

Katarzyna Salamon-Krokosz
e-mail: katarzyna.salamon@amu.edu.pl

Tytuł pracy doktorskiej:

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF FLUORINATED AMINO ACID DERIVATIVES

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim

W ostatnich czasach wiele uwagi poświęca się syntezie analogów aminokwasów, które posiadają zróżnicowane grupy, mogące stanowić izostery wiązania peptydowego. Takie związki chemiczne, ogólnie zwane peptydomimetykami, są powszechnie stosowane w chemii leków oraz w badaniach farmakologicznych, ze względu na lepszą stabilność takich cząsteczek oraz często lepsze właściwości farmakokinetyczne w porównaniu do naturalnych peptydów. Ponadto, prowadzenia atomu/ów fluoru może znacząco wpłynąć na właściwości finalnego produktu, zmieniając jego lipofilowość, konformację, stabilność metaboliczną, rozpuszczalność, a także reaktywność chemiczną.

W pracy doktorskiej skupiono się na grupie fluorowinyłowej jako mimetyka wiązania peptydowego. Jednym z głównych celów była synteza pochodnych aminokwasów, zawierających wiązania fluorowinyłowe jako materiał wyjściowy, który może być wykorzystywany do dalszej syntezy oligopeptydów. Grupa monofluorowinyłowa, ze względu na jej elektronowe i strukturalne podobieństwo, jest traktowana jako izoster wiązania peptydowego i może wyraźnie wpłynąć na właściwości biologiczne. Podobieństwo strukturalne tych dwóch grup wynika z obserwacji, że wiązanie amidowe może być przedstawione jako hydryda struktur rezonansowych. W wiązaniu amidowym, wolna para elektronowa atomu azotu jest zdelokalizowana, co powoduje, że wiązanie C-N ma właściwości wiązania podwójnego. Ponadto, długość wiązań, kąty czy sztywność są bardzo podobne we fluoroalkenach oraz

amidach. Atom fluoru może także naśladować karbonylowy atom tlenu, ze względu na podobieństwo promienia van der Waalsa (1.47 Å dla atomu fluoru i 1.52 Å dla atomu tlenu).

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, uzasadnionym staje się podejmowanie tematyki mającej na celu otrzymanie nowych pochodnych tego typu.

Zaplanowana ścieżka syntezy bazowała na modyfikacji aminokwasów. Jako początkowe związki chemiczne użyto L, α -aminokwasy, takie jak alanina, fenyloalanina, walina oraz leucyna. W pierwszy etapie doszło do utworzenia chlorowodorów estrów metylowych pochodzących ze startowych aminokwasów. W kolejnym kroku nastąpiła protekcja grupy aminowej grupą *tert*-butoksykarbonylową, a następnie redukcja glinowodorkiem litu celem otrzymania *N*-Boc-aminoalkoholi, które z kolei zostały poddane utlenianiu Swerna. Otrzymane w ten sposób aldehydowe pochodne aminokwasów poddano kluczowej reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa (HWE) z 2-dietoksyfosforylo-2-fluorooctanem etylu w obecności silnej zasady, jak *n*-butylolit, czy heksametylodisilazan litu. Był to ostatni etap zaplanowanej syntezy, który umożliwił wprowadzenie ugrupowania fluorowinyloвого do struktury pochodnych aminokwasów.

Zbadano także wpływ różnych zasad na wydajność reakcji HWE oraz na rodzaj tworzonych produktów. Stwierdzono, że w przypadku pochodnych aminokwasów z mniejszymi grupami bocznymi, jak alanina i walina, bezpośrednio po reakcji HWE obserwuje się tworzenie mieszaniny formy liniowej i cyklicznej.

W toku badań okazało się, że otrzymane wyżej wymienioną procedurą liniowe, fluorowinyłowe pochodne aminokwasów mogą w określonych warunkach cyklizować do laktamów, tworząc przy tym kryształy, których strukturę można było określić przy użyciu badań rentgenograficznych. Jak wynika z analizy literaturowej, dotychczas, są to pierwsze otrzymane tego typu pochodne.

Analiza X-Ray laktamów potwierdziła, że występują one w postaci mieszaniny racemicznej, mimo, że wyjściowe substraty były *L*- α -aminokwasami. Podjęto zatem próbę identyfikacji, w którym z etapów syntezy może dochodzić do racemizacji. Otrzymano kryształy każdego z produktów otrzymywanego na poszczególnym etapie syntezy i okazało się, że chlorowodorki estrów metylowych są czystymi (*S*)-enancjomerami, natomiast produkty powstające w wyniku NH₂-protekcji grupą Boc (estry metylowe *N*-Boc-aminokwasów) występują w formie racematu. Z przeprowadzonej analizy wynikło zatem, że podczas reakcji z Boc₂O dochodzi do racemizacji, najprawdopodobniej wskutek enolizacji. Opracowano zatem kolejną metodę syntezy, tym razem przebiegającą bez racemizacji, zamieniając kolejnością etapy syntezy. Chlorowodorki estrów metylowych aminokwasów zredukowano LAH-em, by usunąć grupę karbonylową, a następnie otrzymane aminoalkohole zabezpieczono grupą –Boc. Otrzymany w ten sposób kryształ *N*-Boc-feniloalaninolu okazał się czystym (*S*)-enancjomerem, co potwierdziło skuteczność zaplanowanej syntezy. Ponadto, otrzymano tą metodą fluorowinylową pochodną feniloalaniny w postaci laktamu, której strukturę również potwierdzono analizą X-Ray i która okazała się również być czystym (*S*)-enancjomerem.

Zainteresowanie w badaniach zwróciła nieodnotowana dotychczas w literaturze naukowej zdolność do cyklizacji fluorowinylowych pochodnych i zdecydowano się zgłębić ten temat wykorzystując obliczenia DFT. Pozwoliły one ustalić najbardziej prawdopodobny mechanizm cyklizacji i ustalono, że dochodzi do niej przez hemiacetal jako produkt przejściowy.

W ramach pracy doktorskiej zsyntetyzowano także fluorowane pochodne aminokwasów w postaci *F*-moc pochodnych, które stanowią będą bloki budulcowe do syntezy peptydów na podłożu stałym. Wykorzystano w tym celu chiralny kompleks niklu(II), który umożliwia otrzymywanie szeregu zróżnicowanych strukturalnie fluorowanych aminokwasów.

Podsumowując, praca przedstawia syntezę fluorowinylowych pochodnych aminokwasów oraz ich przekształcenie w laktamy. Takie związki chemiczne, zgodnie z moją

wiedzą, nie zostały dotychczas odnotowane w literaturze naukowej. Ponadto, wykorzystano metodę DFT do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego mechanizmu zachodzącej cyklizacji. W ramach pracy doktorskiej zwrócono również uwagę na stereochemię tworzonych produktów.