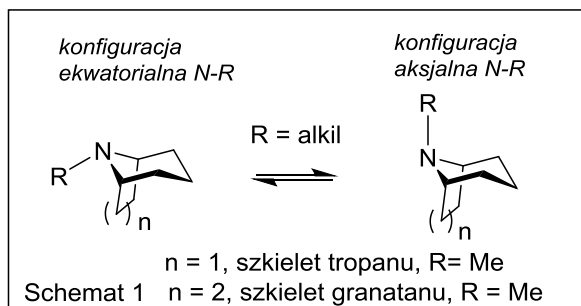


Streszczenie rozprawy doktorskiej

„*Synteza i badania strukturalne pochodnych tropanu i granatanu*”

Alkaloidy tropanowe od wielu lat są obiektem badań chemii oraz cieszą się zainteresowaniem medycyny i farmacji ze względu na ich właściwości biologiczne. Większość z tych alkaloidów pozyskiwana jest z bardzo rzadkich roślin. Uzasadnione jest więc prowadzenie badań dotyczących nowych metod syntezy tych związków, a także badanie ich struktury i właściwości.

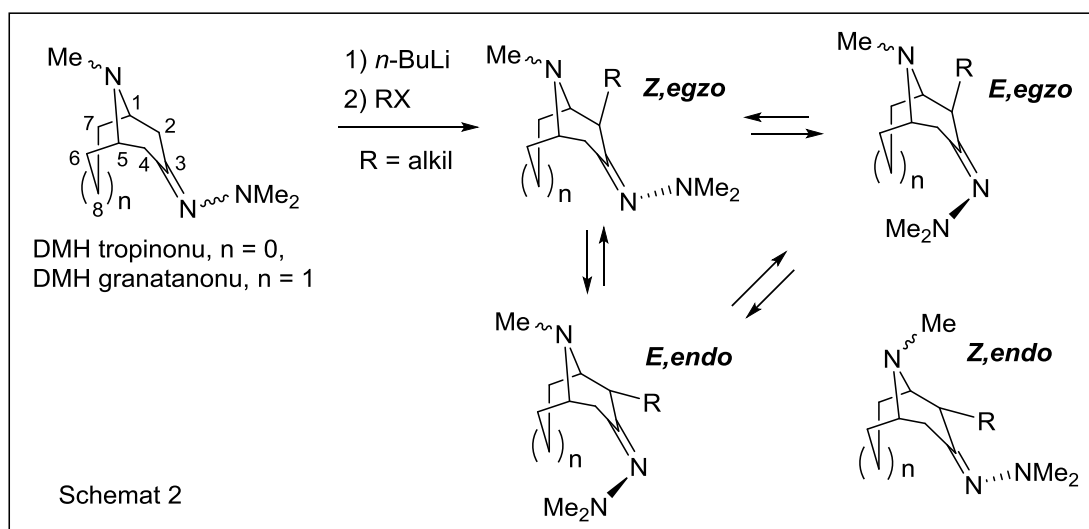
W niniejszej dysertacji zostały zaprezentowane badania strukturalne związków zawierających charakterystyczny dla tropanów i ich homologów szkielet 8-azabicyklo[3.2.1]oktanu i 9-azabicyklo[3.3.1]nonanu. Obecność dwóch skondensowanych pierścieni w strukturze tych związków powoduje, że mogą one istnieć w dwóch stereoizomerycznych formach, w których grupa alkilowa na atomie azotu przyjmuje orientację aksjalną lub ekwatorialną (schemat 1) względem jednego z pierścieni. Inwersja konfiguracji na aminowym atomie azotu w stosunkowo mało naprężonym układzie bicyklicznym wymaga niewielkiej energii aktywacji (niska bariera inwersji).



Stosując metodę spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, dokonano analizy dystrybucji N-inwertomerów N-podstawionych nortropanonów i norgranatanonów. Opierając się na wynikach eksperymentów, określono, który z konformerów występuje w przewodzie oraz oszacowano liczbowo stosunek konformeru ekwatorialnego do aksjalnego.

Dane te porównano z wynikami teoretycznymi uzyskanymi metodą funkcjonalów gęstości (DFT, ang. *density functional theory*). Wyższe analogi tropinonu i granatanonu (tj. z podstawnikami innymi niż *N*-metyl) zostały zsyntezowane na potrzeby tej pracy.

