

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Michal Říha

Školitel: Doc. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza prekurzorů fluorescenčního polyenového ceramidu

Ceramidy, komplexní skupina lipidů patřící mezi sfingolipidy, mají významné funkce v mnoha dějích v živých soustavách. Jejich zásadní význam spočívá jednak v buněčné signalizaci, jednak ve spoluvytváření funkční kožní bariéry.

Při výzkumu lipidů jsou často využívána fluorescenčně značená lipidová analoga. Moderní způsob fluorescenčního značení lipidových molekul představují polyenové lipidy, v nichž je fluorofor tvořen systémem pěti konjugovaných dvojných vazeb. Polyenové lipidy díky své struktuře jedinečně napodobují své přirozené předlohy.

Tato práce zkoumá možnosti syntézy fluorescenčního polyenového ceramidu a přináší prekurzory jeho syntézy, to znamená klíčové látky, použitelné pro přípravu cílového značeného ceramidu. Fluorofor bylo plánováno lokalizovat ve sfingosinové části molekuly, aby mohly být v budoucnu studovány vlastnosti analogů s různou délkou acylového řetězce.

Byly navrženy a vyzkoušeny tři syntetické přístupy. První přístup (Syntéza A) spočíval v navázání terminálního alkynu nesoucího polyenový fluorofor na Garnerův aldehyd. Výchozí látkou byl (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal, z něhož byl zmíněný terminální alkyln získán několika-stupňovou syntézou. Protože však byly získané meziproducty s polyenovým řetězcem poměrně nestabilní, byly navrženy přístupy, v nichž polyenový fluorofor, představovaný nenasyčeným aldehydem, měl být navázán na analog ceramidu nesoucího halogen ve sfingosinové části až ve druhé fázi syntézy. Sled reakcí byl tedy oproti prvnímu přístupu v principu opačný. Prvním krokem při přípravě chlorderivátu ceramidu byla alkynylace Garnerova aldehydu (Syntéza B), bromderivát byl získán Grubbsovou metatezí (Syntéza C).

Připravenými prekurzory jsou (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-deka-2,4,6,8-tetraenal a *N*-((2*S*,3*R*,*E*)-8-brom-1,3-dihydroxyokt-4-en-2-yl)tetrakosanamid. Tyto látky budou využity v další práci k syntéze fluorescenčních polyenových ceramidů.