznikne butenový komplex **C** (schéma 8). Prakticky se reakce s nenasycenými sloučeninami provádí tak, že se vhodný substrát přidá k roztoku dibutylzirkonocenu při -78°C a reakční směs se nechá ohřát na laboratorní teplotu. Při tom dochází k rozkladu dibutylzirkonocenu na butenový komplex **C**, který hned reaguje se substrátem za vzniku zirkoničitých sloučenin.

Schéma 8. Vznik Cp_2ZrBu_2 a butenového komplexu zirkonocenu

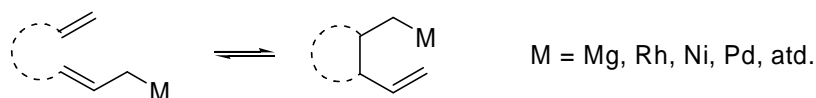


1.4.1 Cyklizační a cyklizačně-alkylační reakce alkoxydienů zprostředkované

Cp_2ZrBu_2

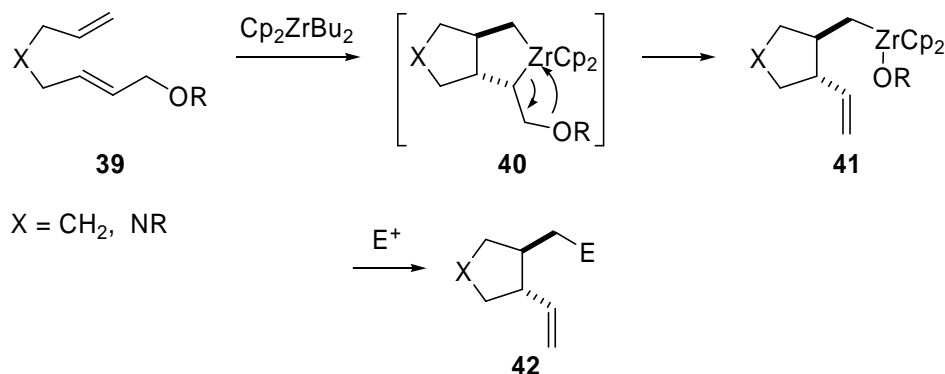
V mém případě byla pozornost zaměřena na stechiometrickou reakci dibutylzirkonocenu s alkoxydieny. Jedná se o variantu tzv. metalo-enové reakce, která již byla dříve prvně popsána pro organohořečnaté¹² a později i pro jiné organokovové sloučeniny (palladnaté, rhodné, atd.).¹³ Formálně je možné ji považovat za adici allylkovové sloučeniny na alken přičemž dochází k transpozici dvojně vazby v allylovém zbytku za vzniku nové organokovové sloučeniny. V případě intramolekulární reakce dochází i k uzavření kruhu (schéma 9).

Schéma 9. Metalo-enová reakce



Reakce dibutylzirkonocenu s alkoxydiény byla poprvé publikována Takahashim¹⁴ a Waymouthem¹⁵ v roce 1994. Zde je však nutné poznamenat, že v tomto případě průběh reakce probíhá odlišným reakčním mechanismem (schéma 10) ve srovnání s ostatními organokovovými sloučeninami. V prvním kroku reakce alkoxydienu **39** s dibutylzirkonocenem dojde k vytvoření zirconacyklopentanu **40**. Díky tomu, že se v β poloze nachází odstupující skupina (OR) následně dojde k její eliminaci a k vytvoření nové dvojné vazby. Přitom vznikne monoalkylzirkoničitá sloučenina **41**. Vzniklá organozirkoničitá sloučenina **41** je stálá a proto je možné ji použít k dalším reakcím s různými elektrofilny (Br_2 , I_2 , allyl- a acylhalogenidy, atd.) za vzniku funkcionalizovaných produktů **42**.¹⁶

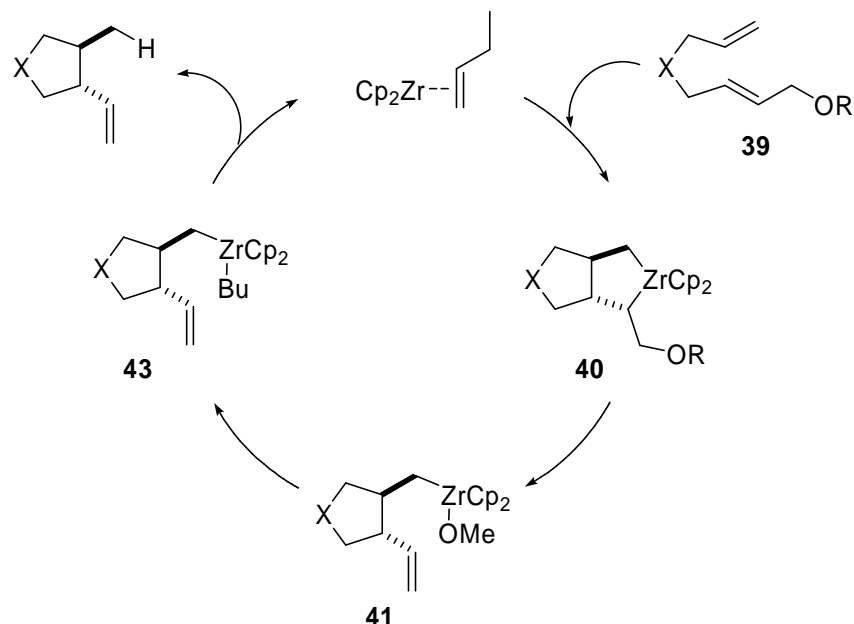
Schéma 10. Mechanismus metalo-enové reakce s Cp_2ZrBu_2



Tuto reakci je možné provádět i v přítomnosti katalytického množství Cp_2ZrCl_2 (10 mol%) a nadbytku BuMgBr . Celá reakce probíhá stejným reakčním mechanismem, ale na konci katalytického cyklu nevzniká organokovová sloučenina, nýbrž cykloalkan (schéma 11). V prvním kroku dochází k alkylaci Cp_2ZrCl_2 za vzniku Cp_2ZrBu_2 , který reaguje s dienem za vzniku zirconacyklopentanu a posléze organozirkoničité sloučeniny (analogicky podle schématu 10). Sloučenina **41** je v přítomnosti nadbytku BuMgBr alkylována za vzniku butyl(alkyl)zirkoničité sloučeniny

43, jež se rozkládá za vzniku cykloalkanu a butenového komplexu zirkonocenu, který se vrací do katalytického cyklu.

Schéma 11. Mechanismus metalo-enové reakce katalyzované Cp_2ZrBu_2

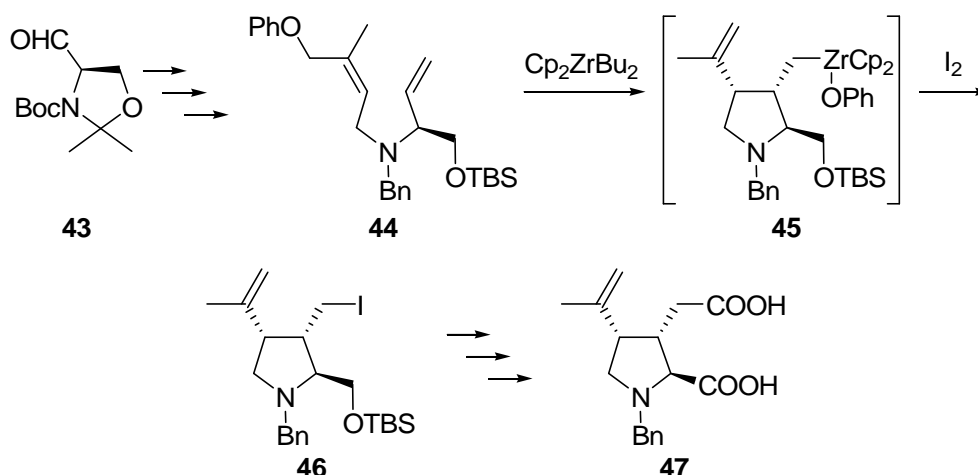


1.4.2 Použití metalo-enové reakce zprostředkované Cp_2ZrBu_2 v organické syntéze

Ač je reakce alkoxydienů s dibutylzirkonocem známá od roku 1994 nenašla zatím, kromě pár vyjímek, větší uplatnění v organické syntéze. Mezi vyjímky patří úspěšná asymetrická syntéza kyseliny kainové (schéma 12).¹⁷ Klíčový krok byl založen na reakci dibutylzirkonocenu s chirálním fenoxidyenem **44**, připraveným v několika stupních ze serinu. Reakcí organozirkoničité sloučeniny **45** s jodem byl připraven jodid **46**, který byl dalším sledem reakcí převeden na kyselinu kainovou **47**. Za zmínku stojí, že konfigurace na centrech chiraloty vzniklých při cyklizaci dienu byla řízena konfigurací na centru chiraloty výchozí látky.

