

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Aneta Rzewnicka

"Tworzenie chiralnych cyklopropanów, jako kluczowy etap w syntezie konformacyjnie usztywnionych aminokwasów o znaczeniu biologicznym"

*Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk,
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź*

Konformacyjnie usztywnione aminokwasy od lat stanowią przedmiot dużego zainteresowania, zarówno z syntetycznego jak i medycznego punktu widzenia. Jak stwierdzono obecność pierścienia cyklopropylowego w strukturze cząsteczki korzystnie wpływa na aktywność biologiczną związku. Wprowadzenie pierścienia, w szczególności trójczłonowego, do struktury aminokwasu jest jedną z efektywniejszych metod polepszenia właściwości farmakologicznych związku. Stąd też, stereoselektywne syntezy tej klasy związków są obiektem ciągłego zainteresowania.

W związku z tym przedmiotem mojej pracy było opracowanie efektywnych metod syntezy kwasów aminocyklopropanofosfonowych wychodząc z diastereo- i enancjomerycznie czystych cyklopropylowych sulfotlenków otrzymanych w reakcji asymetrycznego cyklopropanowania.

Kluczowy etap przeprowadzonych syntez stanowiła reakcja asymetrycznego cyklopropanowania za pomocą ylidu (*S*)-*p*-tolilosufinylometylo dimetylosulfoniowego odpowiednich winylowych fosfonianów, o zróżnicowanej strukturze. Dodatkowy podstawnik elektronoakceptorowy znajdujący się w pozycji α w olefinie nie tylko wpływał na jej reaktywność, ale także stanowił prekursor funkcji aminowej. Aby uzyskać pożądane produkty biologicznie czynne, otrzymane diastereo- i enancjomerycznie czyste cyklopropylowe sulfotlenki, należało sfunkcjonalizować wprowadzając odpowiedni podstawnik na atom węgla C2 lub C3 cyklopropanu. W pierwszej przeprowadzonej syntezie modyfikacja polegała na wprowadzeniu w miejsce odpowiednich protonów atomów deuteru, co uzyskano wychodząc z odpowiedniego dideuterowanego winylowego fosfonianu.

Z kolei w pozostałych dwóch syntezach funkcjonalizacja cyklopropanu polegała na wprowadzeniu odpowiedniego podstawnika na atom węgla połączony z grupą

sulfinylową w reakcji metylowania lub acylowania. Ponadto funkcjonalizacja miała zapewnić zachowanie chiralności cząsteczki cyklopropanu po usunięciu chiralnego pomocnika w reakcji desulfinylacji, która stanowiła kolejny etap prowadzonych syntez. Kolejny etap syntezy stanowiło usunięcie chiralnego pomocnika, czyli desulfinylacja. Należy zaznaczyć, że w niektórych przypadkach desulfinylacja za pomocą *i*-PrMgCl prowadziła do 1,2-migracji grupy fosforylowej. Opracowano procedury, dzięki którym możliwe było uniknięcie przegrupowania, poprzez obniżenie temperatury, zmianę konfiguracji w wyjściowym cyklopropylowym sulfotlenku lub zmianę charakteru podstawnika. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów ustalono, że przegrupowanie zachodzi w sposób uzgodniony. Wewnątrzcząsteczkowy mechanizm zgodnie, z którym przebiega 1,2-migracja grupy fosforylowej został potwierdzony obliczeniami DFT.

Ponadto odkryto, że desulfinylacja zachodziła kiedy reakcja prowadzona była przy użyciu PhSiH₃ w obecności KOH.

Otrzymane cyklopropylofosfoniany z zachowaną strukturą i konfiguracją wykorzystane zostały w syntezie enancjomerycznie czystych kwasów: 1-amino-2,2-dideuterocyklopropanofosfonowego, 1-amino-2-metylocyklopropanofosfonowego oraz 1-karboksy-2-aminocyklopropanofosfonowego. Konwersję odpowiednich podstawników stanowiących prekursorów funkcji aminowej uzyskano wykorzystując reakcję przegrupowania Curtiusa bądź Hoffmana.