

Streszczenie rozprawy doktorskiej
*Selektywne modyfikacje pochodnych kwasu kobyrynowego –
nowe regulatory cyklazy guanylowej*
mgr inż. Sylwester Kurcoń

Promotor: dr hab. Dorota Gryko, prof. nadzw.

Promotor pomocniczy: dr Keith ó Proinsias

Rozpuszczalna cyklaza guanylowa jest enzymem katalizującym przemianę guanozynotrójfosforanu w cykliczny guanozynomonofosforan. Powstawanie tego ostatniego uruchamia cykl przemian biochemicznych, które między innymi, prowadzą do rozkurczu mięśni gładkich, z których zbudowane są naczynia krwionośne. Wstępne prace przeprowadzone przez E. Martina wykazały, że kobinamid aktywuje ten enzym.

Celem pracy było znalezienie nowych, selektywnych metod modyfikacji pochodnych kwasu kobyrynowego, synteza nowych pochodnych tego związku oraz zbadanie ich wpływu na rozpuszczalną cyklazę guanylową.

W toku badań opracowałem metodę selektywnego otwierania *c*-laktonu aminami, prowadzącą, w zależności od warunków reakcji, do mono- i diamidów lub spirolaktonu. Ten ostatni związek został wykorzystana jako prekursor selektywnych modyfikacji w pozycji *d*- (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 4674-4677).

Otrzymałem szereg pochodnych kwasu kobyrynowego sfunkcjonalizowanych w pozycji *mezo*-. Pożądane amidy tworzyły się w reakcji *mezo*-aminy **5** z kwasami karboksylowymi, bezwodnikami lub chlorkami kwasowymi. W reakcjach tych tworzył się produkt uboczny - laktam **302**. Ta nowa pochodna pozwoliła mi na opracowanie metody selektywnej modyfikacji heptaestru metylowego kwasu kobyrynowego w pozycji *d*- (*Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 154-159).

Podczas prób bezpośredniego arylowania heptaestru **3** w pozycji *mezo*- odkryłem, że związek ten w obecności katalizatorów palladowych i tlenu przekształca się w kobryketon **313** – związek nieposiadający podstawnika w pozycji *d*-. Opracowałem metodę jego syntezy i wykazałem, że jest on dobrym prekursorem *d-nor-c*-amidów (*J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4115-4122).

Zsyntetyzowane związki poddane zostały badaniom biologicznym w grupie E. Martina w the University of Texas, Health Science Center w Houston, które wykazały, że podstawnik w pozycji *d*- odgrywa istotną rolę w procesie aktywacji rozpuszczalnej cyklazy guanylowej. Ponadto, *c,d*-izopropyloamidy aktywują sGC lepiej niż kobinamid, a wprowadzanie podstawników w pozycję *mezo*- osłabia właściwości aktywujące pochodnych kwasu kobyrynowego.