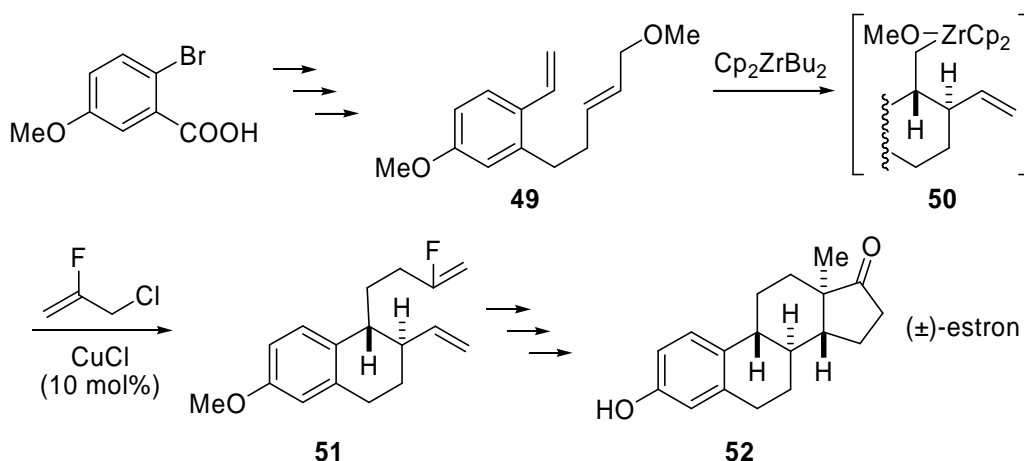
V roce 2007 byla publikována syntéza kyseliny kainové založená na metalo-enové reakci zprostředkované katalytickým množstvím komplexu palladia v přítomnosti nadbytku diethylzinku.¹⁸

Schéma 12. Syntéza kyseliny kainové



Dalším názorným příkladem je použití reakce alkoxydienu s dibutylzirkonocenem následované allylací jako jednoho z klíčových kroků při syntéze estratrienů a estratetraenů (tj. různých substitučních a derivátů estronu).¹⁹ Tato reakce byla použita pro cyklizaci steroidního B kruhu a posloužila k přípravě meziprojektu, jehož cyklizací byl uzavřen steroidní kruh C (schéma 13). Reakce alkoxydienu **49** s dibutylzirkonocenem za standardních podmínek poskytla organozirkoničitou sloučeninu **50**, která reakcí s 3-chlor-2-fluorpropenem v přítomnosti katalytického množství CuCl (10 mol%) poskytla fluordien **51**. Za zmínku stojí, že cyklizace probíhala s výbornou *trans* selektivitou.

Schéma 13. Syntéza (\pm)-estronu.



2 Cíl práce

Cílem mojí práce bylo vypracovat nový syntetický přístup k polycyklickým terpenickým látkám, konkrétně byla pozornost zaměřena na seskviterpenoidní sloučeniny obsahující bicyklo[4.3.0]nonanový skelet. Typickými představiteli této skupiny seskviterpenoidních sloučenin jsou látky s protoilludanovým (obsahuje kondenzovaný systém složený z 5, 6 a 4-členného kruhu), marasmanovým (obsahuje kondenzovaný systém složený z 5, 6 a 3-členného kruhu) a illudanovým skeletem (obsahuje kondenzovaný systém složený z 5 a 6-členného kruhu se spirocyklickým připojením cyclopropanového kruhu). Struktury těchto látek jsou na obr. 1 (strana 8).

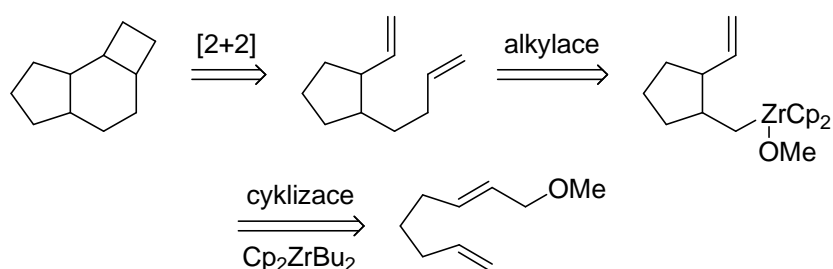
Bylo předpokládáno, že nová syntéza těchto sloučenin by mohla být založena na cyklizačně-alkylační reakci dienů substituovaných v allylové poloze zprostředkované dibutylzirkonocenem Cp_2ZrBu_2 (známý též jako Negishiho činidlo). Uvedená metodika by měla být použitelná i k přípravě jiných polycyklických látek.

3 Výsledky a diskuze

3.1 Retrosyntetická analýza

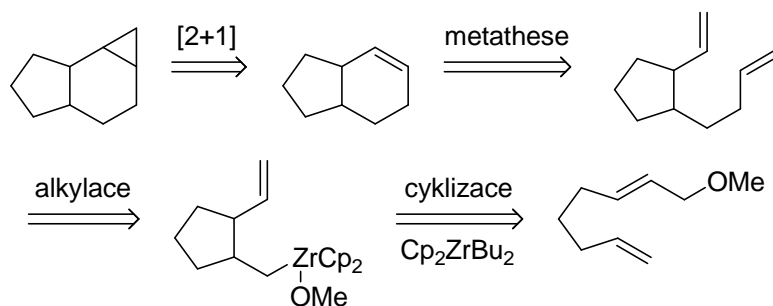
Retrosyntetická úvaha přípravy protoilludanového skeletu je založena na několika klíčových cyklizačních reakcích (schéma 14). Bylo předpokládáno, že klíčové kroky budou zahrnovat: a) uzavření cyklobutanového a cyklohexanového kruhu intramolekulární fotochemickou [2+2]-cykloadicí vhodně substituovaného 1,7-dienu s cyklopentanovým kruhem, b) tvorbu dienu alkyací cykloalkylzirkoničité sloučeniny s allylhalogenidem, c) tvorbu cykloalkylzirkoničité sloučeniny cyklizační reakcí alkoxydienu s dibutylzirkonocenem a samotnou přípravu alkoxydienu podle dříve vypracovaného postupu.

Schéma 14. Retrosyntéza protoilludanového skeletu.



Na podobném principu, tj. klíčových cyklizačních reakcích, je založena i potenciální příprava marasmanového skeletu (schéma 15). Bylo předpokládáno, že klíčové kroky budou zahrnovat: a) cyklopropanaci nenasyceného bicyklo[4.3.0]nonanu, b) tvorbu bicyklo[4.3.0]nonanu kruhutvornou metathetickou reakcí vhodně substituovaného 1,7-dienu s cyklopentanovým kruhem, c) přípravu dienu podle výše uvedeného postupu.

