

VILNIAUS UNIVERSITETAS
FIZINIŲ IR TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS

IEVA KARPAVIČIENĖ

β' -HIDROKSI- ARBA α -PAKEISTŲ ENONŲ SINTEZĖS METODŲ KŪRIMAS IR
SUSINTETINTŲ JUNGINIŲ STRUKTŪROS - PRIEŠVĖŽINIO AKTYVUMO
SĄRYŠIO ĮVERTINIMAS

Daktaro disertacijos santrauka

Fiziniai mokslai, chemija (03 P)

Vilnius, 2015 metai

Disertacija rengta 2011 – 2015 metais Vilniaus universitete

Mokslinė vadovė – prof. dr. Inga Čikotienė (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P)

Disertacija ginama bendroje jungtinėje Vilniaus universiteto ir FTMC Chemijos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas – prof. habil. dr. Eugenijus Butkus (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P).

Nariai:

prof. habil. dr. Agnieszka Kudelko (Silezijos technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P);

doc. dr. Edvinas Orentas (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P);

prof. habil. dr. Algirdas Šačkus (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P);

prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P).

Disertacija bus ginama viešame Chemijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2015 m. rugsėjo mėn. 4 d. 12 val. Chemijos fakulteto Neorganinės chemijos auditorijoje.

Adresas: Naugarduko g. 24, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2015 .m. 08 mėn. 4 d.

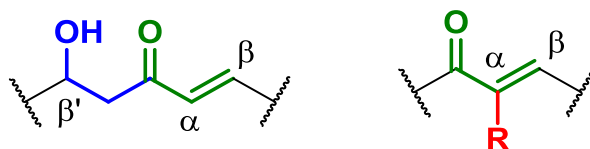
Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto, Fizinių ir technologijos mokslų centro bibliotekose ir *VU interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius*

IVADAS

Yra žinoma, kad įvairūs sintetiniai ir gamtiniai α,β -nesotieji ketonai pasižymi priešvėžiniu aktyvumu. Manoma, kad vėžio chemoterapijoje konjuguoti ketonai selektyviai alkilina tiolines grupes neliesdami kitų sudėtinių dalių ląstelėse, turinčių amino- ar hidroksigrupių. Dėl šios priežasties enonai galėtų pakeisti šiuo metu naudojamus klasikinius alkilinimo agentus, kurie pasižymi genotoksinu efektu. Taip pat junginių, turinčių α,β -nesočiojo ketono fragmentą, priešvėžinis aktyvumas yra siejamas su įvairiais kitais veikimo būdais, tokiais kaip NF- κ B slopinimas, įsiterpimas į mitochondrinius kelius, auglių nekrozės faktoriaus stimuliavimas per mirties receptorių, nuo ciklinų priklausančių kinazių ar DNR topoizomerazių II slopinimas ir kt. Proliferacijos slopinimo selektyvumas tarp skirtingų vėžinių ląstelių gali būti pasiektas varijuojant pakaitus aplink α,β -nesočiojo ketono fragmentą. Neseniai atlikti tyrimai parodė, kad β' -hidroksi- α,β -nesotieji ketonai ir α -pakeisti α,β -nesotieji ketonai pasižymi žmogaus vėžinių ląstelių augimo slopinimu ir kai kurie iš jų galėtų būti veiksmingesni farmakoforai nei paprasti α,β -nesotieji ketonai.

α,β -Nesočiųjų ketonų sintezės metodų kūrimas prasidėjo dar XIX-ame amžiuje, o per pastaruosius kelis dešimtmečius plačiai išsivystė. Labiausiai paplitę klasikiniai sintezės būdai yra aldolinė kondensacija ar Wittig'o reakcija ir jų analoginės reakcijos. Taip pat yra paskelbti ir modernesni sintezės būdai, tokie kaip paladžiu katalizuojamos Suzuki ar Heck'o tipo karbonilinio - jungimo reakcijos, Meyer-Schuster'o ir Rupe propargilinių alkoholių persigrupavimas ar katalitinės kryžminės alkenų ar alkinų-karbonilinių junginių metatezės reakcijos. Šie metodai turi savo privalumų, tačiau kai kurie jų pasižymi ribotu selektyvumu, šalutinių produktų susidarymu, reikalauja griežtų sąlygų ar specialios įrangos. Be to, sintezės kelias dažnai priklauso nuo pageidaujamų pakaitų prie pagrindinės struktūros.

Tad pagrindinis *disertacijos tikslas* – dviejų pagrindinių struktūrų, β' -hidroksi- α,β -nesočiąjų ketonų ir α -pakeistų α,β -nesočiąjų ketonų, optimalios sintezės paieška ir susintetintų junginių struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšio įvertinimas.



Tikslui įgyvendinti, iškelti šie **uždaviniai**:

- Iširti galimus β' -hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų sintezės būdus.
- Iširti alkinų – karbonilinių junginių metatezės reakcijas tarp funkcionalizuotų alkinų ir aldehydų įvairiems α -pakeistiems α,β -nesotiesiems ketonams gauti.
- Įvertinti susintetintų junginių struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšį.

Santraukoje tyrimų rezultatai pateikiami trijuose skyriuose. Pirmajame skyriuje aptariami sintezės būdai β' -hidroksi- α,β -nesotiesiems ketonams gauti. Antrajame skyriuje nagrinėjamos alkinų – karbonilinių junginių metatezės reakcijos tarp arilalkinų ir aldehydų. Taip pat šiame skyriuje aprašomas netikėtų reakcijų tarp propargilinių esterių ir aldehydų mechanizmo tyrimas. Trečiajame skyriuje glaustai aptariama susintetintų junginių struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšio priklausomybė.

Iš gautų rezultatų buvo suformuluoti šie **ginamieji teiginiai**:

- Reakcijos tarp aldehydų ir 4-pentin-2-olio inicijuojamos geležies (III) chloridu negali būti plačiai pritaikomos β' -hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų sintezei.
- Sukurtas naujas, efektyvus ir ekonomišką būdas redukuoti nekonjuguotus Δ^2 -izoksazolinus į β -hidroksiketonus pirmą kartą organinėje sintezėje panaudojant Al/CuCl₂ sistemą. Konjuguotų Δ^2 -izoksazolinų redukcijai, suformuojant β' -hidroksi- α,β -nesočiuosius ketonus, selektyviausiu reduktoriumi pripažintas Mo(CO)₆.
- Reakcijos tarp 3-arilprop-2-inilesterių ir aldehydų, susidarant *E*- ir *Z*-3-aril-2-aroilalilkarboksilatams arba Morita-Baylis-Hillman'o karboksilatams, gali vykti dviem konkuruojančiais reakcijų keliais: klasikiniu alkinų – karbonilinių junginių metatezės arba nauju kaskadiniu nukleofilinio prijungimo – persigrupavimo keliu.
- Morita-Baylis-Hillman'o aduktų susidarymas vyksta tik per naują kaskadinę prijungimo – persigrupavimo reakciją, kurios metu alkinas kaip nukleofilas atakuoja Lewis'o rūgštimi aktyvuotą aldehydą, susidarant C-C ryšiui. Toliau esterio karbonilinė deguonis nukleofiliškai atakuoja

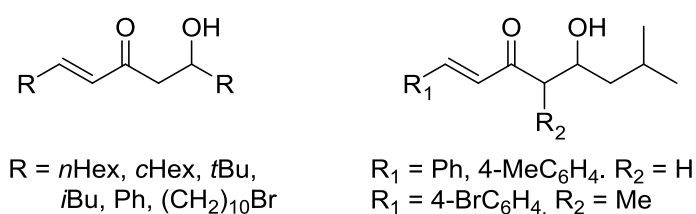
teigiamą anglį susiformuojant šešianariam cviterjonui. Acilinės grupės pernaša baigia šią kaskadinę transformaciją susidarant kinetiniam Morita-Baylis-Hillman'o karboksilatui. Ši nauja 1,3-acilgrupės migracija propargiliniuose esteriuose yra skatinama elektrofilinių aldehydų ir nereikalauja papildomo alkinų aktyvavimo pereinamaisiais metalais.

- Reakcijų tarp 3-arilprop-2-inilesterių ir aldehydų metu benzaldehydai, turintys elektronų akceptorines grupes, pakeičia reakcijos kelią iš klasikinės alkinų – karbonilinių junginių metatezės per keturnarį žiedą į naujai atrastą kaskadinį prijungimą – persigrupavimą per šešianarį cviterjoną. Šis naujas reakcijos kelias suteikia galimybę sintetinti tiesioginės MBH reakcijos metu nesusidarančius MBH aduktus, turinčius aroilpakaitus.
- Susintetintų junginių proliferacijos slopinimo duomenys leido įvertinti struktūros – aktyvumo sąryšį, kuris parodo, kad dvigubasis ryšys yra lemiamas veiksnys priešvėžiniam aktyvumui, o keičiant pakaitus α -padėtyje α,β -nesočiuosiuose ketonuose galima pasiekti selektyvų vėžinių ląstelių augimo slopinimą.

TYRIMŲ REZULTATAI

I. β' -HIDROSI- α,β -NESOČIŪJŲ KETONŲ GALIMŲ SINTEZĖS BŪDŲ PAIEŠKA

β' -Hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų fragmentas gali būti svarbus farmakoforas siekiant selektyvaus junginio priešvėžinio aktyvumo. Gamtinių junginių, turinčių šį fragmentą, galima rasti imbiero ir avokado vaisiuose, kurkumos prieskonyje. Neseniai Padron'o grupė pristatė kelis sintetinius gamtinių junginių analogus (1 pav.), kurie efektyviai slopino vėžinių ląstelių (A2780, SW1573 ir WiDr) augimą.

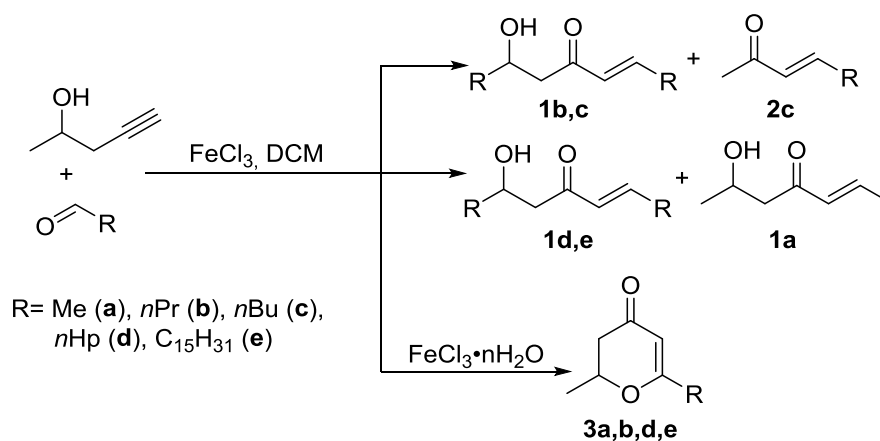


1 paveikslas. Junginių, pasižyminčių priešvėžiniu aktyvumu, struktūros.

Pradėjus bendradarbiauti su šia grupe, buvo nutarta susintetinti panašius junginius, turinčius įvairesnius pakaitus ir patikrinti hidroksigrupės ir dvigubojo ryšio svarbą junginių priešvėžiniam aktyvumui.

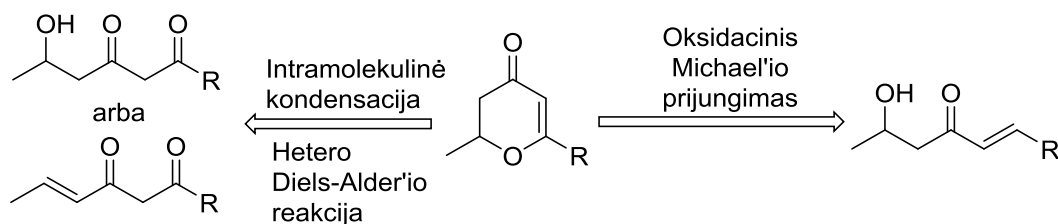
I.1 Reakcijų tarp 4-pentin-2-olio ir aldehydų tyrimas

Išnagrinėjus galimus β' -hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų sintezės būdus, pirmiausiai buvo pasirinkta reakcija tarp aldehydų ir 4-pentin-2-olio, kurios metu iš karto susidaro visos trys funkcinės grupės: hidroksigrupė, karbonilinė grupė ir dvigubasis ryšys. Pagal literatūros šaltinius, optimalios reakcijos sąlygos yra sausas dichlormetanas (DCM) ir 1 ekvivalentas Lewis'o rūgšties FeCl_3 . Šiai reakcijai atlikti buvo pasirinkti keli linijiniai alifatiniai aldehydai (pakaitų ilgis: $\text{C}_1, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_7$ ir C_{15}). Deja, reakcijos vyko ne taip, kaip buvo tikėtasi ir aprašyta literatūroje (1 schema). Naudojant butanalį ir pentanalį pageidaujami produktai **1b** ir **1c** susidarė mažomis išeigomis (atitinkamai 22% ir 19%). Šalutinis produktas **2c** buvo išskirtas 12% išeiga po reakcijos tarp 4-pentin-2-olio ir pentanalio. Atliekant reakcijas su ilgesnę alifatinę grandinę turinčiais aldehydais (oktanalium ir palmitaldehydu), buvo išskirti produktų **1d** ir **1e** mišiniai su 2-hidroksi-5-hepten-4-onu (**1a**) santykiu 1:1,5. O naudojant drėgną geležies (III) chloridą reakcijos metu susidarė 2,3-dihidro-4H-piran-4-onai **3 3** – 11% išeigomis.



1 schema.

Drėgmės įtaka reakcijos eigai buvo ištirta panaudojant $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ reakcijoje tarp 4-pentin-2-olio ir butanalio. Dėl pilnai hidratuoto geležies chlorido reakcijos greitis krito ir susidarė daug dervų, tačiau 3% išeiga buvo išskirtas produktas **3b**. Literatūros šaltiniuose analogiškų dihidropironų sintezės būdai iš panašių linijinių molekulių siūlomi per intramolekulinę kondensaciją ar hetero-Diels-Alder'io reakciją arba per paladžio katalizuojamą oksidacinį Michael'io tipo prijungimą (2 schema).



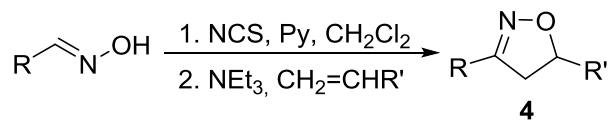
2 schema.

Literatūroje yra pateikiama pavyzdžių apie FeCl_3 inicijuojamus oksidacinius prijungimus, C-C ryšio sujungimo reakcijas, dažniausiai šios reakcijos vyksta papildomai naudojant įvairius oksidatorius. Deja, analogiškų pavyzdžių mūsų rezultatams surasti nepavyko, o bandant parinkti selektyvias reakcijos sąlygas gauti tik neigiami rezultatai. Dėl šių priežasčių buvo nuspręsta kardinaliai keisti β' -hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų sintezės kelią ir ištirti konjuguotų Δ^2 -izoksazolinų žiedo redukciją.

I.2 Δ^2 -Izoksazolinų redukcinio žiedo atsivėrimo tyrimas

Dažniausiai Δ^2 -izoksazolinai yra sintetinami per [2+3] ciklojungimo reakcijas alkeniui reaguojant su tarpine dalele nitrilo oksidu, kuris susidaro iš aldoksimų arba nitro junginių. Mes pasirinkome atlikti izoksazolinų sintezę iš aldoksimų, kurie *N*-

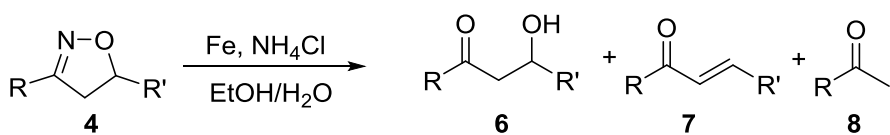
chlorsukcinimido (NCS) ir trietilamino (NEt₃) poveikyje virsta aktyviais nitrilo oksidais (3 schema). Produktų išeigos svyravo tarp 43 ir 75%.



