

Uniwersytet w Białymstoku
Instytut Chemii



**Zastosowanie metatezy olefin
w syntezie związków makrocyklicznych
(*streszczenie*)**

Dorota Czajkowska-Szczykowska

Promotor pracy: prof. dr hab. Jacek W. Morzycki

Recenzenci pracy:

prof. dr hab. Karol L. Grela (Instytut Chemii Organicznej PAN - Warszawa)
dr hab. Ryszard Łażny, prof. UwB (Uniwersytet w Białymstoku)

Białystok 2010

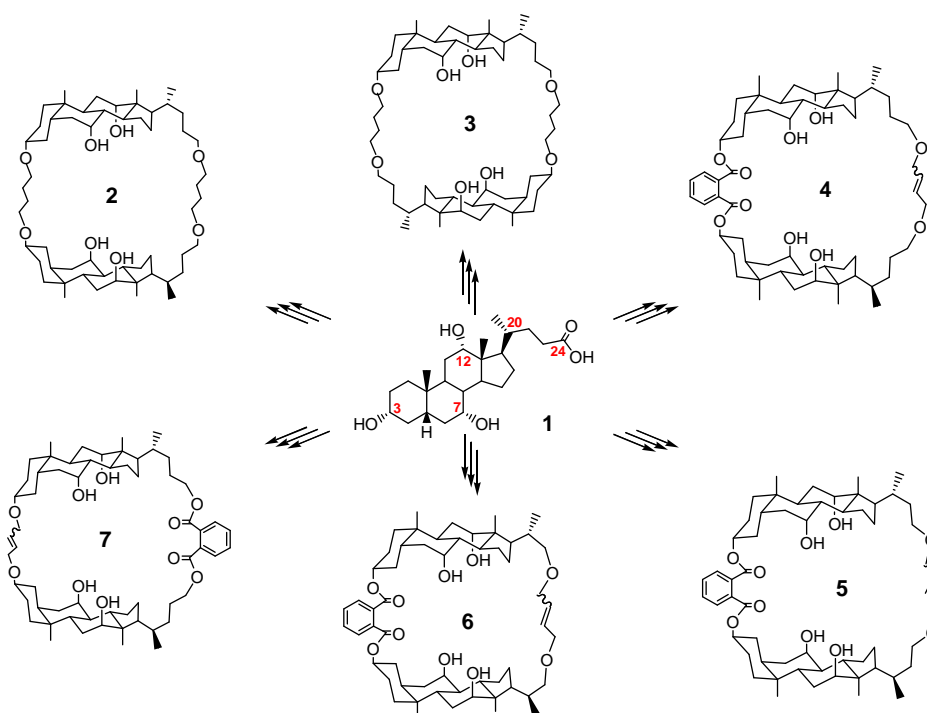
Celem prezentowanej rozprawy doktorskiej było zbadanie możliwości zastosowania reakcji metatezy olefin w chemii produktów naturalnych na przykładzie syntezy wybranych związków cyklicznych:

- cholafanów - dimerów powstałych z pochodnych kwasu cholowego,
- Δ^{22} -steroidów o sfunkcjonalizowanym łańcuchu bocznym,
- „glikospirostanów” - polihydroksylowych sapogenin steroidowych z pierścieniem F podobnym do cukrów,
- steroidowych „rotorów” – cząsteczek należących do ogólnej grupy „maszyn molekularnych”.

CHOLAFANY:

Cykliczne dimery powstałe z dwóch (lub maksymalnie czterech) cząsteczek kwasu cholowego (1), połączonych ze sobą dowolnymi łącznikami, to tzw. cholafany. Struktury te wykazują ciekawe właściwości amfifilowe, co wynika z obecności dwóch „stron” cząsteczki – hydrofilowej (α), w której skład wchodzi polarne grupy hydroksylowe, oraz hydrofobowej (β), stanowiącej szkielet węglowodorowy. Wszystkie obecne grupy hydroksylowe są konwergentnie skierowane do centrum wklęsłej „strony” α (wnętrze makrocykla), co umożliwia kompleksowanie cząsteczek biologicznych na zasadzie oddziaływań „gość-gospodarz”. Tego typu związki z powodzeniem są wykorzystywane do syntezy jednostek tworzących kanały, warunkujące transport jonów przez błony komórkowe lub do syntezy sztucznych receptorów, naśladujących naturalne procesy komórkowe (np. enzymów).

