

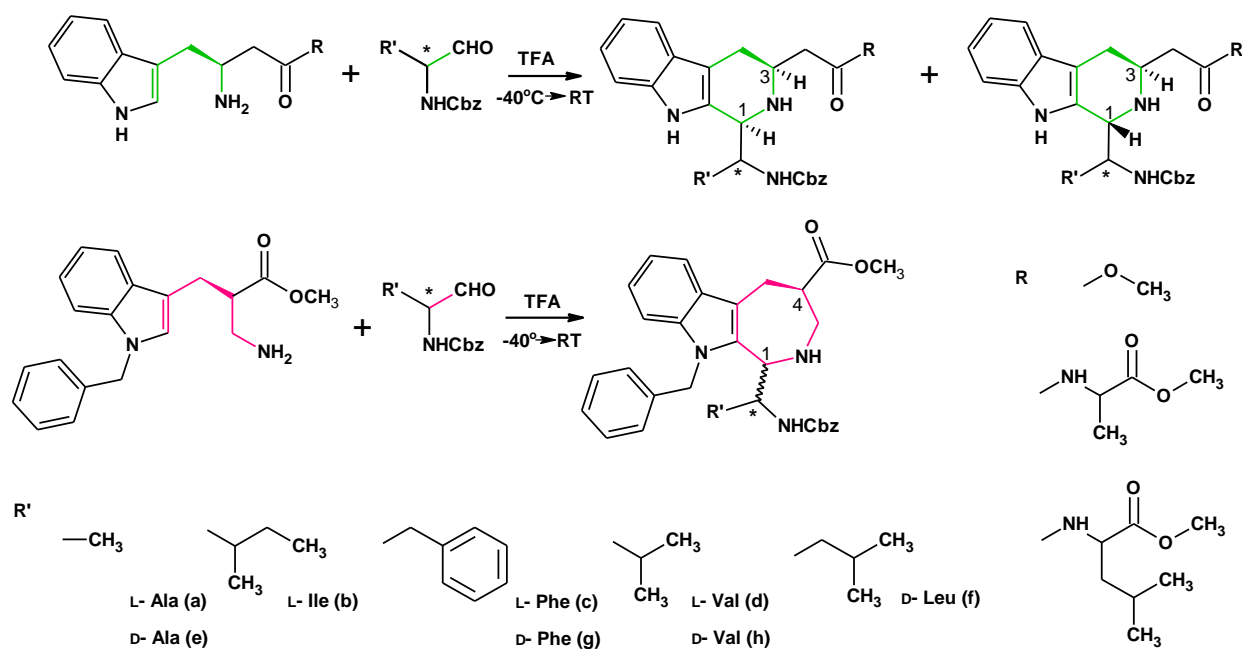
Autoreferat rozprawy doktorskiej

**„Synteza peptydomimetyków tryptofanu w reakcji Picteta-Spenglera chiralnych  $\alpha$ -aminoaldehydów z pochodnymi  $\beta^2$ - lub  $\beta^3$ -homo-tryptofanu”**

Promotor: Prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik

Tryptofan jest często ważnym elementem endogennych ligandów peptydowych, który determinuje ich powinowactwo do receptora. Cykliczne analogi tryptofanu, które wykazują dużą stabilność konformacyjną pierścienia indolowego, stanowią ważny element w badaniach nad strukturą biologicznie aktywnych peptydów. Reakcja Picteta-Spenglera stanowi jedną z metod otrzymywania cyklicznych mimetyków tryptofanu. Zastosowanie w reakcji Picteta-Spenglera jako czynnika karbonylowego dowolnego aldehydu (z wyjątkiem formaldehydu) lub niesymetrycznego ketonu powoduje, że w tworzącej się w tej reakcji cząsteczce, generowane jest nowe centrum stereogeniczne. Jeśli komponentem aminowym jest aryloamina, w wyniku reakcji Picteta-Spenglera powstaje mieszanina enancjomerów, jeśli natomiast substratem jest aminokwas, tworzy się mieszanina diastereoizomerów *cis/trans*. Aldehydy posiadające asymetryczne atomy węgla mogą służyć jako zewnętrzne źródła chiralności i mogą mieć wpływ na stosunek ilościowy powstających izomerycznych produktów *cis/trans*. Jednym z zagadnień współczesnej chemii organicznej jest poznanie mechanizmu reakcji, dobór substratów i warunków syntezy w taki sposób, aby tworzył się tylko jeden z możliwych produktów. Dotyczy to zwłaszcza tych reakcji, w których generowane są centra stereogeniczne. W ostatnich latach w pracach prowadzonych na Wydziale Chemii UW w Pracowni Peptydów, został określony wpływ konfiguracji  $\alpha$ -aminoaldehydów otrzymanych z  $\alpha$ -aminokwasów na stosunek diastereomerycznych produktów *cis/trans* powstających w reakcji z estrem metylowym tryptofanu lub z dipeptydami zawierającymi tryptofan na N-końcu. Celem rozprawy doktorskiej było zastosowanie do reakcji Picteta-Spenglera z chiralnymi  $\alpha$ -aminoaldehydami homologów tryptofanu, takich jak  $\beta^2$ - oraz  $\beta^3$ -homo-tryptofan, zbadanie stereoselektywności tych reakcji oraz scharakteryzowanie otrzymanych produktów ze szczególnym uwzględnieniem ich struktury przestrzennej. Pierwszy etap pracy stanowiła synteza optycznie czystych substratów

do reakcji Picteta-Spenglera. Ester metylowego  $\beta^2$ -*homo*-tryptofanu otrzymano w toku syntezy z wykorzystaniem (+)-10-2-kamforosultamu jako pomocnika chiralnego, natomiast pochodne  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanu stosując metodę homologacji Arndta-Eisterta. Chiralne L- i D-aminoaldehydy zostały zsyntezowane zgodnie z procedurą Fehrentza-Castro z  $\alpha$ -aminokwasów. Następnie przeprowadzono szereg reakcji Picteta-Spenglera pochodnych  $\beta^2$ - oraz  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanu z L- i D-aminoaldehydami, w wyniku których otrzymano serię usztywnionych peptydomimetyków tryptofanu.



