UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Synteza totalna Calysolin IX

mgr Mirosław Nawój

Promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

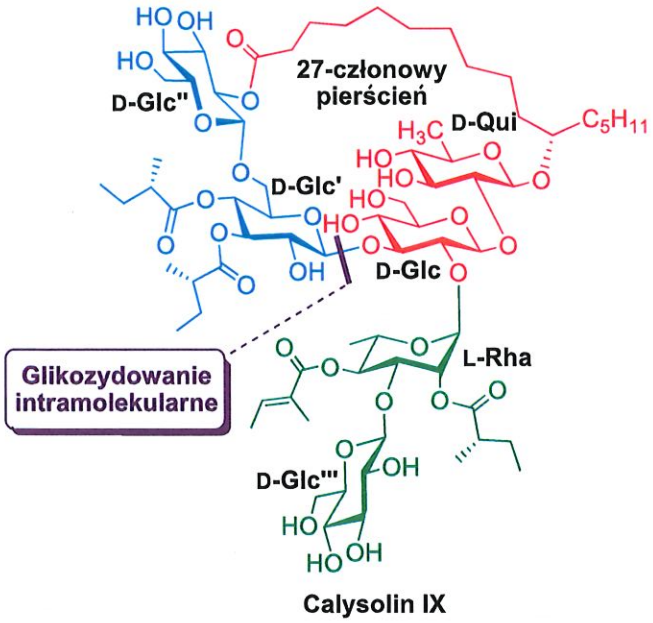
Zakład Chemii Organicznej
Zespół Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
Wydział Chemii UJ

Kraków 2022

Związki makrocykliczne znajdują się w sferze rosnącego zainteresowania naukowców, co jest spowodowane ich naturalnym występowaniem, aktywnością biologiczną, właściwościami fizykochemicznymi oraz potencjalną użytecznością w medycynie. Na tym polu szczególnie wyróżniają się makrolidy zawierające w swej strukturze jednostki sacharydowe, których obecność w znaczącym stopniu komplikuje potencjalną syntezę, ale równocześnie zasadniczo rozszerza strukturalną różnorodność tego typu cząsteczek. Wielofunkcyjność węglowodanów pozwala na tworzenie strategii syntetycznych opartych na ich modułowości, przez co niepowodzenie w jednej ścieżce syntetycznej nie musi oznaczać, że danego fragmentu sacharydowego nie będzie można już wykorzystać w dalszych przekształceniach. Po kilku modyfikacjach może on zostać użyty ponownie, co jest ogromną zaletą, szczególnie w otrzymywaniu złożonych związków takimi, jakie są bez wątpienia makrolidy, w których to synteza zbieżna poszczególnych fragmentów jest niezwykle preferowana.

Najważniejszym, a zarazem najbardziej wymagającym etapem w trakcie syntezy związków makrolidowych jest zamknięcie pierścienia makrocyklicznego. Zazwyczaj, proces ten jest zagadnieniem trudnym, obarczonym wieloma ograniczeniami czy problemami, z których jako przykład można wyróżnić możliwość tworzenia produktów ubocznych powstałych w wyniku reakcji międzycząsteczkowych. Stanowi to uzasadnienie do podjęcia badań dotyczących samej makrocyklizacji tak, aby nie stanowiła ona etapu limitującego całego procesu syntetycznego. W ten oto sposób celem mojej pracy doktorskiej stało się zagadnienie dotyczące cząsteczek makrolidów, ze szczególnym uwzględnieniem tworzenia struktury cyklicznej.

Celem moich badań było zaplanowanie oraz przeprowadzenie syntezy naturalnie występującego makrolaktonu Calysolin IX, przy zastosowaniu reakcji glikozydowania intramolekularnego (Rysunek 1). Utworzenie 27-członowego pierścienia przy pomocy wybranej przeze mnie reakcji makrocyklizacji nie było do tej pory opisane w dostępnej literaturze naukowej (dotychczas największy pierścień zawierał 3 podjednostki sacharydowe oraz składał się z 21 atomów). Obecność tylko jednego artykułu naukowego opisującego zastosowanie glikozydowania intramolekularnego w syntezie związków makrolidowych, stanowiło dla mnie dość spore zaskoczenie. Część cukrowa jest nieodłącznym fragmentem budowy tego typu związków, dlatego pomysł jednoczesnej reakcji makrocyklizacji oraz utworzenia nowego wiązania glikozydowego wydaje się interesującym i ważnym zagadnieniem, które w trakcie mojej pracy zamierzałem bliżej zbadać.



