

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA

Wydział Chemii

Katedra Chemii Organicznej



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Chemii

Opracowanie efektywnej metody syntezy ksantohumolu,
badanie jego właściwości i enkapsulacja

Joanna Andrusiak

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem:

prof. dr hab. Jacka Ścianowskiego

Opiekun z zakładu pracy:

dr Marcin Budny

Rozprawa doktorska zrealizowana w ramach doktoratu wdrożeniowego w oparciu o umowę trójstronną pomiędzy Doktorantem, przedsiębiorstwem Synthex Technologies Sp. z o.o., a Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń 2024r.

Development of an effective method for the synthesis of xanthohumol, study of its properties, and its encapsulation

Spis treści

Streszczenie	6
Wstęp	10
1. Część literaturowa	12
1.1. Ksantohumol – informacje wstępne	12
1.2. Odkrycie i izolacja ksantohumolu ze źródeł naturalnych.....	14
1.3. Biosynteza	14
1.4. Syntezy ksantohumolu	16
1.5. Biologiczne właściwości ksantohumolu	22
1.6. Wprowadzanie łańcucha prenylowego do układu aromatycznego	23
1.7. Chemia związków makromolekularnych	39
1.7.1. Cyklodekstryny – budowa, właściwości, zastosowanie i toksyczność.....	41
2. Wyniki i dyskusja	46
2.1. Cel pracy	46
2.2. Synteza ksantohumolu (XN)	47
2.3. Kompleks ksantohumolu z γ -cyklodekstryną.....	69
2.4. Podsumowanie	72
3. Część eksperymentalna	74
3.1. Aparatura.....	74
3.2. Materiały	74
3.3. Charakterystyka związków	75
3.3.1. 1-(2,4,6-trihydroksyfenylo)etan-1-on (24).....	75
3.3.2. 1-(2-hydroksy-4,6-bis(metoksymetoksy)fenylo)etan-1-on (25).....	75
3.3.3. 1-(2,4-bis(metoksymetoksy)-6-((3-metylobut-2-en-1-ylo)oksy)fenylo)etan-1-on (26).....	76
3.3.4. 1-(6-hydroksy-2,4-bis(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo) etan-1-on (27A).....	77
3.3.5. 1-(6-metoksy-2,4-bis(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (28A).....	77
3.3.6. (E)-1-(6-metoksy-2,4-bis(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4- (metoksymetoksy)fenylo)prop-2-en-1-on (30A).....	78
3.3.7. (E)-1-(2,4-dihydroksy-6-metoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4- hydroksyfenylo)prop-2-en-1-on (1).....	79
3.3.8. 1-(2-hydroksy-4-(metoksymetoksy)-6-((3-metylobut-2-en-1-yl)oksy)fenylo)etan-1-on (26B).....	80

3.3.9. 1-(2,6-dihydroksy-4-(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (27B).....	80
3.3.10. 1-(2-hydroksy-6-metoksy-4-(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1- ylo)fenylo)etan-1-on (28B).....	81
3.3.11. (E)-1-(2-hydroksy-6-metoksy-4-(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1- ylo)fenylo)-3-(4-(metoksymetoksy)fenylo)prop-2-en-1-on (30B).....	82
3.3.12. 5-hydroksy-1,3-fenyleno dioctan (152).....	82
3.3.13. 5-metoksy-1,3-fenyleno dioctan (153).....	83
3.3.14. 5-metoksybenzeno-1,3-diol (154).....	84
3.3.15. 2-jodo-5-metoksybenzeno-1,3-diol (155).....	84
3.3.16. 2-jodobenzeno-1,3-diol (164) ¹²⁰	85
3.3.17. (((2-jodo-1,3-fenyleno)bis(oksy))bis(metyleno))dibenzen (165).....	85
3.3.18. Kwas (2,6-bis(benzyloksy)fenylo)boronowy (168).....	86
3.3.19. 2,4,6-tribromobenzeno-1,3-diol (169).....	87
3.3.20. 2-bromobenzeno-1,3-diol (170).....	87
3.3.21. (((2-bromo-1,3-fenyleno)bis(oksy))bis(metyleno))dibenzen (171).....	88
3.3.22. 1,3,5-trimetoksybenzen (135).....	88
3.3.23. 1,3,5-trimetoksy-2-(3-metylobut-2-en-1-ylo)benzen (136).....	89
3.3.24. 1-(2,4,6-trimetoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (137).....	90
3.3.25. (E)-3-(4-hydroksyfenylo)-1-(2,4,6-trimetoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)prop- 2-en-1-on (138).....	90
3.3.26. 1,3,5-tris(benzyloksy)benzen (140).....	91
3.3.27. (((2-bromobenzen-1,3,5-triyl)tris(oksy))tris(metyleno))tribenzen (141).....	92
3.3.28. (((2-(3-metylobut-2-en-1-ylo)benzeno-1,3,5-triyl)tris(oksy))tris(metyleno))tribenzen (142).....	92
3.3.29. Trioctan benzenu-1,3,5-triylu (139).....	93
3.3.30. 4-(7-acetoksy-5-hydroksy-4-oksochroman-2-ylo)octan fenylu (174).....	94
3.3.31. 4-(7-acetoksy-5-((3-metylobut-2-en-1-ylo)oksy)-4-oksochroman-2-ylo)octan fenylu (175).....	95
3.3.32. Octan 4-(7-acetoksy-5-hydroksy-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)-4-oksochroman-2- ylo)fenylu (176).....	96
3.3.33. Octan 4-(7-acetoksy-5-metoksy-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)-4-oksochroman-2- ylo)fenylu (177a).....	97
3.3.34. 7-hydroksy-2-(4-hydroksyfenylo)-5-metoksy-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)chroman-4- on (12a).....	98
3.3.35. (E)-1-(2,4-dihydroksy-6-metoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4- hydroksyfenylo)prop-2-en-1-on (1a).....	99

3.3.36.	Octan 4-(7-acetoksy-5-(etylo-2,2,2-d ₃)-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)-4-oksochroman-2-ylo)fenylu (177b).....	100
3.3.37.	5-(etylo-2,2,2-d ₃)-7-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)chroman-4-on (12b).....	101
3.3.38.	(E)-1-(2,4-dihydroksy-6-(metoksy-d ₃)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenyl)-3-(4-hydroksyfenyl)prop-2-en-1-on (1b).....	102
3.3.39.	Kompleks γ -CD-XN (180)	103
3.4.	Chromatogramy HPLC ksantohumolu (1a)	104
3.5.	Widma NMR ksantohumolu (1a).....	105
3.6.	Widmo IR dla ksantohumolu (1a).....	106
4.	Spis tabel	107
5.	Spis rysunków	107
6.	Spis schematów	108
7.	Osiągnięcia naukowe	110
8.	Literatura	112

Streszczenie

Ksantohumol jest naturalnie występującym prenylowanym chalkonem wytwarzanym głównie przez gruczoły lupulinowe w żeńskich kwiatach chmielu (*Humulus Lupulus* L.) oraz we włoskach na spodniej stronie młodych liści.

Do podstawowych właściwości ksantohumolu należy zaliczyć działanie antynowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe. Wykazuje on zdolność do zwalczania stresu oksydacyjnego, jest silnym antyoksydantem. Wspomaga układ krwionośny poprzez wykorzystanie w kuracjach chorób niedokrwienych serca. Ksantohumol wykazuje również działanie hepatoprotekcyjne, zapobiega wiotczeniu skóry oraz opóźnia procesy starzenia skóry.

Główną metodą pozyskiwania ksantohumolu jest jego izolacja ze źródeł naturalnych, jednak jego niewielka zawartość w materiale roślinnym, bo zaledwie 0,1-1% suchej masy szyszek, skłania do podjęcia prób jego syntezy, aby uzyskać większą ilość substancji do dalszych badań i zastosowań.

Na tej podstawie sformułowano cel pracy, którym było opracowanie chemicznej metody syntezy ksantohumolu oraz zwiększenie jego trwałości poprzez stabilizację w γ cyklodekstrynie.

Opracowano nową metodę syntezy ksantohumolu, używając naringeniny jako związku wyjściowego. Opracowana synteza składa się z sześciu etapów, z całkowitą wydajnością 19,8%. Metoda syntezy została przeskalowana na skalę 5 g. Opracowano również syntezę deuterowanego analogu ksantohumolu (XN-d₃). Całkowita wydajność syntezy wyniosła 23,3%. Przejścia MRM XN-d₃ i jego koelucja z XN sprawiają, że jest on odpowiednim wzorcem wewnętrznym w metodzie oznaczania stabilnego rozcieńczenia izotopowego, co zostało wykorzystane do oznaczenia zawartości XN w dwóch piwach. Ze względu na izomeryzację ksantohumolu do izoksantohumolu przeprowadzona została enkapsulacja XN w γ cyklodekstrynie, co pozwoliło na zwiększenie trwałości związku. Przeprowadzone testy aktywności przeciwutleniającej wykazały, że XN posiada podobne działanie antyoksydacyjne do witaminy C, natomiast kompleks γ -CD-XN wykazał trzydziestokrotnie lepsze właściwości antyoksydacyjne.

Summary

Xanthohumol is a naturally occurring prenylated chalcone primarily produced by the lupulin glands in the female flowers of hops (*Humulus Lupulus* L.) and the trichomes on the underside of young leaves.

Xanthohumol possesses several fundamental properties, including anti-cancer, antibacterial, antifungal, and antiviral activities. It is a potent antioxidant that combats oxidative stress and supports the cardiovascular system by being used in treatments for ischemic heart diseases. Additionally, xanthohumol exhibits hepatoprotective effects, prevents skin aging, and delays the skin aging process.

The primary method of obtaining xanthohumol is isolation from natural sources. However, due to its low concentration, only 0.1-1% of the dry weight of hop cones, efforts have been made to synthesize it chemically to obtain larger quantities for further research and applications.

Based on this, the objective of the study was to develop a chemical method for synthesizing xanthohumol and to increase its stability by encapsulating it in γ -cyclodextrin.

A new synthesis method for xanthohumol was developed using naringenin as the starting compound. The developed synthesis consists of six steps with an overall yield of 19.8%. The synthesis method was scaled up to a 5-gram scale. Additionally, a deuterated xanthohumol analog (XN-d3) was synthesized based on the developed method for XN, with an overall yield of 23.3%. The MRM transitions of XN-d3 and its co-elution with XN make it a suitable internal standard in stable isotope dilution assays, which were used to determine XN content in two beers. Due to the spontaneous isomerization of xanthohumol to isoxanthohumol, XN was encapsulated in γ -cyclodextrin to increase its stability. Antioxidant activity tests demonstrated that XN has similar antioxidant properties to vitamin C, while the γ -CD-XN complex exhibited thirty times better antioxidant properties.

Wykaz skrótów:

Ac	grupa acetylowa
acac	grupa acetyloacetonowa
Bn	grupa benzyłowa
CD	cyklodekstryna
CoA	koenzym A
ChCl	chlorek choliny
dba	dibenzylidenoaceton
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlorometan
DEA	<i>N,N</i> -dietyloanilina
DEAD	azodikarboksylan dietylu
DES	rozpuszczalnik głęboko eutektyczny
DIAD	azodikarboksylan diizopropylu
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetyloanilina
DMAPP	pirofosforan dimetyloallilu
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
DM- β -CD	2,6- <i>O</i> -dimetylo- β -cyklodekstryna
dppf	1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen
DTT ^{red}	ditiotreitol forma zredukowana
DTT ^{utl}	ditiotreitol forma utleniona
Eg	glikol etylenowy
Et	grupa etylowa
fod	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetylo-3,5-oktanodion
Gly	glicerol
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HP- β -CD	hydroksypropylo- β -cyklodekstryna
i-XN	izoksantohumol
i-XN-d ₃	deuterowany izoksantohumol
Lac	kwask mlekowy
Me	grupa metylowa
MOMCl	eter chlorometylowometylowy

MRM	technika monitorowania reakcji następczych
NBS	<i>N</i> -bromosukcynoimid
<i>n</i> -Bu	grupa <i>n</i> -butylowa
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
Pg	glikol propylenowy
Ph	grupa fenylowa
Py	pirydyna
RM- β -CD	β -cyklodekstryna metylowana w sposób losowy
RT	temperatura otoczenia
SAM	S-adenozyl-L-metionina
SEB- β -CD	sulfobutylo- β -cyklodekstryna
TBAI	jodek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
Tf	grupa trifluorometylosulfonylowa
TFA	kwas trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
XN	ksantohumol
XN-d ₃	deuterowany ksantohumol
α CD	α -cyklodekstryna
β CD	β -cyklodekstryna
γ CD	γ -cyklodekstryna
γ -CD-XN	kompleks ksantohumolu w γ cyklodekstrynie

Wstęp

Chmiel znany i wykorzystywany jest już od kilku tysięcy lat i nadal budzi wielkie zainteresowanie badaczy ze względu na liczne działania lecznicze. W szyszkach chmielowych zawartych jest ponad 1000 różnych substancji chemicznych,¹ które wykazują różnorodne właściwości, np. jako czynniki antynowotworowe,^{2,3,4} antybakteryjne,^{5,6,7} przeciwzapalne,⁸ ichtiotoksyczne,⁹ naturalne fitoestrogeny,¹⁰ leki przeciwko osteoporozie,¹¹ antyutleniacze^{8,12,13} oraz środki nasenne i uspokajające.

Wśród wszystkich flawonoidów chmielowych do najważniejszej grupy zalicza się chalkony prenylowane, które są pochodnymi acetofenonu. Związki te są lipofilowe i posiadają żółte zabarwienie. Charakterystyczną cechą prenylowanych chalkonów jest α,β -nienasycony fragment, który łatwo ulega cyklizacji przekształcając chalkon w odpowiedni flawanon. Chalkony prenylowane posiadają przyłączone grupy prenylowe (jedną lub kilka) i obejmują grupę kilkunastu pokrewnych związków, stanowiąc 95% sumarycznej ilości chmielowych prenylowanych flawonoidów, szacowanej na 0,2-1,5% suchej masy szyszek.

Najważniejszym prenylowanym chalkonem, który występuje w chmielu w ilości 0,1 – 1% suchej masy szyszek jest ksantohumol (XN), pozostałe prenylowane chalkony występują w ilościach 10 – 100 razy mniejszych, np.: desmetyloksantohumol (5–30% ilości XH).²⁰ Wszystkie chalkony chmielowe zawierają w swojej budowie wolną grupę hydroksylową przy atomie 1, co umożliwia izomeryzację do odpowiednich flawanonów.^{21,23,26}

Niewielka zawartość ksantohumolu w szyszkach chmielu oraz złożony proces ekstrakcji i izolacji z materiału naturalnego sprawia, że pozyskiwanie ksantohumolu ze źródeł naturalnych na dużą skalę jest problematyczne. Celem pracy doktorskiej było opracowanie efektywnej metody syntezy chemicznej ksantohumolu, która w przyszłości mogłaby być wykorzystana do produkcji tego surowca na skalę kilkuset gramową oraz syntezę kompleksu ksantohumolu w γ -cyklodekstrynie, co pozwoliłoby na zwiększenie jego stabilności chemicznej.

Ze względu na duży wachlarz właściwości, którymi charakteryzuje się ksantohumol w ostatnim czasie znacznie wzrosło zainteresowanie jego wykorzystaniem w suplementach diety oraz w preparatach kosmetycznych. Doskonałym przykładem może być firma proXN,¹⁴ która powstała jako start-up dzięki współpracy z firmą Synthex Technologies Sp. z o.o..¹⁵

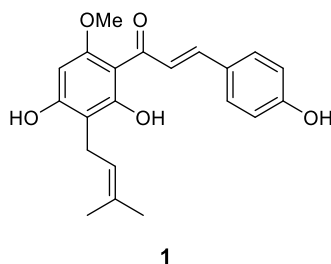
Linia produktów proXN ukierunkowana jest na wspomaganie profilaktyki problemów skórnych oraz niwelowanie oznak przedwczesnego starzenia. Podstawowym założeniem terapeutycznym jest w pierwszej kolejności odbudowa bariery skórnej oraz wzmocnienie systemu antyoksydacyjnego skóry, żeby dopiero w kolejnych etapach terapeutycznych działać przeciwstarzeniowo i rozjaśniająco.

Poza przemysłem kosmetycznym ksantohumol wykorzystywany jest w suplementach diety. W ostatnim czasie zwiększa się ich różnorodność, produkowane są kapsułki, napoje, maści, spreje, które mają działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz antyoksydacyjne.

1. Część literaturowa

1.1. Ksantohumol – informacje wstępne

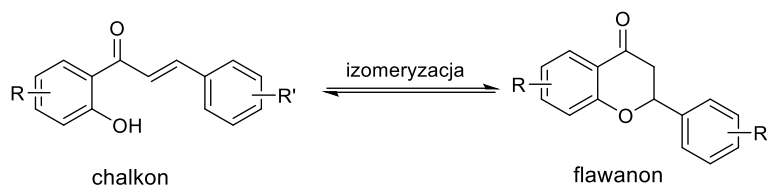
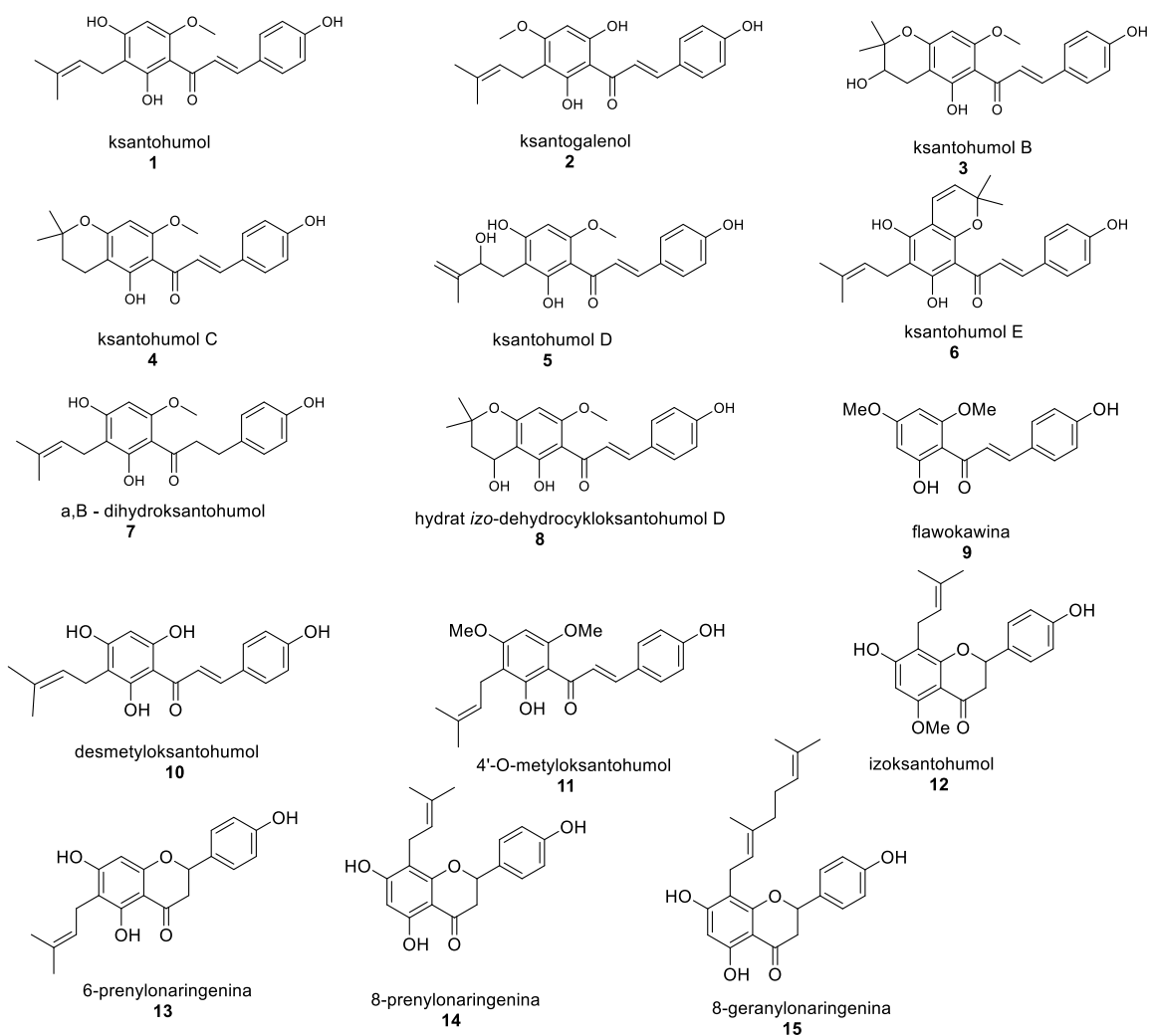
Ksantohumol (**1**, **XN**) (Rysunek 1) jest naturalnie występującym prenylowanym chalkonem wytwarzanym przez gruczoły lupulinowe w żeńskich kwiatostanach chmielu (*Humulus lupulus* L.)¹⁶ oraz we włoskach na spodniej stronie młodych liści tej rośliny. Choć chmiel jest najważniejszym naturalnym źródłem ksantohumolu, to występuje on również w innych roślinach. Przykładami takich roślin są *Sophora flavescens* pochodząca z Azji¹⁷, *Drynaria fortunei* występująca m.in. w Afryce¹⁸, czy lucerna siewna (*Medicago sativa*)¹⁹ powszechnie występująca w Europie.



Rysunek 1. Wzór strukturalny ksantohumolu (**1**)

Formalnie związek **1** można zaklasyfikować jako prenylowany chalkon, a jego nazwa (z gr. *xanthos* – żółty) dobrze oddaje barwę ksantohumolu.

Chalkony prenylowane posiadają przyłączone grupy prenylowe (jedną lub kilka) i obejmują grupę wielu pokrewnych związków, stanowiących 95% sumarycznej ilości chmielowych prenylowanych flawonoidów, szacowanej na 0,2-1,5% suchej masy szyszek chmielowych, z czego zawartość ksantohumolu (**1**) waha się w granicach 0,1-1%.²⁰ Charakterystyczną cechą prenylowanych chalkonów jest obecność układu α,β -nienasyconego ketonu, który może ulegać cyklizacji do odpowiedniego flawanonu, jeśli cząsteczka zawiera wolną grupę hydroksylową w odpowiedniej pozycji (Schemat 1).^{21,22,23} Struktury kilku prenylowanych chalkonów (**1-11**) i flawanonów (**12-15**) występujących w szyszkach chmielu zostały przedstawione na Rysunku 2.^{24,25,26,27}

**Schemat 1.** Izomeryzacja chalkonów i flawanonów**Rysunek 2.** Wzory strukturalne wybranych prenylowanych chalkonów (**1-11**) i flawanonów (**12-15**) występujących w szyszkach chmielu

1.2. Odkrycie i izolacja ksantohumolu ze źródeł naturalnych

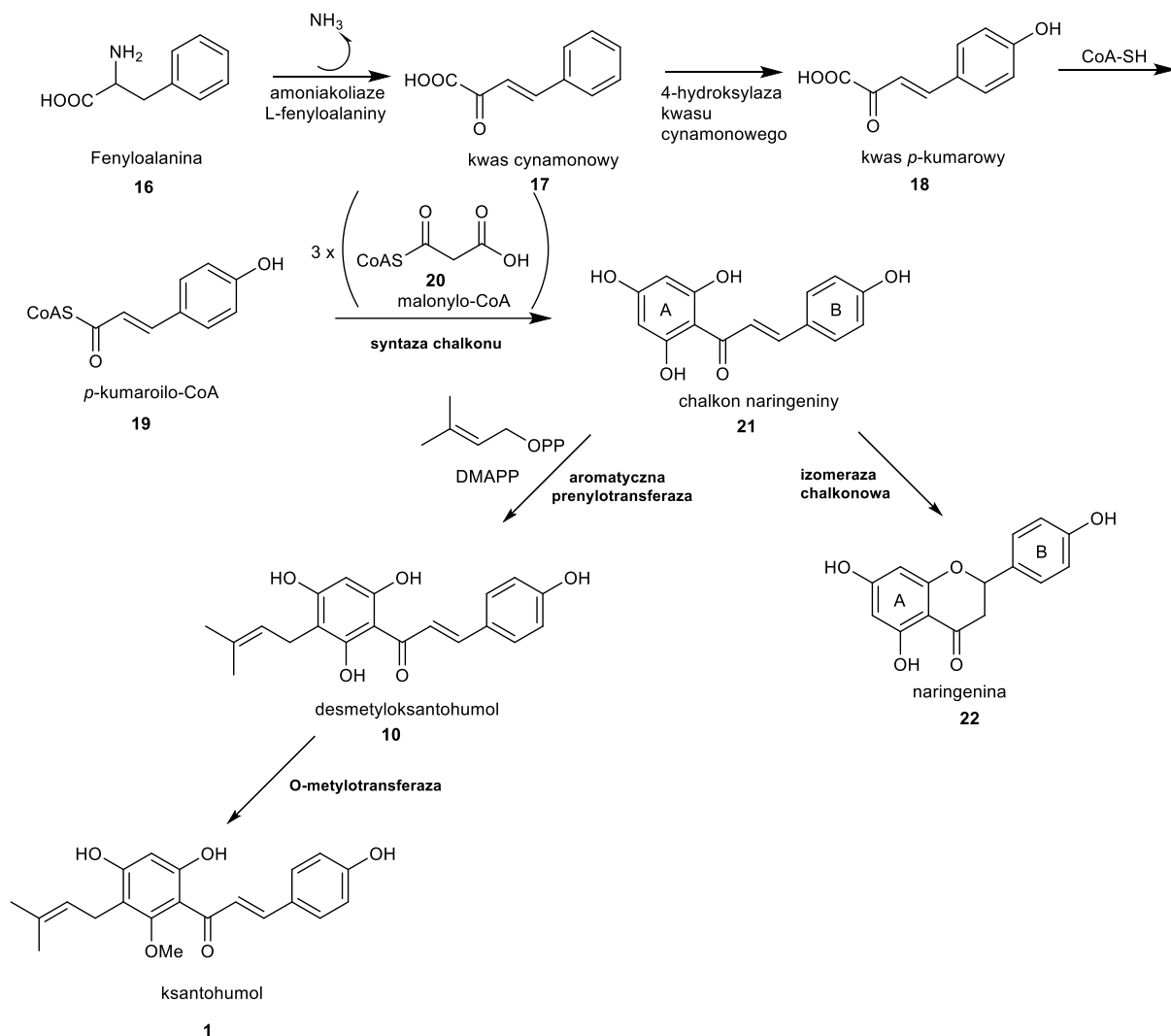
W 1913 roku amerykański chemik Frederick Belding Power wraz ze swoimi współpracownikami wyizolowali z szyszek chmielowych, a następnie scharakteryzowali zgodnie z ówczesnymi standardami związek, któremu nadali nazwę ksantohumol.²⁸ Jednakże dopiero na przełomie lat 50-tych i 60-tych XX wieku dzięki metodom degradacji naturalnego ksantohumolu i częściowej syntezie udało się ostatecznie potwierdzić strukturę ksantohumolu (**1**), jako prawidłową.^{29,30}

Ksantohumol (**1**) jest otrzymywany jako produkt odpadowy przemysłu piwowarskiego w ekstrakcji chmielu za pomocą CO₂ w stanie nadkrytycznym. Po wstępnej ekstrakcji prowadzony jest kolejny proces przy podwyższonej temperaturze (ponad 60°C) oraz podwyższonym ciśnieniu (ponad 500 bar), co prowadzi do otrzymania ekstraktu, w którym zawartość **1** można zwiększyć przez wytrącanie polegające na zakwaszaniu z zasadowego ekstraktu.^{31,32} Kolejne ekstrakcje mające już na celu uzyskanie mieszaniny wzbogaconej w **1** obejmują wykorzystanie rozpuszczalników organicznych (metanol, etanol, octan etylu, aceton, eter dietylowy, chloroform),^{33,34} bądź ich mieszanin z wodą.³⁵ Ksantohumol (**1**) można również ekstrahować za pomocą tzw. rozpuszczalników głęboko eutektycznych (DES), które w porównaniu z tradycyjnymi rozpuszczalnikami organicznymi, wykazują ograniczoną palność, są nietłoczne, mało toksyczne, biodegradowalne i bardziej przyjazne środowisku. Wykorzystywane są DES oparte na chlorku cholicy (ChCl) i glicerolu, glikolu etylenowym, glikolu propylowym oraz kwasie mlekowym.³⁶

1.3. Biosynteza

Prekursorem w biosyntezie ksantohumolu (**1**) jest chalkon naringeniny (**21**), powstający z trzech cząsteczek malonylo-CoA (**20**) i jednej cząsteczki *p*-kumaroilo-CoA (**19**) w procesie katalizowanym przez syntazę chalkonu. *p*-Kumaroilo-CoA (**19**) powstaje natomiast z fenyloalaniny (**16**) w procesach katalizowanych przez amoniakolizację L-fenyloalaniny i 4-hydroksylazę kwasu cynamonowego. Chalkon naringeniny (**21**) ulega prenylowaniu za pomocą pirofosforanu 3,3-dimetyloallilowego wobec prenylotransferazy. Utworzony w ten sposób desmetyloksantohumol (**10**) ulega metylowaniu wobec *O*-metylotransferazy prowadząc

do ksantohumolu (**1**). Chalkon naringeniny (**21**) może ulegać izomeryzacji do naringeniny (**22**) wobec izomerazy chalkonowej (Schemat 2).³⁷

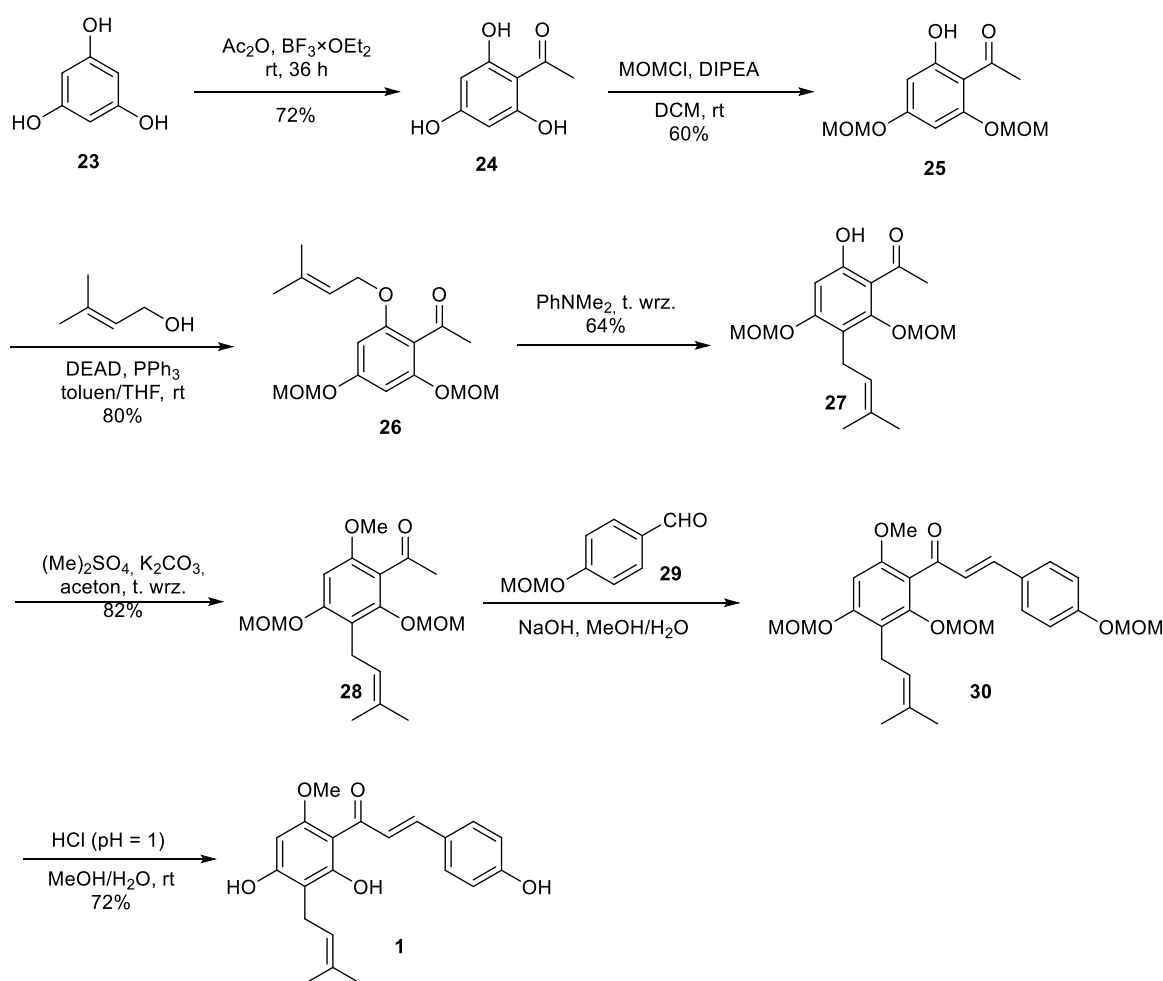


Schemat 2. Biosynteza ksantohumolu (**1**)

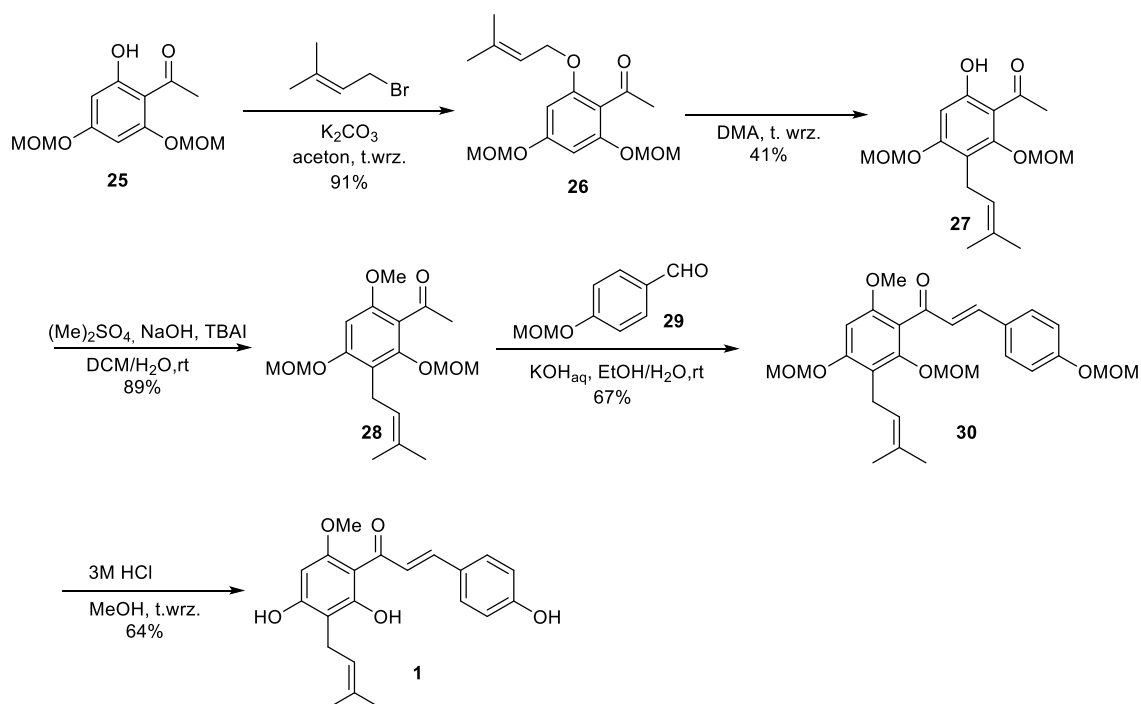
1.4. Syntezy ksantohumolu

Chociaż struktura ksantohumolu (**1**) została określona na przełomie lat 50-tych i 60-tych XX wieku, to pierwsza synteza tego związku została opublikowana dopiero w 2007 roku (Schemat 3).³⁸

Substratem w tej syntezie jest 2,4,6-trihydroksyacetoftenon (**24**), który można otrzymać przez bezpośrednie acylowanie floroglucynolu (**23**).^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.} Dwie spośród trzech grup hydroksylowych w związku **24** zabezpieczono z wydajnością 60% grupami metoksymetylenowymi stosując chlorek metoksymetylowy (MOMCl). Uzyskany w ten sposób związek **25** przekształcono w eter prenylowy **26** z wysoką wydajnością w warunkach reakcji Mitsunobu. Termiczne przegrupowanie Claisena związku **26** przeprowadzone we wrzącej *N,N*-dimetyloanilinie umożliwiło uzyskanie pochodnej prenylowej **27** z dobrą wydajnością. Metylowanie wolnej grupy hydroksylowej w związku **27** wobec siarczanu dimetylu i węglanu potasu prowadziło do pochodnej **28**, którą poddano kondensacji Claisena-Schmidta z 4-MOM zabezpieczonym benzaldehydem (**29**) uzyskując α,β -nienasycony keton **30** z dobrą wydajnością. W ostatnim etapie syntezy przeprowadzono hydrolizę eterów MOM w środowisku kwaśnym, wobec kwasu solnego w metanolu, uzyskując ksantohumolu (**1**) z wydajnością 72%. Na tym etapie może zachodzić izomeryzacja **1** do izoksantohumolu **12** jako proces uboczny. Sumaryczna wydajność syntezy (licząc od **23** do **1**) wyniosła 10,8%.

