

Alkaloidy są ogromną i zróżnicowaną grupą produktów naturalnych. Wiele z nich wykazuje szczególne właściwości biologiczne, odpowiedzialne za aktywność terapeutyczną roślin i innych organizmów wykorzystywanych w tradycyjnej medycynie. Współczesna farmakologia stosuje wyizolowane i dobrze scharakteryzowane alkaloidy i ich pochodne jako ważne leki. Uderzającym przykładem strukturalnie bardzo złożonych alkaloidów o wielkim znaczeniu terapeutycznym są winkrystyna i winblastyna, silne leki przeciwnowotworowe wyizolowane z rośliny *Catharanthus roseus*. Cząsteczki wielu alkaloidów są bardzo złożone – oprócz atomu lub atomów azotu odpowiedzialnych za właściwości zasadowe, często zawierają nadzwyczajne motywy strukturalne, zwłaszcza układy połączonych pierścieni tworzących struktury "klatkowe". Taka struktura jest zwykle dość sztywna i udekorowana grupami funkcyjnymi o dobrze zdefiniowanym rozmieszczeniu przestrzennym. Powoduje to, że wiele alkaloidów oddziałuje silnie i specyficznym z proteinami, co czyni je i ich pochodne nie tylko dobrymi kandydatami na nowe leki, ale również znakomitymi próbnikami oddziaływań między proteinami, które to oddziaływania są odpowiedzialne za przesyłanie sygnałów w organizmach żywych. Ich badania, prowadzone z udziałem alkaloidów, stają się w ostatnich latach ważną metodą identyfikowania struktur wiodących do opracowywania nowych leków na konkretne schorzenia.

Wiele spośród alkaloidów o interesujących właściwościach jest bardzo mało dostępna na drodze izolacji ze źródeł naturalnych. Synteza chemiczna pozostaje więc bardzo ważnym ich źródłem, ale ze względu na strukturalną złożoność alkaloidów, ich synteza totalna często obejmuje bardzo wiele etapów i wykazuje bardzo niską sumaryczną wydajność. Co więcej, strategie syntetyczne zwykle opracowywane były z myślą o danej, specyficznej strukturze, dlatego niekoniecznie pozwalają na łatwe modyfikacje, które pozwalałyby otrzymywać całe biblioteki strukturalnie zróżnicowanych analogów alkaloidów. Możliwość otrzymywania takich analogów przez chemiczną modyfikację są z kolei ograniczone obecnością konkretnych grup funkcyjnych w cząsteczce naturalnego alkaloidu.

Szeroko zakrojone, systematyczne badania zależności aktywności biologicznej od struktury wymagają dostępu do odpowiednich ilości alkaloidów i ich analogów. To z kolei może zostać osiągnięte jedynie przez rozwijanie nowych, elastycznych strategii syntetycznych, które przekształcają stosunkowo proste substraty o dość zróżnicowanej strukturze w skomplikowane, policykliczne produkty zawierające azot, a najlepiej dodatkowo reaktywne "uchwyt" do dalszych łatwych modyfikacji. W ramach projektu projektowane i optymalizowane będą przekształcenia tego typu, oparte o katalizowane palladem reakcje kaskadowe z udziałem prekursorów zawierających azot – nitronów.

Tak zwane reakcje kaskadowe, lub "domino" polegają na wytworzeniu kolejno kilku nowych wiązań chemicznych w jednym etapie syntetycznym. Wysoka efektywność takich przekształceń redukuje liczbę reagentów, katalizatorów, rozpuszczalników, a także zmniejsza zużycie zasobów potrzebnych do osiągnięcia zadanego, złożonego celu syntetycznego, dlatego pozwala prowadzić syntezę w sposób bardziej ekonomiczny i przyjazny środowisku. W szczególności, w ostatnich latach intensywnie rozwijane były reakcje kaskadowe katalizowane palladem. Użycie w takich procesach nitronów jako substratów stało się możliwe dzięki niedawnemu zaobserwowaniu w naszej grupie badawczej reakcji addycji związków alkilopalladowych do wiązań podwójnych węgiel-azot nitronów, z utworzeniem nowego wiązania węgiel-węgiel. W projektowanych reakcjach kaskadowych będą powstawać co najmniej dwa nowe pierścienie, a atom azotu z prekursora nitronowego będzie umieszczany w pozycji odpowiadającej strukturze naturalnego alkaloidu. Ponadto, reaktywne ugrupowanie nitronowe będzie wciąż obecne w cząsteczce produktu, umożliwiając dalsze zwiększenie strukturalnej złożoności i różnorodności, na przykład przez dołączenie linkera i dalszą biokoniugację. Wreszcie, reakcje katalizowane palladem mogą być prowadzone w obecności chiralnych ligandów wiążących pallad w procesie katalitycznym, co umożliwia otrzymywanie docelowych produktów jako pojedynczych enancjomerów, czyli tylko jako jedną z dwóch form będących odbiciami lustrzanymi. Będzie to miało kluczowe znaczenie dla ewentualnych badań nad oddziaływaniami z biocząsteczkami.