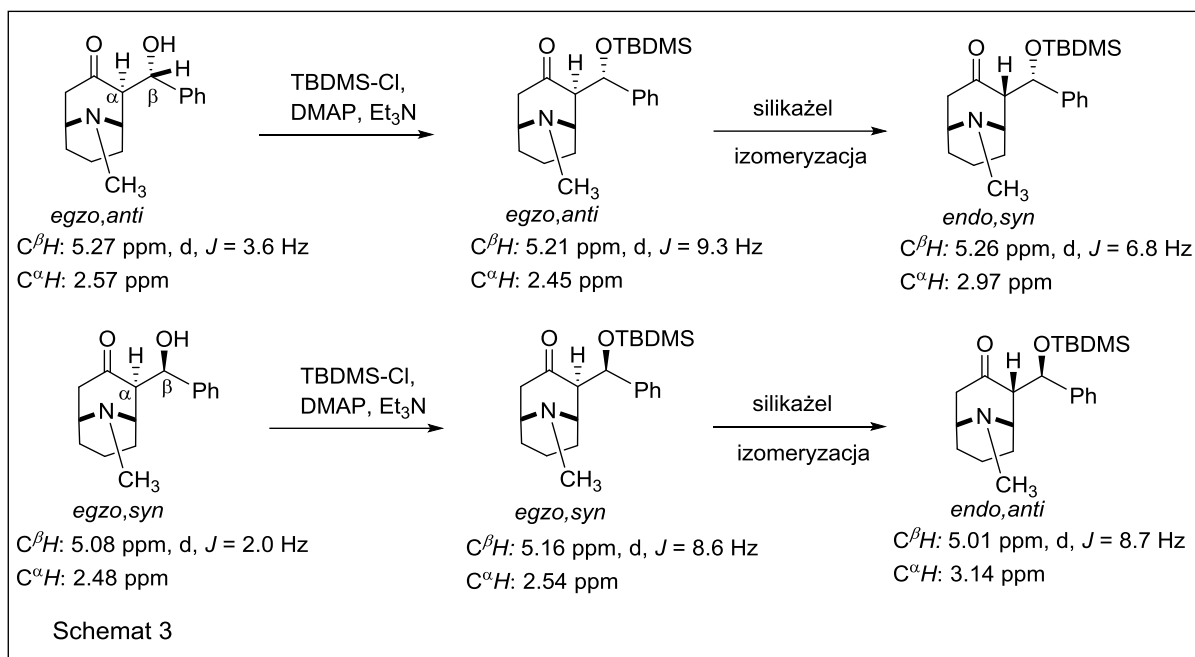
Kolejny etap badań dotyczył syntezy α -alkilowanych (metylem, benzylem, propylem, izopropylem) *N,N*-dimetylohydrazonów (DMH) tropinonu i granatanonu (schemat 2). Zaobserwowano, że α -alkilowane pochodne DMH granatanonu ulegają izomeryzacji, która nie miała miejsca w przypadku alkilowanych pochodnych tropinonu.



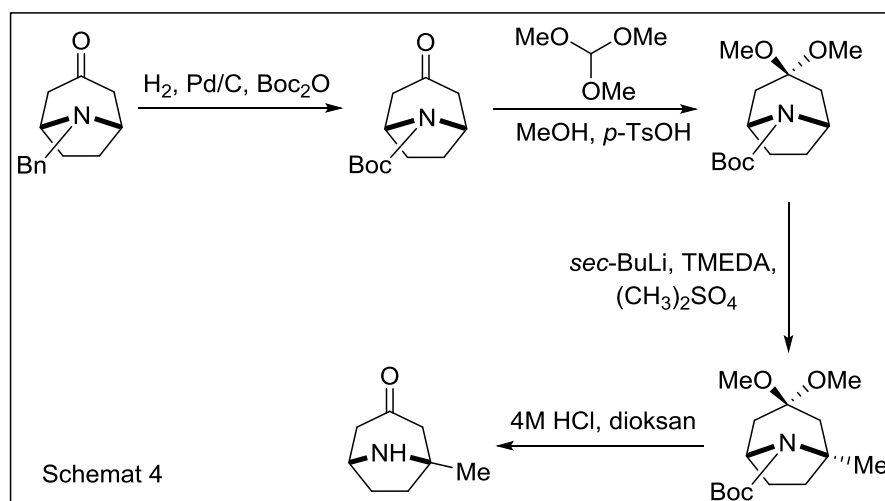
Wykorzystując techniki spektroskopowe, badania krystalograficzne, a także metodę obliczeniową DFT, przypisano konfigurację *E/Z* (*anti/syn*) oraz *egzo/endo* wszystkim otrzymanym izomerom.

Innym obszarem badań było ustalenie konfiguracji izomerów aldolu otrzymanego w reakcji granatanonu z benzaldehydem. Typową reakcją granatanonu z benzaldehydem prowadzi się w roztworze przy użyciu LDA lub chiralnych amidków litu, w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ w THF. Jest ona wysoce diastereo selektywna i otrzymuje się praktycznie tylko jeden z czterech możliwych diastereoizomerów – izomer *egzo,anti*. Struktura tego izomeru jest znana i została potwierdzona badaniami krystalograficznymi. W literaturze nie jest znana metoda otrzymywania innych diastereoizomerów tego aldolu w ilościach możliwych do wyizolowania i analizy. Z tego względu przeprowadzono badania mające na celu opracowanie metody syntezy i identyfikacji tych, dotychczas nieznanych, izomerów. Przekształcenie otrzymanych w różnych warunkach reakcyjnych izomerów *egzo,anti* i *egzo,syn* w ich bardziej stabilną pochodną siliłową umożliwiło otrzymanie formy *endo* na drodze izomeryzacji katalizowanej żelazem krzemionkowym (schemat 3). W trakcie realizacji

tych badań udało się ustalić strukturę wszystkich możliwych diastereoizomerów silylowanych aldoli, a tym samym uzyskać metodę ich identyfikacji.



Ponadto opracowano krótką (4 etapy) i prostą drogę syntezy nowego homologu znanego alkaloidu eufokociny – 1-metylonortropinonu (schemat 4).



Eufokocina, podobnie jak jej strukturalnie pokrewna adalina, znana jest ze swoich ciekawych właściwości. Oba te związki wykazują działanie odstrasżające mrówki i pająki, dzięki czemu mogą być obiecującymi składnikami aktywnymi repelentów. Wywierają również wpływ na receptory cholinergiczne – mogłyby w przyszłości stać się podstawą

skutecznych leków przeciw chorobom neurodegeneracyjnym, takim jak choroba Alzheimera i Parkinsona. Biorąc to pod uwagę, można przypuszczać, że otrzymany przeze mnie związek (1-metylonortropinon) również będzie wykazywać ciekawą aktywność biologiczną i w przyszłości zostanie poddany badaniom biologicznym.