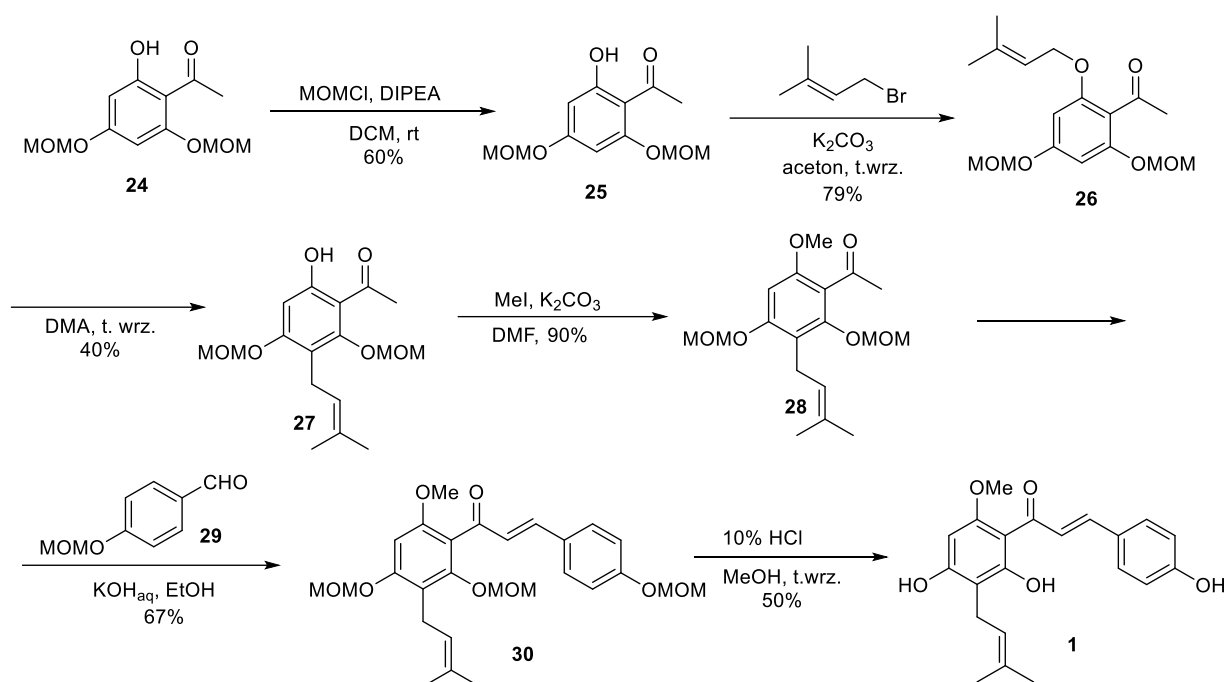
**Schemat 3.** Pierwsza synteza ksantohumolu **1** z roku 2007

W roku 2008 ukazała się praca, w której autorzy przeprowadzili syntezę **1** nieznacznie modyfikując oryginalną metodę z 2007 roku (Schemat 4). Jedną z różnic był odmienny sposób syntezy eteru prenylowego **26**. W tym wypadku zamiast reakcji Mitsunobu, związek **26** otrzymano w klasycznej syntezie Williamsona wykorzystując bromek prenylu, jako czynnik alkilujący i uzyskano wyższą wydajność. Warto również zwrócić uwagę, że przegrupowanie Claisena związku **26** do pochodnej **27**, chociaż przeprowadzone w identycznych warunkach jak poprzednio, charakteryzowało się zdecydowanie niższą wydajnością (41% w porównaniu do 64% w poprzedniej syntezie). Kolejne etapy i wydajności reakcji są w obu syntezach podobne, jednakże należy zauważyć, że w tym przypadku zostały zastosowane łagodniejsze warunki na etapie usuwania zabezpieczających grup MOM (krótszy czas reakcji, 15 min). Wydajność sumaryczna syntezy wyniosła 9,7%.³⁹



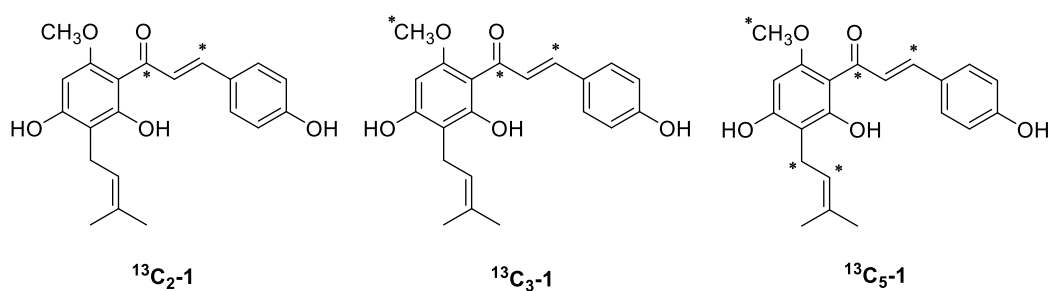
Schemat 4. Synteza ksantohumolu **1** z roku 2008

W 2015 roku ukazały się dwie kolejne prace nieznacznie modyfikujące wcześniejsze metody (Schemat 5).^{40,41} Autorzy w kluczowym etapie przegrupowania Claisena **26** do **27** osiągnęli wydajność na poziomie 40% potwierdzając, że jest to etap limitujący wydajność całego procesu. Wydajność sumaryczna syntezy wyniosła 4,95%.



Schemat 5. Synteza ksantohumolu (1) z roku 2015

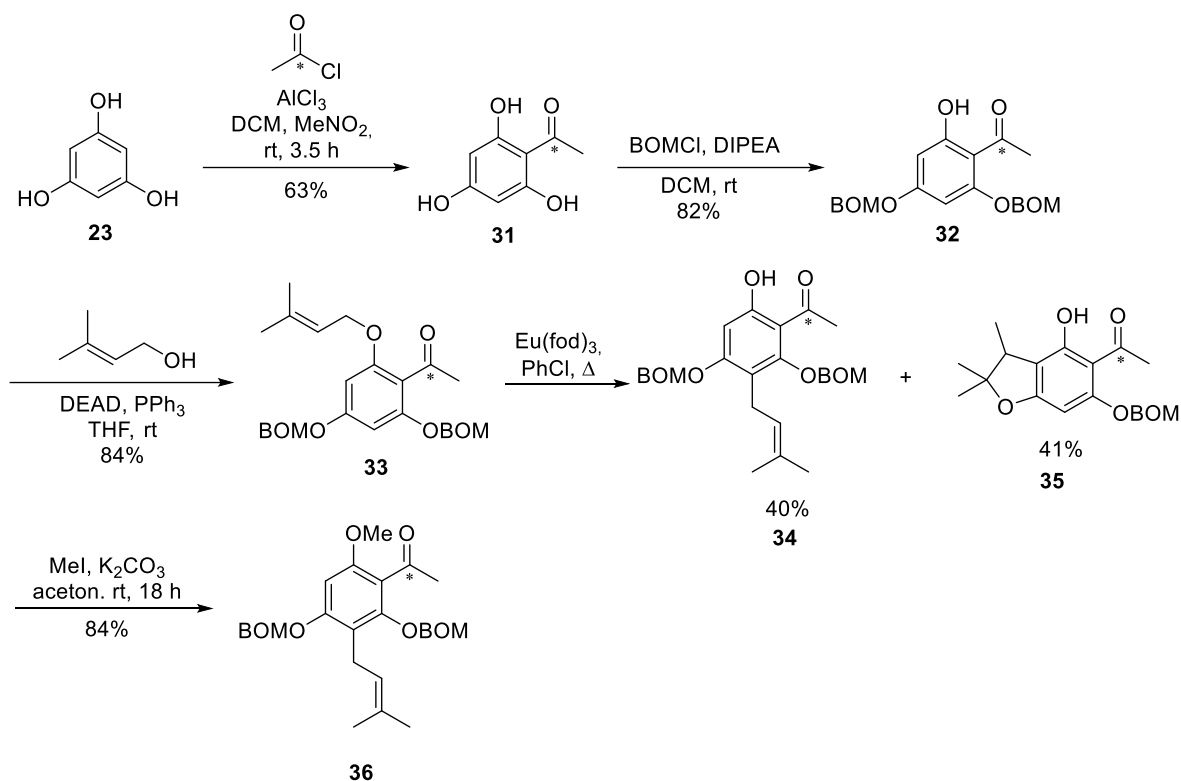
Na uwagę zasługuje również synteza znakowanych izotopowo pochodnych ksantohumolu $^{13}\text{C}_2\text{-1}$, $^{13}\text{C}_3\text{-1}$ i $^{13}\text{C}_5\text{-1}$ z 2017 roku (Rysunek 3).



Rysunek 3. Struktury izomerów izotopowych ksantohumolu zsyntetyzowanych w 2017 roku

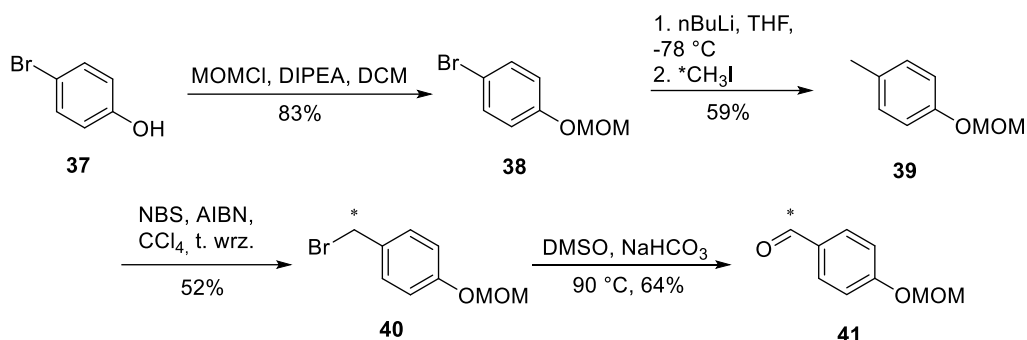
Substratem w syntezie $^{13}\text{C}_2\text{-1}$ jest floriglucynol **23**, który zostaje przekształcony w **31** wobec znakowanego izotopowo chlorku acetyl z wydajnością 63%. Dwie grupy hydroksylowe w związku **31** zostały następnie zabezpieczone w reakcji z eterem benzylochlorometylowym (BOMCl), a wolna grupa hydroksylowa została przekształcona w eter prenylowy **33** w reakcji

Mitsunobu. Katalizowane europem przegrupowanie Claisena umożliwiło uzyskanie pochodnej prenylowej **34** z przeciętną wydajnością. Co interesujące, ubocznym produktem tej reakcji był związek **35**, będący produktem migracji podstawnika prenylowego w pozycję 2 i następczej cyklizacji z uwolnioną grupą hydroksylową. Metylowanie związku **34** wobec jodometanu prowadziło do uzyskania pochodnej **36**, pierwszego partnera do reakcji kondensacji Claisena-Schmidta (Schemat 6).

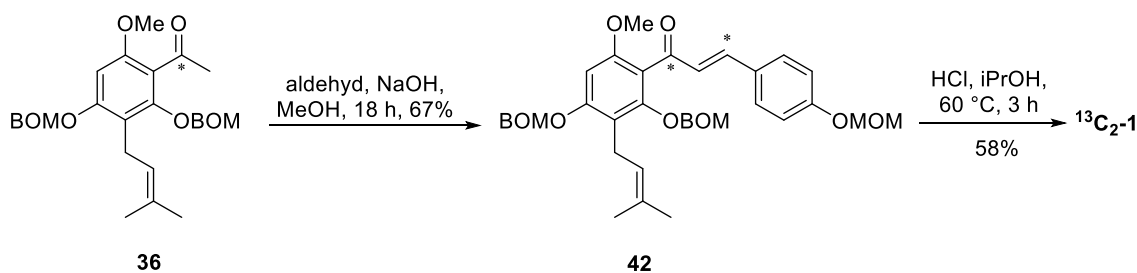


Schemat 6. Synteza znakowanego izotopem ^{13}C związku **36**

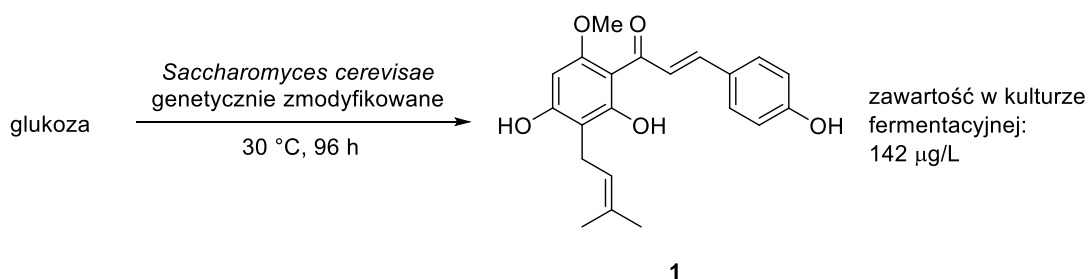
Drugi z partnerów, znakowany izotopowo MOM-4-hydroksybenzaldehyd **41**, otrzymano z 4-bromofenolu w 4 etapach (Schemat 7). Wymiana bromu na lit w związku **38**, wobec $n\text{-BuLi}$ i reakcja ze znakowanym jodometanem umożliwiła uzyskanie związku **40**. Wolnorodnikowe bromowanie grupy metylowej w związku **39** i następcze utlenianie Kornbluma umożliwiło uzyskanie znakowanego aldehydu **41**.

Schemat 7. Synteza znakowanego izotopem ^{13}C związku **41**

Kondensacja Claisena-Schmidta związków **36** i **41**, a następnie usunięcie grup zabezpieczających w środowisku kwaśnym prowadziło do $^{13}\text{C}_2\text{-1}$ (Schemat 8).⁴²

Schemat 8. Synteza znakowanego izotopowo ksantohumolu $^{13}\text{C}_2\text{-1}$

W 2024 roku pojawiło się doniesienie o wykorzystaniu genetycznie zmodyfikowanych drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, które są zdolne do produkcji ksantohumolu (**1**) w procesie fermentacyjnym z glukozy (Schemat 9)⁴³.

Schemat 9. Otrzymywanie **1** z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych drożdży

1.5. Biologiczne właściwości ksantohumolu

Jednym z powodów stale rosnącego zainteresowania ksantohumolem (**1**) jest jego szerokie spektrum właściwości biologicznych korzystnych dla organizmu ludzkiego. Właściwości te obejmują m.in. aktywność przeciwutleniającą i neutralizującą wolne rodniki.^{44,50} Związek **1** jest prawie dziewięciokrotnie silniejszym zmiataczem wolnych rodników hydroksylowych i trzykrotnie silniejszym zmiataczem rodników nadtlenkowych niż trolox (kwas 6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylochromano-2-karboksylowy), rozpuszczalna w wodzie pochodna witaminy E. Ksantohumol (**1**) posiada również zdolność neutralizowania rodników nadtlenowych wytwarzanych przez oksydazę ksantynową, bez hamowania aktywności tego enzymu.⁴⁵

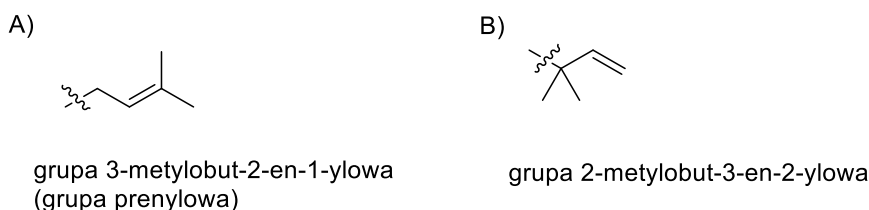
Ksantohumol (**1**) wykazuje działanie przeciw starzeniu się skóry, pigmentacji oraz wspomaga fotoprotekcję.⁴⁶ Odnotowano także jego wpływ na hamowanie wytwarzania interleukiny (IL)-12 powodującej reemisję zapalenia skóry w eksperymentalnym modelu łuszczycy.⁴⁷ Ksantohumol (**1**) znalazł również zastosowanie w leczeniu cukrzycy,⁴⁸ stanów zapalnych⁴⁹ oraz infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych.^{50,51}

Zainteresowanie budzą również właściwości związku **1** mogące znaleźć zastosowanie w profilaktyce i wspomaganiu leczenia nowotworów. Właściwości te obejmują wspomaganie apoptozy i autofagii oraz aktywność chemoprewencyjną, hamowanie angiogenezy, proliferacji i ograniczanie zdolności komórek nowotworowych do migracji.^{52,53} Ksantohumol (**1**) był również testowany na nowotworowych liniach komórkowych: raka piersi – MCF-7 ($IC_{50} = 5 \mu M$), raka piersi – MDA-MB-231 ($6,7 \mu M$), raka szyjki macicy – HeLa ($7,9 \mu M$), raka jelita grubego – HCT-15 ($3,6 \mu M$), raka płuc – A549 ($8,6 \mu M$), raka prostaty – DU145, PC3 ($6,9 \mu M/L$, $9,8 \mu M/L$), neuroblastomy – NGP, SH-SY-5Y, SK-N-AS ($12 \mu M$), białaczki – K562 ($10 \mu M/L(48h)$, $5,4 \mu M/L(72h)$)

Ze względu na swoje właściwości ksantohumol (**1**) zaczyna być stosowany jako składnik preparatów kosmetycznych i suplementów diety.

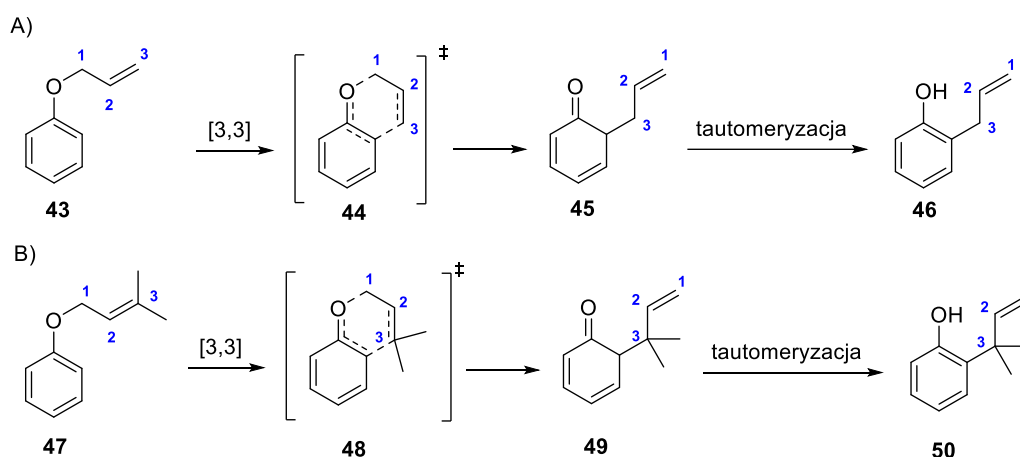
1.6. Wprowadzanie łańcucha prenylowego do układu aromatycznego

Związane z układami aromatycznymi i heteroaromatycznymi grupy prenylowa (3-metylobut-2-en-1-yłowa) i izomeryczna (2-metylobut-3-en-2-yłowa) stanowią ważne elementy strukturalne wielu produktów naturalnych (Rysunek 4). Wprowadzanie tych grup do układów aromatycznych, często już wielopodstawionych, stanowi wyzwanie syntetyczne. Zostało opracowanych kilka metod, które z powodzeniem mogą zostać wykorzystane w przeprowadzeniu tych transformacji nawet w strukturalnie złożonych substratach. Ze względu na to, że podstawnik wprowadzany jest w pozycję allilową obu grup rozszerza to wachlarz możliwości syntetycznych w porównaniu do standardowego alkiłowania układów aromatycznych. Z drugiej strony niektóre metody mogą prowadzić do otrzymania mieszanin produktów, w których układ prenyłowy ulega częściowej izomeryzacji.



Rysunek 4. Struktury grup A) 3-metylobut-2-en-1-yłowej (prenyłowej) i B) 2-metylobut-3-en-2-yłowej

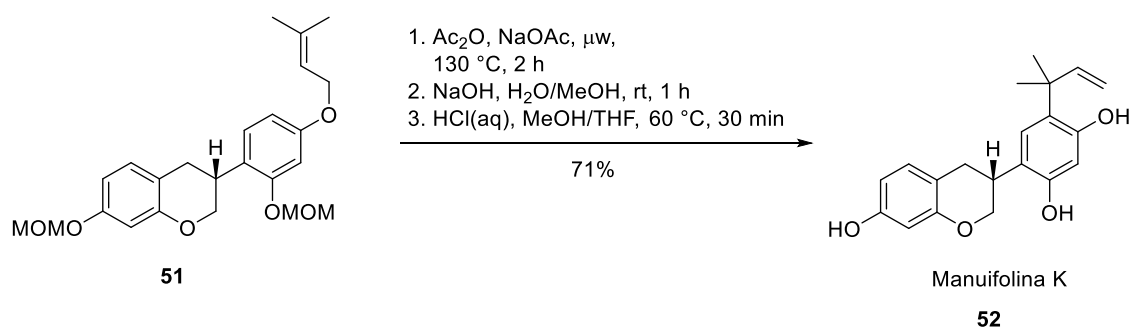
Pierwszą z szeroko wykorzystywanych metod jest przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe eterów aryłowo-allilowych, tzw. przegrupowanie Claisena. W modelowym przykładzie *O*-allilofenol **43** ulega przegrupowaniu poprzez sześcioczłonowy cykliczny stan przejściowy **44** do pochodnej **45**, która po tautomerizacji przekształca się w 2-allilofenol **46** (Schemat 10A). Ze względu na to, że reakcja przebiega przez cykliczny stan przejściowy zmienia się sposób przyłączenia migrującej grupy allilowej. W substracie wiąże się ona z atomem tlenu poprzez atom węgla C-1, a w produkcie grupa allilowa wiąże się z pierścieniem aromatycznym poprzez atom węgla C-3. Konsekwencje tego faktu stają się widoczne, jeśli grupa allilowa posiada podstawniki na atomach C-1 i/lub C-3. Tak właśnie dzieje się w przypadku migracji grupy prenyłowej, gdzie substrat przegrupowania jest tripodstawioną olefiną, a produkt terminalną monopodstawioną olefiną (Schemat 10B).



Schemat 10. A) Mechanizm przegrupowania Claisena eteru allilowo-fenyłowego; B) Mechanizm przegrupowania Claisena eteru prenylowo-fenyłowego

Substraty do tej syntezy, tj. etery allilowo-aryłowe, otrzymuje się najczęściej w wyniku reakcji Williamsona bądź w reakcji Mitsunobu z odpowiednich fenoli, a same przegrupowania prowadzi się w wysokich temperaturach. Metodę tę z dobrymi rezultatami zastosowano w syntezie szeregu produktów naturalnych.

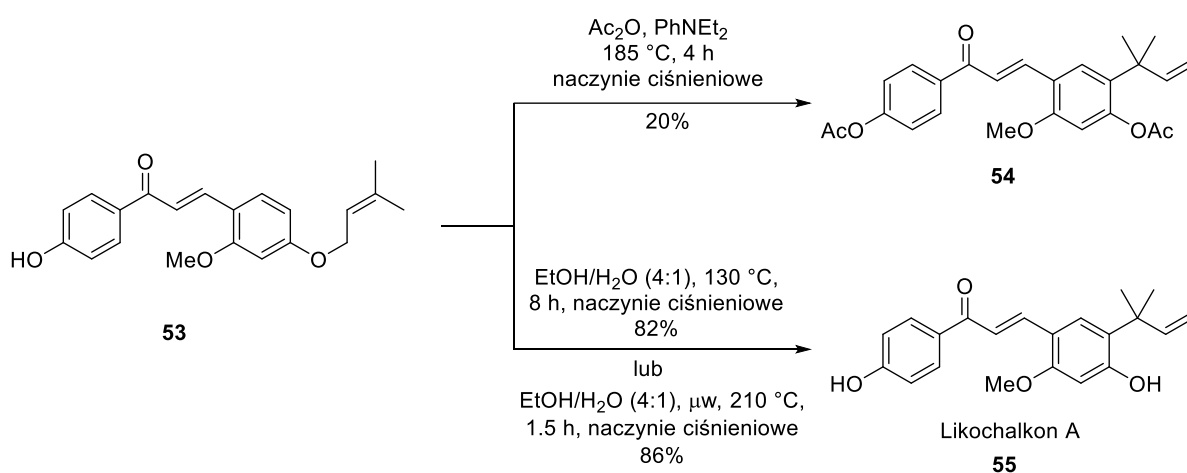
Przegrupowanie eteru aryłowo-prenyłowego **51** prowadzone w bezwodniku octowym w temperaturze 130 °C wobec promieniowania mikrofalowego, a następnie hydroliza estru octanowego i usunięcie grup metoksymetylowych, prowadzi do uzyskania z dobrą wydajnością manufoliny K (**52**) (Schemat 11).⁵⁴



Schemat 11. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie manufoliny K (**52**)

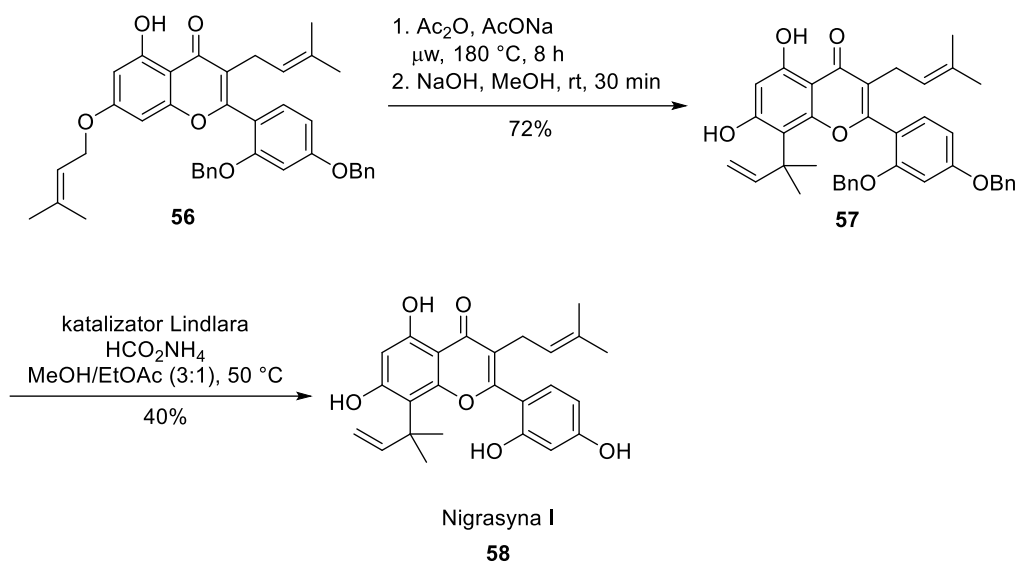
Rezultat reakcji niejednokrotnie jest uzależniony od efektów rozpuszczalnikowych. Podczas kluczowego etapu syntezy totalnej likochalkonu A – przegrupowaniu Claisena

związku **53** – związek **54** uzyskano z niską wydajnością stosując układ rozpuszczalników *N,N*-dietyloanilina/bezwodnik octowy w temperaturze 185 °C. Chociaż *N,N*-dietyloanilina i *N,N*-dimetyloanilina znajdują zastosowanie w tego typu reakcjach, to stanowią kłopotliwe rozpuszczalniki ze względu na swoje właściwości (wysoka temperatura wrzenia utrudniająca usuwanie rozpuszczalnika po reakcji, nieprzyjemny zapach, genotoksyczność). W przypadku tej syntezy *N,N*-dietyloanilinę można z powodzeniem zastąpić. Przegrupowania w układzie etanol/woda (4:1) prowadzone w 130 °C jak i w 210 °C, wobec promieniowania mikrofalowego, prowadzą do uzyskania produktu końcowego **55** z bardzo dobrymi wydajnościami. Warto zaznaczyć, że zastosowanie promieniowania mikrofalowego pozwala na znaczące skrócenie czasu reakcji (Schemat 12).⁵⁵



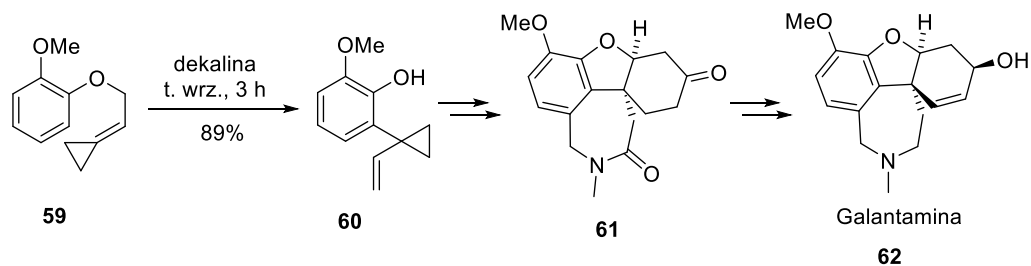
Schemat 12. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie likochalkonu A (**55**)

W podobny sposób ze związku **56** wobec mikrofal i w bezwodniku octowym jako rozpuszczalniku można uzyskać, po hydrolizie estrów octanowych, pochodną **57** z dobrą wydajnością. Po usunięciu benzytowych grup zabezpieczających w warunkach transferowego wodorowania uzyskuje się nigrasynę I (**58**). Na uwagę zasługuje selektywność ostatniej reakcji – dzięki zastosowaniu katalizatora Lindlara jest możliwe zachowanie w związku **58** mono-, tri- i tetrapodstawionej olefiny (Schemat 13).⁵⁶



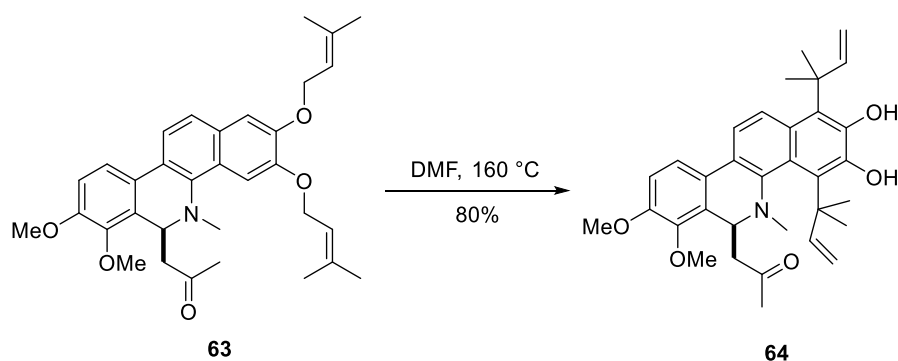
Schemat 13. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie nigrasyny I (58)

Inne wysokowrzące rozpuszczalniki również są wykorzystywane w przegrupowaniach Claisena. Pochodna cyklopropanu 59, wykorzystana w syntezie związku 61, prekursora galantaminy (62), daje z dobrą wydajnością w przegrupowaniu Claisena fenol 60. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia w dekalinie (Schemat 14).⁵⁷



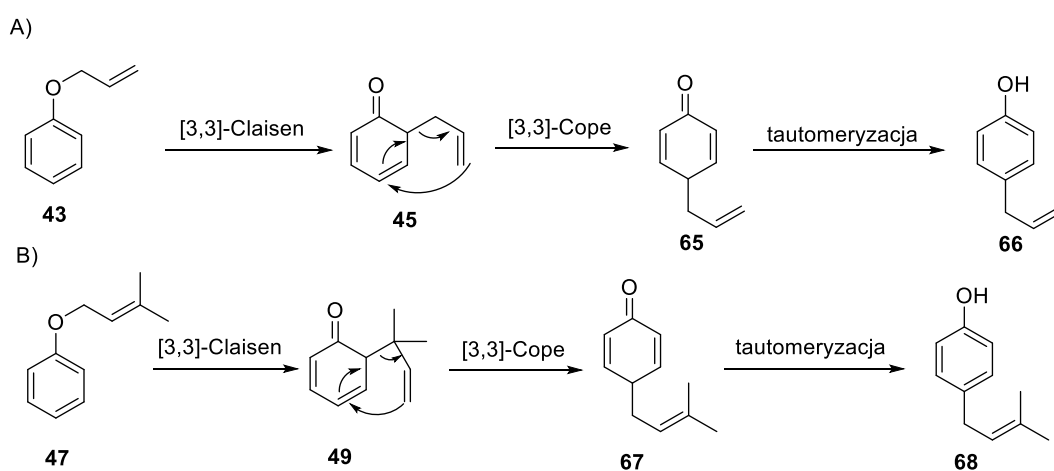
Schemat 14. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie galantaminy (62)

Z kolei związek 63, zawierający w swojej cząsteczce dwa elementy strukturalne eteru prenylowo-arylowego, ulega reakcji przegrupowania w N,N -dimetyloformamidzie w 160°C z wysoką wydajnością prowadząc do difenolu 64 (Schemat 15).⁵⁸



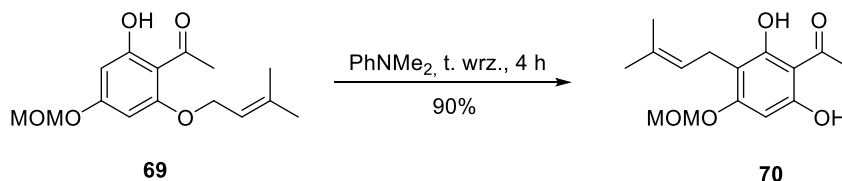
Schemat 15. Przegrupowanie Claisena w DMF, jako rozpuszczalniku

W przypadku gdy pozycja 4, względem fenolu, jest niezajęta, a w pozycji 2 jest już obecny podstawnik prawdopodobna jest bardziej złożona reaktywność. W pierwszym produkcie przegrupowania, zanim ulegnie on tautomeryzacji, obecny jest element strukturalny 1,5-dienu. Związki te mogą ulegać przegrupowaniu [3,3]-sigmatropowemu Cope’a, w którym grupa allylowa migruje w pozycję 4 i po tautomeryzacji uzyskuje się 4-allylofenol (Schemat 16A). W analogiczny sposób migruje grupa prenylowa, prowadząc do 4-prenylofenolu, w którym grupa prenylowa wiąże się z podstawnikiem aromatycznym w taki sam sposób jak w wyjściowym eterze (Schemat 16B).



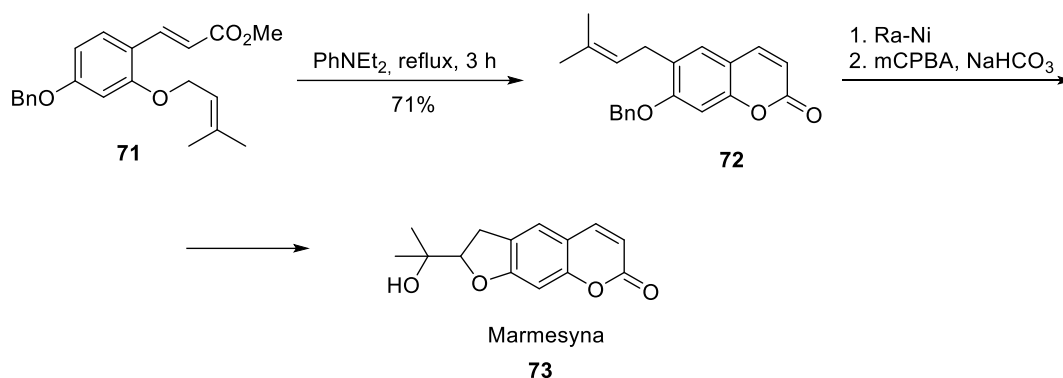
Schemat 16. A) Migracja grupy allylowej w pozycję para; B) Migracja grupy prenylowej w pozycję para

Związek **69** ulega przegrupowaniu do pochodnej **70** w temperaturze wrzenia wobec *N,N*-dimetyloaniliny jako rozpuszczalnika. Chociaż w cząsteczce **69** jedna z pozycji 2 względem ugrupowania eterowego nie jest podstawiona, to jednak migracja następuje z bardzo wysoką wydajnością w pozycję 4 (Schemat 17).⁵⁹



Schemat 17. Przegrupowanie związku **69**

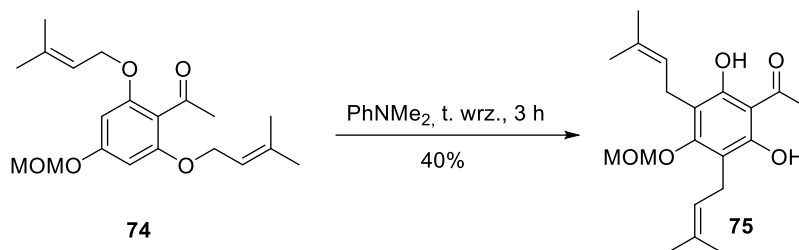
W bardzo podobny sposób eter **71** ulega przegrupowaniu z dobrą wydajnością w *N,N*-dietyloanilinie w temperaturze wrzenia. Początkowo utworzony fenol ulega cyklizacji do kumaryny **72**. Usunięcie grupy benzylowej i utlenienie olefiny wobec mCPBA prowadzi do uzyskania marmesy (73) (Schemat 18).⁶⁰



Schemat 18. Zastosowanie przegrupowania Claisena do syntezy marmesy (73)

Interesującym przykładem jest przegrupowanie związku **74** prowadzone we wrzącej *N,N*-dimetyloanilinie. W tym wypadku obserwuje się migrację dwóch grup prenylowych. Ponieważ grupy te nie uległy w warunkach reakcji reorganizacji szkieletu węglowego, wydaje

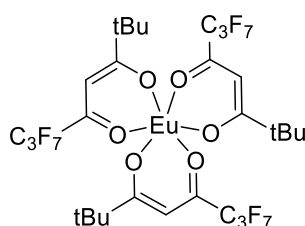
się prawdopodobne, że mamy w tym wypadku do czynienia z dwoma para-selektywnymi przegrupowaniami Claisena (Schemat 19).⁶¹



Schemat 19. Zastosowanie przegrupowania Claisena w reakcji związku 75

Konieczność stosowania w para-selektywnych przegrupowaniach Claisena wysokowrzących rozpuszczalników stanowi poważną niedogodność w wykorzystaniu tych reakcji w syntezach na skalę wielogramową. Związane jest to nie tylko z trudnościami operacyjnymi, które pojawiają się podczas usuwania takich rozpuszczalników po reakcji, ale również ze względu na ograniczoną stabilność termiczną wielu substratów w wysokich temperaturach. Trudności te są daleko mniej istotne w wersji katalitycznej przegrupowania Claisena.

