

α -Hydroksyfosfonianowe pochodne węglowodanów oraz aminokwasów

– synteza i właściwości

Niniejsza rozprawa doktorska obejmuje przegląd literatury dotyczącej pochodnych kwasów fosfonowych i związków fluoroorganicznych. Związki te mogą stanowić potencjalne leki, ze względu na interesujące właściwości i udokumentowaną w literaturze aktywność biologiczną. Pochodne kwasów fosfonowych zawierające w swojej strukturze odporne na hydrolizę wiązanie P–C są analogami pochodnych organicznych kwasów fosforowych. Co więcej, wprowadzenie atomu(ów) fluoru w pozycję α do grupy fosfonianowej wpływa korzystnie na właściwości cząsteczki, jeszcze bardziej upodabniając ją do fosforanów. Szerokie zastosowanie biologiczne posiadają również pochodne kwasów aminofosfonowych ze względu na ich podobieństwo do tetraedrycznego stanu przejściowego reakcji enzymatycznej hydrolizy wiązań estrowych i amidowych.

Najważniejszą częścią przedstawionej pracy doktorskiej są wyniki badań własnych, których celem była syntezy α -hydroksyfosfonianowych pochodnych wybranych węglowodanów i aminokwasów, oraz zbadanie wpływu grup obecnych w cząsteczce na przebieg reakcji deoksyfluorowania za pomocą odczynników DAST, DeoxoFluor lub PyFluor. W toku badań zaobserwowano, że kierunek reakcji fluorowania nukleofilowego dla pochodnych aminokwasów zależał przede wszystkim od wspomagania anchimerycznego grup sąsiadujących oraz rodzaju zastosowanego odczynnika fluorującego. Reakcje prowadziły do produktów będących wynikiem zmniejszenia lub zwiększenia pierścienia heterocyklicznego, a także produktów będących wynikiem udziału grupy ochronnej atomu azotu w reakcji. Dla zachodzących transformacji zaproponowano odpowiednie mechanizmy reakcji. Co więcej, reakcje pochodnych pentofuranozy o konfiguracji β -L-ido- / α -D-glukozy z odczynnikiem DAST prowadzą do otrzymania α -fluoroalkilofosfonianów według mechanizmu substytucji nukleofilowej dwucząsteczkowej. Wykazano również, że pochodne heksofuranozy o konfiguracji α -D-allo / α -D-glukozy są niereaktywne w reakcji z trifluorkiem dietyloamino-siarki. W badaniach przeprowadzono również reakcje α -hydroksyfosfonianowych pochodnych proliny i *N,O*-izopropylidenoseryny (blokowanych grupami *N*-Cbz i *N*-Boc) z *p*-toluenosulfonamidem w obecności węglanu potasu prowadząc do otrzymania pochodnych α -(*N*-tosyloamido)fosfonianów. Wykazano, że transformacja grupy

hydroksylowej przebiega zgodnie z mechanizmem retro-Abramova, a następnie przez iminowy związek pośredni i addycję fosforynu dietylu powstałego w trakcie reakcji.

W ostatniej części dysertacji naukowej znajduje się opis przeprowadzonych eksperymentów, wraz z atlasem widm oraz bibliografią.