



VILNIAUS UNIVERSITETAS
CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS
CHEMIJOS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

Domantas Naruševičius

Farmacinė chemija – 2 kursas

Magistro baigiamasis darbas

NAUJŲ BIOAKTYVIŲ DEGUONIES HETEROCIKLŲ SINTEZĖS METODAI

Darbo vadovas

prof. dr. Edvinas Orentas

Leidžiama ginti _____
(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

Vilnius 2021

TURINYS

SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS	4
ĮVADAS	5
LITERATŪRINĖ DALIS	6
1. DEGUONIES HETEROCIKLAI VAISTUOSE IR JŲ PAIEŠKOJE	6
1.1. Trinariai deguonies heterociklai	7
1.1.1. Oksiranai	7
1.2. Keturnariai deguonies heterociklai	8
1.2.1. Oksetanai	8
1.3. Nearomatiniai penkianariai deguonies heterociklai	9
1.3.1. Furanozė	9
1.3.2. Dioksolanai ir γ -laktonai	9
1.3.3. Butenolidai ir tetrahidrofuranai	10
1.4. Aromatiniai penkianariai deguonies heterociklai	11
1.4.1. Furanai	11
1.4.2. Izoksazolai ir oksazolai	12
1.5. Nearomatiniai šešianariai deguonies heterociklai	13
1.5.1. Piranozė	13
1.5.2. Morfolinai, δ -laktonai ir tetrahidropiranai	14
1.6. Aromatiniai šešianariai deguonies heterociklai	15
1.6.1. Chromanai ir chromenai	15
1.6.2. Morfinanų alkaloidai	16
1.7. Septynariai deguonies heterociklai	17
1.7.1. Oksepanai	17
1.8. Deguonies makroheterociklai	18
1.8.1. Makrolaktonai ir makrocikliniai eteriai	18
2. KANABINOIDAI	19
2.1. Endokanabinoidai, fitokanabinoidai ir sintetiniai kanabinoidai	19
2.2. Tetrahidrokanabinolis, kanabidiolis ir kanabinolis	21
2.3. Kanabinoidiniai vaistai	21

2.4. Kanabinoidiniai junginiai vėžio gydime	22
3. REZULTATŲ APTARIMAS	23
3.1. 2 <i>H</i> -chromenų sintezė	25
3.2. Oksepano analogų sintezė	30
EKSPERIMENTINĖ DALIS	40
IŠVADOS	54
SUMMARY	55
LITERTŪROS SĄRAŠAS	56

SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS

2-AG – 2-arachidonoilglicerolis

β -CD – β -ciklodekstrinas

AgOTf – sidabro trifluormetansulfonatas

CB_{r4} – anglies tetrabromidas

CB1 – pirmo tipo kanabinoidiniai receptoriai

CB2 – antro tipo kanabinoidiniai receptoriai

CBC – kanabichromenas

CBD – kanabidiolis

CBG – kanabigerolis

CBN – kanabinolis

DCM – dichlormetanas

DIPA – diizopropilaminas

DMA – dimetilacetamidas

DMF – *N,N*-dimetilformamidas

DMSO – dimetilsulfoksidas

DNR – deoksiribonukleorūgštis

FDA – maisto ir vaistų administracija

KHMDS – kalio heksametildisilazanas

LD₅₀ – medianinė mirtinoji dozė

LiHMDS – ličio heksametildisilazanas

MAO – monoaminooksidazė

NBS – *N*-bromsukcinimidas

n-BuLi – n-butil litis

PCC – piridinio chlorchromatas

PPh₃ – trifenilfosfinas

THC - tetrahidrokanabinolis

THF – tetrahidrofuranas

TLC – plonasluoksnė chromatografija

ĮVADAS

XIX amžiaus vidurys yra laikomas sintetinės organinės chemijos pradžia. Viena iš priežasčių, dėl kurios buvo vystoma ši šaka, tai noras atrasti įvairius vaistus, kurie būtų efektyvūs prieš daugelį ligų.¹ Pirmiausia būdavo atliekamos įvairios procedūros, kurių metu iš natūralių produktų būdavo išskiriami gryni junginiai. Augaliniai ekstraktai dažniausiai būdavo naudojami kaip natūralūs šaltiniai, nes jų farmakologinis poveikis buvo žinomas nuo seno.¹ 1804 metais Friedrich Sertūrne iš opijaus išskyrė morfijų, o dėl to 1886 metais Albert Ladenburg susintetino pirmąjį alkaloidą – koniiną.^{2,3} Šie du atradimai padėjo pagrindus tolimesnei sintetinės organinės chemijos raidai.

Šiuolaikinė medicininė chemija vis dar yra glaudžiai susijusi su natūralių produktų bei jų analogų sintezėmis. Farmacinio chemiko pagrindinis tikslas yra naujo natūralaus produkto analogo sintezė, užtikrinanti saugų ir efektyvų vaisto veikimo principą. Natūralių produktų fizikocheminės ir farmakokinetinės savybės gali būti moduluojamos selektyviai modifikuojant jų struktūras.¹ Bene dažniausiai natūraliuose produktuose yra sutinkami heterociklai, kurie yra puikūs modifikavimo taikiniai, reguliuojant vaisto toksiškumą, lipofiliškumą, tirpumą, bazingumą ar rūgštingumą, taip pat vaisto selektyvumą.^{4,6}

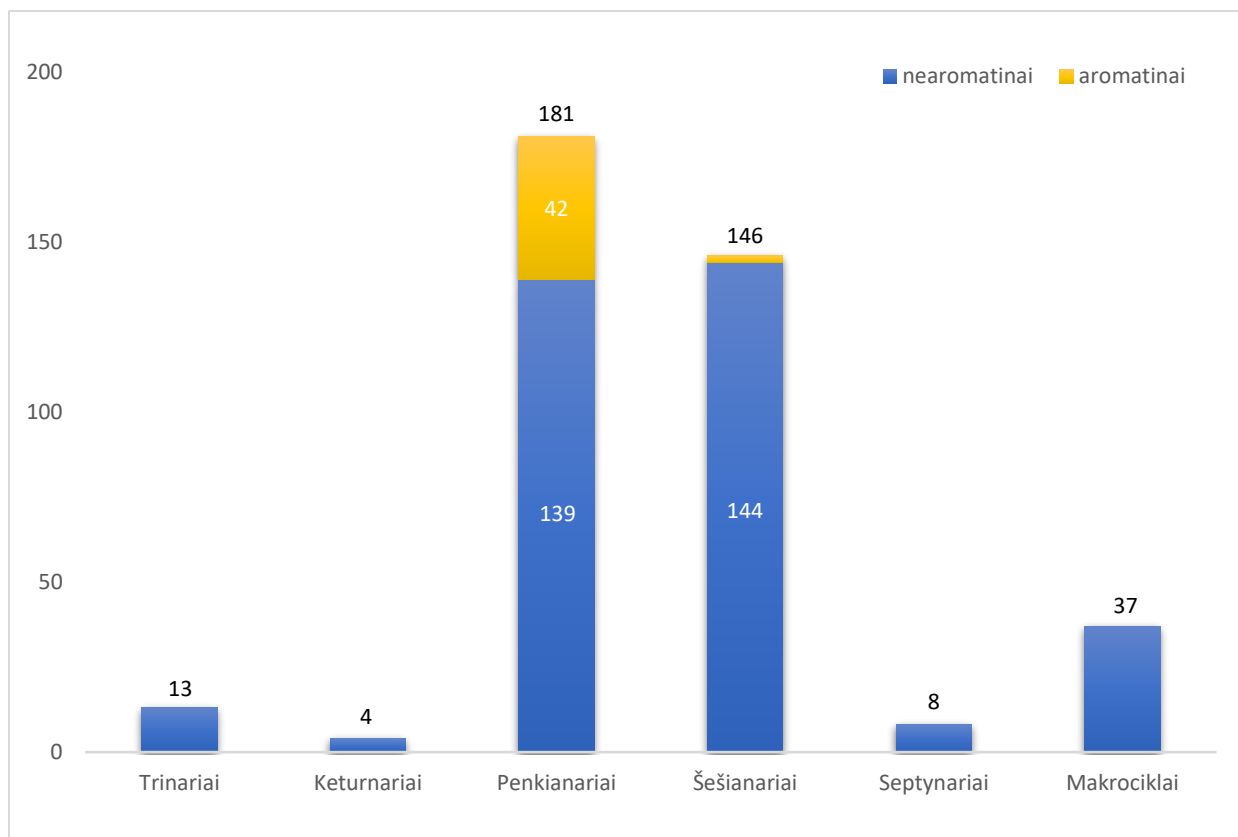
Deguonies heterociklai yra viena dažniausių struktūrinių komponentų grupių vaistuose, kurie yra pripažinti Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracijos (JAV FDA).⁵ Vaistuose labiausiai paplitę piranozių, furanozių, makrolaktonų, morfolinų ir dioksolanų heterociklų motyvai.⁵ Remiantis 2018 metų duomenimis, JAV FDA yra patvirtinusi 311 vaistinių preparatų, kurių sudėtyje iš viso yra 389 deguonies heterociklai.⁵

Pirmasis šio darbo tikslas – susintetinti naujus, literatūroje neaprašytus *2H*-chromenų analogus, kurių molekulės pagrindą sudarytų kanabinolio molekulė. Antrasis tikslas – susintetinti oksepano motyvą turinčius junginius bei išsiaiškinti skirtingų pakaitų, bazių ir tirpiklių įtaką šių heterociklų susidarymui. Pirmoje šio darbo literatūrinės apžvalgos dalyje yra apžvelgiami įvairūs deguonies heterociklai, jų savybės bei paplitimas vaistuose. Antroji dalis buvo skirta kanabinoidiniams junginiams ir esamiems jų pagrindu sukurtiems vaistams apžvelgti.

LITERATŪRINĖ DALIS

1. Deguonies heterociklai vaistuose ir jų paieškoje

Heterociklai yra labai dažnai vaistų sudėtyje sutinkami struktūriniai elementai bei yra naudojami kaip medicininės chemijos taikiniai naujų vaistų paieškoje.⁴ Deguonies heterociklai yra viena dažniausių struktūrinių komponentų grupė vaistuose, kurie yra pripažinti JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA).⁵ Vaistuose labiausiai paplitę piranozių, furanozių, makrolaktonų, morfolinų ir dioksolanų heterociklų motyvai.⁵ Daugumos vaistų sudėtyje yra daugiau nei vienas deguonies heterociklo fragmentas. Pavyzdžiui, 2016 ir 2013 metais patvirtinti eteplirsenas ir mipomersenas savo sudėtyje turi atitinkamai 30 ir 20 deguonies heterociklų.⁵ Pagrindinė priežastis dėl tokio didelio deguonies atomų turinčių žiedų paplitimo vaistuose yra gana akivaizdi. Tyrimo procesas, kurio metu nustatomas terapinio gydymo veiksmingumas, yra grindžiamas gamtos „imitavimu“. Kadangi heterociklai yra pagrindiniai natūralių produktų, tokių kaip nukleorūgštys, aminorūgštys, angliavandeniai, vitaminai ir alkaloidai, elementai, medicininė chemija dažnai yra vystoma imituojant būtent tokius struktūrinius motyvus.⁴⁻⁶ Reiktų neužmiršti, kad heterociklai vaidina daug didesnę vaidmenį šių dienų vaistų paieškose. Tokios vaistų savybės kaip poliškumas, lipofiliškumas, selektyvumas ir tirpumas gali būti modifikuojamos strategiškai įtraukiant heterociklinę dalį į molekulę.^{4,6} Remiantis 2018 metų duomenimis, JAV FDA yra patvirtinusi 311 vaistinių preparatų, kurių sudėtyje iš viso yra 389 deguonies heterociklai. 89 % deguonies heterociklų yra ne aromatiniai, 95 % aromatinių heterociklų yra penkianariai žiedai (1 grafikas).⁵ Atsižvelgiant į žiedo dydį, penkianariai ir šešenariai žiedai, atitinkamai 47 % ir 38 %, vaistų sudėtyje sutinkami dažniausiai. Rečiausiai sutinkami keturnariai deguonies heterociklai – 1 %.



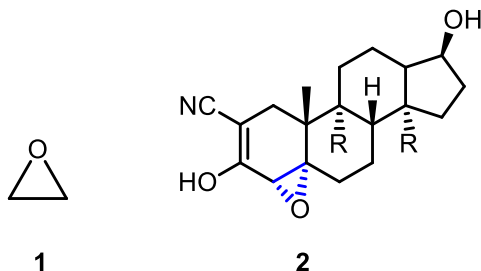
1 grafikas. Deguonies heterociklų pasiskirstymo priklausomybė nuo žiedo dydžio ir aromatiškumo

1.1. Trinariai deguonies heterociklai

1.1.1. Oksiranai

Naujų vaistų paieškose ir vystime svarbų vaidmenį atlieka vaisto veiksmingumo ir saugumo tyrimai. Nepaisant to, dėl nenumatyto toksiškumo ir nepageidajamų šalutinių vaisto reakcijų yra atmetami apytiksliai 40 % visų vaistų kandidatų.⁷ Dažnai šios nepageidajamos savybės yra siejamos su elektrofilinių metabolitų susidaru, kurie kovalentiškai jungiasi prie baltymų ar DNR molekulių.^{7,8} Viena iš labiausiai paplitusių metabolitų rūšių yra epoksidai. Epoksidai, oksiranai arba dar kitaip oksaciklopropanai, yra apibūdinami kaip sotūs deguonies heteroatomą turintys trinariai cikliniai eteriai, kurie dažnai yra labai reaktingi dėl žiedo įtemptumo ir poliarizuoto anglies – deguonies ryšio (1 pav.).⁷⁻⁹ Šiuos heterociklų klases junginius galima sutikti maiste, ore, dirvožemyje ir vandenyje. Taip pat, oksiranai randami įvairiuose organizmuose, nuo mikroorganizmų iki augalų ir gyvūnų.^{7,8} Šiuo metu JAV maisto ir vaistų administracijos yra pripažinta 13 vaistų, kurių sudėtyje yra oksirano motyvų.⁷ Šie vaistai

vartojami slopinti pykinimą, gydyti skrandžio opą bei dirgliosios žarnos sutrikimus. Vaistus taip pat galima naudoti kaip priešgrybelinius ir priešvėžinius agentus, bei kaip antibiotikus, prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas.^{5,8}

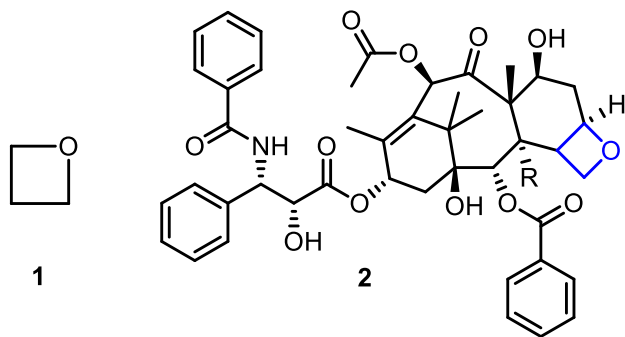


1 pav. Oksiranas (1) ir steroidinis vaistas trilostasanas (2)

1.2. Keturnariai deguonies heterociklai

1.2.1. Oksetanai

Daugelį metų oksetanai dėl savo cheminio ir metabolitinio nestabilumo buvo užmiršti ir nenaudoti medicininės chemijos tyrimuose, tačiau pastaraisiais metais vis dažniau į šiuos keturnarius deguonies heterociklus žiūrima kaip į potencialius motyvus naujų vaistų kūrimo (2 pav.).^{5,10,11} Šios molekules pasižymi dideliu poliškumu ir geba veikti kaip vandenilio ryšio akceptorai, prisidedant prie metabolitinio ir cheminio šeiminingo molekules stabilumo, taip pat oksetano fragmentas molekulėje gali keisti tokias molekules savybes kaip tirpumas, baziškumas ir lipofiliškumas.^{5,10,11}



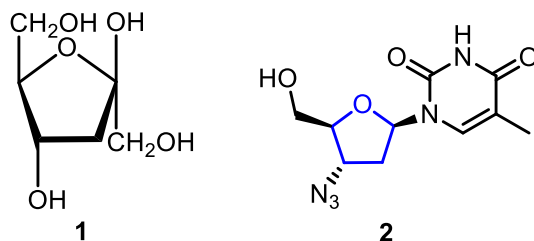
2 pav. Oksetanas (1) ir chemoterapinis vaistas paklitekselis (2)

JAV maisto ir vaistų administracija yra pripažinusi keturis vaistinius preparatus, turinčius oksetano motyvų savo sudėtyje. Šie sėkmingi vaistiniai preparatai skirti gydant krūties, plaučių ir kiaušidžių vėžį, taip pat kovoje su nutukimu, kur veikia kaip kasos lipazės negrįžtamas inhibitorius, ko pasekoje yra sumažinama sočiųjų rūgščių absorbcija virškinimajame trakte.^{5,12}

1.3. Nearomatiniai penkianariai deguonies heterociklai

1.3.1. Furanozė

Bakterijos, be termodinamiškai palankių piranozės cukrų, taip pat sintetinę polisacharidus ir glikokonjugatus, savo sudėtyje turinčius penkianarius furanozės žiedus (3 pav.) Šie termodinamiškai nepalankūs furanozės cukrai nėra randami žinduolių glikokonjugatuose, tačiau yra plačiai paplitę kituose gyvybės formuose: nuo bakterijų ir archebakterijų iki pirmuonių, grybų ir augalų.¹³ Įrodyta, kad šiuose organizmuose esantys furanozės motyvai yra atsakingi už ląstelės gyvybingumą ir vaidina kritinį vaidmenį ląstelės fiziologijoje.¹³ Kadangi šie furanozidų dariniai nėra randami žinduolių glikokonjugatuose, kilo susidomėjimas, kuriant furanozės biosintezės inhibitorius, kurie galėtų veikti kaip potencialūs chemoterapiniai vaistai prieš patogeninius mikroorganizmus.¹³ 34-iuose FDA patvirtintų vaistų sudėtyje yra furanozės žiedo motyvas.⁵ Didžioji dauguma, 74 % furanozės fragmentą turintys vaistai, yra nukleozidai. Šie vaistai yra antimetabolitiniai agentai, naudojami kovai su vėžiu ir įvairiais virusais. Furanozės motyvą turintys vaistai veikia kaip nukleotidų biosintezės substratai. Negrįžtamas šių fermentų prisijungimas sustabdo DNR sintezę.⁵



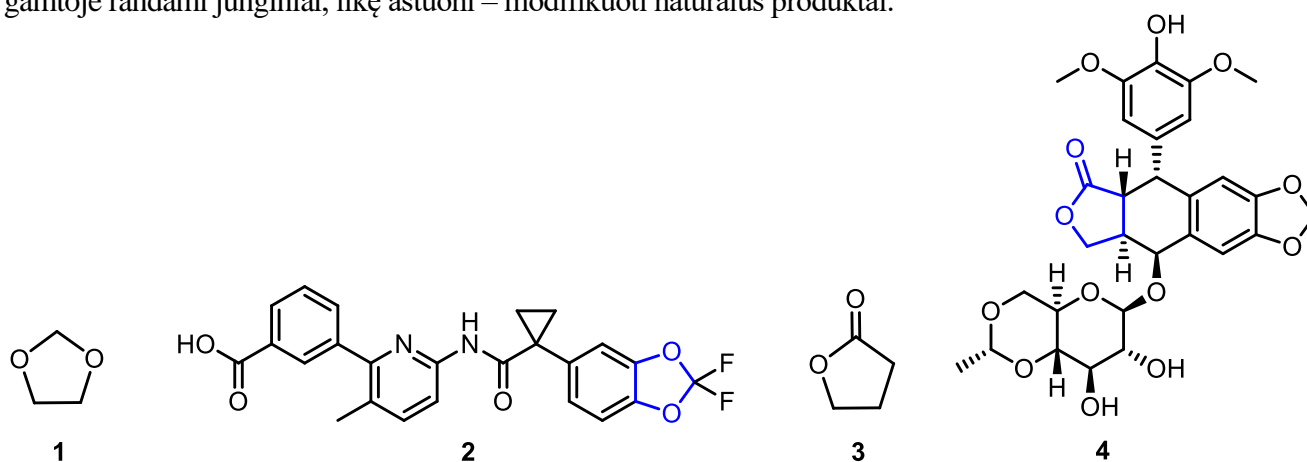
3 pav. Furanozė (1) ir antimetabolitinis vaistas zidovudinas (2)