Rysunek 1. Struktura przestrzenna cząsteczki Calysolin IX z zaznaczonym miejscem przeprowadzenia reakcji glikozydowania intramolekularnego oraz podziałem związku na trzy fragmenty disacharydowe.

W niniejszej pracy przedstawiono metodologię syntezy cząsteczki Calysolin IX, opartej o uzyskanie trzech fragmentów disacharydowych oraz łączeniu ich w wyniku stereokontrolowanych reakcji glikozydowania. W trakcie prowadzonych badań wykorzystałem wiele metodologii pozwalających na efektywne utworzenie nowego wiązania glikozydowego. Jako przykład może posłużyć reakcja 1,2-anhydrocukrów czy metoda „*armed-disarmed*". W pracy opisałem również sposoby tworzenia nowych połączeń pomiędzy poszczególnymi podjednostkami monosacharydowymi z wykorzystaniem bardziej typowych metod aktywacji siarkowej oraz trichloroacetoimidanowej grupy odchodzącej.

Praca ta, pomimo tematyki związanej ściśle z chemią węglowodanów, poruszyła również problem syntezy asymetrycznej kwasu (*S*)-11-hydroksyheksadekanowego (jalapinowego). W celu uzyskania nowego centrum stereogenicznego posłużyła mi reakcja asymetrycznej redukcji przeprowadzona z wykorzystaniem rutenowego katalizatora (*S,S*)-Noyoriego. Pozytywny rezultat przyniosła również modyfikacja polegająca na zastosowaniu metody asymetrycznego alkinylowania Carreiry, w obecności chiralnego kompleksu organometalicznego generowanego *in situ*, utworzonego z cząsteczki (-)-*N*-metyloefedryny oraz tryflanu cynku. Konfigurację nowego centrum stereogenicznego

poparto mechanizmami tych reakcji, ale również potwierdzono empirycznie przy zastosowaniu zaawansowanej analizy estru kwasu Moshera.

W wyniku przeprowadzonych badań udało się uzyskać 27-członowy pierścień cząsteczki Calysolin IX, przy zastosowaniu zamierzonej metodologii glikozydowania intramolekularnego. Reakcja ta przebiega w sposób regio- i stereoselektywny, co potwierdziłem w wyniku analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego uzyskanej struktury tetrasacharydowej. W momencie powstawania niniejszej pracy 27-członowy pierścień makrolidowy stanowił przykład największego makrocyklu, którego kluczowy etap makrocyklizacji przeprowadzono w oparciu o badaną metodę.

Niezwykle istotnym aspektem moich badań stanowiło również rozpoznanie struktury produktu pośredniego w postaci cyklicznego ortoestru. Wykazałem również, że badana przeze mnie reakcja glikozydowania intramolekularnego przebiega całkowicie w oparciu o mechanizm przegrupowania funkcji ortoestrowej do postaci nowego wiązania β-glikozydowego. Potwierdzeniem tego procesu była synteza nowego prekursora niezdolnego do tworzenia wiązania ortoestrowego. Poddanie go zoptymalizowanym warunkom makrocyklizacji nie pozwoliło na zamknięcie pierścienia makrolidowego.

Niestety, przeprowadzone badania nie pozwoliły na uzyskanie docelowej cząsteczki Calysolin IX. Pomimo wielu prób syntetycznych, nie udało się wprowadzić ostatniego, brakującego disacharydowego fragmentu (β-D-Glc-(1→3)-α-L-Rha) w strukturę 27-członowego rdzenia makrolaktonowego. Mimo wszystko, w trakcie zrealizowanych badań poruszono wiele istotnych zagadnień dotyczących syntezy związków makrolidowych, co znacznie rozszerzyło wiedzę na temat tego typu związków.