

Patrycja Mała

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Glikozylacje typu *self-promoted* z zastosowaniem trichloroacetoimidanów glikozyłu: synteza *N*-glikozydów”

Promotorzy: **Prof. zw. dr hab. Henryk Koroniak**

oraz **Assoc. Prof. Christian Marcus Pedersen**

N-glikozydy stanowią jedną z głównych klas pochodnych węglowodanów o szczególnym znaczeniu. W naturze związki te są szeroko rozpowszechnione w postaci glikokoniugatów, w tym *N*-glikoprotein posiadających ugrupowanie amidowe w pozycji anomerycznej. *N*-glikoproteiny zaliczane do biomolekuł są wszechobecne we wszystkich znanych formach życia i odgrywają kluczową rolę w wielu procesach biologicznych podtrzymujących funkcje życiowe. Oprócz produktów naturalnych z wiązaniem *N*-glikozydowym, znane są również liczne *N*-glikozydy syntetyczne, takie jak neoglikokoniugaty oraz glikomimetyki. Tego typu związki znalazły szerokie zastosowanie w obszarach biologii chemicznej oraz chemii medycznej. Przykładowo udowodniono, iż *N*-glikozydowe sulfonamidy wykazują znaczące właściwości inhibicyjne względem anhidrazy węglanowej. Opracowano wiele metod otrzymywania glikokoniugatów, niemniej jednak synteza *N*-glikozydów wciąż stanowi wyzwanie pod kątem wydajności reakcji, a przede wszystkim chemo- oraz stereoselektywności. Ponadto, zdecydowana większość opublikowanych metod wymaga użycia dodatków, takich jak katalizatory, promotory oraz zmiatacze. W przypadku niektórych procedur syntetycznych konieczne jest także stosowanie drastycznych warunków reakcji. Istnieje zatem znaczna potrzeba prowadzenia badań ukierunkowanych na opracowanie praktycznych metod syntezy *N*-glikokoniugatów.

W niniejszej rozprawie przedstawiono nową strategię syntetyczną prowadzącą do otrzymania *N*-glikozydów posiadających ugrupowanie amidowe, sulfonamidowe oraz karbaminianowe. Zaprojektowana ścieżka syntezy obejmuje reakcję *N*-glikozylacji, która stanowiła główny przedmiot prowadzonych prac badawczych oraz koncepcję ortogonalnych grup ochronnych. Istotnie, opracowane *N*-glikozylacje są przykładem reakcji typu *self-promoted*, tj. zachodzących bez konieczności zastosowania dodatków. Do utworzenia wiązania glikozydowego dochodzi zatem w wyniku zmieszania dwóch substratów w rozpuszczalniku. W tego rodzaju glikozylacji akceptor pełni jednocześnie funkcję nukleofila oraz aktywatora donora glikozylowego. W ramach realizacji badań przeprowadzono serię reakcji *N*-glikozylacji z wykorzystaniem zróżnicowanych kwasowo-labilnych trichloroacetoimidanów glikozyłu oraz akceptorów z elektronoakceptorowymi podstawnikami, mianowicie sulfonylowych amidów i karbaminianów. Reakcje te umożliwiły zbadanie wpływu obecności różnych grup funkcyjnych, konfiguracji w pozycji anomerycznej oraz zawady sterycznej na przebieg glikozylacji. W większości przypadków pożądane produkty otrzymano ze średnią lub wysoką wydajnością. Godnym uwagi jest fakt, iż glikozylacje z zastosowaniem α -glikozylowych donorów przebiegały z wysoką selektywnością, prowadząc głównie do 1,2-*trans*-glikozydów, co dodatkowo zwiększa atrakcyjność opracowanej metody. W celu zweryfikowania ortogonalności ugrupowania sulfonylowego oraz amidowego lub karbaminianowego, przeprowadzono reakcje odblokowania z wykorzystaniem wybranych produktów reakcji *N*-glikozylacji. Selektywne odblokowanie zostało osiągnięte dla reakcji z *N*-glikozyłowymi sulfonyłowymi karbaminianami, w wyniku których otrzymano docelowe *N*-glikozyłowe sulfonamidy oraz karbaminiany. Zaproponowana strategia syntetyczna przejawia zatem potencjał do zastosowania w preparatyce *N*-glikozylowych pochodnych i mamy nadzieję, że wniesie istotny wkład w rozwój tego obszaru glikochemii.