

Mgr. Zofia Korpusik

Promotor pracy: Prof. dr hab. n. farm. Maciej Dawidowski

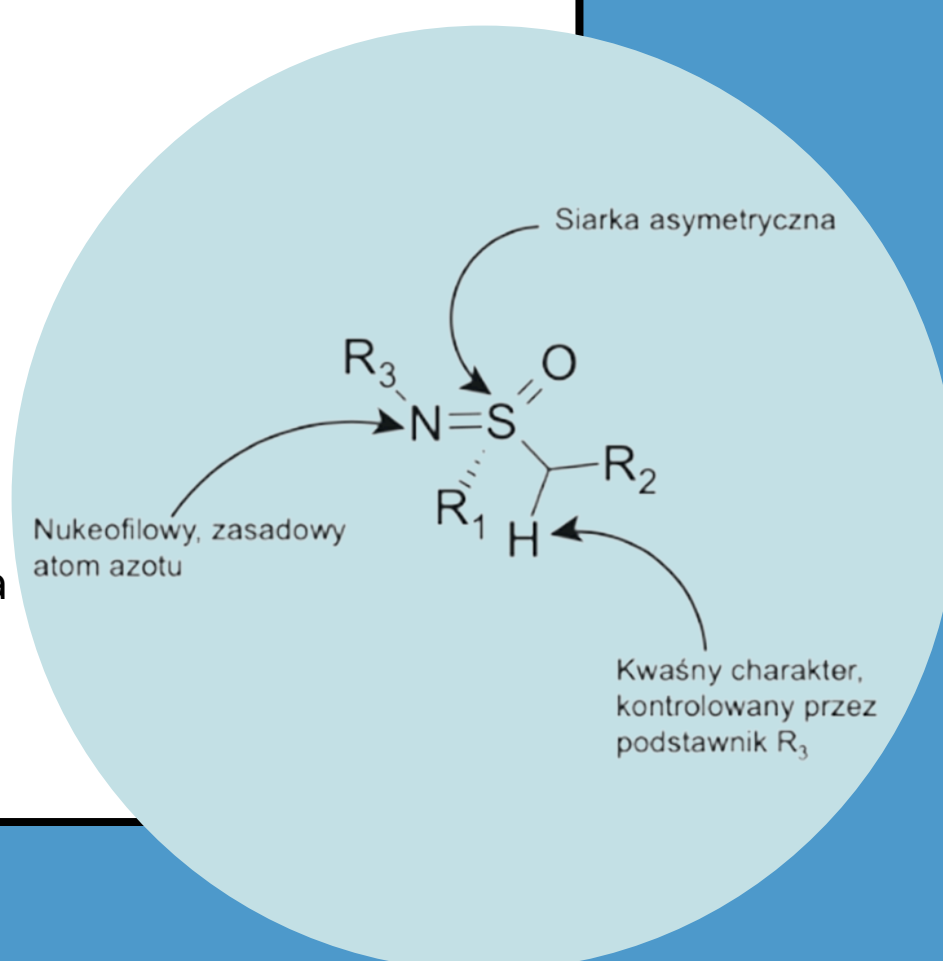
Opiekun naukowy pracy: Dr n. farm. Martyna Wróbel

Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej

## Wstęp

Współczesna chemia organiczna, wspierana przez rozwój nowych technologii, umożliwia syntezę i badanie nowych klas związków. Jedną z takich grup są pochodne sulfoksymin, które w ostatnich latach wzbudziły zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego.

Mimo że po raz pierwszy zostały opisane w 1946 roku, ich właściwości biologiczne oraz możliwości zastosowania w syntezie zaczęto intensywnie badać dopiero w XXI wieku. Reakcje wielokładnikowe (MCR), takie jak reakcja Streckera, stanowią efektywne narzędzie syntezy, umożliwiające szybkie i ekonomiczne otrzymywanie różnorodnych związków między innymi  $\alpha$ -aminokwasów poprzez kondensację aldehydu, amoniaku i cyjanku. Dzięki swojej uniwersalności i możliwości modyfikacji substratów, w tym zastosowania sulfoksymin jako komponentów reakcji, stanowi obiecującą metodę otrzymywania nowych pochodnych o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym.

