

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Kandidát Michaela Beranová

Školitel doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

Název práce Příprava fluorescenčních azaftalocyaninů pro značení oligonukleotidových sond I.

Azaftalocyaniny (AzaPc) jsou makrocyclické sloučeniny s rozsáhlým systémem konjugovaných vazeb, díky kterému se uplatňují jako výborná barviva či pigmenty, a je intenzivně zkoumán jejich potenciál jako diagnostických a terapeutických prostředků. Tato diplomová práce se zabývá přípravou prekurzorů pro vytvoření asymetrických fluorescenčních tetrapyrazinoporfyrazinů (TPyzPz) metodou syntézy na pevné fázi nesoucích dva různé substituenty, jeden pro vázání na pevný nosič a druhý pro navázání oligonukleotidové sondy. V úvodní části jsou definovány základní termíny týkající se AzaPc, rozebrány hlavní principy syntézy TPyzPz a možnosti úpravy jejich výsledné struktury. Významnou část práce tvoří popis typických vlastností TPyzPz, vliv struktury na jednotlivé parametry a obory jejich využití. V další části je popsána příprava jednotlivých prekurzorů pro cyklotetramerizaci. Experimentální část práce byla zahájena přípravou 4-hydroxy-3,5-diisopropylbenzoové kyseliny, stericky objemné molekuly, která při využití k periferní substituci potlačuje agregaci makrocyclů. Příprava byla provedena různými metodami, které byly následně zhodnoceny z hlediska efektivity a výtěžnosti. V dalším kroku byla připravená kyselina převedena na amidy, k čemuž bylo využito různých aminů, nesoucích ve své struktuře azidovou či primární alkoholickou funkční skupinu. Amidace byla provedena za různých podmínek, které byly postupně optimalizovány. Takto připravené prekurzory byly následně použity k substituci chlorů v 5,6-dichlor-2,3-dikyanpyrazinu do prvního či druhého stupně. Při těchto syntézách byla zohledněna citlivost kyanoskupin na bazické prostředí a podmínky substituce byly optimalizovány k dosažení co nejvyšší možné čistoty produktu a výtěžnosti reakce, přičemž se nejvhodnějším prostředím pro přípravu těchto prekurzorů ukázal být roztok uhličitanu draselného, resp. hydrogenuhličitanu sodného. Syntetizované molekuly byly popsány NMR spektry, případně i IČ spektry. Připravené prekurzory byly vázány na pevnou fázi, jež byla aktivovaná trichloracetimidátovou nebo propynylovou skupinou. Postup přípravy asymetrických TPyzPz metodou pevné fáze byl zvolen vzhledem k možnosti získat jinak obtížně izolovatelné nesymetrické TPyzPz typu ABBB, kde B jsou části struktury nesoucí na periférii silně polární substituenty.