

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Prostaglandyny (PGs) stanowią ważną klasę związków naturalnych pochodzących z utlenienia wielonienasyconych, 20-węglowych kwasów tłuszczowych. Produkowane są w większości tkanek i organów ludzkich i zwierzęcych, gdzie pełnią rolę lokalnych hormonów, regulując szeroki zakres funkcji fizjologicznych. Są odpowiedzialne m.in. za krążenie krwi, prace mięśni gładkich oraz nerek, ochronę śluzówki żołądka, a także kontrolę systemu trawiennego i rozrodczego. Ponadto, cyklopentenonowe pochodne PGs, charakteryzujące się obecnością α,β -nienasyconego układu karbonylowego, wykazują działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne i przeciwwirusowe. Złożone struktury prostaglandyn oraz ich szerokie spektrum aktywności biologicznej stymulują rozwój nowych metod ich otrzymywania od ponad czterdziestu lat. Obecnie, syntezy prostaglandyn i ich analogów bazują na trzech głównych strategiach. Pierwsza z nich zakłada wykorzystanie odpowiednio podstawionego szkieletu cyklopentenonowego jako prekursora do dalszej funkcjonalizacji łańcuchów α i ω . Zgodnie z drugą, tzw. strategią dwu-komponentową, najpierw syntezowany jest pięcioczłonowy cykliczny układ zawierający w swojej strukturze jeden z łańcuchów bocznych (α lub ω) związków docelowych, natomiast drugi łańcuch wbudowany zostaje do cząsteczki w późniejszym etapie syntezy. Trzecia strategia, trójkomponentowa (opracowana i rozwijana przez grupę Noyori'ego) opiera się na jednoetapowej procedurze obejmującej sprzężoną 1,4-addycję łańcucha ω do odpowiedniego cyklopentenonu, a następnie reakcję z odpowiednim elektrofilowym układem łańcucha α . Powyższe procedury opierają się głównie na zastosowaniu jako chiralnych elementów budulcowych takich substratów jak lakton Corey'a, optycznie czynne 4-sililoksy- lub 4-alkoksy pochodne cyklopent-2-enonu i acetonid 4,5-dihydroksycyklopent-2-enonu. Mimo ugruntowanej pozycji tych związków w syntezie PGs, dotychczasowe metody ich otrzymywania są często mało efektywne oraz wykorzystują drogie i trudno dostępne reagenty. W wyniku naszych prac, prowadzonych w ramach programu badań ukierunkowanego na opracowanie i rozwój ogólnych metod syntezy biologicznie aktywnych cyklopentanonów i cyklopentenonów z użyciem reagentów fosforoorganicznych, otrzymane zostały diastereoizomeryczne zablokowane (+)-kamforą 3-[(dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enony. Ich synteza obejmuje całkowitą desymetryzację kwasu *mezo*-winowego w katalizowanej kwasem reakcji z (+)-kamforą i ortomrówczanem trimetylu, a następnie transformację odpowiedniego winianu dimetylu w reakcji z karboanionem α -fosfonianu w mieszaninę diastereoizomerycznych acetalu. Związki te zostały wykorzystane w syntezach serii podwójnie sprzężonych cyklopentenonów wykazujących działanie przeciwnowotworowe i neuroochronne oraz stosowanego w leczeniu wrzodów żołądka rosaprostolu. Zasadniczą wadą stosowania wspomnianych acetalu, jako chiralnych bloków budulcowych, jest trudność w otrzymaniu ich w formie diastereoizomerycznie czystej oraz ograniczenia wynikające z obecności rozbudowanej sterycznie grupy zabezpieczającej ugrupowanie diolowe. W celu zwiększenia swobody w funkcjonalizacji pierścienia cyklopentenonowego oraz pokonania trudności związanych z wykorzystaniem zablokowanych (+)-kamforą acetalu zaprojektowaliśmy nowy, chiralny, cyklopentenonowy blok budulcowy, którego synteza bazuje na naturalnym, tanim, chiralnym reagentcie cukrowym. Proponowana, w ramach niniejszego planu badawczego, synteza wspomnianego związku może być przeprowadzona kilkoma alternatywnymi drogami. Kluczowy etap syntezy obejmował będzie tworzenie pięcioczłonowego pierścienia na drodze katalizowanej kompleksem rodu karbenoidowej cyklizacji α -diao- β -ketofosfonianu lub wewnątrzcząsteczkowego alkilowania odpowiedniej pochodnej β -ketofosfonianu. Realizacja tego zadania badawczego przyczyni się do poszerzenia gamy dostępnych, chiralnych reagentów stosowanych w syntezie prostanoidów. Użyteczność nowego bloku w syntezie analogów PGs zostanie zaprezentowana na przykładzie krótkiej, trójkomponentowej syntezy biologicznie aktywnego związku o właściwościach przeciwnowotworowych i neuroochronnych - NEPP11. Nasza strategia jego syntezy obejmuje wprowadzenie łańcucha ω w związek docelowy w warunkach reakcji addycji Michaela, a przyłączenie łańcucha α planujemy zrealizować na drodze reakcji olefinowania Hornera. Kombinacja tych dwóch reakcji umożliwi otrzymanie 2,3-dipodstawionych cyklopentenononów etapowo lub w wyniku jednoetapowej reakcji trój komponentowej („one-pot”). Nowa synteza NEPP11 jest modułowa i może być stosowana do szybkiego otrzymania całej biblioteki tego typu związków, co jest konieczne z punktu widzenia badań nad zależnością między ich streostrukturą a aktywnością biologiczną.