

ZASTOSOWANIE REAKCJI MANNICHA W SYNTEZIE NOWYCH PREKURSORÓW ZWIĄZKÓW O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ

Michalina Skóra, M.Nowacki, M.Dawidowski

Praca dyplomowa została zrealizowana w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor pracy: Prof. dr hab. Maciej Dawidowski
Opiekun naukowy pracy: Dr inż. Michał Nowacki

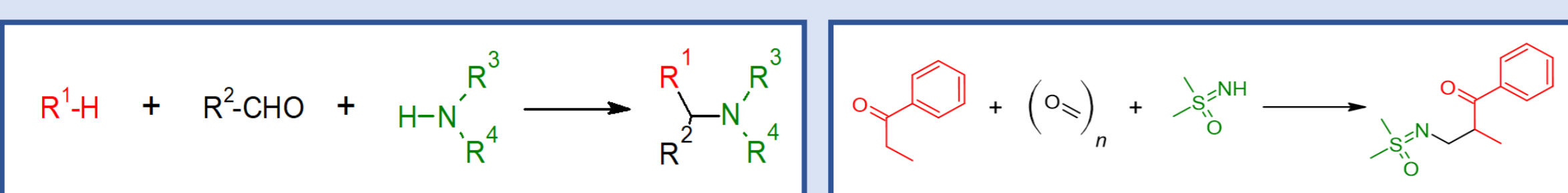
Wstęp:

Podjednostka strukturalna sulfoksyminy wykazuje duży potencjał jako grupa funkcyjna w odkrywaniu nowych leków. Może być traktowana jako biozoster m.in. sulfonów, sulfonamidów oraz amidów, które często cechują się ograniczoną rozpuszczalnością wynikającą z silnych oddziaływań międzycząsteczkowych w stanie stałym. W przeciwieństwie do nich, grupa sulfoksyminowa może poprawiać rozpuszczalność związków oraz wyróżnia się unikalnymi właściwościami jako donor i akceptor wiązań wodorowych. Doniesienia literaturowe wskazują również, że sulfoksyminy są zdolne do naśladowania stanów przejściowych kompleksu substrat–enzym, co stwarza nowe możliwości w projektowaniu skutecznych cząsteczek terapeutycznych. Wprowadzenie tej grupy funkcyjnej może zatem prowadzić do otrzymania innowacyjnych związków o potencjalnych właściwościach leczniczych.

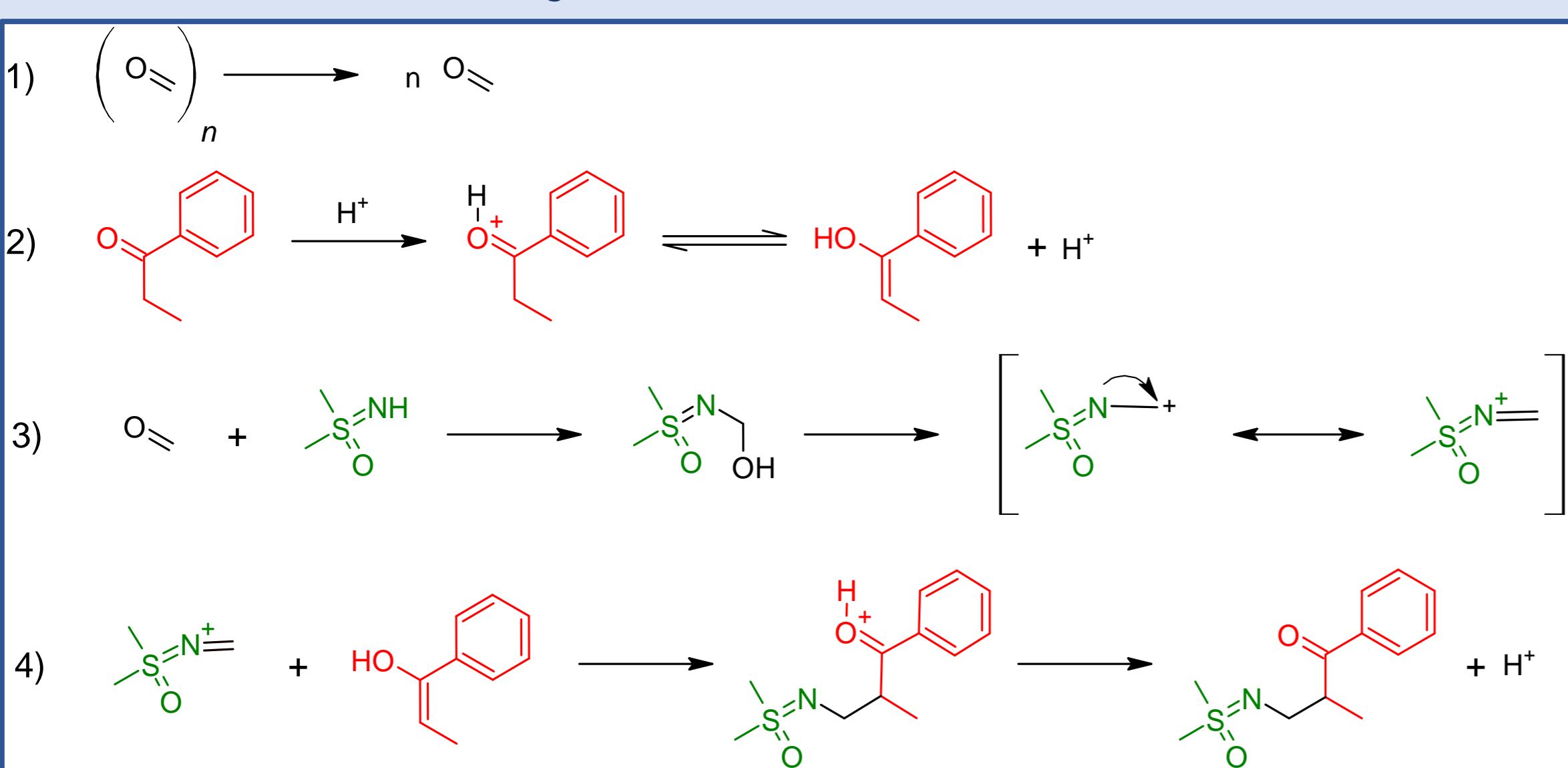
Cel pracy:

