

Alicja Anna Mirońska

Warszawski Uniwersytet Medyczny & Université de Reims Champagne-Ardenne
Zakład Chemii Leków, Analizy Farmaceutycznej i Biomedycznej
Promotor pracy: dr Sylwia Michorowska
Opiekun pracy: dr hab. Erika Bourguet

WSTĘP

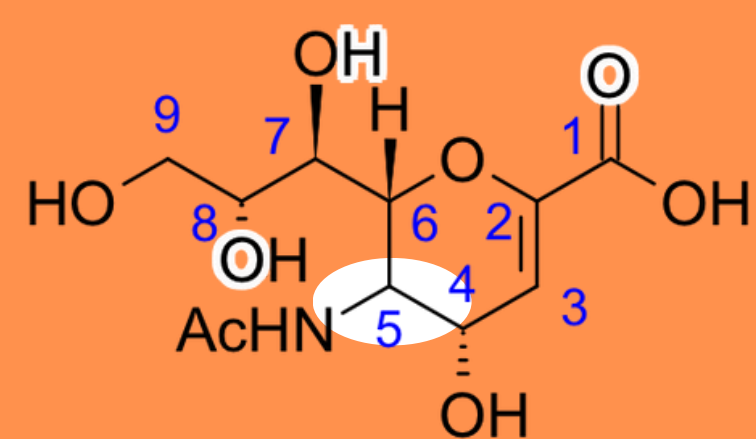
Powierzchnia oligosacharydów, glikolipidów i glikoprotein pokryta jest resztami kwasu sialowego (Sia), które chronią komórkę i biorą udział w jej metabolizmie. Są to kwasy karboksylowe, które łączą się ze strukturami błon komórkowych poprzez wiązania $\alpha(2,3)$, $\alpha(2,6)$ oraz przez $\alpha(2,8)$ -glikozydowe.

Neuraminidazy, zwane także sialidazami, należą do rodziny enzymów hydrolitycznych. Są szeroko rozpowszechnione wśród wirusów, pierwotniaków, bakterii, grzybów i kręgowców. Enzymy te katalizują usuwanie reszt kwasu sialowego w procesie zwanym desialilacją. Jest to pierwszy etap degradacji tych związków. Dzięki swojej roli sialidazy kontrolują wiele funkcji biologicznych, jednak ich nadekspresja może prowadzić do wielu chorób w organizmie człowieka, takich jak cukrzyca, nowotwory, choroby płuc i układu sercowo-naczyniowego.

Dotychczas zidentyfikowano cztery izofornie neuraminidazy w ludzkich komórkach; NEU1, NEU2, NEU3, NEU4. Wyłącznie NEU2 występująca w cytosolu, nie jest powiązana z żadną błoną plazmatyczną, dlatego jej struktura została najlepiej poznana. Jednak to aktywność NEU1 najczęściej jest przyczyną patologii, co zostało udowodnione w wielu badaniach klinicznych. W przeciwieństwie do wirusowych neuraminidaz, dla ludzkich nie zdołano jeszcze zsyntetyzować inhibitora o potwierdzonej aktywności biologicznej.

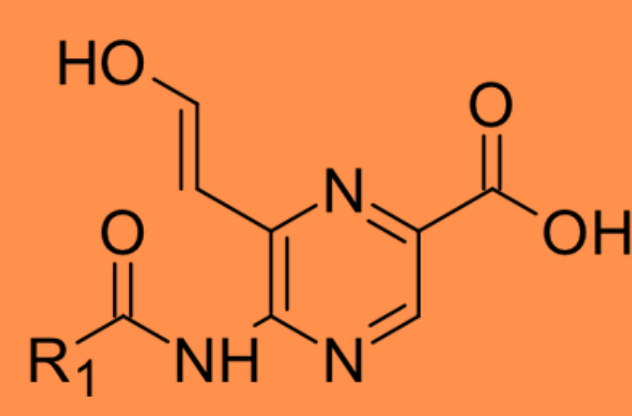
CEL PRACY

Celem pracy była synteza trzech produktów pośrednich potencjalnego inhibitora ludzkiej neuraminidazy. Schemat syntezy prowadził do powstania trójpodstawionych cząsteczek diazyny, różniących się łańcuchem bocznym w pozycji C5. W poprzednich badaniach długość oraz rozgałęzienie podstawnika w tej pozycji, okazało się determinować aktywność cząsteczki.



