

Tytuł pracy doktorskiej:

„Badania nad otrzymywaniem nowych stereoizomerów α -aminokwasów z wykorzystaniem równoważnika glicyny”

Autor: Anna Jakubowska

Promotor: Dr hab. Katarzyna Kulig, prof. UJ.

Streszczenie:

Związki o charakterze peptydowym, składające się maksymalnie z 50 reszt aminokwasowych i o masie cząsteczkowej nie większej niż 10 kDa, są w obecnej chwili najszybciej rozwijającą się klasą nowych leków. W porównaniu do typowych cząsteczek organicznych, jako aktywne fragmenty protein, związki te często posiadają większą skuteczność, selektywność i specyficzność działania. Ponadto są one metabolizowane do pojedynczych aminokwasów, co zmniejsza ryzyko ich toksyczności i interakcji z innymi lekami. Jednak ze względu na małą stabilność metaboliczną wprowadzenie tych związków do terapii jest możliwe tylko dzięki modyfikacjom ich struktury, np. poprzez wprowadzanie nienaturalnych aminokwasów takich jak: D-enancjomery naturalnych aminokwasów, *N*-metylo- α -aminokwasy, nieproteogenne α -aminokwasy (acykliczne i cykliczne) lub β -aminokwasy. Takie zmiany pozwalają na zwiększenie ich odporności na działanie proteaz i przede wszystkim w przypadku zastosowania czwartorzędowych, cyklicznych α -aminokwasów powodują stabilizację struktur otrzymanych peptydów i białek.

Biorąc pod uwagę rosnącą rolę nienaturalnych cyklicznych α -aminokwasów w badaniach nad nowym lekiem, w pracach objętych niniejszą rozprawą doktorską postanowiono opracować metodę syntezy stereoizomerów tych połączeń. Na podstawie przeglądu literaturowego stwierdzono, że dogodną metodą ich syntezy będzie wykorzystanie enancjomerów równoważnika glicyny, 6-*tert*-butylo-5-metoksy-6-metylo-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oksazyn-2-onu.

Pierwszy etap realizacji badań obejmował optymalizację syntezy enancjomerów równoważnika glicyny (**1**). W ramach tej części badań skalę syntezy podniesiono czterokrotnie w porównaniu do literaturowej. Ponadto do syntezy równoważnika glicyny użyto zsyntetyzowanych pochodnych odczynnika Mukaiyamy zaczepionych na fazie stałej lub na rozpuszczalnych polimerach.

Następnie postanowiono zbadać możliwość zastosowania równoważnika glicyny w reakcji jednoczesnego *bis*-alkilowania. W badaniach tych jako czynniki alkilujące zastosowano związki o charakterze *bis*-elektrofilu. Były to:

- ✓ związki łączące w swojej strukturze fragment pochodzący od siarczanu(IV) lub (VI) i halogenopochodnej,
- ✓ związki stanowiące pochodne cyklicznych siarczanów(IV) lub (VI).

Realizacja tej części badań zaowocowała otrzymaniem grupy 14 pochodnych, w większości nieopisanych do tej pory w literaturze. Ponadto dla większości związków opracowano metodę otrzymania ich enancjomerów.

Na kolejnym etapie badań zsyntetyzowane *bis*-elektrofile zostały użyte w reakcji alkilowania równoważnika glicyny. Reakcje te prowadzono w bezwodnym THF-ie, stosując jako zasady: NaHMDS i *t*-BuP₄. Otrzymane pochodne spiranowe zostały poddane szczegółowej analizie fizykochemicznej mającej na celu wyznaczenie ich konfiguracji absolutnej. Określono zależności pomiędzy strukturą przestrzenną substratów i produktów. Zaproponowano etapy alkilowania równoważnika glicyny za pomocą enancjomerów tlenku 4-(2-jodoetylo)-1,3,2-dioksotiolanu. Ponadto za pomocą metod modelowania molekularnego wyjaśniono stereochemię reakcji alkilowania równoważnika glicyny przy użyciu ditlenku (*R*)-4-chlorometylo-1,3,2-dioksotiolanu. Na podstawie analizy otrzymanych wyników wykazano, że na konfigurację przestrzenną spiranowego atomu węgla otrzymanych produktów alkilacji w zależności od stosowanych reagentów ma wpływ nie tylko konfiguracja równoważnika glicyny, ale również konfiguracja czynników alkilujących.

Końcowym etapem przeprowadzonych prac było opracowanie warunków hydrolizy produktów alkilacji. W wyniku tych prac otrzymano pochodne enancjomerów następujących cyklicznych aminokwasów: kwasu 1-aminocyklopropano- i 1-aminocyklopenatano-karboksyłowego.