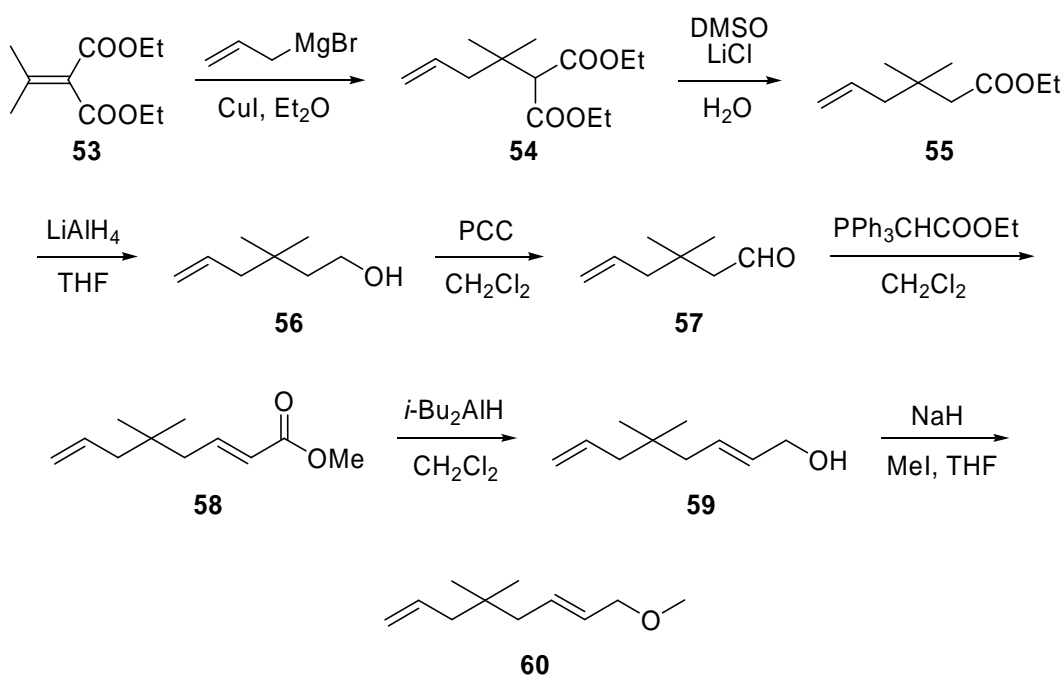
Schéma 15. Retrosyntéza marasmanového skeletu.



3.2 Syntéza výchozího dienu

Navrhovaná syntéza terpenických látek využívá methoxydienu **60** jakožto klíčového meziprojektu. Methoxydien **60** byl připraven sedmistupňovou syntézou z komerčně dostupného diethyl isopropylidenmalonátu **53** (schéma 16). Prvním krokem syntézy byla konjugovaná adice allylmagnesiumbromidu na malonát **53** katalyzovaná CuI (5 mol%).²⁰ Reakce poskytla kýžený malonát **54** v izolovaném výtěžku 90%. Ten byl v dalším kroku dekarboxylován varem ve vlhkém DMSO za přítomnosti LiCl.²¹ Tím byl získán ethylester **55** s výtěžkem téměř 60% po přečištění. Redukcí esteru **55** pomocí LiAlH₄ byl získán alkohol **56** ve výtěžku 90%. Ten byl selektivně oxidován pomocí PCC na aldehyd **57** a zpracovaná reakční směs byla bez dalšího čištění použita do Wittigovy reakce za vzniku α,β -nenasyceného esteru **58**.²² Celkový výtěžek obou kroků byl 70%. Redukce nenasyceného esteru **58** byla zprostředkována dvěma ekvivalenty diisobutylaluminium hydridu (*i*-Bu₂AlH)²³ a proběhla s téměř kvantitativním výtěžkem za vzniku allylového alkoholu **59**. Posledním krokem přípravy methoxydienu bylo převedení allylového alkoholu **59** na methylether **60** pomocí Williamsovy syntézy.²⁴ Jako báze byl použit NaH, methylačním činidlem byl methyljodid. Tímto postupem byl získán methylether **60** ve vysokém výtěžku (94%). Požadovaná látka **60** byla získána v celkovém výtěžku 32 % z isopropylidenmalonátu **53**.

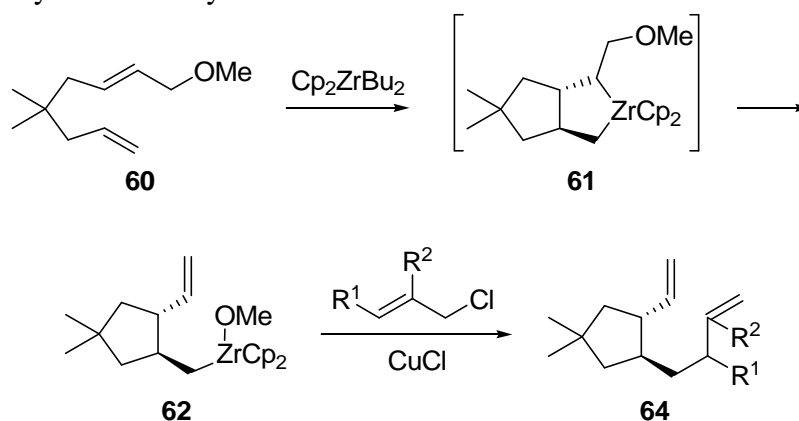
Schéma 16



3.3 Cyklizačně-alkylační reakce dienu **60**

Získaný dien **60** byl podroben cyklizačně-alkylačním reakcím s Cp_2ZrBu_2 a allylhalogenidy za stejných podmínek jako bylo publikováno v odborné literatuře.¹⁴ V prvním kroku došlo k vytvoření zirkonacyklopentanu **61** a díky tomu, že se v β poloze nachází odstupující skupina (OMe) došlo k její eliminaci a k vytvoření nové dvojné vazby za vzniku monoalkylzirkoničité sloučeniny **62** (schéma 17). Následné reakce sloučeniny **62** s allyl- a acylhalogenidy byly prováděny v přítomnosti katalytického množství CuCl (10 mol%). Nutnost použít CuCl je zapříčiněna malou reaktivitou organozirkoničitých sloučenin, která je způsobena sterickým bráněním vazby Zr-C objemnými cyklopentadienylovými ligandy.²⁵ Transmetalací vazby Zr-C s CuCl tak vznikne organoměďná sloučenina, která pak ochotně reaguje s elektrofilu.

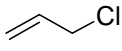
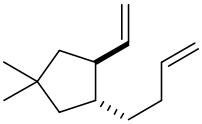
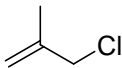
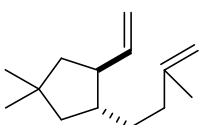
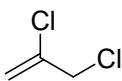
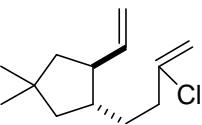
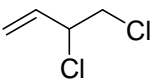
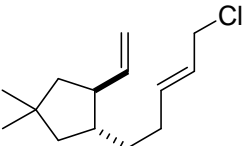
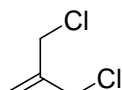
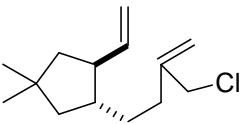
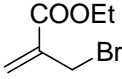
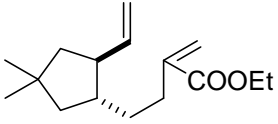
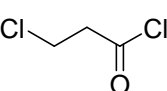
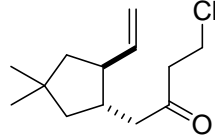
Schéma 17. Cyklizačně-alkylační reakce dienu **60** za vzniku **61**.



Výše uvedenou reakční sekvencí byla provedena řada cyklizačně-alkylačních reakcí, kde jako alkylační činidla byly použity různé alkyl- a acylhalogenidy. Touto metodou byla připravena řada α,ω -dienů či alkenonu **64** v dobrých izolovaných výtěžcích (tabulka 1). Ve všech případech vznikl jako hlavní produkt *trans* izomer (>95%). Přítomnost *cis* izomeru byla prokázána pouze přítomností charakteristických posunu některých funkčních skupin a byla menší než 5%. Nejprve byly provedeny reakce s allyl- a methallylchloridem za vzniku dienů **64a** a **64b** v dobrých výtěžcích 81% a 74%. Stejně úspěšné byly též reakce s 2,3-dichlorpropenem, 3,4-dichlorbutenem a 2-(chlormethyl)-3-chlorpropenem, které poskytly příslušné chlordieny **64c**, **64d**, **64e** s výtěžky 83%, 75% a 71%. Reakcí s ethyl (2-brommethyl)propenoátem byl připraven dienoát **64f** s výtěžkem 72%. Reakce proběhla dobře i s 3-chlorpropanoylchloridem, jakožto zástupcem acylace, čímž byl získán chlorketon **64g** ve výtěžku 60%. Tento

chlorketon však nebyl izolován zcela čistý, neboť obsahoval produkt eliminace chlorovodíku **66**. K eliminaci mohlo docházet vlivem organozirkoničité sloučeniny, která je jako každý organokov basická a proto mohla odtrhnout α -vodík vedle karbonylové skupiny za vzniku karboaniontu a následnému odštěpení chloridového aniontu. Tento důvod může být příčinou poněkud nižšího výtěžku reakce ve srovnání s ostatními alkylačními reakcemi. V rozložené reakční směsi byl také nalezen produkt pouhé cyklizace methoxydienu **60** bez následné acylace.