1.3.2. Dioksolanai ir γ -laktonai

Dioksolanai – tai penkianarių heterociklinių acetalinių grupė, kuri yra plačiai naudojama organinėje chemijoje kaip ketonų, aldehydų ir 1,2-diolų apsauginė grupė (4 pav.).^{14,15} Taip pat tai yra svarbūs

tarpiniai arba galutiniai junginiai farmacijoje, parfumerijoje ir polimerų industrijoje. Priklausomai nuo pakaitų struktūros, šie junginiai gali pasižymėti antibakterinėmis, priešgrybelinėmis, antivirusinėmis, anestetinėmis, antineoplastinėmis ir prieštraukulinėmis savybėmis.¹⁵ Dioksolanų heterociklai randami 24-rių vaistų struktūrose.⁵ Vaistai, turintys dioksolanų motyvą, naudojami gydyti depresiją ir nerimo sutrikimus, erekcijos disfunkciją, epilepsiją, vėžį ir cistinę fibrozę.⁵

Paskutinius kelis dešimtmečius aktyviai tirti naturalūs ir pusiau sintetinti γ -laktonai dėl savo priešuždegiminių, antibakterinių, antihiperlipideminių, priešalerginių savybių, taip pat ir dėl jų citotoksininio aktyvumo.^{16,17} Daugelio šių γ -laktonų panaudojimas yra ribotas dėl jų toksiško poveikio, sukeliančio nepageidaujamas reakcijas su biologiniais nukleofilais. Lipofiliškumo moduliacijos ir cheminės modifikacijos yra keli iš būdų siekiant sumažinti šių junginių toksiškumą.¹⁶ Šiuo metu rinkoje galima sutikti 10 vaistinių preparatų, kurių struktūrose yra γ -laktonų motyvai (4 pav.).⁵ Natūralių produktų motyvai šioje kategorijoje vaidina pagrindinį vaidmenį. Du iš dešimties vaistų yra natūraliai gamtoje randami junginiai, likę aštuoni – modifikuoti naturalūs produktai.⁵



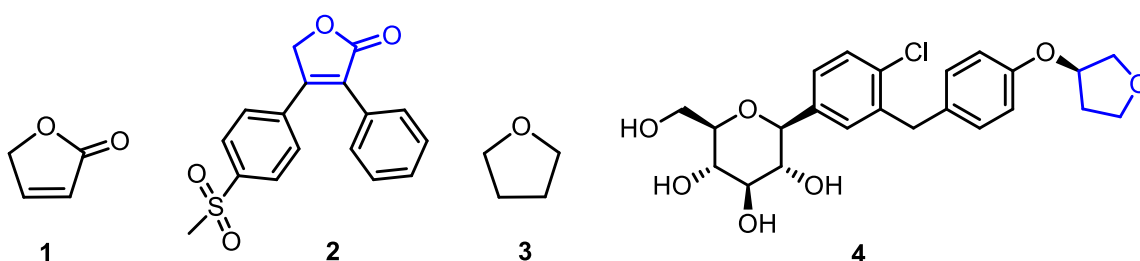
4 pav. Dioksolanas (1), vaistas nuo cistinės fibrozės lumakaftoras (2), γ -laktonas (3) ir chemoterapinis vaistas etopozidas (4)

1.3.3. Butenolidai ir tetrahidrofuranai

Butenolidai – tai α , β -nesotūs laktonai, kitaip žinomi kaip furanonai, randami tokiuose natūraliuose produktuose kaip digitoksigenas, A ir B goniobutenolidas bei linų sėmenų sudėtyje esančiuose lignanuose (5 pav.).^{18,19} Šių junginių grupė plačiai paplitusi grybuose, bakterijose ir gargonijose.¹⁹ Butenolidų biologinis aktyvumas pasireiškia antibakterinėmis, prieštraukulinėmis, priešuždegiminėmis, analgetinėmis, priešnavikinėmis ir antivirusinėmis savybėmis.¹⁹ Butenolidai randami aštuonių vaistų

struktūrose. Šeši iš jų priklauso steroidų digoksinų šeimai ir naudojami gydyti daugybei su širdimi susijusių ligų.⁵

Tetrahidrofuranas (THF) – plačiai pramonėje ir tyrimuose paplitęs tirpiklis (5 pav.). THF yra pripažintas kaip silpnas toksinas, kurio medianinė mirtinoji dozė (LD₅₀) vartojant oraliai yra nuo 2 iki 3 g/kg.²⁰ Tetrahidrofurano motyvą turintys vaistai naudojami gydyti širdies ir kraujagyslių ligas, įvairias infekcijas, diabetą, vėžį bei šlapimo sutrikimus.⁵ Kuriant vaistus, cikliniai eteriai yra naudojami kaip amidinių/peptidinių ryšių bioizosteros proteazės inhibitoriuose. Šiuo metu rinkoje tetrahidrofurano motyvą turi 13 vaistų.⁵



5 pav. Butenolidas (1), priešūždegiminis vaistas rofekoksibas (2), tetrahidrofuranas (3) ir antidiabetinis vaistas empagliflozinas (4)

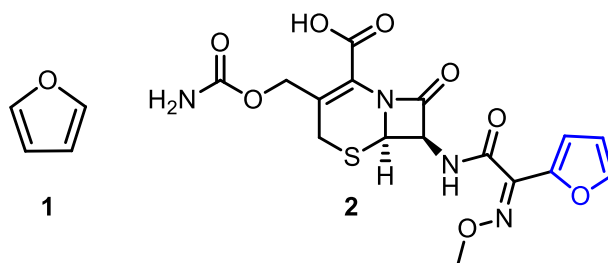
1.4. Aromatiniai penkianariai deguonies heterociklai

1.4.1. Furanai

Aromatiniai heterociklai vaidina milžinišką vaidmenį kuriant, atrandant ir sintetinant terapinius agentus. Šio tipo struktūriniai fragmentai išskirtinai gerai veikia, kaip farmakoforinės grupės.²¹ Taip pat tai stabilios, lengvai susintetinamos molekulės. Nepaisant jų aromatinio stabilumo, šie heterociklai gali būti modifikuojami, paverčiant juos į ne aromatinės struktūras, o tai įrodo šių aromatinių heterociklų universalumą kuriant naujus vaistus.

Furanai – tai heterociklinių organinių junginių klasė, sudaryta iš penkianario aromatinio žiedo, turinčio deguonies atomą (6 pav.). Šiuo metu JAV maisto ir vaistų administracijos yra pripažinta 10 vaistų, kurių sudėtyje yra furano motyvų.⁵ Beveik visos nitrofurano fragmentą turinčios vaistų struktūros yra naudojami kaip antibiotikai.⁵ Pavyzdžiui, nitrofurantoinas pradėtas vartoti jau per antrąjį pasaulinį karą ir iki dabar naudojamas šlapimo pūslės infekcijoms gydyti.²¹ Kiti furano motyvus turintys vaistai

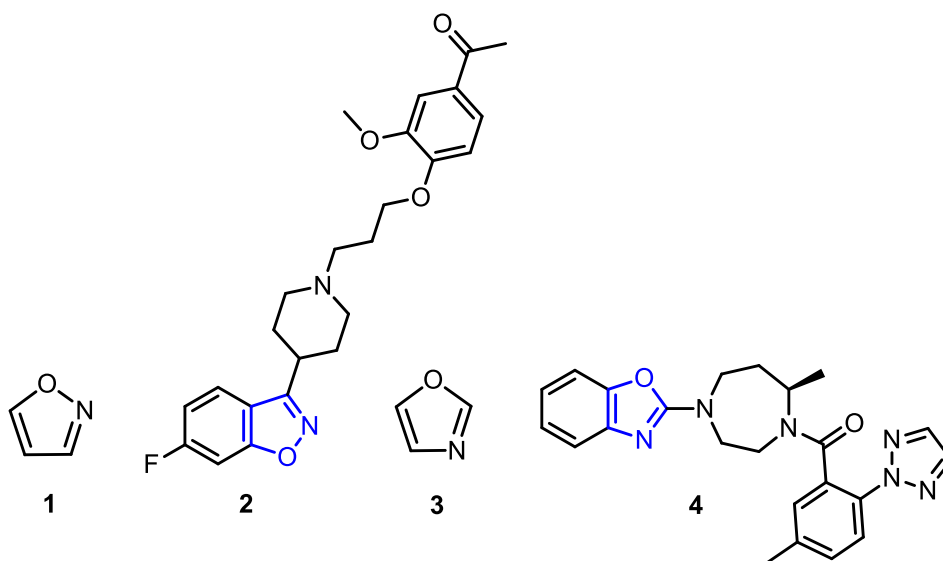
naudojami, kaip žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus inhibitoriai, potrauminio streso sutrikimams gydyti ir histamino H2 receptoriaus antagonistai.^{5,21,22}



6 pav. Furanas (1) ir antibiotikas cefuroksimas (2)

1.4.2. Izoksazolai ir oksazolai

Izoksazolai – tai penkianariai heterociklinių junginių klasės nariai. Šių junginių grupė sudaryta iš dviejų, vienas su kitu ryšį sudarančių, deguonies ir azoto heteroatomų (7 pav.). Dėl izoksazolų struktūrinių ypatumų atsiranda galimybė sudaryti daugybę nekovalentinių sąveikų. Vandeninginiai ryšiai, $\pi - \pi$ ryšių persidengimas ir hidrofilinės sąveikos, leidžia izoksazolo motyvams padidinti vaisto veiksmingumą, sumažinti toksiškumą, ir pagerinti farmakokinetines savybes.²³ Šie heterocikliniai junginiai turi platų biologinį aktyvumą ir yra naudojami kaip priešvėžiniai, antibakteriniai, priešgrybeliniai, antivirusiniai, antimikrobiniai, prieštuberkulioziniai ir priešūždegiminiai preparatai.^{5,23}



7 pav. Izoksazolas (1), antipsichozinis vaistas paliperidonas (2), oksazolas (3) ir vaistas nuo nemigos suvoreksantas (4)

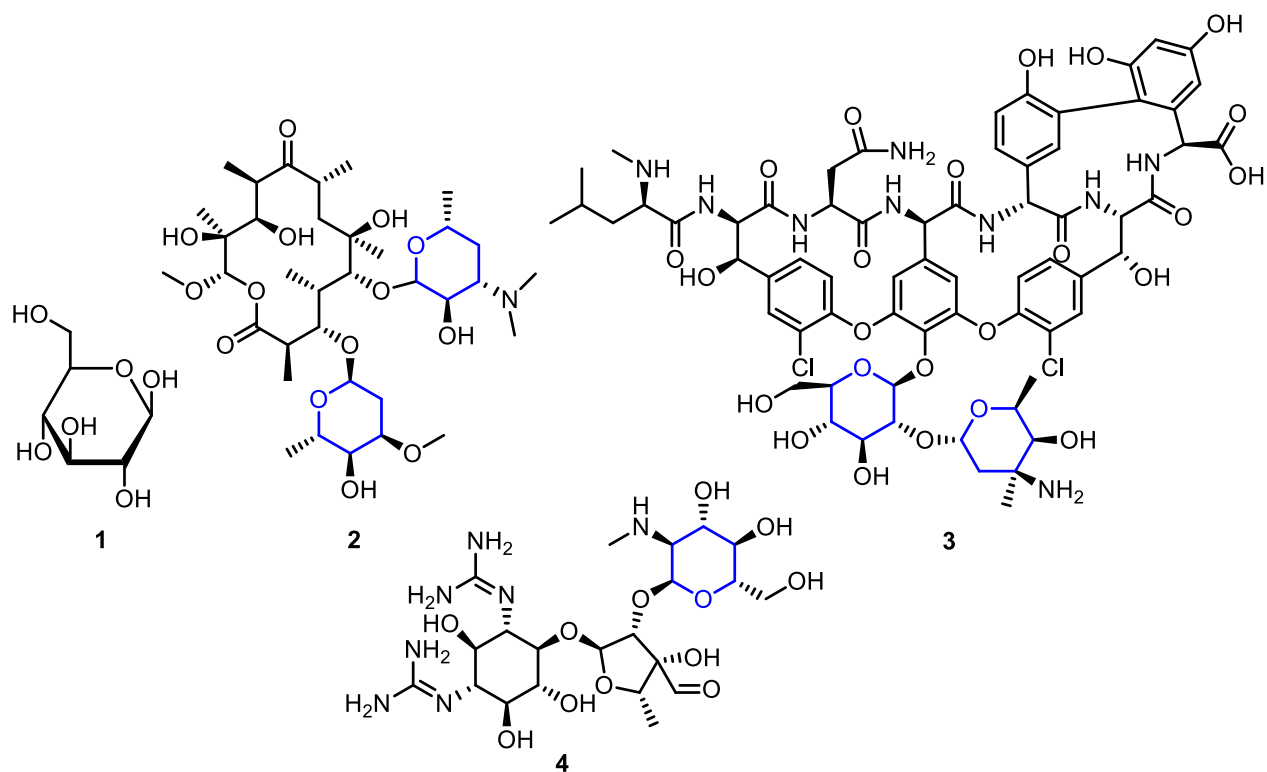
Oksazolai, kaip ir izoksazolai yra penkianariai heterocikliniai žiedai savo sudėtyje turintys azoto ir deguonies heteroatomus (7 pav.). Ši heterociklinių junginių klasė linkusi sudaryti jono – dipolio ir katjonų – π sąveikas, taip pat vandenilinius ir koordinacinius ryšius, π – π ryšių persidengimą ir pasižymi hidrofobiniu poveikiu.²⁴ Biologinėse sistemose oksazolo junginiai gali lengvai prisijungti prie įvairių fermentų ir receptorių. Struktūros, kurių sudėtyje yra šie heterociklų motyvai pasižymi antibakteriniu, priešgrybeliniu, antivirusiniu, prieštuberkulioziniu, priešvėžiniu ir priešuždegiminiu poveikiu.^{5,24} Kartu su izoksazolais šiuo metu yra patvirtinti 34, kiekvienos klasės po 17, vaistiniai preparatai naudojami kaip antibiotikai, priešuždegiminiai vaistai, antipsichotikai ir vaistai insomnijai ir raumenų distrofijai gydyti.⁵

1.5. Nearomatiniai šešianariai deguonies heterociklai

1.5.1. Piranozė

Piranozių šeima sudaro didžiausią dalį JAV FDA patvirtintų vaistų, kurių sudėtyje yra deguonies heterociklas (8 pav). Šiuo metu yra patvirtinti 62 vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra bent vienas piranozės fragmentas.⁵ Piranozės motyvus turintys vaistai vartojami kaip chemoterapiniai (9) ir priešgrybeliniai (4) preparatai.⁵ Jie gali būti naudojami ir kaip antidiabetikai (5), širdies ir kraujagyslių ligom (6) gydyti, kaip antibiotikai (29) ir nei vienai iš grupių nepriskirti vaistai (9).⁵

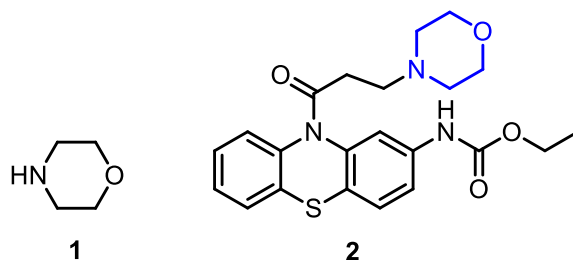
Didžioji dauguma antibiotikų yra natūralūs produktai arba jų modifikacijos. Eritromicinas, vankomicinas ir streptomicinas yra, turbūt, patys žinomiausi šios šeimos atstovai (8 pav.). Eritromicinas – tai natūralus vaistinis preparatas, naudojamas gydyti kvėpavimo takų, odos ir chlamidijų infekcijas, taip pat dubens uždegimines ligas ir sifelį.²⁵ Vankomicinas yra triciklinis glikopeptidinis antibiotikas, išskiriamas iš bakterijos *Streptococcus orientalis* ir naudojamas įvairių gramteigiamų bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti.²⁵ Streptomicinas yra aminoglikozidinis antibiotikas, išskiriamas iš *Streptomyces griseus* bakterijų. Tai pirmasis atrastas aminoglikozidų grupės antibiotikas. Dažniausiai šis antibiotikas naudojamas aerobinių gramneigiamų bakterijų sukeltom infekcijom gydyti.²⁵



8 pav. Piranozė (1), eritromicinas (2), vankomicinas (3) ir streptomicinas (4)

1.5.2. Morfolinai, δ -laktonai ir tetrahidropiranai

Morfolinai yra heterocikliniai junginiai, savo sudėtyje turintys antrinio amino funkcinę grupę (9 pav.). Šių junginių klasė dažnai naudojama medicininėje chemijoje dėl savo pranašų fizikinių, cheminių, biologinių ir metabolinių savybių.⁵ Jau seniai žinoma, kad tinkamai modifikuoti morfolinai pasižymi įvairiais biologiniais poveikiais ir gali būti naudojami kaip nuskausminamieji, priešuždegiminiai, antioksidaciniai, antimikrobiniai, antineurodegeneruojantys ir priešvėžiniai vaistiniai preparatai.²⁶

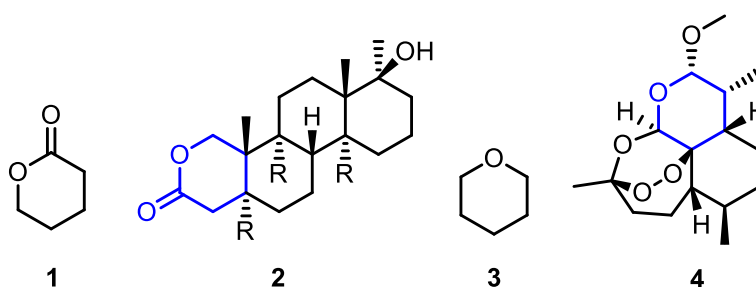


9 pav. Morfolinas (1) ir vaistas skirtas širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti moracizinas (2)

1955 metais buvo pradėtas pardavinėti pirmas morfolino motyvą turintis vaistas – preludinas, kuris buvo naudojamas kaip vaistas nuo nutukimo.²⁶ Šiai dienai JAV FDA yra patvirtinus 25 vaistus, kurių struktūroje yra vienas arba keli morfolino heterociklai.⁵

Viena iš priežasčių, kodėl laktonai susilaukia didelio susidomėjimo medicininėje chemijoje, yra šių ciklinių hidroksirūgščių esterių paplitimas gamtoje. Manoma, kad γ -laktono motyvai yra randami apytiksliai 10-jie % visų natūraliai randamų junginių struktūrose. δ -laktonų paplitimas yra mažesnis, tačiau didelė jų dalis randami vaisiuose ir eteriniuose aliejuose.²⁷ Šie šešianariai heterociklai randami 6-ių vaistų struktūrose ir yra naudojami kaip HMG-CoA reduktazės ir aromatazės inhibitoriai (10 pav.).⁵

Tetrahidropirani yra gerai žinomi vaistų karkasai, tai taip pat maistinių medžiagų, tokių kaip gliukozė ar galaktozė, pagrindas (10 pav.).²⁸ Tetrahidropiranių heterociklai randami 14-kos vaistų struktūrose ir naudojami kaip imunosupresiniai vaistai, inkstų karcinomai, centrocitomai ir lėtinei limfocitinei leukemijai gydyti, taip pat kaip chemoterapijos priemonės bei antibiotikai.⁵



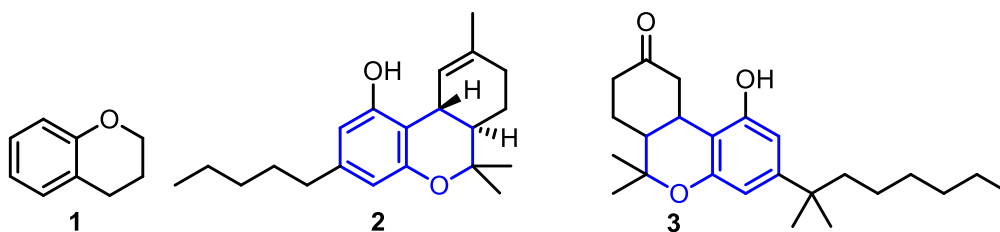
10 pav. δ -laktonas (1), steroidinis vaistas testolaktonas (2), tetrahidropiranas (3) ir antiparazitinis vaistas artemeteris (4)

1.6. Aromatiniai šešianariai deguonies heterociklai

1.6.1. Chromanai ir chromenai

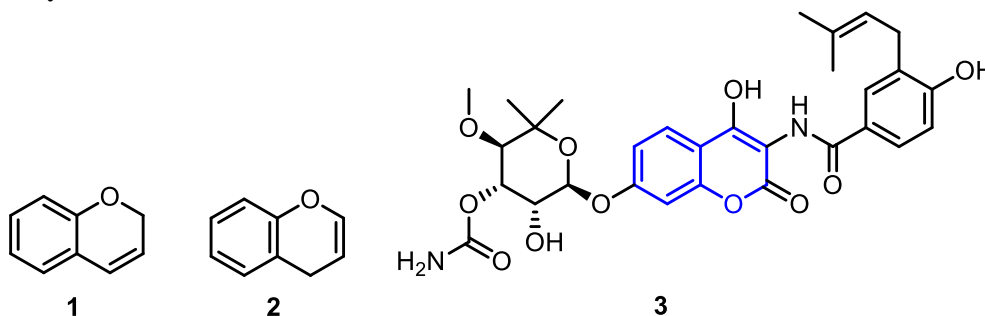
Chromanai, arba kitaip dihidrobenzopirani, yra plačiai paplitę natūraliuose produktuose (11 pav.). Šie heterociklai dėl savo unikalių biologinių savybių susilaukė didelio dėmesio organinėje ir medicininėje chemijoje. Molekulės, savo sudėtyje turinčios chromano motyvus, pasižymi antivirusinėmis, priešnavikinėmis ir antimikrobinėmis savybėmis.^{29,30} Labiausiai šios savybės pasireiškia dihidrobenzopiranuose, kurie turi elektronų donorines grupes, tačiau kai kurie chromanai, turintys elektronų akceptorines grupes, pasižymi antirinovirusinėmis, antihipertenzinėmis ir antimikrobinėmis savybėmis.²⁹ JAV FDA yra patvirtinusi 7 vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra šių heterociklų

motyvai.⁵ Šios klasės atstovai dronabinolis ir nabilonas yra kanabinoidiniai vaistai, pasižymintys antiemetinėmis savybėmis (11 pav.).