Celem pracy była synteza nowej klasy pochodnych sulfoksymin z wykorzystaniem reakcji Mannicha, optymalizacja warunków jej przebiegu oraz opracowanie przepisów preparatywnych umożliwiających otrzymanie nowych związków o potencjalnej aktywności biologicznej.

Reakcja Mannicha:



Mechanizm reakcji Mannicha :

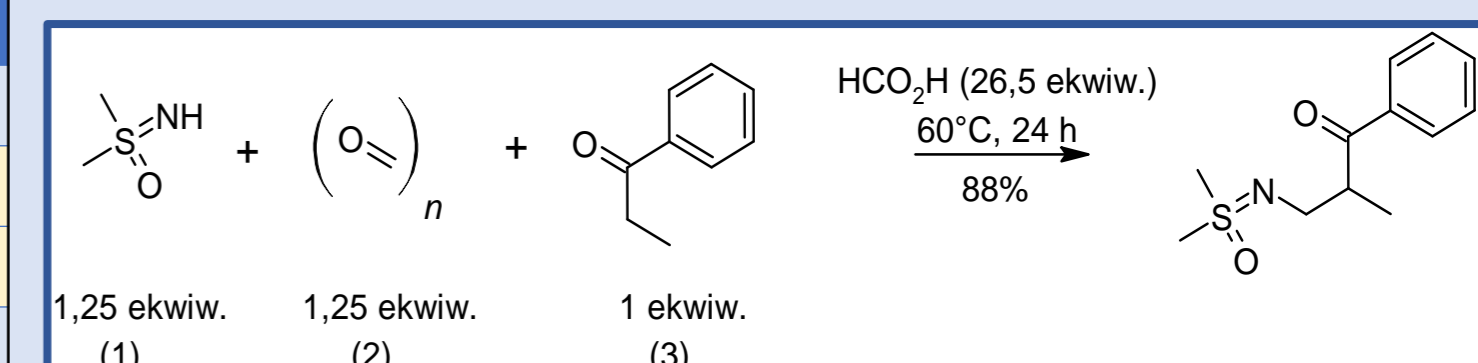


Materiały i metody:

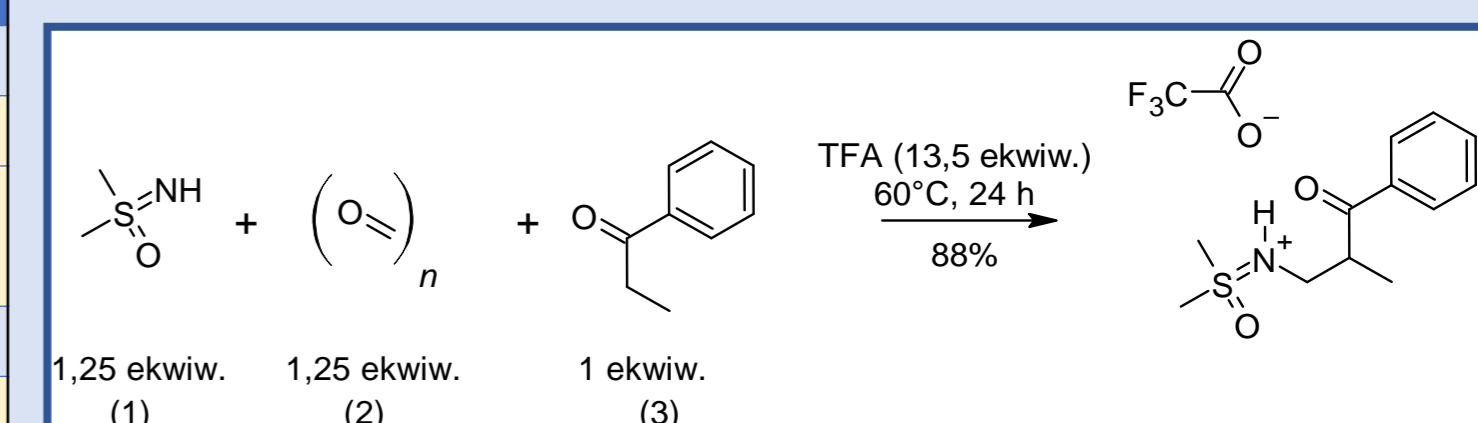
Reakcje wieloskładnikowe (MCR) stanowią potężne narzędzie do tworzenia różnorodnych molekularnie związków chemicznych, w tym lekopodobnych. Wśród nich, reakcja Mannicha jest znana ze swojej wszechstronności, a swoje szczególne zastosowanie znajduje m.in. w syntezie amin trzeciorzędowych. W niniejszym projekcie postanowiono zbadać jej zastosowanie jako narzędzia w syntezie wybranych pochodnych sulfoksymin o potencjalnej aktywności biologicznej. Do tego celu wykorzystano nowatorski, dotychczas nieopisany w literaturze, wariant tej reakcji, w którym to klasyczny komponent aminowy został zastąpiony sulfoksyminą. Do reakcji modelowej, którą następnie optymalizowano, wybrano zestaw reagentów: acetofenon, (para)formaldehyd oraz dimetylosulfoksymina. Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzono również reakcje z wykorzystaniem innych substratów nukleofilowych, rozszerzając tym samym zakres stosowalności opracowanego wariantu reakcji Mannicha.

