

Warszawa, 01.03.2021

mgr Adrian Fabisiak
Pracownia Stereokontrolowanej
Syntezy Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Warszawski

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.

Synteza analogów 1 α ,25-dihydroksy-19-norwitaminy D₃ ze zmodyfikowanym pierścieniem A

Promotor: prof. dr hab. Rafał R. Siciński

Otrzymywanie nowych substancji leczniczych jest obiektem niezliczonych badań naukowców z całego świata. Szczególnie interesującą grupą związków chemicznych, które wykazują szerokie spektrum działania są hormony z grupy sekosteroidów, takie jak metabolity witamin D. Badania bowiem dowodzą, że chociaż sama witamina D₃ nie posiada aktywności biologicznej to w organizmie ulega enzymatycznej transformacji do swojej aktywnej formy – kalcytriolu (1 α ,25-dihydroksywitaminy D₃). Unikalne właściwości pełnione przez kalcytriol, wynikające z wysokiego powinowactwa do jądrowego receptora witaminy D (VDR) pozwoliły na jego zastosowanie w leczeniu chorób takich jak łuszczyca czy osteoporoza. Jedną z najintensywniej badanych funkcji jest również jego zdolność do różnicowania komórek, co stwarza możliwość potencjalnego zastosowania w terapii przeciwnowotworowej. Chociaż na przestrzeni lat otrzymano wiele nowych analogów tego związku o znacznie wzmocnionych właściwościach różnicowania to żaden z nich nie jest obecnie stosowany w leczeniu. Wskazuje to na konieczność dalszego pogłębiania naszej wiedzy w tym zakresie i poszukiwania alternatywnych rozwiązań.

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej wpisują się w ten nurt. Dotyczyły one bowiem syntezy nowych analogów 1 α ,25-dihydroksy-19-norwitaminy D₃ – pochodnej naturalnego hormonu witaminowego z usuniętym ugrupowaniem egzometylenowym C10-C19. Otrzymane związki charakteryzowały się obecnością dodatkowych podstawników w pozycji C-2 steroidowego pierścienia A, zakończonych ugrupowaniami zdolnymi do tworzenia połączeń ze związkami platyny(II). Tak otrzymane

koniugaty syntetycznych analogów witamin D mogłyby pełnić funkcję cząsteczek tropowych – wektorów ukierunkowanego transportu, które za pośrednictwem białkowego receptora mają szansę dostarczyć do określonych komórek związki chemiczne, wykazujące silne działanie cytotoksyczne.

W przewidywaniu oddziaływań między zaprojektowanymi 19-norwitaminami i receptorem witamin D (VDR) wykorzystywałem badania *in silico*, takie jak modelowanie molekularne i dokowanie ligandów do kieszeni wiążącej białka. Rozważania struktura – aktywność pozwoliły mi na zaprojektowanie docelowych związków z uwzględnieniem miejsca modyfikacji strukturalnej 19-norwitamin D, długości i charakteru chemicznego łącznika między steroidem, a ugrupowaniem kompleksującym Pt(II) oraz sposobu wiązania z substancją aktywną.

Dogodnym substratem do syntezy wszystkich zaprojektowanych przeze mnie 19-norwitamin okazał się handlowo dostępny kwas *D*-(-)-chinowy. W pierwszym podejściu związek ten przekształciłem w synton steroidowego pierścienia A, który wykorzystałem następnie w reakcji sprzęgania z sulfonem pierścieni C/D i łańcucha bocznego. Dalsze modyfikacje strukturalne polegały między innymi na wprowadzeniu odpowiednich cząsteczek kompleksujących związki Pt(II), takich jak: *L*-metionina czy kwas bursztynowy i zaowocowały otrzymaniem mieszaniny C-2 izomerycznych 19-norwitamin. Dzięki zastosowaniu zmodyfikowanej metody olefinowania Julia możliwe było określenie stopnia wiązalności z receptorem VDR każdego z otrzymanych izomerów geometrycznych. Okazało się, że w przypadku *Z*-izomerów powinowactwo to jest około 10-krotnie niższe niż dla odpowiednich *E*-izomerów. Z tego też powodu otrzymany wcześniej prekursor pierścienia A przekształciłem w odpowiednie tlenki fosfin, które reprezentowały dolne bloki budulcowe w reakcji sprzęgania metodą Wittiga-Hornera. Możliwe było dzięki temu uzyskanie produktu w postaci tylko jednego izomeru geometrycznego C-2 zmodyfikowanej 19-norwitaminy o konfiguracji *E*.

Otrzymaną pochodną witaminową wykorzystałem następnie w syntezie dywergentnej. Biorąc pod uwagę wyniki badań biologicznych postanowiłem również zmienić długość oraz charakter chemiczny łącznika między hormonem i ugrupowaniem kompleksującym. Takie postępowanie miało na celu oddalenie miejsca wiązania Pt(II) od odpowiedzialnego za biologiczne rozpoznanie analogu witaminowego. W trakcie prowadzonych badań uzyskałem związki charakteryzujące się obecnością łańcuchów eterowych, posiadających trzy i cztery jednostki etylenowe, a następnie w obrębie końcowej grupy hydroksylowej wprowadziłem

ugrupowania takie jak: *L*-metionina i 2-(2'-aminoetylo)pirydyna, jak również uzyskałem reprezentatywne kompleksy Pt(II).

Badania biologiczne wykazały zredukowane powinowactwo otrzymanych analogów do VDR, przy czym związki nieposiadające ugrupowań kompleksujących oraz jeden z kompleksów platyny nie wykazywały różnicowania komórek zdrowych fibroblastów. Ponadto analog z łańcuchem glikolu trietylenowego okazał się selektywny wobec komórek HeLa. Z drugiej strony, chociaż wrażliwość linii komórkowych HeLa i MCF-7 na pirydynowe analogi była wyższa niż na cisplatynę to toksyczność obu tych związków wobec linii kontrolnej była dość znaczna. Utworzenie kompleksów z Pt(II) nie wpłynęło znacząco na właściwości różnicujące, obniżając w niewielkim stopniu ich toksyczność względem zdrowych komórek.

Ostatnią częścią przeprowadzonych przeze mnie badań było zaprojektowanie i otrzymanie odpowiednich bloków budulcowych z przeznaczeniem do konstrukcji C-3 funkcjonalizowanych analogów. Mając na uwadze mniejszy wpływ grupy hydroksylowej 3 β -OH na powinowactwo kalcytriolu do receptora VDR, wprowadzenie modyfikacji w obrębie tego fragmentu cząsteczki dawałoby nadzieję na uzyskanie związków o wysokim powinowactwie oraz interesującym profilem biologicznym. Założony cel osiągnąłem poprzez odpowiednią manipulację grupami ochronnymi w otrzymanych pochodnych kwasu *D*-(-)-chinowego, a także selektywne usunięcie grupy hydroksylowej w reakcji deoksygenacji Bartona-McCombie. Wprowadzenie podstawnika do C-3 α przeprowadziłem wykorzystując w tym celu 1,3-utleniające przegrupowanie alkoholi allylowych. Otrzymany tak dienon okazał się odpowiednim substratem do stereoselektywnego wprowadzenia grupy hydroksylowej. Dalsza funkcjonalizacja skutkowała otrzymaniem winylowego bromku, jak również estru boronowego, które reprezentowały bloki budulcowe dla C-3 modyfikowanych pierścieni A w reakcji Suzuki-Miyaura.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w formie trzech artykułów w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.