

Streszczenie

BADANIA *IN SILICO* ZALEŻNOŚCI STRUKTURA – AKTYWNOŚĆ WYBRANYCH ZWIĄZKÓW N-HETEROCYKLICZNYCH

Wyselekcjonowanie związków, których należy unikać z uwagi na ich zdolności kancerogenne, a także poszukiwanie związków o aktywności przeciwnowotworowej lub przeciwdrobnoustrojowej stanowi, obecnie, wyzwanie dla naukowców. Jednym z możliwych sposobów otrzymywania nowych substancji aktywnych jest modyfikacja strukturalna związków o udowodnionej aktywności biologicznej, co może prowadzić do uzyskania nowej substancji o właściwościach innych niż jej prekursor.

Do najliczniejszej grupy związków kancerogennych należą aminy, głównie aromatyczne. Wielopierścieniowe aminy aromatyczne, nitrozoaminy czy alkilanyliliny wykazują bezpośrednie działanie mutagenne generując choroby nowotworowe u zwierząt i ludzi. Istnieje także grupa tzw. aromatycznych amin heterocyklicznych, których efekt kancerogeny wywołuje dopiero powstający w organizmie addukt aminy z DNA. Związki N-heterocykliczne stanowią także znaczną część wszystkich substancji aktywnych stosowanych farmakologicznie. Przewidywanie wpływu zmian strukturalnych związku na jego aktywność pozwala na ocenę stabilności, skuteczności i ewentualnego zastosowania nowo otrzymanego produktu leczniczego. W takim przypadku, w pierwszej kolejności należy określić właściwości kwasowo-zasadowe związków oraz możliwość ich udziału w reakcjach równowagowych w roztworze. Tego typu procesy mają kluczowe znaczenie dla zrozumienia aktywności biologicznej, rozpuszczalności i lipofilowości substancji, a także mogą wskazać możliwość ich oddziaływania z molekułami w środowisku naturalnym lub biomolekułami obecnymi w komórce organizmu żywego, na przykład z DNA.

W pracy wykorzystano metody obliczeniowe, które stanowią tańszą względem wykonania eksperymentu alternatywę. Ze względu na szybki rozwój metod teoretycznych w ostatnich latach, uzyskuje się coraz lepsze wyniki, a porównanie z danymi eksperymentalnymi pozwala oszacować przydatność tych metod przy wyznaczaniu właściwości badanych związków należących do danej grupy. Celem niniejszej pracy było wyznaczenie *in silico* parametrów fizykochemicznych sześciu, wybranych aromatycznych amin heterocyklicznych należących do pochodnych o szkielecie: pirazyny (2-hydrazynopirazyna i jej chlorkowa pochodna) oraz anilinosulfonamidowym (zasady Schiffa sulfatiazolu i sulfacetamidu z

pirolem). Obliczenia w fazie gazowej (analizę strukturalną oraz form jonowych) wykonano metodą B3LYP/6-311+G** dla pochodnych pirazyny oraz M06/6-311++G(2d,2p) dla pochodnych sulfonamidowych. Właściwości w wodzie opisywane wartościami pKa i logP wyznaczono za pomocą metod PCM/B3LYP/6-311+G** i SMD/M06-2X/6-311+G** dla pochodnych pirazyny oraz SMD/ M06/6-311++G(2d,2p) dla pochodnych sulfonamidowych. Analizę oddziaływań pochodnych pirazyny z DNA przeprowadzono z wykorzystaniem metody dokowania molekularnego.

W wyniku obliczeń ustalono najniższe energetyczne formy związków w fazie gazowej, określono przerwy energetyczne orbitali HOMO-LUMO w celu ustalenia wpływu podstawnika na ich trwałość (dla pochodnych pirazyny); znaleziono formy jonowe dla wszystkich badanych związków w fazie gazowej w celu ustalenia pełnej ścieżki deprotonowania, wyznaczono wartości stałych deprotonowania (pKa) w oparciu o zaproponowany model reakcji przeniesienia protonu. Dodatkowo, dla pochodnych pirazyny zweryfikowano możliwość przenikania badanych związków do wnętrza komórek organizmu poprzez określenie ich lipofilowości (logP) oraz zbadano możliwości oddziaływania z DNA stanowiącego potencjalny cel molekularny badanych układów. Badania przeprowadzane były w fazie gazowej i częściowo w modelu wody w oparciu o podejście DFT. Praca stanowi pierwszy pełen opis struktury i właściwości badanych obiektów opisanych na podstawie badań teoretycznych. Analiza uzyskanych wyników wskazuje, że wykorzystanie badań *in silico* w omówionych obszarach jest jak najbardziej odpowiednie i daje zadowalające jakościowo wyniki.