W omawianej pracy przedstawiono syntezy sześciu cholafanów (2-7, Schemat 1), w których głównym etapem była reakcja metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM).



Schemat 1

W pierwszej kolejności przeprowadzono próbę makrocyklizacji metatetycznej (RCM) 3 α ,24-dialliloksy-5 β -cholano-7 α ,12 α -diolu przy użyciu różnych katalizatorów drugiej generacji; niestety jedynymi produktami w tym przypadku okazały się ich pochodne winylowe. Dopiero zastosowanie katalizatora Grubbsa pierwszej generacji pozwoliło uniknąć niepożądanego reakcji izomeryzacji wiązań podwójnych i uzyskać oczekiwane cholafany w postaci mieszaniny ośmiu regio- i stereoizomerów. Redukcja wiązań podwójnych w otrzymanych produktach doprowadziła ostatecznie do wyizolowania makrocykli **2** i **3** (**Schemat 1**).

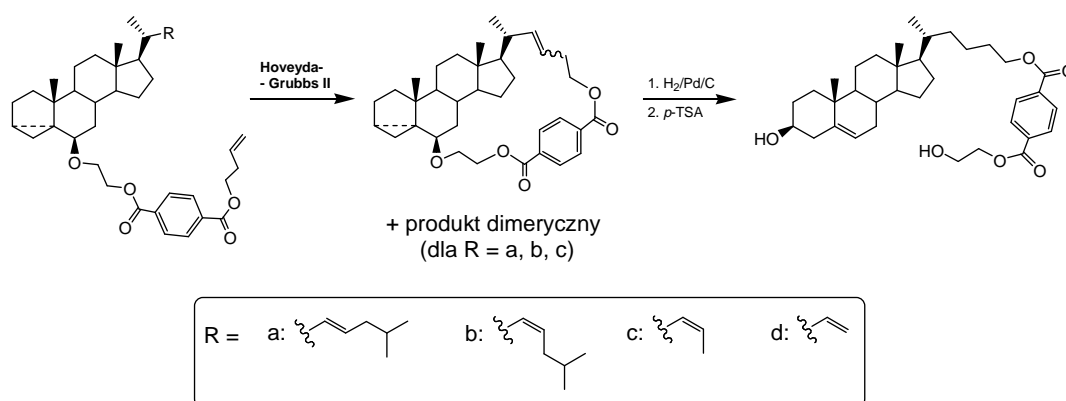
Kolejne syntezy miały na celu otrzymanie cholafanów na drodze makrocyklizacji alliloksylowych *o*-ftalanów distteroidowych. W reakcjach tych nie mogły tworzyć się regioizomery (jak w przypadku **2-3**), dlatego powstające produkty były jedynie mieszaninami izomerów *E/Z*. W pracy przedstawiono próby przeprowadzenia reakcji *Z*-selektywnych, polegające na skracaniu łańcuchów węglowych w monomerach i wynikające z tego faktu zmniejszanie średnicy w tworzących się makrocykli **4-7**.

Δ^{22} -STEROIDY

Stigmasterol i ergosterol były niejednokrotnie używane w syntezie ważnych z medycznego punktu widzenia związków, np. hydroksylowych pochodnych witaminy D. W większości metod wiązanie podwójne C22-C23 w tych związkach poddawane jest ozonolizie, a następnie przeprowadza się olefinację tak powstałego aldehydu, która jest obarczona ryzykiem epimeryzacji przy sąsiednim atomie węgla C20. Zastosowanie metatezy w celu modyfikacji łańcucha bocznego w wymienionych sterolach byłoby znacznym uproszczeniem tych syntez, a tak uzyskane związki mogłyby posłużyć do produkcji aktywnych metabolitów witaminy D.

