

STRESZCZENIE

Zależności struktura-właściwości fizykochemiczne oraz struktura-aktywność biologiczna pochodnych stilbenu

Obserwowany od blisko stu lat dynamiczny rozwój metod chemii analitycznej, chemometrii czy biologii molekularnej z jednej strony stwarza możliwości, a z drugiej wymusza konieczność poszukiwania zależności pomiędzy strukturą związków chemicznych, a prezentowanymi przez nie właściwościami. Szeroko pojęta ilościowa analiza zależności struktura – właściwości (quantitative structure–property relationships, QSPR) jest narzędziem umożliwiającym identyfikację wpływu zmian w strukturze chemicznej związków na obserwowane właściwości (w tym aktywność czy retencję). Określenie tych zależności może przyczynić się do przyspieszenia i ograniczenia kosztów poszukiwania nowych substancji, o pożądanych właściwościach.

Przedmiotem badań prezentowanych w tej pracy były pochodne stilbenu. Układ stilbenu (1,2-difenyloeten) jest powszechnie występującym fragmentem w związkach pochodzenia naturalnego. Z uwagi na obecność wiązania podwójnego (mostka etenowego) związki te mogą występować w postaci dwóch izomerów geometrycznych: *cis* i *trans*, różniących się w znaczny sposób prezentowanymi właściwościami. W badaniach wykorzystano związki opisane już w literaturze (pochodne *trans*) jak również podjęto udaną próbę otrzymania nowych pochodnych o konfiguracji *cis*.

Celem pracy było określenie ilościowych zależności między strukturą związków, opisaną przy użyciu różnych deskryptorów molekularnych (wyznaczonych na podstawie zoptymalizowanej geometrii związków czy ułożenia cząsteczek w sieci krystalicznej), a właściwościami takimi jak: zdolność do inhibicji izoenzymu CYP1B1, fluorescencja w stanie stałym, współczynnik podziału oktanol-woda.

Do realizacji założonych celów wykorzystano różne metody chemometryczne takie jak: regresja metodą cząstkowych najmniejszych kwadratów (PLS), wielokrotna regresja liniowa (MLR), regresja wektorów nośnych (SVM) oraz algorytm K-najbliższych sąsiadów (KNN). Za istotne uznano tylko te z obliczonych modeli regresyjnych, które spełniały szereg kryteriów walidacji.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano wpływ wybranych elementów strukturalnych pochodnych *trans*-stilbenu na zdolność do inhibicji CYP1B1. Identyfikacja elementów kluczowych dla tej aktywności została przeprowadzona na drodze interpretacji skomplikowanych trójwymiarowych deskryptorów molekularnych. Wyniki uzyskanych badań wskazują również, na wpływ występujących w sieci krystalicznej oddziaływań międzycząsteczkowych na wydajność kwantową fluorescencji w stanie stałym pochodnych *trans*-stilbenu. Ponadto zidentyfikowano zależność między elektrofilowością związków, a właściwościami fluorescencyjnymi. Rezultatem przeprowadzonych badań było także wyznaczenie wartości współczynnika log P dla pochodnych *cis* i *trans* stilbenu. Parametr ten ma duże znaczenie dla losów leku w ustroju oraz toksyczności związków chemicznych. Wykazano, iż wartości log P wyznaczone za pomocą powszechnie stosowanych metod *in silico* dla związków o bardzo podobnej strukturze obarczone są dużymi błędami. W toku prac skonstruowano model predykcyjny pozwalający przewidywać wartość współczynnika podziału oktanol-woda na podstawie struktury związków (pochodnych *cis* i *trans* stilbenu).

Słowa kluczowe: stilbenu, fluorescencja, powierzchnia Hirshfelda, QSPR, synteza organiczna