4a R= <i>n</i> Hex, R'= <i>n</i> Bu;	4g R= 4- <i>n</i> PeC ₆ H ₄ , R'= <i>n</i> Bu;	4m R= MeCH=CH, R'= <i>t</i> Bu;
4b R= Ph, R'= <i>n</i> Bu;	4h R= 4-MeOC ₆ H ₄ , R'= <i>n</i> Bu;	4n R= MeCH=CH, R'= <i>c</i> Hex;
4c R= Ph, R'= <i>t</i> Bu;	4i R= 4-MeOC ₆ H ₄ , R'= <i>t</i> Bu;	4o R= PhCH=CH, R'= <i>n</i> Bu;
4d R= 4-ClC ₆ H ₄ , R'= <i>n</i> Bu;	4j R= 4-MeOC ₆ H ₄ , R'= <i>c</i> Hex;	4p R= PhCH=CH, R'= <i>t</i> Bu;
4e R= 4-ClC ₆ H ₄ , R'= <i>t</i> Bu;	4k R= 3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ , R'= <i>c</i> Hex;	4q R= PhCH=CH, R'= <i>c</i> Hex;
4f R= 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R'= <i>c</i> Hex;	4l R= MeCH=CH, R'= <i>n</i> Bu;	4r R= 4-MeOC ₆ H ₄ CH=CH, R'= <i>c</i> Hex.

3 schema.

Susintintų Δ²-izoksazolinų redukciniui žiedo atsivėrimui buvo pasirinkta redukcinė sistema Fe/NH₄Cl vandens/etanolio mišinyje. Deja, be β-hidroksiketonų **6** reakcijos metu dauguma atvejų susidarė ir šalutiniai reakcijos produktai **7** bei **8** (1 lentelė, 4 schema). Dehidratacijos reakcija galėjo vykti dėl stabilesnio konjuguoto junginio **7** susidarymo, įtakoto aukštos temperatūros poveikio per ilgą bent 6 val. reakcijos laiką (1 lentelė, eil. 5, 7, 9 – 11). Netikėta retro-aldolinė reakcija vyko atliekant 3-aril-Δ²-izoksazolinų, turinčių donorinių pakaitų aromatiniam žiede, redukciją (1 lentelė, eil. 7 – 11). Literatūroje retro-aldolinės kondensacijos produktų gavimas aprašytas izoksazolinų redukcijai naudojant metalų karbonilinius kompleksus, kaip geležies pentakarbonilą ar molibdeno heksakarbonilą. 5-Cikloheksil-3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidroizoksazolo (**4f**) atveju, buvo išskirtas tik nitrogrupės redukcijos produktas **4f-2** 25 % išeiga (1 lentelė, eil. 6). Bendrai β-hidroksiketonų išeigos svyravo tarp 20 ir 50 %, tačiau α,β-nesočiujų Δ²-izoksazolinų redukcijos išeigos smarkiai krito (1 lentelė, eil. 12 – 15). 5-Butil-3-(prop-1-en-1-il)-4,5-dihidroizoksazolo (**4l**) atveju be produkto **6l** buvo išskirtas net pilnai redukuotas 6-hidroksidekan-4-onas **6l-2** (1 lentelė, eil. 12).



4 schema.

1 lentelė. Δ^2 -Izoksazolinų redukcija Fe/NH₄Cl sistema.

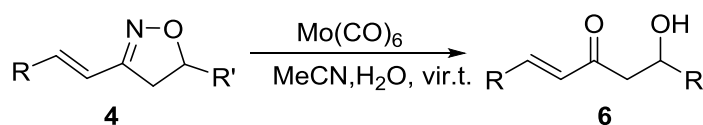
Eil. Nr.	Izoksazolinai	R	R'	Produktai (santykis 6:7:8)	Išeiga, %
1.	4a	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Bu	6a	50
2.	4b	Ph	<i>n</i> Bu	6b	36
3.	4c	Ph	<i>t</i> Bu	6c	22
4.	4d	4-ClC ₆ H ₄	<i>n</i> Bu	6d	16
5.	4e	4-ClC ₆ H ₄	<i>t</i> Bu	6e, 7e (1:1)	38
6.	4f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>c</i> Hex	4f-2^a	25
7.	4g	4- <i>n</i> PeC ₆ H ₄	<i>n</i> Bu	6g, 7g, 8g (9:10:3)	59
8.	4h	4-MeOC ₆ H ₄	<i>n</i> Bu	6h, 8h (12:7)	38
9.	4i	4-MeOC ₆ H ₄	<i>t</i> Bu	6i, 8i (1:1)	52
10.	4j	4-MeOC ₆ H ₄	<i>c</i> Hex	6j, 7j, 8j (31:37:7)	75
11.	4k	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	<i>c</i> Hex	6k, 7k, 8k (43:36:8)	87
12.	4l	CH=CHCH ₃	<i>n</i> Bu	6l	5 ^b
13.	4m	CH=CHCH ₃	<i>t</i> Bu	-	0
14.	4o	CH=CHPh	<i>n</i> Bu	6o, 8o (5:3)	32
15.	4q	CH=CHPh	<i>c</i> Hex	6q	20

^a Buvo išskirtas vienintelis nitrogrupės redukcijos produktas 4-(5-cikloheksil-4,5-dihidroizoksazol-3-il)anilinas.

^b Papildomai išskirtas 6-hidroksidekan-4-onas (**6l-2**) 5% išeiga.

Iš literatūros apžvalgos yra žinoma, kad izoksazolinų, turinčių dvigubąjį ryšį, redukcijai yra naudotos tik kelios redukcinės sistemos: Mo(CO)₆ acetonitrile, SmI₂ sausame tetrahidrofurane (THF) ir Lindlar kat./H₂. Norėdami surasti optimalias susintintų konjuguotų izoksazolinų redukcijos sąlygas, išbandėme jas visas su junginiu **4l**, nes tokio tipo izoksazolinų redukcija pasirodė pati problematiškiausia (1 lentelė, eil. 12, 13).

Pirmiausia buvo nustatyta, kad Lindlar kat./H₂ metanolyje neredukuoja konjuguotų Δ^2 -izoksazolinų ir pradinė medžiaga buvo pilnai regeneruota. Po redukcijos su SmI₂/THF junginiai **6l** ir **6l-2** buvo išskirti santykiu 1:1 40% išeiga ir papildomai po reakcijos buvo regeneruota 50% pradinės medžiagos. Geriausi rezultatai pasiekti naudojant Mo(CO)₆/MeCN, po reakcijos 38 % išeiga išskirtas β' -hidroksi- α,β -nesotusis ketonas **6l** be jokių dvigubąjo ryšio redukcijos pėdsakų. Taigi, kiti α,β -nesotieji- Δ^2 -izoksazolinai buvo suredukuoti pasinaudojant šia sistema (5 schema, 2 lentelė).



5 schema.

2 lentelė. α,β -Nesočiųjų Δ^2 -izoksazolinų redukcija $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

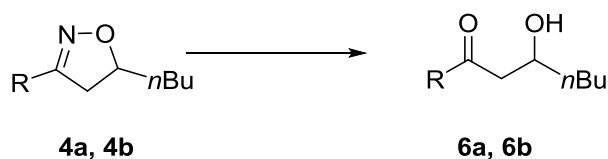
Eil. Nr.	Izoksazolinas	R	R'	Produktas	Išeiga, %
1.	4l	Me	<i>n</i> Bu	6l	38
2.	4n	Me	<i>c</i> Hex	6n	54
3.	4p	Ph	<i>t</i> Bu	8p^a	15
4.	4q	Ph	<i>c</i> Hex	6q	38
5.	4r	4-MeOC ₆ H ₄	<i>c</i> Hex	6r	29

^a Išskirtas retro-aldolinės reakcijos produktas (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-onas.

Deja, šis metodas ženkliai nepagerino reakcijos išeigų (1 lentelė, eil. 12, 15 vs 2 lentelė, eil. 1, 4). O atliekant Δ^2 -izoksazolino **4p** redukciją, pagrindinė reakcija buvo retro-aldolinės reakcijos produkto **8p** susidarymas (2 lentelė, eil. 3).

Tuomet nusprendėme išbandyti bimetalines sistemas. Mes pasirinkome kelias nebrangias *in situ* paruošiamas metalų poras – Fe/Cu, Zn/Cu, Al/Cu – ir išbandėme jų reakingumą redukuojant izoksazolinus, turinčius alifatinius (**4a**) ir aromatinčius (**4b**) pakaitus (6 schema, 3 lentelė).

Redukcinės sistemos Al/Cu, Zn/Cu ir Fe/Cu buvo paruoštos *in situ* veikiant izoksazolino reakcijos mišinį metanolyje su atitinkamo metalo drožlėmis vario (II) druskų vandeniniu tirpalu. Reakcija nevyko, naudojant aliuminio drožles ir vario (II) sulfatą (3 lentelė, eil. 1). Tačiau į tą patį mišinį pridėjus natrio chlorido, kuris galimai suardė aliuminio oksido sluoksnį, buvo pasiekta pilna substrato konversija per penkias minutes (3 lentelė, eil. 2). Panaudojus vario (II) chloridą vietoj CuSO₄/NaCl kombinacijos buvo pagerinta produkto išeiga, kaip ir aliuminio drožles pakeitus pudra (3 lentelė, eil. 3, 4). Tačiau Zn/Cu sistema nebuvo tokia efektyvi ir **4a** konversija siekė tik 25 % (3 lentelė, eil. 5), o su Fe/Cu sistema redukcija visai nevyko (3 lentelė, eil. 6). Reikia pažymėti, kad 5-butil-3-fenil-4,5-dihidroizoksazolas (**4b**) išskirtas nepakitęs po reakcijų tiek su Al/CuCl₂, tiek su Zn/CuCl₂ sistemomis (3 lentelė, eil. 7, 8). Tad apibendrinus galima teigti, kad Al (pudra)/CuCl₂ sistema metanolio/vandens mišinyje yra optimalios sąlygos nekonjuguotų izoksazolinų redukcijai.



6 schema.

3 lentelė. Reakcijų sąlygos Δ^2 -izoksazolinų **4a,b** redukcijai.

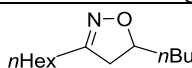
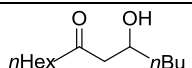
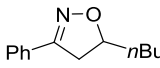
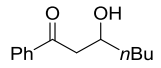
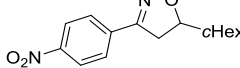
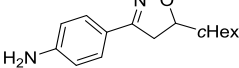
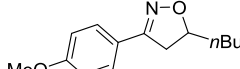
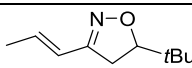
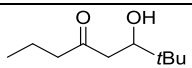
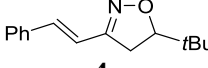
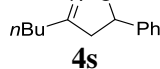
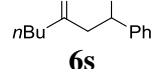
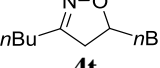
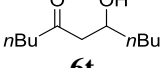
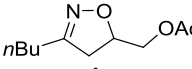
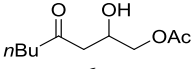
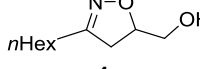
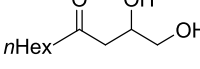
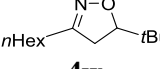
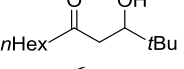
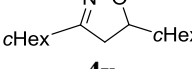
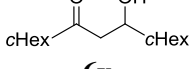
Eil. Nr.	Δ^2 -Izoksazolinas	Reakcijos sąlygos	Konv., %	Produkto 6 išeiga, %
1.	4a , R= Me	Al (drožlės), CuSO ₄ ·5H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	0	-
2.	4a	Al (drožlės), CuSO ₄ ·5H ₂ O, NaCl, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	100	73
3.	4a	Al (drožlės), CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	100	76
4.	4a	Al (pudra), CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	100	82
5.	4a	Zn (pudra), CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	25 ^a	18 ^b
6.	4a	Fe (pudra), CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	0	-
7.	4b , R= Ph	Al (pudra), CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	5 ^a	-
8.	4b	Zn (pudra), CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH-H ₂ O, kamb.t.	0	-

^a Reakcijų konversijos nustatytos negrynintų mišinių pagal BMR spektrus.

^b Gryno produkto išeiga.

Paskatinti šių rezultatų, nusprendėme atlikti įvairių Δ^2 -izoksazolinų redukcijas optimaliomis sąlygomis. Į tyrimą taip pat buvo įtraukti junginiai, kurių redukcijos kitomis sąlygomis komplikavosi. Rezultatai pateikti 4-oje lentelėje. Papildomai susintetinti nekonjuguoti izoksazolinai geromis išeigomis virto į atitinkamus β -hidroksiketonus (4 lentelė, eil. 1, 7 – 13). Kaip ir buvo minėta anksčiau, izoksazolinai, 3-padėtyje turintys arilpakaitus, nereagavo šiomis sąlygomis (4 lentelė, eil. 2 – 4). Konjugacijos įtaką taip pat aiškiai parodė dviejų izomerų, 5-butyl-3-fenil-4,5-dihidroizoksazolo **4b** ir 3-butyl-5-fenil-4,5-dihidroizoksazolo **4s**, redukcijos palyginimas (4 lentelė, eil. 2, 7). 5-Cikloheksil-3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidroizoksazolo (**4f**) atveju vyko nitrogrupės redukcija, o heterociklo žiedas liko nepalietas kaip ir reakcijoje su Fe/NH₄Cl (4 lentelė, eil. 3 ir 1 lentelė, eil. 6). 5-*tert*Butil-3-(1-propenil)-4,5-dihidroizoksazolo (**4m**) atveju papildomai vyko ir C=C ryšio redukcija (4 lentelė, eil. 5). Tačiau 5-*tert*butil-3-(2-feniletetil)-4,5-dihidroizoksazolas (**4p**) reakcijos metu liko nepakitęs (4 lentelė, eil. 6). 5-Hidroksimetil- Δ^2 -izoksazolino **4v** redukcija vyko sklandžiai ir švariai (4 lentelė, eil. 10), tačiau gryninant produktą **6v**, dėl vidinės kondensacijos, apie 15 % junginio virto 2-heksilfuranu.

4 lentelė. β -Hidroksiketonų sintezės, naudojant Al/CuCl₂·2H₂O, MeOH-H₂O, duomenys.

Eil. Nr.	Pradinė medžiaga	Produktas	Išėja, %
1.	 4a	 6a	84
2.	 4b	 6b	14 ^a
3.	 4f	 4f-2	80
4.	 4h	Reakcija nevyksta	-
5.	 4m	 6m-2	71
6.	 4p	Reakcija nevyksta	-
7.	 4s	 6s	72
8.	 4t	 6t	52
9.	 4u	 6u	76
10.	 4v	 6v	82 ^b
11.	 4w	 6w	74 ^c
13.	 4x	 6x	89

^a Nepilna pradinės medžiagos konversija.

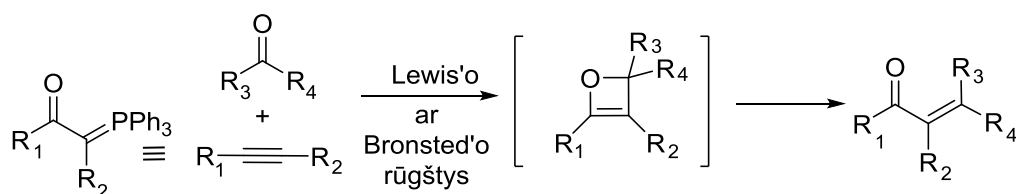
^b Nestabilus produktas, gryninimo metu 15 % jo virto 2-heksilfuranu.

^c Nestabilus produktas, 20 % jo virto 2,2-dimetil-3-undek-5-enu.