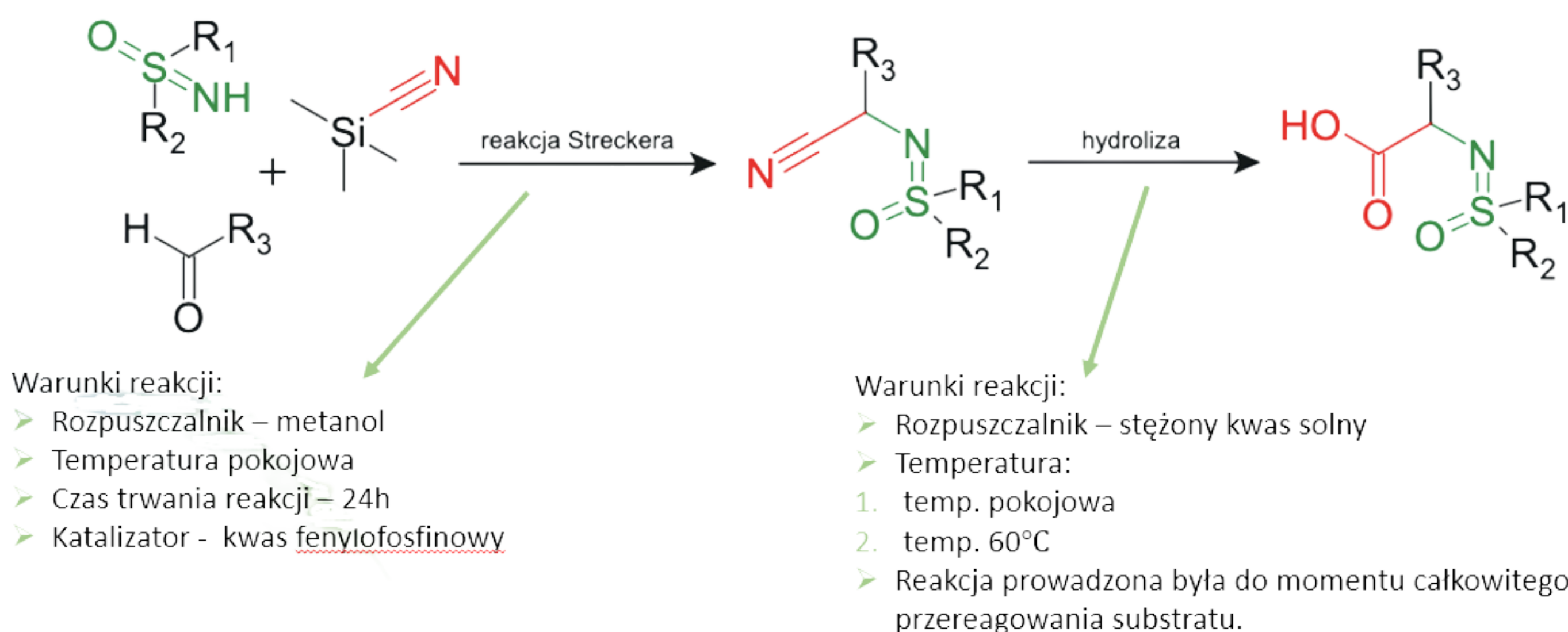


## Cel pracy

- ➔ Otrzymanie związków będących pochodnymi sulfoksymin: analogów  $\alpha$ -aminonitryli oraz analogów  $\alpha$ -aminokwasów naturalnych fenyloalaniny, seryny i tyrozyny.
- ➔ Optymalizacja warunków i wydajności procesu hydrolizy otrzymanych wcześniej sulfoksyminowych pochodnych  $\alpha$ -aminonitryli.
- ➔ Ocena wpływu 10-ciokrotnego podniesienia skali syntezy  $\alpha$ -aminonitryli w reakcji Streckera na wydajność i czystość produktów końcowych.

## Materiały i metody

Badania rozpoczęłam wykorzystując reakcje multikomponentową Streckera do otrzymania pochodnych  $\alpha$ -aminonitryli, a następnie otrzymane  $\alpha$ -aminonitryle wykorzystałam jako substraty do otrzymania analogów naturalnych aminokwasów na drodze hydrolizy kwaśnej.