Tabulka 1. Cyklizace a alkylace alkoxydienu **60** na dieny a enon **64**.

Halogenid 11		Product 12		Výtěžek (%) ^a
	63a		64a	81
	63b		64b	74
	63c		64c	83
	63d		64d	75
	63e		64e	71
	63f		64f	72
	63g		64g	60

^a Izolované výtěžky.

3.4 Pokus o syntézu protoilludanového skeletu

Původním plánem syntézy bylo vybudování protoilludanového skeletu (obrázek 2) fotochemickou [2+2]-cykloadicí²⁶ získaného dienu **64f** s aktivovanou dvojnou vazbou. Předpokládal jsem, že ozařováním dienu **64f** vysokotlakou rtuťovou výbojkou v hexanu dojde k uzavření cyklobutanového kruhu a tím vznikne látka s protoilludanovým skeletem **65** (schéma 18). Bohužel, k cykloadiční reakci nedošlo a tím pádem nebyl získán očekávaný protoilludan **65**. Není zatím jasné, zda to bylo způsobeno experimentálním uspořádáním, reakčními podmínkami, nebo zda pro to bylo způsobeno strukturním uspořádáním výchozího dienu, např. *trans* uspořádání na cyklopentanovém kruhu.

Obrázek 2. Protoilludanový skelet

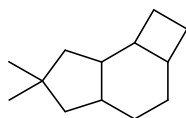
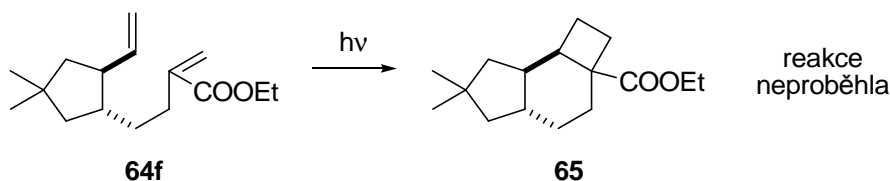
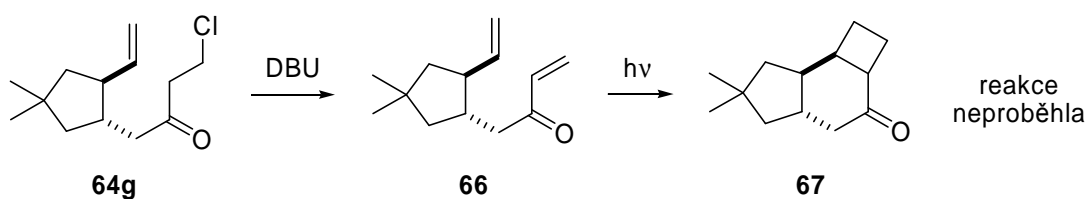


Schéma 18. Pokus o fotochemickou [2+2]-cykloadici.



Vzhledem k výše uvedenému neúspěšnému experimentu, jsem se rozhodl opět pokusit o tvorbu cyklobutanového kruhu fotochemickou [2+2]-cykloadicí, ale za použití jiného výchozího materiálu, který by měl jednu dvojnou vazbu aktivovanou karbonylovou skupinou (ketoskupinou). Jako výchozí sloučenina byla zvolena látka **66**, která byla získána dehydrochlorací ketonu **64g** pomocí DBU v suchém Et₂O při 20 °C. Po zpracování reakční směsi byl získán dienon **66** v takřka kvantitativním výtežku 93% (schéma 19). Získaný dienon **66** byl opět podroben pokusu o fotochemicky iniciovanou [2+2]-cykloadici. Bohužel ani v tomto případě nebyla reakce úspěšná, protože v reakční směsi nebyl pozorován vznik očekávaného produktu **67**. Výchozí látka byla z reakční směsi izolována nezměněná zpět.

Schéma 19. Příprava dienu **66** a pokus o jeho fotochemickou [2+2]-cykloadici.



Dalším plánem syntézy protoilludanu byla příprava α,β -nenasyceného esteru **68**. z dienoátu **64f** (schéma 20). Ten měl být připraven intramolekulární metathesí z dienoátu **64f** a měl být použit jakožto výchozí látka pro [2+2]-cykloadiční reakce vedoucí k protoilludanovému skeletu. K metathesi byl použit Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2. generace **H-G II** (obrázek 3).²⁷ Místo očekávaného α,β -nenasyceného esteru byl však po reakci izolován produkt metathese a následné oxidace v allylové poloze 3a, čímž vznikl nenasycený hydroxy-ester **69**. Struktura tohoto produktu byla určena na základě ^1H a ^{13}C NMR technik a hmotnostní spektrometrie. Přítomnost hydroxylové skupiny byla ověřena vymizením signálu OH skupiny v ^1H NMR po přidávku deuterované kyseliny octové (CD_3COOD). Vznik této sloučeniny byl poněkud záhadný, protože nebylo známé, v kterém kroku došlo k oxidaci. Vzhledem k tomu, že sloučeniny ruthenia se používají jako oxidační činidla²⁸ jsem předpokládal, že allylová oxidace mohla být způsobena zbytky katalyzátoru během zpracování reakční směsi. Jejich přítomnost tak mohla být odpovědná za oxidaci surového produktu před jeho čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu. Reakce byla proto opakována s použitím Grubbsova katalyzátoru 2. generace **G-II**²⁹ a reakční směs byla ihned po reakci chromatografována, aby došlo k odstranění katalyzátoru. ^1H NMR analýza izolované látky prokázala přítomnost očekávaného produktu **68**, dále pak i nezreagovanou výchozí látku **64f**. Jak se však ukázalo (pomocí NMR), během skladování produktu došlo během několika dní k částečné oxidaci produktu **68** na hydroxyester **69**. Tento výsledek ukazuje, že k oxidaci **68** v allylové poloze na **69** dochází zřejmě samovolně vzdušným kyslíkem i v nepřítomnosti rutheniových komplexů. Závěrem je nutné dodat, že obě metathetické reakce proběhly jen s částečnou konverzí (~65%) a nepomohlo ani další přidání katalyzátoru.

Obrázek 3. Vzorce Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru 2. generace **H-G II** a Grubbsova katalyzátoru 2. generace **G-II**.

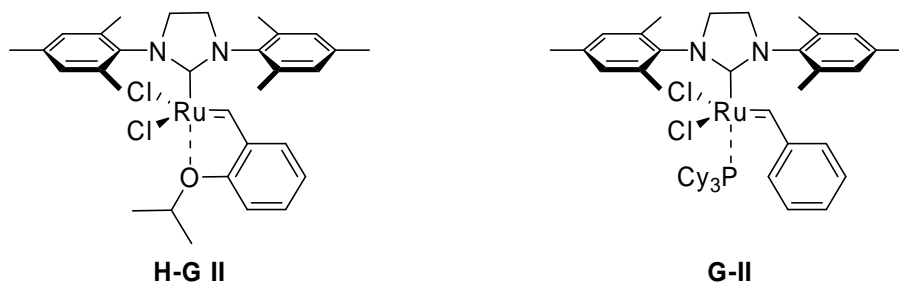
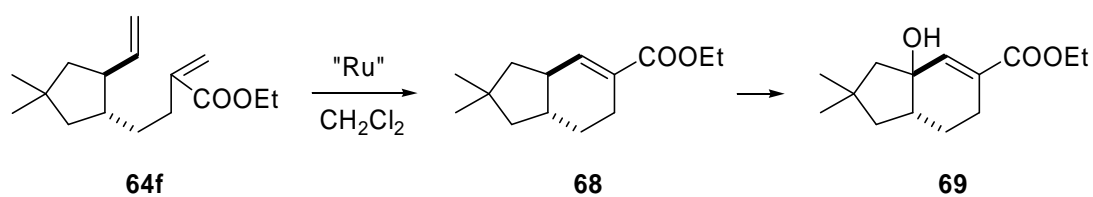


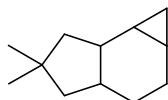
Schéma 20. Metahtese dienu **16** a jeho následná oxidace na hydroxy-ester **17**.



