

Streszczenie pracy doktorskiej

3,4-Dihydropirydyn-2(1*H*)-ony i ich siarkowe analogi jako prekursorzy związków policyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej”

Autor: mgr inż. Zofia M. Myk

Promotor: Prof. dr hab. Jacek Soñnicki

3,4-Dihydropirydyn-2(1*H*)-ony (3,4-DHP) oraz ich siarkowe analogi są związkami o dużym znaczeniu farmakologicznym. Obiecująca aktywność biologiczna stawia pochodne 3,4-DHP na wysokiej pozycji spośród kandydatów do badań nad nowymi lekami. Oprócz szerokiego spektrum aktywności biologicznej, jakie wykazują pochodne 3,4-DHP, to przede wszystkim ich ciekawa i nie do końca zbadana reaktywność, potencjalnie użyteczna w syntezie bioaktywnych pochodnych policyklicznych, motywuje naukowców do poszerzania wiedzy na temat właściwości tych związków i uzasadnia konieczność prowadzenia szerszych badań nad ich syntezą. Tematyka niniejszej rozprawy skupia się wokół opracowania sposobów otrzymywania nowych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów oraz zastosowania ich jako prekursorów w syntezie nowych układów bicyklicznych, otrzymywanych zarówno w reakcjach wewnątrz- jak i międzycząsteczkowych. W części literaturowej usystematyzowano opisane metody syntezy 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów oraz zaprezentowano ich reaktywność w procesach nakierowanych na otrzymywanie bioaktywnych związków policyklicznych. Pomimo dużego wachlarza opublikowanych metod otrzymywania układu 3,4-DHP, w ramach pracy doktorskiej podjęto badania syntezy tych związków metodą polegającą na addycji kompleksów litomagnezoorganicznych do 2-pirydonów, która od kilkunastu lat jest eksplorowana w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT, i która umożliwia funkcjonalizowanie produktów DHP poprzez wstępną syntezę odpowiednio podstawionych 2-pirydonów jako substratów. Nowością, a zarazem wyzwaniem badań podjętych w ramach niniejszej pracy doktorskiej w tym obszarze, było takie pokierowanie procesem addycji, aby głównymi produktami były pochodne 3,4-DHP, albowiem dotychczasowe wyniki wskazywały na izomery 3,6-DHP jako główne produkty tych reakcji.

W wyniku badań zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej opracowano metody syntezy nieopisanych wcześniej pochodnych dihydropirydyn(o)-2-(ti)onu, zawierających grupę benzhydrylową mogącą znacznie modyfikować właściwości farmakologiczne związku. Po raz pierwszy przeprowadzono szeroką optymalizację reakcji addycji nukleofilowej do 2-(tio)pirydonów mającą na celu ukierunkowanie reakcji na tworzenie izomeru 3,4-DHP. Wykazano, że dobór odpowiedniego reagenta litomagnezoorganicznego, zastosowanie specyficznych podstawników w pierścieniu 2-pirydonów oraz odpowiedniej temperatury i stężenia umożliwiła znaczące podwyższenie wydajności powstawania izomeru 3,4-DHP. Pozytywnym efektem tych badań jest także uzyskane powodzenia w rozszerzeniu stosowalności metody addycji nukleofilowej do 2-(tio)pirydonów na wykorzystanie metaloorganicznych reagentów heterocyklicznych, wywodzących

się z metylobenzotiazolu, metylobenzoksazolu i 1,2-dimetyloindolu. W drugiej części pracy otrzymano różnorodne pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu, najpierw w reakcji addycji dichlorokarbenu do 3,4-DHP, a następnie w wyniku dalszej derywatywacji. W reakcjach zachodzących na drodze wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji – optymalizowanej pod kątem zastosowanego rozpuszczalnika, kwasu i temperatury reakcji – otrzymano nowe pochodne 7,8-benzomorfanonu oraz zupełnie nowe zmostkowane δ -laktamy tworzące nieznany dotąd szkielet węglowy. Z wykorzystaniem opracowanych w ramach pracy metod zaprojektowano i pomyślnie przeprowadzono prostą, dwuetapową syntezę układu 1,5-metanoazocyno[4,3-*b*]indolu stanowiącego szkielet alkaloidów typu uleiny. Struktury otrzymanych związków ustalano głównie technikami spektroskopii NMR, metodami GC-MS i HR-MS, a także IR. W ostatniej części opisano wstępne, bardzo obiecujące, wyniki badań aktywności antyproliferacyjnej wobec komórek czerniaka A375 dla wybranych związków.

Zofia Myk.
9.08.2024r.