11 pav. Chromanas (1), dronabinolis (2) ir nabilonas (3)

Chromenai (benzopirantai) yra policiklinė organinių junginių klasė, gaunama benzeno žiedo ir heterociklo pirano susijungimo metu.³¹ Pagrindiniai šios klasės junginiai *2H*- ir *4H*-chromenai yra svarbūs struktūriniai komponentai naujų vaistų paieškoje. Molekulės, savo sudėtyje turinčios benzopirano motyvą, pasižymi priešvėžinėmis, antimikrobinėmis, prieštraukulinėmis, antidiabetinėmis, antituberkuliozinėmis savybėmis bei gali veikti kaip monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriai (12 pav.).³¹ Taip pat žinoma, kad *2H/4H*-chromenų analogai pasižymi citotoksiniu poveikiu vėžinesse ląstelėse, todėl buvo pripažinti kaip priešnavikiniai preparatai. Šiuo metu yra patvirtinti 11 vaistų, skirtų įvairioms odos ligoms ir bakterinėms infekcijom gydyti, taip pat kaip gydomoji priemonė nuo astmos ir kraujo krešulių.⁵



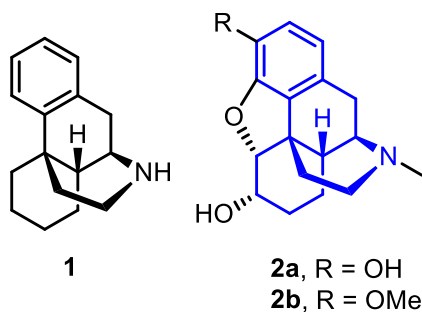
12 pav. *2H*-chromenas (1), *4H*-chromenas (2) ir antibiotikas novobiocinas (3)

1.6.2. Morfinanų alkaloidai

Vienas iš pagrindinių ligos simptomų yra skausmas, kuris pasireiškia apytiksliai 90 % visų ligų.³² Skausmas organizme veikia kaip apsauginys skydas, susijęs su daugybe patologinių sutrikimų, tačiau pernelyg intensyvi signalizavimo funkcija gali apsunkinti pirminės ligos eigą ir, kai kuriais atvejais gali sukelti sunkią traumą ar net šoką.³² Yra sukurta labai didelė įvairovė skausmą mažinančių vaistų. Iš visų

jų, morfinanų alkaloidai yra pripažinti kaip stipriausi analgetikai, vartojami vidutiniam ar stipriam skausmui malšinti (13 pav.).³³

JAV FDA yra patvirtinusi 16-ą morfinano pagrindą turinčius vaistinius medikamentus.⁵ Labiausiai žinomi šios klasės vaistai yra morfinas ir metilinta jo versija kodeinas. Morfinas yra aguonų *Papaver somnifum* alkaloidas, kuris gaunamas iš aguonų veikliųjų medžiagų mišinio – opijaus (13 pav.).³³ Šis morfinanų alkaloidas pasižymi raminančiomis ir migdančiomis bei skausmą malšinančiomis savybėmis, tačiau perdozavus gali ištikti mirtis nuo kvėpavimo takų paralyžiaus.³³ Kaip jau buvo minėta anksčiau, kodeinas yra morfino monometileris (13 pav). Narkotiniu požiūriu, kodeinas yra 5 kartus silpnesnis nei morfinas. Nuskausminamasis jo veikimas yra silpnas ir priklausomybė pasireiškia retai. Taip pat retai matomos ir pašalinės kodeino reakcijos.^{5,33}

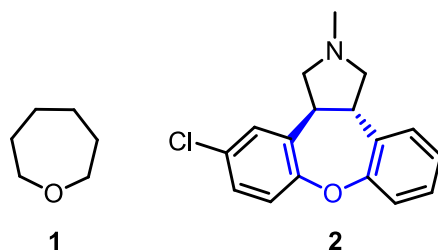


13 pav. Morfinanas (1), morfijus (2a) ir kodeinas (2b)

1.7. Septynariai deguonies heterociklai

1.7.1. Oksepanai

Architektūriniu požiūriu sudėtingi 7-nariai cikliniai eteriai (oksepanai) yra sutinkami daugybėje struktūriškai ar biologiškai įdomių natūralių produktų sudėtyje (14 pav.). Šie heterociklai, lyginant su tetrahidrofurais ir tetrahidropirais, yra sudėtingi sintetiniai taikiniai dėl entalpinių ir entropinių barjerų.³⁴ Natūralūs produktai, turintys oksepano motyvų, randami pirtyse, koraluose ar įvairiuose jūros grybuose.³⁵ Šių junginių klasė pasižymi priešvėžinėmis, antibakterinėmis ir priešgrybelinėmis savybėmis. Septynių patvirtintų vaistų struktūrose randami oksepanų arba jo analogų motyvai. Dauguma šių vaistų vartojami kaip antidepresantai, taip pat maliarijai ir psichinėms ligoms gydyti.⁵

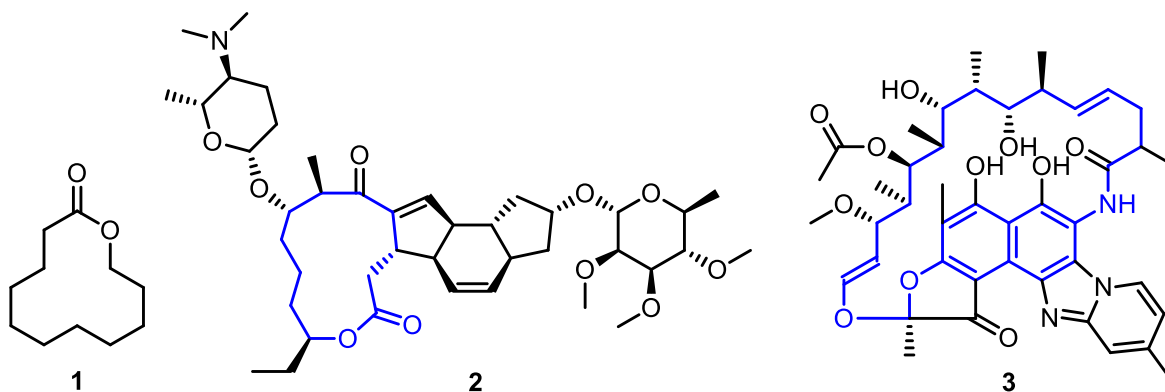


14 pav. Oksepanas (1) ir antipsichozinis vaistas azenapinas (2)

1.8. Deguonies makroheterociklai

1.8.1. Makrolaktonai ir makrocikliniai eteriai

Natūralūs produktai, turintys nepaprastą molekulinę įvairovę, labai stipriai prisidėjo prie vaistų kūrimo. Makrolaktonai yra ciklinės molekulės, sudarytos iš 12 ar daugiau atomų, turinčių vieną ar kelias esterines jungtis (15 pav). Makrolaktonų molekulės nėra standžios, todėl jų funkcinės grupės gali laisvai sąveikauti su baltymais, kas lemia šių molekulių selektyvumą ir efektyvumą.³⁶ Beveik visi makrolaktoniniai vaistai yra gauti iš natūralių šaltinių ir yra identiški arba natūraliai gamtoje randamų makrociklų analogai. Makrolidai yra viena iš saugiausių antimikrobinių medžiagų klasių, plačiai naudojami viršutinių kvėpavimo takų ir odos infekcijoms gydyti.^{5,36} Taip pat šios klasės junginiai pasižymi fitotoksiškumu, citotoksiškumu, antibiotinėmis ir antiangiogenezinėmis savybėmis.³⁶ Makrolaktonai sutinkami 26 vaistų struktūrose. Be kvėpavimo takų ir odos infekcijų, šiuos heterociklų motyvūs turintys vaistai naudojami kaip imunosupresantai, antibiotikai, priešgrybeliniai ir chemoterapiniai agentai.⁵



15 pav. Makrolaktonas (1), pesticidas spinozadas (2) ir antibiotikas rifaksiminas (3)

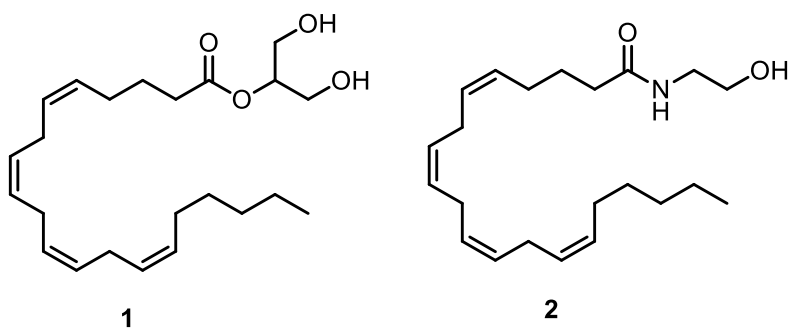
Makrocikliniai eteriai yra 12-kos JAV maisto ir vaistų administracijos patvirtintų vaistų sudėtyje. Didžioji dauguma šios klasės vaistų yra vartojami kaip antibiotikai, savo sudėtyje turintys 25 arba 30 eterinių žiedų (15 pav.).⁵ Taip pat, keli makrocikliniai eteriai pasižymi priešvėžinėmis ir anestezinėmis savybėmis. Gali būti naudojami kaip raumenys atpalaiduojantys vaistai.⁵

2. Kanabinoidai

Kanabinoidai yra cheminių junginių klasė, veikianti ląstelės endokanabinoidinėje sistemoje esančius kanabinoidinius receptorių, taip sutrikdydami neuromediatorių išsilyjeimą.³⁷ Šių baltyminių receptorių ligandai gali būti natūraliai sintetinami organizme – endokanabinoidai, išskiriami iš sėjamosios kanapės (*lot. Cannabis sativa*) – fitokanabinoidai ir gaminami dirbtinai t.y. įvairiais sintezės metodais.³⁸

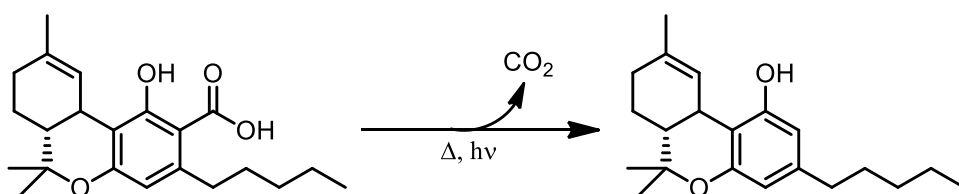
2.1. Endokanabinoidai, fitokanabinoidai ir sintetiniai kanabinoidai

Endokanabinoidai yra natūralūs endogeniniai ligandai, sintetinami beveik visų gyvūnų karalystės atstovų, kurie veikia kanabinoidinius CB1 ir CB2 receptorių, sukeldami jų aktyvaciją.³⁸⁻⁴⁰ CB2 raiška pasižymi žmogaus nervų sistemos ląstelės. CB1 receptoriaus aktyvinimas siejamas su motorika, atmintimi, gebėjimu mokytis, endokrinine sistema, emocijomis. Taip pat, CB2 receptorių nustatytas imuninės sistemos, kt. audinių eukariotų ląstelėse.³⁸ Endokanabinoidai ir jų receptoriai sudaro endokanabinoidų sistemą, kurios funkcionavimas priklauso tiek nuo endogeninių tiek nuo egzogeninių kanabinoidų. Du pagrindiniai endokanabinoidai randami žmogaus ir gyvūnų organizmuose yra N-arachidonoiletanolaminas (anandamidas) ir 2-arachidonoilglicerolis (2-AG) (16 pav.).³⁸⁻⁴⁰



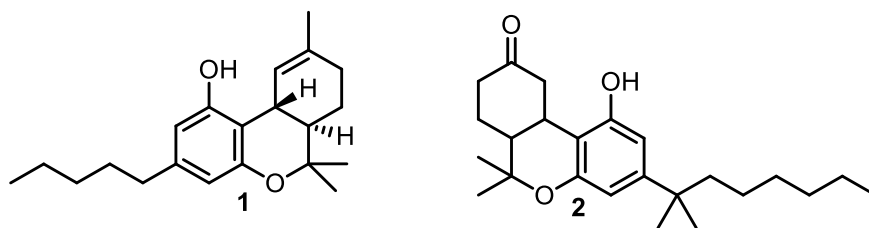
16 pav. 2-AG (1) ir anandamido (2) struktūros

Fitokanabinoidais vadinami junginiai, savo sudėtyje turintys 21 anglies atomą ir randami sėjamojoje kanapėje.⁴¹ Yra atrasta 70 skirtingų fitokanabinoidų, įskaitant jų neutralias ir rūgštines formas, analogus ir transformacijos produktus.⁴¹ Pats augalas geba sintetinti tik ne psichoaktyvius junginius, todėl augale pagrinde yra randami Δ^9 -THCA, CBDA, CBGA ir CBCA kanabinoidai. Aktyvūs kanabinoidai yra gaunami dekarboksilinant karboksi grupę šviesos ar temperatūros pagalba (1 schema). Todėl išdžiovintame augale randami neutralūs, aktyvios formos fitokanabinoidai (Δ^9 -THC, CBD, CBG ir CBC).^{41,42}



1 schema. Δ^9 -THCA dekarboksiliimas

Pagrindinis skirtumas tarp endokanabinoidų, fitokanabinoidų ir sintetinių kanabinoidų yra tas, kad pastarasis yra pilnai sukurtas ir susintetintas laboratorinėmis sąlygomis.³⁸ Sintetiniai produktai sukurti taip, kad sąveikautų su kanabinoidų receptoriais. Jais dažniausiai siekiama psichotropinio poveikio, todėl struktūra dažnai panaši į THC.⁴² Keli iš tokių pavyzdžių galėtų būti aktyvios formos junginiai dronabinolis ir nabilonas (17 pav.). Abu junginiai yra naudojami kaip vaistai kontroliuoti pykinimą ir vėmimą sukeliama chemoterapijos proceso metu.⁴³



17 pav. Dronabinolio (1) ir nabilono (2) struktūros

Nabilonas yra sintetinis kanabinoidas, vartojamas kaip antiemetikas ir kaip papildomas analgetikas nuo neuropatinio skausmo.^{44,45,49} Jungtinėse Amerikos Valstijose jis naudojamas slopinti chemoterapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą, o Kanadoje – lėtiniam skausmui malšinti. Taip pat daugelis tyrimų parodė nedidelį vaisto efektyvumą, siekiant palengvinti fibromialgiją ir išsėtinę sklerozę.⁴⁸⁻⁵⁰

Dronabinolis yra prekinis THC analogo pavadinimas ir yra naudojamas kaip apetitą stimuliuojantis vaistas, dėl to yra svarbus pacientams, sergantiems ŽIV/AIDS ir vėžiu.^{48,51} Dronabinolis, kaip ir nabilonas, naudojamas slopinti chemoterapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą. Vaistas taip pat slopina ir miego apnėjos sukeltus simptomus.⁵²

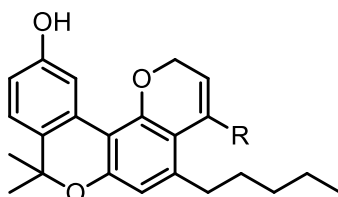
„Epidiolex“ yra prekinis CBD pavadinimas, skirtas dviem sunkioms vaikų epilepsijos formoms gydyti – Lenokso-Gasto ir Draverto sindromams, kurie pasireiškia mažamečiams vaikams. Taip pat gali būti naudojamas tuberozinės sklerozės kompleksų gydymui.^{48,53}

2.4. Kanabinoidiniai junginiai vėžio gydyme

Kaip jau buvo minėta anksčiau kanabinoidai yra sėkmingai naudojami slopinant kai kuriuos šalutinius ligos simptomus, tokius kaip pykinimas ir vėmimas, svorio kritimas, apetito stoka ir skausmas. Nors ši junginių klasė yra naudojama tik paliatyviu vėžiui gydyti, negalima nuneigti fakto, kad tetrahidrokanabinolis (THC) ir kanabinolis (CBN) pasižymi priešvėžinėmis savybėmis, kurios buvo pirmą kartą aprašytos 1975 metais.^{54,55} Laikui bėgant buvo gauta vis daugiau įrodymų leidžiančių manyti, kad fito-, endo- ir sintetiniai kanabinoidai gali būti naudingi vėžio gydymo procese, dėl savo gebėjimo reguliuoti ląstelės signalizavimo procesus, kurie yra kritiškai svarbūs ląstelės augimui ir išgyvenimui.⁵⁴ Kanabinoidai veikia įvairius ląstelės signalizavimo kelius prisijungdami ir aktyvuodami G-baltymu sujungtus kanabinoidinius receptorių. Jie inhibuoja baltymų kinazę A ir reguliuoja Ca^{2+} ir K^+ kanalus, taip inhibuodami neurotransmitorių atpalaidavimą.⁵⁴ Manoma, kad kanabinoidai gali veikti vėžines ląsteles keliais skirtingais mechanizmais: transformuotų ląstelių mirties indukcija, transformuotų ląstelių augimo inhibicija ir naviko angiogenezės ir metastazės inhibicija.⁵⁴

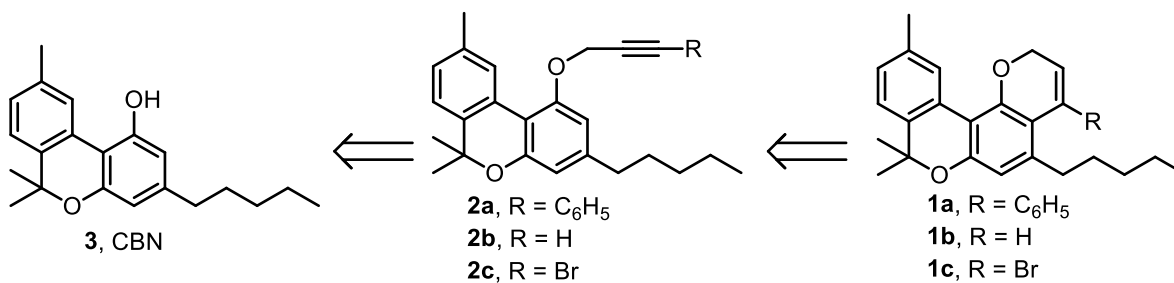
REZULTATŲ APTARIMAS

Pirmasis darbo metu iškeltas tikslas buvo susintetinti įvairius *2H*-chromenų analogus, kaip karkasą naudojat kanabinolio molekulę (19 pav.). Susintetinus tokias struktūras atsirastų galimybė iširti šių junginių sąveiką su skirtingomis vėžinių ląstelių kultūromis.



