

Tytuł : Synteza i reaktywność trifluorometylowanych azyrydyn i β -laktamów zawierających grupę fosfonianową

Słowa kluczowe: CF₃-azyrydyny, 4-CF₃- β -laktamy, 4-difluorometylenowe- β -laktamy, fosfoniany

Azyrydyny i β -laktamy to cenne związki aza-heterocykliczne, które ze względu na swoje specyficzne właściwości biologiczne i chemiczne odgrywają znaczącą rolę w różnych dziedzinach nauki i medycyny. Stanowią one ważną klasę szeroko rozpowszechnionych środków przeciwbakteryjnych, przeciwnowotworowych oraz przeciwmalarycznych, a także pełnią rolę inhibitorów niektórych enzymów. Oprócz ich aktywności biologicznej są również uważane za świetne elementy budulcowe i kluczowe półprodukty wykorzystywane w syntezie organicznej bardziej złożonych związków organicznych. Ponadto wprowadzenie podstawnika fluorowanego do struktury cząsteczki organicznej często prowadzi do głębokich modyfikacji jej właściwości fizycznych, chemicznych i biologicznych. Niezwykłe właściwości fizykochemiczne fluoru sprawiają, że jest on powszechnie stosowanym pierwiastkiem w chemii medycznej. W związku z tym, ponad 35% wszystkich dostępnych leków zawiera w swojej strukturze, co najmniej jeden atom fluoru. Dodatkowo włączenie ugrupowania fosfonianowego do struktury związku aza-heterocyklicznego może również mieć wpływ na jego właściwości biologiczne. Z kolei aminofosfoniany uważane są za strukturalne analogi aminokwasów, które mogą naśladować ich stan przejściowy podczas hydrolizy enzymatycznej. Ponadto, wykazują one większą stabilność w warunkach fizjologicznych niż dobrze znane bioaktywne fosforany. Z kolei od kilku lat stosowanie leków peptydowych w hamowaniu enzymów daje bardzo dobre wyniki. Niemniej jednak niska stabilność metaboliczna znacznie ogranicza ich zastosowanie. Z tego powodu synteza fluorowanych i fosfonowanych peptydomimetyków stanowi obiecujące rozwiązanie w kwestii zwiększenia stabilności leku.

W związku powyższym, celem moich badań było opracowanie syntezy nowych fluorowanych i fosfonowanych trój- i czteroczłonowych związków aza-heterocyklicznych oraz ocenienie ich reaktywności.

Pierwsza część projektu była kontynuacją badań rozpoczętych podczas pracy magisterskiej. Badania te były skoncentrowane na syntezie szeregu pochodnych α -hydroksyfosfonianowej CF₃-azyrydyny blokowanej przez różne grupy ochronne. Następnie w ramach badań została oceniona ich reaktywność w reakcji z *para*-toluenosulfonamidem, jako czynnikiem nukleofilowym. W przypadku *N*-Bn α -hydroksyfosfonianowanej pochodnej CF₃-azyrydyny otrzymano nieoczekiwany produkt w postaci α -(*N*-tosylo)-aminofosfonianowej pochodnej CF₃-azyrydyny z wysoką diastereoselektywnością. Produkt ten nie był formowany w wyniku reakcji substytucji nukleofilowej przebiegającej według mechanizmu S_N2, czy S_N1. Dlatego też, w kolejnych eksperymentach badany był mechanizm jego powstawania. Drugą część projektu stanowiła synteza serii 4-CF₃- β -laktamów z wykorzystaniem reakcji kondensacji aza-Reformatsky'ego. W tym przypadku celem było opracowanie praktycznego podejścia do otrzymania 4-CF₃- β -laktamów. W kolejnym etapie, zbadano warunki funkcjonalizacji pozycji C-3 zsyntetyzowanych 4-CF₃- β -laktamów w reakcjach z wybranymi czynnikiem elektrofilowymi. W rezultacie przeprowadzonych reakcji z użyciem LiHMDSa, jako zasady, nowe C-3 mono- i dipodstawione 4-CF₃- β -laktamy, otrzymano w stereoselektywny sposób. W związku z przeprowadzonymi reakcjami do struktury pierścienia β -laktamowego wprowadzono różne grupy funkcyjne, otrzymując bardziej sfunkcjonalizowane związki. W ostatniej części oceniono ich reaktywność w reakcji dehydrofluorowania. W wyniku eliminacji fluorowodoru otrzymano szereg wyżej sfunkcjonalizowanych 4-difluorometyleno- β -laktamów, które mogą być wykorzystane, jako bloki budulcowe w syntezie organicznej związków o potencjalnej biologicznej aktywności.