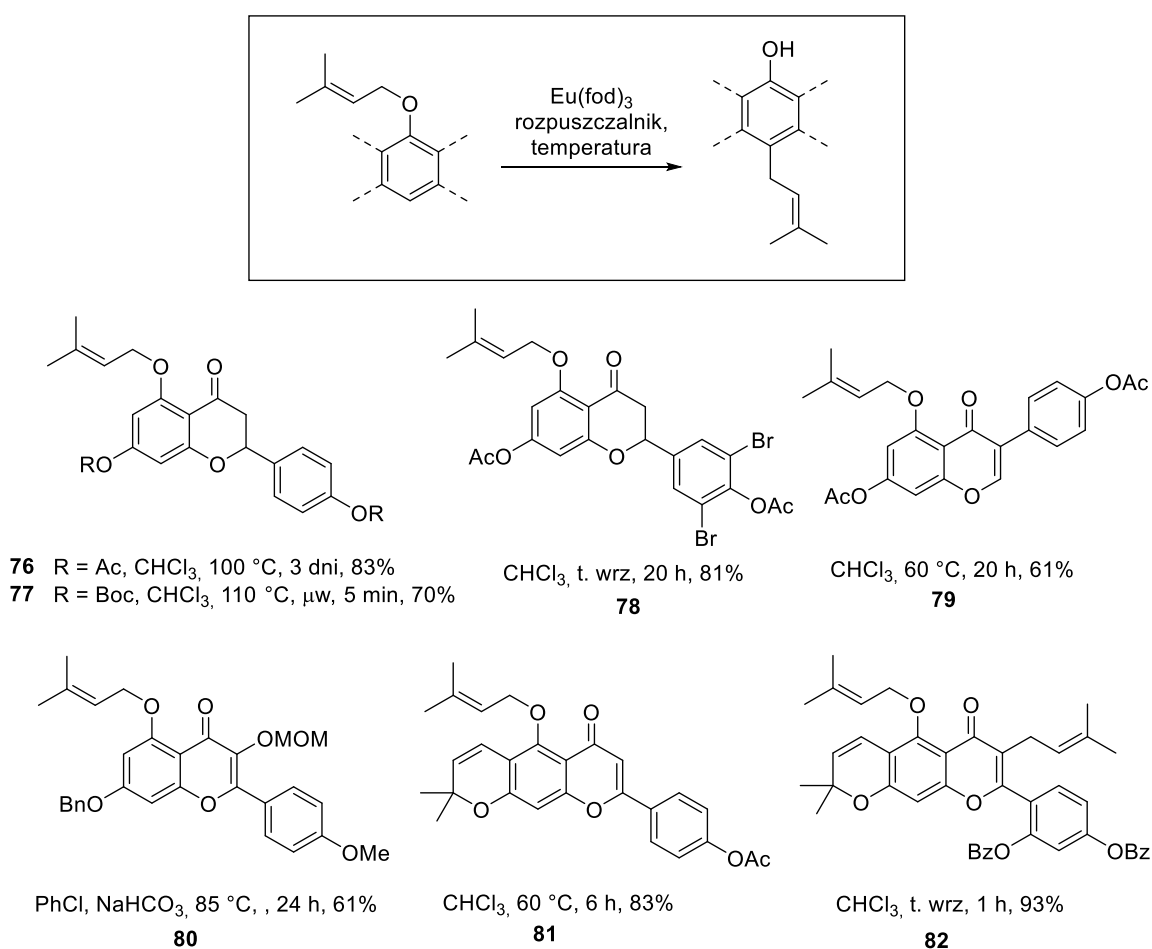
Często używanym katalizatorem w tego typu reakcjach jest kompleks europu(III) z ligandami 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetylo-3,5-oktanodionowymi, $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (Rysunek 5).



Rysunek 5. Struktura $\text{Eu}(\text{fod})_3$

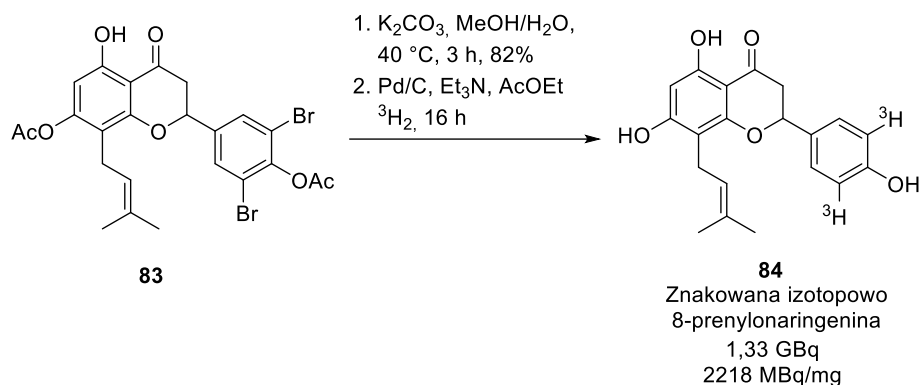
Kilka typowych substratów dla reakcji przegrupowania Claisena eterów arylo-prenylowych, w których wykorzystuje się $\text{Eu}(\text{fod})_3$ jako katalizator zostało przedstawionych na Schemacie 20. We wszystkich tych reakcjach grupa prenylowa migruje w pozycję 4 względem wyjściowego ugrupowania eterowego. Standardowo używa się w tych reakcji chloroformu jako rozpuszczalnika, ze względu na dobre właściwości rozpuszczające, dość wysoką temperaturę

wrzenia oraz słabe właściwości koordynujące, co ułatwia koordynowanie substratu do katalizatora. Reakcje prowadzi się w podwyższonej temperaturze, często powyżej temperatury wrzenia chloroformu przy wykorzystaniu naczyń przeznaczonych do pracy pod zwiększonym ciśnieniem. Stosowanie promieniowania mikrofalowego może być istotnym czynnikiem pozwalającym na znaczne skrócenie czasu reakcji (por. związek **76** i związek **77**). W przypadku substratów, w których obie pozycje 2, względem ugrupowania eterowego, są podstawione obserwuje się krótsze czasy reakcji niż w wypadku substratów, w których tylko jedna z pozycji 2 jest podstawiona (por. substraty **81** i **82** z **76-80**). Bardzo dobre wyniki uzyskiwano dla eterów arylo-prenylowych, w których pierścień aromatyczny ulegający reakcji był pięciopodstawiony (substraty **81** i **82**). W wyniku przegrupowania takich eterów uzyskuje się więc dostęp do sześciopodstawionych pochodnych aromatycznych.^{62,63,64,65,66,67,68}



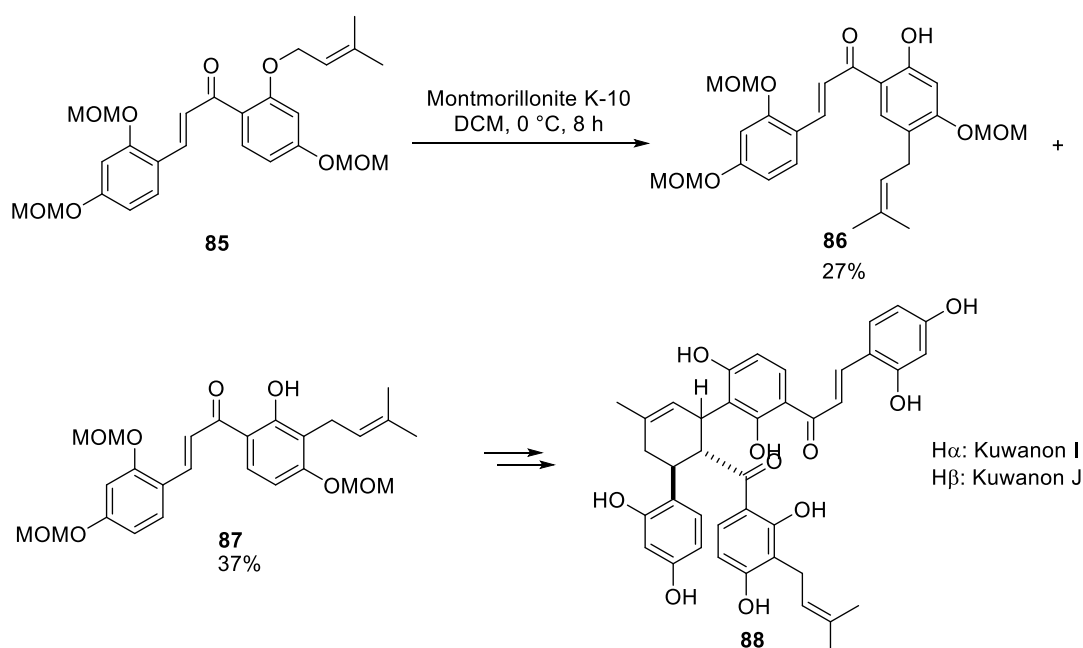
Schemat 20. Substraty i typowe warunki dla Eu(fod)_3 -katalizowanego przegrupowania Claisena eterów arylo-prenylowych

Ponadto katalizowana palladem wymiana atomów bromu na tryt w **83**, produktu reakcji przegrupowania związku **78**, prowadzi do znakowanej izotopowo, promieniotwórczej 8-prenylonaringeniny **84** (Schemat 21).



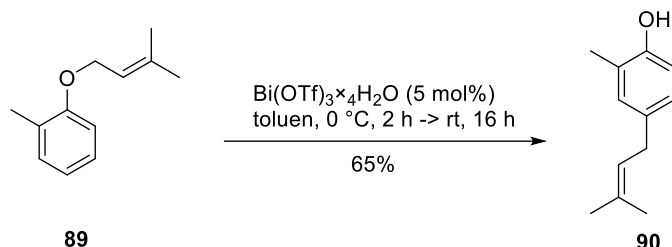
Schemat 21. Synteza znakowanej izotopowo 8-prenylonaringeniny (**84**)

Przegrupowanie Claisena może być również katalizowane montmorillonitem K10 (Schemat 22). W tym przypadku obserwuje się dwa produkty migracji grupy prenylowej – zarówno w pozycję 4 (związek **86**), jak i w pozycję 2 (związek **87**), względem wyjściowego eteru. Ze względu na to, że grupa prenylowa migrująca w pozycję 2 posiada niezreorganizowany szkielet węglowy, można przypuszczać, że **87** nie powstaje wg. mechanizmu przegrupowania sigmatropowego. Pochodna **87** została wykorzystana w syntezie izomerycznych kuwanonów **88**.⁶⁹



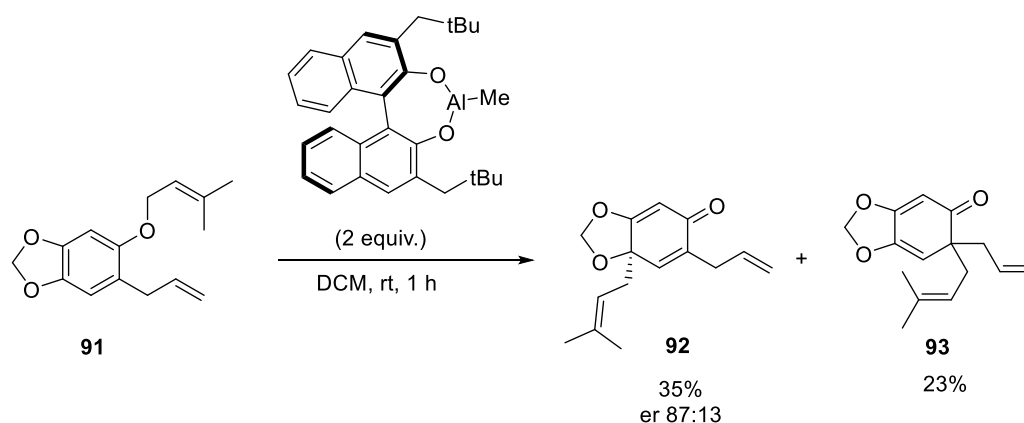
Schemat 22. Przegrupowanie związku **85** katalizowane montmorillonitem K10

Katalizatorami w przegrupowaniu Claisena mogą być również kwasy Lewisa oparte na bizmucie (Schemat 23).⁷⁰



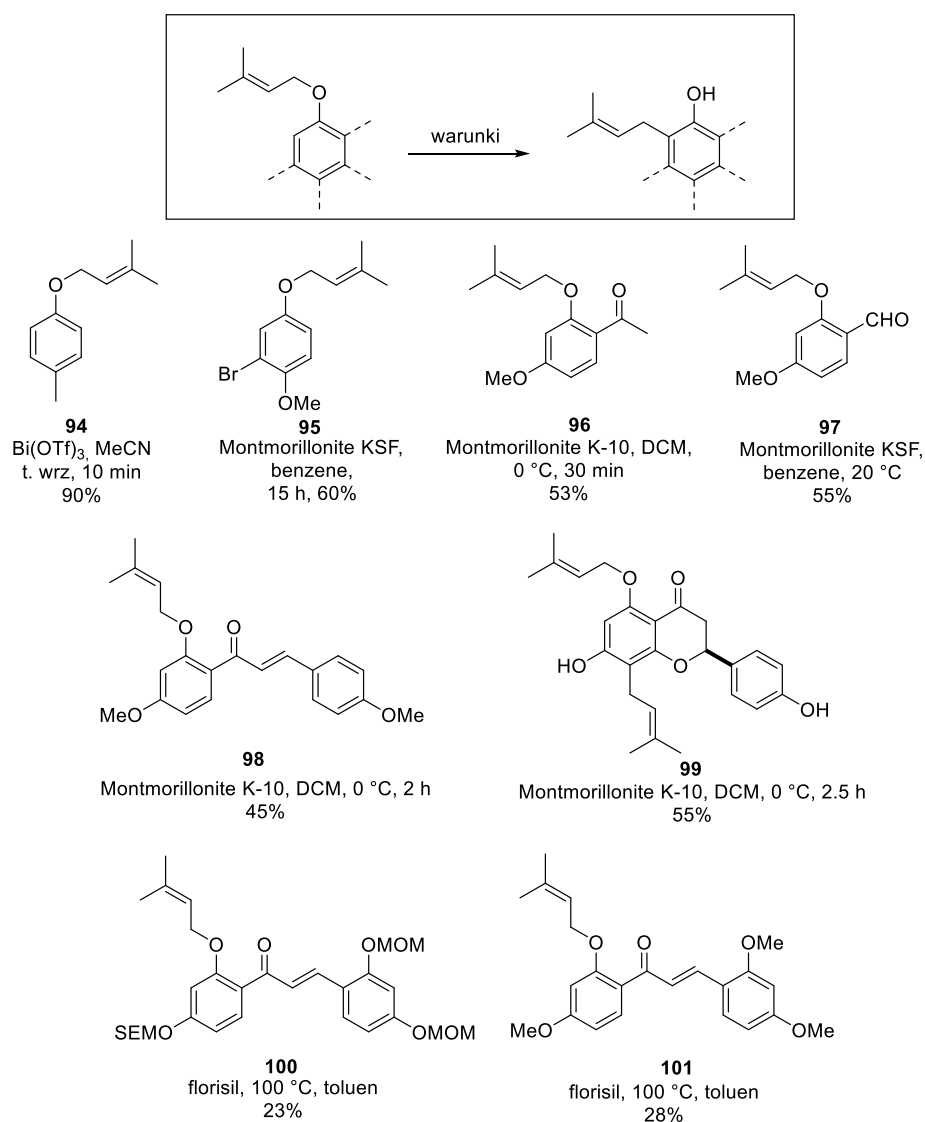
Schemat 23. Zastosowanie $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ w przegrupowaniu Claisena

Interesującym przykładem jest przegrupowanie związku **91** promowane kompleksem glinu. W tym wypadku grupa prenylowa migruje w zajęte już podstawnikami pozycje 2 i 4 (Schemat 24).⁷¹



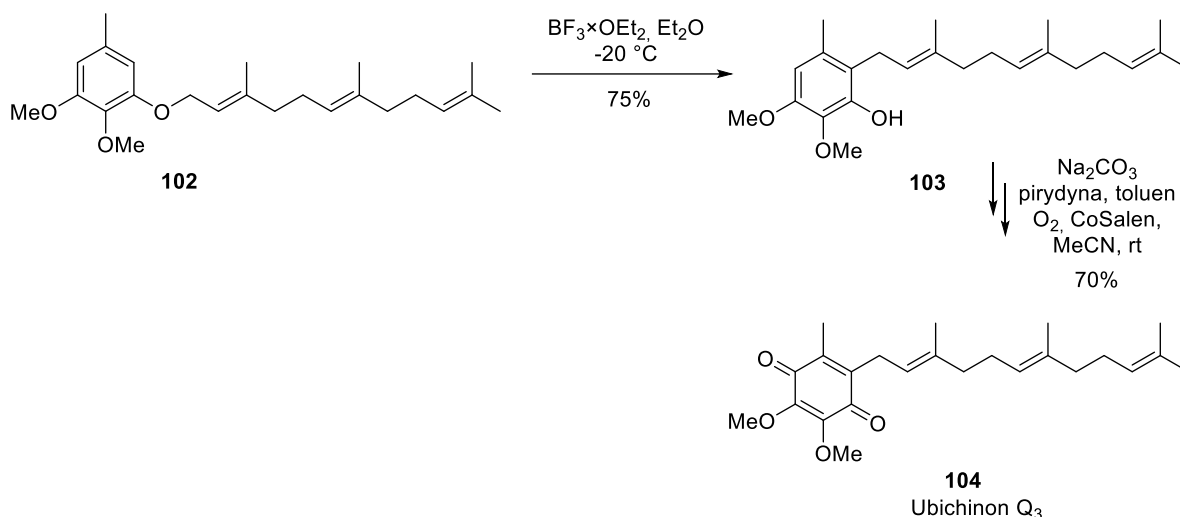
Schemat 24. Zastosowanie kompleksów glinu w przegrupowaniu Claisena

Wobec niektórych kwasów Lewisa w trakcie przegrupowania grupa prenylowa migruje w pozycję 2 względem wyjściowego fenolu, ale nie obserwuje się reorganizacji jej szkieletu węglowego. Wydaje się, że takie przemiany nie przebiegają wg. mechanizmu uzgodnionego, a raczej poprzez mechanizm mający charakter (przynajmniej częściowo) jonowy i polegający na elektrofilowym alkirowaniu pierścienia aromatycznego. Wybrane przykłady takich przemian, katalizowanych $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (**94**, **95**), montmoryllonitem (**96-99**) i florisilem (**100**, **101**), zostały przedstawione na Schemacie 25.^{72,73,74,75,76,77,78,79}



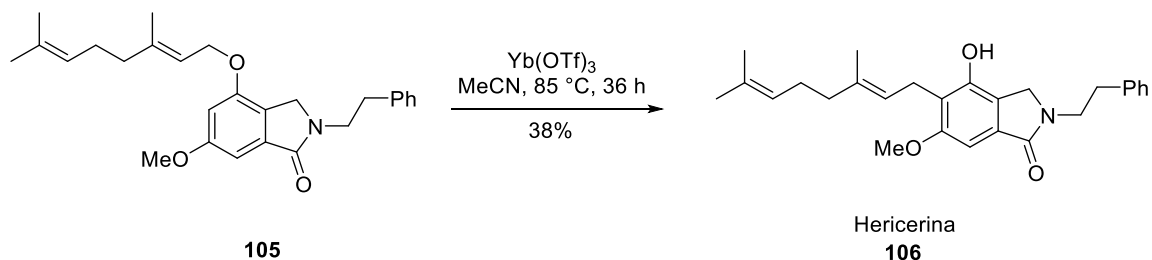
Schemat 25. Migracja grupy prenyłowej w pozycję 2

Inne kwasy Lewisa były również stosowane. W syntezie ubichinonu Q3 (**104**) eter farnezyłowo-aryłowy **102** poddano przegrupowaniu wobec eteratu trifluorku boru z dobrą wydajnością (Schemat 26).⁸⁰



Schemat 26. Zastosowanie eteratu trifluorku boru w przegrupowaniu eteru **102**

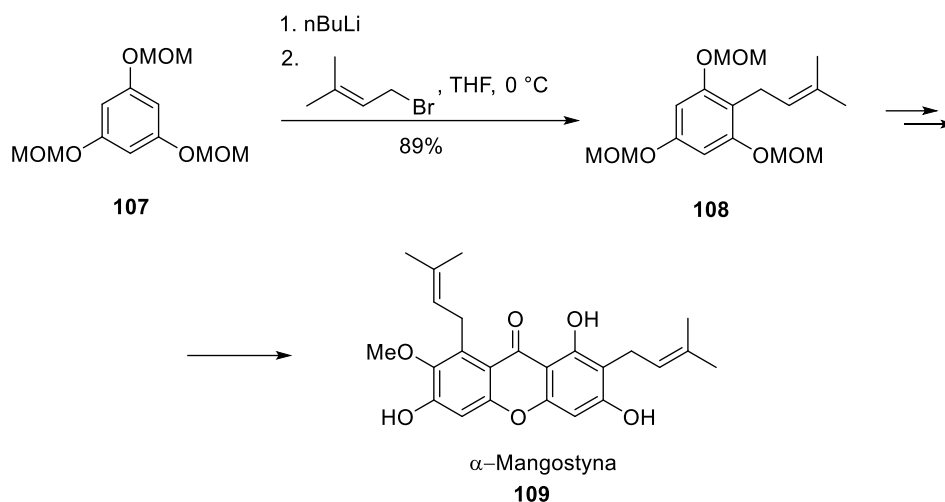
Triflan iterbu, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, został również wykorzystany w migracji grupy geranylowej w eterze **105**, co umożliwiło uzyskanie hericeriny (**106**) z umiarkowaną wydajnością (Schemat 27).⁸¹



Schemat 27. Zastosowanie $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ w przegrupowaniu eteru **105**

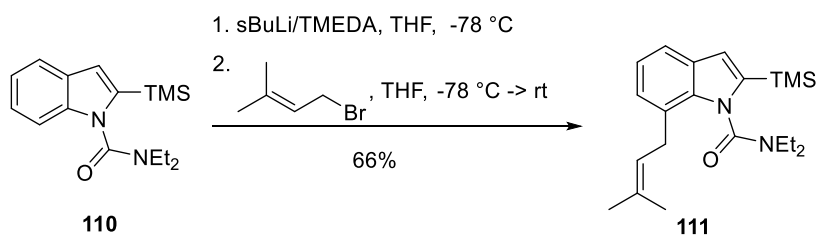
Nukleofilowe związki metaloorganiczne reagują z bromkiem prenylu w reakcji podstawienia nukleofilowego tworząc odpowiednie prenylopochodne. Wymagane w tym celu związki metaloorganiczne można otrzymać na dwa sposoby. Jednym z nich jest bezpośrednie metalowanie układów aromatycznych z wykorzystaniem grup skierowujących. Najczęściej stosowanym reagentem metalującym jest *n*-butylolit. Alternatywnie związki metaloorganiczne są przygotowywane z halogenopochodnych albo w klasycznej procedurze Grignarda lub przez reakcję wymiany halogen-metal z innym związkiem metaloorganicznym.

Metoda ta została skutecznie wykorzystana w syntezie α -mangostyny (**109**). O-MOM zabezpieczony floroglucynol **107** został poddany reakcji *orto*-litowania wobec *n*-butylolitu. Utworzony związek litoorganiczny był wystarczająco reaktywny i w reakcji z bromkiem prenylu uzyskano pochodną **108** z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 28).⁸²



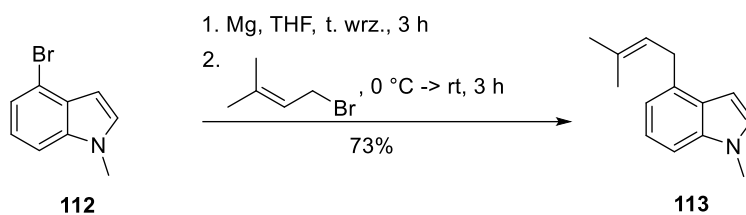
Schemat 28. Zastosowanie reakcji prenylowania związku litoorganicznego w syntezie α -mangostyny (**109**).

Pochodna indolowa **110**, posiadająca silnie skierowującą grupę CONEt₂ i zablokowaną pozycję 2, ulega litowaniu w pozycji 7. Reakcja litopochodnej z bromkiem prenylu prowadzi do uzyskania z dobrą wydajnością związku **111** (Schemat 29).⁸³



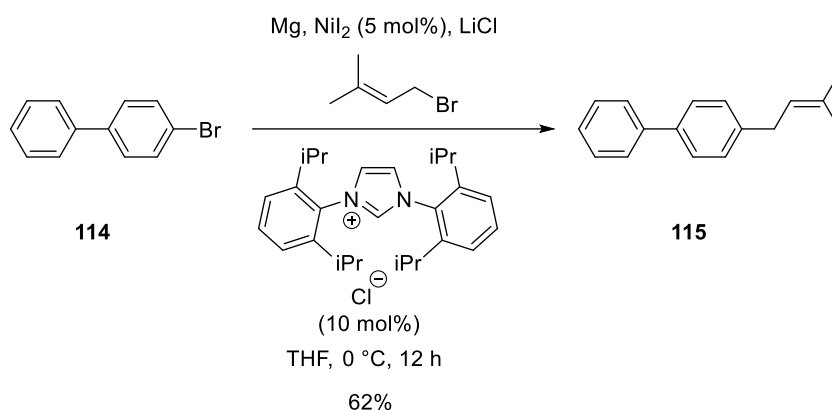
Schemat 29. Prenylowanie pochodnej indolu **110**

Związki magnezoorganiczne również są wykorzystywane w takich reakcjach. 4-Bromo-*N*-metyloindol (**112**) został przekształcony w odpowiedni reagent Grignarda, a ten w reakcji z bromkiem prenylu umożliwił uzyskanie prenylopochodnej **113** z dobrą wydajnością (Schemat 30).⁸⁴



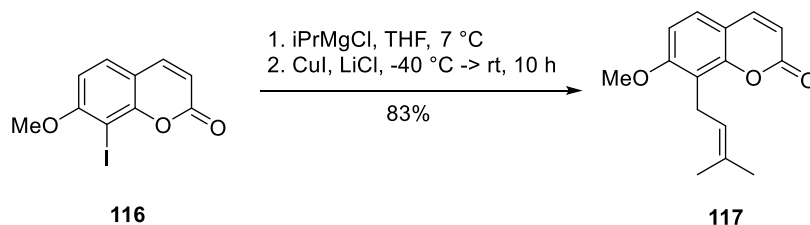
Schemat 30. Zastosowanie związku magnezoorganicznego do syntezy pochodnej **113**

W podobny sposób bromobifenyl **114** przekształcono w pochodną **115**. W tym wypadku reakcja była katalizowana kompleksem niklu (Schemat 31).⁸⁵



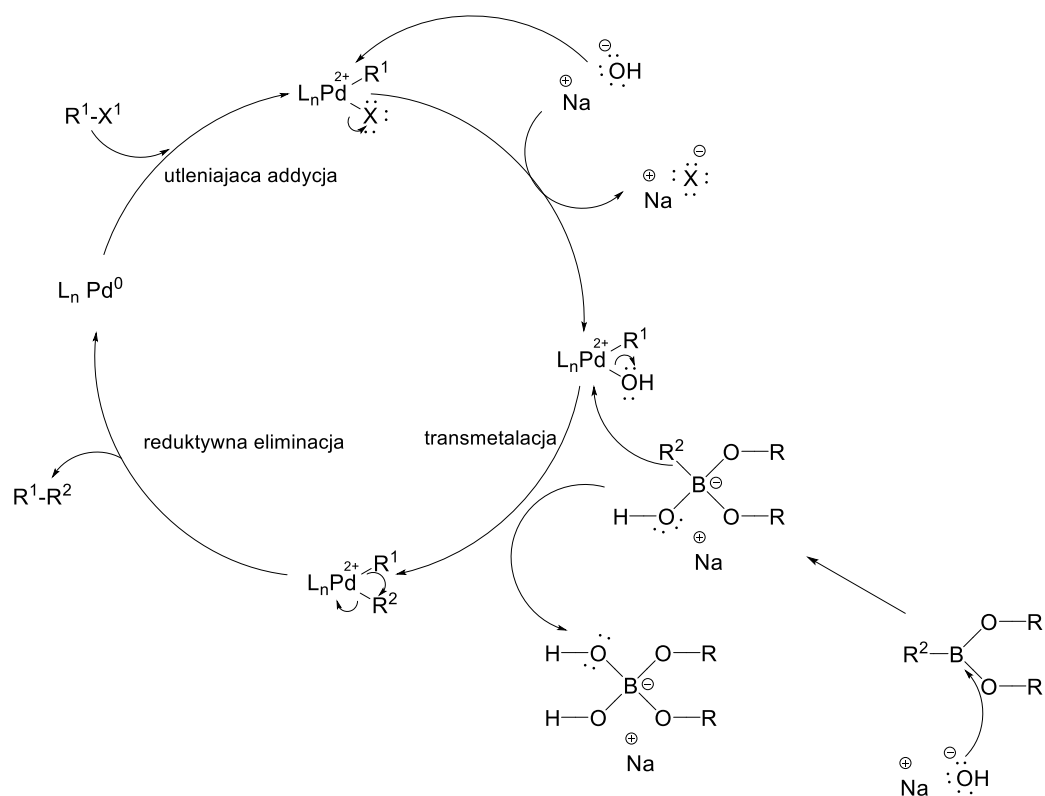
Schemat 31. Zastosowanie związku magnezoorganicznego do syntezy pochodnej **115**

Jodopochodna **116** została poddana reakcji wymiany metal-halogen, a następnie transmetalacji wobec CuI. Reakcja pochodnej miedzioorganicznej z bromkiem prenilyl pozwoliła na uzyskanie związku **117** (Schemat 32).⁸⁶



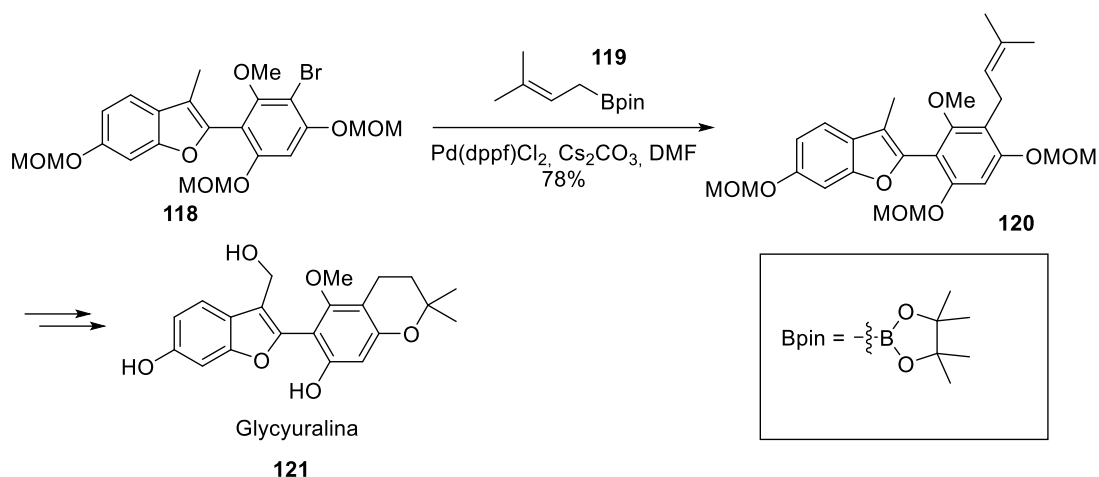
Schemat 32. Zastosowanie związku magnezoorganicznego do syntezy pochodnej **117**

Prenylowane pochodne aromatyczne można również uzyskać na drodze katalizowanej palladem reakcji sprzęgania halogenku arylowego i związku metaloorganicznego, otrzymanego z bromku prenylu. Jeśli pochodną prenylową będzie odpowiedni ester pinakoloboranowy, to reakcja będzie zachodziła zgodnie z mechanizmem sprzęgania Suzuki (Schemat 33).



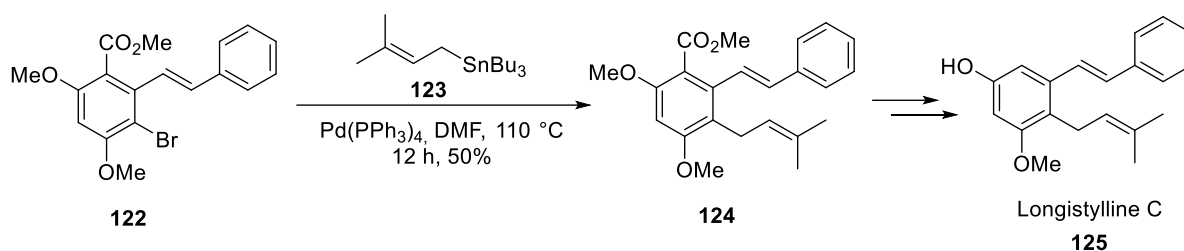
Schemat 33. Cykl katalityczny reakcji Suzuki

W ten sposób katalizowane palladem sprzęganie bromopochodnej **118** z bis(pinakoloboranem) **119** prowadzi z dobrą wydajnością do pochodnej **120**, związku pośredniego w syntezie glycyuraliny (**121**) (Schemat 34).⁸⁷



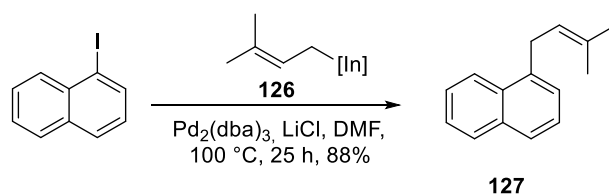
Schemat 34. Wykorzystanie reakcji sprzęgania do syntezy związku 121

Pochodna tributylocynowa **123** w reakcji sprzęgania Stille'a wobec bromopochodnej **122** umożliwiła uzyskanie **124**, związku pośredniego w syntezie longistylliny C (**125**) (Schemat 35).⁸⁸



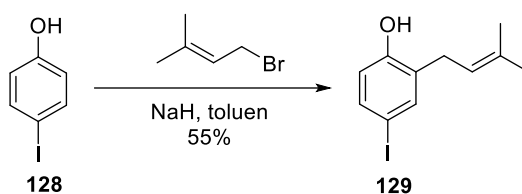
Schemat 35. Zastosowanie pochodnej tributylocynowej w syntezie longistylliny C (**125**)

Również związek indoorganiczny **126** w reakcji z 1-jodonaftalenem został wykorzystany w takich reakcjach do syntezy pochodnej **127** (Schemat 36).⁸⁹

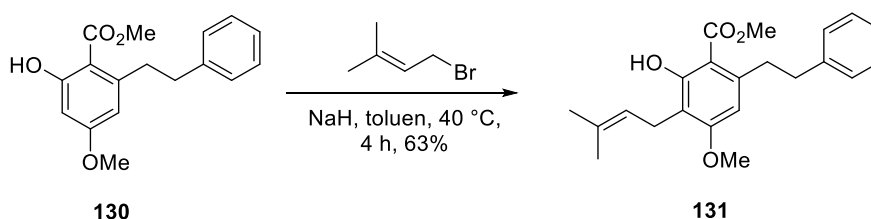


Schemat 36. Zastosowanie związku indoorganicznego w syntezie pochodnej 127

W pewnych warunkach fenole mogą ulegać reakcji bezpośredniego C-alkilowania. Jest to proces, konkurencyjny do klasycznej syntezy eterów Williamsona. Mamy tutaj do czynienia z reakcją analogiczną do reakcji α -alkilowania enolanów. Przykłady takich przemian zostały przedstawione na Schematach 37 i 38. W obu przypadkach odpowiednie prenylopo pochodne **129** i **131** zostały uzyskane w wyniku alkirowania fenoli bromkiem prenylu, wobec wodorku sodu jako zasady i toluenu jako rozpuszczalnika (Schemat 37 i 38).^{90,91}



Schemat 37. Bezpośrednie prenylowanie związku **128**



Schemat 38. Bezpośrednie prenylowanie związku **130**

1.7. Chemia związków makromolekularnych

Chemia supramolekularna,⁹² zajmuje się dużymi układami o właściwościach samoorganizujących się, w których cząsteczki spontanicznie łączą się ze sobą za pomocą oddziaływań niekowalencyjnych. Strukturami makromolekularnymi występującymi w przyrodzie są m.in. błony komórkowe, układy enzymatyczne i łańcuchy kwasów nukleinowych. W oparciu o naturalnie występujące układy supramolekularne projektuje się i testuje nowe związki wielkocząsteczkowe posiadające zdolność tworzenia podobnych struktur.

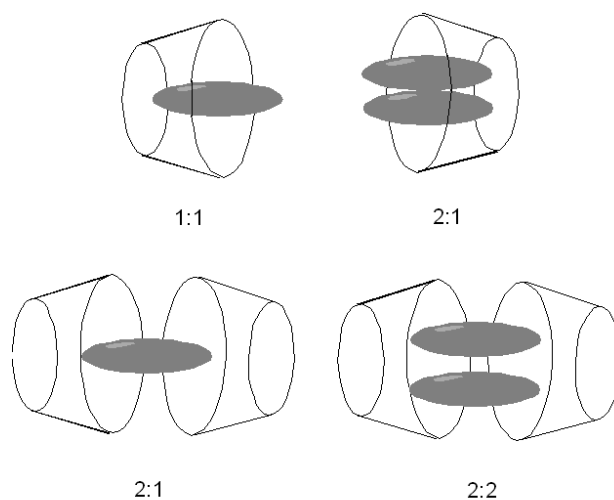
W tworzeniu kompleksów supramolekularnych, często określanych jako kompleksy „gość-gospodarz”, bierze udział szereg oddziaływań niekowalencyjnych. Należą do nich oddziaływania jonowe (gdy jedna z cząsteczek występuje w postaci jonu), wiązania wodorowe, oddziaływania van der Waalsa i efekty hydrofobowe. Tworzenie kompleksu wymaga

odpowiedniego dopasowania i obecności grup umożliwiających powstawanie oddziaływań międzycząsteczkowych. Wzajemną komplementarność receptora (gospodarza) z gościem można oszacować porównując wartości stałych stabilności. Im stała jest wyższa, tym lepsza kompatybilność pomiędzy cząsteczkami.

Ze względu na budowę makrocząsteczek możemy wyróżnić dwa typy kompleksów: inkluzyjne i addycyjne.

Kompleksy inkluzyjne^{93,94} powstają, gdy w cząsteczce gospodarza znajduje się wolna przestrzeń, w którą wpasowuje się ligand (gość). Do tego typu cząsteczek, zaliczają się etery koronowe, cyklodekstryny, kaliksareny i kukurbiturile. W kompleksach inkluzyjnych ważną rolę odgrywają oddziaływania Van der Waalsa, oddziaływania hydrofobowe i wiązania wodorowe, natomiast w kompleksach addycyjnych,⁹⁵ ważną rolę odgrywają jony i wiązania wodorowe, dzięki którym cząsteczki łączą się ze sobą.

Tworzenie kompleksów w roztworze wodnym jest procesem spontanicznym.⁹⁶ Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryny powstają zwykle w stosunku molowym 1:1, ale występują też różne połączenia stechiometryczne (Rysunek 6).