II. ALKINŲ-KARBONILINIŲ JUNGINIŲ METATEZĖS REAKCIJŲ α -PAKEISTŲ α,β -NESOČIŲJŲ KETONŲ SINTEZEI TYRIMAS

Siekiant susintetinti α -pakeistus α,β -nesočiuosius ketonus, vienas iš geriausių pasirinkimų pasirodė atomų ekonominė metatezės reakcija tarp aldehydų ir alkinų, vienu metu susidarant karbonilinei grupei ir dvigubajam ryšiui. Tuo pačiu reakcijos tarp alkinų ir karbonilinių junginių rezultatas atitinka įprastą Wittig'o reakciją.

Nustatyta, kad alkinų-karbonilinių junginių metatezė vyksta per tarpinio keturnario žiedo susidarymą, kuris vėliau atsiveria į nesotųjį karbonilinį junginį elektrociklinės reakcijos metu (7 schema). Alkino funkcinė grupė šioje reakcijoje atitinka stabilizuotą fosfonio ilido ekvivalentą iš Wittig'o reakcijos. Skirtingai, nei Wittig'o reakcija, alkinų karbonilinių junginių metatezės reakcijos yra atomų ekonominės. Be to, reakcijos diastereoselektyvumas yra nulemiamas okseto žiedo elektrociklinio atsivėrimo metu, susidarant stabiliausiam produktui.

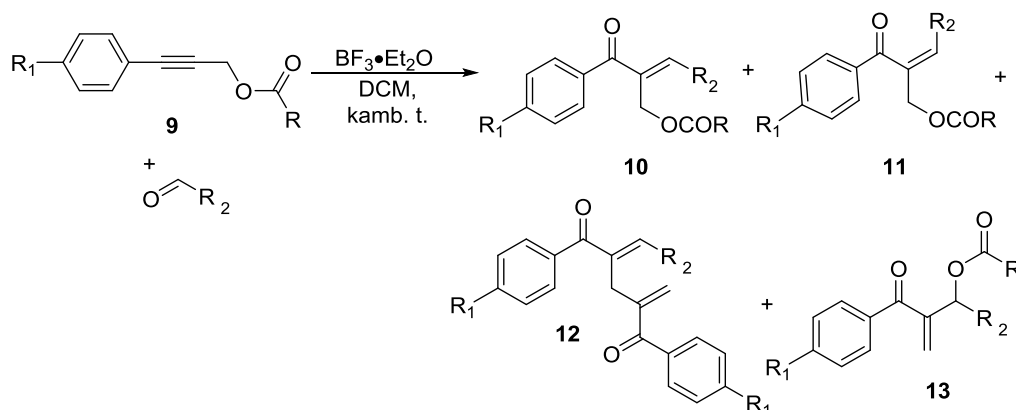


7 schema.

II.1 Alkinų-karbonilinių junginių metatezės reakcijos tarp 3-arilprop-2-inilkarboksilatų ir aldehydų

Pirmiausia, pradiniai reagentai 3-arilprop-2-inilkarboksilatai **9** buvo susintetinti iš ariljodidų ir propargilkarboksilatų Sonogashira reakcijos pagalba. Tuomet ištyrėme įvairias reakcijų sąlygas tarp susintetintų alkinų ir pasirinktų aldehydų. Buvo iširtos Lewis'o rūgštys: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, FeCl_3 , AlCl_3 , AgSbF_6 , SbF_5 , AuCl_3 , AgOTf , AgOCOCF_3 ; skirtingi tirpikliai (DCM, DCE, CH_3CN , THF, CH_3NO_2), taip pat reakcijos atliktos skirtingose temperatūrose. Nustatyta, kad karbofilinės Lewis'o rūgštys reakcijos nekatalizuoja ir tik oksofilinės yra veiksmingos. Naudojant FeCl_3 , keliais atvejais buvo išskirti acetatinės grupės nukleofilinio pakeitimo chloru produktai (5 lentelė, eil. 1, 3), naudojant drėgną katalizatorių reakcijų išėigos smarkiai krito (junginiai **10ab**, **10ad**). Naudojant SbF_5 , reakcijos buvo labai greitos ir egzoterminės, tačiau produktų išėigos pasiektos nedidelės. Alifatinių aldehydų aldolinės kondensacijos reakcijos dominavo naudojant AlCl_3 . Reakcijų laikas ilgėjo jas atliekant acetonitrile, o tetrahidrofurane jos iš vis nevyko. Geri rezultatai buvo pasiekti atliekant reakcijas nitrometane, tačiau naudojant benzaldehidus papildomai vyko jų kondensacija su tirpikliu (5 lentelė, eil. 11). Po šių glaustų paieškų, priėjome išvados, kad optimalios reakcijos sąlygos yra: 1 ekvivalentas $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dichlormetane kambario temperatūroje.

Jau pirmų atliktų reakcijų tarp 3-arylprop-2-inilkarboksilatų ir aldehydų rezultatai nustebino: susidarydavo net keli galimi produktai **10** – **13**. Reakcijų duomenys tarp pasirinktų substratų optimaliomis sąlygomis (nebent pažymėta kitaip) pateikti 5-oje lentelėje (8 schema). Pastebėta, kad reakcijos greitis priklauso nuo pakaitų areno žiede junginiuose **9**. Reakcijos su nepakeistais 3-fenilprop-2-inilkarboksilatais **9a,b** ir įvairiais aldehydais vidutiniškai truko nuo vienos iki kelių parų (5 lentelė, eil. 6 – 28). Elektronų akceptoriniai chlor- ar nitropakaitai arilgrupėje (**9c,d**) deaktyvavo pradinį alkiną reakcijose su aldehydais (eil. 29 – 35). 3-(4-chlorfenil)prop-2-inilacetato **9c** atveju reakcijų laikas pailgėjo bent iki 5 parų (5 lentelė, eil. 29 – 31), o su 3-(4-nitrofenil)prop-2-inilbenzoatu **9d** reakcijos išvis nevyko. Tačiau arilgrupėje esant elektronų donoriniam pakaitui (**9e,f**) reakcijos laikas sutrumpėjo iki 1 valandos (5 lentelė, eil. 36 – 49).



Schema 8.

5 lentelė. Reakcijų tarp 3-arylprop-2-inilkarboksilatų **9** ir aldehydų rezultatai.

Eil. Nr.	Alkinas	Aldehydas R ₂	Reakcijos laikas	Produktai	Santykis 10:11:12:13	Bendra išeiga, %
1.	9a : R ₁ =H, R= Me	Me	30 min ^a	10aa, 10ja ^b	1:0:0:0	31
2.	9a	<i>n</i> Pr	10 min ^a	10ab	1:0:0:0	7
3.	9a	<i>n</i> Bu	15 min ^a	10ac, 10jc ^c	1:0:0:0	25
4.	9a	<i>n</i> Hp	30 min ^a	10ad	1:0:0:0	6
5.	9a	C ₁₅ H ₃₁	80 min ^a	10ae	1:0:0:0	37
6.	9a	<i>c</i> Hex	24 val.	10af	1:0:0:0	49
7.	9a	CHEt ₂	72 val.	10ag	1:0:0:0	39
8.	9a	Ph	18 val. ^d	10ah, 11ah, 12ah	3:1:3:0	26
9.	9a	2-FC ₆ H ₄	6 val. ^d	10ai, 11ai, 12ai	3:1:1:1:0	66
10.	9a	4-FC ₆ H ₄	72 val.	10aj, 11aj, 12aj	3.3:1:3.6:0 ^e	48
11.	9a	2-ClC ₆ H ₄	6 val. ^d	10ak, 11ak	1:1:0:0 ^f	53
12.	9a	4-ClC ₆ H ₄	24 val.	10al, 11al, 12al	6:1:4:0	34
13.	9a	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	30 val.	10am, 11am	2:1:0:0	69
14.	9a	2-BrC ₆ H ₄	72 val.	10an, 11an	3:1:0:0	79
15.	9a	4-MeOC ₆ H ₄	1 val. ^g	12ao	0:0:1:0	12

16.	9a	4-MeC ₆ H ₄	120 val.	12ap	0:0:1:0	22
17.	9a	4-BzOC ₆ H ₄	72 val.	12aq	0:0:1:0	14
18.	9a	2-NO ₂ C ₆ H ₄	72 val.	10ar, 11ar	2.8:1:0:0	38
19.	9a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48 val.	10as, 11as, 13as	5:1.6:0:1 ^h	61
20.	9a	C ₆ F ₅	48 val.	11at, 13at	0:1:0:3.3 ⁱ	47
21.	9a	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	24 val.	10au, 13au	1:0:0:2 ⁱ	49
22.	9b: R₁=H, R= Ph	cHex	24 val.	10bf	1:0:0:0	24
23.	9b	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	48 val.	10bm, 11bm	4.5:1:0:0	61
24.	9b	2-NO ₂ C ₆ H ₄	24 val.	10br, 11br, 13br	4.8:4:0:1 ^j	45
25.	9b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48 val.	10bs, 11bs, 13bs	2:1:0:1.1 ^k	49
26.	9b	C ₆ F ₅	48 val.	13bt	0:0:0:1	40
27.	9b	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	24 val.	13bu	0:0:0:1	67
28.	9b	2-NO ₂ -4-CF ₃ C ₆ H ₃	48 val.	10bv, 11bv, 13bv	1:2.6:0:1.5 ⁱ	77
29.	9c: R₁=Cl, R=Me	cHex	96 val.	10cf	1:0:0:0	34
30.	9c	4-ClC ₆ H ₄	96 val.	10cl, 11cl, 12cl	2.2:1:1.7:0	64
31.	9c	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	96 val.	10cm, 11cm	2.5:1:0:0	42
32.	9c	C ₆ F ₅	168 val.	10ct, 11ct, 13ct	1:4.6:0:2 ⁱ	21
33.	9d: R₁=NO₂, R=Ph	cHex	n.r.	-	-	-
34.	9d	C ₆ F ₅	n.r.	-	-	-
35.	9d	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	n.r.	-	-	-
36.	9e: R₁=OMe, R=Me	Me	5 min	10ea	1:0:0:0	52
37.	9e	Ph	1 val.	10eh, 11eh, 12eh	2:1:1:0 ^k	70
38.	9e	cHex	20 min	10ef, 13ef	1.3:0:0:1	66
39.	9e	CHEt ₂	1 val.	10eg, 13eg	1:0:0:1.6	58
40.	9e	2-FC ₆ H ₄	5 min	10ei, 13ei	1.1:0:0:1	65
41.	9e	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	5 min	13em	0:0:0:1	86
42.	9e	4-BzOC ₆ H ₄	15 min	10eq, 11eq, 12eq	1.25:1:2.3:0 ^k	24
43.	9e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5min	13es	0:0:0:1	82
44.	9f: R₁=OMe, R=Ph	Me	2 min	10fa, 13fa	1:0:0:1	45
45.	9f	cHex	20 min	10ff, 13ff	1:0:0:7	63
46.	9f	CHEt ₂	20 min	10fg, 13fg	1:0:0:9	41
47.	9f	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10 min	13fm	0:0:0:1 ^l	88
48.	9f	4-MeC ₆ H ₄	30 min	10fp, 11fp, 12fp	2:1:4.7:0 ^k	41
49.	9f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5 min	13fs	0:0:0:1 ^l	70

^a 1 ekv. FeCl₃ naudotas reakcijoje kaip Lewis'o rūgštis.

^b Išskirtas junginys **10ja** 6 % išeiga įvykus acetato grupės pakeitimui chloru.

^c Išskirtas junginys **10jc** 4 % išeiga įvykus acetato grupės pakeitimui chloru.

^d Reakcijos atliktos nitrometane.

^e 10% išeiga išskirtas mišinys junginių **10aj** ir **11aj** dėl panašių R_f reikšmių. Santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro.

^f 2-chlorbenzaldehido kondensacijos su nitrometanu produktas 1-(2-chlorfenil)-2-nitroetan-1-olis išskirtas su junginiu **10ak** 26 % išeiga santykiu 1:1.

^g Reakcijos sąlygos: 1 ekv. FeCl₃, DCM, vir.t.

^h Mišinys junginių **10as** ir **13as** išskirtas dėl vienodų R_f reikšmių. Jų santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro.

ⁱ Produktų mišiniai išskirti dėl vienodų R_f reikšmių. Jų santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro.

^j Mišinys junginių **11br** ir **13br** išskirtas dėl vienodų R_f reikšmių. Jų santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro.

^k Mišinys junginių **10** ir **11** išskirtas dėl vienodų R_f reikšmių. Jų santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro.

^l Reakcijos metu vyko produkto hidrolizė, susidarant junginiui **14** (9 schema).

Toliau buvo nustatyta produktų susidarymo priklausomybė nuo pasirinktų aldehidų struktūros. Alifatinių karbaldehidų atveju (5 lentelė, eil. 1 – 7, 22, 29, 36) selektyviai susidarė *E* konfigūracijos alkinų-karbonilų metatezės reakcijų produktai **10** žemomis ar vidutinėmis išeigomis, kurias nulėmė šalutinės Lewis'o rūgščių inicijuotos aldehidų aldolinės kondensacijos reakcijos. Reakcijų tarp **9a,b,c** ir aromatinių aldehidų, ypač su *orto*-pakeistais benzaldehydais, metu susidarė atitinkamų α,β -nesočiųjų ketonų *E* (**10**) ir *Z* (**11**) izomerai (5 lentelė, eil. 9, 11, 13, 14, 18, 20, 23, 24, 30 – 32).

Substratų **9** reakcijų su benzaldehydais, turinčiais elektronų donorines grupes (5 lentelė, eil. 15 – 17, 42, ir 48) eiga buvo komplikuota, dėl ilgesnio reakcijos laiko pilnai pradinio junginio konversijai pasiekti, reakcijos mišinys dervėjo. Po reakcijos mišinio gryninimo 2:1 aduktai **12ao**, **12ap**, **12aq**, **12eq**, **12fp** buvo išskirti prastomis išeigomis. Šių junginių susidarymas taip pat stebėtas ir reakcijose su benzaldehydu arba 4-halogenbenzaldehydais (5 lentelė, eil. 8, 10, 12, 30, 37). Išsiaiškinta, kad junginiai **12** susidaro iš reakcijos metu susidariusio *E*-enono **10**, kuris esant Lewis'o rūgštis reaguoja su reakcijos mišinyje dar nesureagavusiu pradiniu alkinu **9**.

Reakcijos tarp junginio **9a** ir 4-nitrobenzaldehido metu susidarė trys produktai: pagrindinis **10as** išskirtas su nežinoma priemaiša dėl vienodos R_f reikšmės ir jo *Z*-izomeras **11as** (5 lentelė, eil. 19). Negryno junginio **10as** ¹H BMR spektre be pagrindinių smailių buvo stebimi du dubletai prie 5.94 m. d. (1H, d, *J* = 0.9 Hz) ir 6.15 m. d. (1H, d, *J* = 1.5 Hz) ir platus singletas ties 6.92 m. d. (1H, pl.s.). To paties mišinio ¹³C BMR spektre yra tretinio CH–O anglies branduolio signalas prie 73.07 m. d. Po spektrinių duomenų analizės buvo padaryta prielaida, kad priemaiša galėjo būti acetilintas Morita-Baylis-Hillman'o aduktas (MBHA) **13as**. Reakcijos tarp **9a** ir 2,3,4,5,6-pentafluorbenzaldehido metu susidarė *Z* izomeras **11at** ir kaip pagrindinis produktas acetilintas MBHA **13at** (5 lentelė, eil. 20). Panašus rezultatas buvo gautas ir

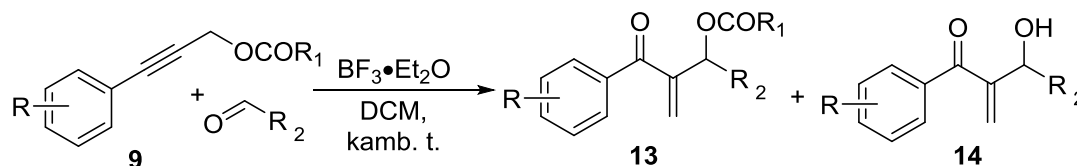
reakcijoje tarp **9a** ir 2,4-dinitrobenzaldehido, tik šiuo atveju išskirtas *E* izomero ir MBHA mišinys (5 lentelė, eil. 21). Pastarieji rezultatai labai suintrigavo ir paskatino iširti šių naujų produktų susidarymo priežastis ir galimybes. Apžvelgus turimus duomenis, atrodė akivaizdu, kad **13as**, **13at** ir **13au** susidarė dėl acetoksigrupės migracijos, tad jos pakeitimas benzoiloksigrupe turėtų labiau stabilizuoti tarpinio karbokatijono susidarymą fenilgrupe ir taip skatinti persigrupavimą. Iš tikrųjų, atliekant reakcijas tarp **9b** ir 2,4-dinitrobenzaldehido ar 2,3,4,5,6-pentafluorbenzaldehido (5 lentelė, eil. 26, 27) išskirti tik MBHAI **13bt**, **13bu**. Nors naudojant silpnesnius elektronų deficitinius 2-nitro-, 4-nitro- ar 2-nitro-4-trifluormetilbenzaldehydus susidarė trys junginiai (*E* (**10**), *Z* (**11**) izomerai ir MBHA **13**) (5 lentelė, eil. 24, 25, 28), susidariusio MBHA kiekis šiose reakcijose buvo didesnis nei reakcijose su **9a**.