3.5 Syntéza marasmanového skeletu

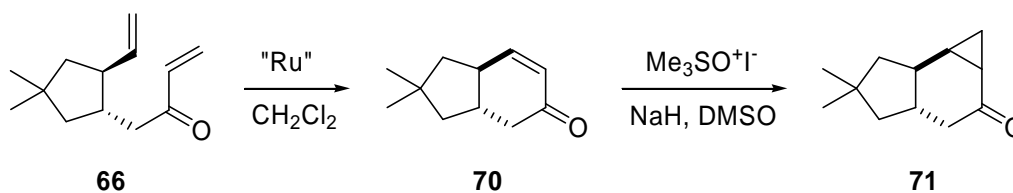
Jelikož výše zmíněná metodika použitá k syntéze protoilludanu nevedla k žádoucímu cíli, bylo rozhodnuto prozkoumat využitelnost připraveného alkoxydienu **60** pro syntézu jiných seskviterpenoidních sloučenin. Jako vhodný cíl byl vybrán marasmanový skelet (obrázek 4).

Obrázek 4. Marasmanový skelet.



Pro syntézu marasmanového skeletu byl vybrán jako výchozí látka již dříve připravený dienon **66**, který byl podroben kruhotvorné metathesi (ring-closing metathesis) katalyzované Grubbsovým katalyzátorem 2. generace²⁹ v dichlormethanu při 20 °C (schéma 21). Reakce proběhla s úplnou konverzí během 2 hodin a očekávaný bicyklický cyklohexenon **70** byl izolován v 65% výtěžku. Tento cyklický enon byl podroben cyklopropanaci. Pro cyklopropanaci elektronově chudé dvojně vazby byla zvolena metoda založená na použití methylenového ylidu.³⁰ Ten byl generován *in situ* reakcí trimethylsulfoxonium jodidu s NaH v DMSO. Reakce proběhla bez problémů a kýžená látka s marasmanovým skeletem **70** byla izolována v 53 % výtěžku. Tím bylo prokázáno, že cyklizačně-alkylační reakce mohou být vhodnými klíčovými kroky pro syntézu látek s marasmanovým skeletem.

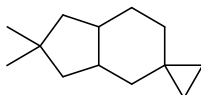
Schéma 21. Syntéza sloučeniny **71** s marasmanovým skeletem.



3.6 Syntéza illudanového skeletu

Konjugovaný keton **70** se ukázal jako zajímavý intermediát, který posloužil k přípravě marasmanového skeletu. Proto jsem se dále zajímal, zda by nebylo možné ho využít i pro syntézu dalších seskviterpenoidních skeletů. V úvahu připadal illudanový skelet (obrázek 5).

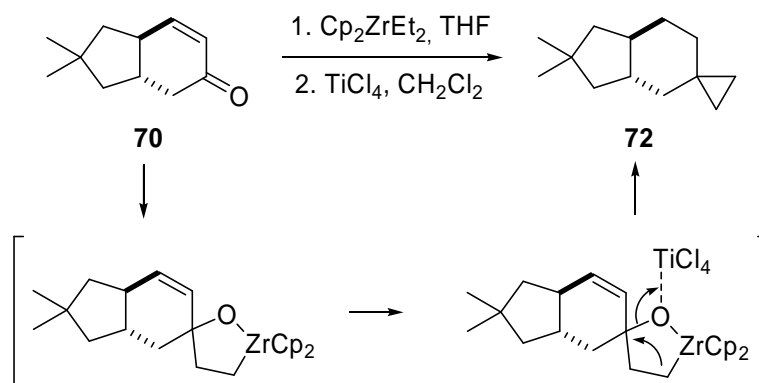
Obrázek 5. Illudanový skelet



K převedení nenasyceného bicyklického ketonu **70** na sloučeninu s illudanovým skeletem, bylo nejdříve nutné nalézt vhodný postup, který by bylo možné použít k převedení karbonylové skupiny na cyklopropanovou v co nejmenším počtu syntetických kroků. Z tohoto pohledu se mi jevila jako jediná schůdná metoda kombinovaná reakce nenasycených karbonylových sloučenin s diethylzirkonocenem a chloridem titaničitým.³¹ Průběh reakce se skládá z následujících kroků: a) reakce ethylenového komplexu zirkonocenu (vzniká rozkladem Cp_2ZrEt_2) s karbonylovou skupinou za vzniku oxazirkonacyklopentanu a b) aktivace kyslíku Lewisovskou kyselinou (TiCl_4) následovaná kontrakcí kruhu na cyklopropanovou skupinu. Výhodou této reakce bylo, že probíhá v jednom kroku, a že diethylzirkonocen je možné snadno generovat z komerčně dostupného Cp_2ZrCl_2 reakcí s EtMgBr .

Připravený keton **70** byl za podmínek uvedených v literatuře podroben účinku Cp_2ZrEt_2 (schéma 22). Reakce proběhla bez problémů a po zpracování reakční směsi a filtraci surového produktu přes krátký sloupec silikagelu (hexan) byla získána sloučenina s illudanovým skeletem **72** ve výtežku 24%. Zatím není zcela jasné proč byl výtěžek tak nízký, je možné že během reakce došlo i k zatím neidentifikovaným vedlejším reakcím. Avšak také nelze vyloučit, že ke ztrátám mohlo dojít i během zpracování.

Schéma 22. Cyklopropanační reakce karbonylové skupiny v látce **70**.



4. Experimentální část

4.1. Obecné metody

Infračervená spektra byla měřena v chloroformu na spektrofotometru Nicolet Avatar 370FTIR při teplotě 23 °C. ^1H NMR a ^{13}C NMR spektra byla měřena přístrojem Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz, ^{13}C při 75 MHz) v CDCl_3 za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu. Hmotnostní spektra byla měřena přístrojem Shimadzu GC MS-QP2010. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na deskách fy Merck (typ 5554) s vrstvou silikagelu Kieselgel 60 F₂₅₄. Pro preparativní sloupcovou chromatografii byl použit silikagel fy Fluka (Silica gel 60), a to padesátinásobek hmotnosti chromatografované směsi, pokud není uvedeno jinak. Roztoky byly odpařovány za sníženého tlaku při teplotách do 50 °C. Rozpouštědla byla sušena a destilována. THF a diethylether byly predestilovány z benzofenonketylu sodíku a uchovávány pod argonem. CH_2Cl_2 byl predestilován z CaH_2 a uchováván pod argonem. Ostatní rozpouštědla (hexan, ethyl acetát a dimethylsulfoxid) byla použita bez dalších úprav. Pentan a LiCl byly od firmy Lachema. Dále byly použity diethyl isopropylidenmalonát a PCC od firmy Fluka, (karboxymethoxymethyl)-trifenyfosfoniumbromid, trimethylsulfoxoniumjodid, hydrid sodný, CuCl, DMSO, 3-chlorpropyonylchlorid a všechny použité allylhalogenidy byly dodány firmou Sigma-Aldrich.

4.2. Syntéza výchozí látky 60

Methyl 5,5-dimethylokta-2,7-dienoát (58).

Do 250 ml baňky s míchadlem, argonovou atmosférou byla přidána křemelina (15.5 g), PCC (14.50 g, 98 %, 65.8 mmol), bezvodý CH_2Cl_2 (200 ml). K vzniklé suspenzi byl za stálého míchání přidán alkohol **56** (7.83 g, 61.1 mmol) během 5 minut. Po 1.5 hodině byl přidán diethylether (45 ml) během 5 minut. Reakční směs byla zfiltrována přes krátký sloupec silikagelu, jenž byl promyt soustavou hexan/EtOAc (10/1). Vzniklý roztok byl zahuštěn na vakuové rotační odparce na objem cca 200 ml a poté byl přelit do suché 500 ml baňky s fosfoniovou solí (27.10 g, 65.3 mmol), magnetickým míchadlem, argonovou atmosférou. Po přidání triethylaminu (13.43 g, 133.0 mmol) byla reakční směs ponechána reagovat přes noc při 20 °C. Poté byla přidána voda (cca 70 ml), vodná fáze byla okyselena 3M HCl do kyselé reakce na indikátorový papírek. Organická fáze byla oddělena, vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (3 × 20 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaHCO_3 , sušeny MgSO_4 . Vzniklý roztok byl zahuštěn na vakuové rotační odparce, surový produkt byl adsorbován na silikagel a chromatografován přes sloupec silikagelu (40/1 hexan/EtOAc). Bylo získáno 14.48 g (71 %) nažloutlé kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 0.91 (s, 6H), 1.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.98-5.09 (m, 2H), 5.72-5.90 (m, 2H), 6.99 (dt, $J = 15.1, 7.9$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.86, (2C), 34.08, 44.46, 46.43, 51.40, 117.50, 123.04, 134.82, 146.75, 166.89;

IČ (CHCl_3) v 2960, 1714, 1655, 1437, 1279, 1201, 919 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) 167 (2, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 141 (15), 100 (97), 83 (53), 59 (25), 55 (100), 41 (58);

R_f (40/1 hexan/EtOAc) = 0.3.