Rysunek 6. Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn w najczęściej spotykanych stosunkach stechiometrycznych

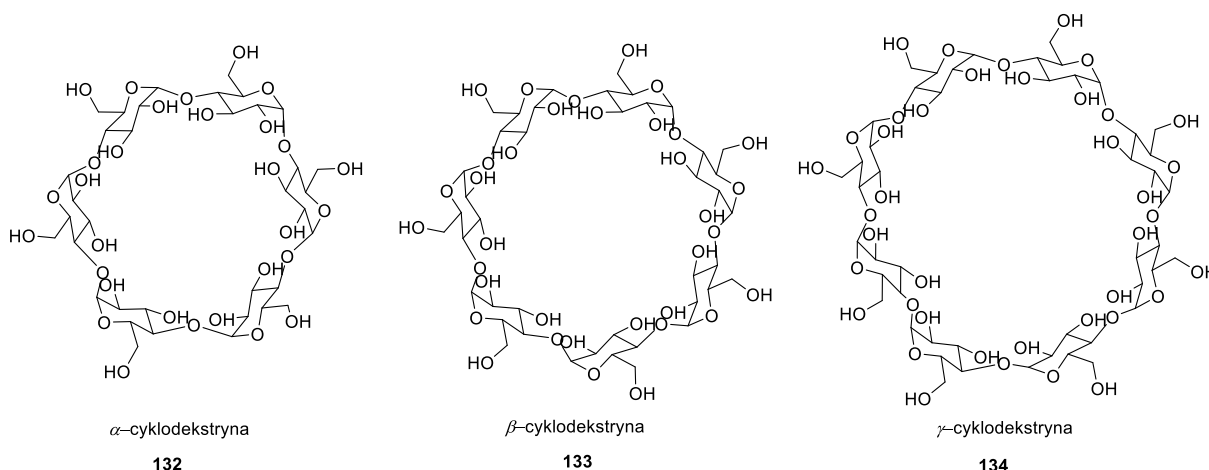
Istnieje kilka sposobów otrzymywania kompleksów w postaci stałej. Najczęściej stosowaną metodą jest metoda współrozpuszczania, w której zarówno ligand, jak i makrocykl rozpuszcza się w odpowiednich rozpuszczalnikach, a następnie miesza ze sobą. W ten sposób

po odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się stały kompleks. Inną metodą jest mielenie cyklodekstryny z ligandem, podczas którego ligand jest mechanicznie wciskany w makrocykl.

1.7.1. Cyklodekstryny – budowa, właściwości, zastosowanie i toksyczność

Cyklodekstryny są naturalnymi oligosacharydami powstającymi w wyniku bakteryjnego rozkładu skrobi. Pierwsza wzmianka o tych związkach w literaturze pochodzi z 1891 roku. Francuz Antoine Villers, badając procesy fermentacji węglowodanów, podczas swoich eksperymentów odkrył, że w wyniku bakteryjnego rozkładu skrobi powstaje nieznaną produkt w postaci lekko słodkiego, białego krystalicznego proszku.⁹⁷ Pełnego opisu i charakterystyki dokonał 12 lat później Franz Schardinger, który wyizolował szczep bakteryjny odpowiedzialny za powstawanie cyklodekstryn.⁹⁸ Od jego nazwiska cyklodekstryny nazywane były w przeszłości dekstrynami Schardingera.

Cyklodekstryny są oligomerami złożonymi z jednostek glukozowych połączonych wiązaniem α -1,4-glikozydowym, tworzących cykliczne struktury o kształcie ściętego stożka. W jego wnętrzu znajduje się wolna przestrzeń umożliwiającą tworzenie się kompleksów inkluzyjnych. Wzory strukturalne α -, β -, i γ -cyklodekstryny zostały przedstawione na Rysunku 7.



Rysunek 7. Struktury α -, β -, i γ -cyklodekstryny

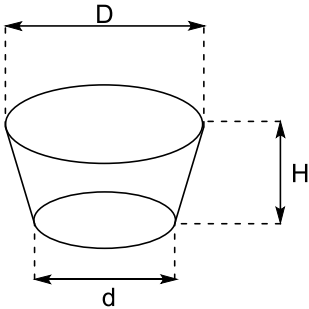
Obecność grup hydroksylowych na krawędziach pierścienia sprawia, że cząsteczka cyklodekstryny jest bardzo dobrze rozpuszczalna w polarnych rozpuszczalnikach, takich jak woda. Wewnętrzna część cyklodekstryny ma właściwości hydrofobowe ze względu na

obecność mostków tlenowych i atomów wodoru, dzięki czemu cyklodekstryny mogą stanowić nośniki znajdujących się w nich cząsteczek niepolarnych.

Porównując właściwości trzech podstawowych cyklodekstryń (Tabela 1), można zauważyć, że wraz ze wzrostem liczby jednostek glukozowych zwiększa się średnica cząsteczki, a tym samym zwiększa się w niej ilość miejsca dla cząsteczki gościa.

Charakterystyczną cechą β -cyklodekstryny jest jej zmniejszona rozpuszczalność w wodzie w porównaniu do α i γ cyklodekstryń. Formy α i γ są dobrze rozpuszczalne w wodzie (ponad 100 g/L), natomiast rozpuszczalność β -cyklodekstryny wynosi jedynie 18,5 g/L. Większa rozpuszczalność α - i γ -cyklodekstryń pozwala na utworzenie większej liczby wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.⁹⁹ Zwiększone wzajemne oddziaływanie grup hydroksylowych oznacza, że oddziałują one słabiej z cząsteczkami wody.¹⁰⁰

Tabela 1. Porównanie podstawowych właściwości trzech naturalnych cyklodekstryń



	M [g/mol]	H [nm]	D [nm]	d [nm]	S [g/L]
α -CD	972	0,78	0,53	0,47	145
β -CD	1135	0,78	0,65	0,60	18,5
γ -CD	1297	0,78	0,83	0,75	232

Szeroko stosuje się pochodne cyklodekstryń, w których grupy hydroksylowe zostały sfunkcjonalizowane.¹⁰¹ Wyróżniamy pochodne całkowicie, pojedynczo, selektywnie i losowo podstawione, w przypadku których nie można dokładnie określić liczby dodanych jednostek. Najczęściej ze względu na koszt i zadowalającą poprawę właściwości fizykochemicznych stosuje się pochodne losowo podstawione. Najczęściej stosowanymi podstawnikami są grupy metoksyłowa, hydroksypropyłowa i sulfobutyłowa.¹⁰²

Cyklodekstryny stosuje się w przemyśle spożywczym do modyfikacji właściwości żywności, a także w agrochemii, przemyśle kosmetycznym i farmaceutycznym do

przygotowania formulacji substancji aktywnych. Główne zmiany obserwowane po połączeniu substancji aktywnej z CD to ochrona substancji aktywnej wrażliwej na utlenianie, światło, temperaturę i degradację, modyfikacja reaktywności cząsteczki substancji leczniczej, zmniejszenie lotności substancji wysoce lotnych, wzrost rozpuszczalności leku, zmiana postaci leku, np. zmiana formy płynnej leku na stałą, zamaskowanie nieprzyjemnego smaku, koloru lub zapachu.

W przemyśle farmaceutycznym kompleksy CD mają szeroki zakres zastosowań, od poprawy właściwości chemicznych po wpływ na właściwości farmakokinetyczne i ulepszanie formułowania odpowiednich postaci leków. Najczęściej wykorzystywane są jako układy dostarczające leki do odpowiednich miejsc w organizmie. Ze względu na swoją hydrofilową powierzchnię mają stosunkowo małe powinowactwo do lipofilowych błon biologicznych,¹⁰³ dlatego pozostają na powierzchni, a umieszczone w ich wnętrzu hydrofobowe cząsteczki leku wnikają przez membrany, dlatego wykorzystuje się je jako związki zwiększające przenikanie leku przez błony biologiczne i tym samym poprawiają jego biodostępność. Przetworzone właściwości kompleksów CD znalazły zastosowanie w preparatach dermatologicznych, płynach do płukania ust, kroplach do oczu i nosa oraz kosmetykach.

Ważną właściwością kompleksów CD stosowanych w preparatach farmaceutycznych jest poprawa rozpuszczalności leków (Tabela 2), zwiększa to biodostępność (oprócz opisanej wcześniej poprawy przenikania leków przez błony biologiczne). Zwiększanie rozpuszczalności często pozwala na zmniejszenie dawki danego leku, a co za tym idzie ograniczenie występowania skutków ubocznych.¹⁰⁴

Tabela 2. Wykorzystanie CD do polepszenie rozpuszczalności leków

Cyklodekstryna	Substancja aktywna
α -CD	prazykwantel
β -CD	nimesulid, sulfometazol, lorazepam, ketoprofen, piroksydam, ibuprofen, itakonazol
γ -CD	prazykwantel, omeprazol, digoksyna, alben
HP- β -CD	sulfometazol, ketoprofen, itakonazol, karbamazepina, zolpidem, fenitoina, rutyna
DM- β -CD	naproksen, kamptotecyna
SBE- β -CD	danazol, spironolakton
RM- β -CD	takrolimus

Kompleksy CD mogą również zmieniać postać leku, często umożliwia to zastosowanie określonej substancji leczniczej w postaci leku, która normalnie nie byłaby dostępna (np. w postaci tabletek) i zmianę drogi podania (np. doustnie).

Obecność cyklodekstryn w formulacjach leków wpływa również pozytywnie na stabilność substancji aktywnych (Tabela 3).

Tabela 3. Wpływ CD na stabilność wybranych substancji leczniczych

Substancja aktywna	Cyklodekstryna	Uzyskany efekt
prometazyna	HP- β -CD, DM- β -CD	fotostabilność
diklofenak sodu	β -CD	odporność na podwyższoną temperaturę w stanie stałym
chinapryl	β -CD, HP- β -CD	odporność na cyklizację wewnątrcząsteczkową
doksorubicyna	HP- β -CD, HP- γ -CD	odporność na hydrolizę kwasową i fotodegradację
digoksyna	γ -CD	odporność na hydrolizę
rutyna	HP- β -CD	odporność na hydrolizę
kamptotecyna	RDM- β -CD	odporność na hydrolizę
paklitaksel	γ -CD, HP- γ -CD, HP- β -CD	odporność na hydrolizę
spironolakton	SBE- α -CD, SBE- β -CD, HP- β - CD, γ -CD, β -CD	stabilność
flutamid	β -CD	fotostabilność

Inne zalety zdolności CD do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z lekami obejmują zmniejszenie skutków ubocznych stosowania leków, np. podczas terapii. W Tabeli 4 zestawiono leki zawierające pochodne CD aktualnie zarejestrowane w Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające CDs jako substancje pomocnicze zarejestrowane obecnie na terenie RP

Substancja aktywna (działanie farmakologiczne)	Cyklodekstryna	Nazwa handlowa	Producent
Alprostadil (prostaglandyna)	α -CD	Prostavasin	UCB Pharma S.A.
Piroksykam (niesterydowy przeciwzapalny)	β -CD	Flamexin	Chiesi Farmaceutici
Brywaracetam (przeciwpadaczkowy)	β -CD	Briviact	UCB Pharma S.A.
Letermowir (przeciwwirusowy)	HP- β -CD	Prevymis	Merck Sharp & Dohme
Arypiprazol (przeciwpyszotyczny)	SBE- β -CD	Abilify	Otsuka Pharmaceutical Europe
Zyprasydonu maleinian (przeciwpyszotyczny)	SBE- β -CD	Zeldox	Pfizer
Karfilzomib (przeciwnowotworowy)	SBE- β -CD	Kyprolis	Amgen

2. Wyniki i dyskusja

2.1. Cel pracy

Celem pracy badawczej jest opracowanie i optymalizacja nowej metody syntezy ksantohumolu, który wykazuje szerokie spektrum właściwości biologicznych, takich jak działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, antybakteryjne oraz potencjalne zastosowanie w profilaktyce starzenia. Przeprowadzone badania mają na celu zarówno zwiększenie wydajności syntezy ksantohumolu jak i opracowanie metod pozwalających na uzyskanie stabilnych kompleksów ksantohumolu, w szczególności poprzez jego enkapsulację w γ -cyklodekstrynie. W ramach badań przebadany zostanie również wpływ enkapsulacji na zachowanie właściwości przeciwutleniających ksantohumolu.

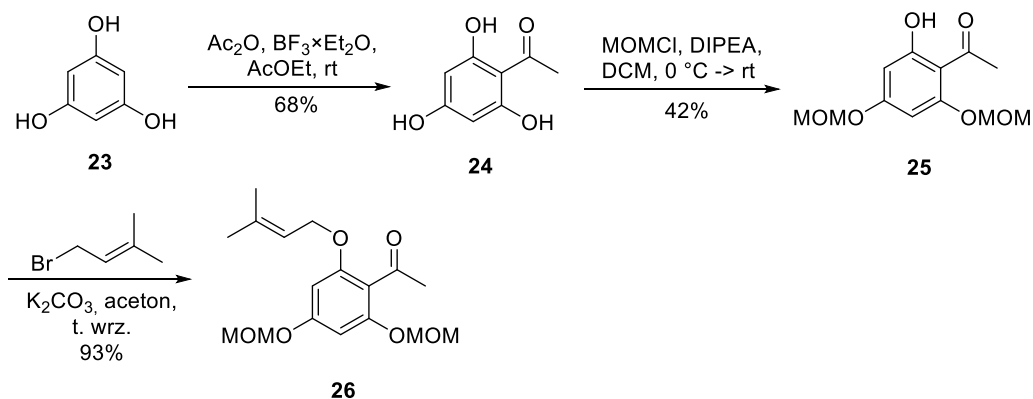
Kolejnym celem, który będzie realizowany jest synteza deuterowanego analogu ksantohumolu (XN-d₃), który może zostać zastosowany jako wzorzec wewnętrzny w badaniach stabilności oraz oznaczania ilościowego ksantohumolu w produktach przeznaczonych do spożycia takich jak piwo.

Ostatecznie, praca ma na celu nie tylko dostarczenie nowoczesnych rozwiązań w zakresie syntezy ksantohumolu i jego analogów, ale również ich praktyczne wdrożenie w przemyśle, co czyni ją znaczącym krokiem naprzód w wykorzystaniu ksantohumolu w różnych aplikacjach, od suplementów diety po produkty kosmetyczne.

2.2. Synteza ksantohumolu (XN)

W pierwszej fazie badań zdecydowałam się przeprowadzić syntezę ksantohumolu (**1**) według metody literaturowej z 2007 roku, opisanej w rozdziale 1.4.³⁸ Zastosowanie znanych metod miało mi pozwolić na szybkie uzyskanie pierwszych próbek związku **1** dla firmy partnerskiej, a także zapewniało dostęp do wzorców związku końcowego i związków pośrednich, które mogły być pomocne w rozwijaniu kolejnych metod syntezy.

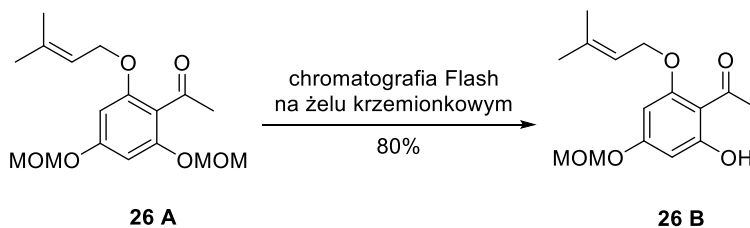
Substratem w syntezie był dihydrat floroglucynolu (**23**), który poddałam reakcji acylowania Friedela-Craftsa wobec bezwodnika octowego i eteratu trifluorku boru. Uzyskałam w ten sposób 2,4,6-trihydroksyacetoftenon (**24**) na skalę 50 g, po krystalizacji z wody. Co interesujące, reakcja *O*-acylowania floroglucynolu (**23**) w tych warunkach nie była istotnym procesem konkurencyjnym. Dwie z trzech grup hydroksylowych w związku **24** zostały zabezpieczone grupami metoksymetylenowymi (MOM) wobec MOMCl i DIPEA prowadząc do pochodnej **25** z wydajnością 42%. Następnie, wolną grupę hydroksylową w związku **25** przekształciłam w odpowiedni eter prenylowy **26** z bardzo dobrą wydajnością w reakcji Williamsona z wykorzystaniem bromku prenylu, jako czynnika alkilującego (Schemat 39).



Schemat 39. Synteza związku **26** według literaturowej metody otrzymywania ksantohumolu (**1**) z roku 2007

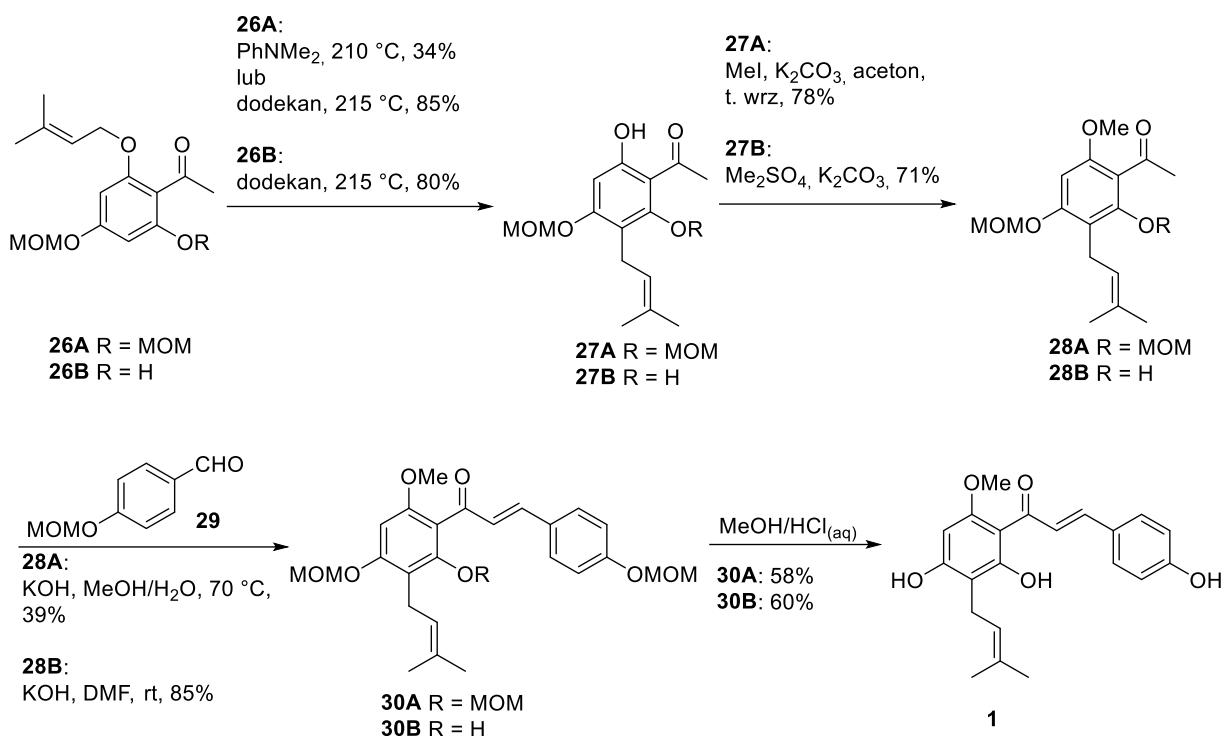
Grupy zabezpieczające MOM są zwykle wrażliwe na warunki kwaśne. W przypadku związku **26** już podczas prób oczyszczania chromatograficznego na żelu krzemionkowym doszło do odbezpieczenia jednej z grup i uzyskałam pochodną mono-MOM **26B** z dobrą wydajnością (Schemat 40). Takie zachowanie związku **26** mogło się wydawać na tym etapie

niekorzystne, ale z drugiej strony stworzyło możliwość zbadania reaktywności pochodnej mono-MOM **26B** w kolejnych etapach syntezy.



Schemat 40. Selektywne usuwanie grupy zabezpieczającej MOM na żelu krzemionkowym

Związki **26A** i **26B** poddałam przegrupowaniu Claisena. Prowadząc reakcję w *N,N*-dimetyloanilinie uzyskałam pochodną prenylową **26A** z niską wydajnością. Z drugiej strony we wrzącym dodekanie oba związki reagowały z bardzo dobrymi wydajnościami, co umożliwiło uzyskanie pochodnych **27A** i **27B**. Związek **27A** poddałam reakcji metylowania w klasycznych warunkach syntezy Williamsona (MeI, K₂CO₃, aceton) i otrzymałam metoksypochodną **28A** z wydajnością 78%. Natomiast związek **27B** ulegał reakcji wobec siarczanu(VI) dimetylu, jako czynnika metylującego i wobec węgla potasu jako zasady, umożliwiając uzyskanie **28B** z wydajnością 71%. Co interesujące, reakcja zaszła z dobrą selektywnością mimo obecności dwóch wolnych grup OH w związku **27B**. Kondensacja Claisena-Schmidta metyloketonów **28A** i **28B** wobec KOH i MOM-zabezpieczonego 4-hydroksybenzaldehydu (**29**) zaszła z wydajnością 85% dla związku **30B**. Co zaskakujące, całkowicie zabezpieczony związek **30A** otrzymałam w tych warunkach z wydajnością zaledwie 39% (Schemat 40). Hydroliza związków **30A** i **30B** w warunkach kwaśnych (MeOH/2M HCl(aq), 70 °C, 1-2 h) umożliwiła mi uzyskanie ksantohumolu (**1**) z wydajnościami odpowiednio 58% i 60%. Efektywność reakcji hydrolizy zależy od stężenia zastosowanego kwasu solnego. Stosowanie HCl o stężeniu wyższym niż 2 M powoduje tworzenie się izoksantohumolu (**12**) jako produktu ubocznego. W przypadku gdy stężenie jest niższe niż 2 M znacznie wydłuża czas hydrolizy i powstają niezidentyfikowane produkty uboczne. (Schemat 41).

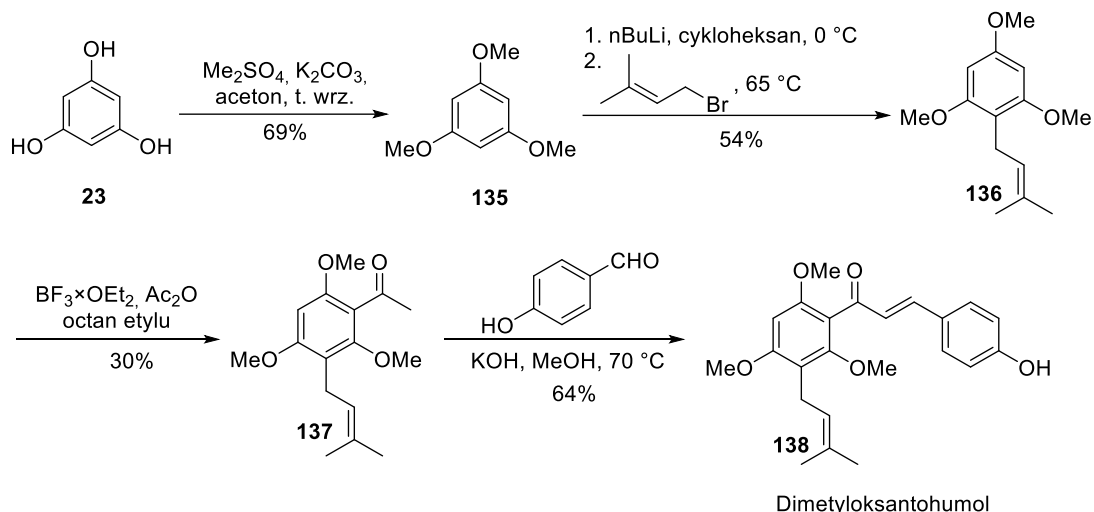


Schemat 41. Synteza ksantohumolu (**1**) z zastosowaniem związków **26A** oraz **26B**

Opierając się na danych literaturowych powtórzyłam procedurę syntezy ksantohumolu (**1**), co umożliwiło mi pozyskanie go jako wzorca do dalszych badań. W oryginalnych metodach literaturowych **1** został otrzymywany w 8 etapach z całkowitą wydajnością: 9,5% (rok 2007),³⁸ 9,7% (rok 2008)³⁹ oraz 4,9% (rok 2015).⁴⁰ We własnych eksperymentach uzyskałam ksantohumol z całkowitą wydajnością 2,5%, jednak gdy użyłam związku bez jednej grupy MOM (**26B**), to całkowita wydajność syntezy wahała się w zakresie 6,4 – 7,0%.

a) Synteza ksantohumolu wykorzystująca pochodne OMe i OBn

Prenylową pochodną trimetoksybenzenu (**136**) otrzymałam w dwóch etapach. W pierwszym z etapów trzy grupy hydroksylowe w floroglucynolu (**23**) zalkilowałam wobec siarczanu(VI) dimetylu i węglanu potasu otrzymując związek **135** z wydajnością 69%, a następnie wprowadziłam do pierścienia aromatycznego łańcuch prenylowy przy użyciu *n*-BuLi i bromku prenylu uzyskując związek **136** z wydajnością 54%. W kolejnym etapie wprowadziłam grupę acetylową przy użyciu bezwodnika kwasu octowego w obecności eteratu trifluorku boru (BF₃×OEt₂) oraz przeprowadziłam kondensację Claisena-Schmidta i otrzymałam dimetyloksantohumol **138** (Schemat 42).



Schemat 42. Otrzymywanie dimetyloksantohumolu (**138**) z floroglucynolu (**23**)

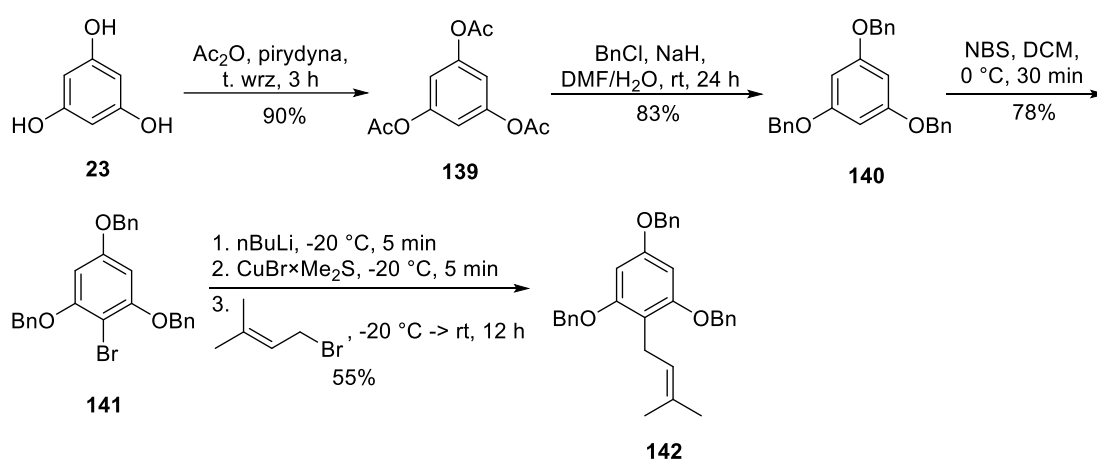
Ostatnim etapem syntezy, w wyniku którego można otrzymać ksantohumol (**1**) jest odbezpieczenie dwóch grup hydroksylowych w pozycji 2 do łańcucha prenylowego. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów (Tabela 5) nie udało mi się dobrać odpowiednich warunków, gdyż w mieszaninach poreakcyjnych stwierdzałam obecność niewielkich ilości **1**, a także związku z jedną wolną grupą hydroksylową i nieprzereagowanego substratu **138**.

Tabela 5. Warunki dla usunięcia grup metylowych ze związku **138**

Dimetyloksantohumol 138		warunki	Ksantohumol 1
Lp	Reagent	Rozpuszczalnik	T [$^\circ\text{C}$]
1	AlCl_3	chloroform	60
2	AlCl_3 , Py	acetonitryl	80
3	TFA	toluen	60
4	AlCl_3	chlorobenzen	132
5	BBr_3	DCM	-15
6	$n\text{-BuLi}$, Ph_2PH	THF	0

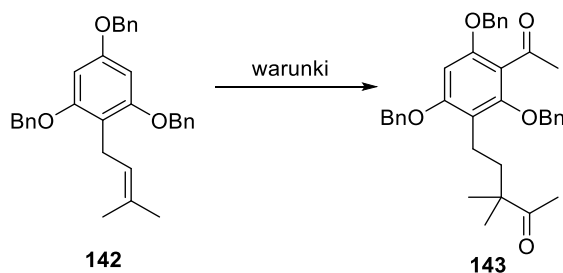
Kolejnym moim pomysłem było wykorzystanie grup benzytowych, jako grup zabezpieczających dla floroglucynolu (**23**) oraz wykorzystanie halogenopochodnej do otrzymywania związku metaloorganicznego.

Pierwsze cztery etapy przeprowadzone zostały bez większych komplikacji i pozwoliły mi na uzyskanie związku **142** (Schemat 43). W kluczowych etapach tribenzylopochozna **140** została poddana z dobrą wydajnością reakcji bromowania wobec NBS. Utworzony związek **141** przekształciłam najpierw w związek litoorganiczny, a potem na drodze transmetalacji w związek miedzioorganiczny. W jego reakcji z bromkiem prenylu uzyskałam pochodną **142** (Schemat 43).



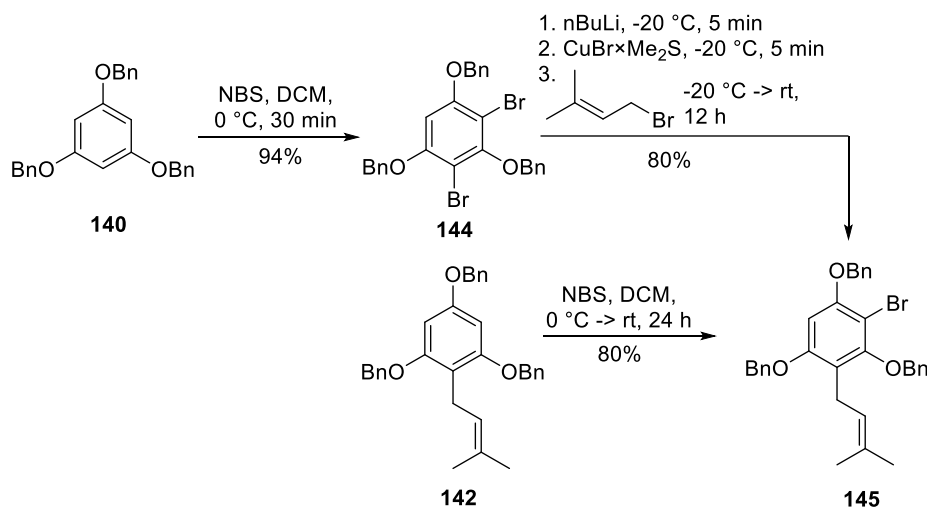
Schemat 43. Otrzymywanie **142** z wykorzystaniem halogenopochodnej **141**

Następnie spróbowałam wprowadzić grupę acetylową do związku **142** w reakcji acylowania Friedela-Craftsa. Przeprowadziłam eksperymenty, w których korzystałam z różnych katalizatorów (AlCl_3 , BCl_3 , $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$) oraz chlorek acetylu i bezwodnik kwasu octowego, a także wobec AcOH/TFAA . Okazało się, że we wszystkich tych przypadkach powstawał związek **143** albo substrat **142** ulegał degradacji (Schemat 44). Tripodstawiona olefina w związku **142** jest bardziej podatna na atak elektrofila w reakcji acylowania, prawdopodobnie ze względu na względy przestrzenne.



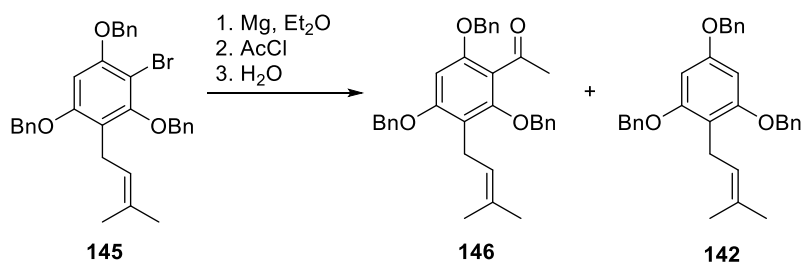
Schemat 44. Acylowanie Friedla-Craftsa związku **142**

Napotkany problem z wprowadzaniem grupy acetylowej postanowiłam rozwiązać w inny sposób. W tym celu tribenzylodifloroglucynol (**140**) przekształciłam w dibromopochodną **144** wobec NBS z wydajnością 94%. Następnie **144** przeprowadziłam kolejno w związek litoorganiczny wobec *n*-BuLi, a potem w związek miedzioorganiczny wobec CuBr·Me₂S. Jego reakcja z bromkiem prenily pozwoliła mi na uzyskanie pochodnej **145** z wysoką wydajnością. Co interesujące, reakcja metalowania zachodziła selektywnie mimo obecności dwóch wiązań C-Br w związku **144**. Związek **145** uzyskałam również w jednym etapie z **142** w reakcji bromowania z wykorzystaniem NBS (Schemat 45). W tym wypadku surowy produkt nie wymagał oczyszczania, nie tworzyły się produkty uboczne (np. produktu bromowania w pozycji alilowej czy polibromowania).



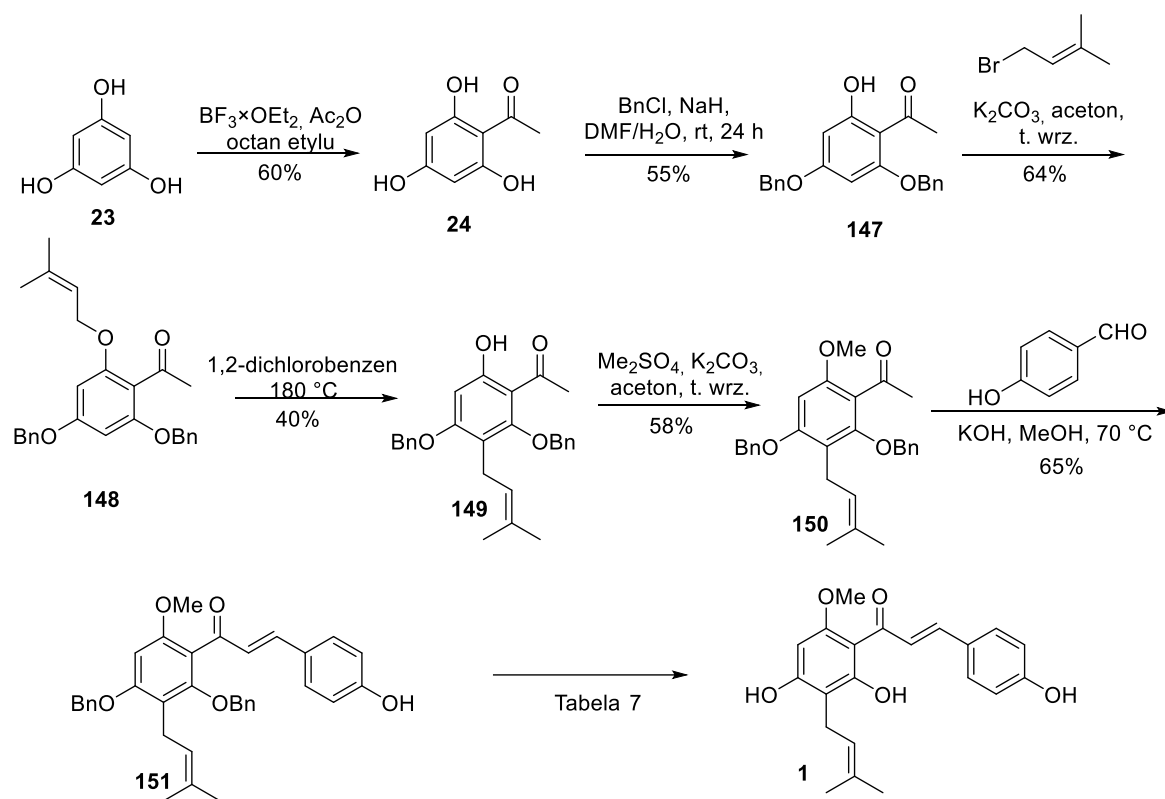
Schemat 45. Otrzymywanie związku **145** z wykorzystaniem **144** i **142**

Otrzymaną bromopochodną **145** przekształciłam w związek Grignarda i przeprowadziłam reakcję z nadmiarem (10 equiv.) chlorku acetylu w eterze dietylowym w -78 °C (Schemat 46). W ten sposób uzyskałam produkt z wydajnością 40%, któremu towarzyszyła pochodna **142** (ze zredukowanym wiązaniem C-Br).



Schemat 46. Otrzymywanie związku **146** z bromopochodnej **145**

Równocześnie prowadziłam reakcję, w której wyjściowym związkiem do syntezy był floroglucynol (**23**) (Schemat 47). Pierwszy etap polegał na acylowaniu floroglucynolu **23** wobec Ac_2O i $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w octanie etylu. Uzyskałam produkt **24** z wydajnością 60%, następnie zabezpieczyłam dwie grupy hydroksylowe grupami benzyłowymi w pozycji 2 i 4 w reakcji chlorkiem benzyłu wobec K_2CO_3 , otrzymując związek **147** z wydajnością 55%. Pochodną prenylową **148** otrzymałam z wydajnością 64% w reakcji alkilowania wolnej grupy hydroksylowej bromkiem prenylu. Następnym etapem było przegrupowanie Claisena, które przeprowadziłam w różnych warunkach (Tabela 6). Najlepszy wynik uzyskałam prowadząc reakcję w temperaturze 180 °C w 1,2-dichlorobenzenie jako rozpuszczalniku, otrzymując produkt przegrupowania **149** z wydajnością 40%.



Schemat 47. Otrzymywanie ksantohumolu (**1**) z pochodnej **147**

Tabela 6. Warunki wykorzystane w przegrupowaniu Claisena eteru **148**

Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Czas [h]	Wydajność [%]
n-butanol	120	24	0
N,N-dimetyloanilina	200	72	25
1,2-dichlorobenzen	180	24	40
Toluen, Eu(fod) ₃	140	48	0

Po przegrupowaniu zabezpieczyłam wolną grupę hydroksylową w obecności Me₂SO₄ i K₂CO₃, co pozwoliło mi otrzymać produkt **150** z wydajnością 58%. α,β -nienasycony keton **151** uzyskałam z 65% wydajnością dzięki kondensacji z 4-hydroksybenzaldehydem. Odbezpieczenie grup benzytowych okazało się jednak wyzwaniem. Reakcję prowadziłam w różnych warunkach (Tabela 7), lecz ostatecznie nie udało mi się dobrać takich warunków, które pozwoliłyby mi na uzyskanie ksantohumolu (**1**). Otrzymywałam przeważnie mieszaniny związków z częściowo odbezpieczonymi grupami hydroksylowymi, bądź związki które miały zredukowane wiązanie podwójne.