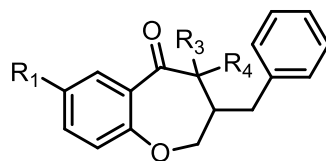
19 pav. Sintetino *2H*-chromeno struktūra

Tokius *2H*-chromeno analogus **1a**, **1b** ir **1c** galima būtų sintetinti iš atitinkamai *O*-alkilintų **2a**, **2b** ir **2c** junginių, o šie – iš tyrimui pasirinktos kanabinolio molekulės (2 schema). Šių gautų *2H*-chromenų struktūros leistų įvertinti skirtingų pakaitų įtaką vėžinėms ląstelėms.



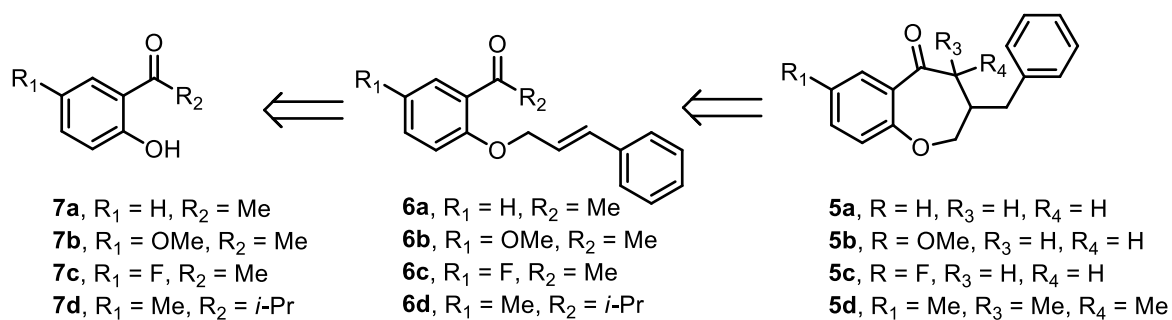
2 schema. *2H*-chromenų retrosintezės kelias

Antrasis darbo tikslas buvo oksepano homologų sintezė (20 pav.). Sintetinant šiuos heterociklus buvo norima patikrinti įvairius iki šiol neaprašytus sintezės kelius, taip pat skirtingų pakaitų, bazių ir tirpiklių įtaką šių heterociklų susidarymui.



20 pav. Sintetinamo oksepano struktūra

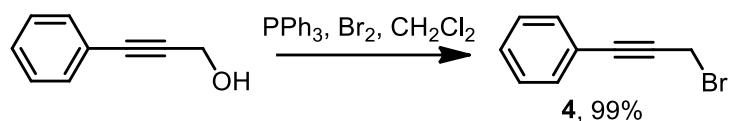
Oksepano motyvus turinčius junginius **5a** – **5d** būtų galima sintetinti iš *O*-alkilintų **6a** – **6d** junginių, kurie būtų gauti iš 2-hidroksiacetofenono ir jo analogų (3 schema). Susintetintų heterociklų struktūros leistų įvertinti tinkamas sintezės sąlygas šių junginių susidarymui.



3 schema. Oksepanų retrosintezės kelias

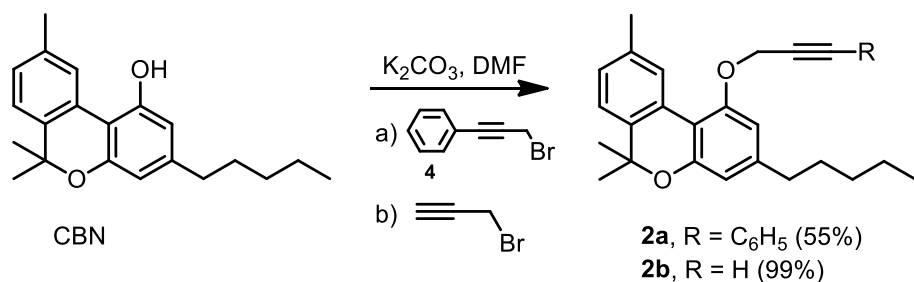
3.1. 2*H*-chromenuų sintezė

Siekiant susintetinti junginį **2a**, pirmiausia buvo atlikta junginio **4** sintezė. Tikslinis junginys buvo gautas Appel reakcijos metu, 3-fenilpropargilo alkoholių veikiant molekulinio bromu ir trifenilfosfinu.⁵⁶ Susidaręs šalutinis trifenilfosfino oksidas buvo pašalintas iš reakcijos mišinio filtravimo būdu, o iš filtrato chromatografiniais metodais išskirtas produktas **4** buvo gautas didele 99 % išeiga (4 schema).



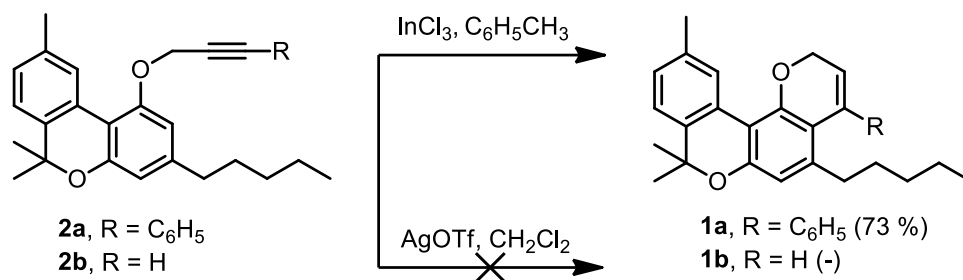
4 schema. 3-fenilpropargilo bromido sintezė

Gautas junginys **4** buvo naudojamas kanabinolio alkilnimui, reakciją atliekant dimetilformamide, baze naudojant kalio karbonatą, kambario temperatūroje (5 schema). Išskyrus norimą produktą **2a**, buvo susintetintas ir jo analogas **2b**, naudojant propargilo bromidą, bei išlaikant tas pačias reakcijos sąlygas (5 schema). Abu produktai gauti atitinkamai 55 % ir 99 % išeigomis, toliau buvo naudojami tikslinių 2*H*-chromenuų sintezei.



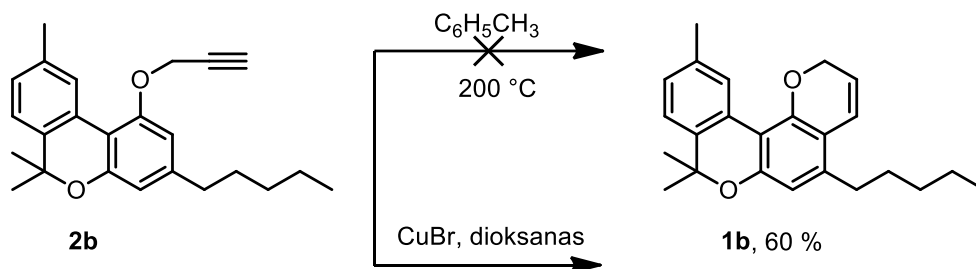
5 schema. Propargilo eterių **2a** ir **2b** sintezė

Siekiant susintetinti 2*H*-chromenus **1a** ir **1b** ciklizacijos reakcijose, buvo išbandyti sidabro triflato ir indžio (III) chlorido katalizatoriai. Reakcija su AgOTf (4 % mol.) buvo atlikta dichlormetane virinant, tačiau nei vieno tikslinio chromeno naudojantis šia reakcija gauti nepavyko (6 schema). Reakcijoje su InCl₃ (5 % mol.) 60 °C temperatūroje toluene buvo stebimas tik **1a** chromeno susidarymas 73 % išeiga (6 schema).



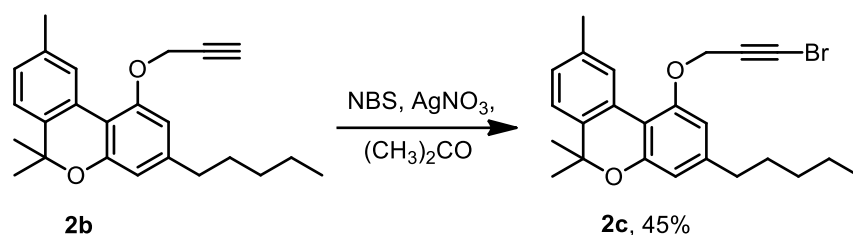
6 schema. 4-fenil-2*H*-chromeno sintezė

Negavus tikslinio produkto **1b**, buvo išbandyti dar du papildomi sintezės keliai. Pirmiausia buvo atlikta terminė alkilinto kanabinolio **2b** ciklizacija 200 °C temperatūroje toluene (7 schema). Taip pat buvo išbandyta ir ciklizacija kaip katalizatorių naudojant CuBr (50 % mol.) dioksane, reakciją atliekant mikrobangų reaktoriuje 150 °C temperatūroje (7 schema). Pastarosios reakcijos metu buvo išskirtas tikslinis **1b** chromenas 60 % išeiga.



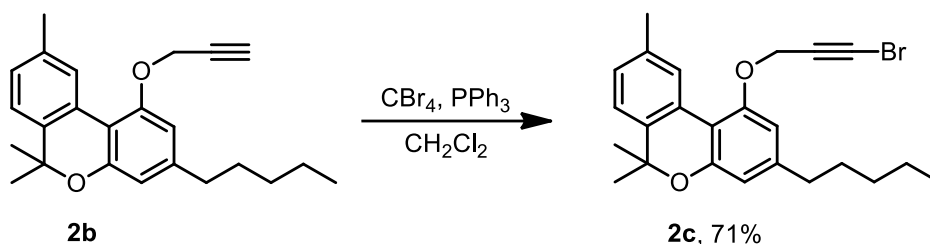
7 schema. 2*H*-chromeno sintezė

Atliekant halogeninto chromeno **1c** sintezę, pirmiausia, buvo atliktas **2b** junginio brominimas, naudojant NBS ir katalitinį kiekį AgNO₃ (15 % mol.) kambario temperatūroje acetone (8 schema). Dėl N-bromosukcinimido fotocheminio jautrumo, reakcija apsaugoma nuo šviesos, indą uždengiant aliuminio folija. Reakcijos metu naudojant TLC buvo stebimas dviejų produktų susidarymas. Išskyrus abi medžiagas iš reakcijos mišinio ir atlikus jų ¹H BMR analizes, buvo nustatyta, kad be tikslinio produkto **2c** (išeiga 45 %) kartu susidarė ir aromatiniame žiede bromintas šalutinis produktas.



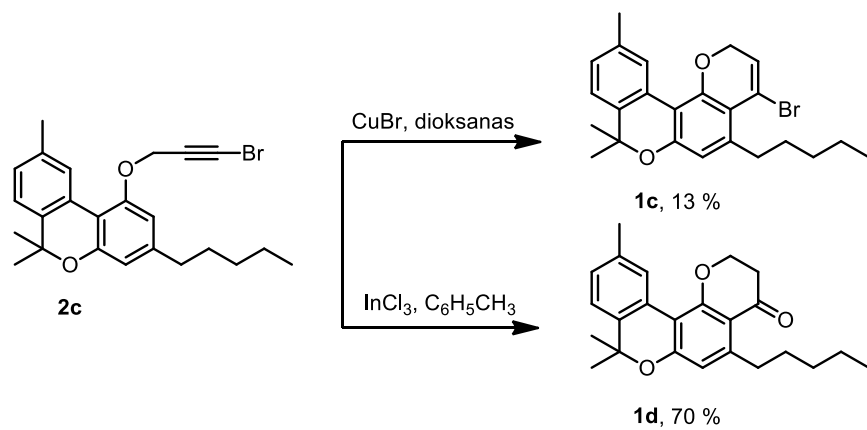
8 schema. Propargilo eterio brominimas

Dėl mažos **2c** junginio išeigos, šalutinio produkto susidarymo bei sudėtingo gryninimo, buvo nuspręsta reakciją atlikti kitu sintezės keliu, naudojant anglies tetrabromidą ir trifenilfosfiną dichlormetane (9 schema). Bromas, pagal S_N2 mechanizmą, jungiasi pakeisdamas tik rūgštinį propargilo vandenilį, todėl reakcijos eigoje susidaro tik vienas pagrindinis produktas. Šios reakcijos metu gauto brominto propargilo eterio išeiga siekė 71 %.

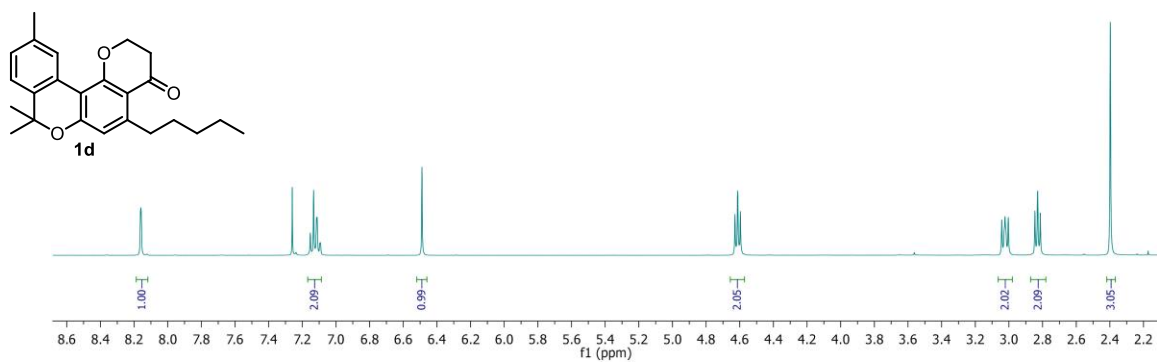
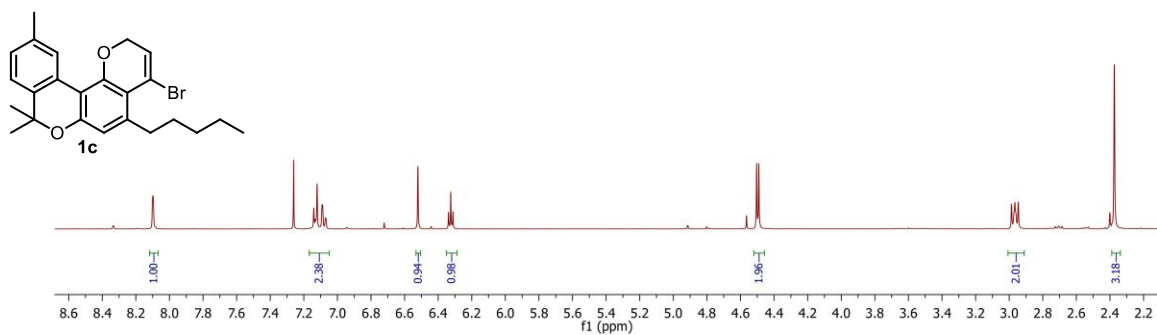


9 schema. Propargilo eterio brominimas naudojant CBr₄ ir PPh₃

Junginio **2c** ciklizacija buvo atlikta dioksane, kaip katalizatorių naudojant CuBr (50 % mol.) 150 °C temperatūroje, reakciją atliekant mikrobangų reaktoriuje (10 schema). Susidaręs 4-brom-2*H*-chromenas buvo išskirtas su ganėtinai maža 13 % išeiga. Dėl mažos pradinio junginio konversijos, nuspręsta **1c** chromeną sintetinti toluene, kaip katalizatorių naudojant indžio (III) chloridą (5 % mol.) 60 °C temperatūroje (10 schema). Sekant reakciją, TLC buvo pastebėtas **1c** ir susidarančio produkto sulaikymo koeficiento (R_f) neatitikimas. Atlikus **1d** ¹H BMR analizę ir palyginus su **1c** ¹H BMR spektru, nustatyta, kad susidaręs junginys neturi 2*H*-chromenam būdingo dvigubo ryšio tripleto, kai **1c** chromene šis signalas stebimas prie 6,25 ppm. Taip pat produkto **1d** spektre ties 2,76 ppm poslinkiu stebimas naujas dviejų protonų signalas, kuris yra skaidomas į tripletą. Pastebima ir tai, jog prie deguonies atomų esantys vandeniliai abiejuose junginiuose yra skaidomi skirtingai - junginyje **1c** į dubletą, kurio poslinkis 4,42 ppm, o produkte **1d** į tripletą, su poslinkiu 4,54 ppm (21 pav.).

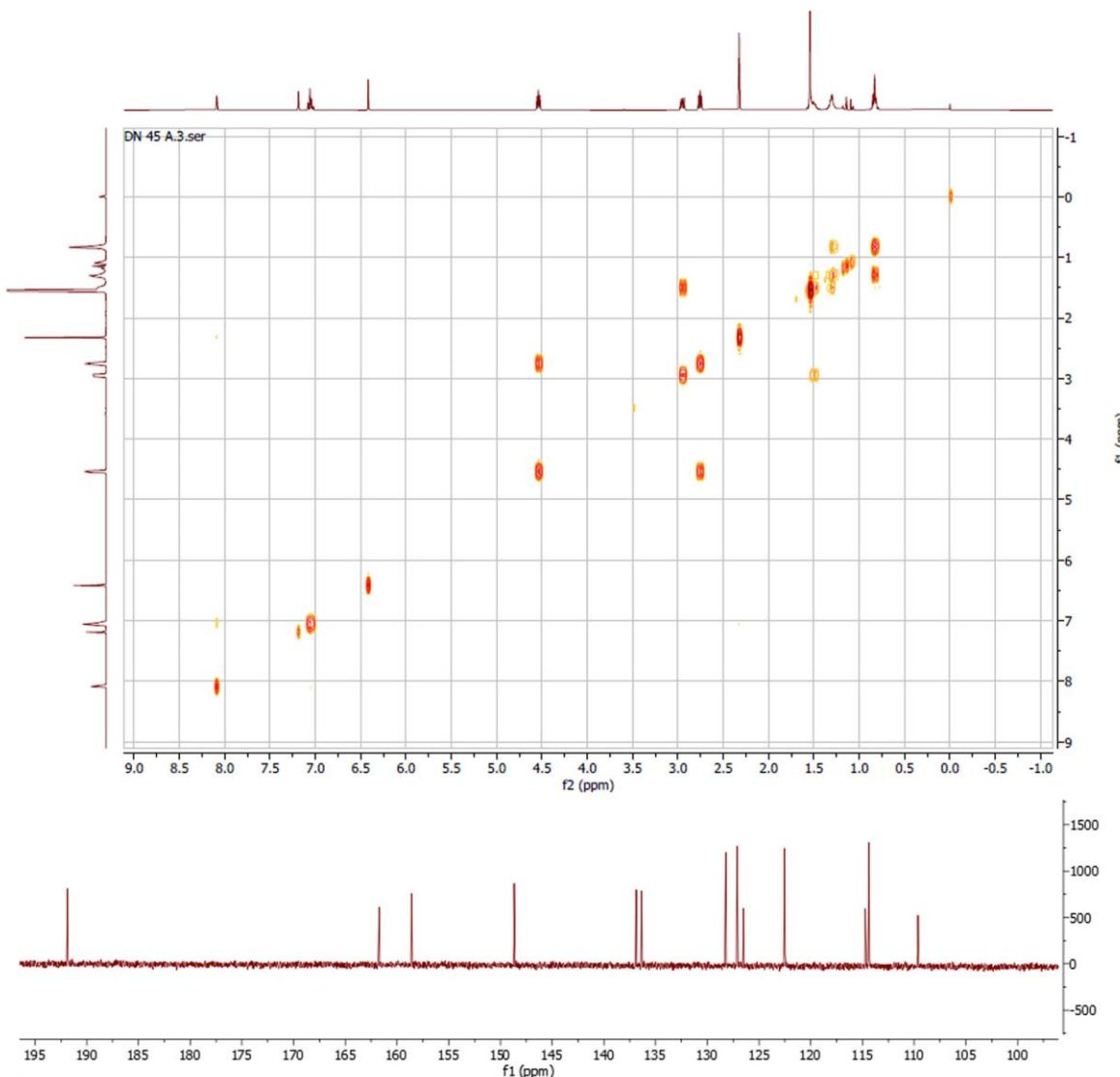


10 schema. 4-brom-2*H*-chromeno ir 4-chromenono sintezės



21 pav. Junginių **1c** ir **1d** ¹H BMR spektrai

Norint išsiaiškinti susintetinto junginio struktūrą, buvo atliktos ^{13}C BMR ir COSY analizės (22 pav). Naudojantis anglies spektru, **1d** produkto neekvivalentinių anglių skaičius sutapo su **1c**, tačiau vienos iš anglių rezonansas yra stebimas itin silpname lauke – 191,85 ppm. Toks poslinkis indikuoja karbonilinės anglies buvimą **1d** junginyje. Naudojantis COSY spektru buvo nustatytos per du ir tris ryšius nutolusių vandenilių sąveikos. Iš turimo spektro aiškiai matosi stipri sąveika tarp vandenilių, esančių prie 4,54 ppm ir 2,76 ppm.