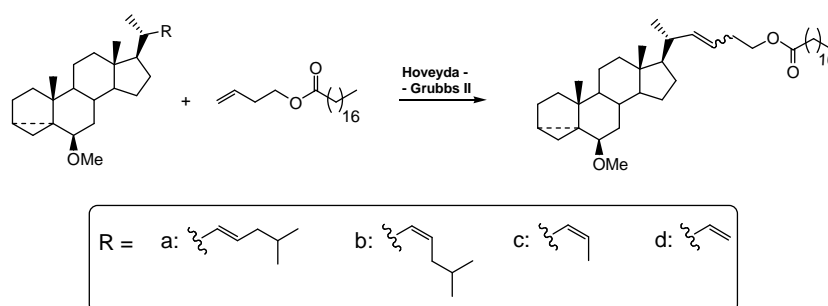
Pierwsze podejście syntetyczne polegało na przeprowadzeniu metatezy krzyżowej (CM) eterów metyloowych *i*-stigmasterylu oraz *i*-ergosterylu z prostymi olefinami. Niestety, te pochodne steroidowe nie ulegały reakcjom metatezy w obecności żadnych dostępnych handlowo katalizatorów rutenowych i molibdenowych. Z tego powodu plan syntezy został zmieniony i zastosowano wewnątrzcząsteczkowy wariant metatezy (RCM), zachodzący z korzystnym wzrostem entropii.

W tym celu zsyntetyzowano szereg pochodnych Δ^{22} -steroidów zawierających odpowiedni fragment olefinowy, przyłączony w pozycji 6 β łatwym do rozerwania wiązaniem. Na drodze metatezy miał on następnie zostać przeniesiony do łańcucha bocznego (**Schemat 2**). Przeprowadzone eksperymenty określiły reaktywność tego typu pochodnych w stosunku do katalizatorów rutenowych oraz wpływ zatłoczenia sterycznego wokół wiązania podwójnego C22-C23. Wykazano, że podstawniki w pozycji allilowej są skuteczną przeszkodą wydajnej reakcji metatezy w obrębie łańcucha bocznego, przy czym pochodne stigmasterolu i ergosterolu nie ulegają reakcji metatezy nawet przy użyciu najbardziej aktywnych katalizatorów.



Schemat 2

Otrzymane wyniki porównano z analogicznymi reakcjami metatezy krzyżowej (**Schemat 3**). Okazało się, że w niektórych przypadkach podejście międzycząsteczkowe metatezy daje lepsze rezultaty niż metatetyczna cyklizacja wewnątrzcząsteczkowa. Dla niezbyt zatłoczonych (*Z*)-1,2-dipodstawionych wiązań podwójnych CM daje większe wydajności pożądanych produktów niż RCM (gdy R = c).



Schemat 3

„GLIKOSPIROSTANY”