Tabela 7. Warunki dla odbezpieczania grup benzytowych w związku **151**

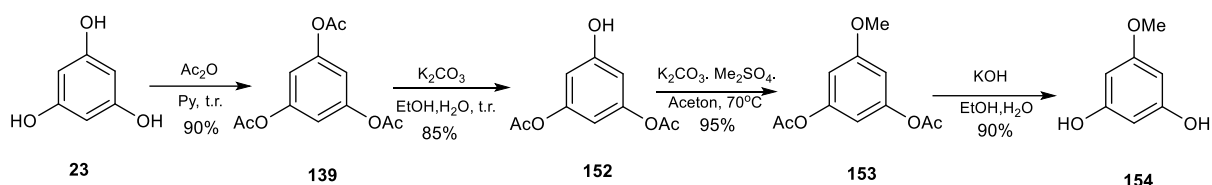
L.p.	Reagenty	Rozpuszczalnik	Temperatura
1	Pd/C	metanol	RT
2	Pd/C	1,4-cykloheksadien	RT
3	AlCl ₃ , DMA	DCM	RT
4	AlCl ₃ , Py	acetonitryl	80°C
5	AlCl ₃	Py	
6	LiCl	DMSO	120°C
7	n-BuLi, Ph ₂ PH	THF	0°C
8	Me ₃ SiI	acetonitryl	
9	NaI, BF ₃ OEt ₂	chloroform	
10	PrSH, BF ₃ OEt ₂	DCM	

Zaproponowałam również syntezę ksantohumolu (**1**) z wykorzystaniem reakcji sprzęgania Suzuki-Miyaury. W tym celu floroglucynol (**23**) przekształciłam w czterech etapach

w metoksyrezorcynol (**154**) (Schemat 47). Selektywne metylowanie floroglucynolu (**23**) w celu otrzymania związku **154** stanowiło duże wyzwanie. We wszystkich zastosowanych przeze mnie warunkach (Me_2SO_4 , K_2CO_3 , aceton lub MeI , NaH , DMF lub MeOH , AcCl , 1,4-dioksan) uzyskiwałam mieszaninę pochodnych mono-, di- i tripodstawionej.

Z powodu nieselektywnej reakcji metylowania floroglucynolu (**23**) postanowiłam przeprowadzić go w pochodną trioctanową **139**, a następnie przeprowadziłam selektywną hydrolizę jednej z grup, uzyskując w ten sposób dioctan **152**. Alkilowanie związku **152** i hydroliza estrów octanowych umożliwiły uzyskanie metoksyrezorcyny **154** na skalę 10 g. (Schemat 48).

Po krótkiej optymalizacji (Tabela 8) dobrałam warunki do reakcji jodowania związku **154** i uzyskałam związek **155** z wydajnością 91% (Tabela 8, Lp. 4).

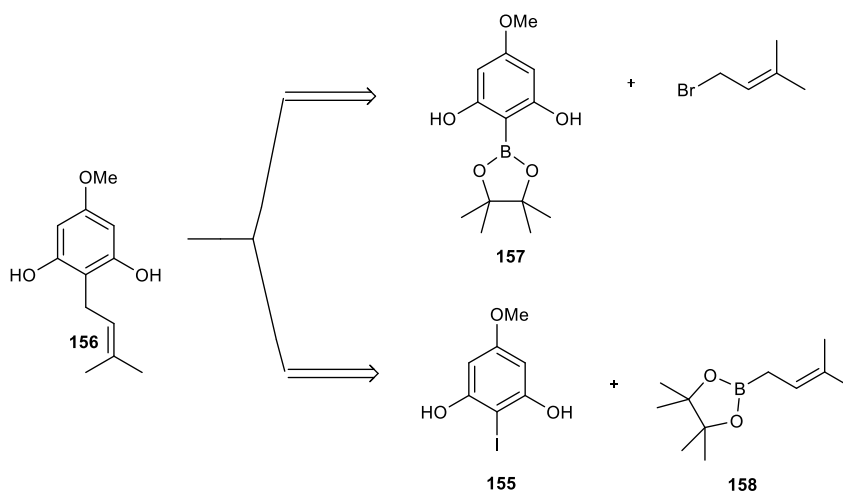


Schemat 48. Synteza 5-metoksyrezorcynolu (**154**)

Tabela 8. Dobór warunków do reakcji jodowania związku **154**

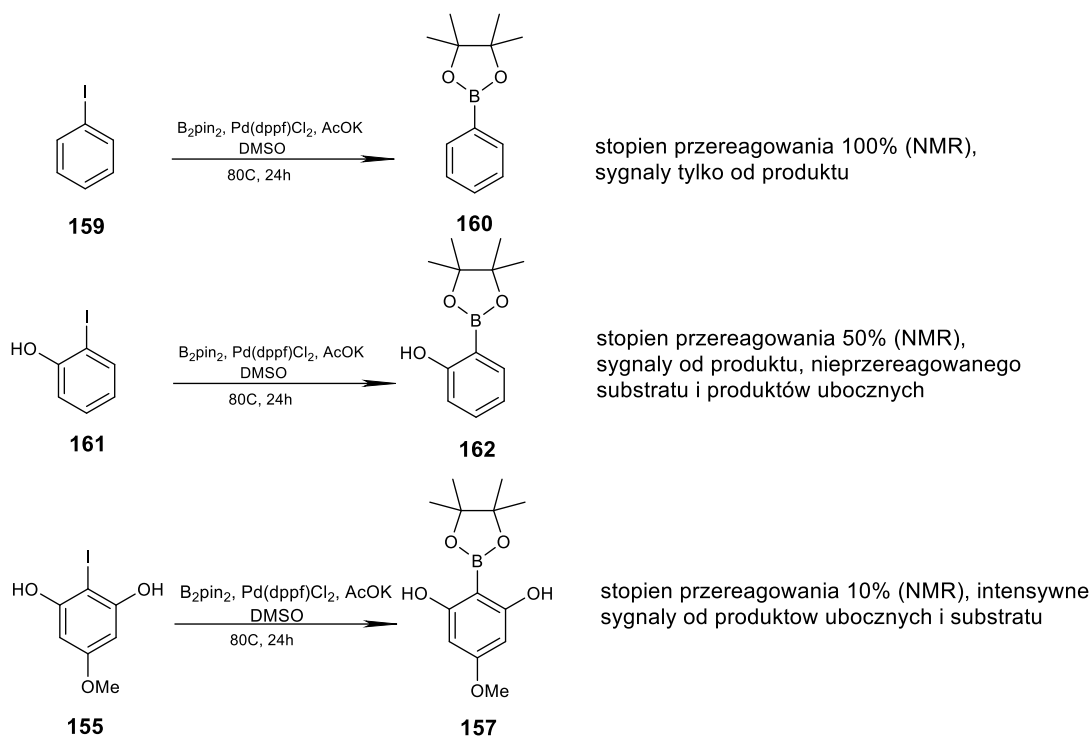
L.p.	Reagenty	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Wydajność [%]
1	I_2 , NaHCO_3 , KI	H_2O	0	52-56
2	I_2 , AgCF_3CO_2	DCM	0	mieszanina związków
3	1 equiv. NSI	acetonitryl	0	82
4	1,03 equiv. NSI	acetonitryl	0	91

Sprzęganie Suzuki-Miyaury w interesującym mnie układzie można prowadzić na dwa sposoby, a mianowicie pomiędzy **157** a bromkiem prenylu bądź też pomiędzy **155** a **158** (Schemat 49). W każdym przypadku powinniśmy uzyskać oczekiwany prenylowany produkt (**156**).



Schemat 49 Retrosynteza sprzęgania Suzuki-Miyaury.

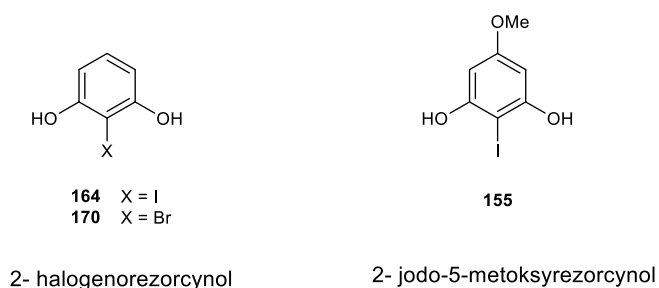
Na początku skupiłam się na przekształceniu **155** w odpowiedni ester pinakoloboronowy i kwas boronowy. W literaturze nie znalazłam doniesień o przekształceniu halogenku arylowego posiadającego w swojej strukturze dwie grupy hydroksylowe w pozycjach 2 w stosunku do atomu halogenu, dlatego rozpoczęłam badania od modelowych układów tj. jodobenzenu (**159**) i *o*-jodofenolu (**161**) (Schemat 50). Użycie takich układów testowych pozwoliło stwierdzić czy wolna grupa hydroksylowa sąsiadująca z atomem jodu ma wpływ na reaktywność w reakcji tworzenia estru pinakoloboronowego. Zastosowałam standardowe warunki w tego typu reakcji tj. Pd(dppf)Cl₂ jako katalizator, octan potasu jako zasadę i DMSO jako rozpuszczalnika:^{105,106}



Schemat 50. Układy modelowe do otrzymania estru pinakoloboronowego

Obecność grup hydroksylowych sprawiła, że reakcja zachodzi znacznie wolniej i tworzy się więcej produktów ubocznych. Rozwiązaniem tego problemu może być zabezpieczenie grup hydroksylowych np. grupami benzyłowymi. Ten zabieg rozszerza wachlarz możliwości syntetycznych, ponieważ można wówczas do otrzymania kwasu boronowego wykorzystać reakcję z odczynnikami Grignarda lub z *n*-BuLi.

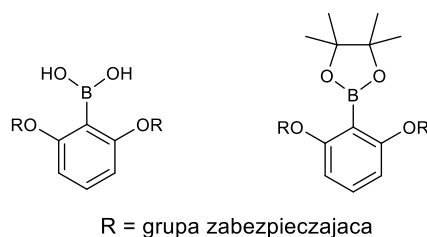
Postanowiłam dalsze badania prowadzić na łatwo dostępnych 2-halogenorezorcynolach (**164**, **170**), które mają zbliżoną budowę do docelowego 2-halogeno-5-metoksyrezorcynolu (**155**) (Rysunek 8).



Rysunek 8. Substraty do otrzymania kwasów bądź estrów fenylboronowych

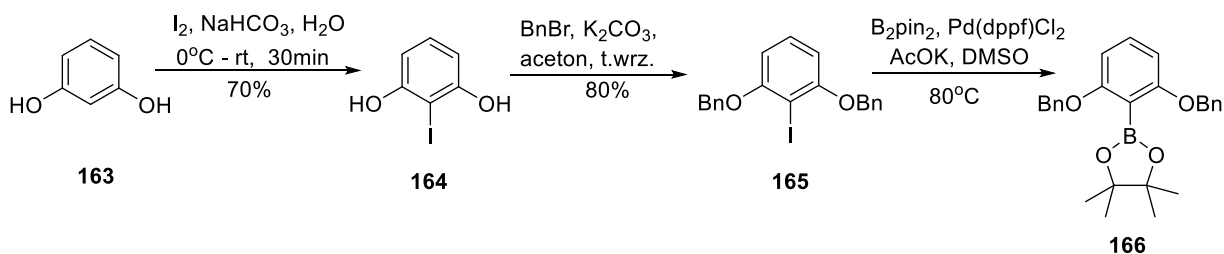
Wyciągając wnioski z ostatnich badań, że otrzymanie kwasu boronowego czy estru pinakolowego, wychodząc z jodobenzenu podstawionego jedną lub dwiema grupami

hydroksylowymi w pozycjach orto jest trudne, postanowiłam tym razem zabezpieczyć te grupy (Rysunek 9).



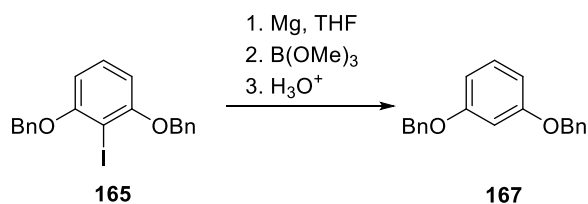
Rysunek 9. Substraty do reakcji Suzuki

Przeprowadziłam rezorcynol (**163**) w jodopochodną (**164**) z wydajnością 70%, a następnie zabezpieczyłam grupy hydroksylowe grupami benzyłowymi (**165**). Związek **165** poddałam reakcji borylowania Suzuki-Miyaury wobec B_2pin_2 i katalizatora palladowego, jednak w mieszaninach poreakcyjnych nie stwierdziłam obecności nawet śladowych ilości oczekiwanego produktu (**166**). Prawdopodobnie przyczyną braku reaktywności jodku **165** jest duże zatłoczenie przestrzenne generowane przez grupy benzyłowe, co uniemożliwia zajście właściwej reakcji (Schemat 51).



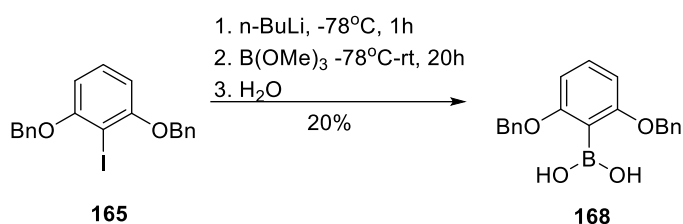
Schemat 51. Synteza estru pinakolowego **166**

Postanowiłam więc otrzymać pochodną boronową w inny sposób. Próbując przekształcić związek **165** w odpowiedni kwas boronowy z wykorzystaniem związku magnezoorganicznego zauważyłam, że na widmie protonowym NMR nie ma sygnałów od kwasu boronowego **168**, ale powstał związek **167**, co oznacza, że w trakcie reakcji doszło do redukcji wiązania C-I, najprawdopodobniej z powodu nietrwałości utworzonego odczynnika Grignarda (Schemat 52).



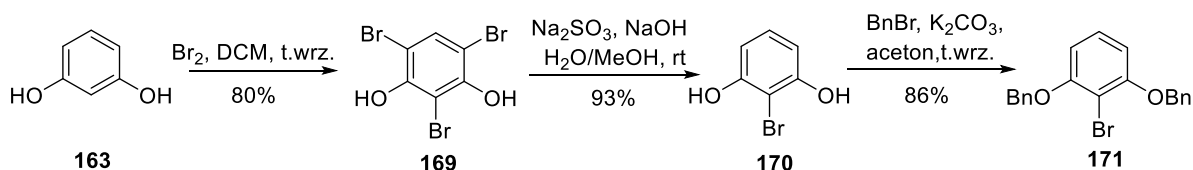
Schemat 52. Reakcja Gringarda prowadzona na związku **165**

Dowodzi to, że jodek **165** przereagował z magnezem, ale związek magnezoorganiczny nie przereagował z trimetoksyboranem, dlatego postanowiłam przetestować zachowanie się pochodnej **165** wobec *n*-butylolitu (Schemat 53):



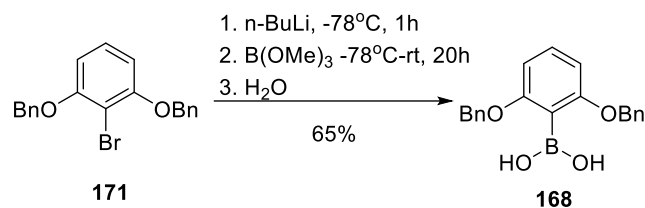
Schemat 53 Otrzymywanie kwasu boronowego **168** z jodopochodnej **165**

Uzyskałam w ten sposób kwas boronowy (**168**), choć z niską wydajnością (20%). Dominującym produktem był, tak jak poprzednio związek **167**. Jodobenzen z dwiema grupami benzyloksy w położeniu orto nie jest dobrym substratem do otrzymywania kwasów i estrów boronowych. W tym przypadku połączenia metaloorganiczne są dość nietrwałe i głównym produktem nie jest oczekiwany kwas boronowy (**168**), a związek, w którym jod ulega wymianie na wodór (**167**). Postanowiłam przebadąć ten sam zestaw reakcji ale używając jako substratu 2-bromorezorcynolu (**170**). W tym wypadku oczekiwany związek otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością 93%, najpierw bromując rezorcynol (**23**), a następnie selektywnie dehalogenując go za pomocą mieszaniny siarczanu (IV) sodu i wodorotlenku sodu. 2-Bromorezorcynol (**163**) benzylowałam w ten sam sposób jak 2-jodorezorcynol otrzymując produkt (**171**) z wydajnością 86% (Schemat 54).



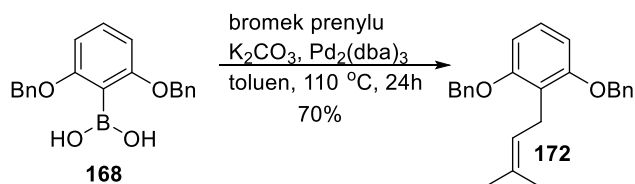
Schemat 54. Otrzymywanie pochodnej 2-bromorezorcynolu (**171**)

Otrzymaną pochodną benzyłową przekształciłam w kwas boronowy (**168**) z wydajnością 65% (Schemat 55).



Schemat 55. Otrzymywanie kwasu fenyloboronowego (**168**) z 2-bromorezorcynolu (**171**)

Kwas fenyloboronowy (**168**) próbowałam sprzęgać z bromkiem prenylu. (Schemat 56) Już w pierwszej próbie udało się otrzymać oczekiwany produkt sprzęgania z wysoką wydajnością 70%. Uzyskane rezultaty potwierdziły zasadność dalszego rozwijania tej metody syntetycznej.



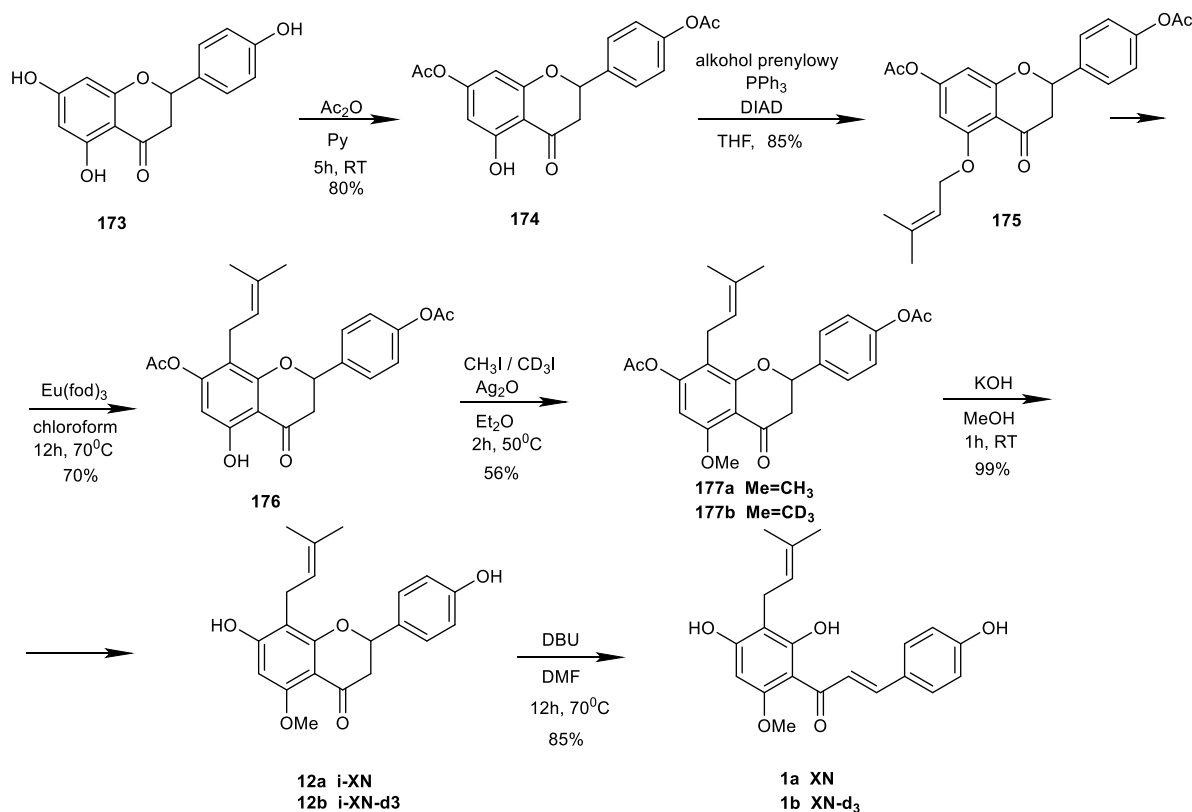
Schemat 56. Sprzęganie kwasu fenyloboronowego (**168**) z bromkiem prenylu

b) Synteza ksantohumolu wykorzystująca naringeninę jako związek wyjściowy

Po przeanalizowaniu doniesień literaturowych,^{107,108,109,110} zaproponowałam zmodyfikowaną metodę otrzymywania ksantohumolu (**1**). Substratem w tej syntezie jest naringenina (**173**), naturalny flawonoid występujący w grejfrutach.

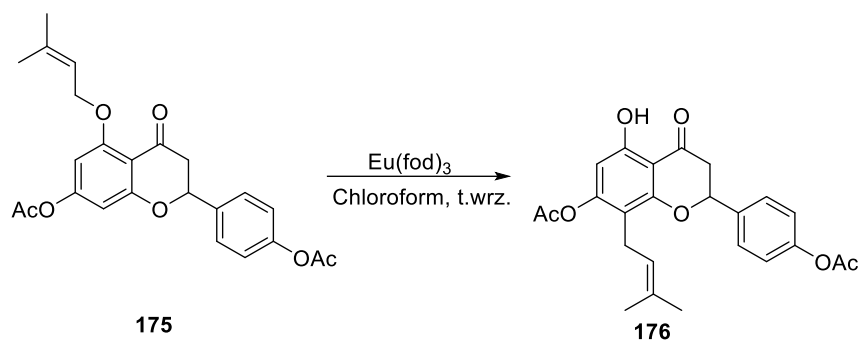
W pierwszym etapie przekształciłam selektywnie naringeninę (**173**) w diester **174**, następnie przeprowadziłam O-alkilowanie w warunkach Mitsunobu (**175**) i katalityczne przegrupowanie Claisena (**176**) przy użyciu Eu(fod)₃ jako katalizatora. Warto zwrócić uwagę na fakt, że przeprowadzenie tej reakcji w 1,2-dichloroetanie powyżej temperatury wrzenia było lepsze w porównaniu z wcześniejszymi doniesieniami.^{111,112,113,114} Alkilowanie przy wykorzystaniu CH₃I i Ag₂O dla pochodnych izoksantohumolu (**12A**) i odpowiednio CD₃I

i Ag_2O dla pochodnych izoksantohumolu- d_3 (**12B**) pozwoliło uzyskać produkty (**1a** i **1b**) z dobrą wydajnością (Schemat 57).



Schemat 57. Schemat syntezy ksantohumolu z naringeniny (**173**)

Pierwsze dwa etapy zostały przeprowadzone bez większych komplikacji, związek **174** i **175** zostały wydzielone i oczyszczone na kolumnie chromatograficznej. Etap przegrupowania Claisena, jak wcześniej wspomniano jest dość problematyczny ze względu na prowadzenie reakcji w wysokiej temperaturze w niestandardowych rozpuszczalnikach. Okazało się, że można przeprowadzić tą reakcję w łagodniejszych warunkach (chloroform, 70°C) przy wykorzystaniu katalizatora Eu(fod)_3 (Schemat 58, Tabela 9).

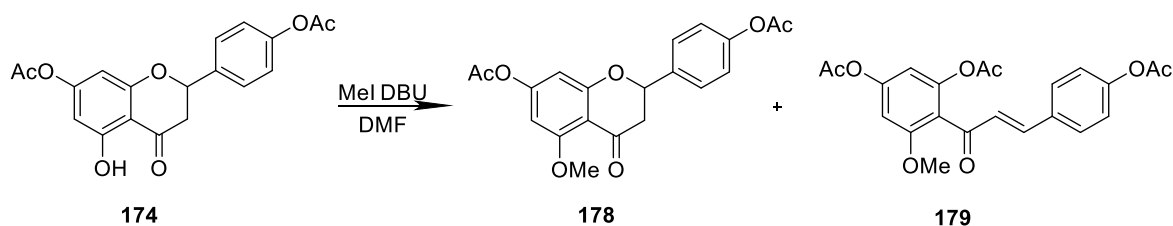


Schemat 58. Przegrupowania Claisena związku **175** przy wykorzystaniu katalizatora Eu(fod)_3

Tabela 9. Optymalizacja przegrupowania Claisena związku **175** przy wykorzystaniu katalizatora Eu(fod)_3

Ilość Katalizatora [%]	Czas	Wyd. [%]
0,1	3h	53
0,1	5h	58
0,1	7h	62
0.07	24h	70
0,05	2 dni	43
0,05	4 dni	51
0,02	7 dni	43

Optymalizowałam tą reakcję pod względem ilości użytego katalizatora oraz długości trwania reakcji. Najlepsze wyniki uzyskałam przy użyciu 0,07% katalizatora Eu(fod)_3 , prowadząc reakcję przez 24 h. Kolejny etap to alkirowanie wolnej grupy hydroksylowej. Badania rozpocząłam od związku **174**, który nie posiadał łańcucha prenylowego (Schemat 59, Tabela 10). W toku badań zaobserwowałam, że podczas dodatku DBU jako zasady otrzymywałam związki o strukturze chalkonu (**179**), choć z dość niskimi wydajnościami ale pozwoliło mi na wykorzystanie tej zasady jako alternatywy w reakcji otwierania pierścienia na dalszym etapie.



Schemat 59. Alkilowanie wolnej grupy hydroksylowej w pochodnej **174**

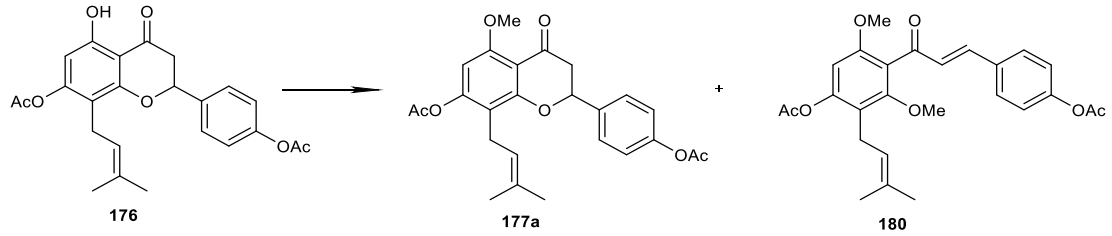
Tabela 10. Optymalizacja reakcji alkilowania pochodnej **174**

Lp	K ₂ CO ₃	Me ₂ SO ₄	DBU	MeI	Warunki	Wyd. [%] 178	Wyd. [%] 179
1	1,8	1,5	-	-	Aceton	-	-
2	1	1	-	-	Aceton, 40°C, 12h	-	-
3	1	-	-	1	MeCN	17%	-
4	1	-	-	1,5	MeCN, 60 °C	12%	-
5	1,2	-	-	1,2	DMF, RT	1%	-
6	-	-	1,2	1,2	DMF	-	-
7	-	-	1,8	1,8	DMF	-	39%
8	-	-	1,2	1,2	DMF	-	28%
9	-	-	1,2	1,2	DMF	-	33%
10	-	-	1,2	1,2	DMF	-	9%
11	-	-	1,5	1,5	DMF, 35°C	-	34%
12	-	-	1,5	1,5	DMF, 50°C	-	23%
13	-	-	1,1	1,1	DMF	-	24%
14	-	-	1,1	1,1	DMF, 30°C	-	28%
15	-	-	1,1	1,1	DMF	-	28%

Przeprowadziłam również doświadczenia na związku docelowym (**176**) (Tabela 11). W tym przypadku również dochodziło do otwierania pierścienia, jednak nie udało się otrzymać produktu (**177A**). Otrzymywano mieszaniny związków z dwiema grupami metylowymi

w strukturze zamkniętej i z otwartym pierścieniem, co nie pozwoliło mi na wykorzystanie tych warunków reakcji.

Tabela 11. Optymalizacja reakcji alkilowania pochodnej **176**

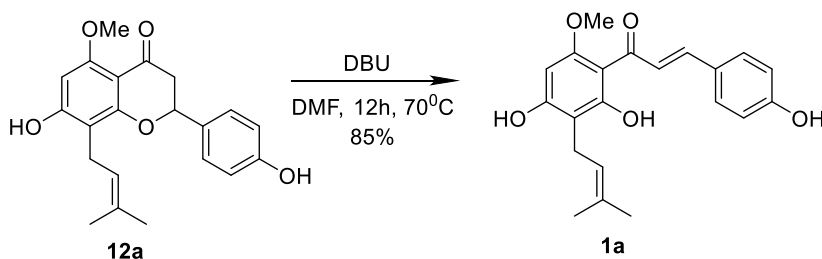
					
Lp	K ₂ CO ₃	Me ₂ SO ₄	DBU	MeI	Warunki
1	1,5 eq	1 eq	-	-	Aceton Zamknięta kolba 60°C
2	1,5 eq	1 eq	-	-	Aceton, RT
3	1,2 eq	0,5 eq	-	-	DMF
4	1,2 eq	-	-	1 eq	Aceton, RT
5	-	-	1,2 eq	1,2 eq	DMF, RT – 50°C
6	1,8 eq	1 eq			Aceton, 65°C
7	1,8 eq	1 eq			Aceton, 65°C
8	1,8 eq	1 eq			Aceton, 65°C, 2h

Zrezygnowałam z alkilowania fenolowej grupy hydroksylowej w warunkach Mitsunobu, ponieważ wymagało to dużego nadmiaru odczynników i dostarczało produktu z umiarkowaną wydajnością. Postanowiłam przeprowadzić tą reakcję wykorzystując Ag₂O i odpowiednio dla CH₃I i CD₃I dla otrzymania **1a** i **1b**. Zoptymalizowałam reakcję pod względem ilości użytych odczynników (Tabela 12, Poz. Nr 3). Najlepsze wyniki otrzymałam używając 4 equiv. tlenku i 6 equiv. jodku.

Tabela 12. Optymalizacja reakcji alkilowania pochodnej **176** z wykorzystaniem Ag₂O

	Ag ₂ O	MeI	Wydajność
1	2 eq	3 eq	30%
2	3 eq	4,5 eq	37%
3	4 eq	6 eq	54%

Następnie przeprowadziłam hydrolizę zasadową estrów otrzymując odpowiednio izoksantohumol (**12a**) i izoksantohumol-d₃ (**12b**). Chociaż pierścień chromanowy był stabilny podczas hydrolizy, można było go otworzyć przy wykorzystaniu DBU^{115,116} jako zasady, co prowadziło do otrzymania z dobrymi wydajnościami ksantohumolu (**1a**) i ksantohumolu-d₃ (**1b**) (Schemat 60).

**Schemat 60.** Otwarcie pierścienia chromanowego w związku **12a** przy wykorzystaniu DBU

Opracowana synteza składa się z sześciu etapów. Wykorzystując tą metodę uzyskałam ksantohumol (**1a**) z wydajnością 19,8% oraz deuterowany analog ksantohumolu (**1b**) z wydajnością 23,3%. Ogólna droga syntezy była skalowana i została wykorzystana w skali 5g.

Dzięki otrzymaniu ksantohumolu (**1a**) oraz ksantohumolu-d₃ (**1b**), który można wykorzystać jako wzorec wewnętrzny do oznaczania ksantohumolu metodą rozcieńczeń izotopowych można zbadać ich wzorce fragmentacji MS w jonizacji elektrorozpylania

w trybach jonów dodatnich i ujemnych. Przejścia MRM zostały znalezione za pomocą procedury automatycznej i są przedstawione w Tabeli 13.

Tabela 13. Przejścia MRM dla XN (**1a**) i XN-d₃ (**1b**)

Typ jonizacji	XN (1a)		XN-d ₃ (1b)	
	Jon macierzysty	Jony potomne	Jon macierzysty	Jony potomne
ESI (+)	355,0	178,9	358,0	182,0
		299,0		302,0
		113,0		115,9
		150,9		107,9
		93,0		154,0
ESI (-)	353,0	119,1	356,0	119,1
		233,0		236,0
		295,1		295,2
		218,2		175,0
		175,0		218,1
		189,2		168,2

W trybie jonizacji dodatniej najbardziej intensywnymi jonami fragmentacji ksantohumolu są jony o masie m/z 178,9; 299,0; 113,0 i 150,9. Odpowiadające im jony o m/z większym o 3 można znaleźć we fragmentacji ksantohumolu-d₃. Z drugiej strony, w trybie jonów ujemnych obserwuje się te same jony potomne zarówno w przypadku XN (**1a**), jak i XN-d₃ (**1b**), co oznacza utratę grup CH₃/CD₃ podczas fragmentacji.

Jednym z kryteriów efektywnego wzorca wewnętrznego jest koelucja związków znakowanych i nieznakowanych podczas analizy HPLC. Jest to szczególnie ważne w przypadku związków znakowanych deuterem, ponieważ wraz ze wzrostem liczby atomów izotopu deuteru w cząsteczce czasy retencji mogą się wydłużać. Czasy retencji XN (**1a**) i XN-d₃ (**1b**) w różnych warunkach HPLC przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Porównanie czasów retencji XN (**1a**) i XN-d₃ (**1b**) w różnych warunkach analizy, przy wykorzystaniu różnych kolumn

Nr	Kolumna i warunki analizy	Czas retencji	
		XN (1a)	XN-d ₃ (1b)
1	XB-C18, 100 x 3,0 mm, 2,6 μm, 100 Å, przepływ: 0,55 mL min ⁻¹ , piec: 35°C, gradient MeOH/0,1% HCO ₂ H _(aq) : od 5% MeOH do 95% MeOH	20,030	20,034
2	ACE 5 C18-PFP, 250 x 4,6 mm, przepływ: 1,0 mL min ⁻¹ , piec: 35°C, izokrata MeOH/0.1% HCO ₂ H _(aq) : 80 : 20	19,615	19,700
3	Polar-C18, 100 x 3,0 mm, 2,6 μm, 100 Å, przepływ: 0,55 mL min ⁻¹ , piec: 35°C, izokrata MeOH/0,1% HCO ₂ H _(aq) : 65 : 35 20MeOH do 95% MeOH	6,590	6,520

Koelucję XN (**1a**) i XN-d₃ (**1b**) w szczególności obserwuje się w przypadku fazy stacjonarnej XB-C18. Niewielkie różnice zaobserwowano, gdy podjęto próbę separacji na fazach stacjonarnych C18-PFP i Polar-C18.

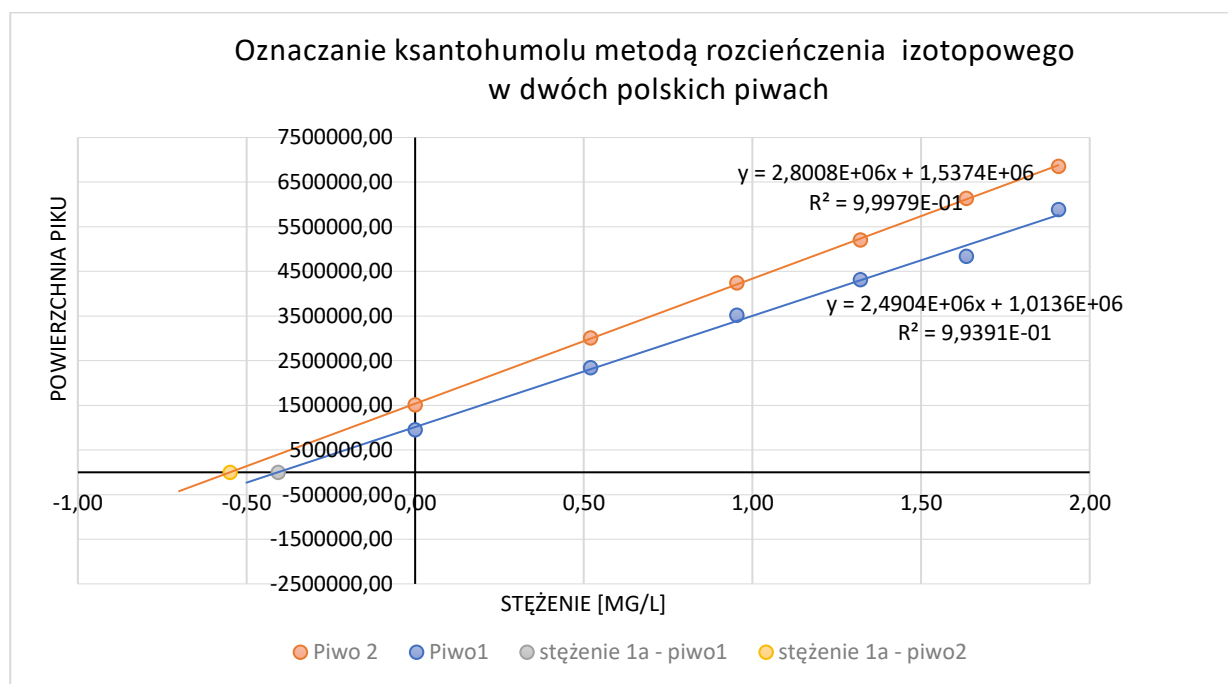
Otrzymane związki wykorzystano w oznaczaniu ilościowym ksantohumolu w dwóch polskich piwach metodą rozcieńczeń izotopowych. Przeprowadzono je dla dwóch polskich piw (Piwo 1, Piwo 2). Świeżo otwarte piwo odgazowano przez 30 min w myjce ultradźwiękowej. Następnie do porcji (1,0 mL), dodano próbki roztworu wzorcowego (XN-d₃ c=5,720 mg/L) 0,1 mL; 0,2 mL; 0,3 mL; 0,4 mL; 0,5 mL. Tak przygotowane próbki wraz z próbkami piwa analizowano metodą HPLC-MS w trybie MRM (kolumna: XB-C18, 100 × 3,0 mm, 2,6 μm, 100 Å; przepływ: 0,55 mL/min; piec 35 °C, gradient MeOH/0,1% HCOOH_(aq): od 50% MeOH do 95% MeOH.