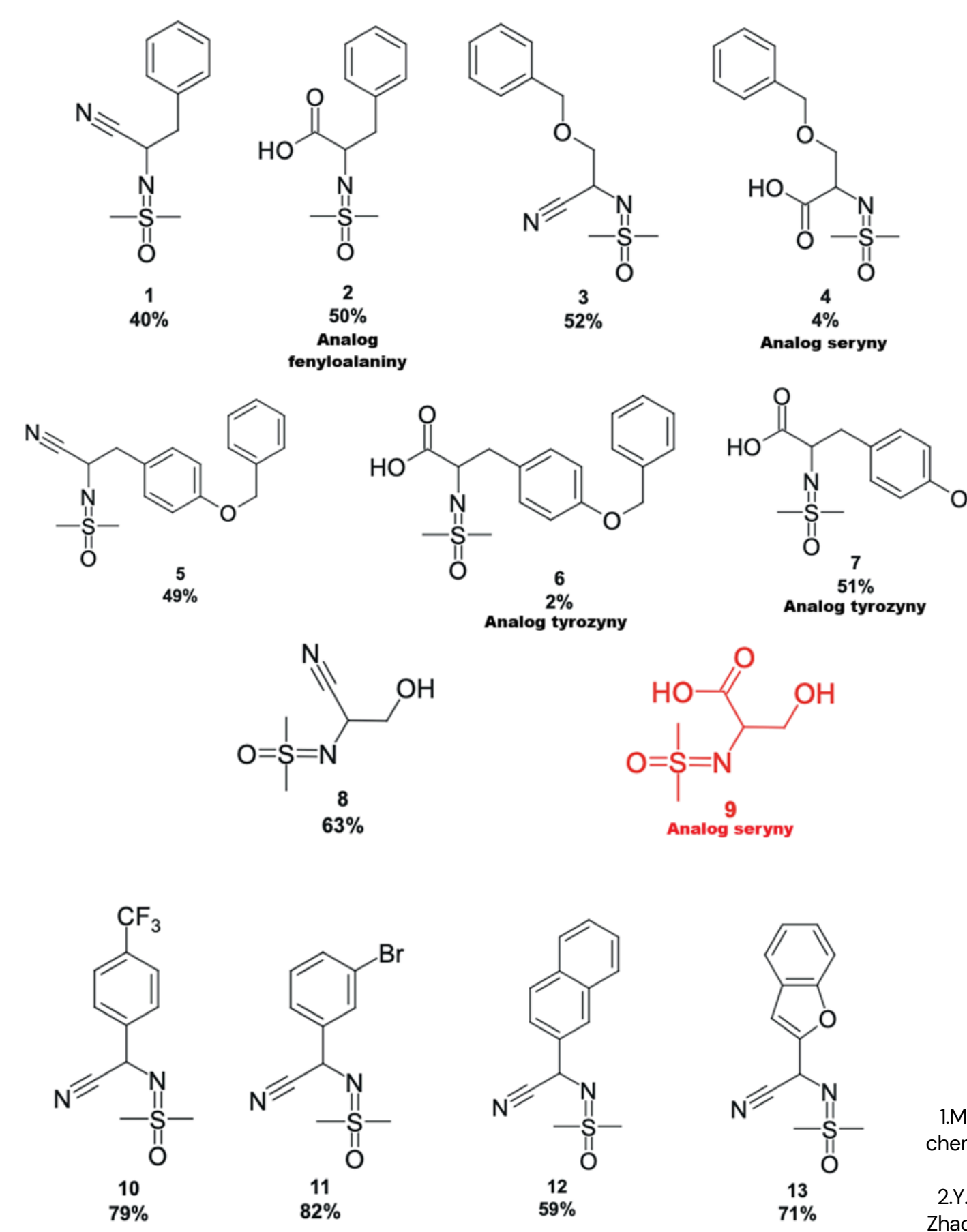
Otrzymane związki oczyściłam w zależności od skali reakcji stosując chromatografię kolumnową lub chromatografię typu flash na aparacie Reveleris. Dodatkowo analogii aminokwasów zostały poddane ocenie czystości. Obecność każdego z uzyskanych związków potwierdziłam wykonując pomiar techniką magnetycznego rezonansu jądrowego i spektrometrii mas.

## Wyniki i wnioski

Związki 4 i 6 otrzymałam z niską wydajnością co spowodowane jest obecnością w substracie reakcji grupy benzylowej, która zabezpiecza grupę hydroksylową, a w warunkach hydrolizy ulegała ona odczepieniu. W tym wypadku rozważyłam zaprojektowanie innej metody syntezy, gdzie grupa zabezpieczająca grupę hydroksylową byłaby trwała w warunkach hydrolizy lub zostałaby „założona” na grupę hydroksylową w kolejnych etapach już na pochodną kwasu. Podjęłam taką próbę otrzymując związek 9, którego grupa hydroksylowa jest niezabezpieczona, niestety jest to związek bardzo polarny i w momencie oczyszczania na kolumnie chromatograficznej wymywa się razem z zanieczyszczeniami. Otrzymane wyniki dają pole do dalszych rozważań na temat optymalizacji izolacji.

Zhydrolizowane przeze mnie analogi aminokwasów otrzymałam pod postacią soli kwasu trifluorooctowego, który stanowił część fazy ruchomej w metodzie oczyszczania. Obecność kwasu potwierdziłam wykonując analizę widma 19F NMR związku 7. W tym wypadku należy zaplanować wymianę przeciw-jonu kwasu trifluorooctowego na jon chlorkowy ponieważ jego obecność może mieć wpływ na wyniki dalszych testów biologicznych.

Wykonałam ocenę podniesienia skali syntezy co pokazało, że nie wpływa to znacząco na jej wydajność. Związek 1 otrzymałam z wydajnością 40% w skali 12 mmoli gdzie w skali 1 mmol wydajność wynosiła 31%. Podobnie jest w przypadku związku 8 gdzie przy skali 12 mmol wydajność wynosi 63% a w skali 1 mmol 57%.



### Literatura

1. M. Frings, C. Bolm, A. Blum and C. Gnam, Sulfoximines from a medicinal chemist's perspective: Physicochemical and in vitro parameters relevant for drug discovery, Eur J MedChem 126 (2017), 225–245.
2. Y. Han, K. Xing, J. Zhang, T. Tong, Y. Shi, H. Cao, H. Yu, Y. Zhang, D. Liu and L. Zhao, Application of sulfoximines in medicinal chemistry from 2013 to 2020, Eur J MedChem 209 (2021), 112835.
3. A. Dömling, W. Wang and K. Wang, Chemistry and Biology of multicomponent reactions, Chemical Reviews 112 (2012), no. 6, 3083–3135.