

Synteza karbapenamów z pięcioczłonowego nitronu cukrowego o konfiguracji L-treo drogą 1,3-dipolarnej cykloaddycji

mgr Michał Pieczykolan

Promotor: prof. dr hab. Marek Chmielewski

W ramach niniejszej dysertacji przedstawiłem możliwości wykorzystania układów dwu- i trzypierścieniowych izoksazolidyn, otrzymywanych w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji, jako substratów w syntezie związków β -laktamowych z grup antybiotyków karbapenemowych.

W pierwszej części badań wykorzystałem efektywną metodę syntezy policyklicznych izoksazolidyn z odpowiednich, enancjomerycznie czystych α,β -nienasyconych laktonów cukrowych i enancjomerycznie czystego, cyklicznego nitronu, który otrzymałem z 2-deoksy-D-rybozy. Zbadałem wpływ podstawienia i konfiguracji substratów na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Prezentowane podejście zapewnia możliwość syntezy pierścienia β -laktamowego o pożądanej konfiguracji na atomach węgla C-3 i C-4. Zgodnie z oczekiwaniami atrakcyjnymi substratami okazały się laktony sześcioczłonowe ponieważ tworzyły tylko addukty egzo.

W drugiej części badań opracowałem metodę transformacji otrzymanych izoksazolidyn w związki β -laktamowe. Strategia syntezy pierścienia β -laktamowego polegała na wykorzystaniu koncepcji zaprezentowanej przez Tufariello w 1975 roku. Otrzymane w ten sposób izoksazolidyny poddałem przekształceniu w związki zawierające pierścień β -laktamowy, poprzez reduktywne rozcięcie wiązania N-O i następującą po nim wewnątrzcząsteczkową reakcję N-acylowania. Opracowałem efektywne warunki obu wspomnianych przejść. W wyniku tych przemian otrzymałem karbapenamy z łańcuchem polioliowym przy atomie C-6.

W trzeciej części badań, przeprowadziłem reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji wyżej wspomnianego nitronu i krotonianu etylowego. Powtarzając opracowaną sekwencję reakcji cykloaddukt przekształciłem w związek β -laktamowy. Użycie chiralnego nitronu umożliwiło otrzymanie adduktu o zdefiniowanej konfiguracji względnej i absolutnej. Obecność zabezpieczonej pierwszo- i drugorzędowej grupy hydroksylowej w pierścieniu pięcioczłonowym karbapenamu pozwala na uformowanie grupy karboksylowej i łańcucha cysteaminy, a tym samym dokonać formalnej syntezy tienamycyny z zabezpieczonymi grupami funkcyjnymi.