

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie



Syntéza a reaktivita enynů s terminální dvojnou vazbou

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Bartoloměj Grobař

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 11. 5. 2023

Bartoloměj Grobař

Děkuji svému školiteli PharmDr. Petru Matoušovi, Ph.D. za vedení, rady a ochotu při vypracování této diplomové práce. Dále děkuji Mgr. Ondřeji Kratochvílovi a dott. mag. Stefanie M. Perdomo za pomoc, příjemné pracovní prostředí a měření MS spekter. Také děkuji doc. PharmDr. Jířimu Kunešovi, za měření NMR spekter a Ivě Vencovské za měření IR spekter.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Bartoloměj Grobař

Školitel: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza a reaktivita enynů s terminální dvojnou vazbou

Tato práce se zaměřuje na syntézu struktur obsahující terminální vinylovou skupinu a poté studuje jejich reaktivitu. Testovány jsou různé přístupy vedoucí k vytvoření enynů, které jsou následně pomocí zlatného katalyzátoru cyklizovány na tetrahydropyridiny. Tyto přístupy využívají adice propargylaminu ochráněného p-methoxybenz磺onylovou skupinou na substituovaný butynon a methoxyfenylpropiolát. Úspěšně připravené molekuly tetrahydropyridinů jsou dále derivatizovány za vzniku polycyklických struktur.

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of organic and bioorganic chemistry

Candidate: Bartoloměj Grobař

Supervisor: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.

Title of thesis: Synthesis and reactivity of enynes with terminal double bond

This work focuses on synthesis of structures containing terminal vinyl moiety and their subsequent reactivity. We tested various approaches that lead to formation of enynes, which are then cyclized using gold complex catalyst into tetrahydropyridines. Both utilize the addition of propargylamine protected by 4-methoxybenzenesulfonyl group to substituted butynone and methoxyphenyl propiolates. Tetrahydropyridine molecules that are successfully created, are further derivatized forming polycyclic structures.

Obsah

1	Úvod	6
1.1	Příprava dvojné vazby	7
1.1.1	Wittigova reakce	8
1.1.2	Sonogashirův coupling	10
1.2.1	Reaktivita dvojné vazby	11
1.2.2	Michaelova adice	13
1.2.3	Diels-Alderova reakce	13
1.2.4	Radikálová polymerace	14
1.3	Shrnutí předchozí práce skupiny	15
1.3.1	Obecný popis použité metody	15
1.3.2	Mechanismus zlatým komplexem katalyzované cyklizace	17
1.4	Přírodní analoga	19
1.4.1	Arekolin	19
1.4.2	Kyselina ellagová	20
1.4.3	Další látky obsahující motivy syntetizovaných látek	20
2	Cíle práce	21
3	Výsledky s diskuzí	22
3.1.1	Příprava enynů s vinylovou substitucí	22
3.1.2	Syntéza vinylových enynů s methoxyfenoxykarbonylovou substitucí	24
3.1.3	Cyklizace připravených enynů	25
3.1.4	Derivatizace připravených tetrahydropyridinů	27
3.1.5	Diels-Alderova cykloadice	28
4	Závěr	29
5	Experimentální část	30
6	Seznam použitých zkratk	60
7	Seznam použité literatury	61

1 Úvod

Sloučeniny obsahující strukturální motiv dvojně vazby jsou schopny podstupovat plejádu reakcí jako například hydrogenaci, dehydrogenaci, halogenaci, hydrataci, Diels-Alderovu reakci a mnoho dalších. V chemické syntéze se dvojná vazba považuje za atraktivní funkční skupinu, protože za předpokladu, že je přístupná, umožňuje další rozšiřování a úpravu struktury. Lze tak dosáhnout syntézy bioaktivních látek jako jsou např. léčiva, analoga přírodních alkaloidů, polyenů a dalších.

1.1 Příprava dvojně vazby

Dvojná vazba může být připravena mnoha způsoby. Jednou z nejvíce používaných metod je vznik alkenů eliminací z alkyl halidů pomocí báze (Schéma 1).^[1] Při této reakci, probíhající E2 mechanismem, dochází ke vzniku dvojně vazby v *trans* konfiguraci.

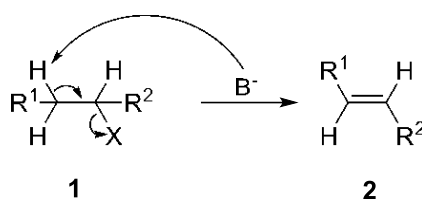


Schéma 1 – příprava dvojně vazby eliminací

Alkylhalidová eliminace je v praxi využita například u syntézy meziprojektu tetrapetalonu-A (4).



Schéma 2 – příprava meziprojektu tetrapetalonu-A

Další možností je hydrogenace alkynů **5** za použití Lindlarova katalyzátoru (Schéma 3).^[1] V tomto případě je možné připravit *cis*-alkeny. Katalyzátor se skládá z 5% palladia na uhličitanu vápenatém (CaCO₃). Dále je přidáván octan olovnatý ((CH₃COO)₂Pb) a popř. chinolin, které katalýzu zastaví a zabrání další redukci násobné vazby až na alkan.

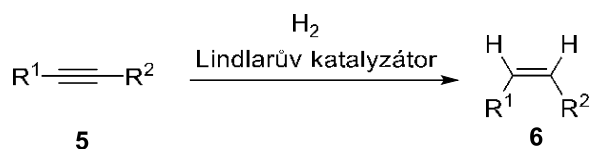


Schéma 3 – příprava dvojně vazby adicí, za použití Lindlarova katalyzátoru

V syntéze léčiv omezuje uplatnění Lindlarova katalyzátoru přítomnost olova, které je toxické. Existují snahy vytvořit bezolovnatou variantu.^[2] I přes tento problém byla tato reakce využita například v jednom z kroků syntézy Sarcodictyinu A **8** (Schéma 4).^[3]

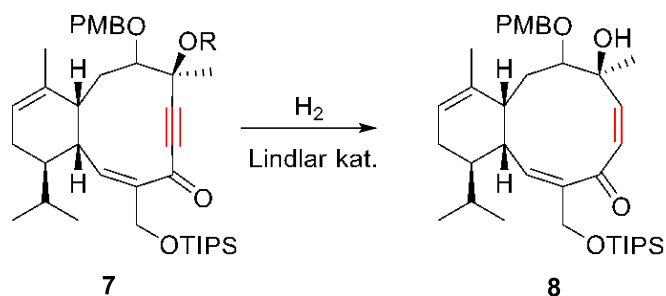


Schéma 4 – hydrogenace v syntéze Sarcodictyinu A

1.1.1 Wittigova reakce

Z aldehydů nebo ketonů lze připravit alken pomocí trifenyl fosfonium ylidu. Tato reakce je nazývána po svém objeviteli, Georgu Wittigovi, Wittigova reakce.^[4] Karbonylová sloučenina **9** reaguje s fosfonium ylidem **10** (vznikajícím *in situ* z příslušné fosfoniové soli pomocí báze) přes cyklický intermediát za vzniku substituovaného alkenu **11** a fosfin-oxidu **12** jako odpadního produktu (Schéma 5).

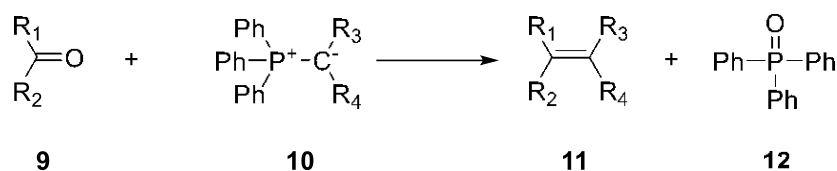


Schéma 5 – Wittigova reakce

Prakticky je Wittigova reakce využívána ve 2 krocích syntézy 5-*epi*-prelaktonu-B, což je jeden z metabolitů v biosyntéze polyketidových antibiotik. Aldehyd **13** reaguje s trifenyl fosfonium ylidem za vzniku alkenu **14**, který je v dalších krocích převeden na aldehyd **15**, jenž podstupuje další Wittigovu reakci za vzniku **17**, z něhož po dalších 4 krocích vzniká 5-*epi*-prelakton-B **18** (schéma 6).^[5]

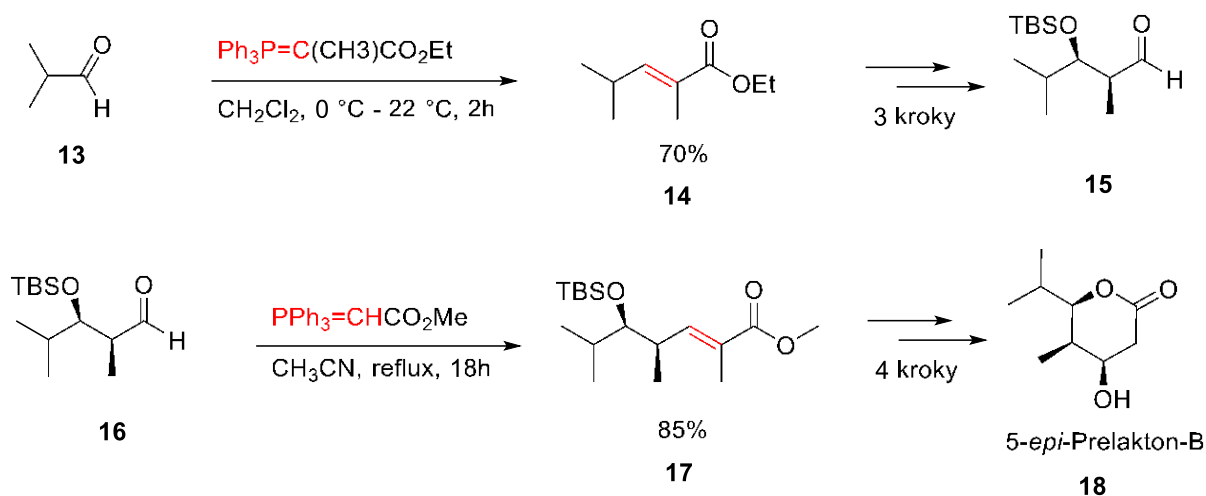


Schéma 6 – Wittigova reakce v syntéze 5-*epi*-Prelaktonu-B

Ze dvou různě substituovaných alkenů lze připravit jejich „kombinaci“ pomocí metateze olefinů. Jedná se o reakci zprostředkovanou tzv. Grubbsovým katalyzátorem (různé komplexy přechodných kovů, nejčastěji s obsahem ruthenia). Dochází k výměně alkylidenových zbytků rozštěpením dvou vstupních dvojných vazeb a tvorbou nových (schéma 7).

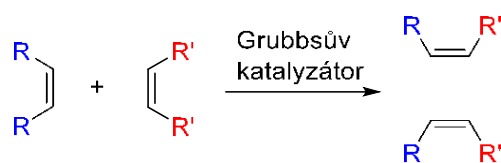


Schéma 7 – metateze olefinů

Prvním krokem je cykloadice mezi alkenem a karbenem ruthenia (A) za formace čtyřčlenného cyklu (B). Poté dochází k reverzní cykloadici, která vede k vzniku nového alkenu (C) a karbenu ruthenia, který vstupuje do dalšího cyklu reakce.^[6]

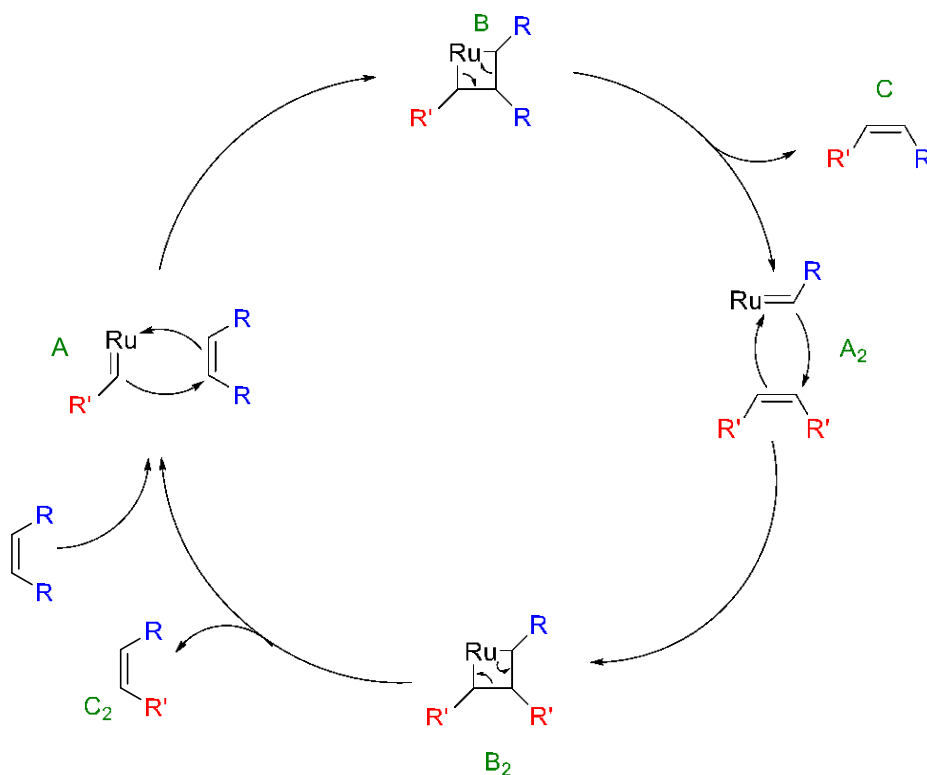


Schéma 8 – mechanismus metateze olefinů

V praxi se s tímto postupem můžeme setkat u syntézy alkaloidu – caulophylluminu B **12**, kde piperidin **19** podstupuje metatezi se styrenovým esterem **20** (Schéma 9).

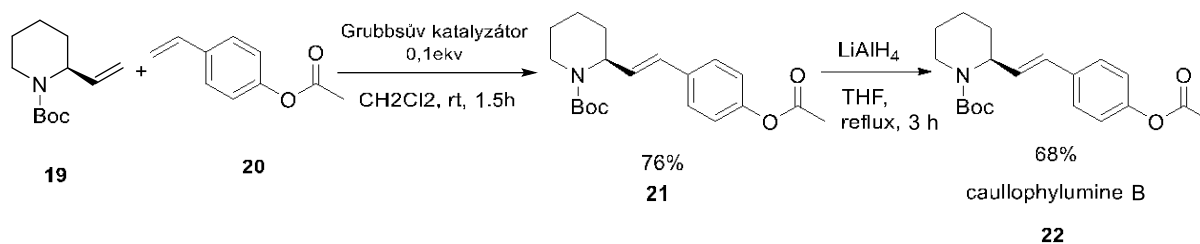


Schéma 9 – syntéza caulophylluminu B pomocí metateze

1.1.2 Sonogashirův coupling

Sonogashirova reakce se v organické syntéze využívá k derivatizaci terminální trojné vazby arylem nebo alkenylem (Schéma 10).

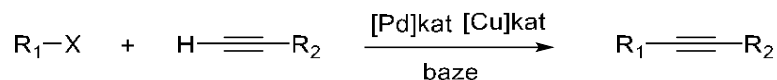


Schéma 10 – Sonogashirova reakce

Mechanismus tohoto couplingu lze popsat pomocí cyklů paladiového a měďného katalyzátoru. (Schéma 11)

Měďný cyklus není zatím plně objasněn. Je usuzováno, že díky přítomnosti baze dochází k vytvoření π -alkynového komplexu **A**, což zvyšuje aciditu terminálního vodíku a po deprotonaci dochází k formaci měďného alkynového komplexu **B**. Poté dochází k propojení cyklů obou kovů transmetalací.

V samotném palladiovém cyklu nejprve dochází k oxidativní adici arylu nebo halogenvinyly za vzniku intermediátu **E**, předpokládá se, že tento krok určuje rychlost reakce. Tento intermediát interaguje s měďným komplexem **B**, což vede k výměně alkynylu za halogen, a tedy regeneraci CuX (**C**) a Pd intermediátu **F**. Pro úspěšnou reduktivní eliminaci je nutné, aby oba na Pd navázané ligandy byly v cis konformaci, toto vede k formaci produktu a regeneraci Pd katalyzátoru **D**.^[8]

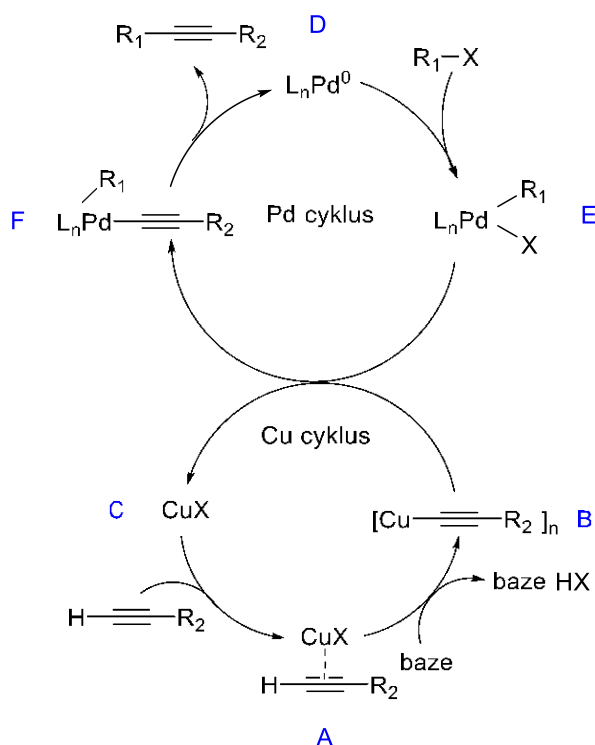


Schéma 11 – mechanismus sonogashirovy reakce

Pomocí Sonogashirova couplingu je tedy možné elegantním způsobem zavést do struktury arylou či alkenylovou substitucí, včetně terminální dvojně vazby.

Prakticky se tato reakce dá využít např. při syntéze (-)-isoprelaufucinu, **25**, kde je využita k zavedení terminálního alkyne (Schéma 12).^[8]

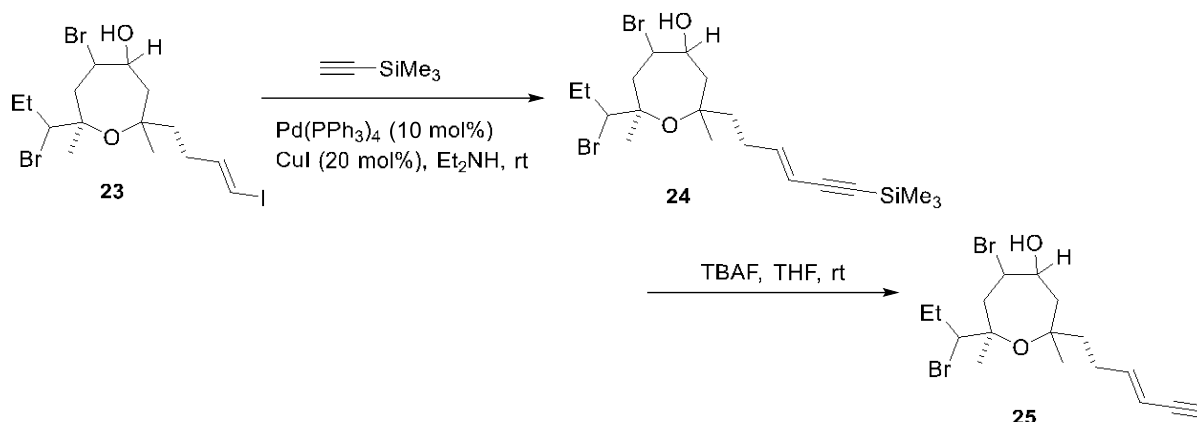


Schéma 12 – Sonogashirova reakce v syntéze (-)-isoprelaufucinu

Dalším příkladem je využití intramolekulárního Sonogashirova couplingu v syntéze penarolid sulfátu A1 **27** (Schéma 13).^[9] V této reakci dochází k uzavření makrocyklu spojením terminálního alkyne s dvojnou vazbou.

