

Abstrakt

Názov Diplomovej práce: *Syntéza ceramidov odvodených od 6-hydroxysfingozínu*

Kandidát: *Juraj Kavuljak*

Školiteľ: *PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.*

Konzultant: *Mgr. Veronika Ondrejčková*

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Skin Barrier Research Group, Katedra organickej a bioorganickej chémie

Ceramidy (Cer) patria do skupiny sfingolipidov, ktoré sa prirodzene nachádzajú vo všetkých ľudských bunkách, kde hrajú dôležitú úlohu v bunkovej signalizácii. Vo vysokých koncentráciách sa Cer nachádzajú v najvrchnejšej vrstve epidermis (stratum corneum). Cer tvoria medzibunkovú multilamelárnu lipidovú maticu spolu s voľnými masnými kyselinami a cholesterolom. Hlavnou funkciou stratum corneum je chrániť telo pred nadmernou transepidermálnou stratou vody, zabezpečiť vnútornú homeostázu a vytvoriť ochrannú bariéru proti škodlivým látkam z vonkajšieho prostredia.

Cer sú amidy dlhých aminoalkoholov (známych ako sfingoidná báza) s vyššou masnou kyselinou naviazanou na ich primárnu aminoskupinu. 6-Hydroxysfingozín (H) je špecifický pre ľudskú epidermis, ale jeho funkcia a biosyntéza v koži stále nie je úplne objasnená. Niektoré štúdie preukázali nižšie koncentrácie Cer na báze H v koži pacientov s atopickou dermatitídou.

Cieľom tohto projektu bolo optimalizovať jednotlivé kroky celkovej syntézy H a od neho odvodených Cer tak, aby boli dosiahnuté vyššie výťažky a umožnila sa syntéza vo vyššom rozsahu.

Retrosyntetická analýza Cer odvodených od H zobrazená na schéme 1 poskytuje v prvom kroku samotný H a odpovedajúcu masnú kyselinu. Vzhľadom k špecifickej stereochemii polárnej hlavičky sfingoidných báz je biosynteticky tato časť do molekuly vnesená pomocou *L*-serinu. Synteticky je možné tento fragment nájsť v takzvanom Garnerovom aldehyde ((*S*)-GA), ktorý môže reagovať s vhodným nukleofilom.

Syntéza H bola teda založená na alkynylácii (*S*)-GA chráneným (*R*)-pendadec-1-yn-3-olom s následnou chromatografickou separáciou jednotlivých vzniknutých diastereomerov. Ďalším kľúčovým krokom bola selektívna redukcia trojitej väzby na *trans*-dvojitú väzbu (čo bol jeden z čiastočných cieľov tejto práce) a deproteckia poskytla konečný 6-hydroxysfingozín.

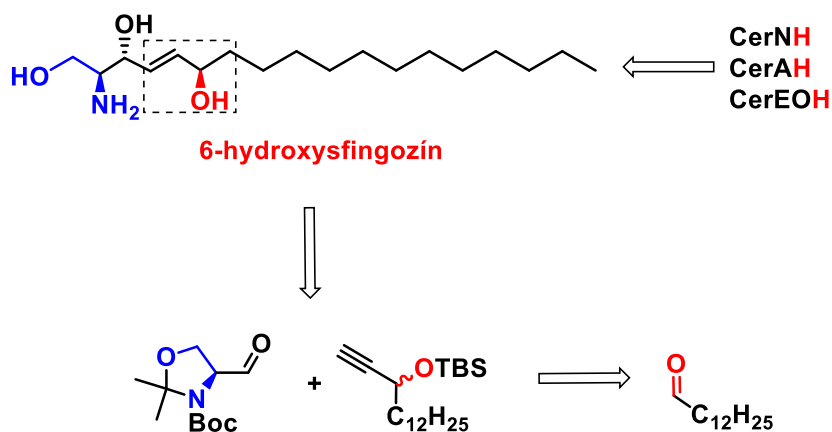


Schéma 1 Retrosyntetický rozbor fyziologického 6-hydroxysfingozínu a od neho odvodených Cer.

Fyziologický H bol pripravený v 7 krokoch (optimalizácia reakčných podmienok 5 z nich bolo náplňou tejto práce) s celkovým výťažkom 21 %. Sfingoidná báza vzniknutá týmto spôsobom v ďalšej časti slúžila na prípravu CerNH, CerAH, CerEOH.