5,5-Dimethylokta-2,7-dienol (59).

K roztoku esteru **58** (7.24 g, 39.8 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (40 ml) byl za stálého míchání při -78 °C přidán DIBAL (100 ml, 1M roztok v CH_2Cl_2 , 100 mmol). Po 50 minutách byl přidán MeOH (6 ml), křemelina (15 g), $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (15 g). Reakční směs byla ponechána ohřát na 20 °C a po 1.5 hodině byla zfiltrována přes krátký

sloupec Na₂SO₄, jenž byl promyt CH₂Cl₂. Bylo získáno 6.01 g (98 %) téměř bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.86 (s, 6H), 1.92-1.98 (m, 4H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.98-5.06 (m, 2H), 5.57-5.76 (m, 2H), 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 7.4 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.73 (2C), 33.58, 44.55, 46.28, 63.77, 116.94, 130.97, 131.44, 135.42;

IČ (CHCl₃) v 2960, 1638, 1467, 1385, 1235, 1083, 992, 975, 918 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%) 136 (3, M⁺-H₂O), 121 (7), 107 (5), 95 (48), 83 (39), 69 (43), 55 (100), 41 (60).

8-Methoxy-5,5-dimethylokta-1,6-dien (60).

NaH (2.85 g, 60% suspenze v minerálním oleji, 71 mmol) byl pod argonovou atmosférou promyt bezvodým hexanem (4 × 15 ml), aby došlo k odstranění oleje. Poté byl suspendován ve Schlenkově baňce v bezvodém THF (90 ml). K suspenzi byl nejprve přikapán allylalkohol **59** (6.12 g, 39.7 mmol), po dalších 10 minutách byl přikapán MeI (6.24 g, 44 mmol). Po dalších 30 minutách byla reakční směs zředěna vodou, organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována hexanem (2 × 10 ml) a etherem (2 × 15 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem Na₂SO₃, sušeny MgSO₄ a odpařeny na rotační vakuové odparce. Bylo získáno 6.30 g (94%) olejovité kapaliny. (Pro další použití byl alkoxydien predestilován za sníženého tlaku.)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) 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);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.77 (2C), 33.57, 44.71, 46.34, 57.60, 73.21, 116.90, 128.77, 131.20, 135.46;

IČ (KBr) v 2956, 2926, 2905, 1467, 1362, 1120, 976, 911 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%) 153 (M⁺-CH₃, 2), 136 (9), 121 (16), 107 (11), 95 (61), 83 (47), 82 (46), 67 (55), 55 (100), 41 (61).

4.3 Cyklizačně-alkylační reakce 60 a příprava dienonu 65

Obecný postup pro cyklizačně-alkylační reakce 60 s Cp₂ZrBu₂.

Do roztoku Cp₂ZrCl₂ (618 mg, 2.1 mmol) v bezvodém THF (10 ml) ve Schlenkové baňce bylo přidáno *n*-butyllithium (2.6 ml, 1.6 M roztok v hexanu, 4.2 mmol) při -78 °C. Po 1 hodině byl přidán methoxydien 60 (336 mg, 2.0 mmol) a reakční směs byla ponechána ohřát na 20 °C a míchána 2 hodiny. Poté byl přidán allylchlorid nebo acylchlorid (3.0 mmol) a CuCl (20 mg, 0.2 mmol). Po 2 hodinách byla reakce ukončena přidávkem 1M HCl (5 ml). Po 20 minutách byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla extrahována hexanem (4 × 7 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaCl a sušeny MgSO₄. Roztok byl zkoncentrován na vakuové rotační odparce, surový produkt 64 byl adsorbován na silikagel a chromatografován přes sloupec silikagelu (hexan).

3-(But-3-enyl)-1,1-dimethyl-4-vinylcyklopentan (64a).

Byl použit allylchlorid (230 mg, 3.0 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan) bylo získáno 0.29 g (81%) bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.02 (s, 6H), 1.05-1.23 (m, 2H), 1.29 (dd, *J* = 12.6, 7.5, 1H), 1.56-1.75 (m, 4H), 1.90-2.22 (m, 3H), 4.87-5.02 (m, 4H), 5.61-5.87 (m, 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 31.19, 31.26, 32.72, 33.78, 37.22, 45.14, 47.71, 48.43, 51.09, 113.43, 114.00, 139.26, 142.97;

IČ (KBr) ν 2954, 2923, 2852, 1464, 1379, 907 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%) 163 (M⁺-CH₃, 49), 149 (12), 135 (56), 107 (40), 95 (46), 81 (88), 67 (63), 55 (61), 41 (100).

1,1-Dimethyl-3-(3-methylbut-3-enyl)-4-vinylcyklopentan (64b).

Byl použit methallylchlorid (136 mg, 1.5 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan) bylo získáno 0.142 g (74%) bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.98-1.23 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 1.29 (dd, *J* = 12.6, 7.2 Hz, 1H) 1.58-1.76 (m, 4H), 1.70 (s, 3H) 1.86-2.10 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 1H) 4.63-4.70 (m, 2H), 4.88-5.00 (m, 2H), 5.67 (ddd, *J* = 18.5, 10.2, 8.4 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.43, 31.19, 31.27, 32.47, 36.66, 37.20, 45.25, 47.68, 48.40, 51.08, 109.42, 113.44, 142.97, 146.39;

IČ (KBr) v 2950, 2931, 2863, 1462, 1449, 1365, 991, 908, 885 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) 192 (M^+ , 6), 177 (55), 164 (15), 149 (47), 136 (45), 121(97), 107 (93), 93 (83), 81 (100), 67 (72), 55 (71), 41 (72).

3-(3-Chlorbut-3-enyl)-1,1-dimethyl-4-vinylcyklopentan (64c).

Byl použit 2,3-dichlorpropen (166 mg, 1.5 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan) bylo získáno 0.176 g (83%) bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 1.02 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.04-1.15 (m, 1H) 1.26-1.39 (m, 2H) 1.60-1.88 (m, 4H), 2.12-2.41 (m, 3H), 4.89-5.02 (m, 2H), 5.08-5.14 (m, 2H), 5.68 (ddd, $J = 18.1, 10.0, 8.1$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.14, 31.22, 37.25, 38.15, 44.59, 47.58, 48.40, 51.04, 111.56, 113.76, 142.62, 143, 27;

IČ (KBr) v 2951, 2931, 2864, 1636, 1463, 1452, 991, 910, 877 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) 212 (M^+ , 1.5), 197 (49), 169 (25), 161 (27), 149 (66), 133 (27), 121 (63), 107 (62), 93 (71), 81 (100), 79 (72), 67 (69), 55 (55), 41(83).

3-(5-Chlorpent-3-enyl)-1,1-dimethyl-4-vinylcyklopentan (64d).

Byl použit 3,4-dichlorbuten (188 mg, 1.5 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan) bylo získáno 0.17 g (75%) bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 1.02 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 2H), 1.29 (dd, $J = 12.6, 10.5$ Hz, 1H), 1.52-1.75 (m, 4H), 1.91-2.22 (m, 3H), 4.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.88-5.00 (m, 2H), 5.53-5.82 (m, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 30.99, 31.16, 31.24, 33.65, 45.11, 45.54, 47.67, 48.41, 51.11, 113.58, 125.70, 136.32, 142.84;

IČ (KBr) v 2951, 2929, 2863, 1637, 1442, 1365, 1249, 992, 966, 910, 679 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) (M^+ , 226), 211 (50), 191 (8), 149 (65), 135 (25) 121 (41), 109 (61), 95 (71), 81 (100), 67 (69), 55 (69), 41 (89);

HRMS pro $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{Cl}$ vypočteno 226.1488, nalezeno 226.1493.

3-(3-(Chlormethyl)but-3-enyl)-1,1-dimethyl-4-vinylcyklopentan (64e).