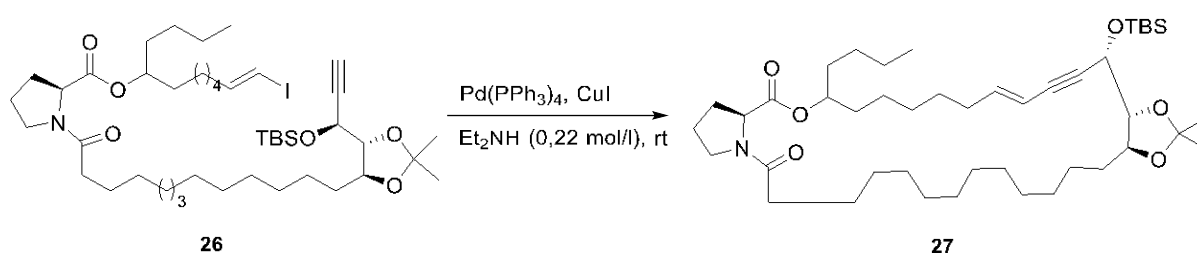


Schéma 13 – Sonogashiriův coupling v syntéze penarolid sulfátu

1.2.1 Reaktivita dvojně vazby

Vzhledem k nukleofilnímu charakteru dvojně vazby jsou alkeny sloučeninami velmi reaktivními. Mezi jejich nejvýznamnější reakce patří elektrofilní adice rozličných elektrofilů (proton, halogen, kyslík, ...) poskytujících halogenderiváty, epoxidy, halogenhydriny aj. Přítomnost dvojně vazby je tedy výhodná v organické syntéze, protože umožňuje derivatizaci připravených molekul.

Na schématu 14 lze vidět příklad využití epoxidace dvojných vazeb při syntéze tetrahydrofuranového centra (+)-5-Epi-Citreoviralu **31**.^[10]

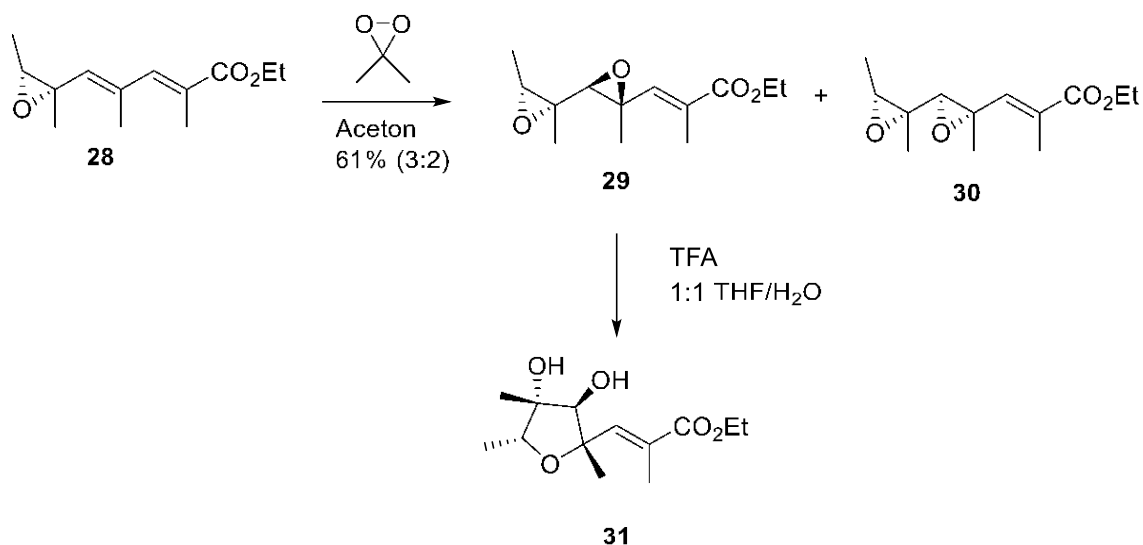


Schéma 14 – využití epoxidace při syntéze tetrahydrofuranového centra (+)-5-Epi-Citreoviralu

Volná terminální dvojná vazba může najít uplatnění např. v medicíně, kde lze využít radikálovou click-like reakci mezi terminálním alkenem a thiolovou skupinou (která je součástí cysteinů v proteinech a dalších biomolekulách) k vazbě molekul na cílové struktury (schéma 15).^[11]

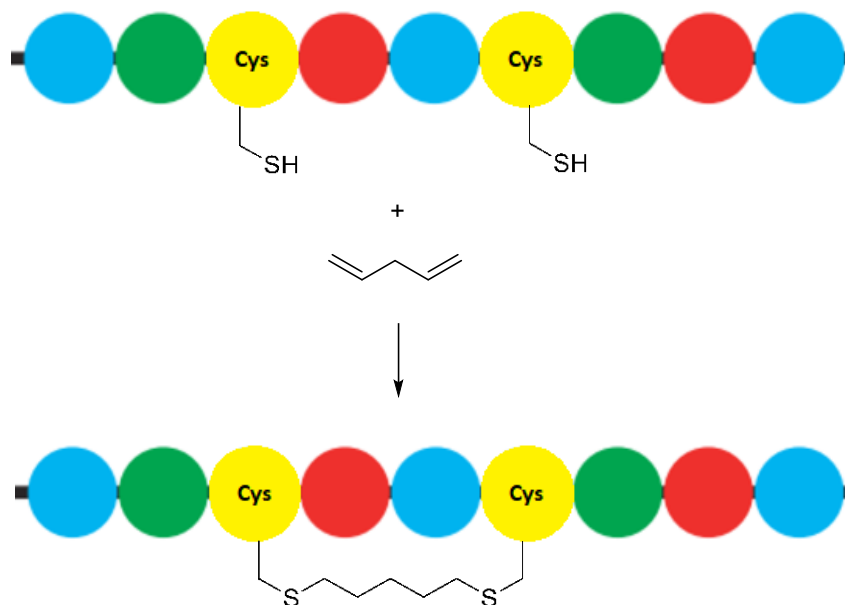


Schéma 15 – reakce dienu s peptidem obsahujícím 2 cysteiny

Různou délkou a substitucí použitých dienu lze dosáhnout selektivity k různým proteinům, nebo jejich částem.

1.2.2 Michaelova adice

U alkenů s elektrony-odtahující funkční skupinou (karbonylem, nitroskupinou, ...) mohou probíhat i nukleofilní reakce (Michaelovy adice). Jedná se o reakci mezi Michaelovým donorem, což jsou (C-, O-, N- a další nukleofily) a Michaelovým akceptorem, jenž je většinou α , β -nenасыcený karbonyl. V případě použití C-nukleofilu, např. enolátu, dojde k vytvoření C-C vazby na β uhlíku akceptoru (Schéma 16).^[12]

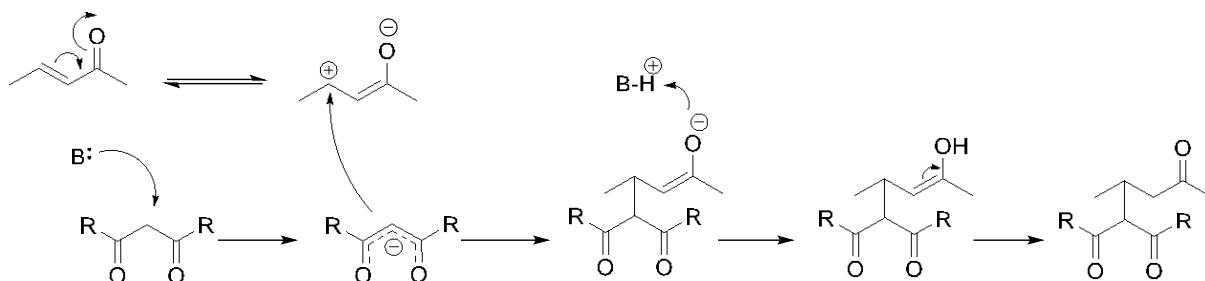


Schéma 16 – mechanismus Michaelovy adice

V případě Michaelovy adice na trojnou vazbu lze připravit i substituované alkeny. Této reakce bylo několikrát využito při syntéze enynů popsané v této práci. Např. na substituovaný butynon **32** je pomocí tributylfosfinu jako báze adován sulfonamid **33** (N-nukleofil) za vzniku 1,5-azaenynu **34** (Schéma 17).

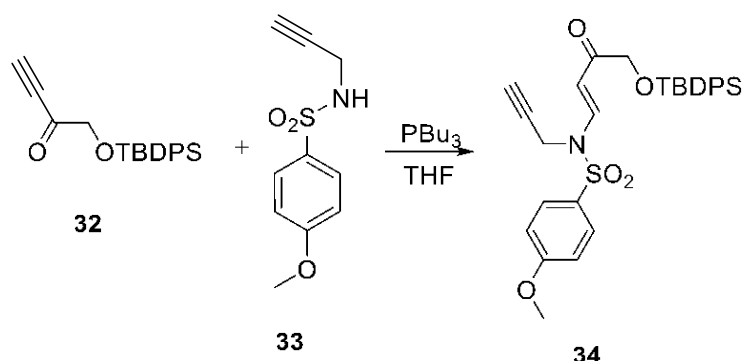


Schéma 17 – Michaelova adice

1.2.3 Diels-Alderova reakce

Jedná se o chemickou reakci mezi kojugovaným cis-dienem a dienofilem (např. substituovaným alkenem, alkyne). Nejjednodušší příklad Diels-Alderovy reakce je syntéza cyklohexenu z butadienu a ethylenu. Předpokládá se, že reakce probíhá skrze jeden cyklický intermediát mechanismem zobrazeným na schématu 18.

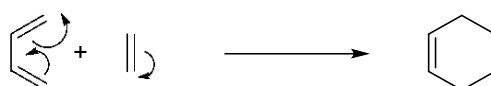


Schéma 18 – Diels-Alderova reakce

Tato reakce byla zkoumána pro její potenciální využití při cíleném doručení léků, sond a dalších. Za určitých podmínek se dá zařadit mezi tzv. click reakce, protože probíhá rychle, selektivně s velkým výtěžkem a bez ohledu na přítomnost vody.^[13]

Diels-Alderova reakce by například mohla hrát významnou roli v biosyntéze riboflavinu (vitamin B2) (Schéma 19). V jednom z navržených mechanismů 6,7-dimethyl-8-ribityllumazin **35** podstupuje Diels-

Alderovu cykloadici se svou tautomerní formou **36** za vzniku pentacyklické látky Q **37**, která se po dvou eliminačních krocích mění na riboflavin **38**.^[14]

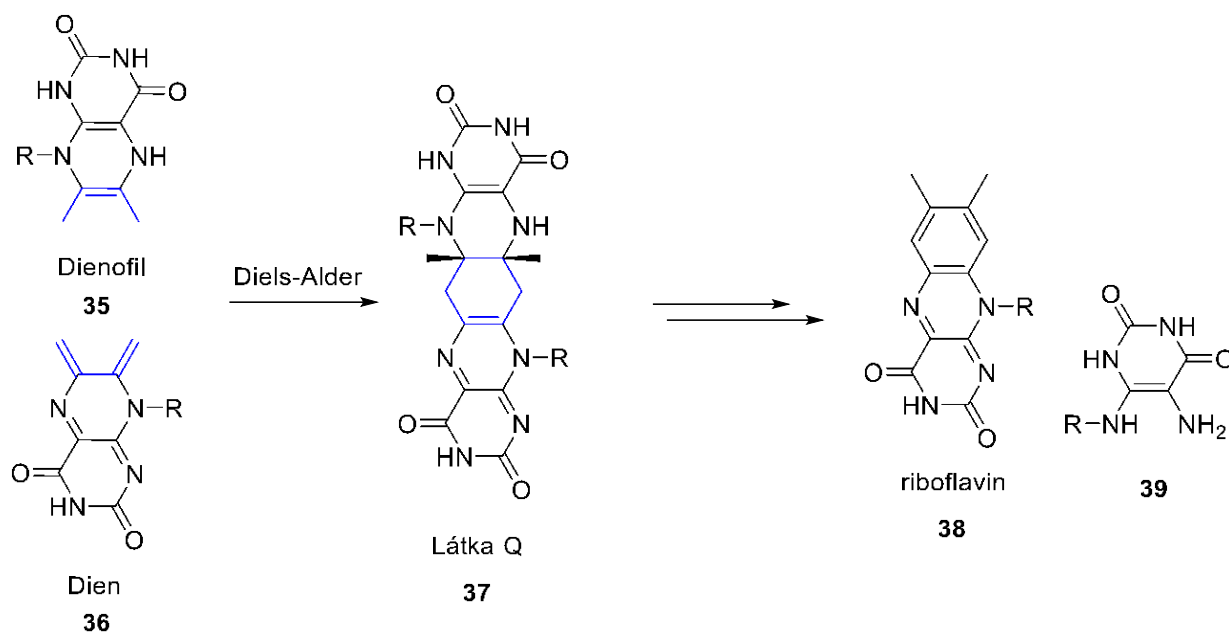


Schéma 19 – Diels-Alderova reakce v biosyntéze riboflavínu

Intramolekulární Diels-Alderova reakce hraje klíčovou roli také v jednom z mezikroků syntézy taxyunnainu D **41**, který se řadí mezi taxany, což jsou známé mitotické jedy (Schéma 20).^[15]

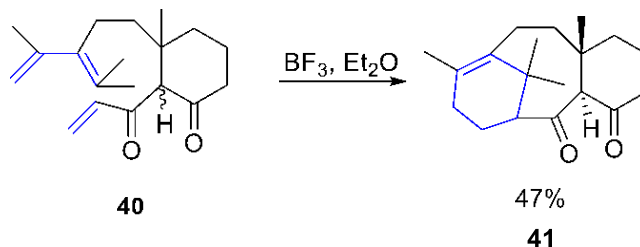


Schéma 20 – syntéza prekurzoru taxyunnainu D

1.2.4 Radikálová polymerace

Radikálová polymerace je v praxi hojně využívaná reakce, typicky třeba pro přípravu polystyrenu nebo dalších polymerů. Princip spočívá ve vytvoření atomu nebo molekuly, s nepárovým elektronem, tzv. radikálu, například pomocí UV záření nebo jiného radikálu. Tento proces se nazývá iniciace (Schéma 21).

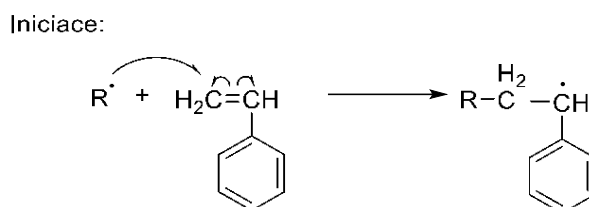


Schéma 21 – iniciace radikálové polymerace

Radikál poté reaguje s dalšími molekulami za vzniku polymerů nebo různých produktů – tzv. propagace (Schéma 22).

Propagace:

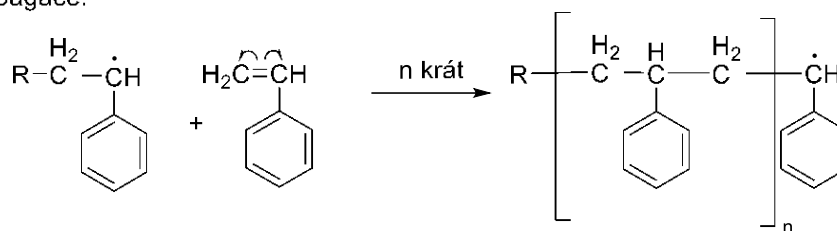


Schéma 22 - propagace radikálové polymerace

Reakce je ukončena interakcí dvou radikálů za vzniku elektronového páru a nové vazby (Schéma 23).

Terminace:

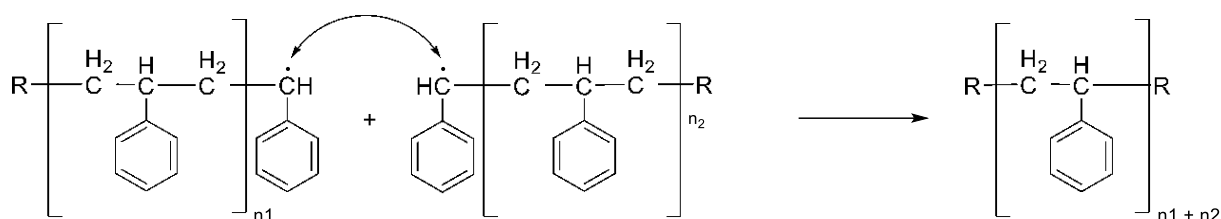


Schéma 23 - terminace radikálové polymerace

1.3 Shrnutí předchozí práce skupiny

Tato práce navazuje na předchozí výzkum skupiny prof. Poura v oblasti využití zlatého komplexu k cyklizaci 1,5-enynů rozšířením knihovny připravovaných látek.

1.3.1 Obecný popis použité metody

Specifita využití komplexů zlata oproti jiným katalyzátorům, je založena jednak na preferenční aktivaci trojné vazby a dále tzv. protodeauraci (výměny Au komplexu za proton), která probíhá rychleji než β -hydridová eliminace. Obecný mechanismus je uveden na schématu 24, katalytický cyklus na schématu 25.



Schéma 24 – zlatem katalyzovaná nukleofilní adice

Zlatem aktivovaná vazba může být poté napadena nukleofilem ať už interním nebo externím. Podoba vzniklých produktů je závislá na použitých katalyzátorech, struktuře výchozí látky a přítomnosti či nepřítomnosti externího nukleofilu.

Významnou roli zde hraje také kokatalýza stříbrnou solí AgX , kde X je tzv. protiiont, který aktivuje zlatý prekatalyzátor $[\text{AuCl}(\text{L})]$ výměnou chloridového aniontu za aniont vázaný na stříbro. Vznikne tedy aktivní komplex $[\text{Au}(\text{L})]\text{X}$ a vysráží se nerozpustný AgCl .

Protiiont X je slabě koordinující aniont, který zvyšuje elektrofilitu zlatného kationtu, a tím může zvyšovat selektivitu reakce. Síla ovlivnění chemoselektivity je závislá na typu protiiontu; pro ilustraci jsou zde seřazeny nejvíce používané protiionty od nejméně ovlivňujících po nejvíce: $\text{Tf}^- < [\text{BF}_4]^- < [\text{SbF}_6]^-$.