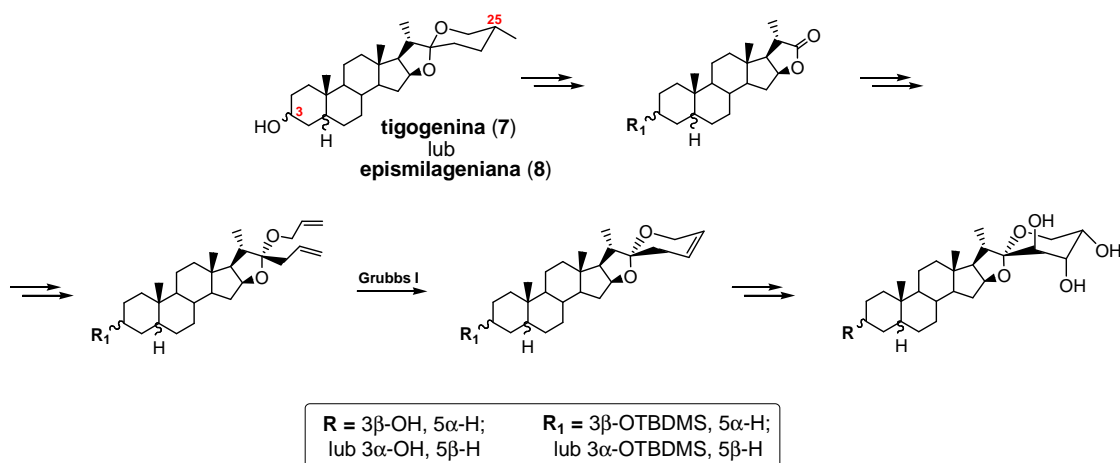
Saponiny steroidowe stanowią dużą grupę glikozydów mających zdolność m. in. do obniżania napięcia powierzchniowego roztworów wodnych (są w stanie tworzyć obfitą pianę i powodować emulgację tłuszczów) oraz łączenia się ze sterolami błon komórkowych. Dzięki tym i innym właściwościom znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, głównie w syntezie związków przeciwwirusowych, przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciw pasożytniczych, przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych.

Ta szeroka gama aktywności biologicznych wynika z charakterystycznej budowy saponin: hydrofobowego aglikonu oraz hydrofilowej części cukrowej. Obecność tak odmiennych fizykochemicznie jednostek organicznych warunkuje ich właściwości amfifilowe jako jedną z podstawowych cech tych związków. Dzięki nim mogą one pełnić ważne funkcje biochemiczne w organizmie.

Kolejny projekt związany był z przekształceniem pierścienia F saponiny spirostanowej w polihydroksylową pochodną, której rola polegałaby na przejęciu funkcji

hydrofilowej części cukrowej saponiny. Wiedząc o łatwości tworzenia pierścieni sześcioczłonowych za pomocą RCM, zastosowano reakcję metatezy jako wydajną metodę otrzymywania cząsteczek z pierścieniem piranozowym.

Dogodnymi substratami do syntezy „glikospirostanów” okazały się tigogenina (7) i epismilagenina (8), różniące się jedynie ułożeniem pierścieni A/B cząsteczki steroidu (Schemat 4).



Schemat 4

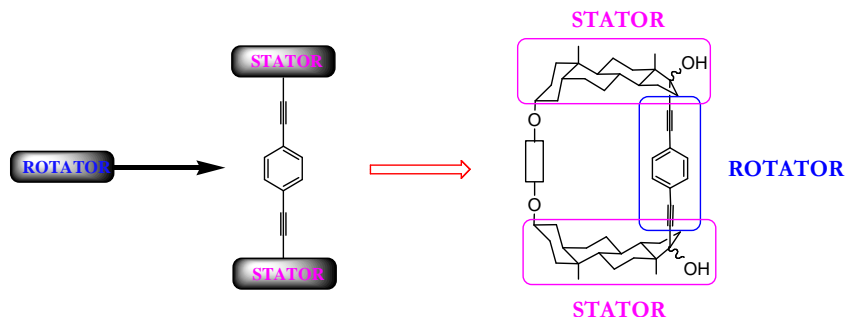
Na początku przeprowadzono degradację nasyconego pierścienia F w saponinach 7 i 8, który miał być odbudowany w dalszej części zaplanowanej transformacji. Głównym celem tego zabiegu syntetycznego było usunięcie zbędnej grupy metylowej przy C25 oraz stworzenie możliwości wprowadzenia do tego pierścienia grup hydroksylowych.

W wyniku reakcji laktonu (produkt degradacji) ze związkiem allilomagnezowym, a następnie ketalizacji w reakcji z alkoholem allilowym uzyskano substrat do reakcji metatezy prowadzącej do zamknięcia pierścienia F. Otrzymana cykliczna olefina została poddana kolejnym reakcjom: hydroksylowaniu w pozycji allilowej oraz dihydroksylacji wiązania podwójnego w obecności OsO₄. Końcowe produkty syntezy, według nomenklatury cukrowej, to L-arabinopiranozydy, będące jednocześnie O- i C-glikozydami.