Galiausiai likome maloniai nustebinti, kai po reakcijų tarp 3-(4-metoksifenil)prop-2-inilkarboksilatų (**9e**, **9f**) ir dichlor- ar nitrogrupėmis pakeistų benzaldehydų geromis išeigomis buvo išskirti vieninteliai reakcijos produktai MBHAI **13em**, **13es**, **13fm** ir **13fs** (5 lentelė, eil. 41, 43, 47, 49). Dar labiau suintrigavo išskirti MBHAI, susidarę reakcijose, kuriose nebuvo naudoti benzaldehydai, turintys stiprias akceptorines grupes. Reakcijose tarp **9e** ir alifatinių aldehydų bei 2-fluorbenzaldehydu MBHAI išskirti su *E* izomerais apytiksliai santykiu 1:1 (5 lentelė, eil. 38 – 40). MBHA taip pat buvo pagrindinis produktas reakcijose tarp **9f** ir alifatinių aldehydų (5 lentelė, eil. 44 – 46).

Taigi, apibendrinant turimus rezultatus galima teigti, kad produktų susidarymą lemia abiejų pradinių junginių struktūros. Reakcijų su alifatiniais aldehydais metu susidaro *E*- α,β -nesotieji ketonai, o naudojant aromatinius aldehydus išskiriami *E* ir *Z* izomerai. Elektronų donorinės grupės benzaldehyduose mažina reakcijos greitį ir skatina 2:1 adukto susidarymą. Elektronų donorinės grupės pradiniuose 3-arilprop-2-inilkarboksilatuose ir elektronų akceptorinių grupių benzaldehyduose kombinacija skatina sklاندų ir selektyvų karboksilintų Morita-Baylis-Hillman'o aduktų susidarymą, kurį įrodo įvairių 1-aril-2-aroilalilkarboksilatų **13** sintezė pagal pristatytą metodiką (9 schema, 6 lentelė).

Tačiau, siekiant padidinti reakcijos tarp **9f** ir 2-chlorbenzaldehydo produkto išeigą, prailginus reakcijos laiką, vietoje laukto MBH adukto buvo išskirti *E* ir *Z*-enonai **10fk**, **11fk** (6 lentelė, eil. 10). Šis netikėtas rezultatas paneigė anksčiau suformuluotą

hipotezę, kad MBH aduktų ir *E*, *Z*-enonų susidarymo keliai yra skirtingi ir nėra įtakojami reakcijos sąlygų.



9 schema.

6 lentelė. MBHA sintezė iš 3-arilprop-2-inilkarboksilatų 9 ir aldehydų.

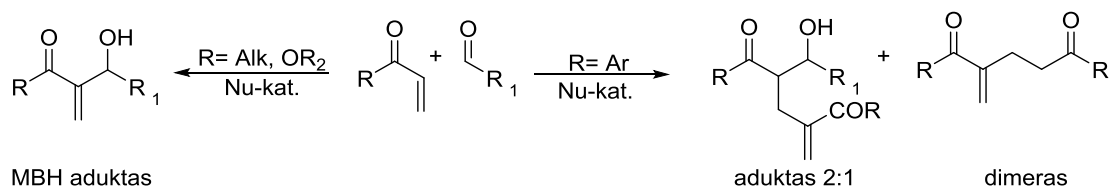
Eil. Nr.	Alkinas	Aldehidai, R ₂	Reakcijos laikas	Produktai, (Išiga, %)
1.	9b: R=H, R ₁ =Ph	C ₆ F ₅	48 val.	13bt (40)
2.	9b	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	24 val.	13bu (67)
3.	9e: R=4-OMe, R ₁ =Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	5 min	13em (86)
4.	9e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5 min	13es (82)
5.	9e	C ₆ F ₅	1 val.	13et (60)
6.	9e	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	5 min	13eu (68)
7.	9e	2-NO ₂ -4-CF ₃ C ₆ H ₃	5 min	13ev (87)
8.	9e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	5 min	13ew (54)
9.	9f: R=4-OMe, R ₁ =Ph	2-FC ₆ H ₄	20 min	13fi (42), 14fi (9)
10. ^a	9f	2-ClC ₆ H ₄	5 min	13fk (46), 14fk (13)
11.	9f	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10 min	13fm (56), 14fm (32)
12.	9f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	20 min	13fr (22), 14fr ^b (47)
13.	9f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	10 min	13fs (43), 14fs (27)
14.	9f	C ₆ F ₅	30 min	13ft (28), 14ft (38)
15.	9f	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	10 min	13fu (31), 14fu (59)
16.	9g: R=2,4-diOMe, R=Me	2-NO ₂ C ₆ H ₄	5min	13gr (32)
17.	9g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3min	13gs (21)

^a Po prailginto reakcijos mišinio maišymo (24 val.) buvo išskirti junginiai 10fk (33%) ir 11fk (20%).

^b Mišinys junginių 13fr ir 14fr buvo išskirtas santykiu 1:0,7, kuris nustatytas iš ¹H BMR spektro.

II.2 Reakcijų tarp 3-arilprop-2-inilkarboksilatų ir aldehydų mechanizmų tyrimas

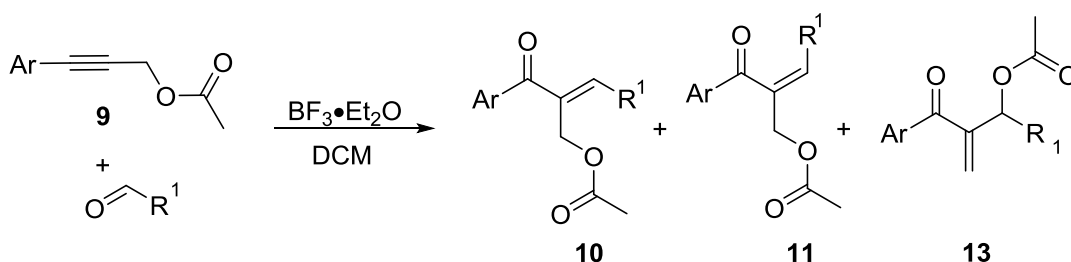
Siekiant susintetinti įvairius biologiškai aktyvius nesočiuosius ketonus per alkinų-karbonilinių junginių metatezės reakcijas, buvo pastebėtas unikalus kai kurių substratų reakingumas. Nustatyta, kad Lewis'o rūgštimis katalizuojamų reakcijų tarp 3-arilprop-2-inilkarboksilatų ir aromatinių aldehydų metu gali susidaryti keturi produktai. Kai kuriais atvejais Morita-Baylis-Hillman'o aduktai buvo išskirti kaip pagrindiniai produktai. Žinant, kad 1-aril-2-aroilalilkarboksilatai yra privilegijuotos struktūros ir nėra lengvai gaunami klasikinės MBH reakcijos metodu (10 schema), buvo nuspręsta ištirti reakcijų tarp 3-arilprop-2-inilkarboksilatų ir aldehydų faktorius, nulemiančius junginių 13 susidarymą.



10 schema.

Prieš tai aprašyti rezultatai parodė platų ir įvairialypį alkinų-karbonilų metatezės reakcijos panaudojimą. Iki šiol nieko nebuvo žinoma apie oksofilinėmis Lewis'o rūgštimis katalizuojamų propargilinių esterių **9** mechanizmų tyrimus. Taip pat MBHA susidarymas vis dar nebuvo galutinai aiškus, o šio darbo metu atlikti eksperimentai tik iškėlė naujų klausimų. Dėl šių priežasčių siekiant išsiaiškinti galimus reakcijos kelius susidarant α,β -nesotiesiems ketonams **10**, **11** ar MBH aduktams **13**, buvo atlikti papildomi kontroliniai ir išplėstiniai eksperimentai su ¹⁸O žymėtais pradiniais reagentais.

Tiek aldehydai, tiek alkinai **9** buvo pasirinkti taip, kad apimtų visas šios reakcijos galimybes. (7 lentelė, 11 schema).



11 schema.

7 lentelė. Reakcijos sąlygų įtaka produktų susidarymui.

Eil. Nr.	Alkinas Ar	Aldehydas R ₁	Priedas ^a	T, °C	Reakcijos laikas	Produktai, santykis (10:11:13)	Bendra išeiga, %
1.	9a , Ar=Ph	Me	–	20	24 val.	10aa (1:0:0)	26
2.	9a	Me	TMSOTf	–10	30 min	10aa, 13aa (1:0:0.3)	16
3.	9a	2-FC ₆ H ₄	–	20	24 val.	10ai, 11ai 2:1:0	77
4.	9a	2-FC ₆ H ₄	TMSOTf	–10	30 min	10ai, 11ai, 13ai (5.3:1.1:1)	69
5.	9a	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	–	20	24 val.	10am, 11am (2:1:0)	69
6.	9a	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	TMSOTf	–10	30 min	10am, 13am (1:0:1.5)	55

8 lentelė. Reakcijos tarp 3-arilprop-2-inilesterių **9** ir ^{18}O -žymėtų aldehydų.

Eil. Nr.	Alkinas		Aldehidas	Reakcijos laikas	Bendra išeiga, %	Produktai	10		11	13
	Ar	R	R ¹				Žymėtas ketonas	Žymėtas esterio karbonilas		
1.	Ph	Me	Me	24 val.	27	10aa*	1	1.8	-	-
2.	Ph	Me	2-FC ₆ H ₄	24 val.	65	10ai* , 11ai*	0.5	1.5	1	-
3.	Ph	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	24 val.	71	10am* 11am*	-	2	1	-
4.	4-MeOC ₆ H ₄	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5 min	89	10es* , 13es*	-	0.15	-	1
5.	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5 min	78	13fs* ^a	-	-	-	1

^a Hidrolizės produktas **14fs*** su ^{18}O -žymėta hidroksigrupe išskirtas 12% išeiga.

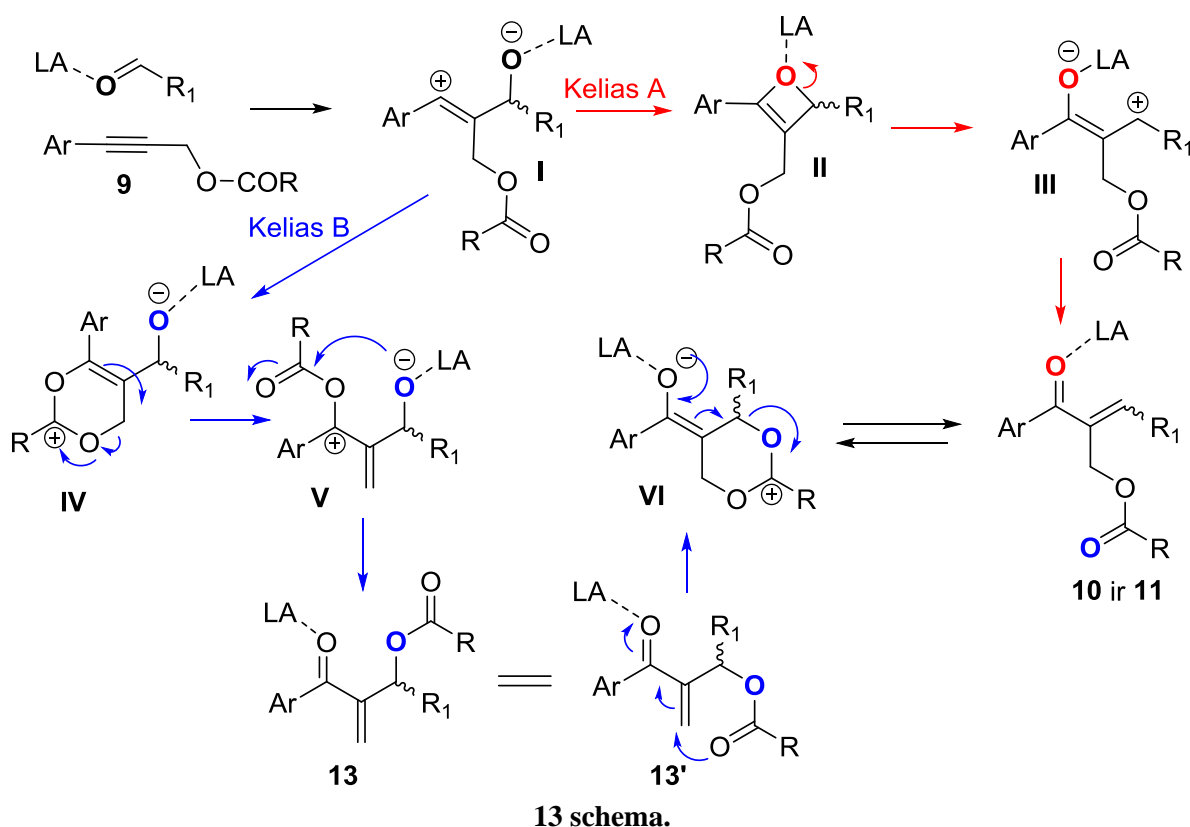
Reakcijos tarp 3-fenilprop-2-inilacetato (**9a**) ir ^{18}O -acetaldehido metu susidarė vienintelis produktas ^{18}O -žymėtas *E* enonas **10aa***. ^{18}O atomas buvo aptiktas esterio karbonilinėje ir ketogrupėse santykiu 1.8:1 (8 lentelė, eil. 1). Reakcijos tarp **9a** ir ^{18}O -2-fluorbenzaldehido metu susidarė enonai **10ai*** ir **11ai*** santykiu 2:1. Po produktų gryninimo buvo nustatyta, kad junginyje **10ai*** ^{18}O atomas pateko į abi karbonilines grupes santykiu 1:3 atitinkamai tarp žymėto ketono ir esterio grupių. Tačiau junginyje **11ai*** žymėtas deguonis aptiktas tik esterio karbonilgrupėje (8 lentelė, eil. 2).

Eksperimentai su labiau elektronų deficitiniais aldehidais ^{18}O žymenį pernešė išskirtinai tik į esterines grupes junginiuose **10–13**. Kaip rodo reakcijos tarp **9a** ir ^{18}O -2,4-dichlorbenzaldehido rezultatai, išskirti junginiai **10am*** ir **11am*** buvo pažymėti esterio karbonilgrupėse (8 lentelė, eil. 3). Alkinas **9e** ir 4-nitrobenzaldehidus optimaliomis sąlygomis suformavo **13es*** su nedideliu kiekiu **10es*** (8 lentelė, eil. 4). Buvo įrodyta, kad junginyje **10es*** ^{18}O atomas atsidūrė esterio karbonilinėje grupėje, o junginyje **13es*** – atsirado sp³ hibridizuotos deguonies vietoje esterio grupėje. Tuo tarpu, reakcijos tarp **9f** ir to paties aldehido metu susidarė tik MBH aduktas **13fs*** (8 lentelė, eil. 5), kuris reakcijos metu dalinai hidrolizavosi 12% išeiga sudarydamas produktą **14fs***. Deguonies izotopinis žymuo buvo aptiktas šių junginių CH- $^{18}\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$ ir CH- ^{18}OH grupėse.