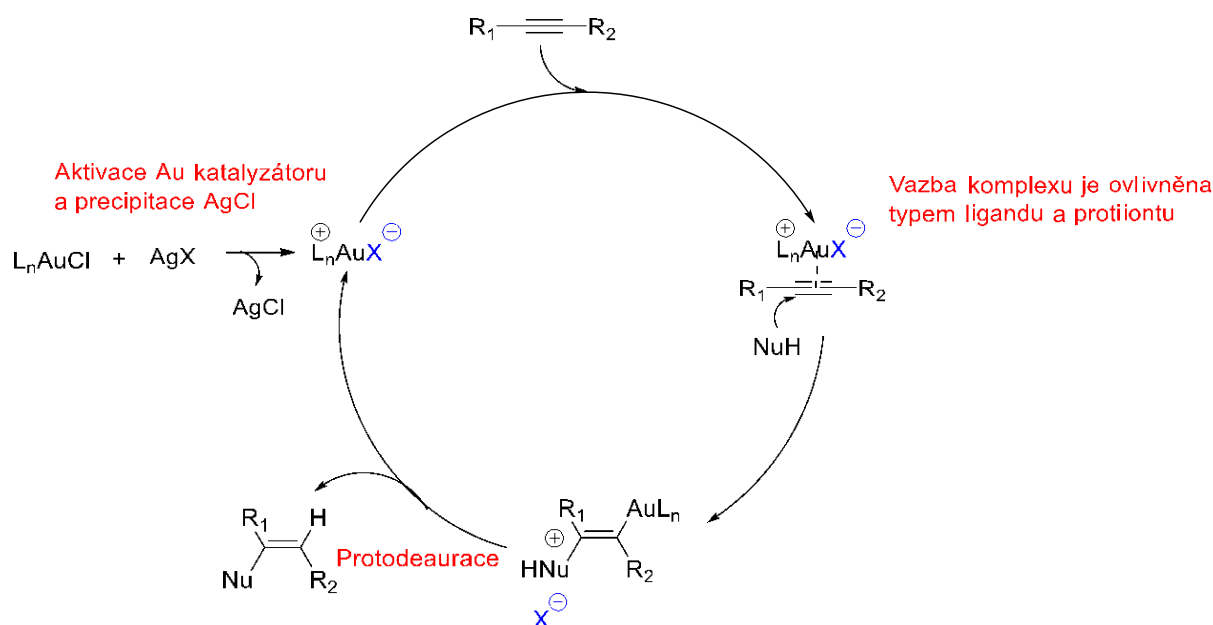


Schéma 25 – cyklus zlatného katalyzátoru

Skupina prof. Poura se v předchozí práci zaměřovala na 1,5-enyny (tj. struktury obsahující dvojnou i trojnou vazbu), protože při úspěšné cyklizaci vznikají různé deriváty furanů a pyranů (v případě cyklizace propargyl(vinyl)etherů) nebo deriváty pyrrolů a pyridinů (v případě cyklizace *N*-vinylprop-2-yn-1-aminů), což jsou struktury často přítomné v různých léčivech i přírodních látkách. Například Mikušek úspěšně syntetizoval meziprodukt antidepresiva paroxetinu (schéma 26).^[16]

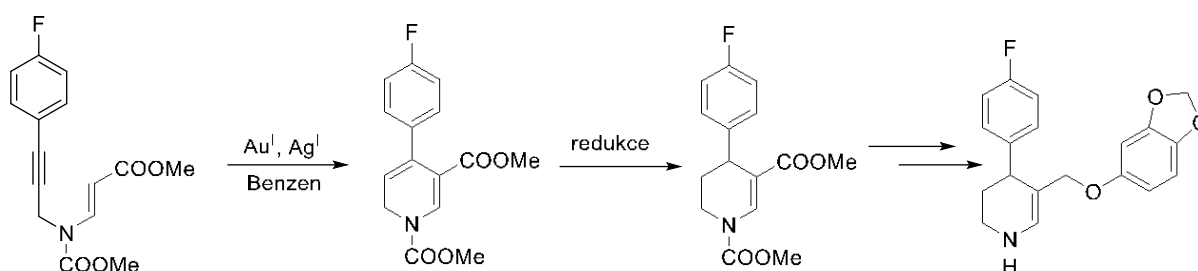


Schéma 26 – syntéza intermediátu paroxetinu

Další výhodou využití enynů jako výchozích látek je možnost funkcionalizace trojné vazby, přítomné ve struktuře enynu pomocí Sonogashirova couplingu, halogenací, popř. dalších reakcí, čímž by bylo možné touto substitucí ovlivnit fyzikálně-chemické vlastnosti či biologickou aktivitu připravovaných sloučenin

Prvenství ve využití této metodiky si připsala Matoušová, která publikovala přípravu 14 různých tetrahydropyranů.^[17] Rozšíření metodologie bylo následně popsáno Mikuškem.^[16]

Obecný postup přípravy sloučenin spočívá v syntéze vhodně chráněného propargylaminu (Schéma 27). Jako chránící skupiny je možné využít sulfonamidové (Ms, Ts, MBS), karbamátové (Boc, COOMe) a amidové (Ac, COCF₃). Dalším krokem je adice propargylaminu na propioláty za vzniku nesubstituovaného enynu a následnou derivatizací terminálního alkynu většinou aromatickými skupinami, protože nesubstituované za podmínek popsaných Matoušovou a Mikuškem necyklizují. Pro přípravu stabilních dihydropyridinů se ukázala jako nejlepší chránící skupina MBS, u syntézy plně aromatizovaných pyridinů byly nejlepší výsledky se skupinou Boc. Chránění propargylaminu karbamátem umožňuje také následnou redukci dihydropyridinů na tetrahydropyridiny.

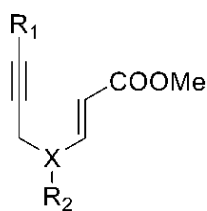


Schéma 27 – obecný vzorec 1,5-enynu

X= O,N

R₁=Ar, Alif., X, H

R₂= Ms, Ts, MBS, Boc, COOMe, Ac, COCF₃

Matouš dále ve své dizertační práci zdokumentoval cyklizaci dusíkatých 1,5-enynů za přítomnosti externího nukleofilu, vlivu různých substitucí a chránících skupin. Optimalizoval také použité rozpouštědlo, katalyzátory a nukleofily. Nejlepší výsledky byly dosaženy v benzenu katalýzou [AuCl(TFP)] s Ag[BF₄]. Jako vhodné nukleofily se ukázaly MeOH a EtOH, při použití propan-2-olu vznikla směs di a tetrahydropyridinů a u stericky náročných alkoholů byly izolovány pouze 5,6-dihydropyridiny. Za přítomnosti sírného nebo dusíkatého nukleofilu reakce neprobíhala vůbec, nejspíše z důvodu vazby na katalyzátor a jeho inaktivaci.^[18]

Použité chránící skupiny mají vliv na stereoselektivitu reakce. Sulfonamidové chránící skupiny (MBS, Ts) poskytují jeden diastereomer, zatímco karbamátové (Boc a COOMe) vedou k tvorbě směsi diastereomerů. Toto se děje pravděpodobně z důvodu velikosti a prostorového uspořádání sulfonamidových skupin. Při použití karbamátových chránících skupin navíc dochází k snížení výtěžku z důvodu vzniku vedlejších produktů

1.3.2 Mechanismus zlatým komplexem katalyzované cyklizace

Reakce je zahájena aktivací trojné vazby enynu **42** zlatým komplexem, čímž dojde ke zvýšení její elektrofility, umožňující následný atak nukleofilní dvojnou vazbou z druhé strany molekuly (**43**, Schéma 28). Tímto vznikne iminiový intermediát **44**, u kterého by teoreticky bez přítomnosti externího nukleofilu mohlo dojít k protodeauraci s využitím vodíku v poloze 3 a uzavření dihydropyridinového kruhu. Vzhledem k přítomnosti externího nukleofilu však prakticky tento krok neprobíhá a dochází ke stabilizaci iminiového kationtu adicí methanolu.^[18]

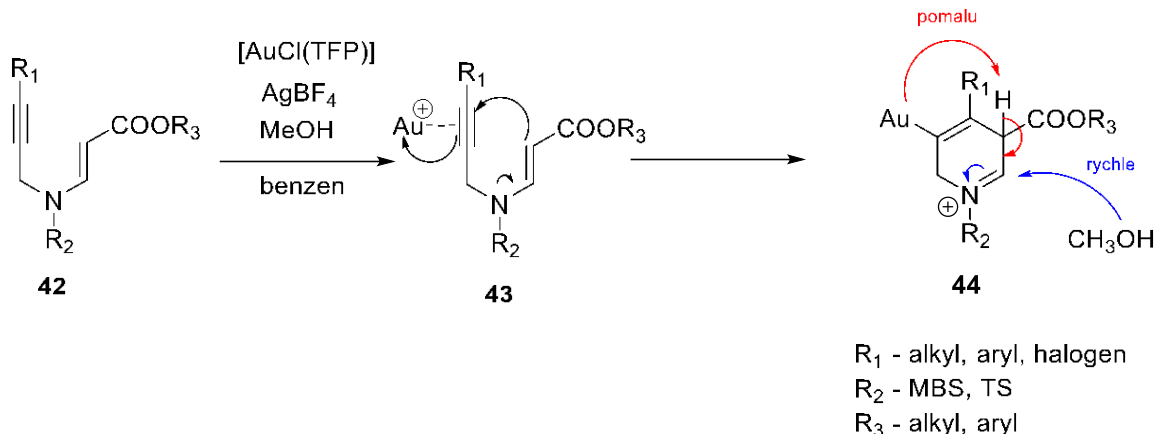


Schéma 28 – mechanismus zlatem katalyzované cyklizace

Následně dochází k uzavření tetrahydropyridinového kruhu **47** a k protodeauraci s využitím vodíku z methanolu (Schéma 29).

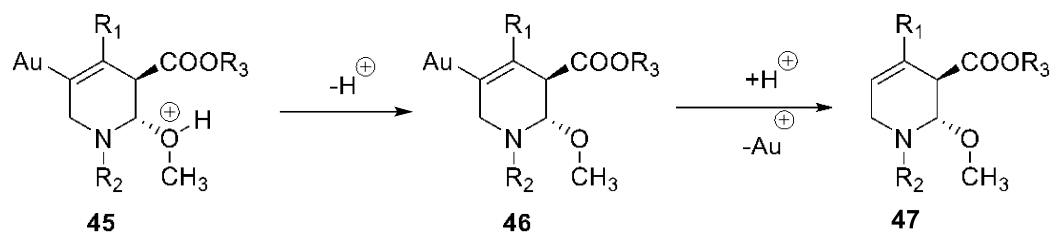


Schéma 29 – mechanismus zlatem katalyzované cyklizace – protodeaurace

Reakce také probíhá u molekul obsahujících vnitřní nukleofil **48** za vzniku *ortho*-kondenzovaného bicyklu **49** (Schéma 30). Tento typ reakcí probíhá i bez přítomnosti externího nukleofilu v reakční směsi, ale jeho přidáním může dojít k zvýšení výtěžku, pravděpodobně díky stabilizaci jednoho z intermediátů.

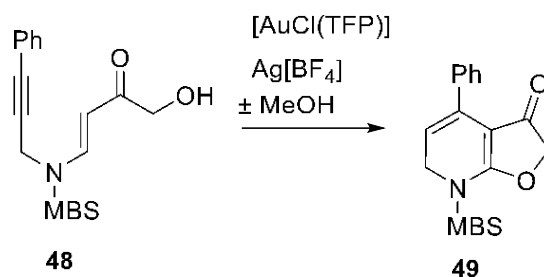


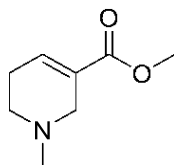
Schéma 30 – zlatem katalyzovaná cyklizace s vnitřním nukleofilem

1.4 Přírodní analoga

Ačkoli praktická část této diplomové práce není zaměřena na syntézu analog přírodních látek, byly nalezeny společné motivy připravovaných sloučenin se známými strukturami v přírodě se vyskytujícími molekul.

1.4.1 Arekolin

Strukturně velmi blízkou látkou připravovaným derivátům pyridinu je přirozeně se vyskytující alkaloid arekolin **50** (Obrázek 1) z ořechu palmy Areky obecné (*Areca catechu*, *Areaceae*) původem z Malajsie. Jeho základ tvoří kyselina nikotinová.^[19]



50

Obrázek 1 – arekolin

Jedná se o čtvrtou nejčastěji užívanou návykovou látku. Užívá se v podobě betelu (směs nezralého plodu Areky, listu pepřovníku a hašeného vápna, která je poté žvýkána), kde je jednou z hlavních aktivních látek. Účinek má velmi podobný nikotinu – jedná se o mírné parasympatomimetikum – působí na nervovou, endokrinní, kardiovaskulární a trávicí soustavu.^[19]

Existuje několik studií, které sledovaly efekt arekolinu na nervový systém. Váže se na M receptory jako agonista, prochází hematoencefalickou bariérou, takže je schopný působit jak centrálně, tak na periférii. Studie na myších prokázaly jeho schopnost snižovat tlumivé účinky ethanolu (ne však fenobarbitalu), dá se tedy předpokládat, že působí jako mírný stimulant.^[20]

Jiná centrální parasympatomimetika jako například donepezil,^[21] jsou využívána k částečné úlevě od symptomů Alzheimerovy choroby (AD). Díky schopnosti působit centrálně i jistým náznakům z tradiční medicíny, podle které by měl zlepšovat paměť, by arekolin mohl potenciálně snižovat jisté příznaky AD.^[22]

Studie na lidských buňkách cév pupeční šňůry prokázaly schopnost působit vasodilatačně zvyšováním koncentrace NO v plazmě, pravděpodobně upregulací exprese mRNA pro protein eNOS.^[23,24]

Dalším systémem, na který byl efekt arekolinu zkoumán byl endokrinní, jelikož by mohl stimulovat hypotalamo-hypofyzární-adrenální dráhu zvýšením exkrece kortikoliberinu.^[25] Dále může zvyšovat produkci testosteronu aktivací vápníkových kanálů v leydigových buňkách a tím zvyšovat aktivitu 17-hydroxysteroid dehydrogenasy.^[26]

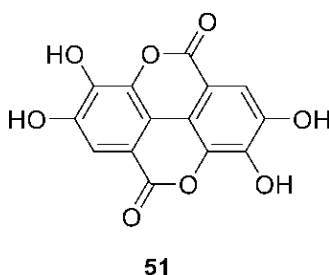
Betel je tradičně používán jako antiparazitikum. Za tímto účinkem stojí pravděpodobně právě arekolin, u kterého byl na psech potvrzený účinek například proti měchožilovi zhoubnému (*Echinococcus granulosus*) nebo různým druhům tasemnicí rodu *Taenia* i *Dipylidium*. Mechanismus protiparazitárního působení je pravděpodobně uvolnění svalů parazita, a zároveň stimulace vyprazdňování u hosta, čímž dojde k vypuzení ochablých parazitů.^[27]

Nevýhodou arekolinu je jeho toxicita. Působí genotoxicky a rakovinotvorně tlumením onkoprotektivního proteinu p53, navíc takto potencuje další DNA narušující látky jako např. benzo[a]pyren.^[28] Byla prokázána jeho návaznost na fibrózu a rakovinu dutiny ústní.^[29]

1.4.2 Kyselina ellagová

Kyselina ellagová **51** (Obrázek 2) je polyfenolická sloučenina nacházející se v ovoci, jako například grapefruit, maliny, jahody nebo v ořeších. Strukturně se jedná o benzopyranobenzopyranový derivát, v němž můžeme nalézt fragment, podobný chromenopyridinům – jedné ze skupin zamýšlených struktur.

U této látky byly zjištěny antioxidační, antiproliferativní a protizánětlivé vlastnosti.^[30] Dále má schopnost zesvětlovat pokožku a snižovat její pigmentaci způsobenou UV zářením.^[31]



Obrázek 2 – kyselina ellagová

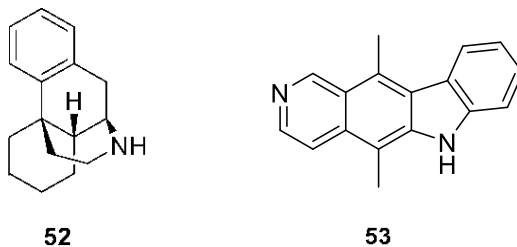
Průmyslově se získává čištěním různého rostlinného materiálu, využívá se v různých doplňcích stravy a kosmetických přípravcích.

Její protizánětlivá aktivita byla s pozitivními výsledky zkoumána např. na myších modelech ulcerativní kolitidy nebo alkoholem indukovaného poškození jater.^[32,33]

Antiproliferativní a geneoprotektivní účinky byly zkoumány in vitro na různých lidských buněčných liniích např. rakoviny tlustého střeva, jícnu a kůže. Byl prokázán apoptózu stimulující účinek u rakovinných buněk tlustého střeva, aniž by působila na zdravé buňky.^[34]

1.4.3 Další látky obsahující motivy syntetizovaných látek

Vzdálená podobnost s ortho-kondenzovanými chinoliny byla také nalezena u morfinanu **52**, což je předloha chemické struktury pro opioidní léky nebo ellipticin **53** – alkaloidu, jenž se interkaluje do DNA a inhibuje topoisomérázu II.

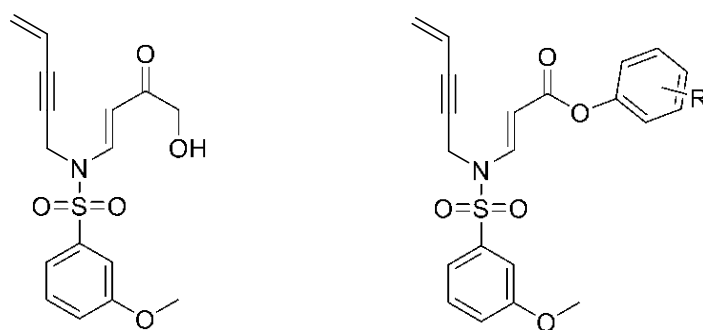


Obrázek 3 - morfinan a ellipticin

2 Cíle práce

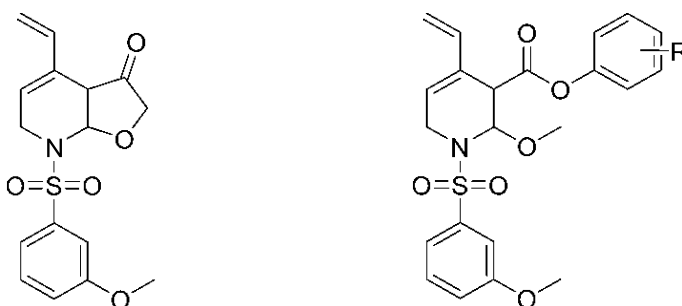
Cílem této práce je rozšířit knihovnu molekul o deriváty pyridinu obsahující vinylovou skupinu. Předpokládané struktury konečných produktů jsou zobrazeny na obrázcích níže. Dílčí cíle práce mohou být shrnuty následovně:

1. Příprava vinylových enynů s hydroxymethylkarbonylovou a methoxyfenoxycarbonylovou substitucí:



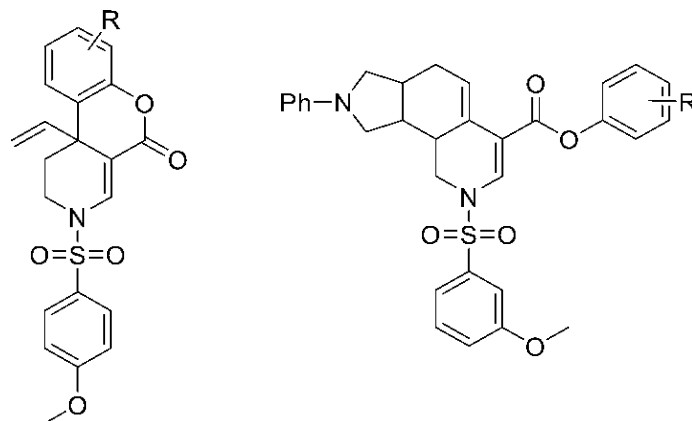
Obrázek 4 – vinylové enyny

2. Příprava heterocyklických sloučenin pomocí zlatem-katalyzované cyklizace připravených vinylových derivátů:



Obrázek 5 – tetrahydropyridinové deriváty enynů

3. Derivatizace připravených heterocyklů za vzniku orthokondenzovaných struktur:



Obrázek 6 – orthokondenzované deriváty

3 Výsledky s diskuzí

3.1.1 Příprava enynů s vinylovou substitucí

První zástupce enynů byl připraven následujícím způsobem. Aminogrupa propargylaminu **53** byla ochráněna para-methoxybenz磺onylovou skupinou reakcí propargylaminu s MBSCl **52** v prostředí DCM a triethylaminem jako bázi. Poté byl terminální alkyl substituován vinylovou skupinou reakcí s vinylbromidem za podmínek Sonogashirova couplingu v tetrahydrofuranu. Oba reakční kroky probíhaly s uspokojivými výtěžky (Schéma 31).