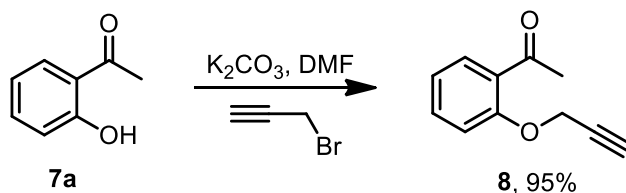
22 pav. Junginio **1d** ^{13}C BMR ir COSY spektrai

Remiantis šiais teiginiais buvo nustatyta, kad gautas **1d** produktas yra 4-chromanonas. Šios reakcijos mechanizmas kol kas nėra pilnai išsiaiškintas. Taip pat nėra aišku, būtent kokios funkcinės grupės gali turėti įtakos tokių junginių susidarymui, ar kurioje stadijoje vyksta, 4-brom-2*H*-chromeno hidrolizė.

3.2. Oksepano analogų sintezė

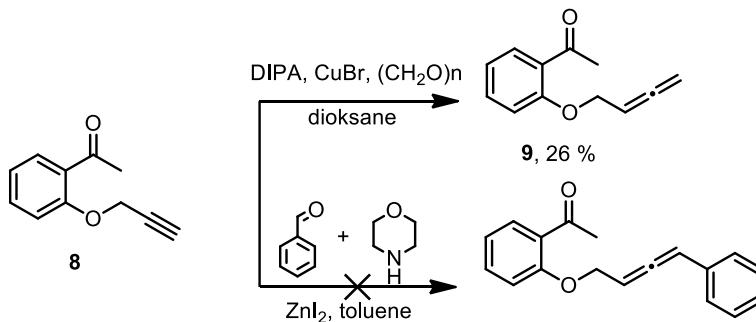
E. Orentas *et. al.* aprašė keturnarių, penkianarių ir šešianarių deguonies heterociklų sintezes naudojantis [2+2] enolio-aleno prisijungimo reakcijomis. Todėl buvo nuspręsta šį metodą pritaikyti ir oksepanų sintezei.⁵⁷

Pirmiausia buvo atlikta junginio **8** sintezė, 2-hidroksiacetofenonui reaguojant su propargilo bromidu, kaip bazę naudojant kalio karbonatą, kambario temperatūroje. Gauta produkto **8** išeiga siekė 95 % (11 schema).



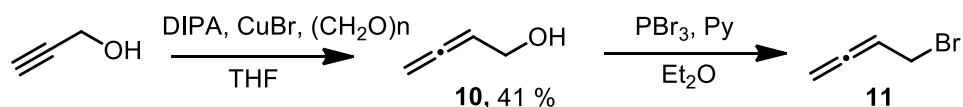
11 schema. 2-hidroksiacetofenono alkilinimas

Toliau homologinimo (Crabbé) reakcijos metu, kaip anglies šaltinį naudojant paraformaldehydą, bazę – diizopropilaminą ir vario(I) bromidą kaip katalizatorių buvo susintetintas alenas **9**. Reakcija buvo atlikta mikrobangų reaktoriuje, 150 °C temperatūroje dioksane.⁵⁸ Junginio **9** išeiga siekė 26 % (12 schema). Taip pat pasinaudojus Shengming Ma *et. al.* Crabbé reakcijos modifikacija, buvo sintetintas fenilo pakaitą turintis aleno darinys, tačiau produkto susidarymas reakcijos metu stebėtas nebuvo (12 schema).⁵⁹



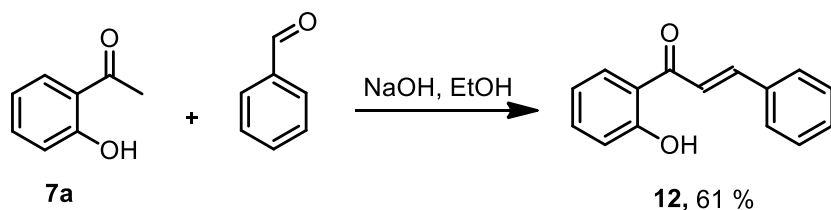
12 schema. Crabbé reakcija

Siekiant galimybės sintetinti įvairius alenus, buvo nuspėsta atlikti Crabbé reakciją su propargilo alkoholiu, kurį vėliau brominant, buvo gautas tikslinis junginys **11** (13 schema). Crabbé reakcija buvo atlikta THF virinant 24 val., o gautas nestabilus reakcijos produktas **10** buvo grynintas vakuuminės distiliacijos būdu, 57 °C temperatūroje, 20 mbar slėgyje. Gauta produkto išeiga siekė 41 %. Junginio **10** brominimas buvo atliktas kaip Liuiso rūgštį naudojant fosforo tribromidą, reakciją atliekant dietilo eterietyje 1 val., virinant (13 schema). Gautas lakus junginys **11** grynintas nebuvo ir toliau buvo naudojamas kitame žingsnyje.



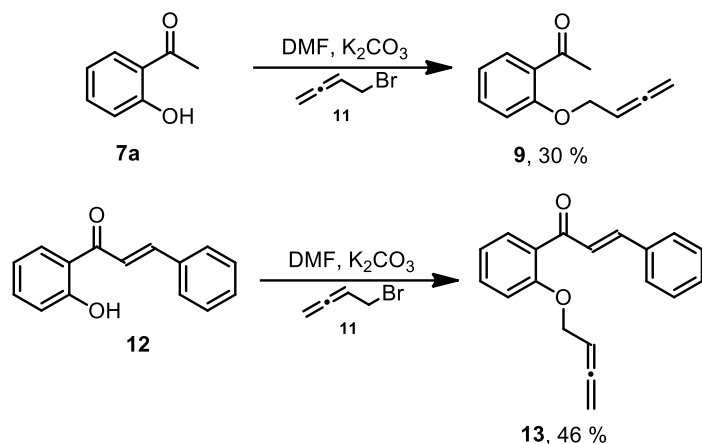
13 schema. 4-brom-1,2-butadieno sintezė

Claisen-Schmidt kondensacija vykdoma tarp α -vandenilį turinčio ketono ir aromatinio aldehido.⁶⁰ Tai vienas iš būdų gauti α,β -nesočius ketonus arba aldehydus. Šioje reakcijoje asimetriniai ketonai reaguoja su aromatinium aldehydu per α -metilo grupę bazinėmis sąlygomis arba per labiau pakeistą padėtį rūgštinės katalizės metu.⁶⁰ Atlikus Claisen-Schmidt kondensaciją tarp 2-hidroksiacetofenono ir benzaldehido, buvo gautas chalkonas **12**. Reakcija buvo vykdoma kambario temperatūroje 12 val., kaip bazę naudojant natrio šarmą (14 schema). Gauta produkto **12** išeiga 61 %.



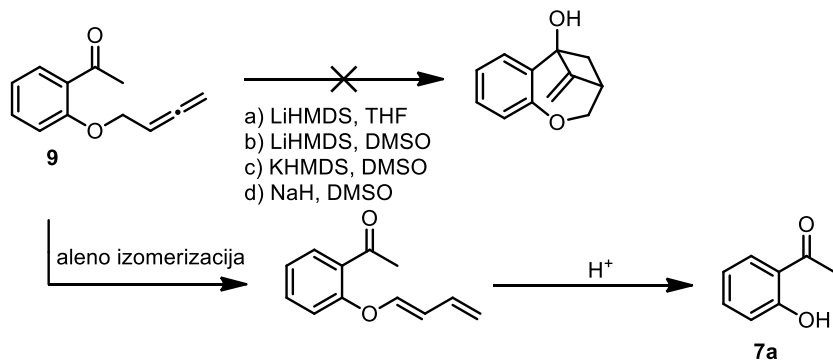
14 schema. Chalkono **12** sintezė

7a ir chalkonas **12** buvo alkilinami su anksčiau minėtu junginiu **11**, reakciją atliekant dimetilformamide, kaip bazę naudojant kalio karbonatą, kambario temperatūroje. Gauti produktai **9** ir **13** su atitinkamomis 30 % ir 46 % išeigomis (15 schema).



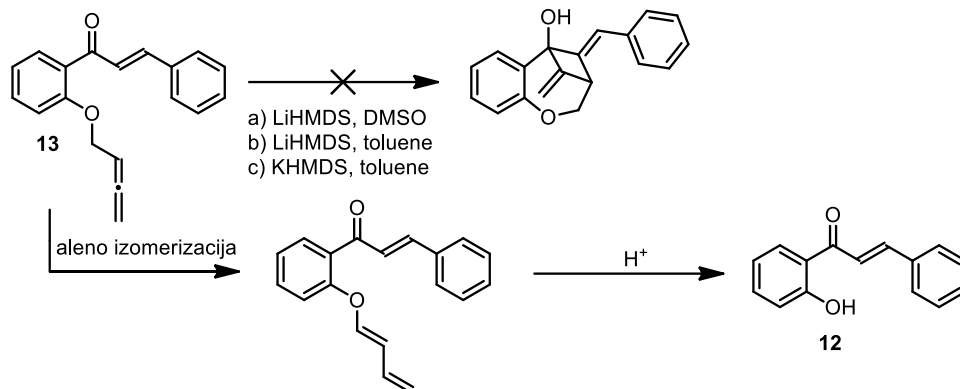
15 schema. 9 ir 13 alenų sintezė

Išbandytos kelios junginio **9** ciklizacijos reakcijos, naudojant skirtingas bazes ir tirpiklius (16 schema). Reakciją atliekant $-78\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, kaip bazę naudojant LiHMDS tetrahydrofurane, pradinio junginio konversija nepastebėta. Tą pačią reakciją kartojant kambario temperatūroje, buvo matomas naujo produkto susidarymas, tačiau chromatografiškai išskyrus produktą, ^1H BMR spektras parodė 2-hidroksiacetofenono susidarymą. Alenil grupės hidrolizė taip pat buvo stebėta atliekant reakcijas su KHMDS, LiHMDS bei NaH dimetilsulfoksido.



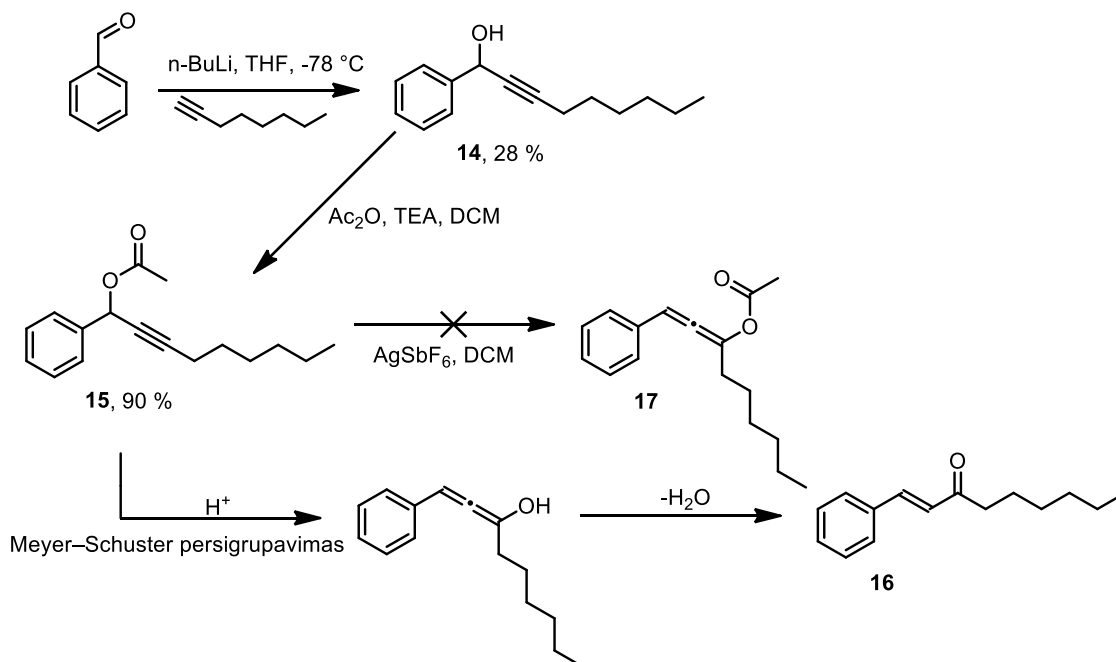
16 schema. Junginio 9 ciklizacija

Kaip ir su alkadienu **9**, buvo išbandyta junginio **13** ciklizacija, kaip bazę naudojant ličio heksametildisilazaną DMSO, tačiau vėl buvo stebėta nestabilios 1,2-dieno grupės hidrolizė. Reakciją atliekant mikrobangų reaktoriuje, $100\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje toluene ir naudojant katalitinį kiekį LiHMDS ir KHMDS, produkto susidarymas stebėtas nebuvo, o išlaikant tas pačias reakcijos sąlygas ir naudojant bazės perteklių, vėl buvo stebimas **13** junginio skilimas (17 schema).



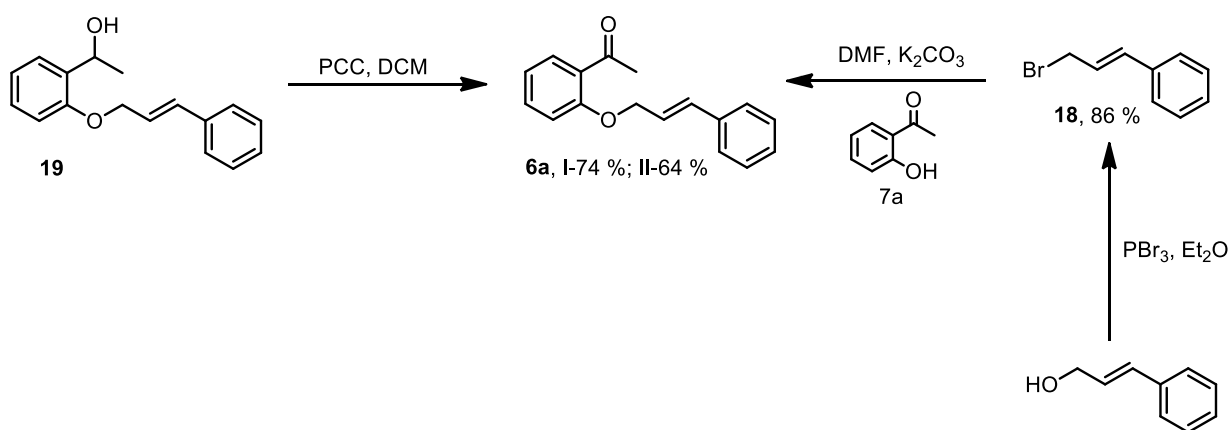
17 schema. Junginio **13** ciklizacija

Aleno susidarymui buvo nuspręsta pabandyti kitą sintezės kelią, naudojant AgSbF_6 katalizuojamą propargilesterių persigrupavimo reakciją. Favorskii reakcijos metu tarp bezaldehido ir 1-oktino, kaip bazę naudojant $n\text{-BuLi}$, -78°C temperatūroje tetrahydrofurane buvo susintetintas junginys **14** 28 % išeiga (18 schema). Esterifikacijos reakcija tarp junginio **14** ir acto rūgšties anhidrido, kaip bazę naudojant trietilaminą DCM leido gauti norimą produktą **15** 90 % išeiga (18 schema). Aleno sintezė buvo atlikta dichlormetane, kaip Luiso rūgštį naudojant AgSbF_6 , tačiau chromatografiškai išgryninto produkto ^1H BMR spektras parodė enono **16**, o ne laukto aleno **17** susidarymą (18 schema). Produkto **17** susidarymas gali būti aiškinamas Meyer–Schuster persigrupavimu ir enolinės grupės tautomerizacija iki α,β -nesotaus karbonilinio junginio **16**.



18 schema. Nepavykusio aleno sintezės schema

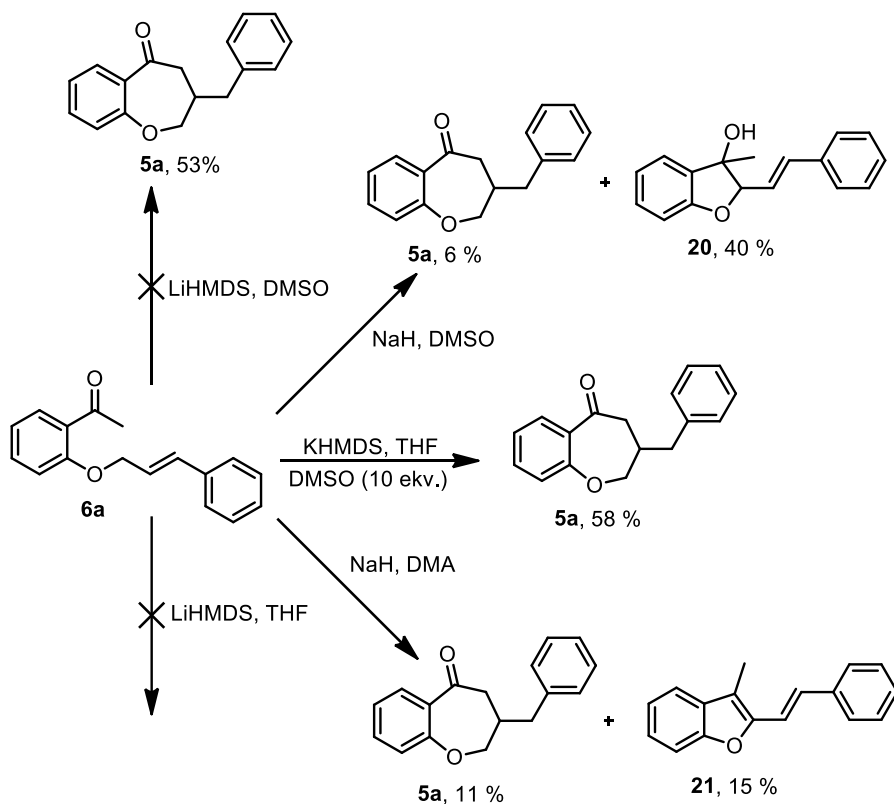
Nepavykus gauti oksepanų prieš tai aprašytais sintezės keliais, buvo nuspręsta šiuos heterociklus sintetinti vykdant enoliatų prisijungimo prie alkeno dvigubojo ryšio intramolekulines reakcijas. Pirmiausia, buvo atliktas cinamilo alkoholio brominimas naudojant PBr_3 , dietilo eteriye kambario temperatūroje. Gauto produkto **18** išeiga 86 % (19 schema). Junginys **6a** buvo sintetintas dvejais skirtingais būdais. Pirmuoju būdu buvo atlikta antrinio alkoholio **19** oksidacija, naudojant PCC. Reakcija vykdyta DCM kambario temperatūroje 2 val. (19 schema). Antruoju būdu buvo atliekamas hidroksi grupės alkilinimas 2-hidroksiacetofenone cinamilo bromidu, kaip bazę naudojant K_2CO_3 dimetilformamide, maišant 24 val., kambario temperatūroje (19 schema). Gauto produkto **6a** išeiga pirmos reakcijos metu – 74 %, o antrosios – 64 %.