Wyniki zostały zebrane w Tabeli (15) poniżej.

Tabela 15. Test rozcieńczeń stabilnych izotopów dla dwóch Polskich piw Piwo 1 i Piwo 2

Analiza	Objętość XN-d ₃ [mL]	Stężenie XN-d ₃ w próbce [mg/L]	Powierzchnia piku – Piwo 1	Powierzchnia piku – Piwo 2
1	0,0	0	952552	1512201
2	0,1	0,520	1342036	3008853
3	0,2	0,953	3518620	4244305
4	0,3	1,320	4319572	5208824
5	0,4	1,634	4839326	6137508
6	0,5	1,907	5883749	6853290

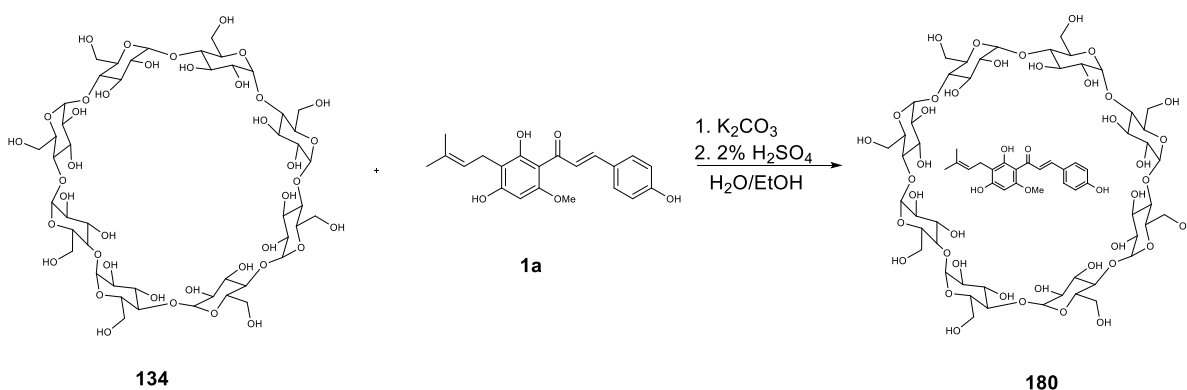
Wykreślono krzywą kalibracyjną i odczytano stężenie XN (**1a**) w badanej próbce jako wartość bezwzględną punktu zerowego.



Przejście MRM XN-d₃ (**1b**) i jego koelucja z XN (**1a**) sprawia, że XN-d₃ (**1b**) jest odpowiednim wzorcem wewnętrznym do oznaczania stabilnego rozcieńczenia izotopowego. Przebadano dwa piwa pod względem zawartości XN (**1a**) wykorzystując XN-d₃ (**1b**) jako wzorca wewnętrznego otrzymując stężenie XN (**1a**) w Piwo 1: 0,407 mg/L oraz Piwo 2: 0,549 mg/L.

2.3. Kompleks ksantohumolu z γ -cyklodekstryną

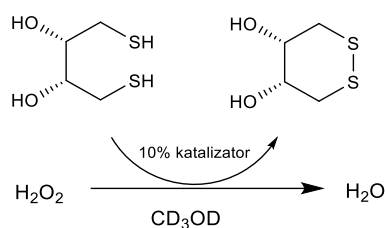
Ksantohumol (**1a**) może ulegać izomeryzacji do izoksantohumolu (**12a**), który pozbawiony jest swoich cennych właściwości biologicznych. Taka tendencja jest niekorzystna z punktu widzenia późniejszej formulacji gotowego produktu np. w preparatach kosmetycznych. W celu zwiększenia stabilności ksantohumolu (**1a**) przeprowadziłam jego enkapsulację w γ -cyklodekstrynie (Schemat 61), która polegała na rozpuszczeniu γ -cyklodekstryny (**134**) w wodzie, następnie dodałam K_2CO_3 oraz rozpuszczony w EtOH ksantohumol (**1a**). Po całkowitym dodaniu XN (**1a**) mieszałam 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasiłam do pH=7,3. Wytrącony pomarańczowy osad przesączyłam uzyskując kompleks typu gość-gospodarz, który wykazuje zwiększoną trwałość w stosunku do ksantohumolu (**1a**).



Schemat 61. Kompleks XN w γ -cyklodekstrynie (**180**)

Wykonane zostały próby starzeniowe XN (**1a**) i kompleksu XN- γ -CD (**180**) w skwalenie w zamkniętych fiolkach w temperaturze $75^\circ C$. Wykazały one, że kompleks jest stabilny w tej temperaturze przez 30 dni co odpowiada 6 miesiącom przechowywania w temperaturze pokojowej.

Przebadana została aktywność przeciwutleniająca dla XN (**1a**) i kompleksu XN- γ -CD (**180**) na podstawie czasu konwersji ditiolu (DTT^{red}) do disulfidu (DTT^{utl}), w obecności analizowanego 10% katalizatora organicznego i 30% roztworu nadtlenu wodoru (Schemat 62). Szybkość zaniku substratu oszacowano poprzez rejestrację zmian w widmie 1H NMR.



Schemat 62. Badanie aktywności przeciwutleniającej kompleksu XN

Zgodnie z powyższym schematem nadtlenek wodoru utlenia zastosowany katalizator organiczny do jego formy utlenionej ulegając jednocześnie redukcji do cząsteczki wody. Utleniona forma katalizatora utlenia ditiol (DTT^{red}) do disulfidu (DTT^{utl}) powracając do swojej pierwotnej formy. Na zarejestrowanych widmach ^1H NMR obserwujemy zanik sygnału charakterystycznego dla ditiolu (DTT^{red}) i przyrost sygnału charakterystycznego dla disulfidu (DTT^{utl}). Pomiary wykonuje się w określonych odstępach czasowych, odpowiednio po 3, 5, 15, 30 i 60 minutach licząc od momentu dodania 30% roztworu nadtlenku wodoru (Tabela 16).

Zastosowana metoda badania właściwości antyoksydacyjnych jest metodą pośrednią stosowaną do badania cząsteczek aktywnych farmakologicznie i biologicznie. Metoda ta jest analogiczna do naturalnego cyklu katalitycznego usuwania nadtlenku wodoru przez peroksydazę glutationową (GPx) – enzymu biorącego udział w ochronie komórek przed utlenieniem przez nadtlenki powstające w trakcie procesów biochemicznych.

Tabela 16. Badanie właściwości antyoksydacyjnych Wit.C, XN oraz kompleksu XN.

		Pozostały Ditiotretitol [%]				
		3 min	5 min	15 min	30 min	60 min
1	Witamina C	99	98	98	98	98
		99	98	98	98	98
2	XN	98	98	97	97	97
		99	99	98	98	98
		99	99	98	98	98
3	γ CD:XN	92	86	74	61	41
		89	83	71	54	26
		89	88	83	58	36

Wyniki wskazują, że ksantohumol (**1a**) wykazuje podobne działanie antyoksydacyjne do witaminy C (XN/Wit.C 2 %/h) w czasie trwania testu (1 godzina), natomiast kompleks γ -CD:XN wykazuje w tej metodzie średnio trzydziestokrotnie lepsze właściwości antyoksydacyjne (64%/h).

2.4. Podsumowanie

W toku realizowanych badań otrzymałam następujące rezultaty:

1. Przeprowadziłam syntezę ksantohumolu na podstawie doniesień literaturowych, co pozwoliło mi na wykorzystanie go jako wzorca do dalszych badań.
2. Opracowałam nową metodę syntezy ksantohumolu, używając naringeniny jako związku wyjściowego. Opracowana synteza składa się z sześciu etapów. W kluczowym etapie przegrupowania został wykorzystany katalizator Eu(fod)_3 , co pozwoliło na przeprowadzenie reakcji z wydajnością 70%. Przekształcenie flawanonu do chalkonu prowadzone było przy wykorzystaniu DBU dając produkt z wydajnością 85%. Wykorzystanie tej metody pozwoliło na otrzymanie ksantohumolu z całkowitą wydajnością 19,8%. Metoda syntezy została przeskalowana na skalę 5 g.
3. Przeprowadziłam syntezę deuterowanego analogu ksantohumolu (XN-d_3) na podstawie opracowanej metody syntezy. Całkowita wydajność syntezy wyniosła 23,3%. Przejścia MRM XN-d_3 i jego koelucja z ksantohumolem sprawiają, że jest on odpowiednim wzorcem wewnętrznym w metodzie oznaczania stabilnego rozcieńczenia izotopowego.
4. Opracowano metodę analityczną HPLC-MS/MS pozwalającą na oznaczanie stężenia ksantohumolu w piwie metodą rozcieńczenia izotopowego przy wykorzystaniu XN-d_3 jako wzorca wewnętrznego otrzymując stężenie ksantohumolu w Piwie 1: 0,407 mg/L oraz Piwie 2: 0,549 mg/L.
5. Ze względu na spontaniczną izomeryzację ksantohumolu do izoksantohumolu, co skutkuje pozbawieniem go jego cennych właściwości biologicznych przeprowadziłam jego enkapsulację w γ cyklodekstrynie. Wykonałam również próby starzeniowe ksantohumolu i otrzymanego kompleksu (γ -CD-XN) w skwalenie w zamkniętych fiolkach w temperaturze 75°C. Efektem tych badań było uzyskanie kompleksu o zwiększonej trwałości, gdyż pozostawał on stabilny w 75°C przez 30 dni, co odpowiada 6 miesiącom przechowywania w temperaturze pokojowej.

6. Przeprowadzone zostały testy aktywności przeciwutleniającej na podstawie czasu konwersji ditiolu (DTT^{red}) do disulfidu (DTT^{ul}), w obecności analizowanego 10% katalizatora organicznego i 30% roztworu nadtlenu wodoru. Szybkość zaniku substratu oszacowano poprzez rejestrację zmian w widmie ^1H NMR. Otrzymane wyniki wykazały, że ksantohumol posiada podobne działanie antyoksydacyjne do Witaminy C ($\text{XN/Wit.C } 2,3/2 \text{ \%}/\text{h}$), natomiast kompleks $\gamma\text{-CD-XN}$ wykazał trzydziestokrotnie lepsze właściwości antyoksydacyjne ($65,3 \text{ \%}/\text{h}$).
7. Podjęto współpracę z firmą kosmetyczną, która w poszczególnych latach nabyła od firmy Synthex Technologies Sp. z o. o. otrzymany przeze mnie kompleks $\gamma\text{-CD-XN}$ w ilościach przedstawionych w tabeli poniżej.

rok	Ilość sprzedanego kompleksu $\gamma\text{-CD-XN}$ [g]
2020	200
2021	380
2022	1 220
2023	1 500
2024	1 850
suma	5 150

3. Część eksperymentalna

3.1. Aparatura

Widma ^1H , ^{13}C i dept135 rejestrowano na spektrometrze Bruker Avance III 400 MHz i Bruker Avance III 700 MHz. Analizy HPLC-MS wykonano na chromatografie SHIMADZU LCMS-8030 wyposażony w detektor UV 254nm i kolumny: Kinetex 2,6 μ C18 100Å 100x3.0mm oraz ACE 5 C18-PFP 250x4,6mm id. Widma IR rejestrowano na spektrofotometrze PERKIN ELMER Spectrum TwoTM. Do analiz TLC używano płytek firmy SILICYCLE, Aluminium Backed TLC F-254, 200 μm . Produkty reakcji oczyszczano na kolumnach wypełnionych żel krzemionkowym: SILICYCLE, SiliaFlash P60, 230-400 mesh oraz metodą prep-TLC na aparacie GILSON PLC 2020 wyposażony w kolumnę ACE 10 C18-PFP 250x21,2mm. Temperatury topnienia mierzono na aparacie A.KRÜSS OPTRONIC M5000. Analizy elementarne zostały wykonane przez Pracownię Analiz Instrumentalnych Wydziału Chemii UMK w Toruniu.

Reakcję ze związkami wrażliwymi na działanie powietrza i wilgoci prowadzono w atmosferze azotu w aparaturze szklanej, wysuszonej w temperaturze 150 °C przez 12 h, składanej na gorąco i studzonej w atmosferze azotu.

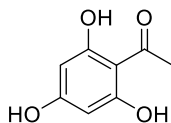
3.2. Materiały

Eter dietylowy, dimetyloformamid, tetrahydrofuran, dichlorometan były suszone, a następnie przechowywane nad aktywnymi sitami molekularnymi typu 4Å.

Floroglucynol, naringenina, alkohol prenylowy, bromek prenylu, bromorezolcynol, jodorezolcynol, pirydyna, jodometan, deuterowany jodometan, jodek sodu, jodek potasu, jod, magnez, brom, siarczan (VI) metylu, 4-hydroksybenzaldehyd, bromek benzylu, chlorek benzylu, siarczyn sodu, trifenylofosfina, *n*-butylolit, wodorek sodu, pallad na węglu, chlorek litu, chlorek glinu, wodorowęglan sodu, węglan potasu, *N*-bromosukcynoimid, *N*-jodosukcynimid, Bis(pinakolato)diboran, 1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, bezwodnik trifluoroctowy, azodikarboksylan diizopropylu, kwas trifluoroctowy, tribromek boru, boran trimetylu, *N,N*-diizopropylloetyloamina, eterat trifluorku boru, bezwodnik octowy, wodorotlenek potasu, wodorotlenek sodu, kwas solny, Pd(dppf)Cl₂, Eu(fod)₃, kompleks bromku miedzi(I) i siarczku dimetylu, jodek trimetylosililu, difenylofosfina oraz eter chlorometylowo-metylowy były produktami handlowymi.

3.3. Charakterystyka związków

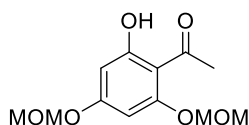
3.3.1. 1-(2,4,6-trihydroksyfenylo)etan-1-on (**24**)¹¹⁷



W wysuszonej zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 500 mL rozpuszczono floroglucynol (**23**) (1 equiv.; 159 mmol; 20,0 g) i bezwodnik octowy (2,4 equiv.; 381 mmol; 35,9 mL) w octanie etylu (200 mL). Do takiej mieszaniny wkroplono $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (1,2 equiv.; 190,8 mmol; 23,5 mL). Reakcję prowadzono w 50 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Dodano wody (50 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×70 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (6:4) uzyskując **24** (20,7 g; 68 %) jako pomarańczowe ciało stałe.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 5,80 (s, 2H, CH_{Ar}); 2,54 (s, 3H, CH_3).

3.3.2. 1-(2-hydroksy-4,6-bis(metoksymetoksy)fenylo)etan-1-on (**25**)¹¹⁸

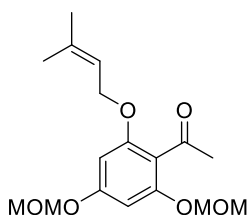


W wysuszonej zaargonowanej kolbie okrągłodennej umieszczonej w łaźni wodno-lodowej (0 °C) rozpuszczono **24** (1 equiv.; 11,9 mmol; 3,05 g) i DIPEA (3 equiv.; 35,7 mmol; 6,2 mL) w suchym dichlorometanie (20 mL). Do mieszaniny wkroplono chlorek metoksymetylenowy (3 equiv.; 35,7 mmol; 2,7 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej do zaniku substratu. Kontrola reakcji HPLC-MS (metoda: gradient 5-95 ($t_{\text{rp}}=10,85\text{min}$; $t_{\text{rs}}=8,03\text{min}$)). Reakcję zakończono nasyconym roztworem chlorku amonu (20 mL). Produkt wyekstrahowano dichlorometanem (4×40 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono

na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **25** (1,62 g; 42 %) jako białe ciało stałe, t.top. 38-40 °C. Lit.¹¹⁸ t.top. 39-42 °C.

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,71 (s, 1H, OH); 6,26 (d, *J*=2,4 Hz, 1H, CH_{Ar});
6,23 (d, *J*=2,4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,25 (s, 2H, CH₂); 5,16 (s, 2H, CH₂);
3,51 (s, 3H, CH₃); 3,46 (s, 3H, CH₃); 2,65 (s, 3H, CH₃).

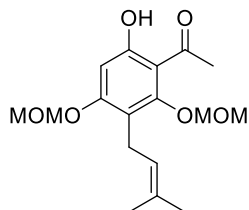
3.3.3. 1-(2,4-bis(metoksymetoksy)-6-((3-metylobut-2-en-1-ylo)oksy)fenylo)etan-1-on
(**26**)¹¹⁹



W kolbie okrągłodennej o pojemności 1 L rozpuszczono związek **25** (1 equiv.; 24,6 mmol; 6,297 g), K₂CO₃ (2,4 equiv.; 59,0 mmol; 8,15 g) w acetonie (450 mL). Do mieszaniny wkroplono bromek prenilylu (1,2 equiv.; 29,5 mmol; 3,4 mL). Reakcję prowadzono w 60 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono odsączając K₂CO₃, a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **26** (7,413 g; 93 %) jako bezbarwną oleistą ciecz.

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,42 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,30 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,40 – 5,37 (m, 1H, CH); 5,13 (s, 2H, CH₂); 5,11 (s, 2H, CH₂);
4,48 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂); 3,46 (s, 3H, CH₃); 3,44 (s, 3H, CH₃); 2,45 (s, 3H, CH₃);
1,75 (s, 3H, CH₃); 1,70 (s, 3H, CH₃).

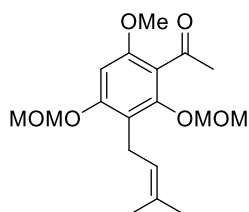
3.3.4. 1-(6-hydroksy-2,4-bis(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (**27A**)¹¹⁹



W wysuszonej zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL rozpuszczono związek **26A** (1 equiv.; 3,08 mmol; 1 g) w *N,N*-dimetyloanilinie (30 mL). Reakcję prowadzono w 210 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono przez oddestylowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem (50Torr, 130 °C). Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (gradient 95 : 5 -90 :10) uzyskując **27A** (0,34 g; 34 %) jako pomarańczowe oleistą ciecz.

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 12,92 (s, 1H, OH); 6,46 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,20 (s, 2H, CH₂); 5,15 – 5,13 (m, 1H, CH); 4,95 (s, 2H, CH₂); 3,51 (s, 3H, CH₃); 3,45 (s, 3H, CH₃); 3,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂); 2,69 (s, 3H, CH₃); 1,75 (s, 3H, CH₃); 1,68 (s, 3H, CH₃).

3.3.5. 1-(6-metoksy-2,4-bis(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (**28A**)¹¹⁹

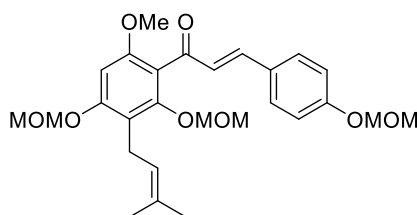


W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono związek **27A** (1 equiv.; 8,43 mmol; 2,73 g) i K₂CO₃ (2,5 equiv.; 21,07 mmol; 2,91 g) w acetonie (60 mL) i mieszano 15 minut w temperaturze otoczenia. Do mieszaniny wdroplono jodometan (2,5 equiv.; 21,07 mmol; 1,34 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono odsączając K₂CO₃, a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu

Flash w układzie heksan : octan etylu (9 : 1) uzyskując **28A** (2,22 g; 78 %) jako żółte ciało stałe.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,54 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,20 (s, 2H, CH_2);
5,15 – 5,12 (m, 1H, CH); 4,90 (s, 2H, CH_2); 3,80 (s, 3H, CH_3); 3,49 (s, 3H, CH_3);
3,47 (s, 3H, CH_3); 3,30 (d, $J=6,4$ Hz, 2H, CH_2); 2,50 (s, 3H, CH_3);
1,74 (s, 3H, CH_3); 1,65 (s, 3H, CH_3).

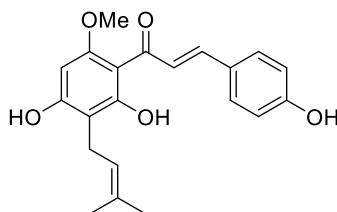
3.3.6. (E)-1-(6-metoksy-2,4-bis(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-
3-(4-(metoksymetoksy)fenylo)prop-2-en-1-on (**30A**)¹²⁰



W kolbie okrągłodennej o pojemności 500 mL rozpuszczono związek **28A** (1equiv.; 6,2 mmol; 2,098 g) i 4-(metoksymetoksy)benzaldehyd (**29**) (1 equiv.; 6,2 mmol; 1,030 g) w metanolu (250 mL). Do mieszaniny wkroplono 10% wodny roztwór wodorotlenku potasu (12,3 mL). Reakcję prowadzono w 70 °C do zaniku substratu. Zakończono wodą (100 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×100 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×50 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **30A** (1,18 g; 39 %) jako żółtą ciecz.

^1H NMR (400Hz, CDCl_3), δ (ppm): 7,40 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,28 (d, $J=16,0$ Hz, 1H, CH); 6,95 (d, $J=8,4$ Hz 2H, 2x CH_{Ar}); 6,85 (d, $J=16,0$ Hz 1H, CH_{Ar}); 6,48 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,16 (s, 2H, CH_2); 5,12 (s, 4H, 2x CH_2); 5,17 – 5,09 (m, 1H, CH); 3,68 (s, 3H, CH_3); 3,62 (s, 3H, CH_3); 3,43 (s, 3H, CH_3); 3,39 (s, 3H, CH_3); 3,24 (d, $J=6,6$ Hz, 2H, CH_2); 1,69 (s, 3H, CH_3); 1,60 (s, 3H, CH_3).

3.3.7. (E)-1-(2,4-dihydroksy-6-metoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4-hydroksyfenylo)prop-2-en-1-on (**1**)¹²⁰

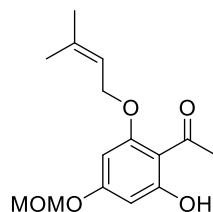


W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL rozpuszczono związek (**30A**) (1 equiv.; 0,117 mmol; 57 mg) w mieszaninie metanolu (7 mL) z wodą (0,8 mL) i 4 kroplami stężonego kwasu solnego. Reakcję prowadzono w 70°C do zaniku substratu. Dodano wody (20 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×30 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (1 : 1) uzyskując **1A** (24,05 mg; 58 %) jako pomarańczowe ciało stałe, t.top. 152,1-153,8 °C. Lit.¹²⁰ t.top.148-151°C.

¹H NMR (700Hz, CD₃OD), δ (ppm): 7,78 (d, *J*=15,4 Hz, 1H, CH); 7,66 (d, *J*=15,5 Hz, 1H, CH); 7,50 – 7,48 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,82 – 6,80 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,01 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,20 – 5,17 (m, 1H, CH); 3,89 (s, 3H, CH₃); 3,22 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,75 (s, 3H, CH₃); 1,64 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 192,63 (C=O); 164,70 (C); 162,29 (C); 160,98 (C); 159,60 (C); 141,85 (CH); 129,89 (C); 129,79 (2xCH_{Ar}); 127,03 (C); 124,44 (CH); 122,81 (CH); 115,42 (2xCH_{Ar}); 107,97 (C); 105,07 (C); 90,22 (CH_{Ar}); 54,73 (CH₃); 24,51 (CH₃); 20,84 (CH₂); 16,42 (CH₃).

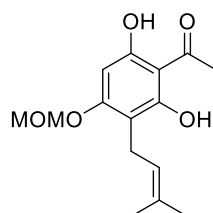
3.3.8. 1-(2-hydroksy-4-(metoksymetoksy)-6-((3-metylobut-2-en-1-yl)oksy)fenylo)etan-1-on (**26B**)¹²¹



W kolbie okrągłodennej o pojemności 1 L rozpuszczono związek **25** (1 equiv.; 24,6 mmol; 6,297 g), K₂CO₃ (2,4 equiv.; 59,0 mmol; 8,15 g) w acetonie (450 mL). Do takiej mieszaniny wkroplono bromek prenylu (1,2 equiv.; 29,5 mmol; 3,4 mL). Reakcję prowadzono w 60 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono odsączając K₂CO₃ a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **26B** (5,51 g; 80 %) jako białe ciało stałe, t.top. 42-43 °C. Lit.¹²¹ t.top. 39-41 °C

¹H NMR (400Hz, CDCl₃), δ (ppm): 6,15 (s, 1H, CH_{Ar}); 6,10 (s, 1H, CH_{Ar}); 6,02 (s, 2H, CH₂); 5,41 – 5,39 (m, 1H, CH); 4,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂); 3,30 (s, 3H, CH₃); 2,50 (s, 3H, CH₃); 1,82 (s, 3H, CH₃); 1,74 (s, 3H, CH₃).

3.3.9. 1-(2,6-dihydroksy-4-(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-yl)fenylo)etan-1-on (**27B**)¹²¹Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.

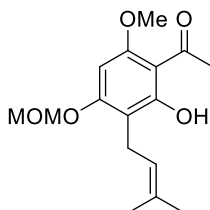


W wysuszonej zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL rozpuszczono związek **26B** (1 equiv.; 4,0 mmol; 1,121 g) w dodekanie (12 mL). Reakcję prowadzono w 216 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono przez oddestylowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie

chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **27B** (0,89 g; 80 %) jako białe ciało stałe, t.top. 114-116 °C Lit. ¹²¹ t.top. 116-119 °C

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,06 (s, 1H, OH); 14,04 (s, 1H, OH); 6,09 (s, 1H, CH_{Ar}); 6,02 (s, 2H, CH₂); 5,77 – 5,74 (m, 1H, CH); 3,33 (s, 2H, CH₂); 3,30 (s, 3H, CH₃); 2,50 (s, 3H, CH₃); 1,82 (s, 3H, CH₃); 1,70 (s, 3H, CH₃).

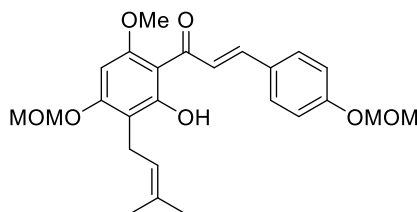
3.3.10. 1-(2-hydroksy-6-metoksy-4-(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (**28B**)¹²¹



W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **27B** (1 equiv.; 3,08 mmol; 0,862 g) i K₂CO₃ (1,8 equiv.; 5,54 mmol; 0,765 g) w acetonie (30 mL), mieszano 15 minut w temperaturze otoczenia. Do mieszaniny wkroplono siarczan dimetylu (1,5 equiv.; 4,61 mmol; 0,44 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 75°C do zaniku substratu. Reakcję zakończono odsączając K₂CO₃ a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (9 : 1) uzyskując **28B** (0,643 g; 71 %) jako żółty olej.

¹H NMR (700Hz, CDCl₃), δ (ppm): 14,09 (s, 1H, OH); 6,19 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,25 (s, 2H, CH₂); 5,20 – 5,18 (m, 1H, CH); 3,86 (s, 3H, CH₃); 3,48 (s, 3H, CH₃); 3,29 (d, J = 6,6 Hz, 2H, CH₂); 2,61 (s, 3H, CH₃); 1,78 (s, 3H, CH₃); 1,66 (s, 3H, CH₃).

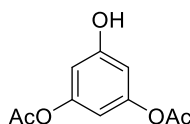
3.3.11. (E)-1-(2-hydroksy-6-metoksy-4-(metoksymetoksy)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4-(metoksymetoksy)fenylo)prop-2-en-1-on (**30B**)



W wysuszonej kolbie okrągłodennej o pojemności 500 mL rozpuszczono związek **28B** (1 equiv.; 3,4 mmol; 1,0 g) i 4-(metoksymetoksy)benzaldehyd (**29**) (1 equiv.; 3,4 mmol; 0,612 g) w dimetyloformamidzie (10 mL). Mieszaninę ochłodzono do 0°C i dodano wodorotlenek potasu (2,5 equiv.; 8,49 mmol, 0,477 g). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono 10% kwasem cytrynowym (30 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×50 mL), wysuszone nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (9 : 1) uzyskując **30B** (1,28 g; 85 %) jako żółte ciało stałe.

¹H NMR (700Hz, CDCl₃), δ (ppm): 14,09 (s, 1H, OH); 7,78 (d, *J* =15,5 Hz, 1H, CH); 7,75 (d, *J* =15,6 Hz, 1H, CH); 7,56 – 7,54 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7,07 – 7,05 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,24 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,26 (s, 2H, CH₂); 5,23 – 5,20 (m, 1H, CH); 5,21 (s, 2H, CH₂); 3,92 (s, 3H, CH₃); 3,49 (s, 3H, CH₃); 3,49 (s, 3H, CH₃); 3,32 (d, *J* =7,1Hz, 2H, CH₂); 1,79 (s, 3H, CH₃); 1,67 (s, 3H, CH₃).

3.3.12. 5-hydroksy-1,3-fenyleno dioctan (**152**)



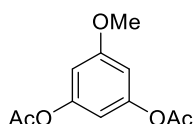
W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **139** (1equiv.; 3,96 mmol; 1,0 g) w etanolu (10 mL). W zlewce rozpuszczono węglan potasu (1 equiv.; 3,96 mmol; 0,55 g) w wodzie (1 mL). Roztwór ze zlewki dodano do kolby reakcyjnej. Reakcję prowadzono

w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Zakończono octanem etylu (50 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 40 mL), a następnie solanką (3 ×30 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (7 : 3) uzyskując **152** (0,71 g; 85 %) jako białe ciało stałe.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD), δ (ppm): 6,45 (d, $J=2,1$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 6,40 (t, $J=2,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 2,26 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (175MHz, CD_3OD), δ (ppm): 169,31 ($3\times\text{C}=\text{O}$); 158,61 (C); 151,84 ($2\times\text{C}-\text{O}$); 106,24 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$); 106,19 (C_{Ar}); 19,49($2\times\text{CH}_3$).

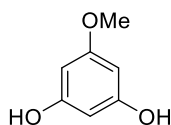
3.3.13. 5-metoksy-1,3-fenyleno dioctan (**153**)



W wysuszonej zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL rozpuszczono związek (**152**) (1 equiv.; 10,99 mmol; 2,31 g) w acetonie (20 mL). Do mieszaniny wkroplono siarczan dimetylu (1,5 equiv.; 16,49 mmol; 1,56 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze 70°C do zaniku substratu. Zakończono odsączając K_2CO_3 a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (95 : 5) uzyskując **153** (2,34 g; 95 %) jako pomarańczowe ciało stałe.

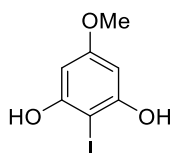
^1H NMR (700MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,56 (d, $J=2,0$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 6,54 (t, $J=2,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 3,79 (s, 3H, CH_3); 2,28 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (175MHz, CDCl_3), δ (ppm): 168,89 ($2\times\text{C}=\text{O}$); 160,74 (C_{Ar}); 151,69 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$); 107,64 (CH_{Ar}); 105,38 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 55,64 (CH_3); 21,08 ($2\times\text{CH}_3$).

3.3.14. 5-metoksybenzeno-1,3-diol (**154**)

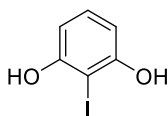
W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek (**153**) (1 equiv.; 6,69 mmol; 1,5 g) w mieszaninie etanol : H₂O (3:1, 30 mL). Do mieszaniny dodano KOH (2 equiv.; 13,38 mmol; 0,75g). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Zakończono zobojętniając mieszaninę 2M HCl. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 40 mL), a następnie solanką (3 ×30 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (6 : 4) uzyskując **154** (0,937 g; 90 %) jako białe ciało stałe.

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10,3 (s, 1H, OH); 5,98 (s, 2H, CH_{Ar}); 5,95 (s, 1H, CH_{Ar}); 3,81 (s, 3H, CH₃).

3.3.15. 2-jodo-5-metoksybenzeno-1,3-diol (**155**)

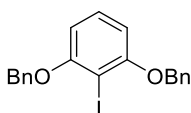
W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL rozpuszczono związek **154** (1equiv.; 1 mmol; 0,140 g) w acetonitrylu (4 mL). Mieszaninę ustawiono na łaźni wodno-lodowej (0°C) i dodano w jednej porcji NIS (1,01 equiv.; 1,01mmol; 0,227g). Usunięto łaźnię wodno-lodową i mieszano 20 minut. Reakcję zakończono pirosiarczanem sodu (10 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 30 mL), a następnie solanką (3 ×20 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano **155** (0,252 g; 96%) jako pomarańczowe ciało stałe.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,75 (s, 2H, 2 x CH_{Ar}); 3,81 (s, 3H, CH₃).

3.3.16. 2-jodobenzeno-1,3-diol (**164**)¹²²

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono resorcynol (**163**) (1 equiv.; 0,10 mol, 11 g) i I₂ (0,1 equiv.; 0,01 mmol, 25,4 g) w wodzie (100 mL). Mieszaninę ochłodzono do 0°C i powoli dodano wodorowęglan sodu (1,1 equiv.; 0,11 mol; 9,24 g), przy intensywnym mieszaniu (wydziela się CO₂). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono dodając 100 mL octanu etylu. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×200 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 100 mL) a następnie solanką (3 ×100 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (20 : 80) uzyskując **164** (16,5 g; 70 %) jako białe ciało stałe, t.top. 88-89 °C. Lit.¹²² t.top. 91-93 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,04 (t, J = 8,3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,14 (d, J=8,3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

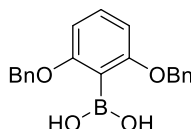
3.3.17. (((2-jodo-1,3-fenyleno)bis(oksy))bis(metyleno))dibenzen (**165**)¹²³

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL rozpuszczono 2-jodoresorcynol (**164**) (1 equiv.; 8,5 mmol, 1,9 g) i bezwodny K₂CO₃ (6 equiv.; 48,3 mmol; 6,67 g) acetonie (30 mL). Do takiej mieszaniny wkroplono bromek benzylu (3 equiv.; 24,15 mmol; 2,87 g). Reakcję prowadzono w temperaturze 65°C do zaniku substratu. Reakcję zakończono dodając 100 mL dichlorometanu. Przesączono osad a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (60 : 40) uzyskując **165** (2,68 g; 80 %) jako białe ciało stałe, t.top. 95-97 °C. Lit.¹²³ t.top. 93-95 °C

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,51 – 7,47 (m, 4H, 4x CH_{Ar}); 7,42 – 7,39 (m, 4 H, 4x CH_{Ar}); 7,38 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,34 – 7,31 (m, 2 H, 2x CH_{Ar}); 6,40 (d, $J=8,3$ Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); 5,16 (s, 4H, 2x CH_2).

^{13}C NMR (175MHz, CDCl_3), δ (ppm): 160,4 (2x C_{Ar}); 136,7 (2x C_{Ar}); 129,6 (CH_{Ar}); 128,9 (4x CH_{Ar}); 127,6 (2x CH_{Ar}); 105,0 (2x CH_{Ar}); 73,4 (CH_{Ar}); 69,9 (2x CH_2).

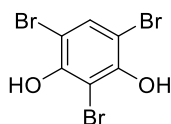
3.3.18. Kwas (2,6-bis(benzylloksy)fenylo)boronowy (**168**)¹²⁴



W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek (**171**) (1 equiv.; 2,71 mmol; 1,0 g) w bezwodnym tetrahydrofuranie (10 mL). Roztwór ochłodzono do -78°C i powoli wkrapłano $n\text{-BuLi}$ (2,5 M w heksanie; 1,1 equiv.; 2,98 mmol, 1,19 mL). Dodano trimetyloboran (2 eq; 5,4 mmol, 5,6 g, 6 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Zakończono dodając wody (10 mL). Produkt wyekstrahowano eterem dietylowym (4x50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 40 mL) a następnie solanką (3 x 40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (40 : 60) uzyskując **168** (0,59 g; 65 %) jako białe ciało stałe, t.top. $125\text{--}127^\circ\text{C}$. Lit.¹²⁴ t.top. $127\text{--}129^\circ\text{C}$

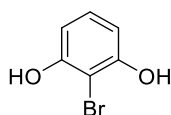
^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,50 – 7,46 (m, 4H, CH_{Ar}); 7,41 – 7,38 (m, 4 H, CH_{Ar}); 7,39 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,33 – 7,30 (m, 2 H, 2x CH_{Ar}); 6,64 (d, $J=8,3$ Hz, 2H, 2x CH_{Ar}); m 5,16 (s, 4 H, 2x CH_2).

^{13}C NMR (175MHz, CDCl_3), δ (ppm): 163,3 (2x C_{Ar}); 136,7 (2x C_{Ar}); 130,7 (CH_{Ar}); 128,9 (2x CH_{Ar}); 127,6 (2x CH_{Ar}); 127,1 (4x2x CH_{Ar}); 109,7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-B}$); 106,6 (2x CH_{Ar}); 71,2 (2x CH_2).

3.3.19. 2,4,6-tribromobenzeno-1,3-diol (**169**)

W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono resorcynol (**163**) (1 equiv.; 10 mmol, 1,1 g) i Br₂ (1,5 equiv.; 15 mmol, 1,2 g) w bezwodnym DCM (20 mL). Mieszaninę ustawiono na łaźni olejowej i grzano w 40 °C do zaniku substratu. Zakończono reakcję dodając wody (10 mL). Produkt wyekstrahowano dichlorometanem (4×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 40 mL) a następnie solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (40 : 60) uzyskując **169** (2,77 g; 80 %) jako białe ciało stałe.

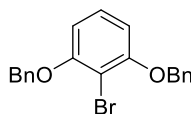
¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,57 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,89 (s, 2H, OH).

3.3.20. 2-bromobenzeno-1,3-diol (**170**)¹²²

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono wodorotlenek sodu (2 equiv.; 50 mmol; 2,0 g) i siarczyn sodu (2 equiv.; 50 mmol; 6,3 g) w wodzie (63 mL) i metanolu (13 mL). Do mieszaniny dodano 2,4,6-tribromoresorcynol (**169**) (1 equiv.; 25 mmol; 8,67 g). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu i zakończono 2M kwasem solnym (15 mL). Produkt wyekstrahowano eterem dietylowym (4 × 50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 40 mL), a następnie solanką (3 × 40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z chloroformu uzyskując **170** (16,5 g; 70 %) jako białe ciało stałe, t.top. 104-106 °C. Lit. ¹²² t.top. 98-102 °C

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,11 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar});

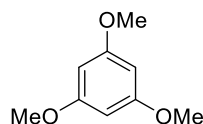
6,60 (d, J=7,1Hz, 2H, 2xCH_{Ar}).