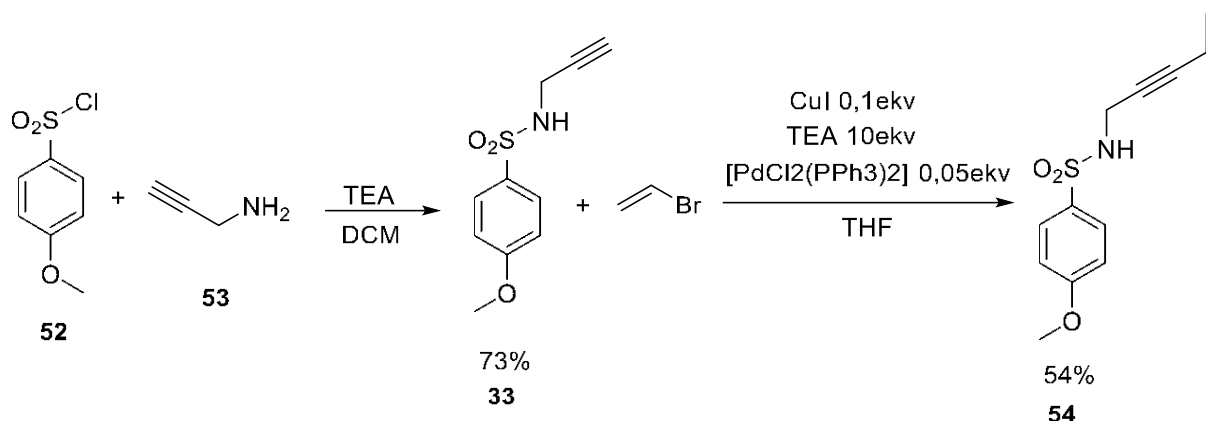


Schéma 31 – příprava derivátu propargylaminu

Dále byla hydroxylová skupina kyseliny glykolové **55** ochráněna terc-butyldifenylsilylovou skupinou, reakcí kyseliny glykolové a TBDPSCI v pyridinu s výtěžkem 63 %. V následném kroku byla volná karboxylová skupina převedena na Weinrebův amid **58** kondenzací s *N,O*-metoxymethylamin chloridem **57** za použití 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu a 4-dimethylaminopyridinu (Schéma 32).

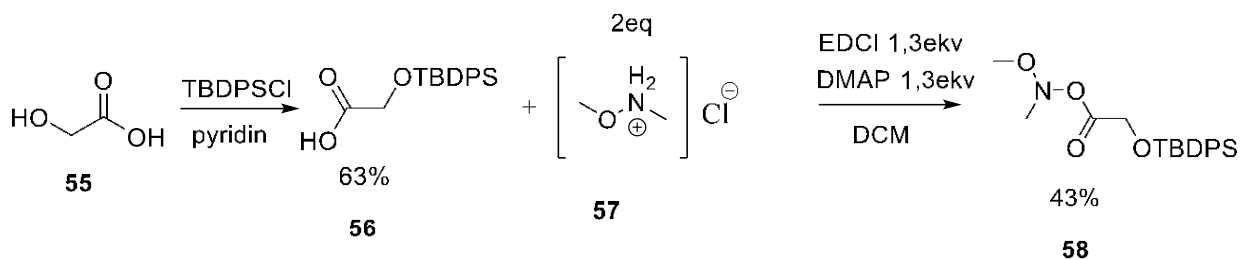


Schéma 32 – příprava Weinrebova amidu

Připravený amid následně reagoval s ethynylmagnesium chloridem za vzniku chráněného hydroxybut-3-yn-2-onu **32** ve výtěžku 77 % (Schéma 33). Grignardova sloučenina musela být v nadbytku, protože C2 methylenová skupina může být v její přítomnosti deprotonována.

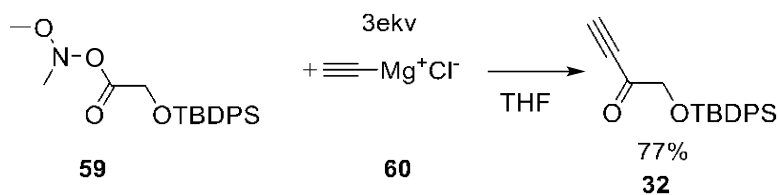


Schéma 33 – reakce Weinrebova amidu s Grignardovým činidlem

V dalším kroku byl butynon **32** derivatizován pomocí Michaelovy adice v přítomnosti 0,5 ekv. tributylfosfinu v THF (Schéma 34). Zatímco adice vinylového propargylaminu **54** selhala zřejmě z důvodu možných vedlejších reakcí, adice nesubsititovaného propargylaminu **33** vedla k tvorbě enynu **63** s výtěžkem 66,6 %.

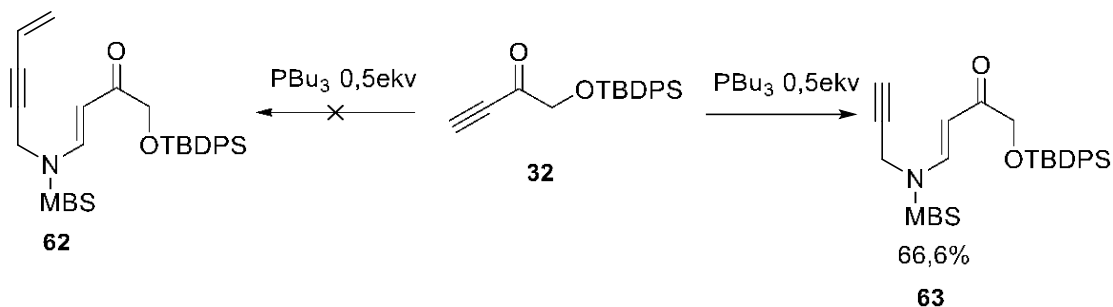


Schéma 34 – Michaelova adice

Vinylová substituce byla tedy do struktury enynu **34** zavedena pomocí Sonogashirova couplingu v následujícím kroku (Schéma 35).

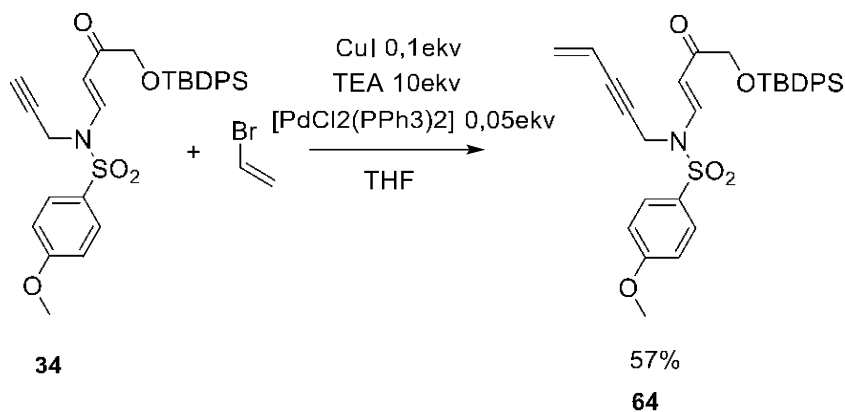


Schéma 35 – Sonogashirov coupling

Následně mělo dojít k ochránění silylové skupiny, pomocí tetrabutylammonium fluoridu (TBAF) (za standardních podmínek použitých v předešlé práci)^[25] bohužel se však nepodařilo izolovat finální enyn **65**, protože došlo k rozkladu výchozí látky a vzniku mnoha neidentifikovatelných produktů (Schéma 36).

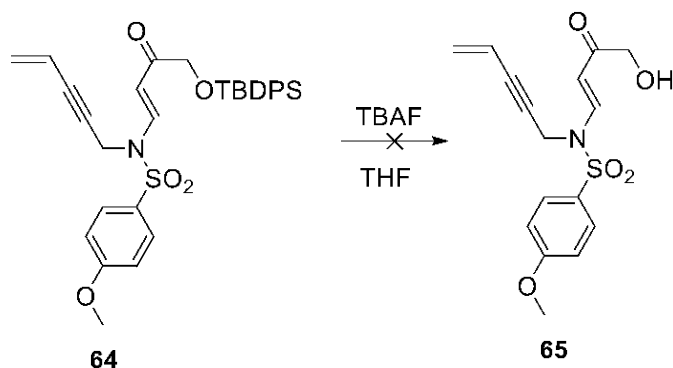


Schéma 36 – odchránění enynu

3.1.2 Syntéza vinylových enynů s methoxyfenyloxykarbonylovou substitucí

Syntéza vycházela z esterifikace meta nebo para methoxy fenolu a kyseliny propiolové pomocí dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) v prostředí bezvodého dichlormethanu. Obě esterifikace probíhaly se srovnatelným výtěžkem (schéma 37).

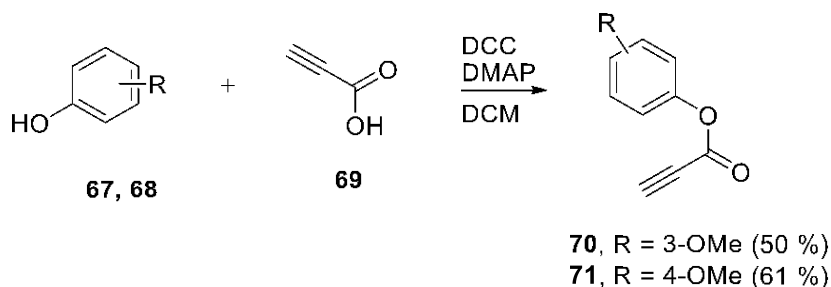


Schéma 37 – derivatizace propiolové kyseliny

Na připravené fenyl-propioláty byl naadován za přítomnosti PBU_3 , v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu chráněný propargylamin **33** (Schéma 38). Syntéza *p*-methoxyfenyl esteru probíhala s výtěžkem 80 % a *m*-methoxyfenyl esteru s výtěžkem 50 %.

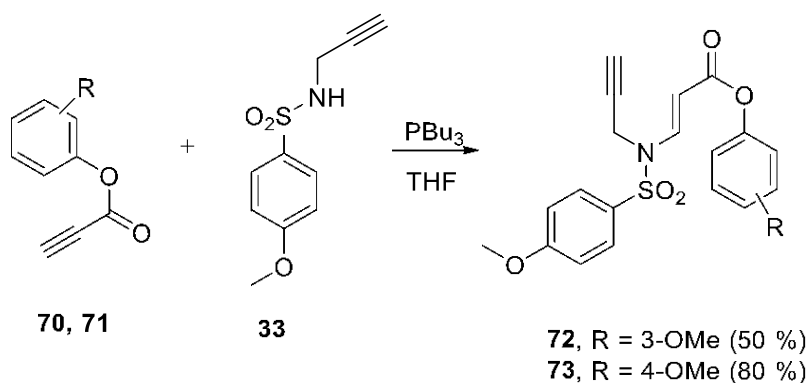


Schéma 38 – Michaelova adice

Vodík na terminální trojně vazbě byl poté substituován vinylovou skupinou za podmínek Sonogashirova couplingu (0,05 ekv. $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 0,1 ekv. CuI , 10 ekv. TEA) v prostředí bezvodého dimethylformamidu za vzniku vinyl-enynů **74** a **75** (Schéma 39). Za účelem rozšíření počtu připravovaných látek byly též připraveny analogické brom-enyny **76** a **77** pomocí 2 ekv *N*-bromsukcinimdu v prostředí acetonu, za katalýzy 2,5 ekv AgNO_3 . Výtěžky jsou uvedeny na schématu 39.

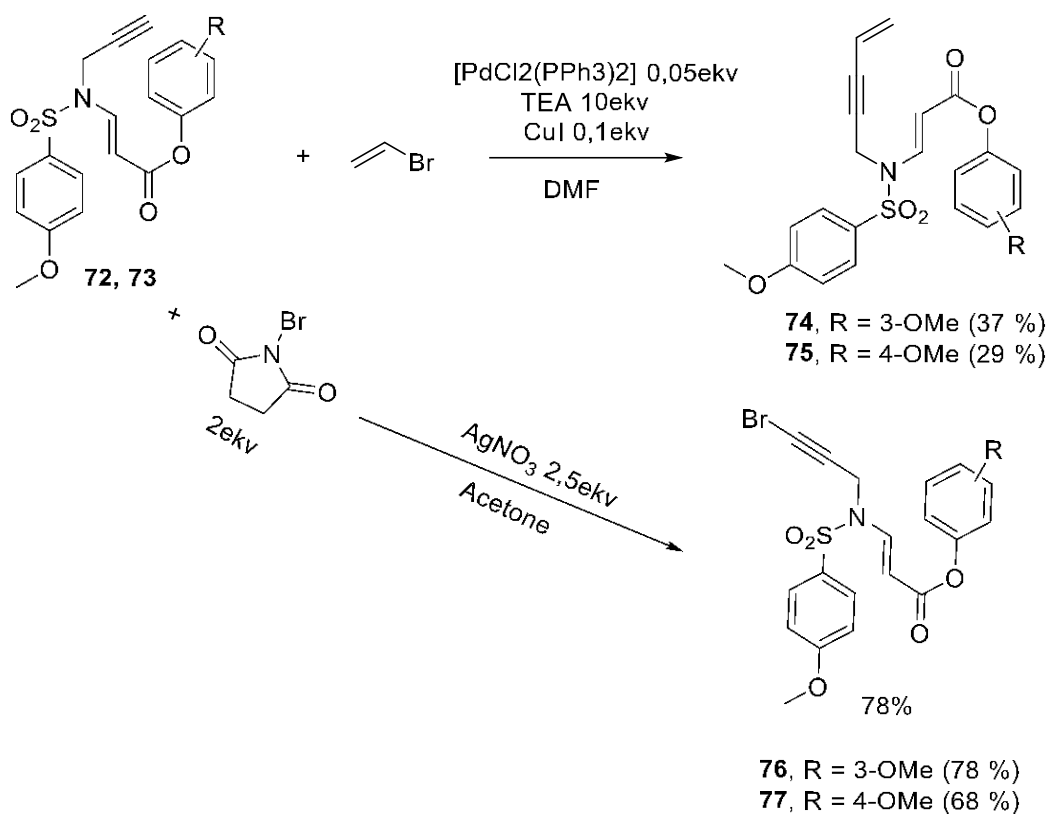


Schéma 39 – derivatizace připraveného enynu

3.1.3 Cyklizace připravených enynů

Syntetizované enyny byly v dalším kroku za využití optimalizovaných podmínek vystaveny zlatem katalyzované cyklizaci.^[18] Nejprve byla prozkoumána cyklizace nesubstituovaných enynů bez použití externího nukleofilu, tj. s použitím $[AuCl(TFP)]$ 0,05ekv, $AgBF_4$ 0,1ekv v prostředí bezvodého DCM, acetonitrilu nebo benzenu, reakce ani v jednom z případů neproběhla (schéma 40).

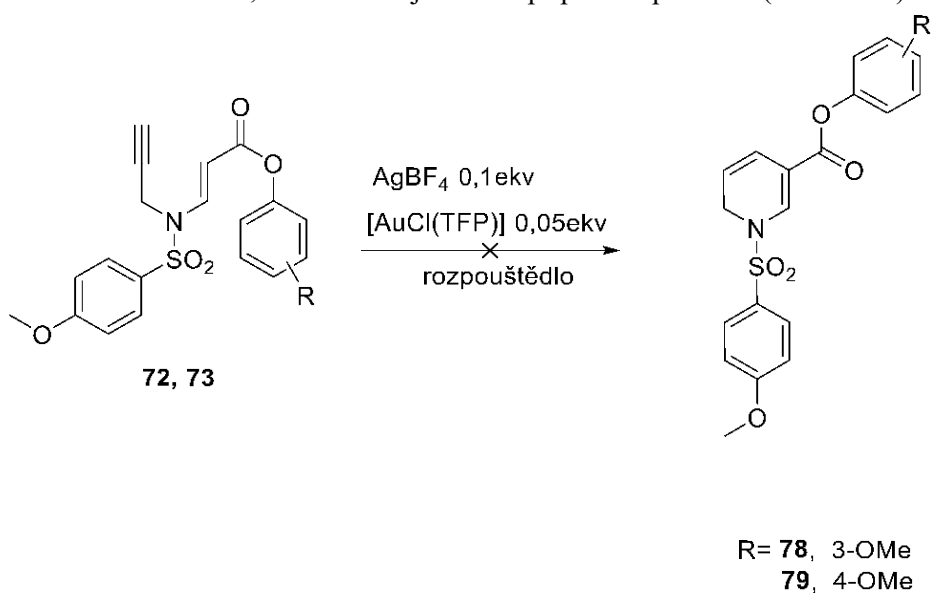


Schéma 40 – cyklizace bez přítomnosti methanolu

Kladné výsledky byly dosaženy u cyklizací enynů (**72** – **77**) v benzenu s přidavkem 3 ekv. methanolu (schéma 41). Úspěšnost cyklizace je tedy podmíněna přítomností methanolu jako externího nukleofilu, bez něj cyklizace neprobíhá a je vždy vyizolována pouze výchozí látka v nezměněné podobě. Tento fakt koresponduje s výsledky popsány Matoušem.^[18]

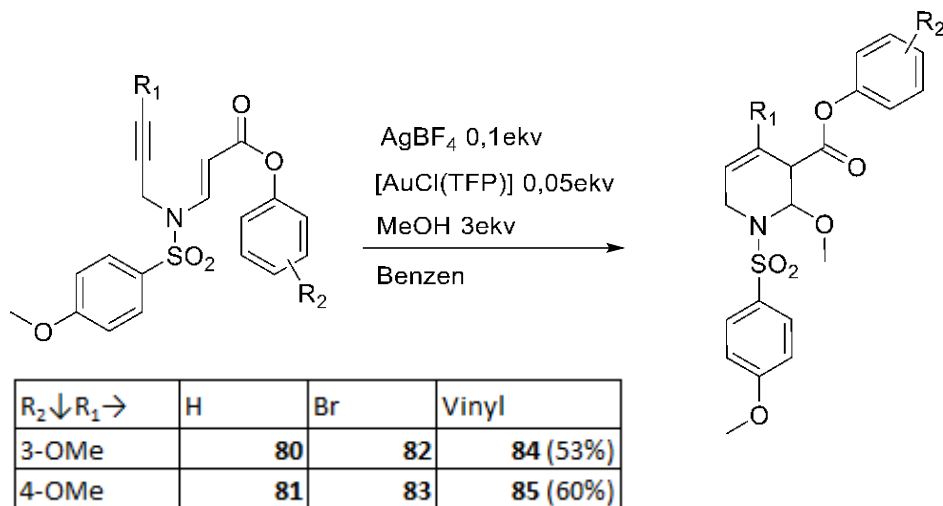


Schéma 41 – cyklizace za přítomnosti methanolu

U nesubstituovaných enynů **72** a **73** reakce probíhala velmi pomalu (reakční doba min 7 dní) za vzniku směsi produktu a výchozí látky, kterou se nepodařilo rozdělit.