Byl použit 2-chlormethyl-3-chlorpropen (187 mg, 1.5 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan) bylo získáno 0.16 g (71%) bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 1.02 (s, 6H), 1.03-1.34 (m, 3H), 1.58-1.78 (m, 4H), 2.02-2.27 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.89-5.11 (m, 4H), 5.67 (ddd, $J = 18.4, 10.1, 8.3$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.17, 31.24, 31.85, 32.12, 37.23, 45.19, 47.66, 48.35, 48.40, 51.09, 113.67, 114.03, 142.79, 145.51;

IČ (KBr) 2950, 2930, 2863, 1444, 1364, 992, 908, 748 cm^{-1} ;

MS (EI), m/z (%) 226, (M^+ , 1), 211 (41), 183 (19), 162 (12), 149 (55), 135 (20), 121 (64), 107 (48), 93 (63), 81 (100), 67 (67), 55 (54), 41 (69).

Ethyl 4-(4,4-dimethyl-2-vinylcyclopentyl)-2-methylenbutenoát (64f).

Byl použit 2-(brommethyl)propenoát (290 mg, 1.5 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan) bylo získáno 0.18 g (72%) bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 1.02 (s, 6H), 1.11 (dd, $J = 12.0, 9.3$ Hz, 1H) 1.25-1.35 (m, 5H), 1.58-1.79 (m, 4H), 2.10-2.40 (m, 3H), 4.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.87-5.00 (m, 2H), 5.48-5.51 (m, 1H), 5.67 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.09-6.12 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.21, 30.75, 31.16, 31.22, 33.25, 37.23, 45.25, 47.65, 48.40, 51.01, 60.50, 113.56, 123.97, 141.28, 142.81, 167.37;

IČ (KBr) ν 2951, 2931, 2864, 1720, 1178, 1141, 940, 908 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) 250.0 (M^+ , 12), 235 (55), 221 (8), 204 (44), 189 (45), 176 (58), 161 (62), 137 (93), 121 (66), 95 (78), 81 (100), 67(52), 55 (76), 41 (81);

HRMS pro $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ vypočteno 250.1933, nalezeno 250.1927.

4-Chlor-1-(4,4-dimethyl-2-vinylcyclopentyl)butan-2-on (64g).

Byl použit 3-chlor-propanoylchlorid (152 mg, 1.2 mmol). Kolonovou chromatografií na silikagelu (50/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 0.13 g (57 %) žluté kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 1H) 1.31 (dd, $J = 12.9, 10.5$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 12.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 1H) 2.08-2.28 (m, 3H), 2.62 (dd, $J = 15.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.85 (td, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.97-5.06 (m, 2H), 5.62 (ddd, $J = 18.3, 9.9, 8.4$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.13, 31.29, 37.26, 38.28, 40.98, 45.33, 47.72, 47.80, 47.98, 51.07, 114.57, 141.68, 207.31;

R_f (50/1 hexan/EtOAc) = 0.35.

Látka nebyla izolována zcela čistá, při izolaci docházelo ke spontánní dehydrohalogenaci.

1-(4,4-Dimethyl-2-vinylcyclopentyl)but-3-en-2-on (66).

K roztoku chlorketonu **64g** (210 mg, 0.92 mmol) v suchém diethyletheru (5 ml) ve Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou byl za silného míchání přikapán DBU (140 mg, 0.92 mmol). Reakční směs byla ponechána 25 minut při 20 °C, poté byla zfiltrována přes krátký sloupec silikagelu, jenž byl promyt etherem. Odpařením roztoku na rotační vakuové odparce bylo získáno 0.164 g (93 %) olejovité kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (dd, $J = 12.6, 9.9$ Hz, 1H), 1.32 (dd, $J = 12.6, 9.9$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 12.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.80 (dd, 12.6, 7.2 Hz, 1H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.36 (dd, $J = 15.3, 9.3$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 15.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.87-5.05 (m, 2H), 5.65 (ddd, $J = 17.6, 10.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 17.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.13, 31.31, 37.24, 41.38, 44.11, 47.72, 48.02, 51.10, 114.50, 127.85, 136.79, 141.79, 200.78;

IČ (KBr) ν 2951, 2932, 2864, 1702, 1684, 1463, 1400, 1365, 992, 910 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) 192 (M^+ , 0.5), 177 (11), 163 (3), 149 (4), 136 (6), 122 (50), 107 (100), 95 (28), 79 (27), 67 (14), 55 (59), 41 (23).

4.4 Metathetické reakce

Ethyl 2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-2,2-dimethyl-1H-inden-5-karboxylát (68).

K roztoku ethylesteru **64f** (50 mg, 0,2 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (1.5 ml) byl přidán Grubbsův katalyzátor 2. generace (8.5 mg, 0.01 mmol) a reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 24 h. Poté bylo znovu přidán Grubbsův katalyzátor 2. generace (8.5 mg, 0.01 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 40 °C po dobu 4 hodin. Reakce byla ukončena přidáním vody (1 ml), organická fáze byla oddělena, vodná fáze byla extrahována hexanem (3 × 1 ml). Spojené organické fáze byly sušeny MgSO₄ a odpařeny na vakuové rotační odparce. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu (30/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 28 mg (63 %) bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.05 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.40-1.70 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.95-2.32 (m, 4H), 2.36-2.50 (m, 1H) 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.0 (s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 14.26, 21.02, 25.86, 27.04, 31.90, 31.98, 37.21, 42.56, 44.87, 46.36, 60.16, 130.50, 141.73, 167.79.

Ethyl 2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-3a-hydroxy-2,2-dimethyl-1H-inden-5-karboxylát (69).

K roztoku ethylesteru **64f** (125 mg, 0,5 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (3 ml) byl přidán Grubbs-Hoveyduův katalyzátor 2. generace (16 mg, 0.025 mmol) a reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 24 h, pak byla zahřívána po dobu 4 hodin na 40 °C. Poté byl znovu přidán Grubbsův-Hoveyduův katalyzátor 2. generace (8 mg, 0.0125 mmol) a reakční směs byla ponechána při laboratorní teplotě přes noc. Poté byla reakce ukončena přidáním vody (2 ml), organická fáze byla oddělena, vodná fáze byla extrahována hexanem (3 × 2 ml), spojené organické fáze byly sušeny MgSO₄ a odpařeny na vakuové rotační odparce. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu (40/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 18 mg (15 %) bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.02 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1.60-1.85 (m, 3H), 1.89 (dd, *J* = 14.4, 1.5 Hz, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 18.0, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H); 7.79 (s, 1H).

2,3,3a,4-Tetrahydro-2,2-dimethyl-1H-inden-(7aH)-5-on (70).

K roztoku dienonu **65** (230 mg, 1.2 mmol) v bezvodém dichlormethanu (5 ml) ve Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou byl přidán Grubbsův katalyzátor 2. generace (36 mg, 0.042 mmol). Reakční směs byla za stálého míchání ponechána 2 hodiny při 20 °C. Poté byla reakční směs zfiltrována přes krátký sloupec silikagelu, jenž byl promyt dichlormethanem a ethylacetátem, a spojené organické frakce byly odpařeny na vakuové rotační odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 128 mg (65%) olejovité kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.26 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.68 (ddd, *J* = 12.4, 6.4, 0.8 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 16.0, 13.6 Hz, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.0, 3.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 10.0, 2.0, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 31.73 (2C), 37.22, 44.26, 44.45, 44.50, 44.76, 46.72, 130.18, 152.58, 200.63;

IČ (KBr) ν 2950, 2925, 2866, 1683, 1675, 907, 816, 748 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%) 164 (M⁺, 41), 149 (92), 136 (14), 121 (18), 108 (26), 95 (24), 81 (90), 55 (100), 53 (40), 41 (42).

R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.45.

4.5 Ostatní reakce. Syntéza 71 a 72.

Oktahydro-5,5-dimethyl-cykloprop[e]inden-2-on (71).

