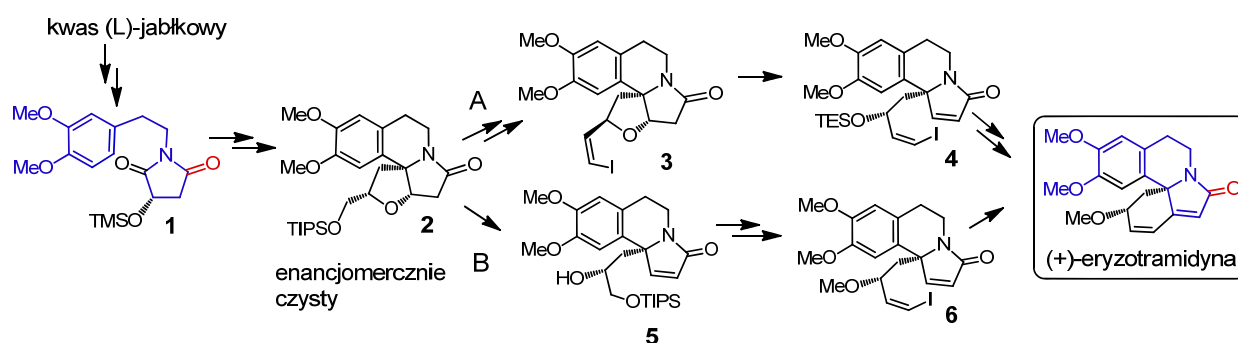


Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk
Asymetryczna synteza alkaloidów z rodziny Erythrina

Autor: Mirosław Dygas

Promotor: prof. nadzw. Zbigniew Kałuża

Celem badań było opracowanie nowej metody syntezy naturalnie występującej (+)-erysotramidyny, złożonego alkaloidu z rodziny *Erythrina*. Związki z tej rodziny wykazują silną i różnorodną aktywność biologiczną związaną z centralnym układem nerwowym, jak również wykazują działanie antynowotworowe. Łatwo dostępny kwas (L)-jabłkowy, został przekształcony w imid **1**, z którego w kilku etapach otrzymano enancjomerycznie czystą, kluczową pochodną **2**.



W oparciu o związek **2**, opracowano dwie drogi syntezy (+)-erysotramidyny, różnice się kolejnością sekwencji reakcji. Droga **A**: ze związku **2**, w trzech etapach otrzymano *Z*-jodek winylowy **3**, który poddano następnie reakcji retro-Michaela działając tryflanem trietylosililowym. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Hecka siliowej pochodnej **4** dała demetylo-erysotramidynę, z której w standardowych warunkach metylowania (NaH, MeI, *n*-Bu₄NBr) otrzymano tytułowy związek.

Alternatywnie, pochodną **2** poddano indukowanej tryflanem trimetylosililowym eliminacji, a otrzymany alkohol **5**, przekształcono w eter metylowy (Droga **B**). Etap metylowania grupy hydroksylowej stwarzał najwięcej problemów, gdyż użycie silnych zasad prowadziło do szybkiej addycji Michaela i odtworzenia wyjściowego związku **2**, a inne metody alkilowania takie jak MeI/Ag₂O, CH₂N₂/HBF₄, lub sól Meerweina/lutydyna nie były skuteczne. Problem ten rozwiązano, stosując trimetylosililo-diazometan w obecności kwasu Mukaiyamy i sit molekularnych 4Å. Podobnie jak w drodze **A**, metoksyłową pochodną przekształcono w *Z*-jodek winylowy **6** a następnie poddano cyklizacji Hecka.

Istotnym problem w syntezie docelowego związku zarówno drogą **A** jak i **B** stanowiła olefinacja Wittiga odpowiedniego aldehydu prowadząca do *Z*-jodku winylowego. W reakcji tej powstawały ubocznie *gem*-dijodowinyłowe i acetylenowe pochodne, co wynikało z następczych procesów w trakcie wytwarzania ylidu fosforowego. Aby zminimalizować powstawanie ubocznych produktów, zawiesinę soli fosfoniowej wkraplano do roztworu zasady, co skutecznie hamowało reakcje uboczne generowanego *in situ* ylidu.

Synteza enancjomerycznie czystej (+)-erysotramidyny dwiema przedstawionymi ścieżkami zakończyła się powodzeniem. W obu przypadkach całkowita wydajność wyniosła ok. 10%.

W pracy opisano także syntezę alkenoidowych prekursorów alkaloidów Erythrina na drodze reduktywnej reakcji Hecka, jak również poprzez addycję związków miedziorganicznych.