

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Synteza, badania strukturalne i aktywność przeciwnowotworowa nowych fluorowanych α -aminofosfonianów”

Autor: Karolina Ciesielska

Streszczenie

α -Aminofosfoniany są ważnymi przedstawicielami związków fosforoorganicznych. Ich strukturalna analogia do naturalnych α -aminokwasów sprawia, że wykazują one szereg aktywności biologicznych, takich jak inhibicja enzymów, działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe czy przeciwnowotworowe. Jednym z enzymów, którego podwyższony poziom prowadzi do poważnych konsekwencji w organizmie, jest urokinaza. Nadekspresja tego białka związana jest z nasileniem przebiegu choroby nowotworowej przejawiającym się, między innymi, powstawaniem przerzutów. Urokinaza stanowi interesujący cel terapeutyczny, gdyż zahamowanie jej działania może skutkować polepszeniem rokowań dla pacjentów. Wprowadzenie fluoru do cząsteczek związków chemicznych jest strategią umożliwiającą modulowanie chemicznych i fizycznych właściwości tych związków. Pozwala między innymi na poprawę lipofilowości, co stanowi bardzo ważny parametr w przypadku substancji o potencjalnym medycznym zastosowaniu. Celem badań prowadzonych w ramach projektu doktorskiego była synteza nowych fluorowanych α -aminofosfonianów, badania strukturalne otrzymanych związków, a także badania aktywności biologicznej pod kątem oceny ich cytotoksyczności przeciwnowotworowej oraz inhibicji enzymu- urokinazy.

Tytułowe związki otrzymano na drodze hydrofosfonylacji imin. Ze względu na duże znaczenie zasad Schiff'a w syntezie, opracowano nową, mechanochemiczną metodę ich otrzymywania, która wpisuje się w zasady zielonej chemii. Metodą tą zsyntezowano szereg imin, wykorzystując do reakcji fluorowane pochodne benzaldehydu oraz pochodne aniliny, zawierające różne podstawniki w różnych pozycjach w pierścieniu aromatycznym. Struktury imin potwierdzono wykonując widma ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR oraz analizy krystalograficzne. Ponadto, dla związków dotąd nieopisanych w literaturze wykonano analizy HRMS. Do syntezy tytułowych α -aminofosfonianów zastosowano chiralne aminy o określonej konfiguracji absolutnej, wobec czego produkty otrzymywane były w postaci mieszanin diastereoizomerycznych. Wszystkie związki zostały szczegółowo scharakteryzowane metodami zarówno spektroskopowymi (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, ^{31}P NMR), jak i spektrometrycznymi (HRMS). Wykorzystując technikę 2D NMR oraz metodę dyfrakcji

promieni rentgenowskich ustalono konfigurację absolutną nowego centrum chiralności, generowanego w głównym diastereoizomerycznym produkcie podczas addycji fosforynu do iminy.

Otrzymane α -aminofosfoniany poddano badaniom aktywności biologicznej. W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę farmakokinetyczną *in silico*, której celem była ocena związków jako substancji lekopodobnych. Wszystkie zsyntezowane α -aminofosfoniany spełniały tak zwaną „regułę piątki Lipińskiego”, która jest najpopularniejszym kryterium określania podobieństwa substancji do leków. Otrzymane związki przebadano *in vitro* pod kątem oceny ich cytotoksyczności. Badania przeprowadzono względem dziesięciu linii komórkowych ludzkich nowotworów, pochodzących z różnych narządów oraz względem jednej linii komórek prawidłowych. Celem określenia długoterminowych działań związków, wykonano testy klonogenne. α -Aminofosfoniany zostały również poddane testom inhibicji enzymatycznej, podczas których zbadano ich zdolność hamowania działania urokinazy. Badania inhibicji enzymatycznej wobec urokinazy prowadzono także z wykorzystaniem dokowania molekularnego. Pozwoliło to na poznanie szczegółowych zależności pomiędzy wykazywaną inhibicją a strukturą cząsteczki.