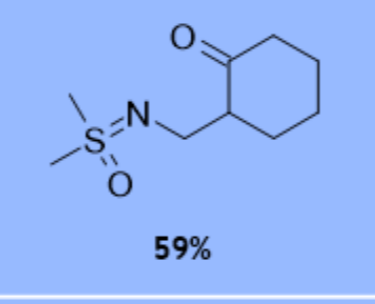
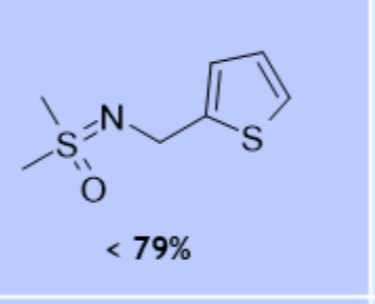
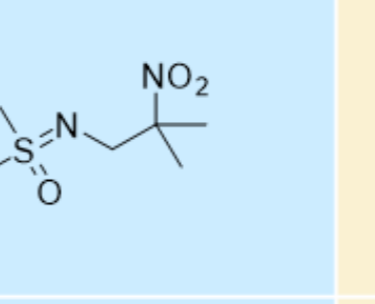
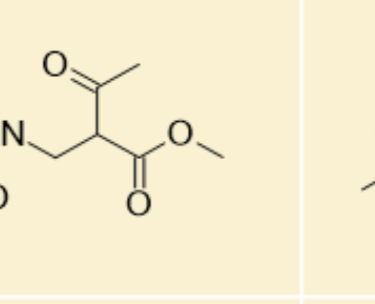
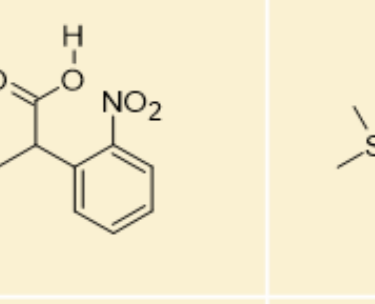
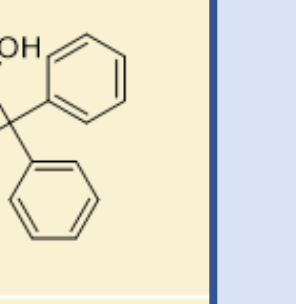
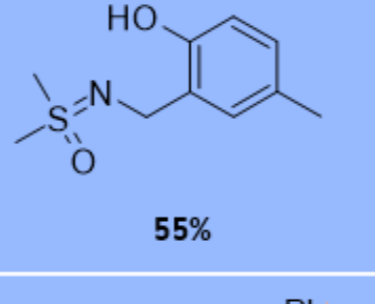
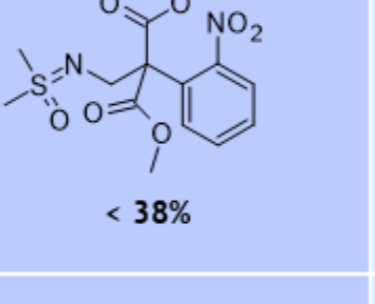
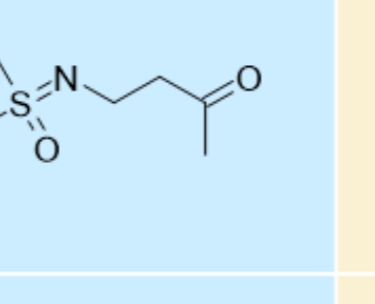
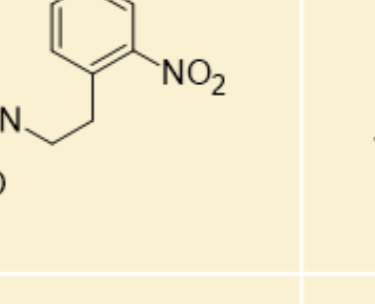
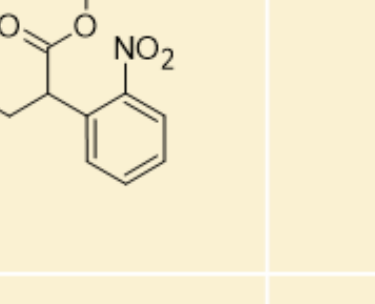
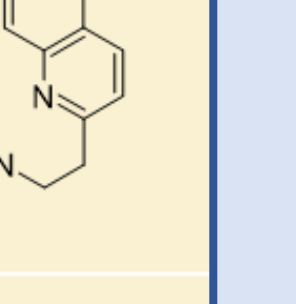
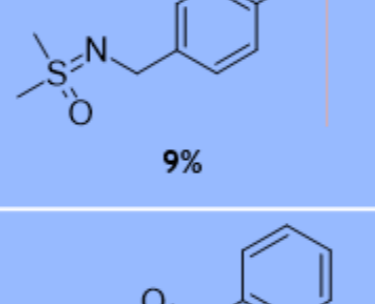
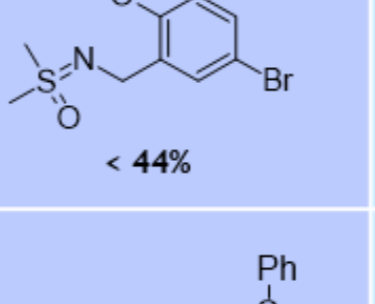
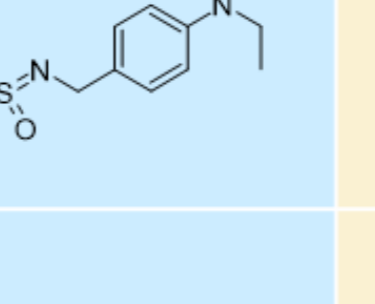
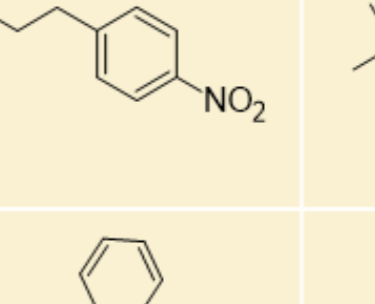
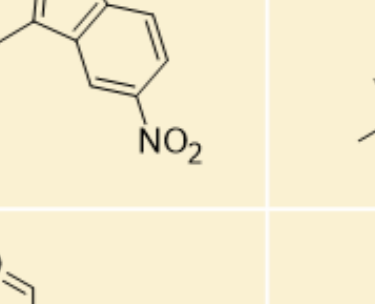
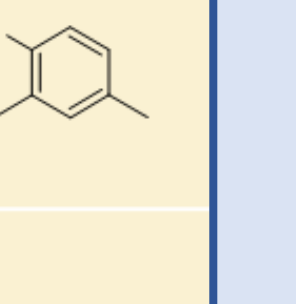

