

Warszawa, 06.03.2018

Maciej Malinowski

Synteza iminocukrów z czwartorzędowym atomem węgla w pozycji α do atomu azotu

STRESZCZENIE

Iminocukry to grupa związków imitujących węglowodany. Cechują się często właściwościami przeciwnowotworowymi, przeciwcukrzycowymi czy przeciwwirusowymi. Ich ukryty potencjał biologiczny budzi rosnące zainteresowanie współczesnych badaczy, jednak mimo niepodważalnego biologicznego spektrum zastosowań iminocukrów, medyczne wykorzystanie jest wciąż ograniczone. Ma to przede wszystkim związek z ich nieselektywnym oddziaływaniem z obecnymi w organizmie enzymami. Konieczne jest zatem poszukiwanie związków tej klasy, które nie będą wykazywały skutków ubocznych w trakcie terapii, a zatem oddziaływać będą w sposób bardziej ukierunkowany z enzymami.

Celem niniejszej pracy była synteza i poznanie właściwości biologicznych nowych, nieopisanych iminocukrów. Związki posiadać miały rzadki element strukturalny - czwartorzędowy atom węgla w pozycji α do atomu azotu.

Przegląd literaturowy poświęciłem opisaniu rezultatów prac badawczych opublikowanych w XXI wieku, a wykorzystujących 1,3-dipolarną cykloaddycję optycznie czynnych nitronów jako kluczowy etap w syntezie iminocukrów.

Pierwszy rozdział wyników własnych dotyczy wykorzystania optycznie czynnych, liniowych nitronów otrzymanych z 2,3-*O*-izopropylideno-D-rybozy w celu syntezy serii iminocukrów. Kluczowym etapem badań była reakcja wewnątrzcząsteczkowej 1,3-dipolarnej cykloaddycji, w trakcie której zachodziło ciekawe i rzadkie w chemii nitronów zjawisko - epimeryzacja stereogenicznego centrum α nitronu. Przeprowadzone studia mechanistyczne pozwoliły zaproponować pionierskie wyjaśnienie obejmujące przegrupowanie 1,4-sigmatropowe atomu wodoru w nitronach otrzymanych z 2,3-*O*-izopropylideno-D-rybozy.

W kolejnym rozdziale opisałem nowatorskie próby wykorzystania niezabezpieczonych cukrów w syntezie glikomimetyków. Przeprowadzone badania wykazały, że synteza nitronów z handlowo dostępnych, niezabezpieczonych pentoz jest możliwa i takie nitrony efektywnie ulegają 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Możliwe jest sterowanie stereoselektywnością przemiany poprzez dodanie do mieszaniny reakcyjnej słabych kwasów Lewisa, które faworyzowały

tworzenie jednego z cykloadduktów. Otrzymane izoksazolidyny (pochodne D-ksylozy, D-arabinozy, 2-deoksy-D-rybozy) zostały przekształcone w cukrowe mimetyki. W przypadku pochodnych 2-deoksy-D-rybozy w efektywny i prosty sposób otrzymana została seria iminocukrów, o różnym szkielecie, bez stosowania grup zabezpieczających części cukrowej. Odmienna reaktywność została zaobserwowana dla pochodnych D-ksylozy i D-arabinozy, które finalnie zostały przekształcone w C-glikozydy.

Zsyntetyzowane glikomimetyki poddane zostały badaniom biologicznym. Obejmowały one testy *in vitro* inhibicji komercyjnych glikozydaz oraz test cytotoksyczności MTT. Otrzymane przeze mnie związki wykazały znikomą aktywność biologiczną na badanym materiale.

Ostatnia część wyników własnych, to etap prac syntetycznych, które zrealizowałem na Uniwersytecie w Strasburgu w ramach stypendium Etiuda. Obejmował on syntezę unikatowych iminocukrów o szkielecie 6-azabicyklo[3.2.0]heptanu. W odróżnieniu od moich wcześniejszych badań, kluczową reakcją tworzącą bicykliczny szkielet była kondensacja wzorowana na reakcji aldolowej typu Mukaiyamy. Otrzymany bicykliczny azetydynon przekształciłem w 6 oryginalnych iminocukrów, w których względne położenie grup hydroksylowych ustaliłem wykorzystując widma NOESY oraz wielkości stałych sprzężenia.

Słowa kluczowe: 1,3-dipolarna cykloaddycja, nitrony, niezabezpieczone cukry, D-aldopentozy, iminocukry, glikomimetyki