3.3.21. (((2-bromo-1,3-fenyleno)bis(oksy))bis(metyleno))dibenzen (**171**)¹²⁴

W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono 2-bromorezolcynol (**170**) (1 equiv.; 5,29 mmol; 1,00 g) i bezwodny K_2CO_3 (2,2 equiv.; 11,6 mmol; 1,61 g) w acetonie (20 mL). Do mieszaniny dodano bromku benzyłu (2,2 equiv.; 11,8 mmol; 2,02 g). Reakcję prowadzono w temperaturze 65°C do zaniku substratu i zakończono dodając DCM (100 mL). Przesączono osad, a przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z cykloheksanu uzyskując **171** (1,56 g; 80 %) jako białe ciało stałe, t.top. 98-100 °C. Lit. ¹²⁴ t.top. 96-98 °C

¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,50 – 7,46 (m, 4H, 4xCH_{Ar}); 7,40 – 7,36 (m, 4 H, 4xCH_{Ar}); 7,33 – 7,29 (m, 2 H, 2xCH_{Ar}); 7,14 (t, J = 8,3 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,60 (d, J=8,3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}); 5,16 (s, 4 H, 2xCH₂).

¹³C NMR (175MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 158,0 (2xC_{Ar}); 136,7 (2xCH_{Ar}); 129,7 (CH_{Ar}); 128,9 (4x CH_{Ar}), 127,6 (CH_{Ar}); 127,1 (CH_{Ar}); 105,7 (CH_{Ar}); 70,12 (CH₂).

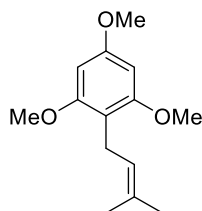
3.3.22. 1,3,5-trimetoksybenzen (**135**)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL rozpuszczono floroglucynol (**23**) (1equiv.; 39,7 mmol; 5,0 g) i węglan potasu (4 equiv.; 158,8 mmol; 21,91 g) w acetonie (50 mL). Do mieszaniny wkroplono siarczan dimetylu (3,3 equiv.; 130,95 mmol; 12,6 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu i zakończono wodą. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×50 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (9 : 1) uzyskując **135** (4,60 g; 69 %) jako białe ciało stałe, t.top. 55-57 °C. Lit. ¹²⁵ t.top. 51-53°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,09 (s, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 3,77 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (175MHz, CDCl_3), δ (ppm): 161,57 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$); 92,94 ($3\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 55,33 ($3\times\text{CH}_3$).

3.3.23. 1,3,5-trimetoksy-2-(3-metylobut-2-en-1-ylo)benzen (**136**)¹²⁶



W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **135** (1 equiv.; 11,9 mmol; 2,0 g) w cykloheksanie (10 mL). Mieszaninę ustawiono na łaźni wodno-lodowej i ochłodzono do 0 °C. Do mieszaniny wkroplono *n*-BuLi (1,4 equiv.; 16,66 mmol; 10,4 mL). Reakcję prowadzono w 65 °C (łaźnia olejowa) przez 30 minut, następnie doprowadzono do temperatury otoczenia i wkroplono bromek prenilylu (1,5 equiv.; 17,86 mmol; 2,66 g; 2,09 mL). Reakcję prowadzono w 65 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Zakończono nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (15 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (98:2) uzyskując **136** (1,52 g; 54 %) jako żółtą ciecz.

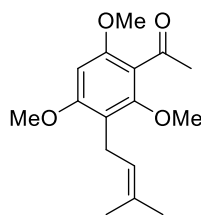
^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,16 (s, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 5,22 – 5,17 (m, 1H, CH);

3,83 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 3,29 (d, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2); 1,78 (s, 3H, CH_3); 1,68 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (175MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,21 (C_{Ar}); 158,62 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$); 130,67 (C_{Pr});

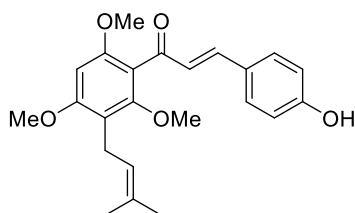
123,49 (CH_{Pr}); 110,99 (C_{Ar}); 90,82 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 55,77 ($2\times\text{CH}_3$); 55,35 (CH_3); 25,84 (CH_3);

21,83 (CH_2); 17,69 (CH_3).

3.3.24. 1-(2,4,6-trimetoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)etan-1-on (**137**)

W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL rozpuszczono związek **136** (1 equiv.; 6,92 mmol; 1,63 g) w octanie etylu (35 mL). Do mieszaniny wkroplono $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (1,2 equiv.; 8,3 mmol; 1,05 mL), a następnie bezwodnik octowy (1,2 equiv.; 8,3 mmol; 0,78 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu i zakończono wodą (20 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8:2) uzyskując **137** (0,57 g; 30 %) jako żółte ciało stałe.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,36 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,76 – 5,74 (m, 1H, CH); 3,90 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, CH_3); 3,72 (s, 3H, CH_3); 3,33 (d, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2); 2,52 (s, 3H, CH_3); 1,82 (s, 3H, CH_3); 1,70 (s, 3H, CH_3).

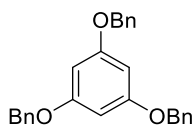
3.3.25. (E)-3-(4-hydroksyfenylo)-1-(2,4,6-trimetoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)prop-2-en-1-on (**138**)

W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **137** (1 equiv.; 2,07 mmol; 0,577 g), wodorotlenek potasu (2 equiv.; 4,15 mmol; 0,232 g) w octanie etylu (20 mL). Do takiej mieszaniny dodano hydroksybenzaldehyd (1,2 equiv.; 2,49 mmol; 0,30 g). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu i zakończono wodą (20 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×50 mL). Połączone

warstwy organiczne przemyto solanką (3 × 30 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (7:3) uzyskując **138** (0,51 g; 64 %) jako żółte ciało stałe.

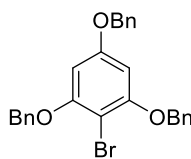
^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,06 (d, $J=15,1$ Hz, 1H, CH); 7,60 (d, $J=15,0$ Hz, 1H, CH); 7,54 – 7,42 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}); 6,59 – 6,57 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}); 6,44 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,78 – 5,72 (m, 1H, CH); 3,90 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, CH_3); 3,73 (s, 3H, CH_3); 3,35 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH_2); 1,82 (s, 3H, CH_3); 1,70 (s, 3H, CH_3).

3.3.26. 1,3,5-tris(benzylloksy)benzen (**140**)¹²⁷



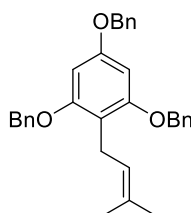
W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 500 mL rozpuszczono związek **139** (1 equiv.; 48,11 mmol; 12,13 g) w suchym DMF (240 mL). Do mieszaniny dodano małymi porcjami wodorek sodu (7,2 equiv.; 346,7 mmol; 13,85 g) oraz wkroplono chlorek benzylu (3,5 equiv.; 173,05 mmol; 20,2 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia przez 30 minut, a następnie ochłodzono do 0 °C (łaznia wodno-lodowa). Do mieszaniny dodano wodę (2,9 equiv.; 139,5 mmol; 2,5 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu i zakończono wodą (200 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (5×100 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką (3 × 100 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z metanolu uzyskując **140** (15,83 g; 83 %) jako żółte ciało stałe.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,50 – 7,47 (m, 6H, 6 x CH_{Ar}); 7,42 – 7,38 (m, 6H, 6 x CH_{Ar}); 7,34 – 7,30 (m, 3H, 3 x CH_{Ar}); 6,07 (s, 3H, 3 x CH_{Ar}); 5,14 (s, 6H, 3 x CH_3).

3.3.27. (((2-bromobenzen-1,3,5-triyl)tris(oksy))tris(metyleno))tribenzen (**141**)¹²⁸

W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL rozpuszczono związek **140** (1 equiv.; 2,52 mmol; 1,0 g) w dichlorometanie (10 mL). Mieszaninę doprowadzono do temperatury 0 °C (łaźnia wodno-lodowa) i porcjami dodawano NBS (1,1 equiv.; 2,77 mmol; 0,494 g). Reakcję prowadzono w 0 °C (łaźnia wodno-lodowa)) do zaniku substratu. Reakcję zakończono trietyloaminą (0,5 mL). Produkt wyekstrahowano dichlorometanem (4×40 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto 10% NaOH (5 mL), następnie H₂O (2×10mL) i solanką (10mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z metanolu uzyskując **141** (0,93 g; 78 %) jako żółte ciało stałe.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,51 – 7,46 (m, 6H, 6 x CH_{Ar}); 7,41 – 7,39 (m, 6H, 6 x CH_{Ar}); 7,34 – 7,31 (m, 3H, 3 x CH_{Ar}); 6,14 (s, 2H, 2 x CH_{Ar}); 5,16 (s, 4H, 2 x CH₂); 5,14 (s, 2H, CH₂).

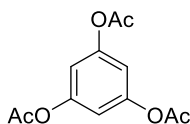
3.3.28. (((2-(3-metylobut-2-en-1-ylo)benzeno-1,3,5-triyl)tris(oksy))tris(metyleno))tribenzen (**142**)

W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL rozpuszczono związek **141** (1 equiv.; 1,93 mmol; 0,92 g) w suchym eterze dietylowym (3 mL) i benzenie (1,5 mL). Mieszaninę doprowadzono do temperatury -20 °C (łaźnia aceton – suchy lód) i wkroplono *n*-BuLi (1,2 equiv.; 2,32 mmol; 0,97 mL), CuBr•DMS (0,5 equiv.; 0,97 mmol; 0,198 g) oraz bromek prenilylu (1,5 equiv.; 2,90 mmol; 0,39 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze

otoczenia do zaniku substratu i zakończono chlorkiem amonu (5 mL) oraz wodą (10 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×30 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 20 mL), solanką (2 × 20 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z metanolu uzyskując **142** (0,49 g; 55 %) jako żółte ciało stałe.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,52 – 7,49 (m, 6H, 6 x CH_{Ar}); 7,42 – 7,39 (m, 6H, 6 x CH_{Ar}); 7,34 – 7,31 (m, 3H, 3 x CH_{Ar}); 6,26 (s, 2H, 2 x CH_{Ar}); 5,76 – 5,74 (m, 1H, CH); 5,16 (s, 4H, 2 x CH_2); 5,14 (s, 2H, CH_2); 3,33 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2); 1,82 (s, 3H, CH_3); 1,70 (s, 3H, CH_3).

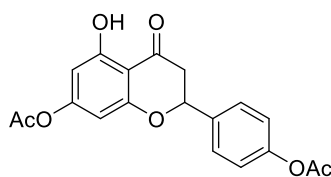
3.3.29. Trioctan benzenu-1,3,5-triylu (**139**)¹²⁹



W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono floroglucynol **23** (1equiv.; 79,3 mmol; 10,0 g), bezwodnik octowy (4 equiv.; 317,2 mmol, 30 mL) w pirydynie (50 mL)). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono 2M kwasem solnym (20 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×100 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 × 70 mL), solanką (3 × 50 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z metanolu, uzyskując **139** (18,1 g; 90 %) jako białe ciało stałe, t.top. 107-109 °C. Lit. ¹²⁹ t.top. 106-107 °C.

^1H NMR (400Hz, CDCl_3), δ (ppm): 6,83 (s, 3H, CH_{Ar}); 2,27 (s, 9H, 3x CH_{Ar}).

^{13}C NMR (175Hz, CDCl_3), δ (ppm): 168,55 (3x $\text{C}=\text{O}$); 151,11 (3x C_{Ar}); 112,76 (3x CH_{Ar}); 21,06 (3x CH_3).

3.3.30. 4-(7-acetoksy-5-hydroksy-4-oksochroman-2-yl)octan fenylu (**174**)¹³⁰

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono naringeninę (**173**) (1 equiv.; 73,46 mmol; 20,0 g) i bezwodnik octowy (2,0 equiv.; 146,92 mmol; 15,0 g) w pirydynie (60 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono 2 M HCl (20 mL). Produkt wyekstrahowano octanem etylu (3×100 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (2 x 50 mL) i solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z metanolu uzyskując **174** (20,94 g; 80 %) jako kremowe ciało stałe, t.top 143,1–143,8 °C. Lit. ¹³⁰ t.top 141–142 °C

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 11,83 (s, 1H, OH); 7,47 – 7,45 (m, 2H, 2xCH_{Ar});

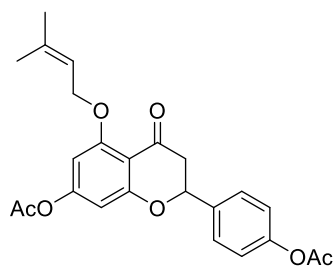
7,17 – 7,15 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,31 (d, *J* =2,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,30 (d, *J* =2,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,45 (dd, *J*₁ =13,4 Hz, *J*₂ =3,0 Hz 1H, CH); 3,10 (dd, *J*₁ =17,2 Hz, *J*₂ =13,5 Hz 1H, CH₂); 2,87 (dd, *J*₁ =17,2 Hz, *J*₂ =3,1 Hz 1H, CH₂); 2,31 (s, 3H, CH₃); 2,28 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 196,72 (C=O); 169,31 (C=O); 168,20 (C=O);

163,31 (C); 162,14 (C); 158,38 (C); 150,99 (C); 135,52 (C); 127,32 (2xCH_{Ar}); 122,10 (2xCH_{Ar}); 106,19 (C); 103,40 (CH_{Ar}); 101,72 (CH_{Ar}); 78,72 (CH); 43,58 (CH₂); 21,15 (CH₃); 21,11 (CH₃).

ν [cm⁻¹]: 2963,8 (w); 1741,98 (m); 1650,01 (m); 1370,29 (m); 1210,20 (s); 1276, 51 (s); 1075,86 (s); 1013,87 (s); 839,70 (m); 768,90 (m).

3.3.31. 4-(7-acetoksy-5-((3-metylobut-2-en-1-ylo)oksy)-4-oksochroman-2-ylo)octan
fenylu (**175**)

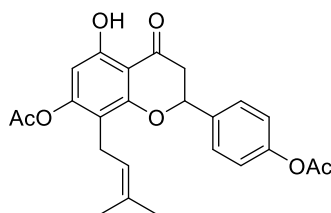


W zaargonowanej dwuszyjnej kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **174** (1 equiv.; 14,04 mmol; 5,0 g) w suchym dichlorometanie (15 mL). Do takiej mieszaniny wkroplono alkohol prenylowy (2,0 equiv.; 28,08 mmol; 2,42 g), trifenylofosfine (1,7 equiv.; 23,87 mmol; 6,25 g) i ester izopropylowy kwasu azodikarboksylowego (4,0 equiv.; 56,16 mmol; 11,34 g). Reakcję prowadzono w 40 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono doprowadzając temperaturę to temperatury otoczenia. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×70 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 30 mL), solanką (3 ×20 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (7:3) uzyskując **175** (4,76 g; 85 %) jako białe ciało stałe, t.top. 113,4-116,1°C. Lit. ¹³⁰ 121-122°C

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,46 – 7,45 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 7,14 – 7,12 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,42 (d, *J* =2,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,31 (d, *J* =2,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,54 – 5,51 (m, 1H, CH); 5,42 (dd, *J*₁ =13,3 Hz, *J*₂ =2,7 Hz 1H, CH); 4,63 – 4,58 (m, 2H, CH₂); 3,00 (dd, *J*₁ =16,4 Hz, *J*₂ =13,3 Hz 1H, CH₂); 2,81 (dd, *J*₁ =16,4 Hz, *J*₂ =2,8 Hz 1H, CH₂); 2,31 (s, 3H, CH₃); 2,30 (s, 3H, CH₃); 1,78 (s, 3H, CH₃); 1,73 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 189,01 (C=O); 169,32 (C=O); 168,40 (C=O); 163,69 (C); 161,12 (C); 156,35 (C); 150,78 (C); 138,23 (C); 136,11 (C); 127,28 (2xCH_{Ar}); 121,94 (2xCH_{Ar}); 118,89 (CH); 109,62 (C); 103,17 (CH_{Ar}); 99,90 (CH_{Ar}); 78,62 (CH); 66,40 (CH₂); 45,76 (CH₂); 25,79 (CH₃); 21,19 (CH₃); 21,11 (CH₃); 18,37 (CH₃).

ν [cm⁻¹]: 2979,34 (m); 1763,5 (m); 1680,11 (m); 1595,80 (m); 1373,21 (m); 1197,28 (s); 1108,11 (s); 1076,06 (s); 1030,80 (s); 903,53 (m); 843,01 (m)

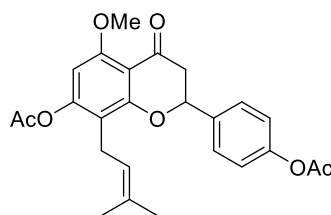
3.3.32. Octan 4-(7-acetoksy-5-hydroksy-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)-4-oksochroman-2-ylo)fenylu (**176**)¹³¹

W zaargonowanej kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL rozpuszczono związek **175** (1equiv.; 3,41 mmol; 1,45 g) w chloroformie (3,5 mL). Do mieszaniny dodano $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (0,07 equiv.; 0,24 mmol; 0,25g). Reakcję prowadzono w 70 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono przez odparowanie rozpuszczalnika na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **176** (1,02 g; 70 %) jako lekko żółte ciało stałe, t.top. 143,3-144,0°C.

^1H NMR (700MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,46 – 7,45 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 7,14 – 7,12 (m, 2H, 2x CH_{Ar}); 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,54 – 5,51 (m, 1H, CH); 5,42 (dd, J_1 = 13,3 Hz, J_2 = 2,7 Hz 1H, CH); 4,63 – 4,58 (m, 2H, CH_2); 3,00 (dd, J_1 = 16,4 Hz, J_2 = 13,3 Hz 1H, CH_2); 2,81 (dd, J_1 = 16,4 Hz, J_2 = 2,8 Hz 1H, CH_2); 2,31 (s, 3H, CH_3); 2,30 (s, 3H, CH_3); 1,78 (s, 3H, CH_3); 1,73 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (175MHz, CDCl_3), δ (ppm): 197,09 (C=O); 169,17 (C=O); 168,20 (C=O); 160,87 (C); 159,80 (C); 156,82 (C); 150,99 (C); 135,88 (C); 131,95 (C); 127,16 (2x CH_{Ar}); 122,01 (2x CH_{Ar}); 121,61 (CH); 113,55 (C); 106,56 (C); 104,10 (CH_{Ar}); 78,64 (CH); 43,57 (CH_2); 25,62 (CH_3); 22,66 (CH_2); 21,06 (CH_3); 20,83 (CH_3); 17,74 (CH_3).

ν [cm^{-1}]: 2975,3 (w); 1762,81 (m); 1636,79 (m); 1428,35 (m); 1372,01 (m); 1188,65 (s); 1066,06(s); 1011,90 (m); 896,23 (m); 523,86 (m)

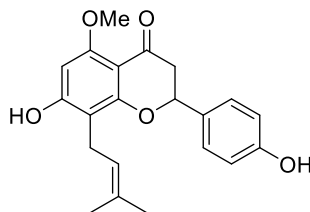
3.3.33. Octan 4-(7-acetoksy-5-metoksy-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)-4-oksochroman-2-ylo)fenylu (**177a**)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono związek **176** (1 equiv.; 9,46 mmol; 4,01 g) i Ag₂O (4 equiv.; 37,85 mmol; 8,77 g) w eterze dietylowym (95 mL). Przygotowaną mieszaninę ogrzano do 50 °C (łaźnia olejowa) i dodano jodometan (6 equiv.; 56,77 mmol; 8,06 g; 3,7 mL). Reakcję prowadzono w 50 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono odsączając osad. Przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (6:4) uzyskując **177a** (2,32 g; 56 %) jako białe ciało stałe, t.top. 140,2-140,8°C.

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,46 – 7,44 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 7,15 – 7,13 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,29 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,43 (dd, *J*₁ =13,4 Hz, *J*₂ =2,9 Hz 1H, CH); 5,08 – 5,05 (m, 1H, CH); 3,88 (s, 3H, CH₃); 3,19 (d, *J*₁=6,9 Hz, 2H, CH₂); 3,00 (dd, *J*₁ =16,4 Hz, *J*₂ =13,3 Hz 1H, CH₂); 2,85 (dd, *J*₁ =16,4 Hz, *J*₂ =3,0 Hz 1H, CH₂); 2,32 (s, 3H, CH₃); 2,31 (s, 3H, CH₃); 1,65 (s, 3H, CH₃); 1,59 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 189,84 (C=O); 169,32 (C=O); 168,64 (C=O); 161,62 (C); 159,40 (C); 154,59 (C); 150,70 (C); 136,30 (C); 132,1 (C); 127,12 (2xCH_{Ar}); 121,87 (2xCH_{Ar}); 121,50 (CH); 115,18 (C); 109,70 (C); 99,34 (CH_{Ar}); 78,56 (C); 56,26 (CH₃); 45,59 (CH₂); 25,66 (CH₃); 22,91 (CH₂); 21,11 (CH₃); 20,91 (CH₃); 17,76 (CH₃).

ν [cm⁻¹]: 2961,5 (w); 1752,58 (m); 1648,67 (m); 1591,79 (m); 1368,80 (m); 1203,48 (s); 1097,84 (s); 1054,76 (m); 902,31 (m); 833,62 (m); 517,40 (m)

3.3.34. 7-hydroksy-2-(4-hydroksyfenylo)-5-metoksy-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)chroman-4-on (**12a**)

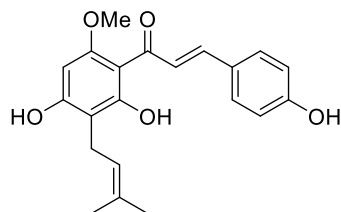
W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 mL rozpuszczono związek **177a** (1 equiv.; 4,35 mmol; 1,90 g) i wodorotlenek potasu (2,0 equiv.; 8,7 mmol; 0,49 g) w metanolu (30 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono doprowadzając do pH obojętnego przez wkroplenie 2M HCl. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×70 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 50 mL) i solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **12a** (1,52 g; 99 %) jako żółte ciało stałe, t.top. 160,3-162,0 °C.

¹H NMR (700MHz, CD₃OD), δ (ppm): 7,34 – 7,32 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,84 – 6,82 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,13 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,30 (dd, *J*₁=12,8 Hz, *J*₂=2,9 Hz 1H, CH); 5,16 – 5,14 (m, 1H, CH); 3,81 (s, 3H, CH₃); 3,26 – 3,19 (m, 2H, CH₂); 2,99 (dd, *J*₁=16,6 Hz, *J*₂=12,9 Hz 1H, CH₂); 2,68 (dd, *J*₁=16,5 Hz, *J*₂=3,1 Hz 1H, CH₂); 1,64 (s, 3H, CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (175MHz, CDCl₃), δ (ppm): 191,46 (C=O); 162,81 (C); 162,44 (C); 106,45 (C); 157,41 (C); 130,29 (C); 130,21 (C); 127,44 (2xCH_{Ar}); 122,56 (CH); 114,90 (2xCH_{Ar}); 108,66 (C); 104,60 (C); 92,21 (CH_{Ar}); 76,61 (CH); 54,61 (CH₃); 44,84 (CH₂); 24,51 (CH₃); 21,33 (CH₂); 16,49 (CH₃).

ν [cm⁻¹]: 3149,7 (w); 1646,10 (m); 1590,51 (s); 1451,87 (m); 1409,60 (w); 1349,00 (m); 1269,55 (s); 1087,77 (s); 826,76 (m); 546,9 (m)

3.3.35. (E)-1-(2,4-dihydroksy-6-metoksy-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4-hydroksyfenylo)prop-2-en-1-on (**1a**)

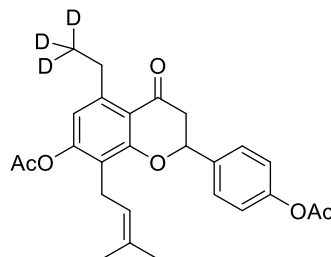


W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **12a** (1 equiv.; 4,35 mmol; 1,54 g) i DBU (2 equiv.; 8,7 mmol; 1,32 g; 1,3 mL) w DMF (20 mL). Reakcję prowadzono w 70 °C (łaznia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono zobojętniając 2M HCl. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×60 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 50 mL), solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (6:4) uzyskując **1a** (1,29 g; 85 %) jako pomarańczowe ciało stałe, t.top. 150,9-152,0 °C.

¹H NMR (700Hz, CD₃OD), δ (ppm): 7,78 (d, *J* =15,4 Hz, 1H, CH); 7,66 (d, *J* =15,5 Hz, 1H, CH); 7,50 – 7,48 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,82 – 6,80 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,01 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,20 – 5,17 (m, 1H, CH); 3,89 (s, 3H, CH₃); 3,22 (d, *J* =7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,75 (s, 3H, CH₃); 1,64 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 192,63 (C=O); 164,70 (C); 162,29 (C); 160,98 (C); 159,60 (C); 141,85 (CH); 129,89 (C); 129,79 (2xCH_{Ar}); 127,03 (C); 124,44 (CH); 122,81 (CH); 115,42 (2xCH_{Ar}); 107,97 (C); 105,07 (C); 90,22 (CH_{Ar}); 54,73 (CH₃); 24,51 (CH₃); 20,84 (CH₂); 16,42 (CH₃).

ν [cm⁻¹]: 3184,1 (m); 2915,6 (m); 1596,32 (s); 1511,39 (s); 1437,31(s); 1339,89 (s); 1099,50 (s); 823,84 (s); 803,88 (s); 539,46 (s); 512,72 (s)

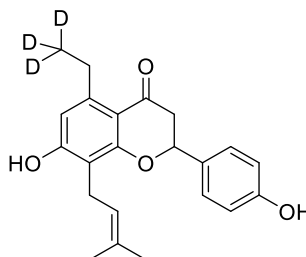
3.3.36. Octan 4-(7-acetoksy-5-(etylo-2,2,2-d₃)-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)-4-oksochroman-2-ylo)fenylu (**177b**)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **176** (1 equiv.; 2,36 mmol; 1,0 g) i Ag₂O (4 equiv.; 9,44 mmol; 2,19 g) w eterze dietylowym (25 mL). Przygotowaną mieszaninę ogrzano do 50 °C (łaźnia olejowa) i dodano deuterowany jodometan (6 equiv.; 14,16 mmol; 2,0 g; 0,86 mL). Reakcję prowadzono w 50 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Zakończono odsączając osad. Przesącz odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (6:4) uzyskując **177b** (0,89 g; 86 %) jako żółte ciało stałe, t.top. 138,1-139,3 °C.

¹H NMR (700MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,46 – 7,42 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 7,14 – 7,10 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,27 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,41 (dd, *J*₁=13,1 Hz, *J*₂=2,8 Hz 1H, CH); 5,07 – 5,03 (m, 1H, CH); 3,21 – 3,14 (m, 2H, CH₂); 2,98 (dd, *J*₁=16,5 Hz, *J*₂=13,2 Hz 1H, CH₂); 2,83 (dd, *J*₁=16,5 Hz, *J*₂=2,8 Hz 1H, CH₂); 2,30 (s, 3H, CH₃); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,64 – 1,62 (m, 3H, CH₃); 1,58 – 1,56 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (175MHz, CDCl₃), δ (ppm): 189,88 (C=O); 169,39 (C=O); 168,78 (C=O); 161,79 (C); 159,68 (C); 154,88 (C); 151,00 (C); 136,56 (C); 132,23 (C); 127,30 (2xCH_{Ar}); 122,11 (2xCH_{Ar}); 121,79 (CH); 115,35 (C); 110,03 (C); 99,58 (CH_{Ar}); 78,76 (C); 45,80 (CH₂); 25,76 (CH₃); 23,19 (CH₂); 21,27 (CH₃); 21,10 (CH₃); 18,01 (CH₃).

ν [cm⁻¹]: 1754,36 (m); 1685,67 (m); 1593,79 (m); 1362,80 (m); 1204,48 (s); 1091,67 (s); 902,31 (m).

3.3.37. 5-(etylo-2,2,2-d3)-7-hydroksy-2-(4-hydroksyfenylo)-8-(3-metylobut-2-en-1-ylo)chroman-4-on (**12b**)

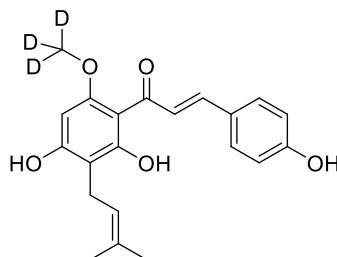
W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **177b** (1 equiv.; 4,33 mmol; 1,799 g) i wodorotlenek potasu (2,0 equiv.; 8,66 mmol; 0,488 g) w metanolu (30 mL). Reakcję prowadzono w temperaturze otoczenia do zaniku substratu. Reakcję zakończono doprowadzając do pH obojętnego przez wkroplenie 2M HCl. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×70 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 50 mL) i solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (8 : 2) uzyskując **12b** (1,44 g; 99 %) jako żółte ciało stałe, t.top. 150,2-151,1°C.

^1H NMR (700MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7,33 – 7,28 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 6,83 – 6,78 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 6,10 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,27 (dd, $J_1=12,8$ Hz, $J_2=2,9$ Hz 1H, CH); 5,18 – 5,11 (m, 1H, CH); 3,24 – 3,17 (m, 2H, CH_2); 2,97 (dd, $J_1=16,6$ Hz, $J_2=12,8$ Hz 1H, CH_2); 2,65 (dd, $J_1=16,5$ Hz, $J_2=2,9$ Hz 1H, CH_2); 1,61 (s, 3H, CH_3); 1,56 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (175MHz, CD_3OD), δ (ppm): 193,06 (C=O); 164,31 (C); 162,04 (C); 158,92 (C); 131,83 (C); 131,61 (C); 129,44 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 124,56 (CH); 116,40 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 110,16 (C); 106,20 (C); 93,61 (CH_{Ar}); 80,11 (CH); 46,43 (CH_2); 26,51 (CH_3); 22,93 (CH_2); 18,49 (CH_3).

ν [cm^{-1}]: 3164,7 (w); 1591,10 (m); 1509,51 (s); 1422,60 (w); 1359,00 (m); 1259,55 (s); 1095,77 (s); 823,76 (m);

3.3.38. (E)-1-(2,4-dihydroksy-6-(metoksy-d₃)-3-(3-metylobut-2-en-1-ylo)fenylo)-3-(4-hydroksyfenylo)prop-2-en-1-on (**1b**)

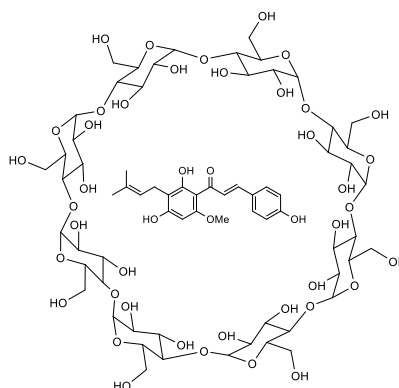


W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL rozpuszczono związek **12b** (1 equiv.; 4,43 mmol, 1,581 g) i DBU (2 equiv.; 8,86 mmol; 1,324 g; 1,3 mL) w DMF (20 mL). Reakcję prowadzono w 70 °C (łaźnia olejowa) do zaniku substratu. Reakcję zakończono zobojętniając 2M HCl. Produkt wyekstrahowano octanem etylu (4×60 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (3 x 50 mL), solanką (3 ×40 mL), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej typu Flash w układzie heksan : octan etylu (6:4) uzyskując **1b** (1,14 g; 72 %) jako żółte ciało stałe, t.top. 149,2-151,0 °C.

¹H NMR (700Hz, CD₃OD), δ (ppm): 7,79 (d, *J*=15,5Hz, 1H, CH); 7,66 (d, *J*=15,5 Hz, 1H, CH); 7,51 – 7,46 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,85 – 6,79 (m, 2H, 2xCH_{Ar}); 6,01 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,22 – 5,18 (m, 1H, CH); 3,23 (d, *J*=7,0 Hz, 2H, CH₂); 1,76 (s, 3H, CH₃); 1,65 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194,32 (C=O); 166,10 (C); 163,89 (C); 162,61 (C); 161,10 (C); 143,41 (CH); 131,59 (C); 128,79 (2xCH_{Ar}); 126,03 (C); 124,44 (CH); 122,81 (CH); 117,02 (2xCH_{Ar}); 109,62 (C); 106,73 (C); 91,22 (CH_{Ar}); 26,11 (CH₃); 22,42 (CH₂); 18,42 (CH₃).

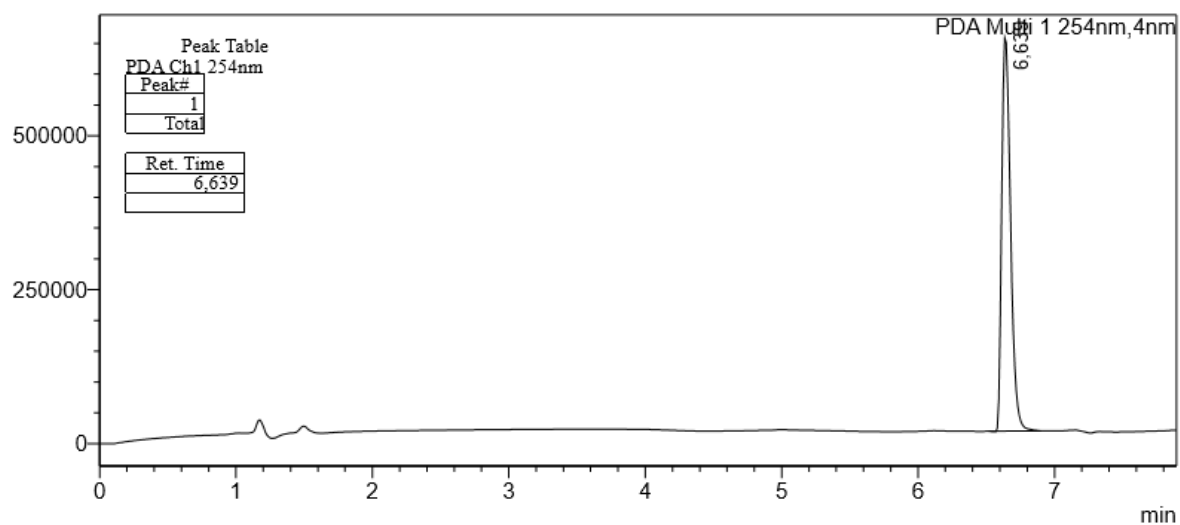
ν [cm⁻¹]: 3302,1 (m); 2915,6 (m); 1521,32 (s); 1439,31(s); 1337,89 (s); 1213,32 (s), 1157,21 (s), 1098,50 (s); 830,84 (s);

3.3.39. Kompleks γ -CD-XN (**180**)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL rozpuszczono γ -cyklodekstryna (**134**) (10 equiv.; 113 mmol; 146 g) w wodzie (1 L). Do mieszaniny dodano węglan potasu (10 equiv.; 113 mmol; 15,6 g), mieszano 5 minut w temperaturze pokojowej. Wkroplono ksantohumol (1) (1 equiv.; 11,3 mmol; 4 g) rozpuszczony w etanolu (100 mL). Po całkowitym wkropleniu XN mieszano 30 minut. Reakcję zakończono zakwaszając 2% H_2SO_4 do $\text{pH} = 7,3$ i mieszano 1h w temperaturze otoczenia. Produkt odsączono na lejku Buchnera, przemyto eterem dietylowym (2 x 100 mL), suszono na powietrzu, uzyskując **180** (37,8 g) jako pomarańczowe ciało stałe.