Bromem substituované deriváty **76** a **77** reagovaly rychleji, ale jak u výchozích látek, tak produktů docházelo k spontánnímu rozpadu v jakémkoliv rozpouštědle, a tedy ani tyto produkty se izolovat nepodařilo.

Cyklizace probíhala nejlépe u derivátů substituovaných vinylovou skupinou **74** a **75**, které poskytovaly příslušné tetrahydropyridiny. U para substituovaného derivátu (**85**) bylo dosaženo výtěžku 60 % a u meta substituovaného (**84**) 53 %.

3.1.4 Derivatizace připravených tetrahydropyridinů

Posledním cílem práce byla derivatizace připravených tetrahydropyridinů **84** a **85** za vzniku orthokondenzovaných sloučenin.

Enyn **84** byl nejprve vystaven koncentrované kyselině sírové za chladu s cílem uzavřít laktonový kruh a získat derivát chromenopyridinu **86** s nově vzniklým kvartérním uhlíkovým centrem s vinylovou substitucí (Schéma 42). Ačkoli tato reakce byla popsána u tetrahydropyridinu s fenylovou substitucí, reakce tetrahydropyridinu **84** s vinylovou substitucí byla bohužel neúspěšná. Uvedené reakční podmínky vedly k rozpadu výchozí látky.

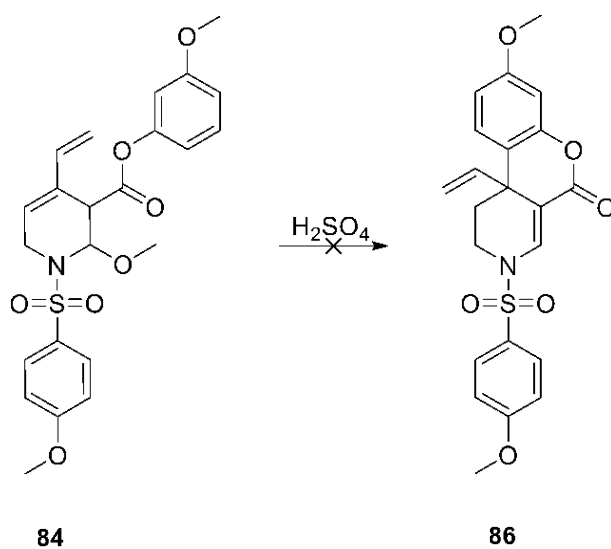


Schéma 42 – karbocyklizace

3.1.5 Diels-Alderova cykloadice

V dalším kroku jsme se zaměřili na reaktivitu připravených tetrahydropyridinů **84** a **85** s *cis*-dienovým fragmentem pro Diels-Alderovu cykloadici. Jako dienofil byl vybrán *N*-fenylmaleinimid **87**, který byl v nadbytku zahříván s odpovídajícím tetrahydropyridinem v xylenu za teploty 150 °C. Tetrahydropyridin **85** s *p*-methoxysubstituovaným fenylesterem poskytoval cykloadiční produkt **88** s 37 % výtěžkem (Schéma 43).

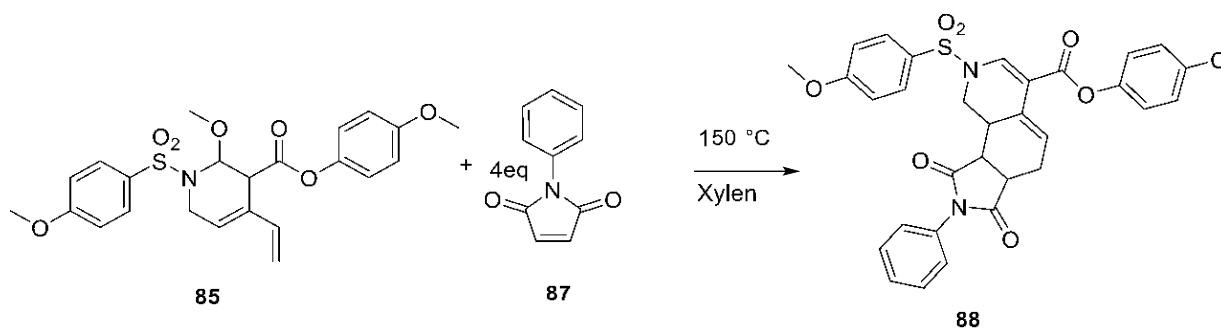


Schéma 43 – Diels-Alderova reakce

S cílem dosáhnout větší výtěžnosti u analogu s meta-methoxy substitucí byla teplota nejprve snížena na 90 °C avšak reakce probíhala velmi pomalu, a tak byla teplota postupně zvýšena až na 140°C (Schéma 44). Vzniklý produkt **89** byl v reakční směsi detekován pomocí NMR analýzy. Izolace produktu pomocí sloupcové chromatografie však selhala, a přesný výtěžek reakce tedy nemohl být určen.

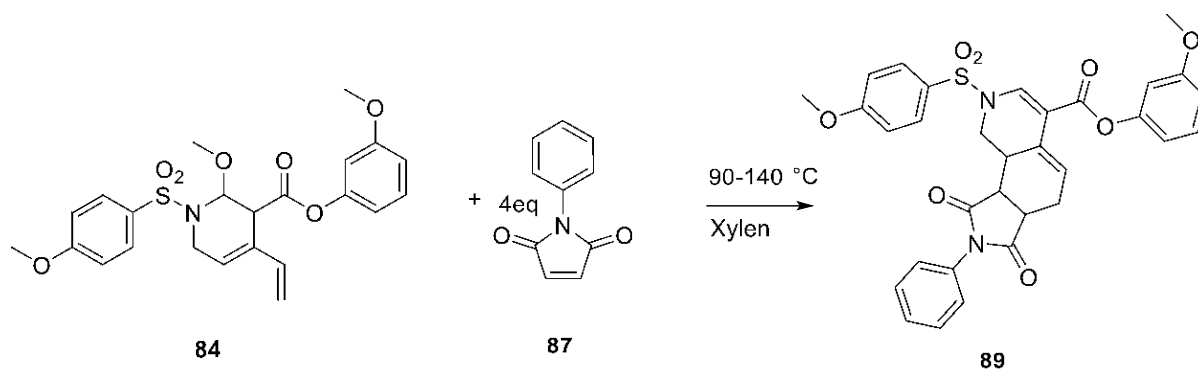


Schéma 44 – Diels-Alderova reakce 2

4 Závěr

V rámci této práce se nám podařilo připravit 6 nových enynových prekurzorů pro zlatem katalyzovanou cyklizaci. Jednalo se o methoxyfenyl estery 1,5-enynů, jejichž trojná vazba byla substituována vinylem, bromem nebo byla bez substituce. Z nich se jako nejvhodnější pro cyklizaci ukázaly deriváty obsahující vinylovou skupinu, které v přítomnosti $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$, $\text{Ag}[\text{BF}_4]$ a methanolu jako externího nukleofilu poskytovaly příslušné tetrahydropyridiny, jež byly stabilní. Cyklizace nesubstituovaných enynů probíhala velmi pomalu za vzniku nerozdělitelné směsi produktů s výchozí látkou; bromem substituované cyklizační produkty byly detekovány, avšak vzhledem k nízké stabilitě se nepodařilo tyto látky izolovat.

Připravené cyklické struktury s vinylovou substitucí byly následně podrobeny Diels-Alderově reakci, při které byl jeden z cykloadičních produktů izolován a vznik druhého potvrzen pomocí NMR spektroskopie. Karbocyklizace vinylového tetrahydropyridinu pomocí kyseliny sírové byla neúspěšná a nevedla k tvorbě zamýšleného chromenopyridinu s kvarterním uhlíkovým centrem.

5 Experimentální část

Veškeré chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Německo) a použity bez dalšího čištění. Rozpouštědla (THF, DCM) byla před použitím vysušena pomocí přístroje PureSolv PS-Micro (Innovative Technologies), ostatní rozpouštědla (benzen, methanol, acetonitril, DMF) byla zakoupena jako bezvodá od firmy Sigma Aldrich a použita bez dalšího čištění. Z dříve připravených sloučenin naší výzkumnou skupinou byly použity zásoby $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$. Reakce v bezvodém prostředí byly prováděny pod ochrannou atmosférou argonu ve vyžíhaných baňkách za pomoci Schlenkovy linky. TLC analýza byla prováděna na deskách Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ nebo Merck Silica gel 60 RP-18 F_{254S} s následnou vizualizací pod UV (254 nm) v kombinaci s chemickou detekcí (čínidlo 1: $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2 g), $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ (4 g), koncentrovaná H_2SO_4 (10 ml), H_2O (200 ml) a následné zahřátí na 300 °C; a následné zahřátí na 300 °C). Sloupcová chromatografie produktů byla prováděna na silikagelu Merck Silica gel 60 (0,040–0,063 mm) a Merck LiChroPrep RP-18 (0,025–0,040 mm). ^1H a ^{13}C , NMR spektra byla měřena na přístrojích Varian VNMR S500 a Jeol. JNM-ECZ600R. Chemické posuny (^1H a ^{13}C) látek byly změřeny jako hodnoty δ v parts per million (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun (δ), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, dd: dublet dubletů, ddd: dublet dubletů dubletů, ddt: dublet tripletů dubletů, m: multiplet), interakční konstatny (J) udávané v Hz a integrovaná intenzita (v ^1H spektrech). IČ spektra byla měřena na přístroji NICOLET 6700 FT-IR metodou jednodrazové zeslabené úplné reflektance (ATR) s krystalem ZnSe, Ge nebo C. Hmotnostní spektrometrie byla provedena na přístroji Expression^L CMS (Advion, Inc., USA).

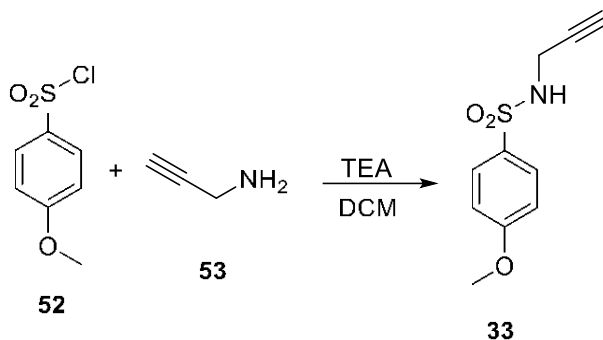
4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid (33)

Sumární vzorec: C₁₀H₁₁NO₃S

Relativní molekulová hmotnost: 225.26

Registrační číslo CAS: 800384-35-4

Schéma přípravy:



Propargylamin (1 ml, 15,61 mmol) byl rozpuštěn v 20ml dichlormethanu (DCM) ve vyžíhané baňce a za chlazení pomocí ledové lázně byl do roztoku přidán para-methoxybenz磺onyl chlorid (3,22 g, 15,61 mmol) a triethylamin (TEA) (2,61 ml, 18,73 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty, následně ukončena přidáním 20 ml 5% HCl. Produkt byl extrahován vytřepáním s DCM a HCl, spojené organické vrstvy vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny do sucha za vzniku chráněného propargylaminu **29**. Bílá amorfnní látka

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 163.3, 131.2, 129.7, 114.3, 78.2, 73.0, 55.7, 32.9.

Teoretický výtěžek: 3,516 g

Reálný výtěžek: 2,575 g (73 %)

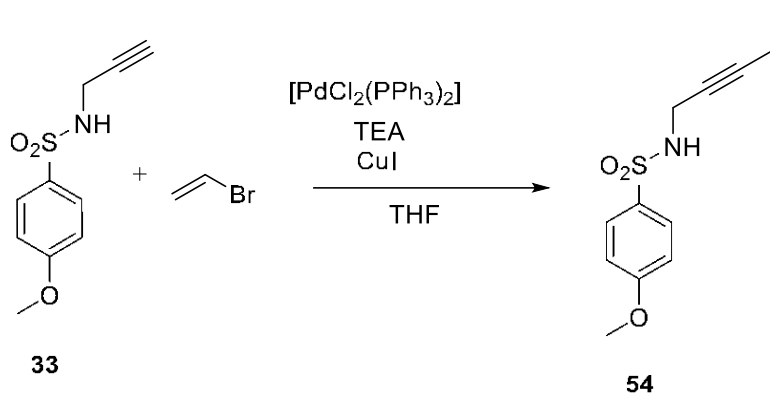
4-methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)benzenesulfonamid (54)

Sumární vzorec: C₁₂H₁₃NO₃S

Relativní molekulová hmotnost: 251.30

Registrační číslo CAS: 454113-66-5

Schéma přípravy:



Ve vyžíhané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn chráněný propargylamin **33** (2 g, 8,88 mmol) v bezvodém THF. Následně byl přidán roztok vinylbromidu v THF (22,2 ml, 22,2 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (311,6 mg, 0,444 mmol), CuI (169,2 mg, 0,888 mmol) a nakonec přikapán TEA (20 ml). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě 12 h, poté naředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (20 ml). Vodná frakce byla poté extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml), spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny do sucha. Produkt **30** byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie.

Oranžový prášek

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 5.56 (ddt, *J* = 17.6, 11.0, 2.0 Hz, 1H), 5.45 – 5.37 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.1, 2.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 163.2, 131.4, 129.7, 127.8, 116.3, 114.3, 84.0, 83.4, 55.7, 33.7.

Teoretický výtěžek: 2,107 g

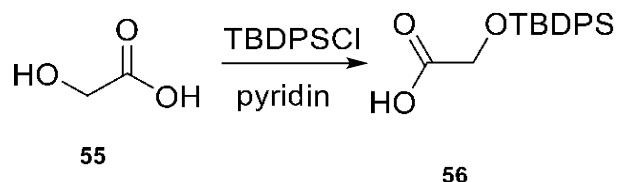
Reálný výtěžek: 1,137 (54 %)

2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)octová kyselina

Sumární vzorec: C₁₈H₂₂O₃Si

Relativní molekulová hmotnost: 314.46

CAS registrační číslo: 1239453-25-8



tert-Butyldifenylchlorsilan (4,48 g, 16,4 mmol) byl přidán do roztoku glykolové kyseliny (1 ml, 13,14 mmol) v pyridinu (16 ml) ochlazené na 0 °C. Reakční směs byla následně míchána při laboratorní teplotě 12 h. Pyridin byl odpařen a produkt extrahován mezi 40 ml vody a 3x 40 ml ethylacetátu. Organická frakce byla promyta 5% HCl (40 ml) a nasyceným roztokem NaCl (40 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena do sucha. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan: EtOAc (8:2 – 7.3) za vzniku chráněné kyseliny **56**. Bílý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.35 (m, 10H), 4.26 (s, 2H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.5, 135.6, 131.8, 130.2, 128.1, 62.2, 26.8, 19.3

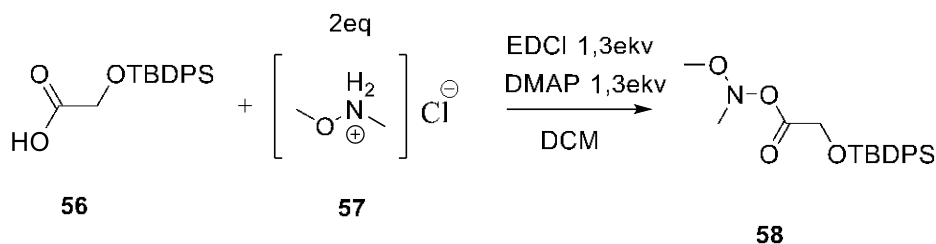
Teoretický výtěžek: 4,13 g

Reálný výtěžek: 2.60 g (63%)

O-(2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)acetyl)-*N*-methoxy-*N*-methylhydroxylamin

Sumární vzorec: C₂₀H₂₇NO₄Si

Relativní molekulová hmotnost: 373.52



Chlorid *N,N*-dimethylhydroxylammonia (0,42 g; 4,345 mmol) byl přidán do roztoku 2-(*tert*-butyldifenylsilyloxy) octové kyseliny **56** (0,91 g; 2,9 mmol) v bezvodém DCM (2,9 ml), ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byl přidán EDCI (0,732 g; 3,82 mmol) a DMAP (0,467 g; 3,82 mmol) a reakce byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 h. Reakce byla ukončena přidáním vody (5 ml) a vytřepána s DCM 2x5 ml, organická frakce promyta 5% HCl (5 ml) a nasyceným roztokem NaCl (20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie Hexan: EtOAc 9:1–8:2. Bílý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.75 – 7.71 (m, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.40–7.39 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.8, 133.3, 129.9, 127.9, 62.2, 61.3, 32.50, 26.9, 19.5.

Teoretický výtěžek: 0,91 g

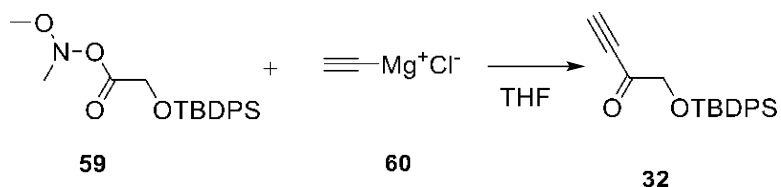
Reálný výtěžek: 0,61 g (66 %)

1-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)but-3-yn-2-on

Sumární vzorec: C₂₀H₂₂O₂Si

Relativní molekulová hmotnost: 322.48

CAS registrační číslo: 2454113-35-8



Weinrebův amid **59** (0,391 g; 1,24 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (2,6 ml) ve vyžíhané baňce, pod ochrannou atmosférou argonu. K roztoku ochlazeném na 0 °C byl pomalu přikapán ethynylmagnesiumchlorid (7,429 ml; 0,5 M roztok v THF). Reakční směs byla za laboratorní teploty míchána 2 h a poté ukončena přidáním 1 M roztoku NaHSO₄ (2 ml) a vytřepána s EtOAc (2x10 ml). Organická frakce byla vysušena Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan: EtOAc 8:2. Oranžový olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.70 – 7.65 (m, 4H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 185.47, 135.70, 132.66, 130.18, 128.03, 81.34, 79.81, 70.72, 26.80, 19.43.

