

„4-*N*-podstawione pochodne 5-azacytozyny – synteza, struktura i właściwości chemiczne”

mgr inż. Aleksandra Matkowska

Streszczenie

Związki hamujące metylację cytozyny w DNA, mogą odgrywać istotną rolę w terapii przeciwnowotworowej. Brak skutecznych leków zapobiegających powstawaniu nowotworów, powoduje poszukiwanie nowych inhibitorów metylotransferazy DNMT1. Do tej pory zidentyfikowano ich kilka. Należą do nich głównie pochodne cytydyny m.in. 5-azacytydina oraz 5-aza-2'-deoksycytydina. Związki te, charakteryzują się wysoką toksycznością względem komórek nowotworowych i niestety także względem komórek zdrowych. Ponadto są chemicznie nietrwałe.

We wcześniejszych badaniach zespołów badawczych prof. Markiewicza i prof. Barciszewskiego w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN otrzymano i zbadano właściwości biologiczne licznych pochodnych cytozyny. Najbardziej obiecującymi, pod względem właściwości biologicznych związkami były 4-*N*-furfurylocytozyna oraz 4-*N*-furfurylo-5,6-dihydro-5-azacytozyna, co było inspiracją do tego aby podjąć próbę otrzymania pochodnych łączących cechy wymienionych związków (obecność atomu azotu w pozycji 5 pierścienia oraz wiązania podwójnego między atomami azotu N-5 i węgla C-6).

Głównym celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie i optymalizacja warunków nowej syntezy *N*-podstawionych pochodnych 5-azacytozyny. Otrzymano cztery takie pochodne stosując czteroetapową syntezę. Ponadto przeprowadzono badania pozwalające określić trwałość otrzymanych produktów wobec wody i środowiska zasadowego, w tym warunków fizjologicznych oraz umożliwiających określenie wpływu podstawnika w pozycji N-1 pierścienia triazynowego na tę cechę. Przeprowadzono również próby dla analogicznych pochodnych 5-azacytozyny (nie zawierającej podstawników w pozycji N-4).

Sprawdzono także użyteczność chlorotrimetylosilanu (TMSCl) (zamiast stosowanego wcześniej jodotrimetylosilanu generowanego „*in situ*”) w reakcjach odmetylowania związków o różnej liczbie atomów azotu w pierścieniu, czyli metoksyowych pochodnych s-triazyny (3), pirymidyny (2), pirydyny (1) oraz benzenu (0).

W celu poszerzenia spektrum związków otrzymano mono- oraz diaminopodstawione pochodne 5-azacytozyny. Uzyskano łącznie trzydzieści dwie takie substancje.

Struktury wszystkich otrzymanych produktów potwierdzono stosując spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz spektrometrię mas (MS, HRMS). Otrzymane związki przekazano do badań biologicznych celem wyznaczenia dla nich stałych inhibicji DNMT1, które są w toku.