^{18}O atomo buvimas tam tikroje junginio vietoje buvo įrodytas ^{13}C BMR spektroskopijos pagalba. Panaikinus anglies branduolių sąveikas su protonais (eksperimentas - *inverse gated decoupling*), gautas kiekybinis ^{13}C BMR spektras, tai leido integruoti karbonilinių anglių signalus ir nustatyti jų santykį. ^{18}O -karbonilinių

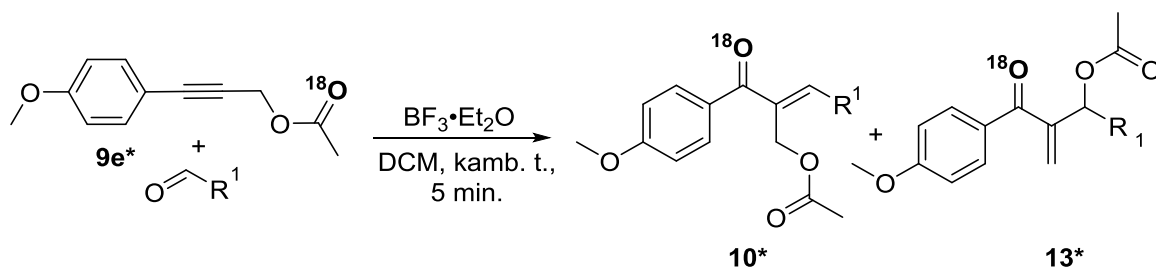
grupių 0,04 – 0,05 m. d. (4 – 5 Hz) cheminiai poslinkiai į stipresnius laukus parodė deguonies žymens vietą išskirtuose junginiuose. Taip pat IR spektruose galima buvo stebėti atitinkamų karbonilinių grupių poslinkius į mažesnių bangų skaičių per 10 – 30 cm^{-1} lyginant su nežymėtų junginių karbonilinių grupių smailių padėtimis.

Duomenys, pateikti 8-oje lentelėje, parodė, kad tirtos reakcijos vyksta bent dviem konkuruojančiais mechanizmais. Kelias A paaiškina *E*-enonų **10** susidarymą klasikiniu alkinų–karbonilų metatezės būdu per [2+2] reakciją susidarant tarpiniams junginiams **I** ir **II** (13 schema). Tačiau esterinėje grupėje esantys ^{18}O žymenys junginiuose **10–13** negali būti paaiškinti šiuo mechanizmu, tad gauti rezultatai parodo kitą galimą reakcijos kelią, kurio esmė yra esterio karbonilgrupės intramolekulinė nukleofilinė ataka formuojant šešianarį cviterijoną **IV**, su toliau sekančia acilgrupės pernaša per **V** ir **VI** tarpines daleles susidarant galutiniams produktams (13 schema, kelias B).



Papildomam kelio B įrodymui, atlikti eksperimentai su ^{18}O žymėtu 3-(4-metoksifenil)prop-2-inilacetatu **9e*** ir pasirinktais aldehidais (14 schema, 9 lentelė). Po reakcijos tarp **9e*** ir acetaldehido be pagrindinio produkto *E*-enono **10e*a** buvo išskirtas ir nedidelis kiekis MBHA **13e*a** (9 lentelė, eil. 1). Reakcijų tarp alkinų ir aromatinių

aldehidų metu susidarę MBHA **13e*m** ir **13e*s** kartu su *E*-enonų priemaišomis (9 lentelė, eil. 2, 3). ¹⁸O žymens padėtis buvo nustatyta visų išskirtų junginių ketogrupėse pagal karbonilinės anglies branduolio signalo poslinkį į stipresnius laukus ¹³C BMR spektruose. Šie eksperimentai patvirtino išskirtinį reakcijos kelią per šešianario žiedo susidarymą su aktyvuotais 3-arilprop-2-inilkarboksilatais net naudojant alifatinius aldehidus.



14 schema.

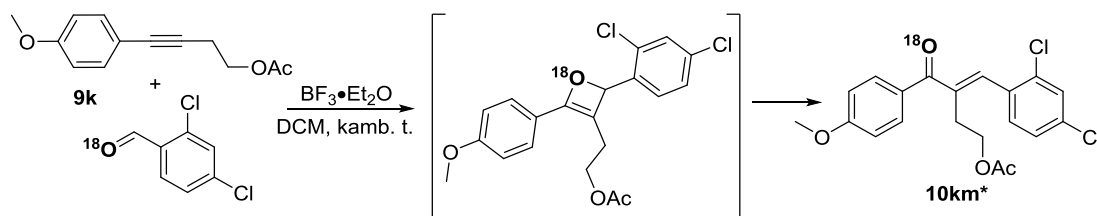
9 lentelė. Reakcijos tarp ¹⁸O-3-(4-metoksifenil)prop-2-inilacetato **9e*** ir aldehidų.

Eil. Nr.	Aldehidas, R ₁	Produktai	Produktų santykis (10:13)	Bendra išeiga, %
1.	Me	10e*a , 13e*a	4 : 1	57
2.	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10e*m , 13e*m^a	1 : 4.4	65
3.	4-NO ₂ C ₆ H ₄	10e*s^b , 13e*s	1 : 2.5	50

^a Mišinys junginių **10e*m** ir **13e*m** buvo išskirtas dėl panašių R_f reikšmių. Produktų santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro.

^b Junginys **10e*s** išskirtas kartu su junginiu **13e*s** 26 % išeiga. Produktų santykis nustatytas iš ¹H BMR spektro ir perskaičiuotas visai reakcijai.

Esterinės grupės svarba tiriamų reakcijų keliui patvirtinta atlikus reakciją tarp 4-(4-metoksifenil)but-3-inilacetato (**9k**) ir ¹⁸O-2,4-dichlorbenzaldehydo optimaliomis sąlygomis (15 schema). Papildomos metilėninės grupės įterpimas į pradinį alkiną turėtų užkirsti kelią tarpinės dalelės **IV** susiformavimui ir persigrupavimui į formą **V**. Po reakcijos išskirtas vienintelis susidaręs produktas (*E*)-4-(2,4-dichlorfenil)-3-(4-metoksibenzoil)but-3-enilacetatas (**10km***).



15 schema.

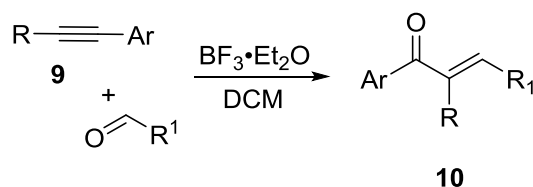
Junginio **10km*** ¹³C BMR spektre ketono grupės anglies branduolio signalas pasislinko per 0.05 m. d. (5 Hz) į stipresnius laukus. Tai parodė, kad ¹⁸O atomas

perėjo į ketogrupę pagal klasikinį alkinų-karbonilinių junginių metatezės reakcijos mechanizmą per okseto žiedo susidarymą.

Taip pat du reakcijų tarp propargilinių esterių ir aldehydų mechanizmai kvantcheminiais skaičiavimais buvo patvirtinti prof. L. Rulíšek grupės (Čekijos respublikos mokslų akademijos organinės chemijos ir biochemijos institutas). Gauti skaičiavimų rezultatai parodė, kad abu mechanizmai, per keturnarį ar šešianarį žiedą, yra energetiškai galimi, kas ir paaiškino gautų eksperimentinių rezultatų dichotomiją. Taip pat buvo įrodyta, kad MBH aduktų susidarymas galimas tik per naują kaskadinį prisijungimo – persigrupavimo kelią, kuris įtraukia nukleofilinę alkino ataką į Lewis'ο rūgštimi aktyvuotą aldehydą, po kurios iš karto seka esterio karbonilinės grupės nukleofilinis prijungimas prie nestabilaus vinilo karbokatijono susiformuojant šešianariui cviterijonui. Kaskadinė acilgrupės pernaša užbaigia šią reakciją susiformuojant kinetiniams reakcijos produktams MBH karboksilatams. Buvo parodyta, kad reakcijose dalyvaujant elektronų deficitiniams benzaldehydams arba elektronų turtingiems 3-arilprop-2-inilkarboksilatams išimtinai vyrauja antrasis mechanizmas. Šis naujas sintezės metodas leidžia sintetinti MBH darinius, kuriuos sunku pagaminti klasikinės MBH reakcijos metu, o prailgintas reakcijos laikas įgalina termodinamiškai stabilesnių 3-aril-2-aroilalilkarboksilatų sintezę.

II.3. Alkinų-karbonilų metatezės reakcijos tarp įvairiai pakeistų arilalkinų ir aldehydų

Siekiant išsiaiškinti konkrečią α -pakaitų įtaką biologiniam aktyvumui, buvo nuspręsta praplėsti alkinų įvairovę. Priešingai propargilinių esterių chemijai, reakcijos tarp fenilacetileno **9h**, 4-(4-metoksifenil)but-3-inilacetato **9k**, 5-(4-metoksifenil)pent-4-in-2-ilacetato **9l**, alkinų **9m-n** ar *N*-(3-(4-metoksifenil)prop-2-inil)-*N*-metilbenzamido **9o** ir įvairių aldehydų vyko vienareikšmiškai susidarant tik *E*-enonams (**10**) vidutinėmis arba geromis išeigomis (16 schema, 10 lentelė). Vienintelė išimtis buvo reakcijos tarp difenilacetileno **9i** ir aldehydų, kai dėl sterinių efektų susidarė ir *Z*-enonai (10 lentelė, eil. 3, 4). Reakcijos su alkiniais **9h**, **9i** ir **9j** truko po kelias dienas, kas įtakėjo mažesnes produktų išeigas.



16 schema.

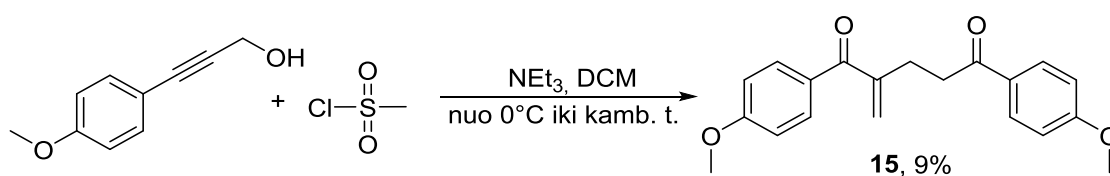
10 lentelė. Reakcijų tarp alkinų **9** ir aldehydų duomenys.

Eil. Nr.	Alkinas	Ar	R	R ₁	Produktas	Išveiga, %
1.	9h	Ph	H	cHex	10hf	16
2.	9h			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10hm	42
3.	9i	Ph	Ph	cHex	10if, 11if^a	40
4.	9i			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	11im	24
5.	9j	Ph	CH ₂ Cl	cHex	10jf	34
6.	9j			Ph	10jh	50
7.	9j			4-ClC ₆ H ₄	10jl	32
8.	9j			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10jm	55
9.	9j			4-MeC ₆ H ₄	10jp	9
10.	9k	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ OAc	cHex	10kf	40
11.	9k			CH ₂ Et ₂	10kg	21
12.	9k			2-FC ₆ H ₄	10ki	50
13.	9k			2-ClC ₆ H ₄	10kk	55
14.	9k			4-ClC ₆ H ₄	10kl	25
15.	9k			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10km	61
16.	9k			4-NO ₂ C ₆ H ₄	10ks	53
17.	9k			C ₆ F ₅	10kt	21
18.	9l	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ CHMeOAc	cHex	10lf	30
19.	9l			4-ClC ₆ H ₄	10ll	21
20.	9l			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10lm	70
21.	9l			C ₆ F ₅	10lt	8
22.	9m	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ CHMe ₂	4-ClC ₆ H ₄	10ml	46
23.	9m			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10mm	70
24.	9m			4-NO ₂ C ₆ H ₄	10ms	76
25.	9m			4-F ₃ CC ₆ H ₄	10mx	71
26.	9n	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ cHex	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10nm	50
27.	9n			4-F ₃ CC ₆ H ₄	10nx	54
28.	9o	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ NMeBz	cHex	10of	49
29.	9o			2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10om	51

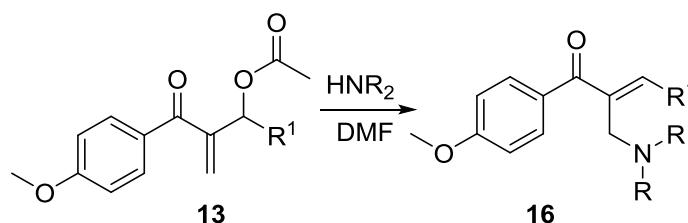
^a Išskirtų izomerų santykis 2:1 (**10:11**).

Deja, reakcijų tarp *N*-(3-(4-metoksifenil)prop-2-inil)benzamido **9p** ir įvairių aldehydų metu susidarė nestabilūs produktai. Chromatografiškai buvo stebimas dviejų produktų susidarymas, tačiau po gryninimo procedūrų junginiai sugesdavo per kelias dienas ar net greičiau. Reakcijos tarp (3-(benziloksi)prop-1-inil)benzeno **9q** ar 4-fenilbut-3-in-2-il benzoato **9s** ir aldehydų vyko labai greitai ir nevienareikšmiškai, ir jokio dominuojančio produkto susidarymo nebuvo stebima bet kuriomis prieš tai bandytomis sąlygomis. Reakcijos tarp dietil(3-fenilprop-2-inil)fosfato **9t** ir 2,4-dichlorbenzaldehido metu pilna pradinio junginio konversija nebuvo pasiekta ir išskirtas

hidrolizuotas *E*-enonas 16 % išeiga Naudojant aktyvuotą dietil(3-(4-metoksifenil)prop-2-inil)fosfatą **9u** tomis pačiomis sąlygomis reakcija vyko nevienareikšmiškai ir jokio dominuojančio produkto susidarymo nebuvo stebėta. Reakcijos tarp 3-fenilprop-2-inilmetansulfonato **9v** ir alifatinių aldehydų nevyko, o su aromatinium benzaldehidu reakcijos išeigos smarkiai krito ir tik 2:1 aduktas **12ah** buvo išskirtas 9% išeiga. Sintetinant 3-(4-metoksifenil)prop-2-inilmetansulfonatą **9w** vietoj laukto produkto susidarė aduktas **15** 9% išeiga (17 schema).



Taip pat, kai kurie susintetinti Morita-Baylis-Hillman'o aduktai **13** buvo transformuoti į atitinkamus α -aminopakeistus α,β -nesočiuosius ketonus **16**, kaip parodyta 18-oje schemeje. Visos atliktos reakcijos vyko sklandžiai ir produktai išskirti vidutinėmis ir geromis išeigomis.



11 lentelė. Reakcijų tarp junginių **13** ir aminių duomenys.

Eil. Nr.	Junginys 13	R ₁	Aminas	Produktas	Išeiga, %
1.	13es	4-NO ₂ C ₆ H ₄	dietilaminas	16a	48
2.			piperidinas	16b	80 ^a
3.			morfolinas	16c	77
4.			anilinas	16d	99 ^a
5.	13em	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	dietilaminas	16e	84 ^a
6.			morfolinas	16f	53
7.			anilinas	16g	70 ^a

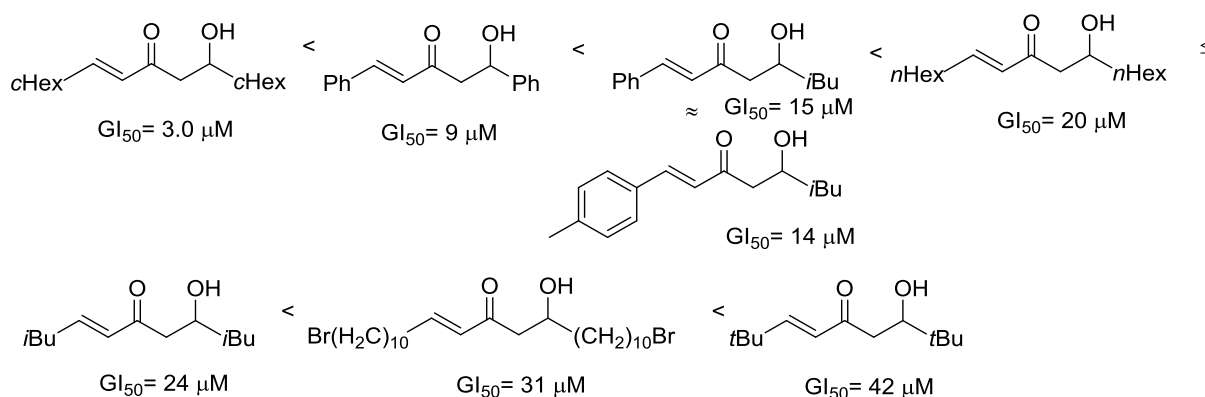
^a Produktai stabilūs tik kelias dienas kambario temperatūroje.

