

Mgr Beata Łukasik

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi

Ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź

„Synteza nowych chiralnych bloków budulcowych i ich zastosowanie w syntezie cyklopentanoidów”

Prostanoidy należą do rodziny naturalnie występujących biologicznie aktywnych związków pochodzących z utleniania wielonienasyconych 20-węglowych kwasów tłuszczowych. Cząsteczki te regulują szeroki zakres funkcji fizjologicznych u ludzi i zwierząt, w tym m.in. krążenie krwi, pracę mięśni gładkich, centralnego układu nerwowego i systemu rozrodczego. Jednakże użyteczność naturalnie występujących prostaglandyn w medycynie ogranicza ich niska trwałość chemiczna, szybki metabolizm i efekty uboczne. Syntetyczne analogi prostaglandyn są selektywne i jednocześnie zakres ich zastosowań terapeutycznych jest bardzo szeroki (działanie przeciwzapalne, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, przeciwrzodowe). Złożone struktury prostaglandyn wraz z ich szerokim spektrum aktywności biologicznych stymulują rozwój nowych metod ich otrzymywania od ponad 40 lat. Obecnie dominujące strategie w syntezie tego typu związków bazują głównie na wykorzystaniu takich chiralnych bloków budulcowych jak: lakton Corey'a, optycznie czynne 4-sililoksy- lub 4-alkoksy podstawione cyklopent-2-enony oraz acetonid 4,5-dihydroksycyklopent-2-enonu. Metody syntezy tych cyklopentanonowych lub cyklopentenonowych pochodnych często zawierają rozdział enancjomerów oraz wymagają stosowania drogich lub trudnodostępnych reagentów. Ograniczenia te wskazują, że nadal istnieje potrzeba opracowania nowych, uniwersalnych chiralnych bloków budulcowych i nowych metod syntetycznych.

Przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej jest wynalezienie efektywnych metod syntezy optycznie czynnych bloków budulcowych i wykazanie ich użyteczności w syntezie związków biologicznie aktywnych.

W pierwszej części opisana została totalna synteza enancjomerycznie czystych stereoizomerów rosaprostolu, leku przewrzedowego. Pod koniec ubiegłego wieku racemiczny rosaprostol stał się interesującym celem badań biologicznych i syntetycznych. W rezultacie opisano różne syntetyczne podejścia do tego związku, w tym dwa opracowane przez naszą grupę. Zainspirowana trendem w naukach farmaceutycznych i przemyśle, polegającym na zastępowaniu racemicznych leków przez ich enancjomery (tak zwany "chiral shift") oraz w

ramach naszego programu badawczego, dotyczącego syntezy i badania zależności między stereostrukturą a bioaktywnością związków chemicznych, zsyntetyzowałam enancjomerycznie czyste stereoizomery rosaprostolu wychodząc z zabezpieczonych kamforą 4,5-dihydroksy-3-[(dimetoksyfosforylo)metylo]cyklopent-2-enonów. Kluczowe etapy obejmowały w pełni diastereoselektywne uwodornienie endocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel w pierścieniu cyklopentenonowym kontrolowane obecnością chiralnego ugrupowania diolowego, a następnie przekształcenie tego ostatniego w nowy cyklopentenon z przeniesieniem wiązania olefinowego.

Integralną częścią mojej pracy była synteza obu enancjomerów acetonidu 4,5-dihydroksy-3-(formylo)cyklopent-2-enonu i określenie ich absolutnej konfiguracji za pomocą dwóch metod: poprzez obliczenia teoretyczne ich właściwości chiroptycznych (skręcalność optyczna i elektronowy dichroizm kołowy) oraz przez określenie struktury rentgenograficznej fenylohydrazonu otrzymanego z prawoskrętnego enancjomeru tego związku. Synteza obu enancjomerów acetonidu została zrealizowana w 5 etapach, wychodząc z kwasu *mezo*-winowego. Kluczowe etapy obejmowały cyklizację 2,2-dimetylo-1,3-dioksy-4,5-dikarboksylanu dimetylu pod wpływem soli litowej metanofosfonianu dimetylu, a następnie reakcję Hornera-Wadswortha-Emmonsa fosfonianu z D-(*R*) acetonidem aldehydu glicerynowego i całkowicie regioselektywną ozonolizę egzocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel w rozdzielonych diastereoizomerycznych dienonach. Użyteczność acetonidu 4,5-dihydroksy-3-(formylo)cyklopent-2-enonu wykazano w syntezie obu enancjomerów neplanocyny A.

Kontynuacją naszego programu badawczego mającego na celu wynalezienie ogólnych metod syntezy bioaktywnych cyklopentenonów i cyklopentanonów za pomocą odczynników fosforoorganicznych było opracowanie metody syntezy acetonidu 4,5-dihydroksy-2-(dimetoksyfosforylo)cyklopent-2-enonu - nowego potencjalnego prekursora w syntezie tego typu pochodnych. Nasze podejście do syntezy tego związku zakładało zamknięcie pierścienia na drodze katalizowanej solami rodu karbenoidowej cyklizacji odpowiedniego α -diazob- β -ketofosfonianu. Lakton, łatwo dostępny na drodze dwuetapowej sekwencji reakcji został przekształcony w odpowiedni amid Weinreba w wyniku reakcji z chlorowodorkiem *N,O*-dimetylohydroksyloaminy w obecności trimetyloglinu, a następnie zabezpieczenia wolnej grupy hydroksylowej w powstałym hydroksyamidzie. W kolejnym etapie, jego reakcja z anionem generowanym z metanofosfonianu dimetylu pozwoliła otrzymać β -ketofosfonian, który następnie został przekształcony w α -diazob- β -ketofosfonian w reakcji diazo-transferu z

azydkiem tosyłu. W końcowym etapie totalnej syntezy owego bloku budulcowego, katalizowana kompleksem rodu karbenoidowa cyklizacja diazo-związku, a następnie termiczna eliminacja *tert*-butyldimetylosilanolu z pochodnej cyklopentanu pozwoliła otrzymać finalny produkt.