

## STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

### „Synteza pochodnych aldehydów hydroksybenzoesowych o potencjalnych właściwościach inhibitorów ludzkiej heksokinazy 2 (HK2)”

Mgr inż. Karolina Juszcak

Promotor: prof. dr hab. inż. Krzysztof Walczak

Metabolizm glukozy jest jednym z fundamentalnych procesów metabolicznych zachodzących w komórkach ludzkich. W procesie glikolizy glukoza rozkładana jest do pirogronianu, który wprowadzony do macierzy mitochondrialnej ulega szeregu reakcji redoks. Końcowym etapem tych przemian jest mitochondrialna fosforylacja oksydacyjna, prowadząca do powstania adenozyntrifosforanu (ATP). ATP jest donorem grup fosforanowych, a także źródłem energii niezbędnej w procesach komórkowych. Komórki nowotworowe charakteryzują się odmiennym metabolizmem glukozy, w którym glikolizie towarzyszy synteza mleczanu, nawet w warunkach wystarczającej ilości tlenu. Pierwszym etapem glikolizy jest reakcja fosforylacji glukozy do glukozo-6-fosforanu, katalizowana przez enzym heksokinazę 2 (HK2). W komórkach nowotworowych HK2 wykazuje nadekspresję ze względu na zwiększone zapotrzebowanie na glukozę, spowodowane małą efektywnością glikolizy w generowaniu ATP w porównaniu do fosforylacji oksydacyjnej. Wzrost stężenia HK2 w komórkach nowotworowych jest rozpatrywany obecnie jako obiecujący cel molekularny w terapiach przeciwnowotworowych. W przeprowadzonych badaniach zsyntezowano szereg związków mogących pełnić rolę inhibitorów aktywności enzymatycznej HK2.

Celem pracy było opracowanie efektywnych metod syntezy pochodnych z grupy hydrazonów i N acylowanych hydrazyn aldehydów mono- oraz polihydroksybenzoesowych, w których fragment N acylowy stanowiły: kwasy aromatyczne o różnych obszarach molekularnych (benzen, naftalen, antracen), 4-pochodne kwasu benzoesowego, kwas propionowy oraz aminokwasy endogenne. Są to syntezy wieloetapowe, wymagające indywidualnej strategii syntezy ze względu na różne właściwości chemiczne stosowanych substratów. Podstawowe etapy syntezy to synteza estrów poszczególnych kwasów karboksylowych, ich transformacja w hydrazydy i kondensacja z pochodnymi aldehydu hydroksybenzoesowego do odpowiednich N'-acylowanych hydrazonów. W przypadku zastosowania aminokwasów jako donorów acylu koniecznym było zabezpieczenie w nich grupy aminowej. Dla wybranych hydrazonów zredukowano ugrupowanie iminowe, dobierając odpowiednie metody redukcji, uzyskując ostatecznie pochodne N-podstawionych hydrazydów aldehydów mono- i polihydroksybenzoesowych. Dla otrzymanych związków zbadano właściwości fizykochemiczne i potwierdzono ich strukturę metodami spektroskopii  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR oraz spektrometrii masowej HRMS.

Dla otrzymanych pochodnych została określona aktywność hamująca w odniesieniu do heksokinazy 2. Porównanie aktywności inhibicyjnej ze strukturą zsyntezowanych pochodnych pozwoliło ustalić niezbędne fragmenty strukturalne jakie powinien posiadać potencjalny inhibitor HK2. Spośród otrzymanych związków, najbardziej obiecującą pochodną jest (*E*)-4-fluoro-N'-(2,3,4-trihydroksybenzylideno)benzohydrazyd, wykazujący wyższą aktywność inhibicyjną *in vitro* względem HK2, niż opisane w literaturze benserazyd oraz benitrobenrazyd.

Przedstawione w rozprawie doktorskiej wyniki badań stanowią punkt wyjścia w projektowaniu skutecznych inhibitorów HK2 o potencjalnym zastosowaniu w terapiach przeciwnowotworowych.