III. SUSINTETINTŲ α,β -NESOČIŲJŲ KETONŲ PROLIFERACIJOS SLOPINIMAS IR STRUKTŪROS-AKTYVUMO SĄRYŠIO ĮVERTINIMAS

Susintetintų junginių vėžinių ląstelių proliferacijos slopinimas buvo ištirtas *in vitro* naudojant pasirinktas ląstelių linijas. Geresniam struktūros – aktyvumo sąryšio įvertinimui junginiai buvo suskirstyti į dvi pagrindines grupes: β' -hidroksi- α,β -nesočiuosius ketonus ir α -pakeistus α,β -nesočiuosius ketonus. Pastarieji papildomai suskirstyti į α -pakeistus chalkonus (**10**, **11** ir **16**), 2:1 aduktus (**12**) ir Morita-Baylis-Hillman'o aduktus (**13**, **14**). Dėl susiklosčiusių aplinkybių, priešvėžinio aktyvumo tyrimai buvo atliekami dviejose skirtingose institucijose: BioLab, Kanarų vėžio tyrimų institute ir Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Molekulinės ląstelės biologijos skyriuje. Gauti tyrimų duomenys pateikti disertacijoje aktyvios junginių koncentracijos vertėmis, santraukoje aprašomas struktūros – aktyvumo sąryšio įvertinimas.

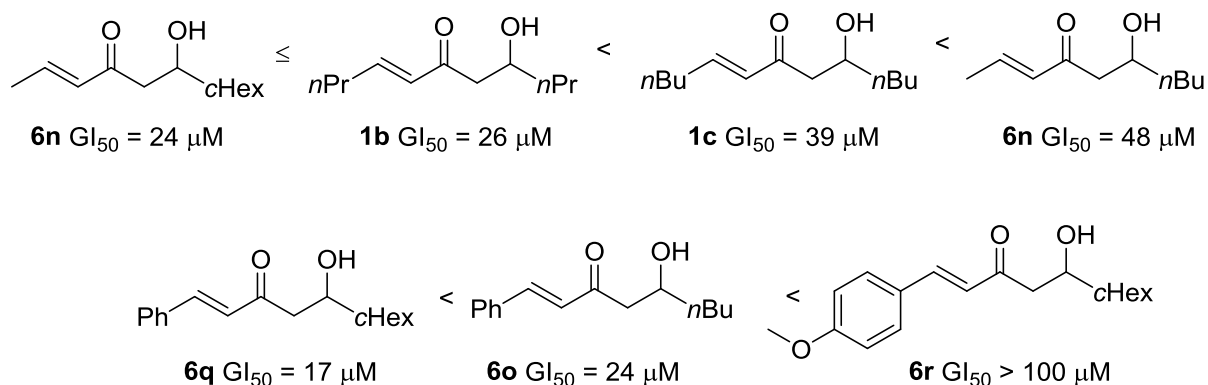
III.1 β' -Hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšio įvertinimas

Susintetinti β' -hidroksi- α,β -nesotieji ketonai ir jų analogai buvo ištirti naudojant penkias skirtingas vėžinių ląstelių linijas: HBL-100 (krūties karcinoma), HeLa (gimdos kaklelio epitelio karcinoma), SW1573 (plaučių alveolių karcinoma), T-47D (krūties latakų epitelio vėžinės ląstelės) ir WiDr (storosios žarnos adenokarcinoma). Gauti rezultatai pateikti GI_{50} molinėmis koncentracinėmis junginių reikšmėmis, kurių analizė leido kokybiškai įvertinti struktūros – aktyvumo sąryšį. Naujai susintetintų junginių biologinis aktyvumas šiame darbe buvo palygintas su prieš tai publikuotais Padron'o grupės junginiais (2 pav.).



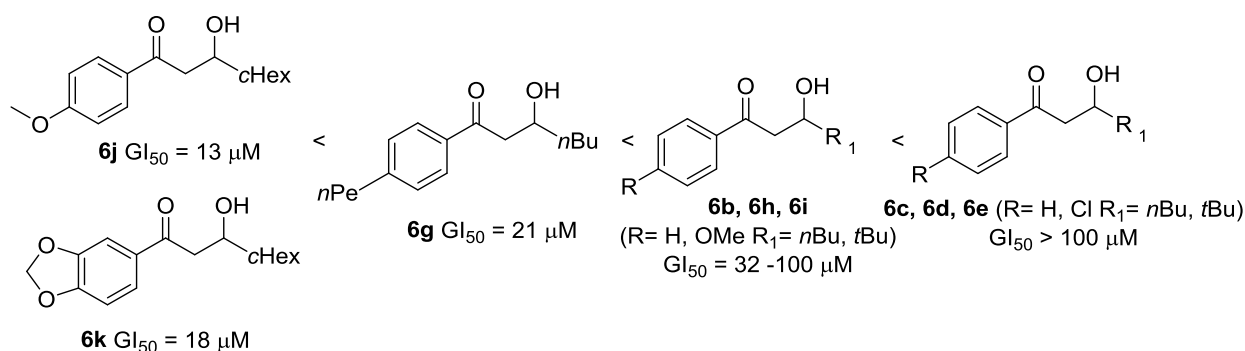
2 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo pakaitų aplink β' -hidroksi- α,β -nesočiojo ketono fragmentą. Pateiktos SW1573 ir WiDr ląstelių vidurkinės GI_{50} vertės.

Pirmiausia buvo nustatyta, kad biologinis aktyvumas alifatiniuose β' -hidroksi- α,β -nesočiuosiuose ketonuose nepriklauso nuo grandinės ilgio, kiek geresnį aktyvumą parodė junginiai turintys cikloheksilfragmentus (3 pav.). Išskirtiniai rodmenys buvo junginio **6r**, kuris pasirodė esąs visiškai neaktyvus, nors jo analogo rezultatai **6q** buvo priešingi.



3 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo pakaitų aplink β' -hidroksi- α,β -nesočiojo ketono fragmentą. Pateiktos penkių skirtingų vėžinių ląstelių linijų vidurkinės GI_{50} vertės.

Antra, buvo pademonstruota, kad junginių biologinis aktyvumas priklauso nuo karbonilinės grupės konjugacijos. Tai aiškiai parodė junginių **1c** (*E*)-9-hidroksitridek-5-en-7-onas) ir **6a** (5-hidroksitridekan-7-onas) aktyvumų palyginimas, kai pastarasis yra visiškai neaktyvus. Vietoj dvigubojimo ryšio įvedus arilpakaitą, pavyko išlaikyti junginių biologinį aktyvumą, tačiau jis smarkiai priklausė nuo pakaitų aromatinėje sistemoje ir nuo alifatinio fragmento prie β -hidroksipakaito (4 pav.). Iš gautų rezultatų matyti, kad teigiamas efektas pasiekiamas junginiuose esant cikloheksilfragmentui ir donoriniams pakaitams fenilo žiede.



4 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo pakaitų aplink β -hidroksiketono fragmentą. Pateiktos penkių skirtingų vėžinių ląstelių linijų vidurkinės GI_{50} vertės.

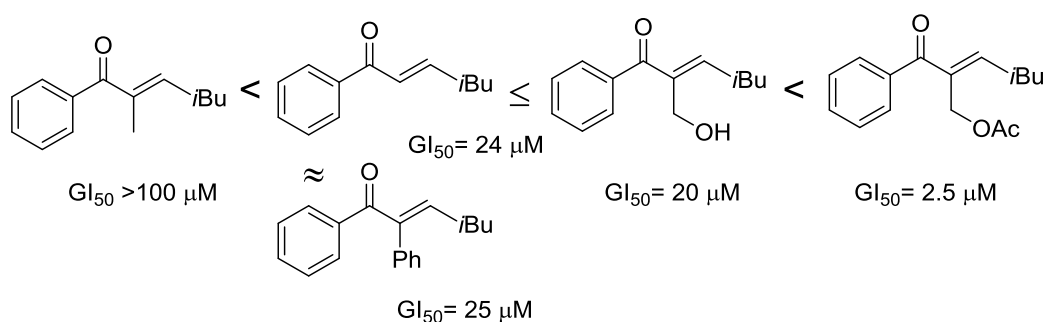
Hidroksigrupės eliminavimas ir pakeitimas dvigubuoju ryšiu didelės įtakos junginių **6g,j,k** ir jų analogų **7g,j,k** aktyvumui neturėjo. Tačiau junginys **7e** (*E*)-1-(4-

chlorfenil)-4,4-dimetilpent-2-en-1-ono) stabdė ląstelių HBL-100, HeLa ir SW1573 augimą, kai jo β -hidroksiketono analogas nerodė aktyvumo.

Apibendrinant, alifatiniai β' -hidroksi- α,β -nesotieji ketonai pasižymėjo vidutiniu aktyvumu, o konjuguota karbonilinė grupė – svarbus farmakoforas β -hidroksiketonų aktyvumui užtikrinti. Aromatiniai pakaitai aplink pagrindinę struktūrą parodė geresnę selektyvų aktyvumą SW1573 vėžinėms ląstelėms lyginant su kitomis ląstelių linijomis. Dvigubojo ryšio pakeitimas fenilgrupe suformuojant 3-pakeistus 1-aril-3-hidroksipropan-1-onus buvo įmanomas, tačiau šių junginių aktyvumas labai priklausė nuo pakaitų fenilo žiede. (*E*)-1,5-Dicikloheksil-5-hidroksipent-1-en-3-onas išliko lyderiu ir bet kokios variacijos aplink pagrindinę struktūrą tik mažino proliferacijos slopinimą.

III.2 α -Pakeistų α,β -nesočiųjų ketonų struktūros-priešvėžinio aktyvumo sąryšio įvertinimas

Chalkonai, priskiriami flavonoidų klasei, yra randami įvairiuose vaisiuose, daržovėse ir pasižymi reikšmingu biologiniu aktyvumu. Nors daugumos gamtoje aptinkamų ir sintetinių chalkonų farmakologinis aktyvumas ir veikimo mechanizmai yra žinomi, vis dar yra vietos chalkonų farmakologiniam potencialui gerinti modifikuojant molekulinę struktūrą. Šiame kontekste, anksčiau aprašyti α -pakeistų α,β -nesotieji ketonai parodė proliferacijos slopinimo priklausomybę nuo pakaitų α -padėtyje (5 pav.). Šie atradimai paskatino mūsų tyrimus struktūros-aktyvumo sąryšiui įvertinti.



Paveikslas 5. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo α,β -nesočiųjų ketonų pakaitų α -padėtyje.

Pateiktos trijų skirtingų vėžinių ląstelių linijų vidurkinės GI_{50} vertės.

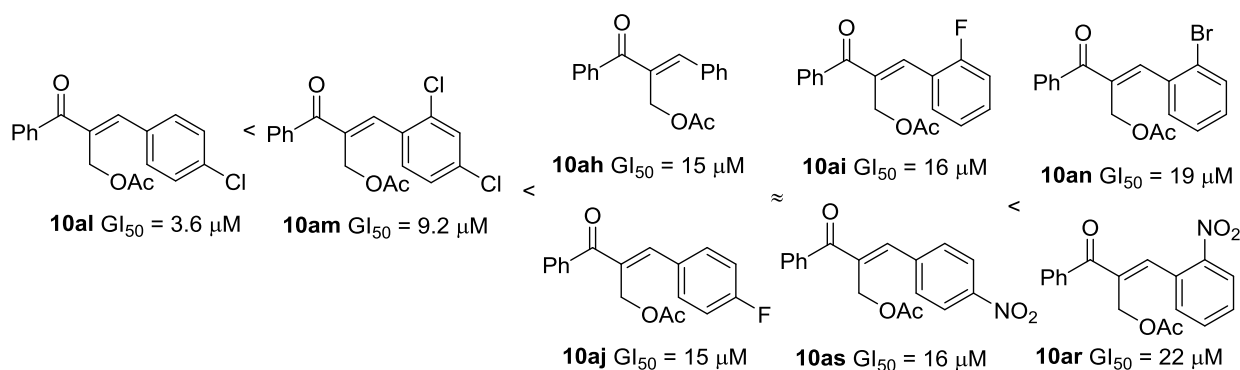
Susintetintų α -pakeistų α,β -nesočiųjų ketonų proliferacijos slopinimas buvo ištirtas *in vitro* dviejose skirtingose institucijose: BioLab, Kanarų vėžio tyrimų institute (Skyrius III.2.1) ir Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Molekulinės ląstelės biologijos skyriuje (Skyrius III.2.2). Kaip jau buvo minėta prieš tai, junginiai suskirstyti į

tris pagrindines grupes: α -pakeistus chalkonus (**10**, **11**, ir **16**), 2:1 aduktus **12** ir MBHA **13** ir **14**.

III.2.1 α -Pakeistų α,β -nesočiųjų ketonų struktūros-proliferacijos slopinimo sąryšio įvertinimas žmogaus auglių ląstelėms

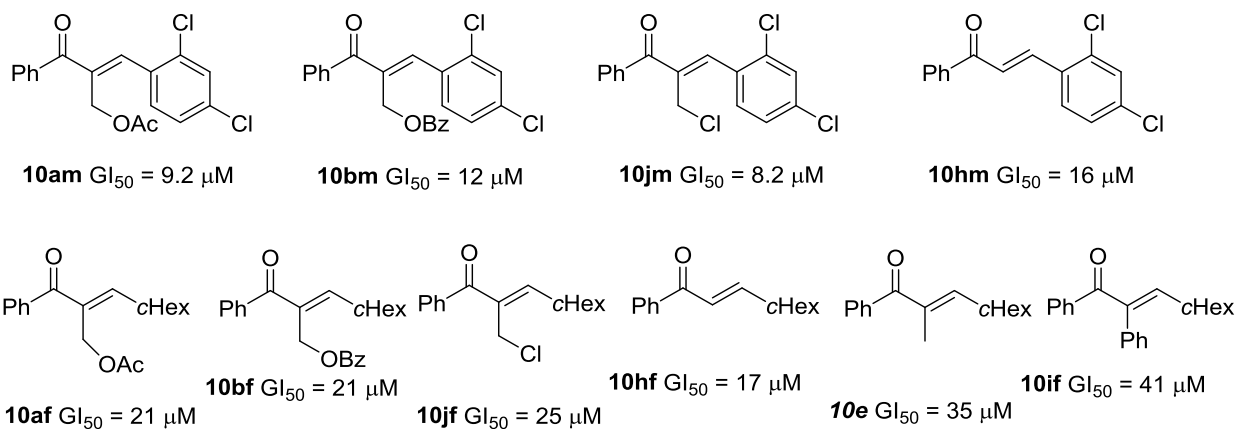
Pirmos dalies junginių *in vitro* tyrimai atlikti su HBL-100 (krūties), HeLa (gimdos kaklelio), SW1573 (plaučių), T-47D (krūties) ir WiDr (storosios žarnos) žmogaus vėžinėmis ląstelėmis (BioLab). Rezultatai pateikti GI_{50} vertėmis, kurių analizė leido įvertinti struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšį.