IR (ATR) ν_{\max} [cm⁻¹]: 3270, 3072, 2931, 2858, 2095, 1705, 1688, 1463, 1169, 1112, 1070

LRMS (APCI) - m/z (relativní intenzita): 321,1 [M-H]⁻ (100), 255,0 (65), 271,0 (15)

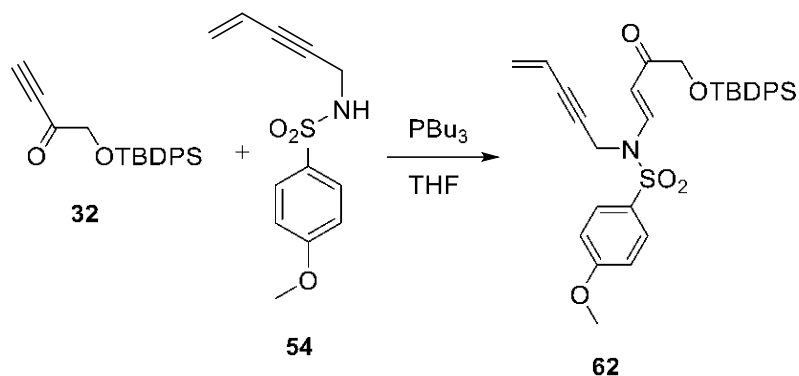
Teoretický výtěžek: 0,347 g

Reálný výtěžek: 0,267 g (77 %)

N-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)-3-oxobut-1-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)benzensulfonamid

Sumární vzorec: C₃₂H₃₅NO₅SSi

Relativní molekulová hmotnost: 573.78



Sulfonamid **54** (0,267 g; 1,062 mmol) byl přidán k roztoku ynonu **32** (0,2744 g; 0,85 mmol) v suchém THF (4 ml), ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl ke směsi pomalu přikapán tributylfosfan (0,101 ml; 0,41385 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (Hexan:EtOAc 9:1 – 8:2).

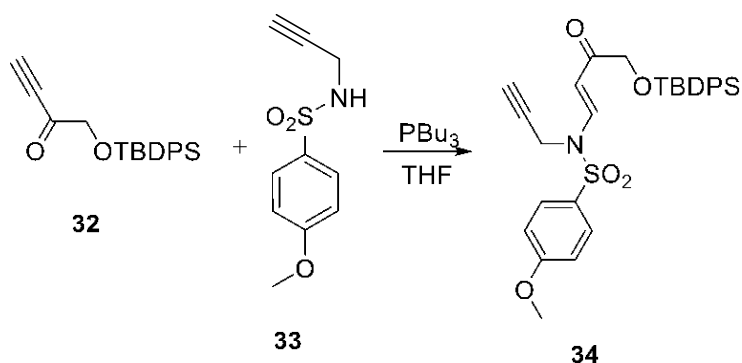
Teoretický výtěžek 609,53 mg

Reálný výtěžek: 0 %

N-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)-3-oxobut-1-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid

Sumární vzorec: C₃₀H₃₃NO₅SSi

Relativní molekulová hmotnost: 547.74



Sulfonamid **33** (3,77 g; 16,64 mmol) byl přidán k roztoku ynonu **32** (3,67 g; 11,377 mmol) v suchém THF (30 ml), ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl ke směsi pomalu přikapán tributylfosfan (1,4 ml; 5,71 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rouzpouštědlo bylo odpařeno a produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan:EtOAc 9:1 – 8:2. Oranžový prášek

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.11 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 197.92, 164.13, 140.77, 135.66, 132.82, 130.08, 130.01, 129.58, 127.98, 114.75, 103.32, 75.25, 74.21, 69.43, 55.88, 35.63, 26.92, 19.38.

IR (ATR) *v*_{max} [cm⁻¹]: 2929, 2856, 1680, 1574, 1497, 1358, 1283, 1184, 1113, 1047, 1030, 1007

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 470,8 (100), 548,3 (80) [M+H]⁺, 376,2 (18), 219,1 (18)

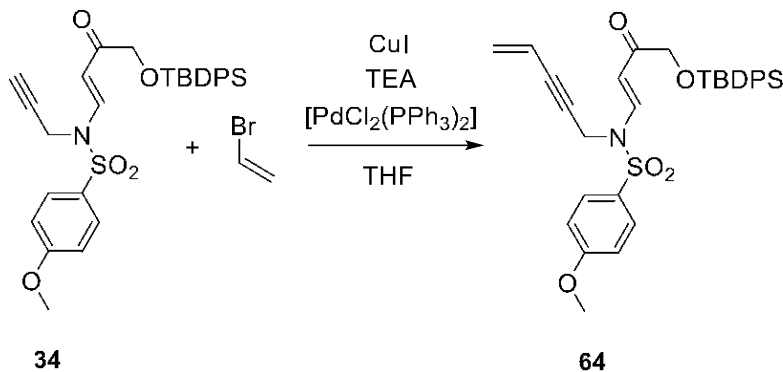
Teoretický výtěžek: 6,24 g

Reálný výtěžek: 3,32 g (53,2 %)

N-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)-3-oxobut-1-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)benzensulfonamid

Sumární vzorec: C₃₂H₃₅NO₅SSi

Relativní molekulová hmotnost: 573.78



Enyn **34** byl rozpuštěn ve vyžehnané baňce pod ochrannou atmosférou argonu v bezvodém THF. K roztoku byly postupně přidány: vinylbromid (0,19 ml; 1,8 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (42,1 mg; 0,06 mmol), CuI (25,7 mg; 0,12 mmol) a nakonec po částech přikapán TEA (2,7 ml). Reakční směs byla 12 h míchána při laboratorní teplotě, následně zředěna EtOAc (20 ml) a promyta nasyceným NH₄Cl (20 ml). Vodná frakce byla poté extrahována EtOAc (2x20 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Pevná složka byla odfiltrována, roztok odpařen a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze hexan-EtOAc (8:2). Oranžový prášek

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 4H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 5.47 (ddt, *J* = 17.2, 11.4, 1.9 Hz, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

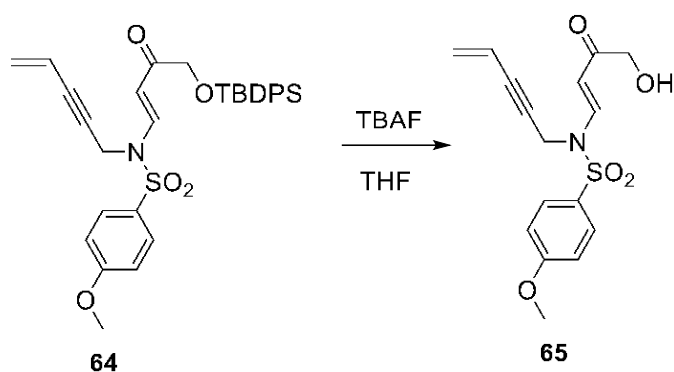
¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 197.99, 164.02, 141.04, 135.63, 132.82, 130.06, 129.73, 128.24, 127.99, 116.10, 114.68, 114.67, 103.22, 84.30, 81.16, 69.37, 55.86, 36.39, 26.90, 19.35.

LRMS (APCI) - *m/z* (relativní intenzita): 496.3 [M+H-Ph]⁺ (100)

Teoretický výtěžek: 700 mg

Reálný výtěžek: 400 mg (57 %)

N-(4-hydroxy-3-oxobut-1-en-1-yl)-4-methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)benzensulfonamid



Sumární vzorec: C₁₆H₁₇NO₅S

Relativní molekulová hmotnost: 335.37

TBAF (2,6 ml 1M roztok v THF) byl po kapkách přidán k roztoku enynu **65** (0,4 g; 0,7mmol) v suchém THF pod ochrannou atmosférou argonu. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 min, následně ukončena přidáním H₂O (10 ml). Směs byla vytřepána EtOAc (2x10 ml), organická frakce promyta nasyceným roztokem NaCl (10 ml) a vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena do sucha. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie 20 g silikagelu hexan-EtOAc (7:3).

Teoretický výtěžek: 180 mg

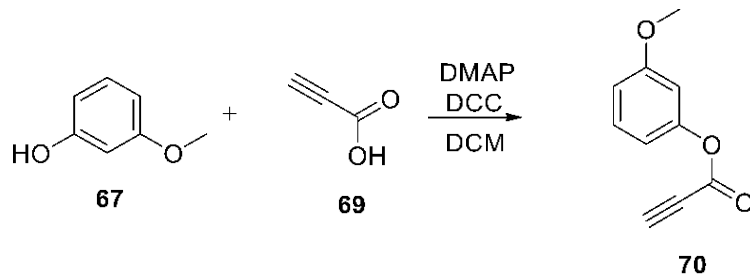
Reálný výtěžek: 0 %

3-methoxyfenyl-propiolát

Sumární vzorec: C₁₀H₈O₃

Relativní molekulová hmotnost: 176.17

CAS registrační číslo: 1123745-75-4



Roztok 3-methoxyfenolu (5 ml; 46,21 mmol) a propiolové kyseliny (3,56 g; 50,91 mmol) v DCM (50 ml) byl ochlazen na 0 °C. Následně byl přikapán roztok DCC (9,53 g; 46,188 mmol) a DMAP (0,565 g; 4,62 mmol) v DCM (20 ml) a reakční směs byla míchána 4 h při laboratorní teplotě. Jakmile TLC analýza prokázala úplnou konverzi výchozí látky, vzniklý precipitát byl odfiltrován a filtrát promyt nasyceným roztokem NaCl (2x30 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie hexan – EtOAc 95:5.

Bílý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.30 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (s, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 160.73, 150.97, 150.83, 130.16, 113.52, 112.60, 107.41, 76.88, 74.39, 55.63.

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 176.9 [M+H]⁺ (80), 125.0 (100)

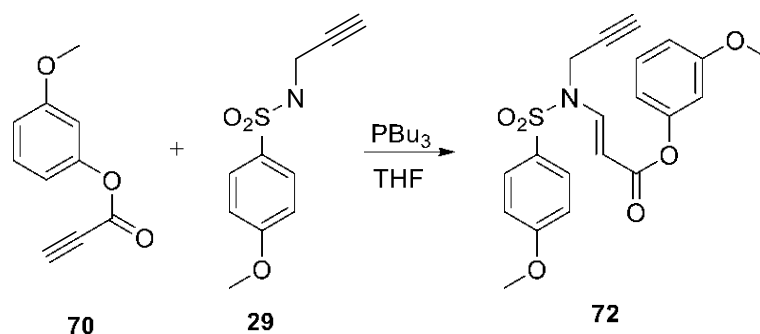
Teoretický výtěžek: 8,14 g

Reálný výtěžek: 4,058 g (50 %)

3-methoxyfenyl 3-((4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)fenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₀H₁₉NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 401.43



Sulfonamid **29** (6,76 g; 30 mmol) byl přidán k roztoku ynonu **70** (4,058 g; 23,1 mmol) v suchém THF (30ml), ve vyžíhané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl ke směsi pomalu přikapán tributylfosfan (2,77 ml; 11,30 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rouzpouštědlo bylo odpařeno a produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie mobilní (fáze Hexan:EtOAc 7:3).

Žlutý prášek

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 6.76 – 6.70 (m, 1H), 6.69 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.23, 164.17, 160.56, 151.84, 142.08, 129.97, 129.82, 129.38, 114.77, 114.02, 111.70, 107.79, 98.86, 75.03, 74.45, 55.85, 55.50, 35.50.

IR (ATR) *v*_{max} [cm⁻¹]: 3279, 2972, 1722, 1622, 1594, 1497, 1456, 1440, 1417, 1368, 1311, 1263, 1186, 1159, 1140, 1091, 1050

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 171,0 (100), 402,1 (35) [M+H]⁺,

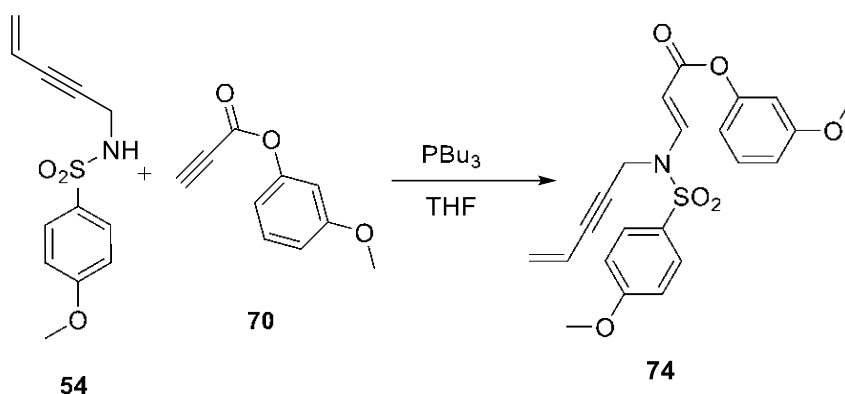
Teoretický výtěžek: 9,27 g

Reálný výtěžek: 5,37 g (58 %)

3-methoxyfenyl 3-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)fenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₂H₂₁NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 427.47



Sulfonamid **54** (788 mg; 2.78 mmol) byl přidán do roztoku propiolátu **70** (500 mg; 2,83 mmol), v suchém THF (4 ml), ve vyžíhané baňce, pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl po kapkách přidán tributylfosfan (0,34 ml; 1,383 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12h, po té bylo odpařeno rozpouštědlo a surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze 8:2 Hexan:EtOAc. Bylo získáno velmi malé množství (23mg) znečištěného produktu.

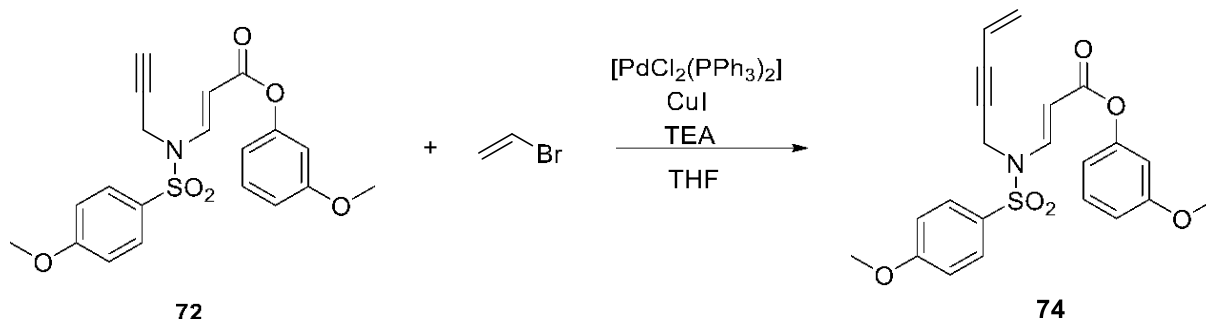
Teoretický výtěžek: 1590 mg

Reálný výtěžek: neurčen

3-methoxyfenyl 3-((4-methoxy-*N*-(pent-4-en-2-yn-1-yl)fenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₂H₂₁NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 427.47



Ve vyžehané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn enyn **72** (0,623g; 1,5 mmol) v bezvodém THF. Byl přidán roztok vinylbromidu v THF (2 ml; 2,2 mmol), [PdCl₂(PPh₃)₂] (53mg, 0,075 mmol), CuI (28,6 mg, 0,15 mmol) a nakonec přikapán TEA (2,1 ml; 15 mmol). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě 12 h, poté naředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (20 ml). Vodná frakce byla poté extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml), spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny do sucha. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan: EtOAc 8:2.

Žlutý prášek

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.20 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 5.45 – 5.42 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.04 (s, 1H).

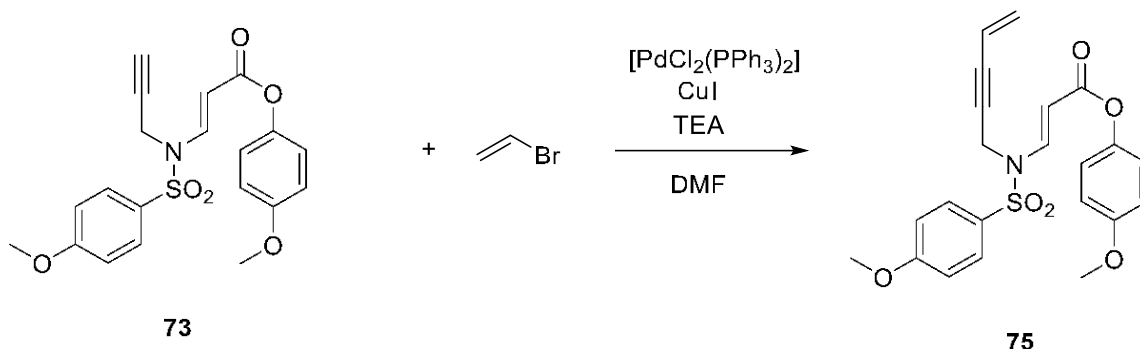
Teoretický výtěžek: 663,7 mg

Reálný výtěžek: 248 mg (37 %)

4-methoxyfenyl (E)-3-((4-methoxy-N-(pent-4-en-2-yn-1-yl)fenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₂H₂₁NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 427.47



Ve vyžíhané baňce byl pod ochrannou atmosférou argonu rozpuštěn enyn **73** (0,7 g; 1,69 mmol) v bezvodém DMF. Byl přidán roztok vinylbromidu v THF (20ml), [PdCl₂(PPh₃)₂] (59,55 mg, 0,084 mmol), CuI (32,13 mg, 0,17 mmol) a nakonec přikapán TEA (2,36 ml; 16,85 mmol). Reakce byla míchána při laboratorní teplotě 12 h, poté naředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (20ml). Vodná frakce byla poté extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml), spojené organické vrstvy promyty nasyceným roztokem NaCl (20 ml) a vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny do sucha. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan: EtOAc 8:2

Žlutý prášek

¹H NMR (500 MHz, Aceton) δ 8.14 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 5.76 – 5.62 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 5.52 – 5.43 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, Aceton) δ 166.00, 165.15, 158.11, 145.31, 142.53, 130.83, 130.18, 128.71, 123.40, 117.05, 115.72, 115.00, 99.24, 84.55, 82.58, 56.33, 55.79, 36.59.

IR (ATR) *v*_{max} [cm⁻¹]: 2934, 2840, 1721, 1657, 1595, 1505, 1367, 1263, 1246, 1194, 1161, 1130, 1090, 1049, 1028

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 428.3 [M+H]⁺ (100), 378.3 (70), 304.1 (50), 134.0 (60)

Teoretický výtěžek: 743.87 mg

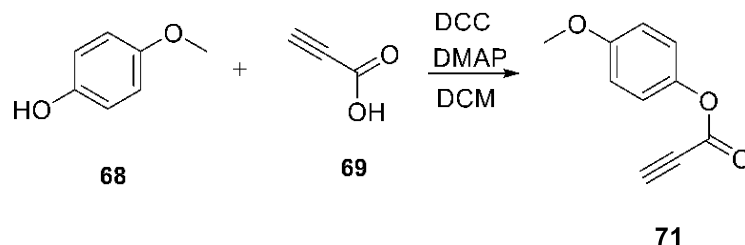
Reálný výtěžek: 214 mg (29 %)

4-methoxyfenyl propiolát

Sumární vzorec: C₁₀H₈O₃

Relativní molekulová hmotnost: 176.17

CAS registrační číslo: 90920-97-1



Roztok 4-methoxyfenolu (4,22 g; 34 mmol) a propiolové kyseliny (2,33 ml; 36 mmol) v DCM (33 ml) byl ochlazen na 0 °C. Následně byl přikapán roztok DCC (7,02 g; 34,023 mmol) a DMAP (565 mg; 3,4 mmol) v DCM (20 ml) a reakční směs byla míchána 4 h při laboratorní teplotě. Jakmile TLC analýza prokázala úplnou konverzi výchozí látky, vzniklý precipitát byl odfiltrován a filtrát promyt nasyceným roztokem NaCl (2x30 ml). Organická frakce byla vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie hexan – EtOAc 95:5.

