

Synteza chiralnych 3,3-dipodstawionych alkoholi allilowych oraz ich wykorzystanie w syntezie czwartorzędowych alliloamin i aminokwasów

Aminokwasy stanowią obszerną klasę związków organicznych niezbędnych do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania wszystkich organizmów żywych. Pełnią one funkcję nie tylko bloków budulcowych w syntezie białek, ale także są produktami pośrednimi w szeregu ważnych procesów metabolicznych. W naturze występuje ponad 500 aminokwasów, jakże ludzki kod genetyczny umożliwia kodowanie zaledwie 20 z nich. Do grupy nienaturalnych aminokwasów możemy doliczyć także te otrzymywane metodami syntetycznymi, które znalazły szerokie zainteresowanie w takich obszarach jak chemia, biologia czy medycyna.

Ważną grupą nienaturalnych aminokwasów są aminokwasy posiadające czwartorzędowy atom węgla. Można je znaleźć w naturalnych peptydach, a także w syntetycznych peptydach oraz peptydomimetykach. Wbudowanie czwartorzędowych aminokwasów w strukturę peptydów może powodować zmianę ich właściwości, na przykład zwiększenie bioaktywności czy biodostępności. Na skutek zmian konformacji w porównaniu do natywnych układów, jak również poprzez usztywnienie struktury, takie peptydomimetyki mogą wykazywać zwiększoną trwałość i stabilność wobec enzymów proteolitycznych. Dzięki temu odgrywają one kluczową rolę w projektowaniu nowych peptydów i peptydomimetyków wykazujących aktywność biologiczną.

Celem realizowanych badań są poszukiwania atrakcyjnej metody otrzymywania czwartorzędowych aminokwasów i ich pochodnych w oparciu o dwa kluczowe procesy: (1) reakcję przegrupowania [3,3]-sigmatropowego aktywowanych alkoholi allilowych do alliloamin oraz (2) oksydacyjną funkcjonalizację wiązania podwójnego. Dzięki wykorzystaniu reakcji przegrupowania sigmatropowego, możliwe jest uzyskiwanie kluczowych prekursorów do syntezy wspomnianych aminokwasów, z wysoką stereoselektywnością na skutek pełnego przeniesienia chiralności w trakcie zachodzenia procesu. Ponadto wewnątrzcząsteczkowy przebieg reakcji umożliwia syntezę z wysokimi wydajnościami produktów, których synteza innymi metodami jest trudna lub wręcz niemożliwa. Opracowywana strategia jest wykorzystana w syntezie trzech grup związków: (1) α,α -diarylo-, (2) α -alkilo- α -arylo- oraz (3) α,α -dialkilopodstawionych czwartorzędowych aminokwasów. Związki te są nie tylko ważnymi blokami budulcowymi w syntezie organicznej, ale także stanowią elementy strukturalne biologicznie czynnych substancji, dlatego opracowana metodologia może w przyszłości znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym lub chemicznym w syntezie istotnych związków o aktywności biologicznej lub farmakologicznej.