Pirmiausia buvo parodyta, kad alifatinės grandinės ilgis ar cikloheksilfragmentas (*E*)-2-benzoil-3-pakeistuose alilacetatuose (**10aa** - **10af**) reikšmingos įtakos biologiniam aktyvumui neturėjo, svyravo tarp 15 – 30 μ M. Tačiau 3-padėtyje esant dietilmetilfragmentui (**10ag**) proliferacijos slopinimas smarkiai krito (50 – 100 μ M). Aromatiniai pakaitai β -padėtyje daugumoje atvejų pagerino proliferacijos slopinimą HBL-100 ir SW1573 ląstelių linijų. Taip pat pastebėta, kad aromatinių žiedų *para* padėtyse esant chloro pakaitams pagerėjo junginių biologinis aktyvumas (6 pav.).



6 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo α,β -nesočiųjų ketonų pakaitų β -padėtyje. Pateiktos penkių skirtingų vėžinių ląstelių linijų vidurkinės GI_{50} vertės.

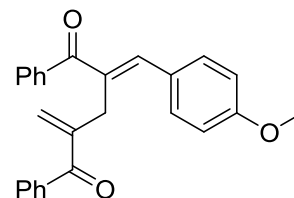
Acetoksimetil- (**10am**, **10cm**), benzoiloksimetil- (**10bm**), chlormetilpakaitai (**10jm**) α -padėtyje taip pat pagerino aromatinių junginių biologinį aktyvumą lyginant su junginiu neturinčiu pakaito α -padėtyje (**10hm**). Tačiau (*E*)-3-cikloheksil-1-fenilprop-2-en-1-ono (**10hf**) atveju, α -padėtyje esantys tie patys pakaitai proliferacijos slopinimui reikšmingos įtakos neturėjo, užtat –Me ir –Ph grupės aiškiai sumažino junginių aktyvumą (7 pav.).



7 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo α,β -nesočiųjų ketonų pakaitų α -padėtyje. Pateiktos penkių skirtingų vėžinių ląstelių linijų vidurkinės GI_{50} vertės.

Chloro atomo įvedimas į *para* padėtį aroilfragmente (*E*)-2-aroil-3-pakeistuose alilacetatuose vienareikšmiškos ir reikšmingos įtakos biologiniam aktyvumui neparodė (**10al**, **10af**, **10am** vs **10cl**, **10cf**, **10cm**). Tačiau palyginus 3-aril-2-aroilalilkarboksilatų izomerų slopinimo duomenis pastebėta, kad *E* izomerai (**10am**, **10ar**, **10as**, **10br**, **10cm**, **10if**) pasirodė aktyvesni nei jų *Z*-enonai (**11am**, **11ar**, **11as**, **11br**, **11cm**, **11if**), nors pasitaikė atvejų, kai aktyvumų skirtumas nebuvo toks ryškus (**10an**, **10bm**, **10cl** vs **11an**, **11bm**, **11cl**).

2:1 aduktai savo struktūroje turi papildomą α,β -nesotaus ketono fragmentą, tačiau šio fragmento buvimas junginių **12ah**, **12ai**, **12aj**, **12al**, **12am** ir **12cl** aktyvumo nepagerino lyginant su jų *E*-enonais (**10**), kai kuriais atvejais net šiek tiek sumažino. Bet junginys **12ao** parodė geriausius rezultatus (0,32 – 0,53 μM) tiek tiriant vaistams jautrias (HBL-100, HeLa, SW1573), tiek atsparias (T-47D, WiDr) vėžinių ląstelių linijas (8 pav.).



8 paveikslas. (*E*)-2-(4-metoksibenziliden)-4-metilen-1,5-difenilpentan-1,5-dionas **12ao**.

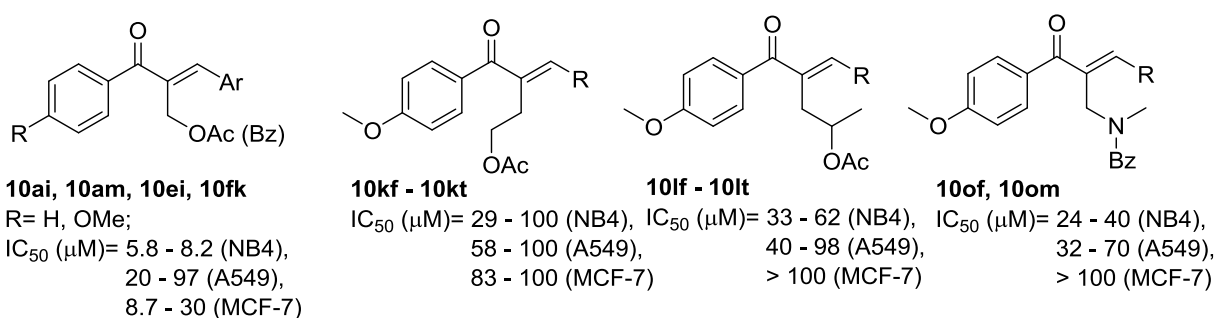
III.2.2 α -Pakeistų α,β -nesočiųjų ketonų struktūros-proliferacijos slopinimo sąryšio įvertinimas žmogaus hematologinėms ir kietoms vėžinėms ląstelėms

Antros dalies tyrimai buvo skirti ištirti platesnes α -padėties pakaitų variacijas, taip pat išsiaiškinti β -pakaitų svarbą biologiniam aktyvumui. Kita dalis susintetintų α -pakeistų α,β -nesočiųjų ketonų *in vitro* tyrimai buvo atlikti su trimis skirtingomis vėžinių ląstelių linijomis: NB4 (ūminės promielocitinės leukemijos), A549

(plaučių vėžio) ir MCF-7 (krūties vėžio) (Vilniaus universitetas, Biochemijos institutas, Molekulinės ląstelės biologijos skyrius). Po 48 valandų poveikio ląstelėms, junginių proliferacijos slopinimas nustatytas XTT metodu. IC₅₀ reikšmių analizė leido įvertinti junginių struktūros aktyvumo sąryšį.

Bendras trijų junginių grupių įvertinimas parodė, kad A549 vėžinės ląstelės buvo labiausiai atsparios tirtiems junginiams ir jų augimas slopinamas tik silpnai arba vidutiniškai. Priešingai, hematologinės NB4 ląstelės pasirodė esančios labiau jautrios daugumai ištirtų junginių. Tad šioje dalyje junginių aktyvumas vertintas atsižvelgiant į kiekvieną ląstelių liniją.

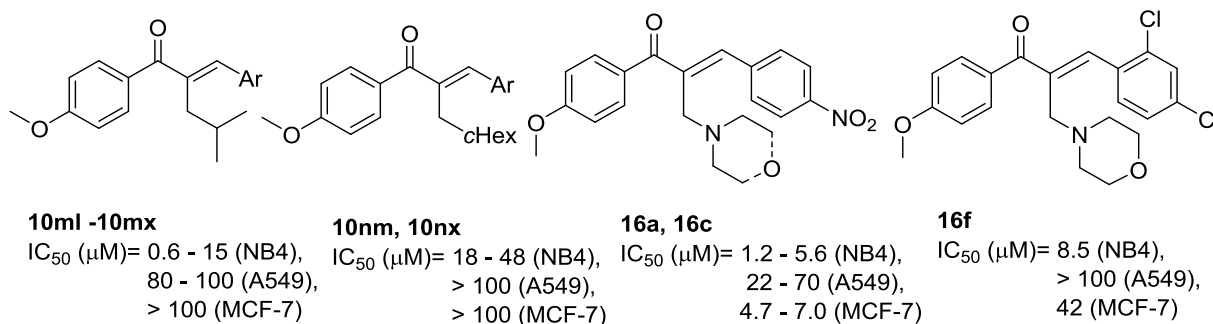
Pirmojoje grupėje (**10**, **11**, **16**) *E*- α,β -nesočiųjų ketonų α -metilkarboksilatai rodė žymų proliferacijos slopinimą. Kaip ir prieš tai aprašytoje dalyje *E*-enonai buvo aktyvesni nei atitinkami jų *Z*-izomerai prieš NB4 ir MCF-7 vėžines ląsteles (**10ai**, **10am**, **10fk** vs **11ai**, **11am**, **11fk**). Tačiau atvirkštinis efektas buvo stebėtas veikiant A549 ląsteles junginiais **10ai**, **10am** ir **11ai**, **11am**. Taip pat *E*-enonai turintys alkilpakaitus β -padėtyje nerodė ypatingo aktyvumo A549 ląstelėms, tačiau vidutiniškai slopino kitų dviejų ląstelių linijų augimą. α -Pakaitą prailginus viena CH₂ grupe (**10kl** – **10kt**), stebėtas junginių aktyvumo praradimas visoms vėžinėms ląstelėms. CH₂CH(CH₃)OAc grupės įvedimas į α -padėtį α,β -nesočiuosiuose ketonuose arba esterinės grupės pakeitimas *N*-metilbenzamidine suteikė junginiams nežymų arba vidutinį aktyvumą (9 pav.).



9 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo α,β -nesočiųjų ketonų pakaitų α -padėtyje. Trijų skirtingų vėžinių ląstelių linijų IC₅₀ vertės pateiktos intervale.

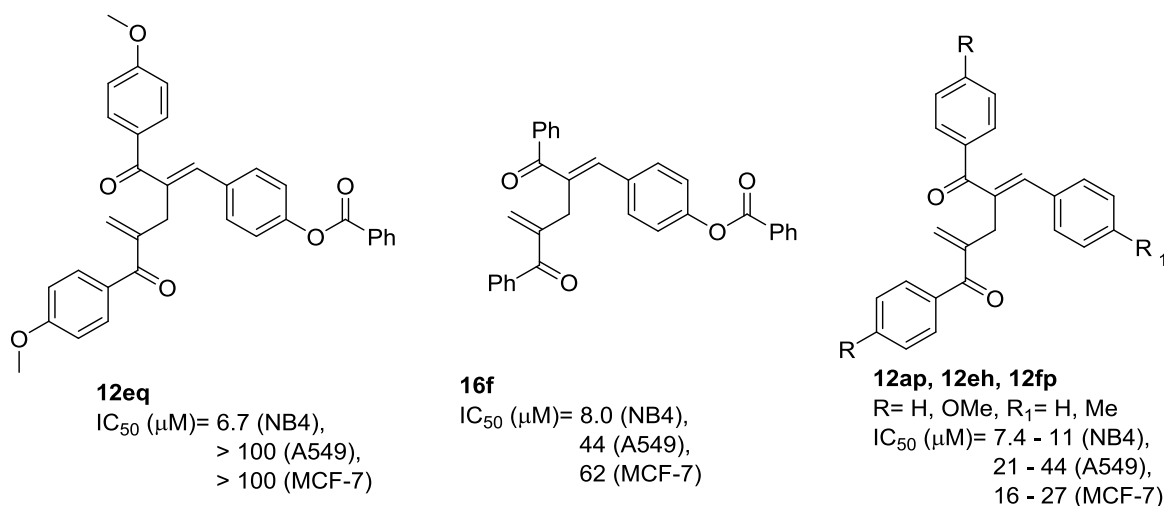
Įdomu tai, kad junginiai **10**, turintys izobutil- ar cikloheksilmetilgrupes α -padėtyje, selektyviai slopino leukeminių ląstelių augimą, o junginio **10ms** aktyvumas siekė submikromolines koncentracijas. Lyginant α -padėties pakaitų įtaką pastebėta, kad didesnė cikloheksilmetilgrupė šiek tiek mažino proliferacijos slopinimą (**10mm**, **10mx**

vs **10nm**, **10nx**). Tretinių aminų įterpimas į α -padėtį kartu kombinuojant elektronų-donorinę (metoksi-) ir elektronų akceptorinę (nitro-) grupes aromatinuose žieduose aplink pagrindinę struktūrą (**16a** ir **16c**), suteikė efektyvų augimo slopinimą leukeminėms (NB4) ir krūties (MCF-7) vėžio ląstelėms, kai tuo tarpu junginys **16f**, β -padėtyje turintis 2,4-dichlorfenilpakaitą, buvo mažiau aktyvus (10 pav.).



10 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo α,β -nesočiųjų ketonų pakaitų α -padėtyje. Trijų skirtingų vėžinių ląstelių linijų IC₅₀ vertės pateiktos intervale.

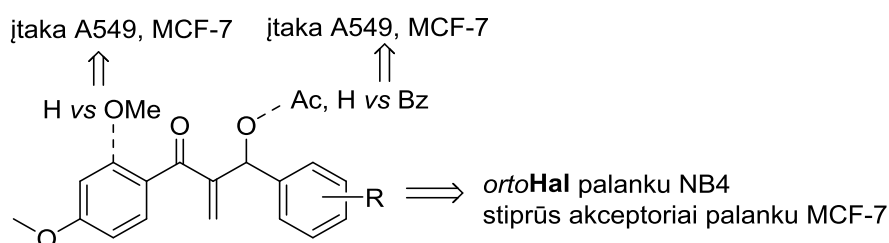
Antros grupės (**12**) junginiai pademonstravo tenkinamą mikromolinį aktyvumą prieš leukemines vėžines ląsteles (NB4), iš kurių selektyviausias buvo dimetoksipakeistas analogas **12eq**. Nepakeistas **12aq** buvo mažiau selektyvus ir taip pat slopino A549 ir MCF-7 augimą. Pastebimai geresni aktyvumai prieš A549 ir MCF-7 ląsteles stebėti kitų junginių **12ap**, **12eh** ir **12fp**, neturinčių benzoato funkcinės grupės, kuri, matyt, įtakojo pagrindinį aktyvumo selektyvumą (11 pav.).



11 paveikslas. Proliferacijos slopinimo priklausomybė nuo α,β -nesočiųjų ketonų pakaitų. Pateiktos trijų skirtingų vėžinių ląstelių linijų IC₅₀ vertės.

Trečios grupės junginiai priklauso Morita-Baylis-Hillman'o aduktų klasei (**13**, **14**), kuri pasirodė esanti veiksmingiausia prieš NB4 ir MCF-7 ląsteles, deja didžioji dauguma jų parodė tik mažą ar vidutinį aktyvumą prieš A549 ląstelių liniją. Pirmiausia

buvo pastebėta, kad aduktai, turintys acetoksi- ar hidroksigrupes pasižymėjo geresniu biologiniu aktyvumu, nei jų benzoilinti analogai (**13ei**, **13em**, **13es**, **13et** vs **13fi**, **13fm**, **13fs**, **13ft**). *Orto*-halogenarilfragmentas α -padėtyje buvo atsakingas už geresnį aktyvumą veikiant NB4 ląsteles. Tuo tarpu dimetoksifenilgrupė junginiuose **13gr** ir **13gs** turėjo neigiamą efektą proliferacijos slopinimui ląstelėms A549 ir MCF-7 lyginant su jų monometoksipakeistais analogais. Pakeitus aromatinę sistemą į alifatinę α -padėtyje, junginių biologinis aktyvumas reikšmingai nepakito (12 pav.).



12 paveikslas. Pakaitų įtaka pagrindinės struktūros aktyvumui skirtingoms vėžinėms ląstelėms.

Papildomai atlikti eksperimentai selektyviausiam ir aktyviausiam (*E*)-1-(4-metoksifenil)-4-metil-2-(4-nitrobenziliden)pentan-1-onui **10ms** su hematologinėmis NB4 ląstelėmis parodė, kad junginys neskatino apoptozės, bet blokavo ląstelių ciklą G0/G1 fazėje. Taip pat buvo parodyta, kad **10ms** aktyvumas NB4 ląstelėse gali būti susijęs su leukeminių ląstelių diferenciacijos skatinimu. Kai kurie kiti papildomai ištirti junginiai, kaip **10am**, **10fk**, **16a** ir **16c**, slopinę NB4 ir MCF-7 vėžinių ląstelių augimą, iššaukė ląstelių apoptozę.

Bendradarbiaujant su dr. V. Kairiu (Vilniaus universitetas, Biotechnologijos institutas, Bioinformatikos skyrius), iš eksperimentinių duomenų QSAR skaičiavimo metodais buvo sukurti modeliai, kurių pagalba galima būtų kurti naujas, geresniu priešvėžiniu aktyvumu pasižyminčias molekulių struktūras.

