

Synteza i struktura nowych aminowych analogów ansamycynowego antybiotyku rifampicyny

Streszczenie w języku polskim

Na drodze aminowania redukcyjnego, różnymi metodami, zsyntezowano 18 (**AR1-AR18**) nowych aminowych analogów ansamycynowego antybiotyku rifampicyny (**Rif**). Ustalono, że najlepszą metodą syntezy aminowych analogów **AR1-AR18** jest aminowanie redukcyjne z użyciem NaBH_3CN w obecności HCl , jako katalizatora. Na podstawie danych uzyskanych z widm 1D NMR: ^1H , ^{13}C , ^{15}N i 2D NMR: ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC oraz FT-IR ustalona została struktura **AR1-AR18** i **Rif** w rozpuszczalnikach aprotycznych i protycznych. Analiza danych spektroskopowych z wynikami badań krystalograficznych wykazały, że niezależnie od rodzaju użytego rozpuszczalnika **AR1-AR18** występują w formie zwitterjonowej, podczas gdy dla **Rif** wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu jest realizowane w rozpuszczalnikach protycznych. Wyniki testów aktywności biologicznych **Rif** i **AR1-AR18** w połączeniu z analizą oddziaływań ligand-enzym wskazały, że za ekstremalnie wysoka aktywność przeciwbakteryjna **Rif** jest zależna od miejsca protonacji. Zaproponowano nowy model inhibicji bakteryjnej polimerazy RNA dla ansamakrolidów.

Na podstawie danych uzyskanych z badań tandemowych MALDI-TOF MS w trybie jonów dodatnich zaproponowano drogi fragmentacji masowej **Rif** oraz **AR1-AR7**. Biorąc pod uwagę wszystkie dane spektrometryczne dowiedziono, że fragmentacja **Rif** i jej **AR1-AR7** analogów jest głównie przeprowadzana na moście ansamycynowym. Na drogi rozpadu masowego nowych aminowych analogów **AR1-AR7** nie ma wpływu natura i wielkość podstawnika przy atomie węgla C(38). Sygnały od jonów **B**, **K** i **N** ze względu na ich relatywnie wysoką intensywność oraz obecność we wszystkich widmach analogów mogą służyć do wykrywania tego typu związków np. w materiałach biologicznych.