NaH (16 mg, 60% suspenze v minerálním oleji, 0.40 mmol) byl ve Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou promyt bezvodým hexanem (2 × 1 ml) a suspendován v bezvodém DMSO (2 ml). K suspenzi byl přidán trimethylsulfoxoniumjodid (88 mg, 0.4 mmol) a reakční směs byla ponechána 40 minut při 25 °C. Poté byl přidán nenasycený keton **70** (60 mg, 0.37 mmol) a reakční směs byla ponechána při 20 °C po dobu 30 minut, poté byla zahřáta na 50 °C a udržována při této teplotě 3 hodiny. Po vychladnutí reakční směsi na 20 °C byla přidána voda (2 ml), produkt byl extrahován hexanem (4 × 2.5 ml), spojené organické frakce byly sušeny MgSO₄ a odpařeny na vakuové rotační odparce. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 35 mg (53 %) bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.90-0.97 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.14 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.51-1.73 (m, 5H) 1.76 (dd, *J* = 18.0, 12.3 Hz, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 18.0, 4.5 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 9.17, 19.60, 26.08, 31.93, 32.01, 34.54, 37.09, 41.02, 43.47, 45.88, 47.35, 210.22;

IČ (KBr) ν 2948, 2925, 2862, 1693, 1454, 1014, 889 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%), 178 (M⁺, 35), 163 (32), 145 (18), 135 (97), 122 (42), 107 (51), 93 (46), 79 (62), 67 (46), 55 (100), 41 (58);

HRMS pro C₁₂H₁₈O vypočteno 178.1358, nalezeno 178.1360.

R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.4.

Spiro(cyklopropan-1,5'-2,2-dimethyl- 2,3,3a,7a,4,5-hexahydro-(1H)-inden) (72).

Do roztoku Cp₂ZrCl₂ (298 mg, 1.0 mmol) v bezvodém THF (5 ml) ve Schlenkově baňce byl přidán ethylmagnesium bromid (2.0 ml, 1.0 M roztok v THF, 2.0 mmol) při -78 °C. Po 15 minutách byla reakční směs ponechána ohřát na 0 °C a po dalších 10 minutách byl přidán nenasycený keton **70** (164 mg, 1.0 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na 20 °C a míchána po dobu 2 hodin. Poté byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku dosucha, k odparku byl přidán bezvodý CH₂Cl₂ (5 ml) a TiCl₄ (1.0 ml, 1.0 M roztok v CH₂Cl₂, 1.0 mmol). Po 2 hodinách byla reakce ukončena přidávkem nasyceného roztoku NH₄Cl, organická fáze byla oddělena, vodná fáze byla extrahována

CH₂Cl₂ (3 × 2 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃, nasyceným roztokem NaCl, vysušeny MgSO₄ a odpařeny na vakuové rotační odparce. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu (hexan) bylo získáno 43 mg (24 %) bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ 0.35-0.55 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.00-1.08 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.56 (dd, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.18, 17.18, 19.85, 32.07, 32.13, 37.40, 39.10, 43.61, 44.11, 45.83, 46.52, 127.92, 135.45;

IČ (KBr) ν 3015, 2997, 2950, 2925, 2862, 1460, 1452, 1364, 1040, 1020, 819, 723 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%), 176 (M⁺, 32), 161 (26), 147 (41), 133 (11), 120 (43), 105 (72), 91 (100), 79 (38), 67 (18), 55 (12), 41 (36).

5. Závěr

1. Bylo ukázáno, že cyklizační reakce alkoxydienu s dibutylzirkonocnem následované allylací či acylací jsou vhodnou metodou pro přípravu intermediátů použitelných v syntéze sloučenin se seskviterpenoidním skeletem.
2. Metathetická reakce ethyl 4-(4,4-dimethyl-2-vinylcyklopentyl)-2-methylenbutenoáte **64f** poskytla ethyl 2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-2,2-dimethyl-1*H*-inden-5-karboxylát **68**, který podléhá selektivní allylové oxidaci vzdušným kyslíkem na terciárním atomu uhlíku.
3. Byla připraveny látka **71** s marasmanovým skeletem ve třech krocích z výchozího alkoxydienu **60** (cyklizačně-alkylační reakce, kruhotvorná metathesa a cyklopropanace).
4. Byla připraveny látka **72** s illudanovým skeletem ve třech krocích z výchozího alkoxydienu **60** (cyklizačně-alkylační reakce, kruhotvorná metathesa a převedení karbonylové skupiny na cyklopropanovou).

6. Použitá literatura

1. Abraham, W. R. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 583–606.
2. Morisaki, N.; Furukawa, J.; Nozoe, S.; Itai, A.; Iitaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*(2), 500–507.
3. R. P. L. Bell, Joannes B. P. A. Wijnberg, J. P. B. A., Grott, A.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2350–2357.
4. Metha, G.; Ghosh, P.; Sreenivas, K. *Arkivoc* **2003**, 176–187.
5. Takeshita, H.; Kouna, I.; Iino, M.; Iwabuchi, H.; Nomura, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3641–3647.
6. Singh, V.; Sharma, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 305–312.
7. Vollhart, K. P. C.; Johnson, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 381–382.
8. Bell, R. P. L.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Grot, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2350–2357.
9. Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5979–5989.
10. Morisaki, N.; Furukawa, J.; Nozoe, S.; Itai, A.; Iitaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 500–507.
11. (a) Negishi, E. In *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. *Dalton Trans.* **2005**, 827–848.
12. (a) Oppolzer, W.; Pitteleud, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6478–6479. (b) Oppolzer, W.; Cunnigham, A. F.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5467–5470. (c) Oppolzer, W.; Jacobsen, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1141–1144. (d) Oppolzer, W.; Schneider, P. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1817–1820.
13. (a) Oppolzer, W, Stammen, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3577–3586. (b) Oppolzer, W.; Flachlmann, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5019–5022. (c) Oppolzer, W.; Flachlmann, F. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 416–430. (d) Aurrecoechea, J. M.; Arrate, M.; Gil, J. H.; López, B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5515–5522. (e) Deiters, A.; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 546–548.
14. Takahashi, T.; Kondakov, D. Y.; Suzuki, N. *Organometalics* **1994**, *13*, 3411–3412.
15. Knight, K. S.; Waymouth, M. *Organometalics* **1994**, *13*, 2575–2577.
16. (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. (c) Kasai, K.; Kitora, M.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 109–110. (d) Takahashi, T.; Nishihara, Y.; Hara, R.; Huo, S.; Kitora, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1599–1600. (e) Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3717–3720.
17. Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3194–3204.
 18. Chalker, J. M.; Yang, A.; Deng, K.; Cohen, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3825–3828.
 19. Hermann, P.; Kitora, M.; Budyšínský, M.; Šaman, D., Císařová, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1315–1318.
 20. Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1632–1641.
 21. Krapcho, A. P.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138–146.
 22. Bressette, A.; Glover, L. C. *Synlett* **2004**, *4*, 738–740.
 23. Takano, D.; Nagamitsu, T.; Ui, H.; Shiomi, K.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Kuwajima, I.; Ohmura, S. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2289–2291.
 24. Brown, C. A., Barton, D. *Synthesis* **1974**, 434–436.
 25. Wipf, P.; Xu, W.; Takahashi, H.; Jahn, H.; Coish, P. D. G. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 639–644.
 26. (a) Baldwin, J. E. v „Comprehensive Organic Synthesis“; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. , 63-84. (b) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.
 27. (a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179. (b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.
 28. Harre, M.; Haufe, R.; Nickisch, K.; Weinig, P.; Weinmann, H.; Kinney, W. A.; Zhang, X.-H. *Org. Process Res. Develop.* **1998**, *2*, 100-104.
 29. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W. Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–959.
 30. (a) Corey, E. J.; Charkovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 1353–1364. (b) Grygorenko, O. O.; Artamonov, O. S.; Palamachuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishakin, O. V.; Komarov, I. V. *Tetrahedron Asym.* **2006**, *17*, 252–258.
 31. Vandin, V.; Bertu, P.; Szymoniak, J. *Eu. J. Org. Chem.* **2000**, 3713–3719.

Poděkování

Zde bych na prvním místě rád poděkoval Prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc za náležité vedení mé diplomové práce, spoustu užitečných rad a získání mnoha cenných zkušeností.

Dále mé díky patří též Mgr. Simoně Hybelbauerové za zasvěcení do NMR spektroskopie a také za servisní měření. Dále bych chtěl poděkovat RNDr. S. Hilgardovi, CSc za ochotu při měření IČ spekter, RNDr. M. Štíchovi za měření hmotnostních spekter a v neposlední řadě přátelskému pracovnímu kolektivu laboratoře č. 18 a 142 Chemického ústavu PřF UK Praha.