

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Tomáš Havrišák

Školiteľ: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D

Názov diplomovej práce: Syntéza modifikovaných a označených acylceramidov

Najvrchnejšia vrstva kože (stratum corneum) je bariérou, ktorá nás efektívne chráni pred vplyvmi prostredia. Extracelulárne priestory stratum corneum sú vyplnené lipidmi, hlavne ceramidmi, voľnými mastnými kyselinami a cholesterolom. Skôr sa predpokladalo, že tieto lipidy sú vysoko rigidné, čo umožňuje tvorbu dostatočne nepriepustnej bariéry. Avšak v súčasnosti sa ukazuje, že niektoré časti týchto lipidov sú skôr fluidné. Doposiaľ nepreskúmanou časťou lipidov ktoré sú nevyhnutné pre správnu bariérovú funkciu sú ultradlhé ceramidy známe tiež ako acylceramidy. Mobilita sfingozínovej časti a linoleátu už boli študované, avšak o mobilite ultradlhého reťazca sa doposiaľ len špekulovalo.

Získanie informácií o mobilite jednotlivých častí acylceramidov je sťažené ich nedostupnosťou s potrebným značením. Naším cieľom bolo pripraviť acylceramidy s deutériom značenou polovicou ich ultradlhého reťazca medzi uhlíkmi C_{17} – C_{32} z komerčne dostupných perdeuterovaných zlúčenín.

Z dostupných látok sme vybrali 1,12-dibromdodekan a γ -butyrolakton, ktoré po ich kondenzácii poskytnú reťazec s celkovým počtom 16 atómov uhlíku, čo je presne polovica ultradlhého reťazca acylceramidov. Tieto látky boli v niekoľkých krokoch premenené do formy fosfóniovej soli a aldehydu ako partneri pre Wittigovú reakciu ktorá poskytla 16C reťazec značený deutériom. Takto značený reťazec bol opäť pomocou Wittigovej reakcie pripojený k šestnásťuhlíkatému neznačenému reťazcu čo viedlo k vzniku 32C reťazcu so selektívnym značením v požadovaných miestach molekuly. Finálna molekula acylceramidu bola pripravená esterifikáciou ω -hydroxylovej skupiny kyselinou linolovou a následným pripojením tohto prekursoru k molekule sfingozínu.