ANNA WANDA KRAJCZYK

NUKLEOZYDY 4,5-DIPODSTAWIONEGO 1,2,3-TRIAZOLU I ICH POCHODNE BICYKLICZNE

**STRESZCZENIE**

Obecnie poważnym problemem, powracającym po latach, są zakażenia bakteryjne. Wiele antybiotyków stało się bezskutecznych ze względu na wykształcenie przez bakterie patogenne mechanizmów lekooporności. Skutecznym ich obejściem byłoby niewątpliwie zastosowanie związków o właściwościach inhibitorowych względem specyficznych enzymów bakteryjnych, dotychczas nie branych pod uwagę jako cel przy projektowaniu leków.

Niniejsza dysertacja obejmuje opis metody syntezy nowych analogów strukturalnych salicylo-AMP, posiadających w miejscu grupy fosforanowej isosteryczne względem niej ugrupowanie sulfamoilowe. Zamiast adeozyny zastosowano jej analog strukturalny – rybozyd 4-amino-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]pirydyny (8-aza-3-deazaadenozynę), posiadający w pozycji 6 odpowiedni podstawnik arylowy. Otrzymane pochodne są potencjalnymi inhibitorami enzymów bakteryjnych szlaku biosyntezy sideroforów (związków posiadających zdolność chelatowania jonów Fe3+, biorących udział w ich przyswajaniu przez bakterie). Enzymy te nie występują u ludzi, stąd od kilku lat stanowią one atrakcyjny cel przy projektowaniu leków np. przeciwgruźliczych.

Wychodząc z 1,2,3,5-tetraacetylo-*β*-D-rybofuranozy, przekształcano ją w odpowiednio blokowany azydek rybozy, który następnie poddawano modyfikowanej reakcji Dimrotha z cyjanoacetamidem, uzyskując w jej wyniku rybozyd 5-amino-4-karboksyamido-1,2,3-triazolu. 1-(5-*O*-Acetylo-2,3-*O*-izopropylideno-*β*-D-rybofuranozylo)-5-amino-1*H*-[1,2,3]triazolo-4-karboksyamid poddawano reakcji dehydratacji grupy karboksyamidowej, po czym przeprowadzano reakcję diazowania-jodowania, celem uzyskania substratu do reakcji sprzęgania z wybranymi alkinami.

Zoptymalizowano warunki prowadzenia reakcji sprzęgania katalizowanego kompleksami palladu, po czym wybraną metodę zastosowano do zsyntezowania serii 5-aryloalkinowych pochodnych nukleozydów 1,2,3-triazolu. Związki te posłużyły jako substraty do reakcji cyklizacji nukleofilowej prowadzącej do silnie fluoryzujących nukleozydowych pochodnych 6-podstawionego bicyklicznego układu 4-amino-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]pirydyny. W wyniku dalszej modyfikacji funkcji 5’-OH rybozy uzyskano produkty docelowe – analogi strukturalne salicylo-AMP.

W ramach pracy zsyntezowano również rybozydy 5-bromo-1,2,3-triazolo-4-karboksyamidu oraz 5’-*O*-sulfamoilowe pochodne 5-halogeno-1-(*β*-D-rybofuranozylo)-1*H*-[1,2,3]triazolo-4-karboksyamidu, które zostały przetestowane pod kątem aktywności przeciwwirusowej w ramach współpracy z ośrodkami zagranicznymi. Otrzymano również dwie pochodne 8-aza-3-deazainozyny, w ramach testowania procedur przeprowadznia reakcji cyklizacji nukleofilowej dostępnych w literaturze.