

Tytuł pracy: Projektowanie i synteza biologicznie aktywnych C-arylowych pochodnych 2-pirydonu oraz ich siarkowych analogów

Autor: mgr inż. Aleksandra Borzyszkowska-Ledwig

Promotor: dr hab. Jacek G. Sośnicki, prof. ZUT

Promotor pomocniczy: dr inż. Łukasz Struk

## Streszczenie rozprawy doktorskiej

W pracy doktorskiej opisano badania syntetyczne oraz biologiczne wybranych arylo- benzylo- wych pochodnych dihydropirydyn-2-onów, a także ich siarkowych analogów. W części syntetycznej badano wpływ C-arylowych pierścieni na reaktywność oraz przebieg reakcji addycji benzylo- wych reagentów magnezoorganicznych do 2-pirydonów oraz na cyklizację otrzymanych adduktów pod wpływem odczynników bromujących i jodujących. Wyjściowe C-arylowe 2-pirydony otrzymano z dobrymi wydajnościami w reakcjach sprzęgania krzyżowego pomiędzy 5-bromo-2-metoksy-pirydyną i kwasami aryloboronowymi lub ich pochodnymi, a następnie w reakcjach *N*-alkilowania, połączonych z reakcjami demetylowania. Alternatywnie *N*-alkilowanie i dodatkowo *N*-arylowanie przeprowadzono dla *NH* 2-pirydonów. W reakcjach addycji nukleofilowej stosowano magneziany typu  $R_3MgLi$ , otrzymując C-arylowe-6(4)-benzylo- podstawione  $\beta,\gamma(\gamma,\delta)$ -nienasycone  $\delta$ -laktamy. Addukty C6 poddano reakcji z odczynnikami bromującym (*N*-bromosukcynoimidem; NBS-em) oraz jodującym (*N*-jodosukcynoimidem; NIS-em), otrzymując różnorodne produkty w zależności od użytego C-arylowego 2-pirydonu jak również zastosowanych warunków. W przypadku użycia C4-arylowych pochodnych 3,6-dihydropirydyn-2-onów w reakcji halokarbocyklizacji z NBS-em jako główny produkt uzyskano 5-bromopodstawione  $\alpha,\beta$ -nienasycone 6-benzylo- $\delta$ -laktamy oraz niewielką ilość pochodnych bromobenzomorfanonów. Dystrybucja tych produktów jest inna w stosunku do reakcji, w której zastosowano C4-H(Me) pochodne 3,6-dihydropirydyn-2-onów jako substraty, co wskazuje na zasadniczy wpływ grup C4-arylowych na kierunek reakcji. Uzupełnieniem tej części badań było opracowanie selektywnej metody syntezy 5-bromopodstawionych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych  $\delta$ -laktamów. C5-Arylowe pochodne 3,6-dihydro-pirydyn-2-onu w reakcji z NBS-em również zachowywały się inaczej niż pochodne bez podstawnika w pozycji C5. W przypadku tych substratów otrzymano 5-arylo- lub 5-benzylo-6-hydroksy  $\delta$ -laktam, który spontanicznie lub w zoptymalizowanych warunkach cyklizował do pochodnej bromoindeno[2,1-*b*]pirydyn-2-onu, układu cennego pod względem potencjalnych właściwości biologicznych. Ważnym wynikiem tej części badań było opracowanie metody syntezy pochodnych bromoindeno[2,1-*b*]pirydyn-2-onu bez wydzielenia

pośredniego 6-hydroksy- $\delta$ -laktamu. Godny szczególnego podkreślenia jest fakt, że w wyżej wymienionych reakcjach występuje nowa wersja przegrupowania typu aza-pinakolinowego, w wyniku którego dochodzi do migracji grupy benzylovej z pozycji C6 do C5 pierścienia 2-pirydonu. Podobne przegrupowanie zaobserwowano, zbadano i opisano dla reakcji 4-arylo-3,6-dihydro-2-pirydonów z NIS-em, w wyniku której otrzymano 3-jodo-5-benzylo-2-pirydony. Wykazano, że otrzymane bromoindenopirydony oraz jodopirydony mogą być następnie funkcjonalizowane, odpowiednio w reakcjach eliminacji oraz reakcjach Suzukiego i Sonogashiry.

Druga część badań była poświęcona projektowaniu C5-arylowych C4-benzylowych pochodnych 3,4-dihydropirydino-2-tionów pod kątem aktywności przeciwnowotworowej oraz opracowaniu metody ich otrzymywania, przy czym badania antyproliferacyjne obejmowały pięć linii komórek nowotworowych: MCF-7 – linia komórek raka piersi, A375 – linia komórek czerniaka, HT-29 – linia komórek raka okrężnicy, SK-OV3 – linia komórek raka jajnika, PC-3 – linia komórek gruczołu krokowego. W ramach badań zaprojektowano 21 nowych pochodnych, które uzyskano w wyniku wcześniej opracowanej metody syntezy, uniwersalnej dla większości otrzymanych pochodnych. Związki projektowano w oparciu o wcześniejsze wyniki badań przeciwnowotworowych, uzyskanych dla bioizosterycznych 3,4-dihydropirydino-2-tionów, które wskazały na decydujący wpływ pierścieni arylowych na aktywność antyproliferacyjną oraz w oparciu o przewidywane teoretycznie współczynniki podziału logP dla proponowanych struktur. Badania realizowano etapowo modyfikując strukturę związków na podstawie uzyskanych kolejnych wyników badań aktywności przeciwnowotworowej. Opracowana metoda otrzymywania najbardziej aktywnych NH-podstawionych pochodnych 4-benzylo-5-arylo-3,4-dihydropirydino-2-tionu obejmowała syntezę 5-arylowych 2-metoksy-pirydyn z wykorzystaniem reakcji sprzęgania Suzukiego, przekształcenie otrzymanych związków w NH-podstawione 2-pirydony, regioselektywną, nukleofilową addycję-1,4 magnezianu benzylovego do 2-pirydonów oraz reakcje tionowania z wykorzystaniem odczynnika Lawessonna. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że najbardziej aktywny związek, to pochodna NH 3,4-dihydropirydino-2-tionu, posiadająca pierścień tiofenowy w pozycji C5, na co wskazują wartości  $IC_{50}$ :  $1,71 \pm 0,58$  i  $1,67 \pm 1,47$   $\mu$ M, uzyskane odpowiednio wobec linii komórkowej A375 i SK-OV3. Co ważne związek ten wykazywał stosunkowo niską cytotoksyczność w stosunku do komórek zdrowych.

30.09.2022

Aleksandra Borzyszkowska-Ledwig