

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Odkrycie przez Aleksandra Fleminga penicyliny i wprowadzenie jej do leczenia przez Howarda Florey i Ernsta Chaina było jednym z najważniejszych osiągnięć nauki 20. wieku. Znacznie ograniczono śmiertelność w wyniku zakażeń bakteryjnych i wydłużyło się przeciętne wieki ludzi. Jednak, już na początku lat pięćdziesiątych w szpitalach Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych zauważono uodpornienie się bakterii na ten lek. Równoległe z badaniami biologicznymi, nad degradacją chemiczną, a także pełną syntezę penicyliny, a później cefalosporyny zauważono, że reszta acylowych związanych z grupami aminowymi na wymieni, otrzymując w ten sposób nowe, tzw. semisyntetyczne antybiotyki, które czasami mają zwiększoną aktywność i odporność na β -laktamazy, enzymy bakteryjne odpowiedzialne za dezaktywację leku. Latami siedemdziesiątych te zaowocowały odkryciem wielu nowych, aktywnych, naturalnych antybiotyków, w tym β -laktamowych. Zauważono, że uodpornienie się bakterii na nowe leki ma charakter trwały i mamy do czynienia z cyklem – nowy lek, efektywne działanie, uodpornienie się bakterii, badania nad kolejnym lekiem, wprowadzenie go do leczenia i powtórzenie cyklu. Równoległe do badań nad chemiczną modyfikacją znanych leków, kontynuowano prace nad nowymi metodami konstrukcji pierścienia β -laktamu i nowymi strategiami syntezy antybiotyków. Uzasadnieniem tych prac było nie tylko otrzymanie nowych, aktywnych związków pokrewnych, odpornych na β -laktamazy, ale również, produkcja w dużej skali związków, które natura wytwarza w bardzo małych ilościach. Podejmowano te prace nad całkowicie, strukturalnie nowymi antybiotykami, przewidując ich wysoką aktywność, np. „penemy”.

W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku odnotowano wiele bardzo interesujących, nowych właściwości terapeutycznych związków zawierających pierścień β -laktamu. Przykładem może być lek „Ezetymib”, aktywny inhibitor absorpcji cholesterolu.

Od wielu lat nasz zespół zajmuje się metodologią i nowymi strategiami syntezy związków β -laktamowych. Przedmiotem szczególnego zainteresowania były tlenowe analogi penicylin i cefalosporyn. Równoległe do β -laktamowej tematyki zespołu, zajmowali się syntezą tzw. iminocukrów, inhibitorów glikozydaz. Jedną z najważniejszych metodologii syntezy mono- i bicyklicznych iminocukrów, stosowanych w naszym zespole, były reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem nienasyconych laktonów i nitronów. Konsekwencją obu uprawianych kierunków badawczych było zwrócenie uwagi na tzw. reakcję Kinugasy, która polega na utworzeniu pierścienia β -laktamu w środowisku pirydyny, w wyniku katalizowanej solami miedzi (I) reakcji nitronu ze związkiem zawierającym terminalne wiązanie potrójne. Reakcja Kinugasy jest procesem kaskadowym, w pierwszym etapie tworzony jest cykloaddukt - izoksazolina, która następnie ulega przegrupowaniu do β -laktamu.

Reakcja Kinugasy odkryta na początku lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku, przez wiele lat nie była przedmiotem zainteresowania środowiska naukowego. Nieliczne doniesienia literaturowe informowały o pracach z udziałem jedynie diarylowych nitronów i aryloacetylenów. Rozpoczęte 7 lat temu, nasze prace o charakterze podstawowym, zwróciły uwagę na jej istotne możliwości aplikacyjne, jeżeli użyjemy alifatycznych, cyklicznych nitronów. O atrakcyjności reakcji Kinugasy, decyduje łatwa dostępność obu substratów, terminalnego acetyleny i nitronu, ich stabilność, szerokie możliwości efektywnej kontroli stereochemicznej procesu w kierunku pożądanego konfiguracji absolutnej, odporność wielu grup funkcyjnych na warunki reakcji, a także tzw. ekonomia atomowa – wszystkie atomy obu substratów wchodzi w skład produktu. Te istotne zalety zostały przez nas zademonstrowane w formalnej syntezie leku „Ezetymibe”, nowej strategii syntezy antybiotyków karbapenemowych, oraz w syntezie tzw. β -laktamu „Kaneka” podstawowego materiału w przemysłowej syntezie antybiotyków karbapenemowych, a także opisane w artykule przeglądowym. Nasze prace zaowocowały zaproszeniem do zaprezentowania reakcji Kinugasy w „Organic Reactions” jednym z najważniejszych cyklicznych wydawnictw chemii organicznej, które podejmuje problemy syntezy i reaktywności związków organicznych.

Pomimo niewątpliwych zalet, reakcja Kinugasy wymaga dalszych prac metodologicznych o charakterze podstawowym, tak, aby bardziej pokazać jej uniwersalność. Zaproponowane kierunki, są nowatorskie, nie były dotychczas przedmiotem badań.

Jedną z wad reakcji Kinugasy jest stosunkowo długi czas, który powoduje, i reakcje uboczne, takie jak odtlenianie nitronu i utlenianie acetyleny do diacetyleny obniżyć wydajność. Problem ten zamierzamy rozwiązać przez stosowanie dodatkowych ligandów uaktywniających cząsteczkę acetyleny. Pragniemy

również zademonstrować, i nie badany dotychczas wariant wewnętrznej cząsteczki tej reakcji, powinien umożliwić szczególnie kontrol stereochemiczny procesu, która w reakcji dwucząsteczkowej nie jest możliwa. Projekt nasz przewiduje wprowadzenie tymczasowych linkerów, które po zakończeniu reakcji mogą być usunięte. Istotnym elementem obecnego projektu będą prace, które zademonstrują dotychczas nieznane, szerokie możliwości reakcji Kinugasy, szczególnie w syntezie ważnych nowoczesnych antybiotyków z grupy 4-metylo-karbapenemów, a także monocyklicznych β -laktamowych leków, takich jak aztreonam, karumonam, czy nokardycyny. Nasze prace będą miały charakter podstawowy, ponieważ zademonstrują nowe, unikalne możliwości reakcji, szczególnie w stereokontrolowanej syntezie docelowej, gdzie w jednym etapie nie tylko tworzony jest pierścień β -laktamu, ale również, zależe od użycia nitronu, podstawowy szkielet antybiotyku. Jesteśmy przekonani, że nasze prace przedstawi reakcję Kinugasy jako jedną z fundamentalnych metod formowania pierścienia β -laktamu.