Bílý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.93 – 6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (s, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 157.87, 151.46, 143.40, 122.13, 114.68, 74.42, 55.69.

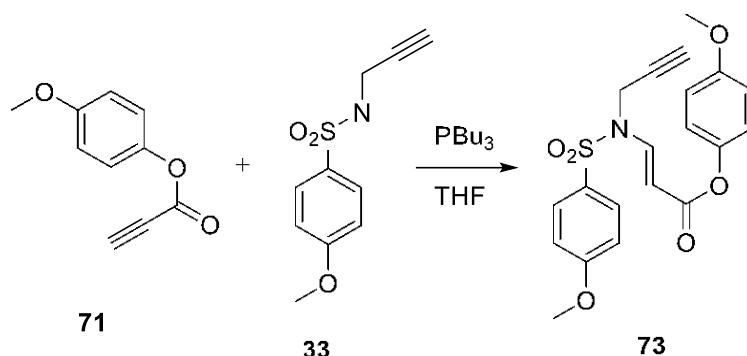
Teoretický výtěžek: 5,99 g

Reálný výtěžek: 3,643 g (61 %)

4-methoxyfenyl 3-((4-methoxy-*N*-(prop-2-yn-1-yl)fenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₀H₁₉NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 401.43



Sulfonamid **33** (2,03 g; 9,012 mmol) byl přidán k roztoku ynonu **71** (1,55 g; 8,8 mmol) v suchém THF (30ml), ve vyžehané baňce pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl ke směsi pomalu přikapán tributylfosfan (1,09 ml; 4,4 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Jakmile TLC analýza prokázala kompletní konverzi výchozí látky, rouzpouštědlo bylo odpařeno a produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie mobilní (fáze Hexan:EtOAc 7:3).

Oranžový olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.17 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 5H), 6.91 – 6.77 (m, 3H), 5.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.12 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 165.74, 164.16, 157.25, 144.35, 141.90, 130.87, 129.95, 122.54, 116.34, 114.77, 114.51, 98.96, 75.05, 74.44, 72.62, 55.9, 55.7, 55.67, 35.48, 32.96

IR (ATR) ν_{max} [cm⁻¹]: 3308, 2956, 2359, 2342, 1714, 1619, 1594, 1577, 1506, 1464, 1440, 1416, 1369, 1309, 1196, 1127, 1090, 1046

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 277,6 (100), 402,1(81) [M+H]⁺

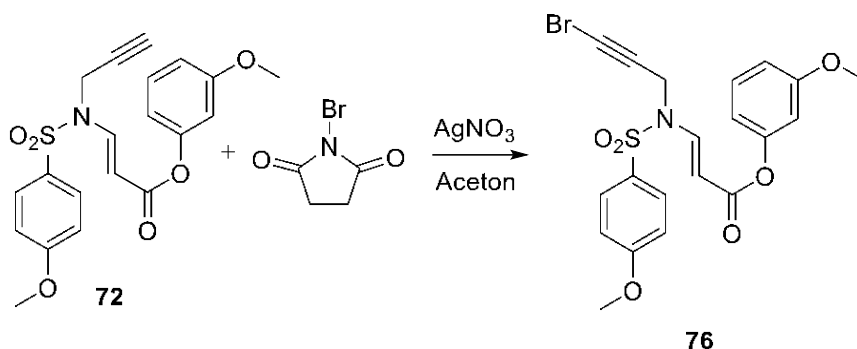
Teoretický výtěžek: 3,53 g

Reálný výtěžek: 2,82 g (80 %)

3-methoxyfenyl 3-((N-(3-bromoprop-2-yn-1-yl)-4-methoxyfenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₀H₁₈BrNO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 480.33



Enyn **72** (0,5 g; 1,25 mmol) byl rozpuštěn ve vyžíhané baňce v acetonu (12,5 ml) pod ochrannou atmosférou argonu. Keroztoku byl přidán AgNO₃ (0,55 g; 3,25 mmol) a *N*-bromosukcinimid. Reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 3 h a poté přefiltrována přes celit. Byla provedena sloupcová chromatografie za použití silikagelu a mobilní fáze DCM.

Žlutý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 4H), 6.74 – 6.67 (m, 4H), 5.40 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.20, 164.19, 160.56, 151.81, 142.18, 129.97, 129.82, 129.38, 114.77, 114.21, 114.02, 111.70, 107.79, 73.55, 71.44, 55.88, 55.51, 36.47.

IR (ATR) ν_{max} [cm⁻¹]: 2840, 2221, 1728, 1593, 1490, 1456, 1369, 1262, 1160, 1136, 1090, 1045, 1026

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 481.0 [M+H]⁺ (10), 356.1 (100)

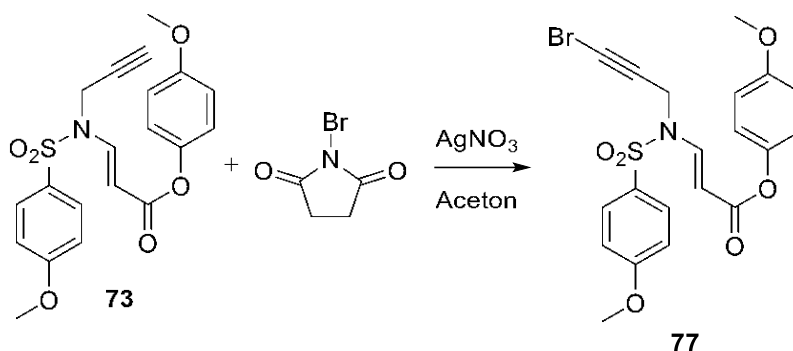
Teoretický výtěžek: 0,595 g

Reálný výtěžek: 0,464 g (78 %)

4-methoxyfenyl 3-((N-(3-bromoprop-2-yn-1-yl)-4-methoxyfenyl)sulfonamido)akrylát

Sumární vzorec: C₂₀H₁₈BrNO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 480.33



Enyn **73** (0,5 g; 1,25 mmol) byl rozpuštěn ve vyžíhané baňce v acetonu (12,5 ml) pod ochrannou atmosférou argonu. K roztoku byl přidán AgNO₃ (0,55 g; 3,25 mmol) a *N*-bromosukcinimid. Reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 3 h a poté přefiltrována přes celit. Byla provedena sloupcová chromatografie za použití silikagelu a mobilní fáze DCM.

Žlutý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.17 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 4H), 6.94 – 6.85 (m, 3H), 5.41 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 165.68, 164.18, 157.26, 144.32, 141.99, 129.99, 129.71, 122.54, 114.80, 114.52, 99.04, 71.47, 60.48, 55.88, 55.68, 36.46.

IR (ATR) v_{max} [cm⁻¹]: 2840, 1722, 1621, 1595, 1505, 1332, 1262, 1159, 1091, 1027

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 481.2 [M+H]⁺ (60), 356.2 (100)

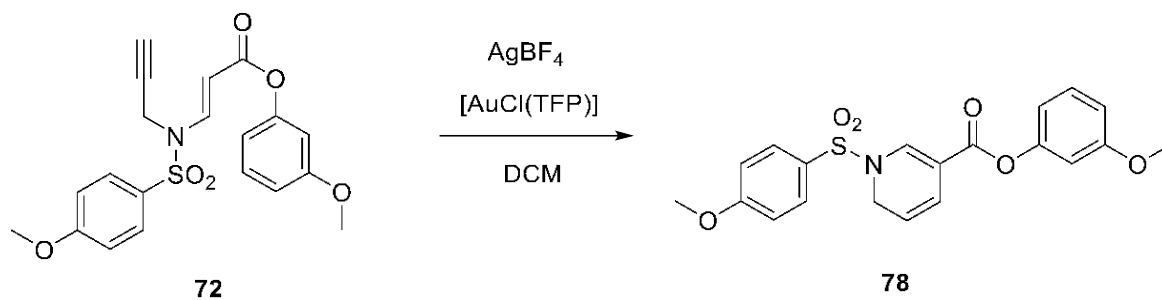
Teoretický výtěžek: 0,595 g

Reálný výtěžek: 0,392 g (66 %)

3-methoxyfenyl 1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₀H₁₉NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 401.43

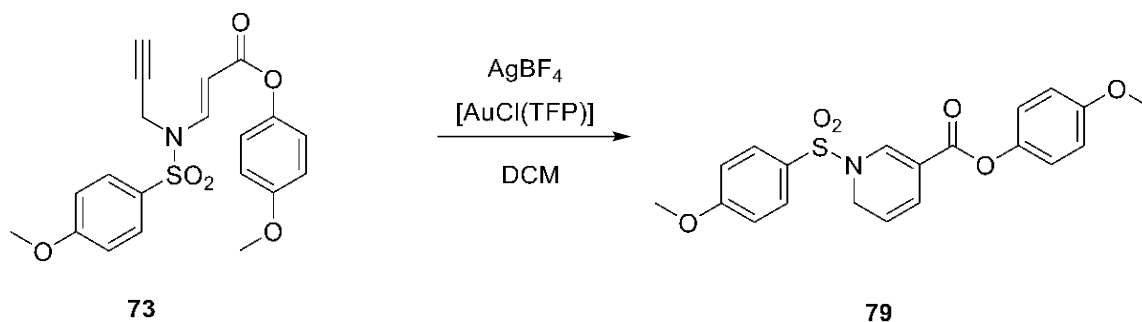


AgBF₄ (5 mg; 0,027 mmol) byl navážen do vyžehané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán DCM (5 ml) a [AuCl(TFP)] za vzniku opaleskující směsi. Poté byla přidána výchozí látka **72** (100 mg; 0,25 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 12 h. TLC analýza ani NMR analýza reakční směsi neprokázaly tvorbu produktu.

4-methoxyfenyl 1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₀H₁₉NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 401.43

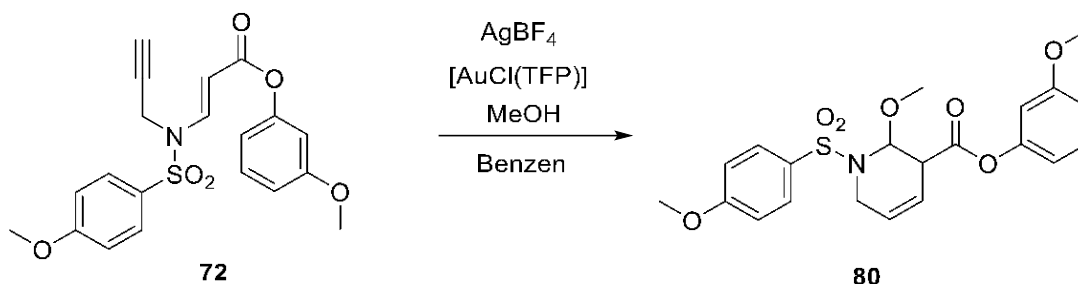


AgBF₄ (5 mg; 0,027 mmol) byl navážen do vyžíhané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán DCM (5 ml) a [AuCl(TFP)] za vzniku opaleskující směsi. Poté byla přidána výchozí látka **73** (100 mg; 0,25 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 12 h. TLC analýza ani NMR analýza reakční směsi neprokázaly tvorbu produktu.

3-methoxyfenyl-2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₁H₂₃NO₇S

Relativní molekulová hmotnost: 433.48



AgBF₄ (5 mg; 0,027 mmol) byl navážen do vyžíhané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán DCM (5 ml) a [AuCl(TFP)] za vzniku opaleskující směsi. Dále byl přidán bezvodý methanol (24 μL; 0,75 mmol). Poté byla přidána výchozí látka **72** (100 mg; 0,25 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 168 h. Byla provedena sloupcová chromatografie za použití mobilní fáze Hexan:EtAc 9:1-7:3. Produkt ve směsi s výchozí látkou, nepodařilo se jej izolovat.

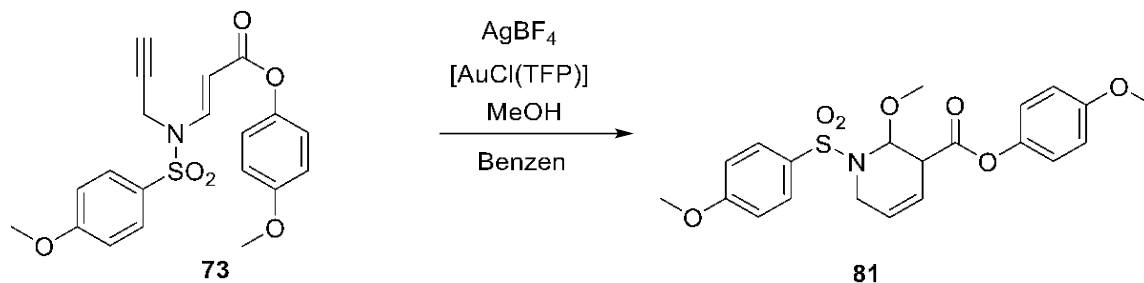
Teoretický výtěžek: 107,98 mg

Reálný výtěžek: neurčen

4-methoxyfenyl-2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₁H₂₃NO₇S

Relativní molekulová hmotnost: 433.48



AgBF_4 (5 mg; 0,027 mmol) byl navážen do vyžíhané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán DCM (5 ml) a $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ za vzniku opaleskující směsi. Dále byl přidán bezvodý methanol (24 μL ; 0,75 mmol). Poté byla přidána výchozí látka **73** (100 mg; 0,25 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 168 h. Byla provedena sloupcová chromatografie za použití mobilní fáze Hexan:EtAc 9:1-7:3. Produkt ve směsi s výchozí látkou, nepodařilo se jej izolovat.

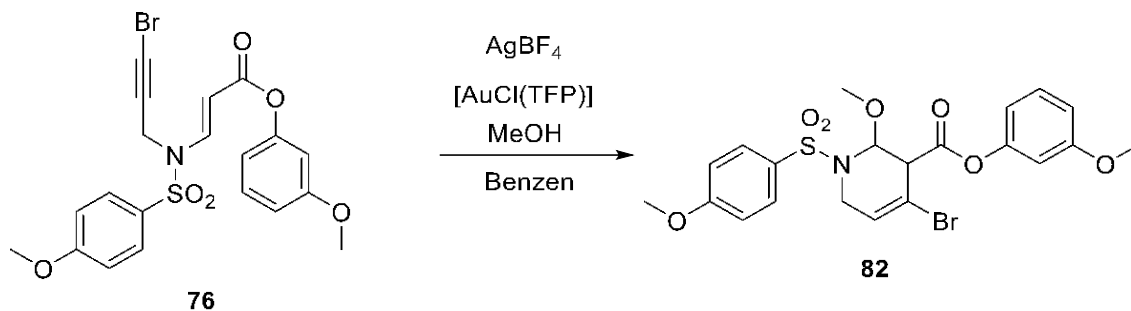
Teoretický výtěžek: 107,98 mg

Reálný výtěžek: neurčen

3-methoxyfenyl[4-bromo-2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₁H₂₂BrNO₇S

Relativní molekulová hmotnost: 512.37

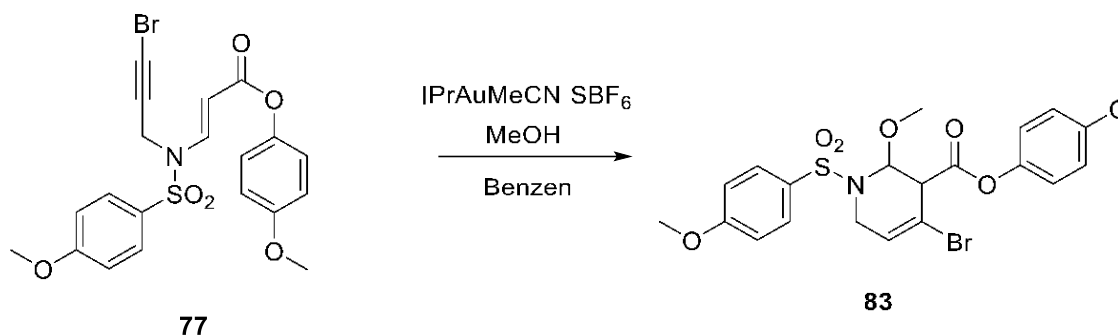


AgBF₄ (5 mg; 0,027 mmol) byl navážen do vyžíhané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán DCM (5 ml) a [AuCl(TFP)] za vzniku opaleskující směsi. Dále byl přidán bezvodý methanol (24 μL; 0,75 mmol). Poté byla přidána výchozí látka **76** (100 mg; 0,25 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 h zfiltrována přes celit, odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan: EtOAc 7:3.

4-methoxyfenyl 4-bromo-2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₁H₂₂BrNO₇S

Relativní molekulová hmotnost: 512.37



K roztoku IPrAuMeCN SbF₆ (5,7 mg; 0,008 mmol) v bezvodém benzenu (0,5 ml) a MeOH byl přikapán roztok výchozí látky **77** (80 mg, látkové množství) v suchém benzenu (0,5 ml). Dále byl přidán bezvodý methanol (24 µL; 0,75 mmol). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 h, zfiltrována přes celit, odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan: EtOAc 7:3.

¹H NMR (500 MHz, Aceton) δ 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.37 (s, 3H)..

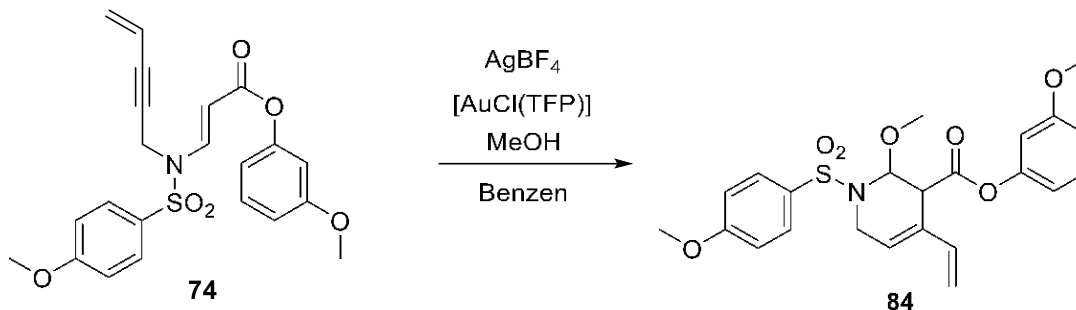
Teoretický výtěžek: 85,37mg

NMR výtěžek: 16mg (18 %)

3-methoxyfenyl 2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-4-vinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₃H₂₅NO₇S

Relativní molekulová hmotnost: 459.51



AgBF_4 (5 mg; 0,027 mmol) byl navážen do vyžíhané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán DCM (5 ml) a $[\text{AuCl}(\text{TFP})]$ za vzniku opaleskující směsi. Dále byl přidán bezvodý methanol (24 μL ; 0,75 mmol). Poté byla přidána výchozí látka **74** (100 mg; 0,25 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 12 h. Byla provedena sloupcová chromatografie za použití mobilní fáze 7:3.