W wyniku reakcji Picteta-Spenglera tworzy się nowy 6- lub 7-członowy pierścień oraz generowane jest centrum stereogeniczne, co powoduje, że w jednej reakcji mogą powstawać dwa diastereomeryczne produkty (*cis/trans*). Na podstawie analizy widm <sup>1</sup>H NMR i 2D NMR (ROESY, COSY) określono stosunki ilościowe oraz przypisano konfiguracje poszczególnych diastereoizomerycznych produktów tworzących się podczas reakcji Picteta-Spenglera pochodnych  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanu, w których pierścień indolowy jest włączony w dodatkowy pierścień 6-członowy oraz określono konformacje otrzymanych związków. Ustalenie konfiguracji i konformacji związków z dodatkowym 7-członowym pierścieniem otrzymanych w wyniku reakcji Picteta-Spenglera pochodnych  $\beta^2$ -*homo*-tryptofanu przy pomocy analizy widm NMR okazało się niemożliwe z powodu multiplikacji sygnałów poszczególnych protonów i bardzo dużej komplikacji widm. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że 7-członowy pierścień jest bardziej labilny niż jego 6-członowy analog, co powoduje niestabilność konformacyjną związku.

Cyklizacja Picteta-Spenglera każdego z komponentów aminowych otrzymanych z  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanu ( $\beta^3$ *h*TrpOCH<sub>3</sub>,  $\beta^3$ *h*TrpAlaOCH<sub>3</sub>,  $\beta^3$ *h*TrpLeuOCH<sub>3</sub>) z D- $\alpha$ -aminoaldehydami była całkowicie diastereoselektywna i prowadziła do powstawania wyłącznie produktów *cis*. Cyklizacje z L- $\alpha$ -aminoaldehydami były stereoselektywne i prowadziły do powstawania produktu *trans* lub mieszanin obydwu izomerów *cis* i *trans*, przy czym faworyzowanym produktem (z jednym wyjątkiem) był diastereomer *trans*. Centrum stereogeniczne  $\alpha$ -aldehydu wpływa więc na stosunek ilościowy powstających w reakcji Picteta-Spenglera izomerycznych produktów. Wyniki uzyskane dla reakcji dipeptydów zawierających na N-końcu resztę  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanu z  $\alpha$ -aminoaldehydami są analogiczne jak dla reakcji estru metylowego z czego wynika, że podstawnik (**R**) znajdujący się na C-końcu cząsteczki nie wpływa na diastereoselektywność reakcji. Porównanie otrzymanych wyników z danymi uzyskanymi dla reakcji pochodnych  $\alpha$ -tryptofanu wykazało, że obecność dodatkowej grupy metylenowej w  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanie nie wpływa na stosunek ilościowy powstających w reakcji izomerycznych produktów. Dodatkowy 6-członowy pierścień tworzący się w wyniku reakcji Picteta-Spenglera przyjmuje konformację skróconego krzesła, co określono na podstawie widm 2D NMR typu ROESY. Okazało się, że konformacje diastereoizomerów *cis* otrzymanych zarówno w wyniku reakcji estru jak i dipeptydów są identyczne, natomiast w przypadku diastereoizomerów *trans* konformacja nowoutworzonego sześcioczłonowego pierścienia zależy od wielkości podstawników na atomach węgla C-1 i C-3, a tym samym od położenia tej reszty w ewentualnej sekwencji dłuższego peptydu. Informacje te mogą być bardzo przydatne przy projektowaniu nowych peptydomimetyków, dla których wymagane jest zdefiniowane położenie przestrzenne łańcuchów bocznych. Widma NMR oraz wyniki modelowania molekularnego przy użyciu metod mechaniki molekularnej (program HyperCube HyperChem 8.0) izomerów *trans* pochodnych dipeptydowych zawierających resztę  $\beta^3$ -*homo*-tryptofanu na N-końcu wskazały również, że te analogi mogą indukować powstawanie  $\beta$ -zgięcia. Struktury  $\beta$ -zgięcia mają istotne znaczenie w rozpoznaniu molekularnym, odgrywając zasadniczą rolę w oddziaływaniu peptydów z receptorami, antygenów z przeciwciałami i substratów z enzymami.  $\beta$ -Zgięcia występujące w łańcuchach peptydowych, pozwalają na zdefiniowanie położenia przestrzennego łańcuchów bocznych poszczególnych reszt aminokwasowych. Otrzymane peptydomimetyki mogą zatem, po włączeniu w łańcuchy peptydowe, powodować ograniczenie labilności konformacyjnej i zajęcie przez poszczególne grupy boczne narzuconej pozycji. Pozwoli to na projektowanie nowych peptydomimetyków o znanej strukturze przestrzennej.