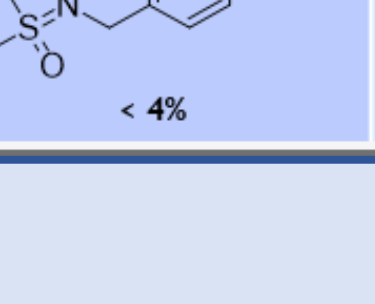
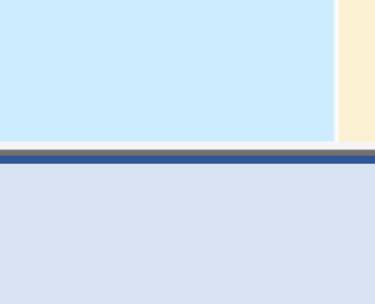
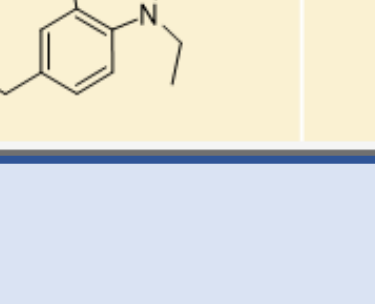
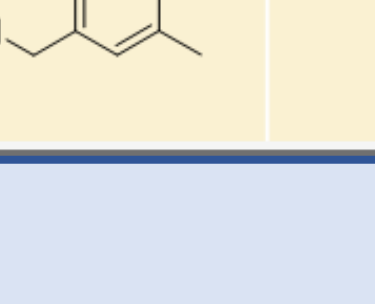

Wyniki udanych eksperymentów:

rozpuszczalnik	temp. [°C]	czas [dni]	eq 1/2/3	wydajność [%]
HCO ₂ H	60	2	1,25/1,25/1	78
HCO ₂ H	60	1	1,25/1,25/1	88
HCO ₂ H	60	1	1/1/1	86
HCO ₂ H	rt	1-12	1/1/1	54



rozpuszczalnik	temp. [°C]	czas [dni]	eq 1/2/3	wydajność [%]
TFA, MeOH	60	4	1,25/1,25/1	34
TFA	60	1	1,25/1,25/1	88
1) TFA 2) KHCO ₃ , MeOH	60	1	1,25/1,25/1	85
TFA	rt	7	1,25/1,25/1	61
TFA	60	1	1,25/1/1	90
TFA	60	1	1/1/1	88



Udane eksperymenty (wyzolowany czysty produkt)	Udane eksperymenty (brak możliwości pełnego oczyszczenia produktu)	Złożona mieszanina (brak możliwości wydzielenia produktu)	Eksperymenty, w których oczekiwany produkt nie powstawał		
					
					
					
					

Wyniki:

Przeprowadzone eksperymenty wykazały wysoką efektywność reakcji Mannicha – reakcję modelową zoptymalizowano, a w wyniku przeprowadzonych syntez uzyskano produkty z wydajnością nawet na poziomie 90%. W ramach eksperymentów z innymi partnerami nukleofilowymi otrzymano interesującą bibliotekę nowych, strukturalnie zróżnicowanych sulfoksymin, a także określono granice stosowalności reakcji Mannicha oraz czynniki wpływające na jej przebieg. Dogłębna analiza wykorzystania sulfoksymin jako związków aktywnych biologicznie została zaprezentowana w publikacji w czasopiśmie „Prospects in Pharmaceutical Sciences”. Ponadto, część otrzymanych produktów posłużyła do syntezy analogów znanych leków, które otrzymano w ramach minigrantu studenckiego będącego rozszerzeniem badań podjętych w pracy magisterskiej.

Wnioski:

Reakcja Mannicha z wykorzystaniem sulfoksymin stanowi wszechstronne i efektywne narzędzie do syntezy nowych rusztowań sulfoksyminowych o potencjalnej aktywności biologicznej. Opracowana metodologia może znaleźć zastosowanie zarówno w chemii medycznej jak i biologii chemicznej, a szczególnie przy projektowaniu nowych związków bioaktywnych. Uzyskane wyniki mogą zainteresować zarówno badaczy zajmujących się odkrywaniem nowych leków, jak i chemików zajmujących się rozwijaniem reakcji wieloskładnikowych oraz ich aplikacją w syntezie złożonych cząsteczek.