

Streszczenie rozprawy doktorskiej

## Synteza alkaloidopodobnych pochodnych piperydyny z 2-pirydonów

mgr inż. Tomasz Jacek Idzik

promotor: dr hab. Jacek G. Sośnicki, prof. ZUT

W pracy doktorskiej opisano badania dotyczące syntezy policyklicznych pochodnych piperydyny, które swoją strukturą nawiązują do centralnych szkieletów alkaloidów. Związki te ze względu na swoją budowę i aktywność biologiczną są interesującym celem syntetycznym. Wśród alkaloidów, na strukturach których się wzorowano, znajdują się: *morfina* (silne działanie przeciwbólowe), *haouamina A* (aktywność przeciwnowotworowa), *emetyna* (działanie pierwotniakobójcze, wykrztuśne i wymiotne), *johimbina* (zwiększa dopływ krwi do organów płciowych) oraz *korynantyna* (obniża ciśnienie krwi). W niniejszej rozprawie założono, że synteza związków alkaloidopodobnych opartych na szkieletach wymienionych wyżej związków pochodzenia naturalnego, przeprowadzona będzie w myśl strategii DOS (*ang. Diversity Oriented Synthesis*). Metodologia ta pozwala na uzyskanie obszernej grupy szkieletów w wyniku przekształcenia prostego substratu, w różnorodnych, często nowatorskich reakcjach. W tej pracy, jako proste prekursory wybrano 2-pirydony, które wykazują zróżnicowaną reaktywność i stanowią doskonałe źródło szkieletu piperydyny. We wstępnym etapie poddano je addycji nukleofilowej wykorzystując do tego celu magneziany typu  $R_3MgLi$ . W ramach niniejszej pracy zbadano reaktywność magnezianów:  $Bn^nBu_2MgLi$  oraz  $(2-F-4-R)Bn^sBu_2MgLi$  (gdzie  $R = H$  lub  $OMe$ ). Generując produkty addycji nukleofilowej do 2-pirydonów z wydajnością o 15-20% wyższą niż uzyskana w reakcji bez dodatku związku litoorganicznego potwierdzono, że są one bardziej nukleofilowe od samych związków Grignarda. W wyniku addycji nukleofilowej otrzymano 6(4)-benzylopodstawione  $\beta,\gamma(\gamma,\delta)$ -nienasycone  $\delta$ -laktamy. Modelowy 6-benzylopodstawiony  $\delta$ -laktam poddano optymalizacji w kierunku uzyskania optymalnych warunków bromocyklizacji. Stosując *N*-bromosukcynoimid w obecności  $P(OPh)_3$  w nitrometanie otrzymano 11-bromo-2,6(1,5)-metanobenzo[d]azocyn-4(1*H*)-ony, które nawiązują swoją strukturą do szkieletu *morfiny*. Związki te okazały się być dobrymi prekursorami nowych układów policyklicznych, gdyż otrzymano z nich pochodne o nieznanym dotąd szkielecie „zmostkowanego” benzomorfanonu (cyklopropanobenzomorfanony). Te produkty z kolei, przekształcone w siarkowe analogi w obecności odczynnika Lawessona i poddane redukcji w układzie  $NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O/EtOH$  pozwoliły uzyskać nowe pochodne piperydyny o szkielecie indeno[2,1-*c*]pirydyny lub metanobenzo[d]azocyny. Opracowano i opatentowano nową metodę syntezy szkieletu

indeno[2,1-b]pirydyny, który stanowi centralną część alkaloidu *haouminy A*. Procedura cyklizacji, którą zoptymalizowano, opierała się na czteroetapowej sekwencji wykorzystującej dwie klasy odczynników metaloorganicznych. W pierwszym kroku nastąpiło selektywne deprotonowanie pierścienia  $\delta$ -laktamu 6-(2-fluorobenzyl)podstawionych-3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów za pomocą  $^i\text{Pr}^t\text{Bu}_2\text{MgLi}$ . W kolejnej fazie przeprowadzono litowanie pierścienia aryłowego wytworzonego w pierwszym etapie związku pośredniego. Podniesienie temperatury w celu wytworzenia reaktywnego benzynu, który ulega cyklizacji, a następnie dodanie  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$  zakończyło reakcję. Metodę opracowano również w wariacie jednoreaktorowym (*one-pot*), który umożliwia otrzymanie indeno[2,1-b]pirydyń bezpośrednio z 2-pirydonów. W ostatniej części badań opracowano nową metodę cyklizacji *N*-aryloetylopodstawionych  $\gamma,\delta$ -nienasyconych  $\delta$ -laktamów, w reakcjach zachodzących poprzez pośredni kation acyloiminiowy. Stwierdzono, że cyklizacja zachodziła najwydajniej, kiedy jako kwasu Lewisa użyto trifluorometanosulfonianu triizopropylsililu (TIPSOTf). Uzyskano tą metodą szeroki wachlarz 4-, 5- i 6-ciopierścieniowych pochodnych z grupy pirydo[2,1-a]izochinolin-4-onu (szkielet *emetyny*) indolo[2,3-a]chinolizyn-4(1*H*)-onu (szkielet *johimbiny* i *korynantyny*) oraz izochinolino[3,2-a]izochinolin-8-onu (szkielet *alangifoliumine A*). Oprócz głównych produktów cyklizacji wymienionych powyżej, uzyskano również różne, ciekawe uboczne azaheterocykliczne pochodne, co znakomicie wpisuje się w strategię syntezy zorientowanej na różnorodność (DOS). Związki te są także niezwykle cenne ze względu na podobieństwo do alkaloidów takich jak: *kurtachalasyne A*, *tetrahydropalmatyna* oraz *schizozygina*. W pracy skupiono się w dużym stopniu na wytłumaczeniu mechanizmów nowo opracowanych cyklizacji ze szczególnym uwzględnieniem stereochemii procesu. Ustalono struktury nowych związków stosując metody spektroskopowe (IR, HRMS), a w szczególności wielojądrową Spektroskopię Magnetycznego Rezonansu Jądrowego ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  i  $^{29}\text{Si}$  NMR). Stwierdzona aktywność przeciwnowotworowa niektórych otrzymanych pochodnych potwierdza słuszność koncepcji syntezy związków alkaloidopodobnych, a zaprezentowana skuteczna strategia ich otrzymywania z jednego prekursora wskazuje także na jej perspektywistyczne znaczenie.

**Słowa kluczowe:** 2-pirydony, alkaloidy,  $\delta$ -laktamy, magneziany, związki Grignarda, odczynniki litoorganiczne, strategia DOS, addycja nukleofilowa, bromocyklizacja, cyklopropanowanie, cyklizacja benzynowa, deprotonacja laktamów, selektywność reakcji, mechanizmy reakcji organicznych, kation acyloiminiowy, sililowe kwasy Lewisa, spektroskopia NMR