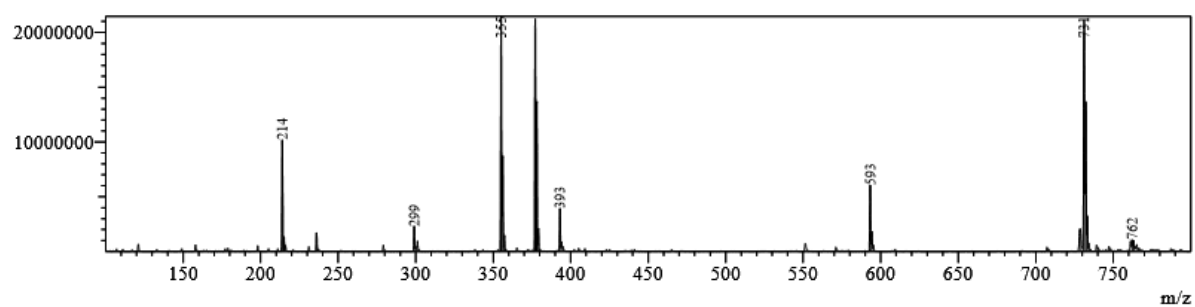
3.4. Chromatogramy HPLC ksantohumolu (**1a**)

uAU

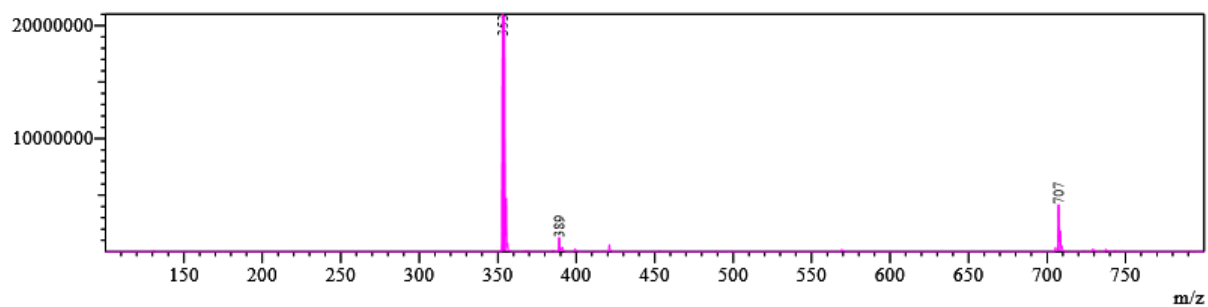


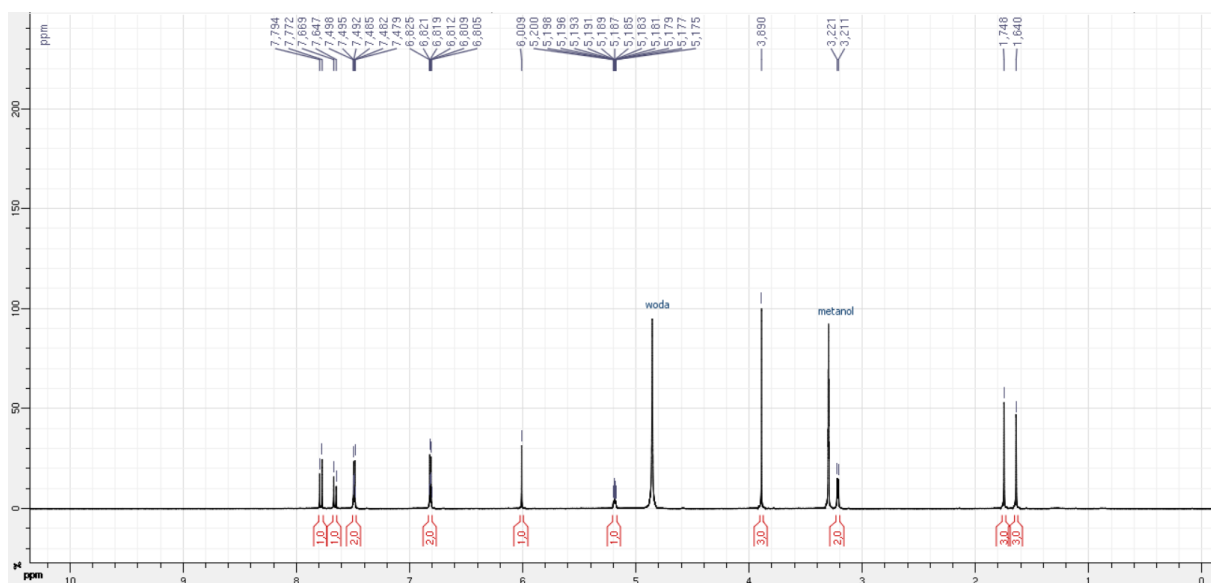
R. Time: 6.650 (Scan#: 397)
MassPeaks: 19
Segment 1 - Event 1

MS Spectrum

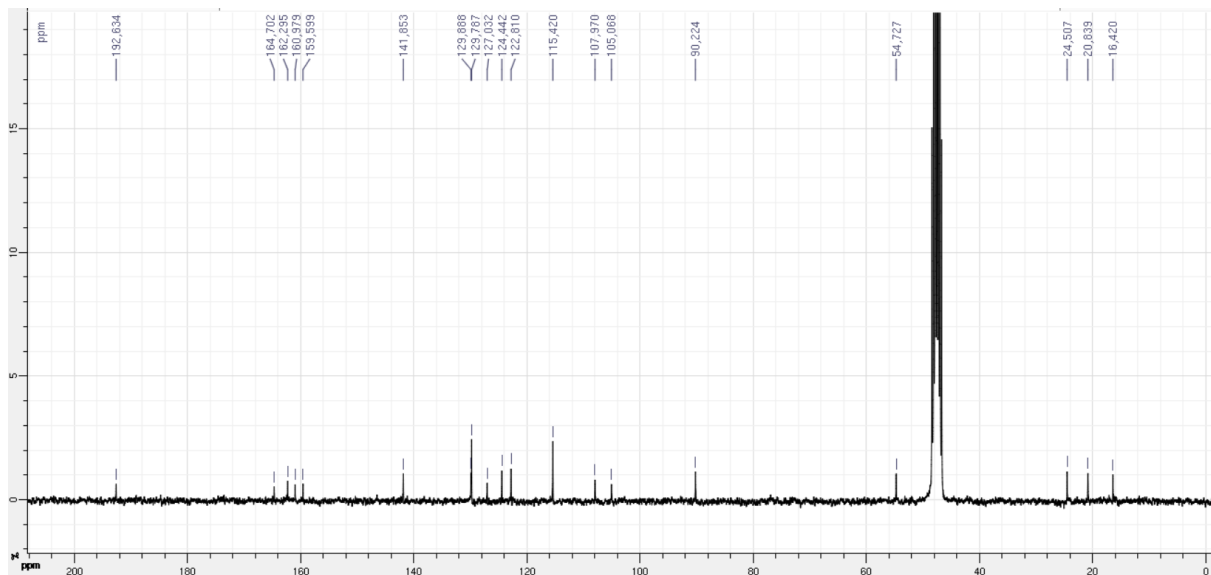


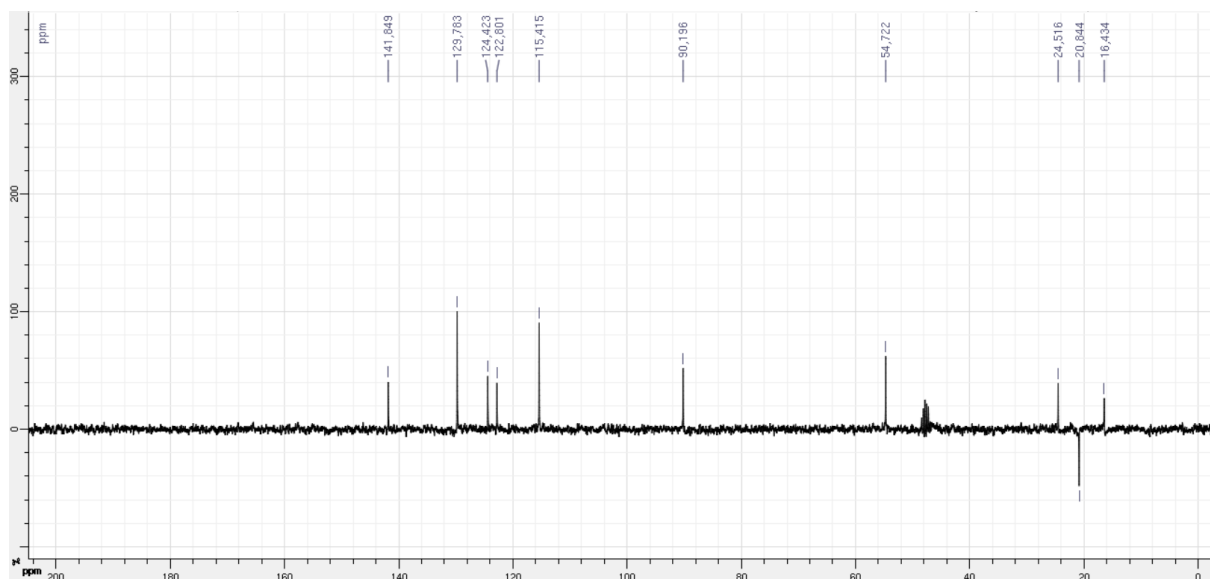
R. Time: 6.683 (Scan#: 399)
MassPeaks: 6
Segment 1 - Event 3



3.5. Widma NMR ksantohumolu (**1a**)

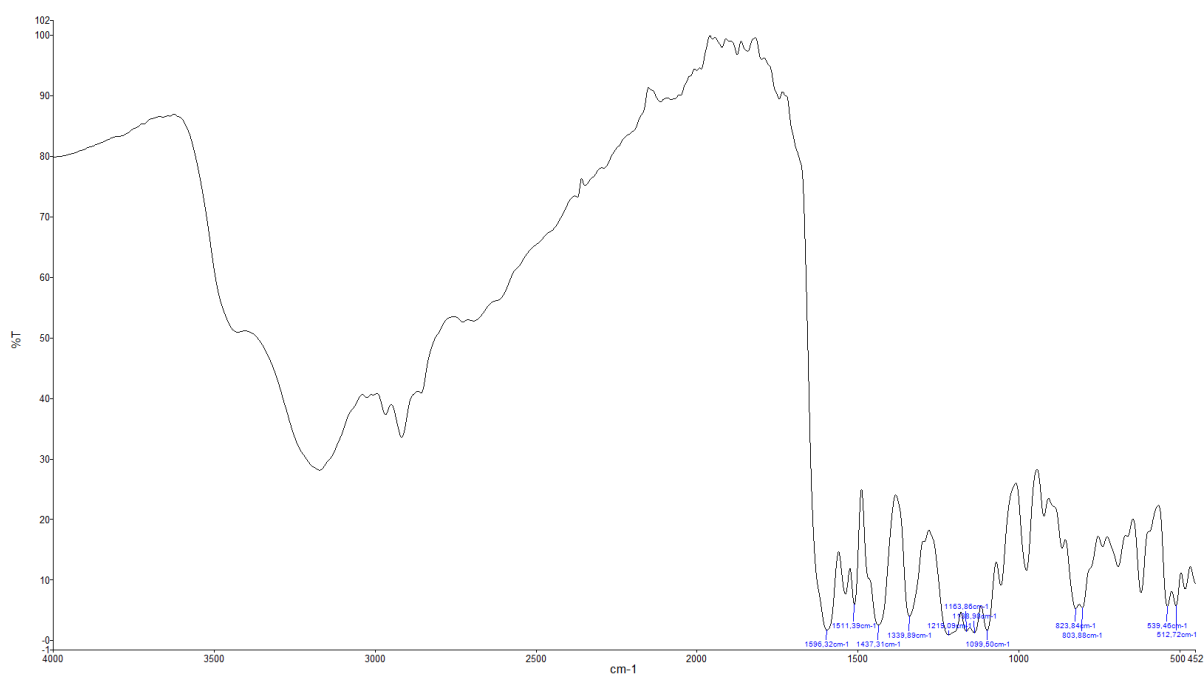
^1H NMR (700Hz, CD_3OD), δ (ppm): 7,78 (d, $J=15,4\text{Hz}$, 1H, CH); 7,66 (d, $J=15,5\text{Hz}$, 1H, CH); 7,50 – 7,48 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 6,82 – 6,80 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 6,01 (s, 1H, CH_{Ar}); 5,20 – 5,17 (m, 1H, CH); 3,89 (s, 3H, CH_3); 3,22 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 2H, CH_2); 1,75 (s, 3H, CH_3); 1,64 (s, 3H, CH_3).





^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 192.63 (C=O), 164.70 (C), 162.29 (C), 160.98 (C); 159.60 (C); 141.85 (CH); 129.89 (C); 129.79 (2xCH_{Ar}); 127.03 (C); 124.44 (CH); 122.81 (CH); 115.42 (2xCH_{Ar}); 107.97 (C); 105.07 (C); 90.22 (CH_{Ar}); 54.73 (CH₃); 24.51 (CH₃); 20.84 (CH₂); 16.42 (CH₃).

3.6. Widmo IR dla ksantohumolu (**1a**).



4. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie podstawowych właściwości trzech naturalnych cyklodekstryn.....	str.42
Tabela 2. Wykorzystanie CD do polepszenia rozpuszczalności leków.....	str.43
Tabela 3. Wpływ CD na stabilność wybranych substancji leczniczych.....	str.44
Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające CDs jako substancje pomocnicze zarejestrowane obecnie na terenie RP	str.45
Tabela 5. Warunki dla usunięcia grup metylowych ze związku 138	str.50
Tabela 6. Warunki wykorzystane w przegrupowaniu Claisena dla eteru 148	str.54
Tabela 7. Warunki odbezpieczania grup benzytowych w związku 151	str.54
Tabela 8. Dobór warunków do reakcji jodowania związku 154	str.55
Tabela 9. Optymalizacja przegrupowania Claisena związku 175 przy wykorzystaniu katalizatora Eu(fod) ₃	str.62
Tabela 10. Optymalizacja reakcji alkilowania pochodnej 174	str.63
Tabela 11. Optymalizacja reakcji alkilowania pochodnej 176	str.64
Tabela 12. Optymalizacja reakcji alkilowania pochodnej 176 z wykorzystaniem Ag ₂ O.....	str.65
Tabela 13. Przejścia MRM dla XN (1a) i XN-d ₃ (1b).....	str.66
Tabela 14. Porównanie czasów retencji XN (1a) i XN-d ₃ (1b) w różnych warunkach analizy, przy wykorzystaniu różnych kolumn.....	str.67
Tabela 15. Test rozcieńczeń stabilnych izotopów dla dwóch Polskich piw Piwo 1 i Piwo 2.....	str.68
Tabela 16. Badanie właściwości antyoksydacyjnych Wit.C, XN oraz kompleksu XN.....	str.70

5. Spis rysunków

Rysunek 1. Wzór strukturalny ksantohumolu (1).....	str.12
Rysunek 2. Wzory strukturalne wybranych prenylowanych chalkonów (1-11) i flawanonów (12-15) występujących w szyszkach chmielu.....	str.13
Rysunek 3. Struktury izomerów izotopowych ksantohumolu zsyntetyzowanych w 2017 roku.....	str.19
Rysunek 4. Struktury grup A) 3-metylobut-2-en-1-ylowej (prenylowej) i B) 2-metylobut-3-en-2-ylowej.....	str.23
Rysunek 5. Struktura Eu(fod) ₃	str.29
Rysunek 6. Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn w najczęściej spotykanych stosunkach stechiometrycznych.....	str.40
Rysunek 7. Struktury α-, β-, i γ-cyklodekstryny.....	str.41
Rysunek 8. Substraty do otrzymania kwasów bądź estrów fenylboronowych.....	str.57
Rysunek 9. Substraty do reakcji Suzuki.....	str.58

6. Spis schematów

Schemat 1. Izomeryzacja chalkonów i flawanonów.....	str. 13
Schemat 2. Biosynteza ksantohumolu (1).....	str. 15
Schemat 3. Pierwsza synteza ksantohumolu 1 z roku 2007.....	str. 17
Schemat 4. Synteza ksantohumolu 1 z roku 2008.....	str. 18
Schemat 5. Synteza ksantohumolu (1) z roku 2015.....	str. 19
Schemat 6. Synteza znakowanego izotopem ^{13}C związku 36	str. 20
Schemat 7. Synteza znakowanego izotopem ^{13}C związku 41	str. 21
Schemat 8. Synteza znakowanego izotopowo ksantohumolu 13C₂-1	str. 21
Schemat 9. Otrzymywanie 1 z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych drożdży.....	str. 21
Schemat 10. A) Mechanizm przegrupowania Claisena eteru allilowo-fenyłowego. B) Mechanizm przegrupowania Claisena eteru prenyłowo-fenyłowego.....	str. 24
Schemat 11. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie manufoliny K (52)	str. 24
Schemat 12. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie likochalkonu A (55)	str. 25
Schemat 13. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie nigrasyny I (58)	str. 26
Schemat 14. Zastosowanie przegrupowania Claisena w syntezie galantaminy (62).....	str. 26
Schemat 15. Przegrupowanie Claisena w DMF, jako rozpuszczalniku.....	str. 27
Schemat 16. A) Migracja grupy allilowej w pozycję para. B) Migracja grupy prenyłowej w pozycję para.....	str. 27
Schemat 17. Przegrupowanie związku 69	str. 28
Schemat 18. Zastosowanie przegrupowania Claisena do syntezy marmesiny (73).....	str. 28
Schemat 19. Zastosowanie przegrupowania Claisena w reakcji związku 75	str. 29
Schemat 20. Substraty i typowe warunki dla $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -katalizowanego przegrupowania Claisena.....	str. 30
Schemat 21. Synteza znakowanej izotopowo 8-prenylonaringeniny (84).....	str. 31
Schemat 22. Przegrupowanie związku 85 katalizowane montmorillonitem K10	str. 31
Schemat 23. Zastosowanie $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ w przegrupowaniu Claisena.....	str. 32
Schemat 24. Zastosowanie kompleksów glinu w przegrupowaniu Claisena.....	str. 32
Schemat 25. Migracja grupy prenyłowej w pozycję 2.....	str. 33
Schemat 26. Zastosowanie eteratu trifluorku boru w przegrupowaniu eteru 102	str. 34
Schemat 27. Zastosowanie $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ w przegrupowaniu eteru 105	str. 34
Schemat 28. Zastosowanie reakcji prenylowania związku litoorganicznego w syntezie α -mangostyny (109).....	str. 35
Schemat 29. Prenylowanie pochodnej indolu 110	str. 35
Schemat 30. Zastosowanie związku magnezoorganicznego do syntezy pochodnej 113	str. 36
Schemat 31. Zastosowanie związku magnezoorganicznego do syntezy pochodnej 115	str. 36

Schemat 32. Zastosowanie związku magnezoorganicznego do syntezy pochodnej 117	str. 36
Schemat 33. Cykl katalityczny reakcji Suzuki.....	str. 37
Schemat 34. Wykorzystanie reakcji sprzęgania do syntezy związku 121	str. 38
Schemat 35. Zastosowanie pochodnej tributyllocynowej w syntezie longistylliny C (125).....	str. 38
Schemat 36. Zastosowanie związku indoorganicznego 126 w syntezie 127	str. 38
Schemat 37. Bezpośrednie prenylowanie związku 128	str. 39
Schemat 38. Bezpośrednie prenylowanie związku 130	str. 39
Schemat 39. Synteza eteru 26 według literaturowej metody otrzymywania ksantohumolu (1a) z roku 2007.....	str.47
Schemat 40. Selekttywne usuwanie grupy zabezpieczającej MOM na żelu krzemionkowym.....	str.48
Schemat 41. Synteza ksantohumolu (1a) wykorzystując eter 26A oraz 26B	str.49
Schemat 42. Otrzymywanie dimetyloksantohumolu (138) z floroglucynolu (23).....	str.50
Schemat 43. Otrzymywanie 142 z wykorzystaniem halogenopochodnej 141	str.51
Schemat 44. Acylowanie Friedla-Craftsa związku 142	str.51
Schemat 45. Otrzymywanie związku 145 z wykorzystaniem 144 i 142	str.52
Schemat 46. Otrzymywanie związku 146 z bromopochodnej 145	str.52
Schemat 47. Otrzymywanie ksantohumolu (1) z pochodnej 147	str.53
Schemat 48. Synteza 5-metoksyrezorcynolu (154)	str. 55
Schemat 49 Retrosynteza sprzęgania Suzuki Miyaury.....	str. 56
Schemat 50. Układy modelowe do otrzymania estru pinakoloboronowego.....	str.57
Schemat 51. Synteza estru pinakolowego 166	str.58
Schemat 52. Reakcja Gringarda prowadzona na związku 165	str.59
Schemat 53 Otrzymywanie kwasu boronowego 168 z jodopochodnej 165	str.59
Schemat 54. Otrzymywanie pochodnej 2-bromorezorcynolu (171).....	str. 59
Schemat 55 Otrzymywanie kwasu fenyloboronowego (168) z 2-bromorezorcynolu (171).....	str. 60
Schemat 56 Sprzęganie kwasu fenyloboronowego (168) z bromkiem prenylu.....	str. 60
Schemat 57 Schemat syntezy XN z naringeniny (173).....	str. 61
Schemat 58. Przegrupowania Claisena (175) przy wykorzystaniu katalizatora Eu(fod) ₃	str. 62
Schemat 59. Alkilowanie wolnej grupy hydroksylowej w pochodnej 174	str.63
Schemat 60. Otwarcie pierścienia chromanowego w związku 12a przy wykorzystaniu DBU	str.65
Schemat 61. Kompleks XN w γ -cyklodekstrynie (180).....	str. 69
Schemat 62 Badanie aktywności przeciwutleniającej kompleksu XN.....	str. 70

7. Osiągnięcia naukowe

1. Publikacje i patenty

J. Włodarczyk, A. J. Wolan, M. Rakowiecki, M. J. Bosiak, M. Budny, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 6093-6096. Doi: 10.1016/j.tetlet.2015.09.074 (IF 1,5)

M. Budny, **J. Włodarczyk**, T. Muzioł, M. J. Bosiak, A. Wolan, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 4285-4288. Doi: 10.1039/D4RA01725K (IF 1,5) .

J. Andrusiak, K. Mylkie, M. Wysocka, J. Ścianowski, A. Wolan, M. Budny, *RSC Adv.*, **2021**, 11, 28934. Doi: 10.1039/D1RA05443K (IF 3,9)

Patent: PL239866B1, **J. Andrusiak**, K. Mylkie, A.J. Wolan, M.J. Bosiak, *Method for producing xanthohumol*

Patent: US2024239732A1, **J. Andrusiak**, K. Mylkie, A.J. Wolan, M.J. Bosiak *A method for synthesizing xanthohumol*

Patent: US11730166B2, A. J. Wolan, L. Czajkowska, K. A. Guranowska, M. Rakowiecki, **J. Andrusiak**, M. J. Bosiak, *Stable 1-methylcyclopropene compositions and uses thereof*.

2. Postery na konferencjach krajowych

J. Andrusiak, K. Mylkie, M. Budny, A. Wolan „Synteza ksantohumolu metodą przepływową i jego enkapsulacja w γ -cyklodekstrynie”, XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, e-konferencja, wrzesień 2020, poster.

J. Andrusiak, K. Mylkie, M. Wysocka, J. Ścianowski, A. Wolan, M. Budny „Synteza ksantohumolu i ksantohumolu-d₃ z naringeniny”, XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, konferencja, wrzesień 2021, poster.

3. Nagrody, wyróżnienia i granty

grant Dziekana numer: 429/2020, „Opracowanie metody otwarcia pierścienia heterocyklicznego w pochodnych naringeniny.”, okres realizacji: 15.03.-30.11.2020r.

grant Dziekana numer: PBD/2021, „Opracowanie nowej efektywnej metody otrzymywania ksantohumolu.”, okres realizacji: 03.03.-30.11.2021r.

8. Literatura

1. S. Eri, B. K. Khoo, J. Lech, T. G. Hartman, *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 1140–1149.
2. W. J. Chen, J. K. Lin, *J. Agric. Food. Chem.*, **2004**, 52, 55–64.
3. E. C. Colgate, C. L. Miranda, J. F. Stevens, T. M. Bray, E. Ho, *Cancer Lett.*, **2007**, 246, 201–209.
4. K. Yasukawa, M. Takeuchi, M. Takido, *Oncology*, **1995**, 52, 156–158.
5. A. E. Larson, R. R. Y. Yu, O. A. Lee, S. Price, G. J. Haas, E. A. Johnson, *Int. J. Food Microbiol.*, **1996**, 33, 195–207.
6. K. Sakamoto, W. N. Konings, *Cerevisia*, **2002**, 27, 184–188.
7. R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* 2nd Edition ISBN: 0-12-643732-7 Academic Press, **2004**.
8. P. Trouillas, C. A. Calliste, D. P. Allais, A. Simon, A. Marfak, C. Delage, J. L. Duroux, *Food Chem.*, **2003**, 80, 399–407.
9. B. T. Alvarez Arias, *J. Ethnopharmacol.*, **2000**, 73, 505–512.
10. K. Sakamoto, W. N. Konings, *I. J. Food Microbiol.*, **2003**, 89, 105–124.
11. H. Tobe, Y. Muraki, K. Kitamura, O. Komiyama, Y. Sato, T. Sugioka, H. B. Maruyama, E. Matsuda, M. Nagai, *Biosci. Biotech. Bioch.*, **1997**, 61, 158–159.
12. V. Batchvarov, G. Marinkova, *Khranitel'novkusova-Promishlenost*, **2001**, 50, 7–8.
13. M. Tagashira, M. Watanabe, N. Uemitsu, *Biosci. Biotech. Bioch.*, **1995**, 59, 740–742.
14. <https://proxn.eu/>
15. <https://www.synthex.com.pl/>
16. J. F. Stevens, J. E. Page, *Phytochemistry*, **2004**, 65(10), 1317–1330.
17. L. Zhang, L. Xu, S.-S. Xiao, Q.-F. Liao, Q. Li, J. Liang, X.-H. Chen, K.-S. Bi, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**, 44, 1019–1028.
18. X.-L. Wang, N.-L. Wang, H. Gao, G. Zhang, L. Qina, M.-S. Wong, X.-S. Yao, *Natural Product Research*, **2010**, 24(13), 1206–1213.
19. Q.-G. Ma, T. Li, R.-R. Wei, W.-M. Liu, Z.-P. Sang, Z.-W. Song, *J. Agric. Food Chem.*, **2016**, 64, 8138–8145.
20. J. F. Stevens, A. W. Taylor, J. E. Clawson, M. L. Deinzer, *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, 47, 2421–2428.
21. J. F. Stevens, J. E. Page, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 1317–1330.
22. J. F. Stevens, A. W. Taylor, M. L. Deinzer, *J. Chromatogr. A*, **1999**, 832, 97–107.
23. H. Wilhelm, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6961–6966.
24. J. F. Stevens, A. W. Taylor, J. E. Clawson, M. L. Deinzer, *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, 47, 2421–2428.
25. J. F. Stevens, A. W. Taylor, G. B. Nickerson, M. Ivancic, J. Henning, A. Haunold, M. L. Deinzer, *Phytochemistry*, **2000**, 53, 759–775.
26. J. F. Stevens, A. W. Taylor, G. B. Nickerson, M. Ivancic, J. Henning, A. Haunold, M. L. Deinzer, *Phytochemistry* **2000**, 53, 759–775.
27. N. Etteldorf, H. Becker, *Zeitschrift für Naturforschung*, **1999**, 54, 610–612.
28. F. B. Power, F. Tutin, H. Rogerson, *J. Chem. Soc.*, **1913**, 103, 1267–1292.
29. M. Vandewalle, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1961**, 70, 163–167.

30. W. A. Orth, W. Riedl, *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, 663, 74–82.
31. A. Faltermeier, S. Massinger, J. Schulmeyr, **2006**, German Patent Application DE 10 2006018988.
32. A. Forster, J. Schulmeyr, R. Schmidt R, K. Simon, M. Ketterer, B. Forchhammer, S. Geyer, M. Gehrig, **2004**, US Patent Application 2004121040.
33. L. Qimin, M. Lianqing, M. Lihua, M. Lijuan, D. Fuyu, **2009**, China Patent Application CN 101492357.
34. G. Fanghong, Z. Wujiu, Z. Xiaojian, S. Xulei, S. Tao, W. Yijing, W. Deliang, **2009**, China Patent Application CN 101440029.
35. C. Erdelmeier, E. Koch, **2005**, US Patent Application 20050042318.
36. A. Grudniewska, J. Popłoński, *Separation and Purification Technology*, **2020**, 250, 117196.
37. J. Kithnau, *World Rev. Nutr. Diet.*, **1976**, 24, 117–191.
38. R. S. Khupse, P. W. Erhardt, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1507.
39. S. Vogel, S. Ohmayer, G. Brunner, J. Heilmann, *Bioorg&Med. Chem.* **2008**, 16, 4286.
40. B. Zhang, D. Ge. C. Duan, J. Yao, Y. Liu, X. Li, J. Fang, *J. Med. Chem* **2015**, 58, 1795.
41. J. Yao, B. Ge. C. Zhang, S. Peng, J. Fang, *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 1521.
42. D. C. Ellinwood, M.F. El-Mansy, L. S. Plagmann, J. F. Stevens, C. S. Maier, A. F. Gombart, P. R. Blakemore, *J Label Compd Radiopharm.* **2017**, 60, 639–648.
43. S. Yang, R. Chen, X. Cao, G. Wang, Y. J. Zhou, *Nature Communications*, **2024**, 15, 253.
44. S. Roehrer, J. Behr, V. Stork, M. Ramires, G. Médard, O. Frank, K. Kleigrew, T. Hofmann, M. Minceva, *J. Chromatogr. B*, **2018**, 1095, 39–49.
45. B. Radović, C. Schmutzler, J. Köhrle, **2005**, 49, 832–836.
46. W. Chen, T. Becker, F. Qian, J. Ring, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **2014**, 28, 142–150.
47. Y.-C. Cho, S.-K. You, H.J. Kim, C.-W. Cho, I.-S. Lee, B.Y. Kang, *Int Immunopharmacol*, **2010**, 10, 556–561.
48. H. Nozawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, 336, 754–761.
49. Y.-C. Cho, S.-K. You, H.J. Kim, C.-W. Cho, I.-S. Lee, B. Y. Kang, **2010**, 10, 556–561.
50. M.D. Awouafack, Y.E. Lee, H. Morita, Xanthohumol: Recent Advances on Resources, Biosynthesis, Bioavailability and Pharmacology. In: Xiao, J. (eds) *Handbook of Dietary Flavonoids*. Springer, Cham., **2023**.
51. E. Oledzka, *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, 25(6), 3398
52. M. Liu, P.E. Hansen, G. Wang, et al. *Molecules.*, **2015**, 20, 754–779.
53. G. Sosmitha, S. Queen, B. Devivasha, B. Kishore, M. Javadi, D.D. Uzini, V. Erika, S.A. Kwang, B. Ajaikumar, *IUBMB Life*, **2021**, 73, 1016–1044.
54. A. Keßberg, T. Lübken, P. Metz, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 3006–3009.
55. J.-H. Jeon, M. R. Kim, J.-G. Jun, *Synthesis*, **2011**, 3, 0370–0376.
56. F. Tang, Y. Wang, A.-J. Hou, *Tetrahedron* **2014**, 70, 3963–3970.
57. Y. Feng, Z.-X. Yu, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1952–1956.
58. J. Fotie, D. S. Bohle, M. Olivier, M. A. Gomez, S. Nzimiro, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1650–1653.
59. W.-F. Tan, W.-D. Z. Li, Y.-L. Li, *Synthetic Communications*, **2002**, 32(7), 1077–1083.
60. J. T. Trumble, J. G. Millar, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44, 2859–2864.
61. S. Vogel, J. Heilmann, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1237–1241.
62. M. Witt, P. Metz, *Tetrahedron*, **2023**, 149, 133719.

63. A. Keßberg, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1160–1163.
64. Y. Chen, W.-N. Chen, N. Hu, M. G. Banwell, Ch. Ma, M. G. Gardiner, P. Lan, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2451–2459.
65. H. Dong, L. Liao, P. Yu, B. Long, Y. Che, L. Lu, B. Xu, *Bioorganic Chemistry*, **2023**, *140*, 106764.
66. K. Hikita, S. Saigusaa, Y. Takeuchia, H. Matsuyamaa, R. Nagaia, K. Katob, T. Murataa, H. Tanakab, Y. S. Waghc, N. Asaoc, N. Kanedaa, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2020**, *28*, 115490.
67. Q. Mei, Ch. Wang, Z. Zhao, W. Yuan, G. Zhang, *J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1220–1225.
68. O. Schaefer, R. Bohlmann, W.D. Schleuning, K. Schulze-Forster, M. Humpel, *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 2881–2889.
69. J. Han, X. Li, Y. Guan, W. Zhao, W. D. Wulff, X. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9257–9261.
70. T. Ollevier, T. M. Mwene-Mbeja, *Synthesis*, 2006, *23*, 3963–3966.
71. J. A. Homer, I. D. Silvestro, E. J. Matheson, J. T. Stuart, A. L. Lawrence, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 3248–3252.
72. B. Sreedhar, V. Swapna, Ch. Sridhar, *Synthetic Communications*, **2004**, *34* (8), 1433–1440.
73. Ch. Gunawan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (7), 2677–2682.
74. D. R. Brandt, K. M. Pannone, J. J. Romano, E. G. Casillas, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 9994–10002.
75. E. J. Corey, L. I. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327–9328.
76. M. Witt, P. Metz, *Tetrahedron* **2023**, *149*, 133719.
77. K. Sugamoto, Ch. Kurogi, Y. Matsushita, T. Matsui, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 6639–6641.
78. R. A. Gómez-Prado, L. D. Miranda, *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 2131–2132.
79. Ch. F. Chee, Y. K. Lee, M. J. C. Buckle, N. A. Rahman, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 1797–1799.
80. P. Bovicelli, R. Antonioletti, M. Barontini, G. Borioni, R. Berninib, E. Mincione, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 1255–1257.
81. Z. Zheng, B. Chen, K. Wang, L. Bao, Z. Wang, L. Xie, Ch. Guo, H. Liu, *The Journal of Antibiotics*, **2020**, *35*, 156–167.
82. K. Likubo, Y. Ishikawa, N. Ando, K. Umezawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 291–293.
83. Ch. G. Hartung, A. Fecher, B. Chapell, V. Snieckus, *Org. Lett.*, **2003**, *11* (5), 1899–1902.
84. H. Liu, L. Chen, K. Yuan, Y. Jia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 6362–6365.
85. Z. Zhang, L. Xu, Z. Chen, Z. Liu, M. Miao, J. Song, H. Ren, *Synlett*, **2015**, *26*, 2784–2788.
86. M. Liu, Y. Liu, X. Hua, Ch. Wu, S. Zhou, B. Wang, Z. Li, *Chin. J. Chem.*, **2015**, *33*, 1353–1358.
87. Y. Tang, Ch. Jiang, X. Zhang, Ch. Liu, J. Lin, Y. Wang, Ch. Du, X. Peng, W. Li, Y. Liu, M. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 11102–11109.
88. X.-Y. Ji, J.-H. Chen, G.-H. Zheng, M.-H. Huang, L. Zhang, H. Yi, J. Jin, J.-D. Jiang, Z.-G. Peng, Z.-R. Li, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 10268–10284.
89. P. H. Lee, S.-young Sung, K. Lee, *Org. Lett.*, **2001**, *3* (2), 3201–3204.
90. K. Verma, T. Zang, T. M. Penning, P. C. Trippie, *J. Med. Chem.*, **2019**, *62*, 3590–3616.
91. X.-Y. Ji, J.-H. Chen, G.-H. Zheng, M.-H. Huang, L. Zhang, H. Yi, J. Jin, J.-D. Jiang, Z.-G. Peng, Z.-R. Li, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10268–10284.
92. J.M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Science*, **1993**, *260*, 1762–1763.

93. B. al Tbakhi, H. Nsairat, W. Alshaer, A. Al-Kadash, W. Helal, L. Alrawashdeh, A. Day, K.I. Assaf, R. Hassouneh, F. Odeh, et al., *RSC Advances*, **2022**, 7540–7549.
94. S.A. Fahmy, F. Ponte, I.M. Fawzy, E. Sicilia, H.M.E.-S. Azzazy, *RSC Advances*, **2021**, 11, 24673–24680.
95. A. Buczkowski, D. Waliszewski, P. Urbaniak, B. Palecz, *International Journal of Pharmaceutics*, **2016**, 505, 1–13
96. L. Liu, Q.X. Guo, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2002**, 42, 1–14.
97. A. Villiers, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* **1891**, 112.
98. F. Schardinger, *Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel* **1903**, 6, 865–880.
99. K.-H. Fromming, J. Szejtli, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, **1994**.
100. A.W. Coleman, I. Nicolis, N. Keller, J.P. Dalbiez, *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **1992**, 13, 139–143.
101. S. Fourmentin, G. Crini, E. Lichtfouse, *Springer*, **2005**; ISBN 9783540228608.
102. Szente, I. Puskás, T. Sohajda, E. Varga, P. Vass, Z.K. Nagy, A. Farkas, B. Várnai, S. Béni, E. Hazai, *Carbohydrate Polymers*, **2021**, 264, 118011.
103. A.P. Sherje, B.R. Dravyakar, et al., *Carbohydrate polymers*, **2017**, 37-39.
104. K. Cal, K. Centkowska, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2008**, 68, 467-478.
105. T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7508.
106. T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 611, 392.
107. S. Gester, P. Metz, O. Zierau, G. Vollmer, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1015 – 1018.
108. N. Al-Maharik, P. N. Botting, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4177 – 4181.
109. K. Jinyoung, P. Kwang-Su, L. Chaewoon, C. Youhoon, *Bull Korean Chem. Soc.*, **2007**, 28, 2527.
110. K. C. Nicolau, R. M. Rodriguez, J. H. Mitchell, H. Suzuki, C. K. Fylaktakidon, O. Baudoin, L. Floris van Delft, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3095 – 3115.
111. S. Gester, P. Metz, O. Zierau and G. Vollmer, *Tetrahedron*, **2001**, 57(6), 1015–1018.
112. S. Tischer, P. Metz, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349(1-2), 147–151.
113. A. Keßberg, P. Metz, *Angew. Chem.*, **2016**, 55(3), 1160–1163.
114. O. Schaefer, R. Bohlmann, W.-D. Schleuning, K. Schulze-Forster, M. Humpel, *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, 53(8), 2881–2889.
115. H. Zhang, Z. Wang, I. Ghiviriga, G. G. Pillai, F. Jabeen, J. A. Arami, W. Zhou, P. J. Steel, C. Dennis Hall, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58(12), 1079–1085.
116. N. Jun, G. Hong, K. Jun, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15(6), 2396–2402.
117. G. Wei, B. Yu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3156–3163.
118. J. D. St. Denis, J. S. Gordon IV, V. M. Carroll, R. Priefer, *Synthesis*, **2010**, 10, 1590–1592.
119. C. Morita, Y. Kobayashi, Y. Saito, K. Miyake, H. Tokuda, N. Suzuki, E. Ichiishi, K.-H. Lee, K. Nakagawa-Goto, *J. Nat. Prod.*, **2016**, 79 (11), 2890–2897.
120. R. S. Khupse, P. W. Erhardt, *J. Nat. Prod.*, **2007**, 70, 1507–1509.
121. W.-F. Tan, W.-D. Z. Li, Y.-L. Li, *Synthetic Communications*, **2002**, 32(7), 1077–1083.
122. H. Staats, F. Eggers, O. Haß, F. Fahrenkrug, J. Matthey, U. Lüning, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4777–4792.

- 123.J.-L. Yan, Y. Ch., J. Chen, R. Ratnayake, L. H. Dang, H. Luesch, Y. Guo, T. Ye, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 6170–6173.
- 124.L. M. Reck, G. Haberhauer, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1119–1131
- 125.M. Tsukayama, E. Kusunoki, M. M. Hossain, Y. Kawamura, S. Hayashib, *Heterocycles*, **2007**, *71* (7), 1589-1600
- 126.K. Gulácsia, G. Litkeia, S. Antus, C. Szántayb, L. L. Darkóc, J. Szelényid, G. Haskód, S. E. Vizid, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 334, 53–61.
- 127.H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *Synthetic Communications*, 1996, *26*(3), 531-534.
- 128.X. Tian, J. J. Jaber, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3176-3183.
- 129.M.-A. Bazin, L. Boder, Ch. Tomasoni, B. Rousseau, Ch. Roussakis, P. Marchand, *Eur. J. of Med. Chem.*, **2013**, *69*, 823-832.
- 130.S. Gester, P. Metz, O. Zieraub, G. Vollmerb, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1015-1018.
- 131.M. C. Bagatin, C. S. S. Tozatti, L. A. Abiko, D. A. Yamazaki, P. R. A. Silva, L. M. Perego, E. A. Audi, F. A. V. Seixas, E. A. Basso, G. de F. Gauze, *Chem. Pharm. Bull.*, **2014**, *62*(12), 1231–1237.