DANA

DANA - kwas 2-deoksy-2,3-didehydro-N-acetylneuraminowy



Analogi

MATERIAŁY I METODY

1. Deprotekcja grupy karboksylowej za pomocą Tmse-OH
2. Brominacja
3. Reakcja sprzęgania
4. Reakcja w typie Suzuki
5. Deprotekcja grup TBS oraz Tmse z użyciem TBAF

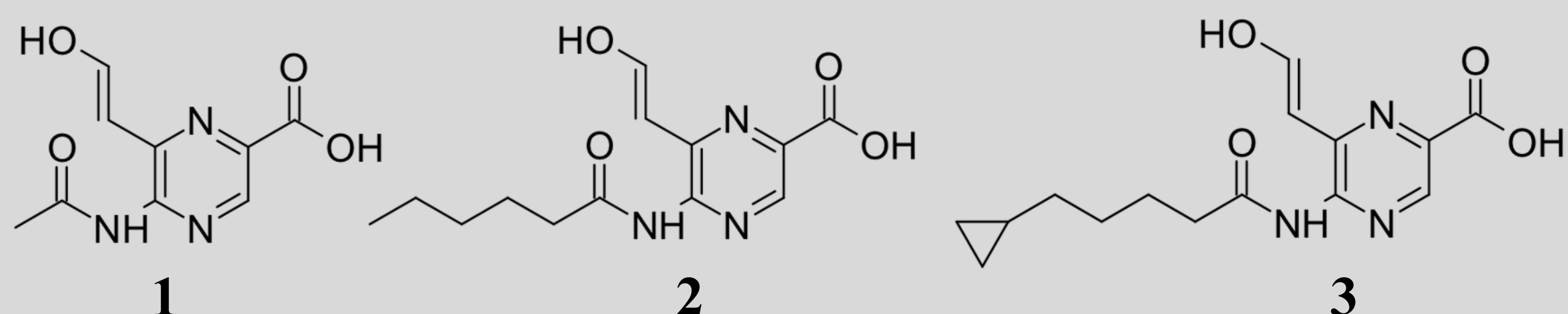
Metody oczyszczania produktów reakcji:

HPLC

chromatografia kolumnowa

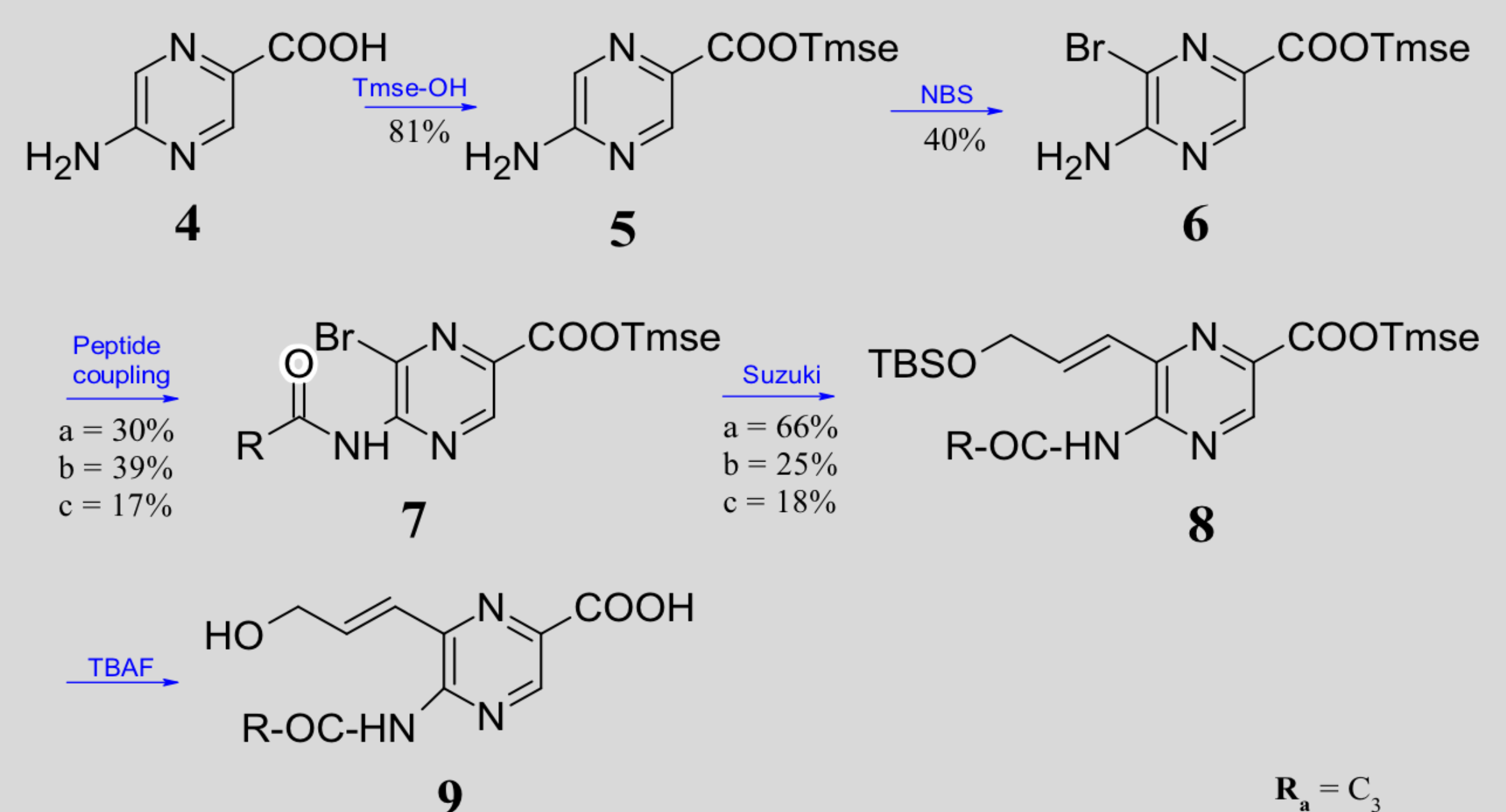
preparatywna TLC

WYNIKI



Efektom pracy jest synteza związków **1**, **2**, oraz **3** różniących się łańcuchem bocznym przy pozycji C5. Związek **1** posiada w tej pozycji grupę acylową, cząsteczka **2** heksanoyl, a cząsteczka **3** cyklopentanoyl. Wydajność syntezy dla tych związków wyniosła kolejno 89%, 60% oraz 37%. Schemat syntezy został przedstawiony po prawej stronie. Podczas każdej próby, produkt reakcji sprzęgania okazywał się być zanieczyszczony O-acylo-mocznikiem. Jak się okazało, uniemożliwia to przeprowadzenie reakcji w typie Suzuki. Ostatni etap został przeprowadzony dwoma metodami; jednoetapowo, wyłącznie za pomocą TBAF oraz dwuetapowo, z wytworzeniem związku pośredniego poprzez wykorzystanie fluorku amonu.

SCHEMAT SYNTEZY



$R_a = C_3$
 $R_b = C_5H_{11}$
 $R_c = \text{cyclopropylpentanoyl}$

WNIOSKI

1. Zaplanowana ścieżka syntezy umożliwia otrzymanie cząsteczek docelowych będących potencjalnymi inhibitorami ludzkiej neuraminidazy.
2. Głównym wyzwaniem podczas jej przeprowadzania jest zanieczyszczenie O-acylo-mocznikiem produktów reakcji sprzęgania, które uniemożliwia przeprowadzenie reakcji Suzuki. Kluczowe znaczenie ma w tym przypadku metoda oczyszczania. Oczyszczanie poprzez preparatywną chromatografię cienkoinwarstwową pozwala na otrzymanie najmniej zanieczyszczone produkty, które mogą zostać użyte w następnym kroku.
3. DIC/DMAP jest najskuteczniejszym czynnikiem kondensującym do przeprowadzenia reakcji sprzęgania.
4. Deprotekcja grup TBS oraz Tmse może zostać przeprowadzona jednoetapowo, natomiast może to skutkować niższą wydajnością reakcji.
5. Oczyszczanie produktu końcowego jest możliwe z użyciem HPLC, jednak konieczne jest zoptymalizowanie warunków.