19 schema. Junginių **18** ir **6a** sintezės

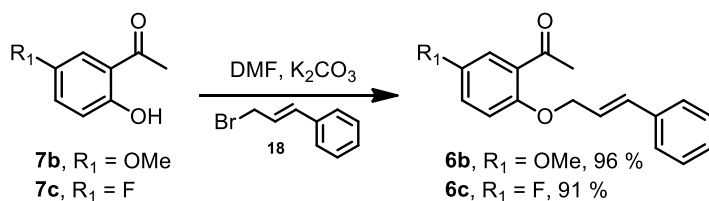
Pirmiausia, junginio **6a** ciklizacija buvo atlikta su NaH DMSO, kambario temperatūroje (20 schema). Naudojantis TLC buvo matomas dviejų pagrindinių produktų susidarymas. Nustačius junginių struktūras paaiškėjo, kad šios reakcijos metu susidarė tetrahydrofurano heterociklinį fragmentą turintis produktas **20** ir norimas oksepano žiedą turintis produktas **5a**. Reakcijos sąlygos lėmė, kad **20** buvo dominuojantis produktas šioje reakcijoje, gautas su 40 % išeiga. Junginio **5a** išeiga siekė vos 6 %. Buvo išbandytos ir kitos junginio **6a** ciklizacijos reakcijos sąlygos, keičiant tirpiklį ir bazę. Junginio **5a** susidarymas buvo stebėtas reakciją atliekant su NaH dimetilacetamide (20 schema). Kaip ir reakcijoje, naudojant THF buvo matomas antrasis produktas, tačiau šį kartą ^1H BMR spektras parodė dihidrofurano heterociklo fragmentą turintį junginį **21**. Abu junginiai gauti atitinkamai 11 % ir 15 % išeigomis. Kaip tirpiklį naudojant THF, o bazę LiHMDS, produktų susidarymas stebėtas nebuvo, o pakeitus tirpiklį į DMSO, gautas tikslinis junginys su 53 % išeiga (20 schema). Didžiausia junginio **5a** išeiga buvo pasiekta reakciją atliekant tetrahydrofurane, kaip bazę pasirinkus KHMDS bei naudojant 10 ekvivalentų DMSO

(20 schema). Taip pat šioje reakcijoje šalutinių produktų stebėta nebuvo, o produktas išskirtas su 58 % išeiga.



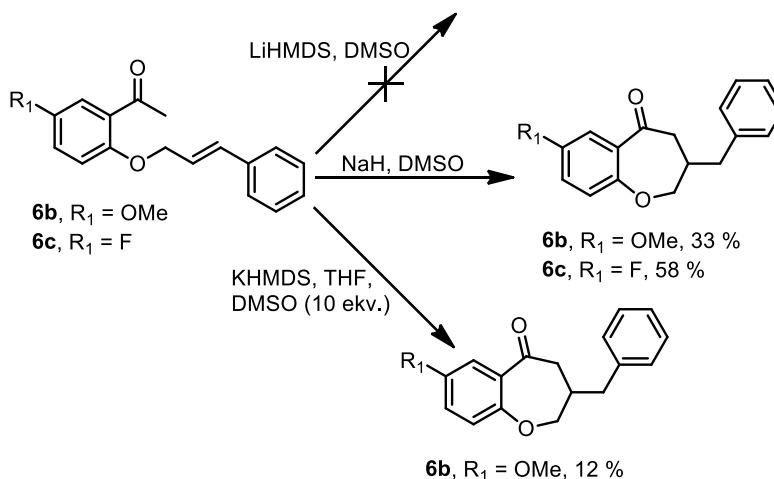
20 schema. Junginio **5a** susidarymas, keičiant tirpiklį ir bazę

Tęsiant oksepanų analogų sintezę iš ketono ir alkeno fragmentų, buvo nuspręsta patikrinti, kokią įtaką septynarių heterociklų sintezei gali turėti donorinės ir akceptorinės grupės. Pasirinktas junginys **7b** turintis donorinę metoksi funkcinę grupę ir junginys **7c** turintis akceptorinį fluoro pakaitalį. Ciklizacijos reakcijai reikalingi *O*-alkilinti **6b** ir **6c** produktai buvo gauti acetofenonus **7b** ir **7c** veikiant cinamilo bromidu (**18**) kambario temperatūroje (21 schema). Gautų produktų **6b** ir **6c** išeigos, atitinkamai, 96 % ir 91 %.



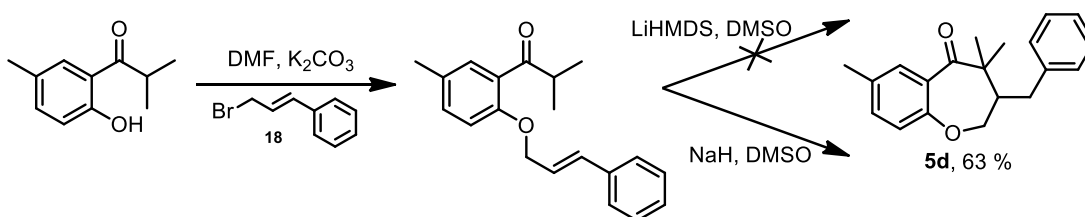
21 schema. Junginių **6b** ir **6c** sintezė

6b ir **6c** junginių ciklizacijoje, kaip bazę naudojant LiHMDS DMSO norimų oksepanų susidarymas stebėtas nebuvo, tačiau pakeitus bazę į natrio hidridą buvo susintetinti norimi **5b** ir **5c** produktai, atitinkamomis 33 % ir 58 % (22 schema). **5b** septynario heterociklo susidarymas buvo stebėtas ir kaip bazę naudojant KHMDS, tetrahidrofurane, naudojant 10 ekvivalentų DMSO (22 schema). Gauto ciklinio junginio išeiga siekė 12 %.



22 schema. **5b** ir **5c** oksepanų sintezė

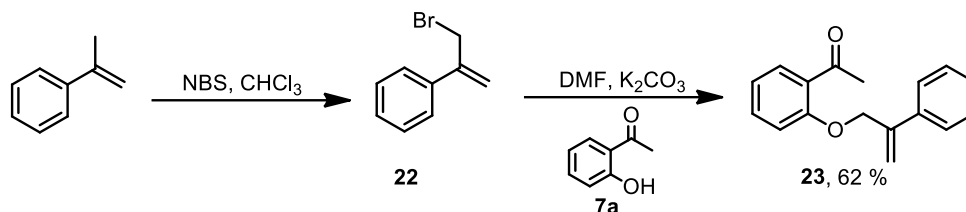
Siekiant patikrinti ciklizacijos reakcijos veiksmingumą priklausomybę nuo α -vandenilių skaičiaus buvo pasirinktas izopropilo fragmentą turintis acetofenono darinys **7d**. Kaip ir su junginiais **7a-7c** buvo atlikta alkilimo reakcija, kurios metu buvo gautas produktas **6d** 73 % išeiga (23 schema). Buvo atliktos kelios *O*-alkilinto junginio ciklizacijos. Reakcijoje, kaip bazę naudojant LiHMDS, dimetilsulfoksido oksepano susidarymas stebėtas nebuvo. Reakciją atliekant su NaH dimetilsulfoksido buvo susintetintas heterociklinis junginys **5d** 63 % išeiga (23 schema).



23 schema. Junginio **5d** sintezės kelias

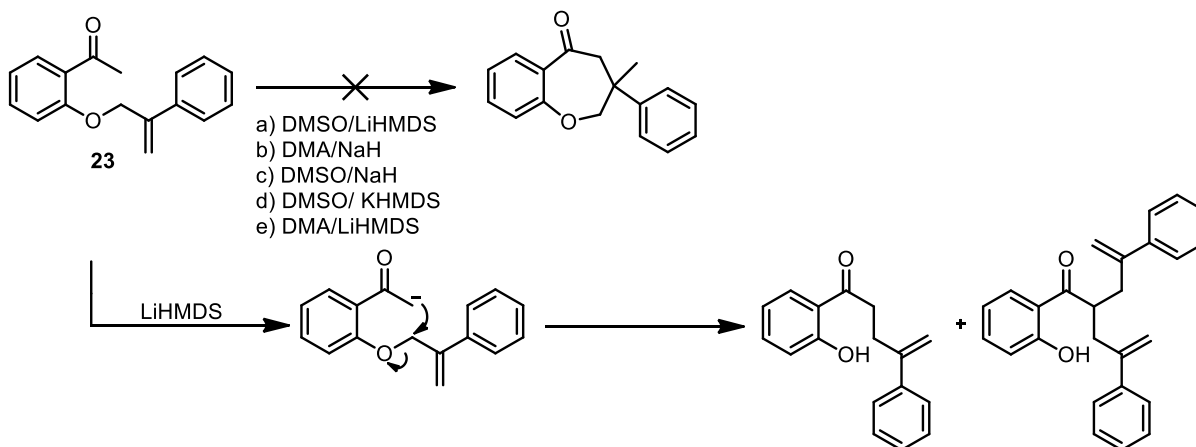
Įvertinus įvairių acetofenono struktūroje esančių pakaitų įtaką oksepanų susidarymui, buvo nutarta pasižiūrėti ir į alilinio pakaito dvigubą ryšio pozicijos įtaką šių heterociklų susidarymui. Pirmiausia buvo atliktas α -metilstireno brominimas, naudojant NBS chloroforme 4 val., virinant (24 schema).

Gautas produktas **22** nebuvo grynintas chromatografiškai dėl savo ypač stiprių lakrimuojančių savybių ir iš karto naudotas kitame žingsnyje. 2-hidroksiacetofenono alkilinimas su junginiu **22** buvo atliktas dimetilformamide, kaip bazę naudojant K_2CO_3 , maišant 24 val., kambario temperatūroje (24 schema). Gauta tikslinio produkto **23** išeiga 62 %.



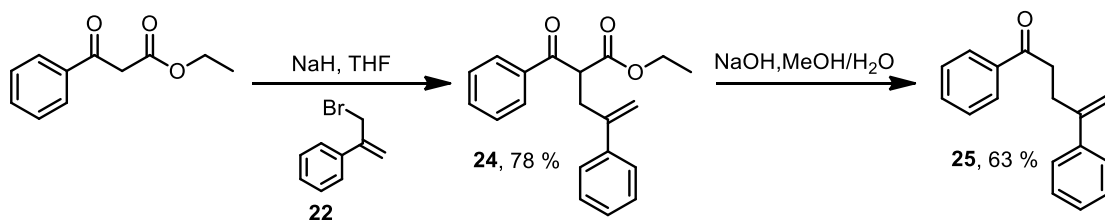
24 schema. Junginių **22** ir **23** sintezės

Junginio **23** ciklizacijos reakcija buvo atlikta naudojant įvairias bazių – tirpiklių poras: DMSO/LiHMDS, DMA/NaH, DMSO/NaH, DMSO/ KHMDS, DMA/LiHMDS. Visų reakcijų metu buvo stebimas dviejų, labai panašų sulaikymo koeficientą (R_f) turinčių, produktų susidarymas. Nustačius jų struktūras paaiškėjo, kad reakcijos metu vyko alil grupės O į C migravimas prie acetofenono α -anglies, dėl to buvo gautas mono ir di pakeistas acetofenono darinys (25 schema).



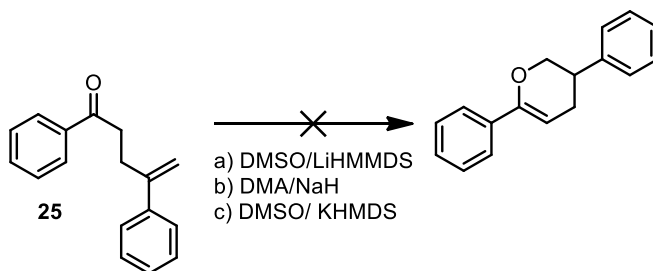
25 schema. Junginio **23** alkilintos grupės persigrupavimas

Negavus tikslinio heterociklo, buvo nuspręsta atlikti etilbenzoil acetato alkilinimą junginiu **22**, o vėliau hidrolizavus gauto produkto esterinę grupę, buvo gautas tikslinis produktas **25** (26 schema). Alkilinimo reakcija buvo atlikta 40 °C temperatūroje, kaip bazę naudojant NaH tetrahidrofurane. Gauta produkto **24** išeiga 78 %. Esterio hidrolizė buvo vykdyta šarminėje terpėje – metanolio ir vandens mišinyje, virinant 3 val. Reakcijos produktas **25** iš reakcijos mišinio buvo iškristalintas ir gautas 63 % išeiga.



26 schema. Junginių **24** ir **25** sintezės

Junginio **25** ciklizacija pirmiausia buvo atlikta DMSO, kaip bazę naudojant LiHMDS, tačiau aiškaus produkto susidarymas šios reakcijos metu stebėtas nebuvo (**27** schema). Naudojant DMA ir NaH pradinio junginio konversija nevyko (**27** schema). Reakciją atliekant DMSO ir bazę pasirinkus KHMDS buvo matomas dviejų pagrindinių produktų susidarymas, tačiau dėl per didelio kiekio šalutinių produktų, turinčių labai panašų sulaikymo koeficientą nei vieno iš produktų struktūra išsiaiškinta nebuvo (**27** schema).



27 schema. Junginio **25** ciklizacija

Magistrinio darbo metu buvo susintetinti literatūroje neaprašyti, skirtingus pakaitus turintys, kanabinoliniai *2H*-chromenai. Manoma, kad šie junginiai gali pasižymėti priešvėžiniu aktyvumu, todėl šiuo metu yra tyriami Nacionalinio vėžio instituto darbuotojų. Gauti rezultatai leistų išsiaiškinti, ar šie junginiai yra potencialūs priešvėžiniai agentai ir kokią įtaką šių *2H*-chromenų aktyvumui suteikia įvairūs pakaitai.

Oksepanų sintezei buvo išbandyti keli skirtingi sintezių keliai, tačiau tik vykdant enoliatų prisijungimo prie alkeno dvigubą ryšio intramolekulines reakcijas buvo stebėtas šių deguonies heterociklų susidarymas. Tiriant tirpiklių ir bazių įtaką oksepanų susidarymui, didžiausios išėigos buvo stebimos reakcijas atliekant DMSO, kaip bazę naudojant NaH. KHMDS ir LiHMDS bazės ciklizacijos reakcijose nebuvo itin veiksmingos, o tai rodo, kad oksepanai yra linkę susidaryti naudojant stipresnes bazines. Reakcijas atliekant DMA ar THF, produktų susidarymas nebuvo stebėtas arba heterociklai buvo

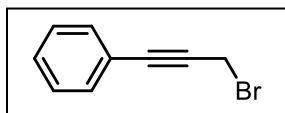
išskirti labai mažomis išeimomis. Tokie rezultatai galimi dėl pasunkėjusios bazės disociacijos šiuose tirpikliuose, dėl to susidaro labai mažas kiekis enoliato tolimesnei reakcijai vykti.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

^1H (400 MHz) ir ^{13}C (100 MHz) BMR spektrai rašyti Bruker Avance III 400 MHz (9.0 T) spektrometru deuteruotame chloroforme; spektriniai duomenys pateikti m.d. skalėje, tirpiklio signalą naudojant kaip vidinį standartą (chloroformas – ^1H BMR $\delta = 7,26$ m.d., ^{13}C BMR $\delta = 77,0$ m.d.). Spektrų aprašyme naudoti sutrumpinimai: d – dubletas, dd – dubleto dubletas, ddd – dubleto dubleto dubletas, dt – dubleto tripletas, dq – dubleto kvartetas, m – multipletas, sex – sekstetas, s – singletas, t – tripletas, quint – kvintetas. Kai kurios reakcijos buvo atliktos Biotage Initiator 2.5 Microwave oven mikrobangų reaktoriuje.

Visos atliktos reakcijos buvo inertinėje atmosferoje, nebent yra nurodyta kitaip. Reakcijose naudoti tirpikliai prieš naudojamą buvo išdžiovinti ir nudistiliuoti inertinėje atmosferoje: dichlormetanas, toluenas, tetrahidrofuranas, trichlormetanas, dietileteris, dimetilsulfoksidas, dimetilacetamidas ir dimetilformamidas nuo kalcio hidrido. Plonasluoksnei chromatografijai naudotos Kieselgel 60 F254 (Merck) plokštelės.

3-fenilpropargilo bromidas (4)



Į atšaldytą $0\text{ }^\circ\text{C}$ PPH_3 (11,54 g, 40 mmol) tirpalą DCM (108 mL), buvo sulašinta (2,25 mL, 7,03 g, 44 mmol) bromo. Susidaręs geltonai-oranžinis drumstas tirpalas paliktas maišytis 30 min. Į reakcijos mišinį $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje sulašinus (4,98 mL, 5,28 g, 40 mmol) propargilo alkoholio, tirpalas pasidarė skaidrus. Po 1 val., 216 mL heksano, dvigubai didesnis tūris nei dichlormetano, yra supilamas į reakcijos mišinį. Tirpalas paliekamas maišytis dar vieną valandą prieš jį filtruoant. Nuosėdos praplaunamos heksanu, surinktas filtratas sukonzentruojamas. Gauta tamsiai geltonos spalvos alyva gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5). Gauta 7,7 g (99 %) bespalvės alyvos.

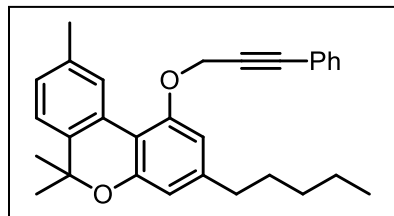
^1H BMR (CDCl_3): δ 7,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 137,61, 131,92, 130,07, 127,62, 94,44, 88,92, 41,16.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.^{61,62}

6,6,9-trimetil-3-pentil-6*H*-benzo[*c*]-1-chromenolio propargilo eteriai (2a, 2b)

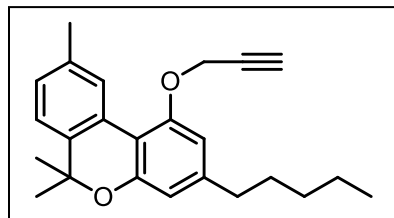
Į CBN (202 mg, 0,65 mmol), K₂CO₃ (99 mg, 0,715 mmol) suspensiją DMF (3 mL) sulašinamas atitinkamas propargil bromidas (0,13 mL, 139 mg, 0,715 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to supilama 6 mL sotaus NaCl tirpalo, ekstrahuojama Et₂O (3x10 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na₂SO₄ ir koncentruojama. Liekana gryninama sparciosios chromatografijos būdu (PE:CHCl₃ 10:1).

6,6,9-trimetil-3-pentil-1-((3-fenil-2-propin-1-il)oksi-6*H*-benzo[*c*]chromenas (2a)



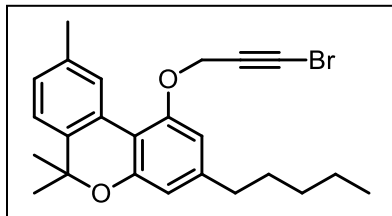
Balti kristalai (152 mg, išeiga 55 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,40 – 8,29 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,59 – 2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 8H), 1,37 – 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 155,60, 154,47, 144,34, 136,87, 136,61, 131,75, 128,62, 128,30, 127,61, 127,46, 127,34, 122,45, 122,28, 111,83, 110,62, 107,26, 87,24, 84,16, 77,20, 57,53, 36,09, 31,48, 30,64, 27,10, 22,56, 21,58, 14,02.

6,6,9-trimetil-3-pentil-1-((2-propin-1-iloksi)-6*H*-benzo[*c*]chromenas (2b)



Balti kristalai (222 mg, išeiga 99 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 8,29 – 8,18 (m, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 4,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,61 – 2,50 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,62 – 1,54 (m, 8H), 1,37 – 1,31 (m, 4H), 0,93 – 0,84 (m, 3H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 155,36, 154,51, 144,33, 136,85, 136,63, 127,66, 127,35, 127,28, 122,29, 111,95, 110,58, 106,98, 78,75, 77,21, 75,48, 56,60, 36,04, 31,48, 30,56, 27,10, 22,56, 21,52, 14,05.

1-((3-brom-2-propin-1-il)oksi)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*H*-benzo[*c*]chromenas (2c)



I metodas:

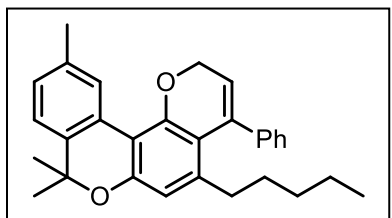
Į **2b** (100 mg, 0,287 mmol) tirpalą acetone (5 mL) suberiama NBS (71 mg, 0,401 mmol) ir AgNO₃ (13,5 mg, 0,08 mmol). Reakcijos mišinys kambario temperatūroje stipriai maišomas 13 val., kolbą uždengus aliuminio folija, po to supilama 5 mL sotaus NaCl tirpalo, ekstrahuojama EtOAc (3x10 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na₂SO₄ ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:CHCl₃ 10:1). Gauta 55 mg (45 %) šviesiai geltonų kristalų.