„ROTORY”

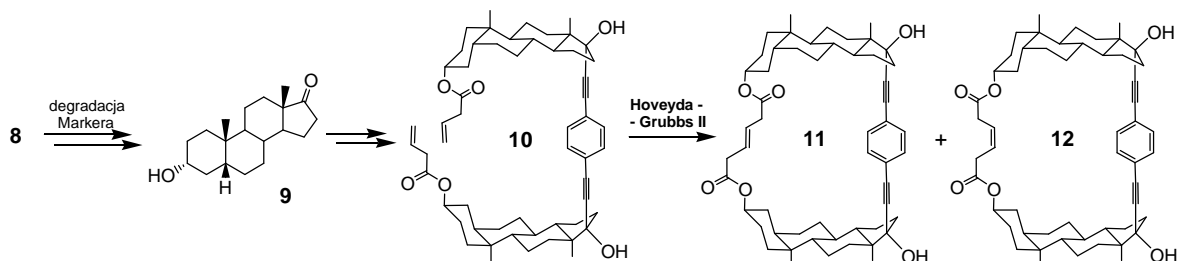
Końcowa część dysertacji dotyczyła syntezy steroidowych „rotorów”, należących do ogólnej grupy związków zwanych „maszynami molekularnymi”. Jest to zespół cząsteczek zaprojektowanych do pełnienia określonych funkcji, np. przyjmowania, przechowywania, przenoszenia bądź nawet tworzenia informacji. Do działania takich cząstek niezbędna jest energia, m. in. światło wykorzystywane w reakcjach fotochemicznych czy procesy elektrochemiczne. Niektóre z nich, dzięki swoim unikatowym właściwościom dynamicznym, znalazły zastosowanie w produkcji materiałów wykorzystywanych w najnowszych technologiach, np. detektorów fotokomórkowych, laserowych czytników danych (CD, DVD), światłowodów, portów podczerwieni IRDA, wyświetlaczy LCD oraz matrycy diod LED.

Wszystkie rotory zbudowane są z: części nieruchomych, zwanych *statorami*, oraz części obrotowej, nazwanej *rotatorem*. Na **Schemacie 5** przedstawiono ogólną budowę rotora molekularnego z prostym 1,4-dietynylofenylowym rotatorem. Steroidy wydają się być idealnymi statorami dla tego typu „maszyn molekularnych”.



Schemat 5

Synteza zaprojektowanych rotorów **11** i **12** polegała najpierw na otrzymaniu 3 α -hydroksy-5 β -androstan-17-onu (**9**) z epismilageniny (**8**) na drodze siedmioetapowej degradacji Markera (**Schemat 6**). 17-Keton **9** w wyniku reakcji z bromkiem etynylomagnezowym został przekształcony w pochodną alkinylową, a kolejna reakcja sprzężenia Sonogashiry z 1,4-dijodobenzenem prowadziła do otrzymania właściwego acyklicznego dimeru z łącznikiem 1,4-dietynylofenylowym.



Schemat 6

Następne etapy dotyczyły wprowadzenia w pozycje 3 α -OH steroidu estrów kwasu 3-butenowego, które umożliwiły przeprowadzenie wydajnej metatezy zamykania pierścienia związku **10** (RCM). W tym celu zastosowano katalizator Hoveydy-Grubbsa drugiej generacji, pozwalający uzyskać zaplanowane struktury makrocykliczne **11** i **12**.

Przeprowadzone badania potwierdziły wszechstronne możliwości wykorzystania reakcji metatezy olefin w chemii produktów naturalnych, zwłaszcza w tworzeniu związków makrocyklicznych. Dzięki tej metodzie żmudne i wieloetapowe syntezы można znacznie uprościć, wskutek czego stają się one korzystniejsze z ekonomicznego punktu widzenia.