Amorfní oranžová látka

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Aceton) δ 7.87 – 7.68 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.72 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.46 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.01 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Aceton) δ 167.68, 163.41, 160.78, 152.06, 137.67, 130.80, 129.92, 129.89, 129.32, 125.46, 114.24, 113.79, 111.95, 111.64, 107.84, 83.96, 55.60, 55.33, 55.02, 45.95, 41.05.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2925, 1722, 1621, 1595, 1505, 1461, 1366, 1261, 1194, 1160, 1130, 1090, 1049, 1027

LRMS (APCI) + m/z (relativní intenzita): 428.4 $[\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}]^+$ (100)

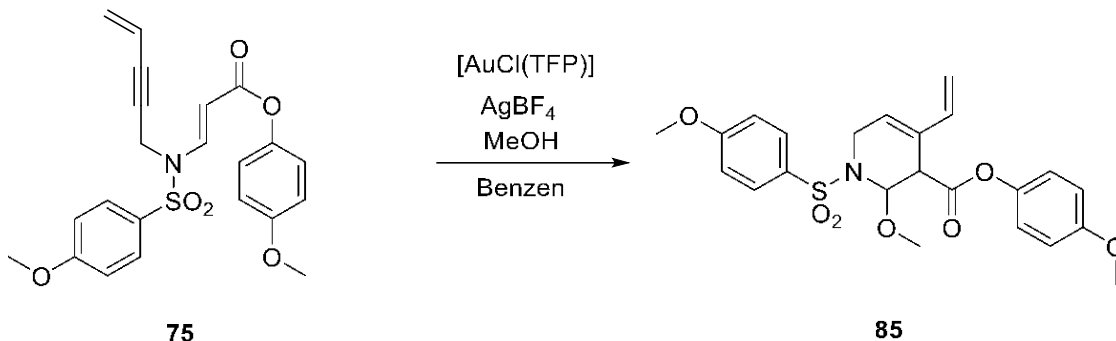
Teoretický výtěžek: 107,03 mg

Reálný výtěžek: 65 mg (60 %)

4-methoxyfenyl 2-methoxy-1-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-4-vinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₃H₂₅NO₇S

Relativní molekulová hmotnost: 459.51



AgBF₄ (10 mg; 0,054 mmol) byl navážen do vyžíhané baňky pod ochrannou atmosférou argonu. Následně byl přidán benezn (5 ml) a [AuCl(TFP)] za vzniku opaleskující směsi. Dále byl přidán bezvodý methanol (24 µL; 0,75 mmol). Poté byla přidána výchozí látka **75** (214 mg; 0,5 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 12 h. Byla provedena sloupcová chromatografie za použití mobilní fáze 7:3.

Amorfní oranžová látka

¹H NMR (500 MHz, Aceton) δ 7.99 – 7.66 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 4H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.49 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.01 – 5.97 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.35 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, Aceton) δ 170.83, 168.79, 164.08, 158.37, 145.13, 138.42, 130.63, 130.09, 126.11, 123.17, 115.08, 114.94, 112.64, 84.66, 56.30, 56.06, 55.80, 46.64, 41.74.

IR (ATR) *v*_{max} [cm⁻¹]: 2845, 1747, 1594, 1507, 1455, 1365, 1325, 1255, 1217, 1195, 1183, 11072, 1053, 1032

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 428.4 [M+H-MeOH]⁺ (100)

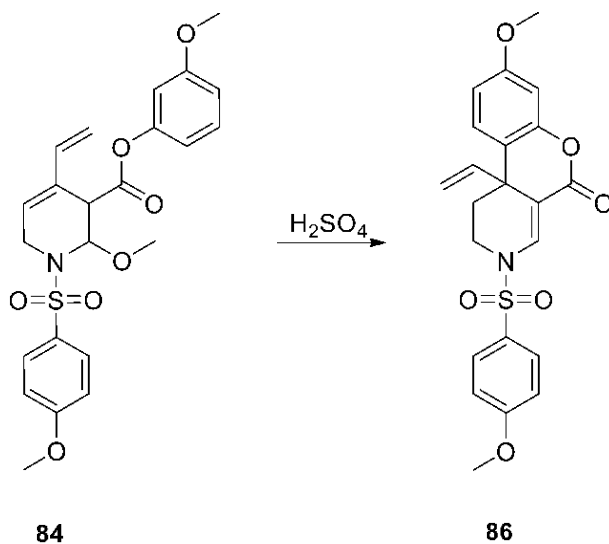
Teoretický výtěžek: 199.8 mg

Reálný výtěžek: 106 mg (53 %)

8-methoxy-3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-10b-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydro-5H-chromeno[3,4-c]pyridin-5-one

Sumární vzorec: C₂₂H₂₁NO₆S

Relativní molekulová hmotnost: 427.47



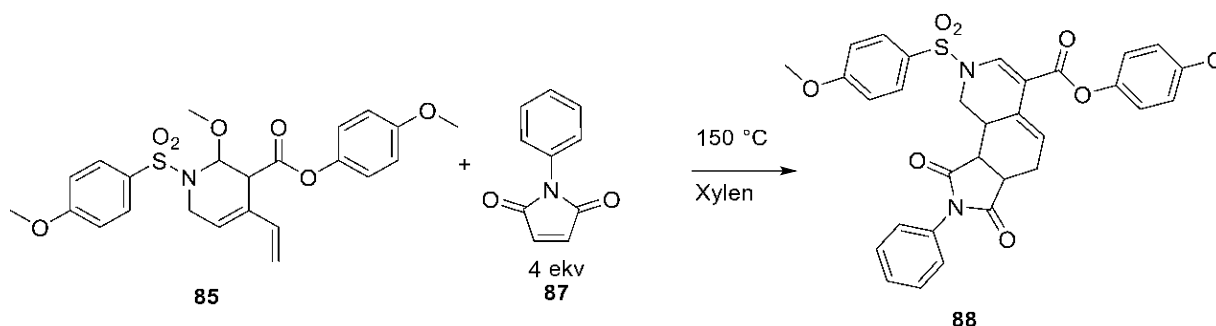
60 mg tetrahydropyridinu **84** bylo vystaveno 0,5 ml koncentrované H₂SO₄, za chlazení na 0 °C po dobu 30 min. Poté byla reakční vialka naplněna směsí ledu a vody a po rozpuštění ledu směs zneutralizována pomocí Na₂CO₃. Směs byla extrahována pomocí ethylacetátu (2x 10 ml) a z organické vrstvy byla provedena TLC a NMR analýza.

Došlo k rozpadnutí molekuly.

4-methoxyfenyl 8-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,3-dioxo-2-fenyl-2,3,3a,4,8,9,9a,9b-oktahydro-1H-pyrrolo[3,4-h]isochinolin-6-karboxylát

Sumární vzorec: C₃₂H₂₈N₂O₈S

Relativní molekulová hmotnost: 600.64



N-Fenylmaleinimid (134,3 mg; 0,78 mmol) byl přidán do roztoku derivátu tetrahydropyridinu **85** (89,7 mg; 0,195 mmol) v xylenu 2,5 ml. Reakce byla míchána při refluxu v olejové lázni o teplotě 150 °C po dobu 45 min za průběžného analyzování směsi pomocí TLC. Po úplné konverzi výchozí látky byla směs odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze Hexan:EtOAc 9:1- 6:4.

Amorfní oranžová látka

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.52 – 7.33 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 4H), 6.92 – 6.87 (m, 3H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 – 3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 177.53, 177.53, 174.73, 164.19, 163.93, 157.33, 144.03, 138.39, 130.07, 129.33, 129.22, 128.76, 126.39, 122.65, 115.22, 115.02, 114.78, 114.58, 109.92, 55.85, 55.71, 46.55, 43.96, 39.66, 29.78, 22.69.

IR (ATR) ν_{\max} [cm⁻¹]: 2935, 1711, 1597, 1505, 1458, 1383, 1261, 1188, 1162, 1095, 1030

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 601.2 [M+H]⁺ (90), 429.3 (100), 278.0 (90)

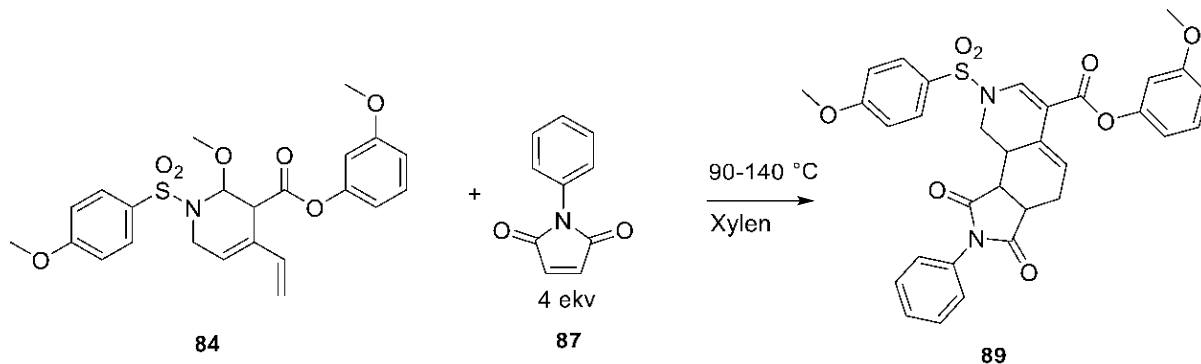
Teoretický výtěžek: 137 mg

Reálný výtěžek: 51 mg (37 %)

3-methoxyfenyl 8-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)-1,3-dioxo-2-fenyl-2,3,3a,4,8,9,9a,9b-oktahydro-1H-pyrrolo[3,4-h]isochinolin-6-karboxylát

Sumární vzorec: C₃₂H₂₈N₂O₈S

Relativní molekulová hmotnost: 600.64



N-Fenylmaleinimid (107,8 mg; 0,63 mmol) byl přidán do roztoku derivátu tetrahydropyridinu **84** (72 mg; 11,98 mmol) v xylenu 2,5 ml. Reakce byla míchána při refluxu v olejové lázni o průběžně se zvyšující teplotě 90-140 °C po dobu 2 h za kontinuálního analyzování směsi pomocí TLC. Po úplné konverzi výchozí látky byla směs odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie, kde byl skoro celý ztracen pravděpodobně z důvodu přílišného množství silikagelu.

Žlutý olej

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.52 – 7.33 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 6.74 – 6.72 (m, 2H), 6.69 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 – 3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 1H).

LRMS (APCI) + *m/z* (relativní intenzita): 601.3 [M+H]⁺ (100)

Teoretický výtěžek: 110 mg

Reálný výtěžek: 3 mg

6 Seznam použitých zkratek

BARF	Tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl)borát
Boc	<i>tert</i> -Butyloxykarbonyl
Cys	cystein
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DMF	dimethylformamid
ekv.	molární ekvivalent
IR	infračervená spektroskopie
Kat	katalyzátor
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
MBS	<i>p</i> -methoxybenzensulfonyl
Ms	mesyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
rt	laboratorní teplota
TBAF	<i>Tetra-N</i> -butylammonium fluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	triethylamin
Tf	triflát
TFA	trifluorocotová kyselina
TFP	tri(2-furyl)fosfin
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropyl silan
TLC	tenkostěnná chromatografie
Ts	tosyl

7 Seznam použité literatury

- [1] McMurry, J. (2008) Organic Chemistry. 7th Edition, Thomson Brooks Cole.
- [2] Designing a Green Replacement for the Lindlar Catalyst for Alkyne Semi-hydrogenation Using Silica-Supported Nickel Nanoparticles Modified by N-Doped Carbon Peter McNeice, Marc-André Müller, Jonathan Medlock, Werner Bonrath, Nils Rockstroh, Stephan Bartling, Henrik Lund, Kathrin Junge, and Matthias Beller *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2022** 10 (30), 9787-9797 DOI: 10.1021/acssuschemeng.2c01239
- [3] Synthesis of the Tricyclic Core of Eleutherobin and Sarcodictyins and Total Synthesis of Sarcodictyin A K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, and J. Pfefferkorn *Journal of the American Chemical Society* **1997** 119 (46), 11353-11354 DOI: 10.1021/ja973000g
- [4] W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1971, 81–90. (ISBN 0-521-31117-9)
- [5] Heravi, M.M., Ghanbarian, M., Zadsirjan, V. *et al.* Recent advances in the applications of Wittig reaction in the total synthesis of natural products containing lactone, pyrone, and lactam as a scaffold. *Monatsh Chem* **150**, 1365–1407 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02465-9>
- [6] Robert H. Grubbs, Olefin metathesis, *Tetrahedron*, Volume 60, Issue 34, 2004, Pages 7117-7140, ISSN 0040-4020, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.05.124> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040200400941X>)
- [7] Arundhathi KV, Vaishnavi P, Aneja T, Anilkumar G. Copper-catalyzed Sonogashira reactions: advances and perspectives since 2014. *RSC Adv.* 2023 Feb 7;13(7):4823-4834. doi: 10.1039/d2ra07685c. PMID: 36760276; PMCID: PMC9903355.
- [8] The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry† Rafael Chinchilla and Carmen Nájera *Chemical Reviews* 2007 107 (3), 874-922 DOI: 10.1021/cr050992x
- [9] Wang Dan, Gao Shuanhu. Sonogashira coupling in natural product synthesis. *Organic Chemistry frontiers.* 20 Mar 2014 doi: 10.1039/C3QO00086A
- [10] https://thesis.library.caltech.edu/5235/7/Chapter_5.pdf
- [11] Nolan MD, Scanlan EM. Applications of Thiol-Ene Chemistry for Peptide Science. *Front Chem.* 2020 Nov 12;8:583272. doi: 10.3389/fchem.2020.583272. PMID: 33282831; PMCID: PMC7689097.
- [12] Little, R. D.; Masjedizadeh, M. R.; Wallquist, O.; McLoughlin, J. I. (1995). "The Intramolecular Michael Reaction". *Org. React.* Vol. 47. pp. 315–552. doi:10.1002/0471264180.or047.02. ISBN 978-0-471-26418-7.
- [13] Gregoritz M, Brandl FP. The Diels-Alder reaction: A powerful tool for the design of drug delivery systems and biomaterials. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Nov;97(Pt B):438-53. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.06.007. PMID: 26614562.
- [14] Klas K, Tsukamoto S, Sherman DH, Williams RM. Natural Diels-Alderase: Elusive and Irresistible. *J Org Chem.* 2015 Dec 4;80(23):11672-85. doi: 10.1021/acs.joc.5b01951. PMID: 26495876; PMCID: PMC4806863.
- [15] unyang Liu, Xin Liu, Jianlei Wu, Chuang-Chuang Li, Total Synthesis of Natural Products Containing a Bridgehead Double Bond, *Chem*, Volume 6, Issue 3, 2020, Pages 579-615, ISSN 2451-9294, <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.12.027>.

- [16] MIKUŠEK, Jiří. *Syntéza a využití vybraných dusíkatých heterocyklů*. 2016. Dizertační práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie. Vedoucí práce Pour, Milan.
- [17] MATOUŠOVÁ, Eliška. *Cyklizační reakce zprostředkované tranzitními kovy*. 2011. Dizertační práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie. Vedoucí práce Pour, Milan.
- [18] MATOUŠ, Petr. *Cyklizační reakce 1,5-enynů katalyzované komplexy zlata*. Hradec Králové, 2020. Dizertační práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra organické a bioorganické chemie. Vedoucí práce Pour, Milan.
- [19] Yu-Jie Liu, Wei Peng, Mei-Bian Hu, Min Xu & Chun-Jie Wu (2016) The pharmacology, toxicology and potential applications of arecoline: a review, *Pharmaceutical Biology*, 54:11, 2753-2760, DOI: [10.3109/13880209.2016.1160251](https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1160251)
- [20] Sun YP, Liu Q, Luo J, Guo P, Chen F, Lawrence AJ, Liang JH. 2010. Systemic administration of arecoline reduces ethanol-induced sleeping through activation of central muscarinic receptor in mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 34:150–157.
- [21] Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3. PMID: 29923184; PMCID: PMC6513124.
- [22] Peng W, Liu YJ, Wu N, Sun T, He XY, Gao YX, Wu CJ. Areca catechu L. (Arecaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Ethnopharmacol*. 2015 Apr 22;164:340-56. doi: 10.1016/j.jep.2015.02.010. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25681543.
- [23] Kuo FC, Wu DC, Yuan SS, Hsiao KM, Wang YY, Yang YC, Lo YC. Effects of arecoline in relaxing human umbilical vessels and inhibiting endothelial cell growth. *J Perinat Med*. 2005;33(5):399-405. doi: 10.1515/JPM.2005.072. PMID: 16238534.
- [24] Huang ST, Huang WL, Zhang HB. [Synthesis and vascular relaxing activity of arecoline derivatives coupled with nitric oxide donors]. *Yao Xue Xue Bao*. 2006 Jan;41(1):71-5. Chinese. PMID: 16683531.
- [25] ALDO E. CALOGERO, THEMIS C. KAMILARIS, M. TERESA GOMEZ, ELIZABETH O. JOHNSON, MARIA E. TARTAGLIA, PHILIP W. GOLD, GEORGE P. CHROUSOS, The Muscarinic Cholinergic Agonist Arecoline Stimulates the Rat Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Through a Centrally-Mediated Corticotropin-Releasing Hormone-Dependent Mechanism, *Endocrinology*, Volume 125, Issue 5, 1 November 1989, Pages 2445–2453, <https://doi.org/10.1210/endo-125-5-2445>
- [26] Wang SW, Hwang GS, Chen TJ, Wang PS. Effects of arecoline on testosterone release in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Aug;295(2):E497-504. doi: 10.1152/ajpendo.00045.2008. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18559981.
- [27] Batham, E. (1946). Testing arecoline hydrobromide as an anthelmintic for hydatid worms in dogs. *Parasitology*, 37(3-4), 185-191. doi:10.1017/S0031182000013342
- [28] J.L. Huang, H.H. Lu, Y.N. Lu, P.S. Hung, Y.J. Lin, C.C. Lin, C.C. Yang, T.Y. Wong, S.Y. Lu, C.S. Lin, Enhancement of the genotoxicity of benzo[a]pyrene by arecoline through suppression of DNA repair in HEp-2 cells, *Toxicology in Vitro*, Volume 33, 2016, Pages 80-87, ISSN 0887-2333, <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.02.007>.
- [29] Das A, Giri S. A Review on Role of Arecoline and Its Metabolites in the Molecular Pathogenesis of Oral Lesions with an Insight into Current Status of Its Metabolomics. *Prague Med Rep*. 2020;121(4):209-235. doi: 10.14712/23362936.2020.19. PMID: 33270010.

- [30] Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Ellagic Acid and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;928:473-479. doi: 10.1007/978-3-319-41334-1_20. PMID: 27671829.
- [31] Sharifi-Rad J, Quispe C, Castillo CMS, Caroca R, Lazo-Vélez MA, Antonyak H, Polishchuk A, Lysiuk R, Oliinyk P, De Masi L, Bontempo P, Martorell M, Daştan SD, Rigano D, Wink M, Cho WC. Ellagic Acid: A Review on Its Natural Sources, Chemical Stability, and Therapeutic Potential. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 21;2022:3848084. doi: 10.1155/2022/3848084. PMID: 35237379; PMCID: PMC8885183.
- [32] Marín M, Giner RM, Ríos JL, Recio MC (2013) Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. *J Ethnopharmacol* 150(3):925–934
- [33] Singh K, Khanna AK, Chander R (1999) Hepatoprotective activity of ellagic acid carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. *Indian J Exp Biol* 37:1025–1026
- [34] Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC (2006) The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *J Nutr Biochem* 17(9):611–625