II metodas:

Į **2b** (100 mg, 0,287 mmol) tirpalą DCM (5 mL) suberiama CBr₄ (285 mg, 0,861 mmol). Maišant į reakcijos mišinį 0 °C temperatūroje sulašinamas PPh₃ (451 mg, 1,722 mmol) tirpalas DCM (3 mL). Reakcija vykdoma 30 min., po to tirpalas koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5). Gauta 122 mg (71 %) šviesiai geltonų kristalų.

¹H BMR (CDCl₃): δ 8,18 – 8,10 (m, 1H), 7,10 – 6,96 (m, 2H), 6,48 – 6,40 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,52 – 2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 8H), 1,27 (m, 4H), 0,87 – 0,79 (m, 3H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 155,42, 154,55, 144,40, 136,90, 136,69, 127,75, 127,42, 127,39, 122,36, 111,97, 110,65, 109,45, 107,06, 77,30, 75,54, 56,68, 36,12, 31,52, 30,59, 27,14, 22,59, 21,56, 14,10.

8,8,11-trimetil-5-pentil-4-fenil-2,8-dihidrobenuo[*c*]pirano[2,3-*f*]chromenas (1a)



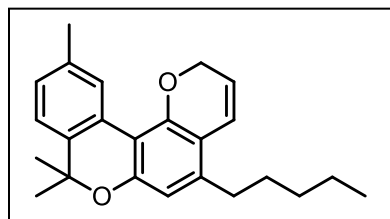
Į **2a** (25 mg, 0,059 mmol) tirpalą toluene (4 mL) suberiama InCl₃ (1,3 mg, 0,006 mmol). Reakcija vykdoma 17 val., 60 °C temperatūroje. Gautas rausvos spalvos tirpalas koncentruojamas, ekstrahuojama Et₂O (3x10 mL). Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama bevandeniu Na₂SO₄ ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:CHCl₃ 10:1). Gauta 18 mg (73 %) bespalvės alyvos.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 5H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,82 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (s, 2H), 1,22 – 1,19 (m, 2H), 1,05 – 1,01 (m, 2H), 0,84 – 0,77 (m, 2H), 0,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 154,63, 153,93, 142,20, 141,60, 139,06, 136,76, 136,69, 128,40, 128,25, 127,76, 127,43, 127,33, 127,16, 122,40, 119,49, 117,90, 113,03, 109,58, 77,57, 64,40, 34,89, 31,47, 30,39, 27,38, 22,30, 21,58, 13,98.

2,8-dihidrobzeno[c]pirano[2,3-f]chromenai (1b-1c)

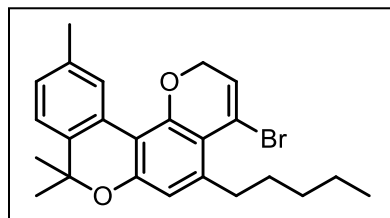
Į atitinkamo kanabinolinio propargilo eterio (100 mg, 0,287 mmol) tirpalą 1,4-dioksane (7 mL) suberiama CuBr (20,5 mg, 0,143 mmol). Reakcija vykdoma 4,5 val., 150 °C temperatūroje, cheminiame mikrobangų reaktoriuje. Gautas reakcijos mišinys ekstrahuojamas Et_2O (3x10 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE: CHCl_3 10:1).

8,8,11-trimetil-5-pentil-2,8-dihidrobzeno[c]pirano[2,3-f]chromenas (1b)



Bespalvė alyva (60 mg, išeiga 60 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,11 – 8,02 (m, 1H), 7,08 – 6,95 (m, 2H), 6,59 (dt, $J = 9,9$, 1,6 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,73 (dt, $J = 9,9$, 3,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 3,8$, 1,7 Hz, 2H), 2,53 – 2,45 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,56 – 1,51 (m, 8H), 1,27 (m, 4H), 0,87 – 0,76 (m, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 153,84, 152,23, 140,01, 136,86, 136,58, 127,66, 127,35, 127,28, 122,36, 122,31, 118,12, 115,22, 111,53, 109,78, 64,54, 32,46, 31,73, 30,49, 29,71, 27,21, 22,56, 21,58, 14,04.

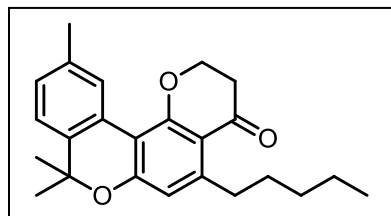
4-brom-8,8,11-trimetil-5-pentil-2,8-dihidrobzeno[c]pirano[2,3-f]chromenas (1c)



Bespalvė alyva (12 g, išeiga 13 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 8,05 – 8,00 (m, 1H), 7,09 – 6,98 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 8H), 1,28 – 1,22 (m, 4H), 0,87 – 0,79 (m, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 154,63, 142,67, 136,77, 136,77, 136,74, 128,04, 127,34, 126,83,

123,97, 122,44, 116,67, 116,14, 113,85, 109,55, 77,82, 65,76, 34,75, 31,90, 30,89, 27,34, 22,25, 21,55, 14,10.

8,8,11-trimetil-5-pentil-2,3-dihidrobenczo[c]pirano[2,3-f]-4(8*H*)-chromenonas (1d)



Į **2c** (30 mg, 0,07 mmol) tirpalą toluene (4 mL) suberiama InCl_3 (1 mg, 0,0035 mmol). Reakcija vykdoma 17 val. 60 °C temperatūroje. Gautas bespalvis tirpalas koncentruojamas, ekstrahuojama Et_2O (3x10 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE: CHCl_3

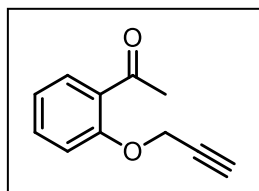
10:1). Gauta 21 mg (70 %) baltų kristalų.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,11 – 8,07 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,58 – 4,50 (m, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 8H), 1,32 – 1,24 (m, 4H), 0,91 – 0,77 (m, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 191,84, 161,71, 158,58, 148,68, 136,88, 136,34, 128,21, 127,13, 126,48, 122,52, 114,72, 114,36, 109,63, 78,42, 66,70, 38,97, 35,55, 32,08, 30,40, 27,35, 22,62, 21,61, 14,11.

O-alkilinti 2-hidroksiacetofenonai (8, 9, 13, 20)

Į 2-hidroksiacetofenono (0,35 mL, 400 mg, 2,94 mmol), K_2CO_3 (609 mg, 4,41 mmol) suspensiją DMF (20 mL) sulašinamas atitinkamas alkilo bromidas (0,76 mL, 655 mg, 4,41 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to supilama 10 mL sotaus NaCl tirpalo, ekstrahuojama Et_2O (3x15 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5).

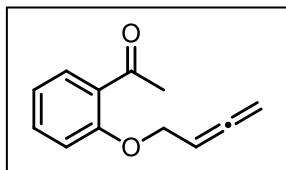
1-(2-(2-propin-1-iloksi)fenil)etanonas (8)



Bespalvė alyva (551 mg, išeiga 95 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,68 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 199,66, 156,74, 133,42, 130,51, 129,08, 121,61, 113,06, 77,88, 76,12, 56,23, 31,94.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizės.⁶³

1-(2-(2,3-butadien-1-iloksi)fenil)etanonas (9)



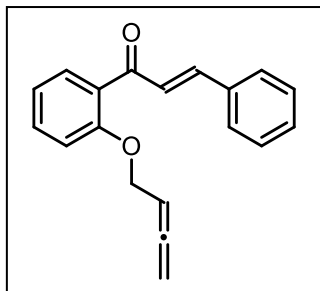
Šviesiai gelsva alyva (423 mg, išeiga 30 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 7,66 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 8,3, 7,3, 1,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 5,35 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,82 (dt, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 2H), 4,60 (dt, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 209,49, 199,99, 157,70, 133,46, 130,45, 128,79, 120,86, 112,86, 86,71, 77,28, 66,21, 32,06.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizės.⁶⁴

II metodas:

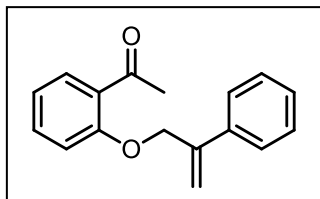
I 8 (200 mg, 1,15 mmol) ir diizopropilamino (0,3 mL, 232 mg, 2,3 mmol) tirpalą 1,4-dioksane (7 mL) suberiama CuBr (80 mg, 0,575 mmol). Reakcija vykdoma 3 val., 150 °C temperatūroje, cheminiame mikrobangų reaktoriuje. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas Et₂O (3x10 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na₂SO₄ ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 99:1). Gauta 64 mg (29,6 %) šviesiai gelsvos alyvos.

(E)-1-(2,3-butadien-1-iloksi)fenil)-3-fenil-2-propen-1-onas (13)



Gelsva alyva (43 mg, išeiga 35 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 7,60 – 7,48 (m, 4H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 7,02 – 6,85 (m, 2H), (tt, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 4,74 (dt, *J* = 6,6, 2,6 Hz, 2H), 4,59 (dt, *J* = 6,7, 2,6 Hz, 2H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 209,50, 192,78, 156,98, 142,86, 135,27, 132,80, 130,59, 130,18, 129,83, 128,87, 128,38, 127,25, 121,18, 113,25, 86,76, 76,84, 66,49.

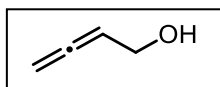
1-(2-((2-fenilalil)oksi)fenil)etanonas (23)



Bespalvė alyva (1,153 g, išeiga 62 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,37 – 7,16 (m, 8H), 5,49 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,01 (t, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 170,79, 160,65, 142,51, 138,05, 128,58, 128,50, 128,41, 128,08, 126,29, 126,01, 125,98, 116,07, 115,28, 65,75, 20,99.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁶⁵

2,3-butadien-1-olis (10)



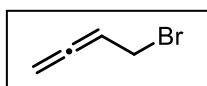
Į CuI (16,95 mg, 0,089 mol) ir paraformaldehido (8,57 g, 0,285 mol) tirpalą THF (345 mL) sulašinamas diizopropilaminas (35 mL, 25,27 g, 0,249 mol). Tirpalui tapus šviesiai žaliu supilamas propargilo alkoholis (10,4 mL, 10 g, 0,1778 mol). Susidaręs šviesiai oranžinis tirpalas virinamas 24 val. Reakcijos mišinys koncentruojamas iki skystos liekanos ir supilamas į 0°C temperatūros Et_2O (135 mL) ir 12 N NaCl (17 mL) tirpalų mišinį. Susidariusios klampios rudos nuosėdos yra atskiriamos dekantuojant ir ekstrahuojamos su Et_2O (2x135 mL). Organinė fazė filtruojama per silikagelį, koncentruojama ir džiovinama. Junginys grynintas vakuuminės distiliacijos būdu (57°C , 20 mbar). Gauta 5,03 g (40,9 %) bespalvio skysčio.

^1H BMR (CDCl_3): δ 5,43 – 5,31 (m, 1H), 4,87 (dt, $J = 6,4, 2,0$ Hz, 2H), 4,17 (dt, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 2H).

^{13}C BMR (CDCl_3): δ 207,84, 90,94, 77,15, 60,05, 23,01.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁶⁶

4-brom-1,2-butadienas (11)



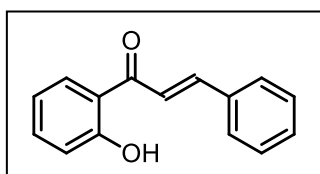
Et_2O (49 mL) ir piridino (0,82 mL) tirpale yra ištirpinamas **10** (5,03 g, 71,79 mmol) ir reakcijos mišinys atšaldomas iki -30°C . Per 45 min., sulašinamas PBr_3 (3,8 mL, 9,71 g, 35,89 mmol) ir leidžiama tirpalui atšilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys virinamas 1 val., ir pilamas į sotų 0°C temperatūros NaCl (30 mL) tirpalą. Ekstrahuojamas Et_2O (3x30 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir dėl stipraus produkto lakumo koncentruojama (500

mbar → 50 mbar, 15 °C temperatūros vandens vonelėje). Gautas 6,4 g (67 %) šviesiai geltonos spalvos skystis, laikomas po inertine atmosfera -20 °C temperatūroje.

^1H BMR (CDCl_3): δ 5,45 (tt, $J = 8,2, 6,5$ Hz, 1H), 4,94 (dt, $J = 6,5, 2,0$ Hz, 2H), 3,96 (dt, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 2H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 209,68, 89,30, 77,30, 65,86.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁶⁷

(E)-1-(2-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-onas (12)



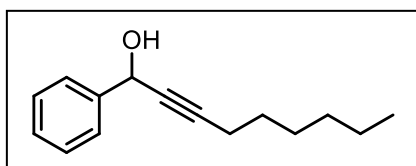
Į 2-hidroksiacetofenono (0,44 mL, 500 mg, 3,67 mmol) ir benzaldehido (0,37 mL, 390 mg, 3,67 mmol) tirpalą EtOH (11 mL) lėtai suberiamas NaOH (440 mg, 11,02 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 12 val, kambario temperatūroje po to rūgštinamas 10 % (2 mL) HCl tirpalu iki pH – 5.

Susidariusios geltonos nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos iš MeOH. Gauta 500 mg (61 %) šviesiai geltonos spalvos kristalų.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,92–7,86 (m, 2H), 7,61–7,55 (m, 3H), 7,45–7,32 (m, 4H), 6,98 (d, $J = 8,0$, Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$, Hz, 1H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 193,5, 163,8, 145,4, 136,5, 134,7, 130,9, 129,8, 129,3, 128,8, 120,2, 119,1 118,7.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁶⁸

1-fenil-2-nonin-1-olis (14)



Į 1-oktino (1,4 mL, 1,038 g, 9,42 mmol) tirpalą THF (25 mL) -78 °C temperatūroje sulašinamas 2,5 M n-BuLi (2,55 mL, 6,37 mmol) tirpalas heksane. Po 4 val., tirpalas atšildomas iki -40 °C ir sulašinamas benzaldehido (0,95 mL, 1g, 9,42 mmol) tirpalas THF (5

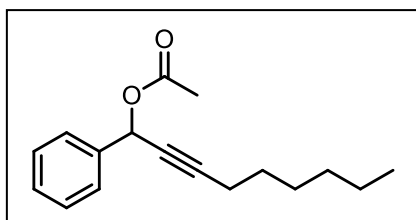
mL). Reakcijos mišiniui leidžiama atšilti iki kambario temperatūros ir ekstrahuojama Et₂O (3x10 mL).

Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na₂SO₄ ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 99:1). Gauta 560 mg (28 %) bespalvio skysčio.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 5,45 (dt, $J = 6,1, 2,1$ Hz, 1H), 2,27 (td, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 2H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,45 – 1,22 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 141,29, 128,54, 128,21, 126,65, 87,79, 79,92, 64,88, 31,32, 28,57, 28,55, 22,54, 18,83, 14,04.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁶⁹

1-fenil-2-nonin-1-il acetatas (15)



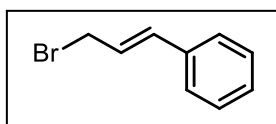
Į **14** (560 mg, 2,59 mmol) ir TEA (0,54 mL, 393 mg, 3,88 mmol) tirpalą DCM (15 mL) sulašinamas acto rūgšties anhidridas (0,49 mL, 528 mg, 5,18 mmol). Reakcija vykdoma 24 val., kambario temperatūroje. Gautas tirpalas plaunamas H_2O (3x10 mL), NaHCO_3 (10 mL) ir sočiu NaCl (10 mL) tirpalu. Organinė fazė džiovinama

bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 99:1). Gauta 630 mg (90 %) gelsvos spalvos skysčio.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,65 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 2,29 (td, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,60 – 1,26 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 169,91, 137,73, 128,72, 128,54, 128,48, 127,71, 88,46, 66,07, 31,26, 28,65, 28,51, 28,37, 27,80, 22,51, 21,18, 19,24, 18,85, 14,01.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁷⁰

(E)-(3-brom-1-propen-1-il)benzenas (18)



Cinamilo alkoholis (5,65 g, 0,042 mol) tirpinamas Et_2O (35 mL) ir atšaldomas iki 0°C temperatūros. Per 30 min. į tirpalą sulašinamas PBr_3 (2 mL, 5,7 g, 0,021 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 3 val., kambario temperatūroje. Reakcija

gesinama 0°C temperatūroje sulašinant H_2O (15 mL). Gautas gelsvos spalvos tirpalas plaunamas H_2O (2x15 mL), sočiais NaHCO_3 (15 mL) ir NaCl tirpalais (15 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE). Gauta 7,13 g (86 %) šviesiai gelsvos alyvos.

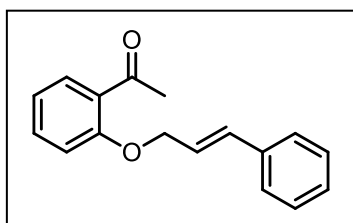
^1H BMR (CDCl_3): δ 7,44 – 7,27 (m, 5H), 6,68 (dt, $J = 15,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,43 (dt, $J = 15,6, 7,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 2H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 135,64, 134,50, 128,49, 128,25, 126,78, 125,14, 34,87.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁷¹

O-alkilinti 2-hidroksiacetofenonai (6a-6d)

Į 2-hidroksiacetofenono (0,305 mL, 345 mg, 2,54 mmol), K_2CO_3 (525 mg, 3,81 mmol) suspensiją DMF (20 mL) per 10 min. intervalą sulašinamas **18** (0,49 mL, 650 mg, 3,30 mmol) tirpalas DMF (4 mL). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. po to skiedžiamas sočiu NaCl (15 mL) tirpalu ir ekstrahuojamas Et_2O (3x15 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5).

(E)-1-(2-(cinamiloksi)fenil)etanonas (6a)



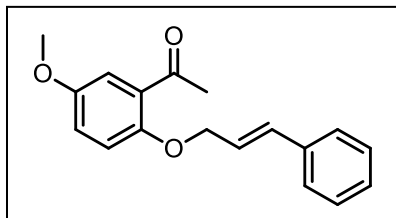
Balti kristalai (121 mg, išeiga 64 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,77 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 7,01 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,77 (dt, $J = 11,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,02 (dt, $J = 12,1, 6,2$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J = 6,2, 1,7$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 199,88, 157,79, 136,14, 133,52, 132,99, 130,49, 128,71, 128,67, 128,51, 127,69, 126,56, 120,78, 112,69, 65,42, 32,04.

II metodas:

(E)-1-(2-(cinamiloksi)fenil)etanolio (166 mg, 0,653 mmol) ir PCC (148 mg, 0,686 mmol) tirpalas DCM (10 mL) maišomas kambario temperatūroje 2 val. Į reakcijos mišinį pilama izopropanolio (10 mL), Et_2O (15 mL) ir filtruojama per celitą. Filtratas ekstrahuojamas Et_2O (3x15 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5). Gauta 121 mg (74 %) baltų kristalų.

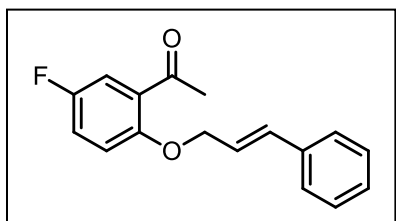
Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁶⁵

(E)-1-(2-(cinamiloksi)-5-metoksifenil)etanonas (6b)



Balti kristalai (815 mg, išeiga 96 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,46 – 7,30 (m, 7H), 7,05 (dd, $J = 9,0, 3,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,80 (dt, $J = 16,0, 5,9$ Hz, 1H), 6,45 (dt, $J = 15,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 5,9, 1,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 199,13, 153,66, 152,50, 136,26, 133,47, 129,51, 128,68, 128,12, 126,61, 124,00, 120,37, 114,87, 113,75, 70,12, 55,83, 32,05.

