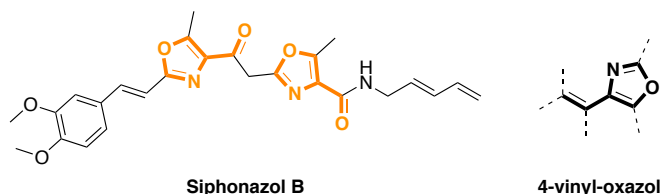


Dominosyntes av 4-vinyloxazoler – 1,2-oxazolomlagringar på väg till siphonazol B.

År 2006 hittades de två tidigare okända molekylerna siphonazol A och B i bakterier ur *Herpetosiphon*-släktet. Molekylerna tillhör en klass som kallas 4-karboxyloxazoler (Figur 1, vänster), men har en ovanlig struktur vilket fick flera forskargrupper intresserade av att utveckla metoder för att tillverka dem, ett intresse som stärktes då det visades att substanserna var cytotoxiska – de var giftiga för flera typer av cancerceller men inte för bakterier. Trots ett stort intresse för forskning kring hur dessa molekyler kan göras är mycket lite känt om vilken effekt de har i celler eller hur de utövar sin cytotoxiska effekt. Detta fick oss intresserade av att utveckla en ny mer effektiv metod för att tillverka substanserna som samtidigt skulle tillåta oss att enkelt göra små modifikationer i molekylernas struktur – vilket skulle underlätta en undersökning av hur siphonazolerna fungerar och möjliggöra utveckling av mer effektiva cancerläkemedel.



Figur 1. Siphonazol (vänster) består av två sammanfogade 4-karboxyl-oxazoler, markerade i orange. Vår syntesväg utgår från 4-vinyloxazoler (höger). N = kväve, O = syre, resterande delar är kol.

Vi valde att utgå från 4-vinyl-oxazoler (Figur 1, höger) i vår syntes av siphonazol B, vilka kan ses som anpassningsbara byggblock för ett stort antal andra oxazol-baserade molekyler. De är också värdefulla eftersom de återfinns i flera biologiskt aktiva ämnen som hittats i naturen – däribland phorboxazol som är ett av de starkaste gifter mot cancerceller som någonsin har upptäckts. Genom att kombinera två reaktioner vi tidigare har upptäckt till en så kallad dominoreaktion fick vi tillgång till denna typ av molekyler på ett snabbt och effektivt sätt, något som tidigare har krävt flera steg och ofta dyra metoder.

Vi valde att använda denna dominoreaktion tidigt i vår syntes av siphonazol B, vilket tillät oss att snabbt syntetisera de två byggstenar vi behövde för att nå målmolekylen. Liknande byggstenar har använts tidigare men det har då krävts tillfälliga modifikationer för att styra vilka delar av dem som kopplas ihop. Vi insåg att istället för att styra denna *regioselektivitet* genom att tillfälligt göra byggstenarna mer komplexa kunde vi introducera den del av målmolekylen som orsakade problemet i ett senare skede, vilket ytterligare förenklade vägen till siphonazol B. Efter några mindre förändringar till den planerade vägen har vi nu visat att vi kan effektivisera en tidigare känd syntesväg, och har för tillfället ett steg kvar att färdigställa innan vi kan demonstrera den kortaste syntesen av siphonazol

Handledare: **Daniel Strand**

Examensarbete (MSc) 60 hp i organisk kemi 2014

Centrum för analys och syntes, Lunds universitet