IŠVADOS

1. Nustatyta, kad reakcijos tarp alifatinių aldehidų ir 4-pentin-2-olio esant geležies (III) chlorido vyko nevienareikšmiškai susidarant įvairiems produktams, tad ši metodika negali būti pritaikoma β' -hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų sintezei.
2. Atrastas ir aprašytas naujas, greitas, ekonomiškąs nekonjuguotų Δ^2 -izoksazolinų redukcijos iki β -hidroksiketonų būdas, panaudojant Al/CuCl₂ porą.
3. Nustatyta, kad α,β -nesočiųjų Δ^2 -izoksazolinų redukcijos optimalūs rezultatai pasiekiami reduktoriumi naudojant Mo(CO)₆. 3-Aril- ar 3-alkilpakeistų Δ^2 -izoksazolinų redukcijai gali būti sėkmingai pritaikoma ir Fe/NH₄Cl sistema, tačiau esant aktyvuotiems Δ^2 -izoksazolinams šiomis sąlygomis papildomai vyksta retro-aldolinės kondensacijos reakcija.
4. Nustatyta, kad reakcijų tarp 3-arilprop-2-inilkarboksilatų ir aldehidų metu, priklausomai nuo naudojamų abiejų reagentų struktūros, gali susidaryti ne tik (*E*)- ir (*Z*)-2-aroil-3-pakeisti alilkarboksilatai (**10**, **11**), bet ir (*E*)-2-ariliden-1,5-diaril-4-metilenpentan-1,5-dionai (**12**) bei 1-pakeisti -2-aroilalilkarboksilatai (**13**).
5. Reakcijų tarp 3-arilprop-2-inilkarboksilatų ir aldehidų mechanizmo tyrimas atskleidė, kad šios reakcijos vyksta dviem konkuruojančiais ir energetiškai galimais keliais per keturnarę arba šešianarę tarpines daleles. Taip pat įrodyta, kad aduktų **13** susidarymas vyksta tik per naują kaskadinį prijungimo – persigrupavimo mechanizmą, kurio eigą nulemia elektronų deficitinių benzaldehidų arba aktyvuotų 3-arilprop-2-inilkarboksilatų naudojimas.
6. Aprašytas sintezės metodas leidžia sintetinti 1-pakeistus -2-aroilalilkarboksilatus (**13**), kuriuos sudėtinga gauti klasikinės Morita-Baylis-Hillman'o reakcijos metodu. Taip pat pademonstruota, kad 1-pakeisti-2-aroilalilkarboksilatai boro trifluorido eterato poveikyje persigrupuoja į termodinamiškai stabilesnius 2-aroil-3-pakeistus alilkarboksilatus (**10**, **11**).
7. β' -Hidroksi- α,β -nesočiųjų ketonų ir jų analogų struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšio įvertinimas atskleidė, kad šios grupės junginiai pasižymi tik vidutiniu vėžinių ląstelių augimo slopinimu, o karbonilinės grupės konjugacija yra lemiamas veiksnys β -hidroksiketonų biologiniam aktyvumui. Junginys (*E*)-1,5-dicikloheksil-5-hidroksipent-1-en-3-onas išliko šios grupės aktyvių junginių

lyderiu ir bet kokios variacijos apie pagrindinę struktūrą tik mažino proliferacijos slopinimą.

8. Įvertinus įvairiai α - ir β -pakeistų α,β -nesočiujų ketonų struktūros – priešvėžinio aktyvumo sąryšį nustatyta, kad aromatiniai pakaitai β -padėtyje yra pranašesni už alifatinius. Varijuojant pakaitais α -padėtyje galima pasiekti selektyvumą tarp skirtingų vėžinių ląstelių, o pakaitų nebuvimas β -padėtyje jį kaip tik mažina. Rasti keli junginiai tinkami tolimesniems biologiniams tyrimams.

PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Straipsniai:

1. I. Karpaviciene, R. Lapinskaite, A. Brukstus, I. Cikotiene; Reductive Ring Cleavage of Nonconjugated Δ^2 -Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones with Aluminum and Copper (II) Chloride, *Synlett*, **2012**, 23, 381 – 384.
2. I. Karpaviciene, I. Cikotiene; A Unique Cascade Reaction between 3-Arylprop-2-ynylcarboxylates and Benzaldehydes Leading to the Formation of Morita-Baylis-Hillman Adducts, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 1, 224 – 227.
3. I. Karpaviciene, I. Cikotiene, J. M. Padrón; Synthesis and antiproliferative activity of α -branched α,β -unsaturated ketones, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 70, 568 – 578.
4. C. Trujillo, G. Sánchez-Sanz, I. Karpavičienė, U. Jahn, I. Čikotienė, L. Rulíšek; Divergent Pathways and Competitive Mechanisms of Metathesis Reactions between 3-Arylprop-2-ynyl esters and Aldehydes: An Experimental and Theoretical Study, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 10360 – 10370.
5. I. Karpavičienė, G. Valiulienė, V. Raškevičius, I. Lebedytė, A. Brukštus, V. Kairys, R. Navakauskienė, I. Čikotienė; Synthesis and Antiproliferative Activity of α -Branched α,β -Unsaturated Ketones in Human Hematological and Solid Cancer Cell Lines, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 98, 30 – 48.

Pranešimai konferencijose:

1. I. Karpavičienė, I. Čikotienė, 3-Fenil-2-propinil-1-acetato ir aldehydų metatezės reakcijų tyrimas. Organinė chemija, Chemija ir cheminė technologija. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Kaunas, **2012**, balandžio 25 d., p. 11.
2. I. Karpavičienė, I. Čikotienė, Study on the Reactions Between Alkynyl Benzenes and Aromatic Aldehydes. International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Talinas, Estija, **2012**, liepos 1 – 4 d., p. 102.
3. I. Karpavičienė, I. Lebedytė, I. Čikotienė, 3-Arilprop-2-inil- ir 4-arilbut-3-inilkarboksilatų reakcijų su karbaldehidais tyrimas. Organinė chemija, Chemija ir cheminė technologija. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Kaunas, **2013**, balandžio 24 d., p. 40-41.

4. I. Karpavičienė, I. Čikotienė, The synthesis of α,β -unsaturated ketones via reaction between 3-arylprop-2-ynylcarboxylates and aldehydes. 14th Tetrahedron Symposium. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Viena, Austrija, **2013**, birželio 25 – 28 d., P1.83.
5. I. Karpavičienė, I. Čikotienė, The Investigation of Alkyne-Carbonyl Metathesis Reaction Between 3-Arylprop-2-ynylcarboxylates and Aldehydes. Tarptautinė konferencija CHEMIJA2013. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Vilnius, **2013**, rugsėjo 27 d., P3.14.
6. I. Karpavičienė, I. Čikotienė, Study on the reaction mechanisms between 3-arylprop-2-ynyl carboxylates and aldehydes. Chemistry and Chemical Technology Proceedings of international conference. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Kaunas, **2014**, balandžio 25 d., p. 218-220.
7. A. Brukštus, I. Karpavičienė, R. Bukšnaitienė, M. Jonušis, V. Jakubkienė, H. Petrikas, A. Urbanaitė, I.Čikotienė, From synthetic methods development to the preparation of new anticancer compounds. 8th Biennial International Conference on Organic Chemistry Balticum Organicum Syntheticum Program and Abstract Book. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Vilnius, **2014**, liepos 6 – 9 d., p. 49.
8. I. Karpavičienė, I.Čikotienė, Mechanistic Investigations of Reactions Between 3-Arylprop-2-ynyl Carboxylates and Aldehydes. The 3rd International Conference on Organic Chemistry [ICOC-2014] „Organic Synthesis – Driving Force of Live Development“. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, Tbilisis, Gruzija, **2014**, rugsėjo 25 – 28 d., p.118 – 120.
9. I. Čikotienė, I. Karpavičienė, R. Bukšnaitienė, Electrophile-Promoted 6-Endo-dig Rearrangements of Propargylic Substrates, Tarptautinės konferencijos „19th International Symposium on Homogeneous Catalysis“ pranešimų medžiaga, Kanada, Otava, **2014**, liepos 6 – 11 d., PO-50.
10. I. Čikotienė, I. Karpavičienė, R. Bukšnaitienė, Electrophile-Induced Rearrangements of Propargylic Substrates, Tarptautinės mokslinės konferencijos – jaunųjų chemikų mokyklos „6th EuCheMS Organic Division Young Investigators Workshop“ pranešimų medžiaga, Kipras, Larnaka, **2014**, rugpjūčio 28 – 30 d., L-25.

11. I. Karpavičienė, J. Šulgaitė, I. Čikotienė, Reactions Between 3-Arylprop-2-ynyl Carboxylates and Aldehydes. Tarptautinė konferencija „Paul Walden 9th Symposium on Organic Chemistry“, Pranešimų medžiaga. Ryga, Latvija, **2015**, gegužės 21 – 22, p.67.

SUMMARY

Chalcones represent a class of flavonoids that occur naturally in fruits and vegetables and possess valuable biological activity. Though pharmacological activity and mechanisms of action of naturally occurring and synthetic chalcones have been clarified, there is still room for exploring the pharmacological potential of chalcones by modifications on the molecular scaffold. Some time ago, it was shown that β' -hydroxy- α,β -unsaturated ketones and α -substituted α,β -unsaturated ketones exhibited remarkable antiproliferative activities in human solid tumor cell lines and some of them could be more potent pharmacophores than simple α,β -unsaturated ketones. In this concept, *the main aim* of the present work was dedicated to the development of synthetic approaches of these two main structural scaffolds together with their structure-anticancer activity relationship evaluation. Therefore the synthesis of β' -hydroxy- α,β -unsaturated ketones was performed using two different synthetic ways *via* reactions between aliphatic aldehydes and pent-4-yn-2-ol catalyzed by Lewis acid and reduction of various Δ^2 -isoxazolines. And alkyne-carbonyl metathesis reaction was chosen for the preparation of α -substituted α,β -unsaturated ketones.

Synthesis of β' -hydroxy- α,β -unsaturated ketones are usually presented in several step manner, though there are some methods in preparation of desired compounds in one step. So firstly in this work we tried one step coupling reaction of two aliphatic aldehydes and pent-4-yn-2-ol in presence of iron (III) chloride forming β' -hydroxy- α,β -unsaturated ketones. But this reaction gave a lot of side products next to desired compounds, therefore it hardly could be applied for the synthesis of β' -hydroxy α,β -unsaturated ketones.

Other part of work preparing β' -hydroxy- α,β -unsaturated ketones was reduction of simple α,β -unsaturated Δ^2 -isoxazolines. All known reduction methods ($\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, SmI_2) of isoxazolines containing double bond were tested on our synthesized compounds. Also we found the new reduction system using Al/CuCl_2 , which provided a facile, economical, and efficient protocol for the preparation of β -hydroxy ketones from nonconjugated Δ^2 -isoxazolines. The optimal results in reduction of α,β -unsaturated Δ^2 -isoxazolines were reached using $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Using $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ method reductions of α,β -unsaturated isoxazolines yields drastically diminished, though other various substituent

patterns of isoxazolines were tolerated. It was also found that Fe/NH₄Cl initiates retro-aldol reaction in activated Δ^2 -isoxazolines.

Alkyne-carbonyl metathesis reaction general methodology allowed the quick production of a variety of *E*- α -substituted α,β -unsaturated ketones. Though this reaction had some limitations related to the structure of starting materials, especially using heteroaromatic substituents. Also it was noticed that donating substituents in arylalkynes accelerated reaction rate as electron-withdrawing groups contrariwise diminished it. The most intriguing discovery was found in reactions between 3-arylprop-2-ynyl carboxylates and aldehydes which lead to the formation of *E* and *Z* enones (**10** and **11**), 2:1 adducts (**12**) and Morita-Baylis-Hillman adducts (**13**). It was also found, that the outcome of the reaction was dictated by the structures of both starting materials.

Due to the variety of formed products in the reactions between 3-arylprop-2-ynyl esters and aldehydes, the reaction pathway had been studied by using ¹⁸O-labeling experiments and confirmed by computational methods done by L. Rulíšek working group (Institute of Organic Chemistry and Biochemistry Gilead Sciences Research Center & IOCB Academy of Sciences of the Czech Republic). The obtained results showed that these reactions went through two competing energetically feasible pathways, *via* either a classical four- or new and unprecedented six-membered intermediate. It was also proved that the formation of the MBH adducts always proceeded by a new addition–rearrangement cascade. Therefore, on one hand, the present synthetic method provided a useful approach to MBH derivatives that have been difficult to access by classical MBH reactions. On the other hand, prolonged reaction times allowed the synthesis of thermodynamically more stable 2-aroyl-3-arylallyl carboxylates.

Antiproliferative activity tests were performed in two different institutions: BioLab, Instituto Canario de Investigacion del Cancer and Department of Molecular Cell Biology, Institute of Biochemistry, Vilnius University. Synthesized pure compounds were tested for their antiproliferative activity using different human cancer cell lines: HBL-100 (breast), HeLa (cervix), SW1573 (lung), T-47D (breast), and WiDr (colon) (in BioLab) or NB4 (leukemia), A549 (lung) and MCF-7 (breast) (in Vilnius University). The analysis of the GI₅₀/IC₅₀ values allowed us to establish several qualitative SARs, which results revealed a set of compounds valuable for further biological investigations.

CURRICULUM VITAE

Vardas, pavardė Ieva Karpavičienė
Elektroninis paštas ieva.karpaviciene@chf.vu.lt
Gimimo data 1986 04 08

Išsilavinimas/kvalifikacija:

2002-2005 Vilniaus Užupio gimnazija
2005-2009 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.
Kvalifikacija: chemijos mokslų bakalaurė (Cum Laude).
2009-2011 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.
Kvalifikacija: chemijos mokslų magistrė (Magna Cum Laude).
2011- 2015 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, Organinės chemijos katedra. Doktorantūros studijos.

Darbo patirtis:

2011 (9 mėn.) Vilniaus universitetas, Chemijos fakultetas, Organinės chemijos katedra, vyriausioji specialistė (pagr. pareigos)
2012 (11 mėn.) Vilniaus universitetas, Chemijos fakultetas, Organinės chemijos katedra, vyresnioji specialistė (nepagr. pareigos).
2012 – 2015 Vilniaus universitetas, Chemijos fakultetas, Organinės chemijos katedra, jaunesnioji mokslo darbuotoja (pagr. pareigos)

Mokslinė veikla

Dalyvavimas mokslo projektuose:

- 2007-2013 m. Žmoniškųjų išteklių plėtros veiksmų programos 3 prioriteto „Tyrėjų gebėjimų stiprinimas“ VP1.3.1-ŠMM-07-K priemonės „Parama mokslininkų ir kitų tyrėjų mokslinei veiklai (visuotinė dotacija)“ projektas „**Kompleksinė naujų priešvėžinių junginių paieška: nuo fundamentalių tyrimų iki kryptingų modeliavimo ir sintezės**“ (projekto Nr. VP1-3.1-ŠMM-07-K-01-002), įgyvendinamas pagal Lietuvos mokslo tarybos ir Vilniaus universiteto 2011 m. kovo 24 d. sutartį Nr. VP1-3.1-ŠMM-07-K-01-002 / MTDS-130000-575 (2011 – 2015 m).
- LMT finansuojamas mokslinių grupių projektas „**Funkcionalizuotų propargilinių substratų ciklizacijos reakcijų ir persigrupavimų tyrimas**“ (projekto Nr. MIP-15016) (2015 m.)

Pedagoginė veikla

Organinės chemijos laboratoriniai darbai –bakalauro studijų II kurso studentams. Dėstytoja
2011 – 2014 m. m.

Apdovanojimai/Stipendijos

Magna Cum Laude diplomą (Vilniaus Universitetas, 2011 m.)
Lietuvos Mokslo Tarybos stipendija doktorantams (2011-2015)