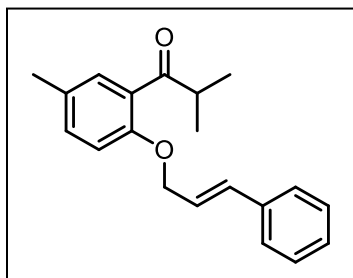
(E)-1-(2-(cinamiloksi)-5-fluorfenil)etanonas (6c)



Balti kristalai (318 mg, išeiga 91 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,42 – 7,18 (m, 6H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,1, 4,1$ Hz, 1H), 6,67 (dt, $J = 16,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,34 (dt, $J = 15,9, 5,9$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 5,9, 1,5$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 198,38, 154,68, 136,05, 133,91, 128,72, 128,26, 126,63, 123,41, 120,08, 119,84, 116,73, 116,49, 114,53, 70,09, 31,92.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁷²

(E)-1-(2-(cinamiloksi)-5-metilfenil)-2-metil-1-propanonas (6d)

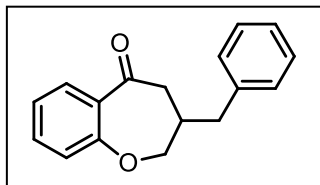


Gelsvi kristalai (277 mg, išeiga 73 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,45 – 7,29 (m, 6H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 – 6,72 (m, 1H), 6,49 – 6,35 (m, 1H), 4,77 (dd, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 2H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 208,61, 154,67, 136,31, 133,14, 132,92, 130,37, 130,34, 129,31, 128,67, 128,04, 126,57, 124,02, 112,80, 69,38, 40,11, 20,31, 18,68.

3,4-dihidrobenzo[b]-5(2H)-oksepinonai (5a-5d)

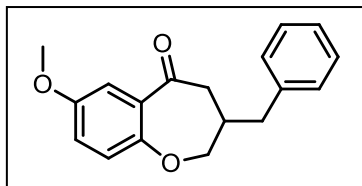
I NaH (5,7 mg, 0,238 mmol) suspensiją DMSO (1 mL) per 5 min., sulašinamas atitinkamas *O*-alkilinto 2-hidroksiscetofenono (50 mg, 0,198 mmol) tirpalas DMSO (1 mL) kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas 2-16 val., ir gėsinamas 0 °C temperatūros H₂O (5 mL), ekstrahuojamas EtOAc (3x10 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na₂SO₄ ir koncentruojama. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5).

3-benzil-3,4-dihidrobenzo[b]-5(2H)-oksepinonas (5a)



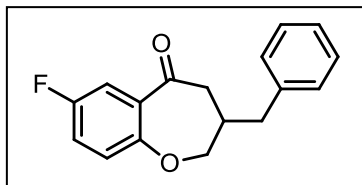
Bespalvė alyva (3 mg, išeiga 6 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 7,68 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 3H), 7,03 – 7,01 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 2,83 (sep, *J* = 11,7, 6,6, 5,3 Hz, 1H), 2,74 – 2,55 (m, 4H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 199,56, 163,39, 138,89, 133,55, 129,31, 129,17, 128,63, 128,54, 126,53, 122,47, 120,21, 77,45, 46,43, 40,98, 38,92.

3-benzil-7-metoksi-3,4-dihidrobenzo[b]-5(2H)-oksepinonas (5b)



Bespalvė alyva (16,5 mg, išeiga 33 %). ¹H BMR (CDCl₃): δ 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,61 – 2,54 (m, 2H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 199,41, 157,66, 154,91, 138,91, 129,14, 128,80, 128,61, 126,51, 121,65, 121,54, 110,99, 77,68, 55,81, 46,32, 40,67, 39,01.

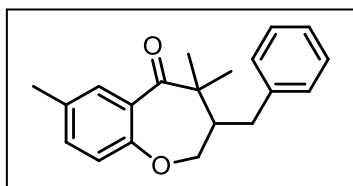
3-benzil-7-fluor-3,4-dihidrobzeno[b]-5(2H)-oksepinonas (5c)



Bespalvė alyva (29 mg, išeiga 58 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,36 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 7,05 – 7,03 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 12,4, 5,8$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 12,4, 5,9$ Hz, 1H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,73 – 2,53 (m, 4H).

^{13}C BMR (CDCl_3): δ 198,33, 159,16, 138,70, 129,12, 128,66, 126,59, 121,96, 121,88, 120,73, 120,49, 114,87, 77,79, 46,17, 40,69, 38,89.

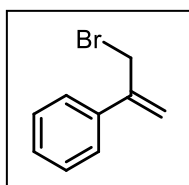
3-benzil-4,4,7-trimetil-3,4-dihidrobzeno[b]-5(2H)-oksepinonas (5d)



Bespalvė alyva (31,5 mg, išeiga 63 %). ^1H BMR (CDCl_3): δ 7,34 – 7,22 (m, 3H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 13,1, 3,0$ Hz, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 2,90 – 2,87 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,5, 11,9$ Hz, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,91 (dd, $J = 13,4,$

11,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 206,13, 157,92, 139,86, 133,60, 131,31, 130,39, 129,37, 128,61, 126,82, 126,34, 118,74, 74,03, 51,08, 49,70, 33,26, 25,69, 22,70, 20,37.

(3-brom-1-propen-2-il)benzenas (22)



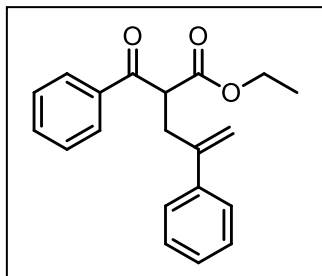
Į α -metilstireno (5,49 mL, 5,0 g, 42,3 mmol) tirpalą chloroforme (10 mL) suberiamas NBS (8,66 g, 48,66 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 4 val., 80 °C temperatūroje ir yra koncentruojamas. Į koncentratą pilama PE (10 mL), o susidariusios nuosėdos yra filtruojamos. Filtratas džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 ir koncentruojamas. Gautas produktas dėl savo stiprių lakrimuojančių savybių nėra gryninamas. Gautas 6,35 g (76 %) gelsvos spalvos tirpalas.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,42 (s, 2H).

^{13}C BMR (CDCl_3): δ 144,32, 137,64, 128,51, 128,38, 126,12, 117,24, 34,28.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁷³

1-okso-1,4-difenil-4-penten-2-il propionatas (24)



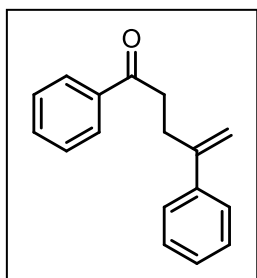
Į 0 °C temperatūros etilbenzoil acetato (0,5 mL, 449 mg, 2,9 mmol) tirpalą THF (8 mL) suberiamas NaH (128 mg, 3,19 mmol) ir maišoma 1 val., kambario temperatūroje. Po 1 val., sulašinamas **22** (628,6 mg, 3,19 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 24 val., 40 °C temperatūroje. Į susidariusį mišinį pilama MeOH (10 mL) ir tirpalas koncentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos būdu (PE:EtOAc 95:5). Gauta 534 mg (78 %)

bespalvės alyvos.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,56 – 7,20 (m, 7H), 5,20 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 7,2$, 2H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 194,84, 192,52, 169,38, 145,04, 140,20, 136,29, 133,46, 128,63, 128,46, 127,79, 126,40, 115,09, 61,44, 52,85, 34,70, 13,98.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁷⁴

1,4-difenil-4-penten-1-onas (25)



Į **24** (500 mg, 1,71 mmol) tirpalą MeOH (20 mL) ir H₂O (10 mL) suberiamas NaOH (274 mg, 6,84 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 3 val., 95 °C temperatūroje. Po to į tirpalą pilama H₂O (5 mL) ir tirpalas paliekamas šaldiklyje 2 val. Iškritusios nuosėdos yra nufiltruojamos ir išdžiovinamos. Gauta 254 mg (63 %) baltų kristalų.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 5,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 199,53, 147,38, 140,62, 136,92, 133,02, 128,56, 128,44, 128,03, 127,62, 126,14, 112,88, 37,51, 29,74.

Gauti spektriniai duomenys atitinka literatūroje pateiktas spektrines analizes.⁷⁵

IŠVADOS

1. Parodyta, kad įvairūs 2*H*-chromenai gali būti sintetinami naudojant kanabinolį.
2. Pasiūlyti ir optimizuoti anksčiau neaprašytų junginių sintezės metodai: (6,6,9-trimetil-3-pentil-1-((3-fenil-2-propin-1-il)oksi)-6*H*-benzo[*c*]chromeno, 6,6,9-trimetil-3-pentil-1-((2-propin-1-iloksi)-6*H*-benzo[*c*]chromeno, 1-((3-brom-2-propin-1-il)oksi)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*H*-benzo[*c*]chromeno, 8,8,11-trimetil-5-pentil-4-fenil-2,8-dihidrobzeno[*c*]pirano[2,3-*f*]chromeno, 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,8-dihidrobzeno[*c*]pirano[2,3-*f*]chromeno, 4-brom-8,8,11-trimetil-5-pentil-2,8-dihidrobzeno[*c*]pirano[2,3-*f*]chromeno ir 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,3-dihidrobzeno[*c*]pirano[2,3-*f*]-4(8*H*)-chromenono).
3. ¹H, ¹³C BMR ir COSY metodais išsiaiškinta 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,3-dihidrobzeno[*c*]pirano[2,3-*f*]-4(8*H*)-chromenono struktūra.
4. Parodytas naujas bei patikrinti alternatyvūs oksepanų struktūrų sintezės keliai.
5. Patikrinta oksepanų susidarymo priklausomybė naudojant įvairius tirpiklius ir bazines.
6. Pasiūlyti ir optimizuoti anksčiau neaprašytų junginių sintezės metodai: ((*E*)-1-(2,3-butadien-1-iloksi)fenil)-3-fenil-2-propen-1-ono, (*E*)-3-metil-2-stiril-2,3-dihidro-3-benzofuranolio, (*E*)-1-(2-(cinamiloksi)-5-metilfenil)-2-metil-1-propanono, (*E*)-1-(2-(cinamiloksi)-5-metoksifenil)etanono, 3-benzil-3,4-dihidrobzeno[*b*]-5(2*H*)-oksepinono, 3-benzil-7-fluor-3,4-dihidrobzeno[*b*]-5(2*H*)-oksepinono, 3-benzil-4,4,7-trimetil-3,4-dihidrobzeno[*b*]-5(2*H*)-oksepinono ir 3-benzil-7-metoksi-3,4-dihidrobzeno[*b*]-5(2*H*)-oksepinono).

SUMMARY

DOMANTAS NARUŠEVIČIUS

SYNTHESIS STRATEGIES FOR A NEW BIOACTIVE OXYGEN CONTAINING HETEROCYCLES

In pursuit of new ways to synthesize and advance the bioapplications of oxygen heterocycles, new synthetic methodologies for the synthesis of 2H-chromenes, utilizing cannabinol molecule as the backbone and oxepanes were elaborated. The synthetic studies accomplished in this work include new procedures to access cannabinol propargyl ether derivatives and cannabinol 2H-chromenes synthesis. Furthermore, in addition to new ways to synthesize oxepane derivatives, investigation of the effect of solvent and base nature for the formation of these heterocyclic compounds were evaluated.

Cannabinol propargyl ether derivatives were synthesized using cannabinol as the starting material, which in the presence of a weak base, can be alkylated with a variety of propargyl bromides. Propargyl bromide analogs can be synthesized from different propargyl alcohols by Appel reaction treating them with molecular bromine, triphenylphosphine in DCM solution producing desired products in high yields. The latter can be cyclized using catalytic amounts of indium(III) chloride or copper(I) bromide in toluene or 1,4-dioxane producing target 2H-chromenes in acceptable yields.

(E)-1-(2-cinnamyloxy)phenyl)ethanone derivatives were synthesized by alkylation reaction using appropriate 2-hydroxyacetophenones, cinnamyl bromide, and potassium carbonate in DMF solution. All desired products were separated from the reaction mixture in high yields. The corresponding 3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ones were synthesized using cyclization reactions with different solvent and base pairs: DMSO/LiHMDS, DMSO/NaH, DMSO/KHMDS, THF/LiHMDS, DMA/NaH. However, DMSO and NaH were the only solvent/base pair with which all 3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-one derivatives were observed in a reaction mixture. The findings disclosed provided the guidelines for further optimization of these newly discovered cyclization methods.

LITERTŪROS SARAŠAS

1. J. Hunziker, G. Koch, N. J. Press, *Chem.*, 2016, **1**, 331–338.
2. C. Krishnamurti, *Indian J Anaesth.*, 2016, **60**, 861–862.
3. H. Hotti, H. Rischer, *Molecules.*, 2017, **22**, 1962–1985.
4. A. Gomtsyan, *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, 2012, **48**, 7–10.
5. M. D. Delost, D. T. Smith, B. J. Anderson, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 10996–11020.
6. J. Jampilek, *Molecules.*, 2019, **24**, 3839.
7. T. B. Hughes, G. P. Miller, S. J. Swamidass, *ACS Cent. Sci.*, 2015, **1**, 168–180.
8. A. R. Gomes, C. L. Varela, F. M. F. Roleira, *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **201**, 1–90.
9. Kodiveri Muthukaliannan Gothandam, Shivendu Ranjan, Nandita Dasgupta, Eric Lichtfouse, *Nanoscience and Biotechnology for Environmental Applications*, Springer Nature, Switzerland, 2019, 143–163 p.
10. G. Wuitschik, E. M. Carreira, B. Wagner, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 3227–3246.
11. J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. R. Evans, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 9052–9067.
12. A. Abidi, *J. Pharmacol Pharmacother.*, 2013, **4**, 230–237.
13. Minoru Fukuda, *Methods in Enzymology*, Elsevier Inc, the Netherlands, Amsterdam, 2010, 389–393 p.
14. K. Ingram, C. E. Schiaffo, W. Sittiwong, E. Benner, *J. Antimicrob Chemother.*, 2012; **67**, 1979–1986.
15. H. B. Küçük, A. Yusufoglu, E. Mataracı, S. Dösler, *Molecules.*, 2011, **16**, 6806–6815.
16. G. Fardellaa, P. Barbettia, G. Grandolinia, I. Chiappinia, V. Ambrogia, *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, 515–523.
17. K. Gach, A. Janecka, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.*, 2014, **14**, 688–694.
18. V. J. R. V. Mukku, M. Speitling, H. Laatsch, E. Helmke, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 1570–1572.
19. Y. Ali, M. S. Alam, H. Hamid, A. Husain, *Chem Biol Drug Des.*, 2015, **86**, 619–625.
20. D. E. Moody, *Drug and Chemical Toxicology.*, 1991, **14**, 319–342.
21. J. B. Sperry, D. L. Wright, *Drug Discovery & Development.*, 2005, **8**, 723–740.
22. Jan Reedijk, *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier Inc, the Netherlands, Amsterdam, 2013, 395–403 p.

23. J. Zhua, J. Moa, H. Lina, Y. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, 2018, **26**, 3065–3075.
24. H. Zhanga, Z. Zhaoa, C. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **144**, 444–492.
25. Mitchell Waters, Shivali Patel, Khashayar Farzam, Judy Quick, *Streptomycin, Vancomycin and Erythromycin*, StatPearls [internet], Jungtinės Amerikos Valstijos, Florida, 2020.
26. A. P. Kourounakis, D. Xanthopoulos, A. Tzara, *Med. Res. Rev.*, 2019, **40**, 709–752.
27. C. Tanase, L. Pintiliem, R. E. Tanase, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 1572–1612.
28. A. Venkanna, O. W. Kwon, S. Afzal, C. Jang, K. H. Cho, *Sci Rep.*, 2017, **7**, 12535.
29. K. Tanaka, M. Kishimoto, Y. Asada, Y. Tanaka, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 13858–13870.
30. V. Vrábela, J. Sivýb, J. Světlík, Š. Marchalínd, *Acta Chimica Slovaca.*, 2018, **11**, 1–5.
31. A. E. Munson, L. S. Harris, M. A. Friedman, W. L. Dewey, *J. Natl. Cancer Inst.*, **55**, 1975, 597–602.
32. Ruben Vardanyan, Victor J. Hruby, *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Elsevier Inc, the Netherlands, Amsterdam, 2016, 15–64 p.
33. Albinas Žilinskas, *Alkaloidai*, Vilniaus Universitetas, Vilnius, 2009, 4–32 p.
34. M. L. Lanier, A. C. Kasper, H. Kim, J. Hong, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2406–2409.
35. H. Barbero, C. Díez-Poza, A. Barbero, *Mar. Drugs.*, 2017, **15**, 361.
36. Tomasz Janecki, *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Jungtinės Amerikos Valstijos, Naujasis Džersis, 2013, 229–272.
37. M. A. El Sohly, D. Slade, *Life Sciences.*, 2005, **78**, 539–548.
38. B. Dariš, M. T. Verboten, Ž. Knez, *Bosn J Basic Med Sci.*, 2019, **19**, 14–23.
39. D. M. Lambert, C. J. Fowler, *Journal of Medicinal Chemistry.*, 2005, **48**, 5059–5087.
40. S. Zou, U. Kumar, *Int J Mol Sci.*, 2018, **19**, 833–856.
41. J. Widelski, W.A. Kukula-Koch, *Pharmacognosy*, Medical University of Lublin, Lublin, Poland, 2017, 366–371 p.
42. O.Soydaner, E. Schibano, D. Simsir, Y. Navarro, *Journal of Natural Products.*, 2016, **79**, 324–331.
43. M. P. Davis, *Expert Opinion on Investigational Drugs.*, 2017, **17**, 85–95.
44. G. Colin, W. Geoffrey, *Euphytica.*, 2004, **140**, 83–93.

45. E. B. Russo, J. Marcu, *Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads*, PHYTECS, Los Angeles, CA, United States, 2017, 79–80.
46. E. B. Russo, J. M. McPartland, *Psychopharmacology.*, 2003 **165**, 431–432.
47. M. Rhee, Z. Vogel, J. Barg, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3228–3233.
48. P. Tapley, S. Kellett, *Perioperative Medicine.*, 2019, **8**, 19.
49. M. A. Ware, P. Daeninck, V. Maida, *Therapeutics and Clinical Risk Management.*, 2008, **4**, 99–107.
50. P. G. Fine, M. J. Rosenfeld, *Rambam Maimonides Med J.*, 2013, **4**, 1–15.
51. M. B. May, A. E. Glode, *Cancer Management and Research.*, 2016, **8**, 49–55.
52. D. W. Carley, B. Prasad, *Sleep.*, 2017, **41**, 1.
53. R. Abu-Sawwa, C. Stehling, *J Pediatr Pharmacol Ther.*, 2020, **25**, 75–77.
54. A. Alexander, P. F. Smith, R. J. Rosengren, *Cancer Lett.*, 2009, **285**, 6–12.
55. A. E. Munson, L. S. Harris, M. A. Friedman, W. L. Dewey, *J. Natl. Cancer Inst.*, **55**, 1975, 597–602.
56. R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1975, **14**, 801–811.
57. T. Javorskis, I. Karpavičienė, A. Jurys, G. Snarskis, R. Bukšnaitienė, E. Orentas, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2020, **59**, 20120–20128.
58. P. Crabbe, H. Fillion, D. Andre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, **19**, 859–860.
59. J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1786–1787.
60. Zerong Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc, Jungtinės Amerikos Valstijos, Naujasis Džersis, 2010, 660–664 p.
61. Y. Hoshimoto, C. Nishimura, *Bull. Chem. Soc.*, 2020, **93**, 182–186.
62. D. Yadav, S. K. Awasthi, *J. Name.*, 2012, **00**, 1–3.
63. P.Y. Chia, C. C. Kuo, S. L. Huang, *Chem. Asian J.*, 2018, **13**, 3885–3894.
64. B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernandez, T. M. del Campo, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 1–10.

65. M. Y. Chang, M. C. Tsai, *Org Biomol Chem.*, 2021, **19**, 2254-2268.
66. A. Boutier, C. K. Pentier, G. Poli, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 3840–3844.
67. S. Wang, W. Mao, Z. She, C. Li, D. Yang, Y. Lina, L. Fua, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 2785–2788.
68. Y. L. Zhang, Y. Q. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 3255–3258.
69. Y. Jeong, B. Kim, J. K. Lee, J. S. Ryu, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 6444–6455.
70. M. N. Hopkinsona, G. T. Giuffredia, A. D. Geeb, V. Gouverneur, *Synlett.*, 2010, **18**, 2737–2742.
71. U. Kroesen, L. Knauer, C. Strohmam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 1–5.
72. M. Y. Chang, M. C. Tsai, *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 2254–2268.
73. C. B. Tripathi, S. Mukherjee, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2013, **52**, 8450–8453.
74. A. Faulkner, J. S. Scott, J. F. Bower, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 7224–7230.
75. R. Suresh, A. K. Simlandy, S. Mukherjee, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 1300–1303.