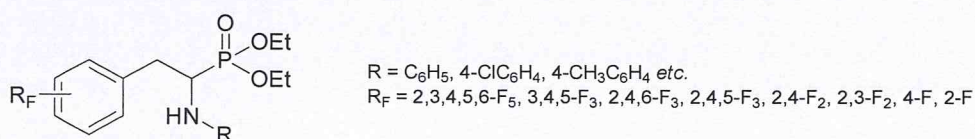


STRESZCZENIE

Aminofosfoniany są analogami aminokwasów, w których grupa karboksylowa została zastąpiona zestryfikowaną resztą kwasu fosforanowego(V). Związki te są wykorzystywane w medycynie i rolnictwie pełnią funkcję inhibitorów różnej klasy enzymów. W ostatnich latach coraz większe znaczenie zyskuje synteza fluorowanych pochodnych aminofosfonianów. Fluor ze względu na największą elektroujemność spośród wszystkich pierwiastków w sposób znaczący może zmieniać właściwości związków. Fluorowane związki organiczne, w porównaniu do swoich niefluorowanych analogów, często wykazują większą trwałość chemiczną, termiczną i metaboliczną. Fluorowane aminofosfoniany wykazują działanie przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne ponadto, mogą również działać jako inhibitory enzymów. Ich aktywność biologiczna może być często wyższa niż analogów niefluorowanych.

Celem niniejszej rozprawy było zsyntezowanie fosfonianowych analogów fenyloalaniny zawierających w swojej strukturze różną ilość atomów fluoru znajdujących się w różnych pozycjach pierścienia aromatycznego (Rysunek 1). Celem było również przeprowadzenie badań reaktywności otrzymanych analogów pod kątem hydrolizy reszt fosfonianowych oraz aromatycznej substytucji nukleofilowej. Uzyskane aminofosfoniany mogą być potencjalnymi inhibitorami aminopeptydaz, a ponadto mogą wykazywać działanie przeciwnowotworowe.



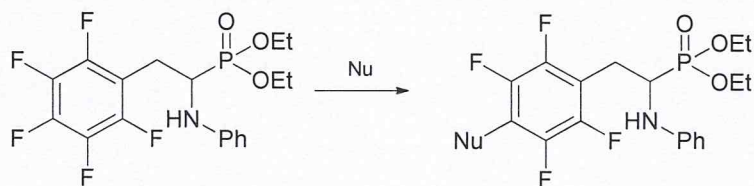
Rysunek 1. Zsyntezowane fosfonianowe analogi fenyloalaniny.

Fluorowane fosfonianowe analogi fenyloalaniny otrzymano w wyniku reakcji dwuetapowej. W pierwszym etapie poprzez zmieszanie odpowiedniego aldehydu i aminy wytworzono iminę, a następnie w wyniku nukleofilowej addycji fosforynu dietylu uzyskano α -aminofosfonian. Podczas syntezy aminofosfonianów wyizolowano również produkty uboczne. Scharakteryzowano je jako cykliczne aminofosfoniany powstałe w wyniku intramolekularnej aromatycznej substytucji nukleofilowej. Ponadto, opracowano metodę syntezy niedostępnych komercyjnie fluorowanych aldehydów,

stanowiących substraty w reakcjach otrzymywania fluorowanych aminofosfonianów. Badania strukturalne uzyskanych związków przeprowadzono stosując metody spektroskopowe (1D i 2D NMR). Ponadto dla wybranych fosfonianowych analogów fenyloalaniny określono struktury krystaliczne za pomocą analizy rentgenowskiej.

α -Aminofosfoniany są związkami posiadającymi w swojej strukturze wiązanie C–P, które jest odporne na degradację i nie ulega hydrolizie nawet pod wpływem stosowania mocnego kwasu lub zasady. Jednakże, estry kwasu aminofosfonowego mogą ulegać hydrolizie z wytworzeniem monoestru kwasu aminofosfonowego lub kwasu aminofosfonowego. W toku przeprowadzonych badań opracowano nową metodę monodeprotekcji grupy dietylofosfonianowej z zastosowaniem LiI. Ponadto, przeprowadzono również reakcje deprotekcji z użyciem $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$.

Związki aromatyczne zawierające w pierścieniu aromatycznym atomy fluoru mogą ulegać aromatycznej substytucji nukleofilowej. W niniejszej pracy przeprowadzono badania reaktywności fluorowanych fosfonianowych analogów fenyloalaniny w reakcjach $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Zsyntezowano bibliotekę *para* podstawionych związków posiadających perfluorowany pierścień aromatyczny. Produkty uzyskano w reakcjach z miękkimi nukleofilami (Nu) takimi jak tiole, aminy oraz fenole.



Schemat 1 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ perfluorowanego w pierścieniu aromatycznym fosfonianowego analogu fenyloalaniny z różnymi nukleofilami.