



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**Teoretyczne badanie trójpierścieniowych
związków o charakterze leczniczym**
STRESZCZENIE

mgr inż. Małgorzata Szymańska

Promotor: Prof. dr hab. Irena Majerz

Streszczenie w języku polskim

Trójpierścieniowe związki o charakterze leczniczym mają szerokie zastosowanie w medycynie oraz ziołolecznictwie. Głównymi przedstawicielami tej grupy związków są fenotiazyny, dibenzoazepiny, antrony i antrachinony. Cechą charakterystyczną ich budowy są trzy pierścienie- dwa boczne aromatyczne i pierścień środkowy, który jest typowym alifatem. Na charakter środkowego pierścienia mają wpływ podstawniki, podwójne wiązania oraz obecność w nim heteroatomów. Brak doniesień literaturowych dotyczących wpływu powyższych czynników na struktury związków trójpierścieniowych wpłynęło na podjęcie pracy dotyczącej tego tematu.

Celem pracy była analiza zmian geometrii pochodnych fenotiazyn, dibenzoazepin, antronów i antrachinonów oraz 1,8-dihydroksy-9-antronu i 1,8-dihydroksy-9-antranolu. W tym celu wykorzystując program Gaussian przeprowadzono optymalizację pochodnych czterech serii związków. W każdej serii zbadano wpływ podstawników o charakterze elektronodonorowym i elektronoakceptorowym na geometrię pierścienia środkowego. Podstawiano pierścień środkowy oraz boczny pierścień aromatyczny. Istotne było zbadanie wpływu heteroatomów oraz wiązań podwójnych w centralnym pierścieniu. Parametrem geometrycznym, który w doskonały sposób opisuje wpływ powyższych czynników na analizowane struktury jest kąt pomiędzy płaszczyznami dwóch bocznych pierścieni aromatycznych. Im większa jest jego wartość, tym bardziej niepłaski jest związek. Warto zaznaczyć, że ze zmianami geometrii związana jest zmiana aromatyczności pierścieni a co za tym idzie również zmiany gęstości elektronowej oraz mobilność elektronów w wiązaniach. Do zbadania zmian aromatyczności wykorzystano geometryczne parametry aromatyczności HOMA i HOMED. Wykorzystując program generujący powierzchnie ACID zwizualizowano ruchliwość chmury elektronowej. Umożliwiło to omówienie wpływu podwójnych wiązań oraz obecności heteroatomów w środkowym pierścieniu na zmiany gęstości elektronowej. W celu potwierdzenia wiarygodności otrzymanych wyników w każdej serii związków porównywano je z geometrią związków krystalicznych z bazy CSD.

Głównym celem było poszukiwanie czynników, które w znaczący sposób zmieniają strukturę i tym samym wpływają także na właściwości fizykochemiczne. Z właściwościami fizykochemicznymi łączą się właściwości lecznicze oraz biodostępność związku. Znajomość wpływu różnych czynników na geometrię pomoże w projektowaniu nowych związków leczniczych, które będą charakteryzować się pożądanymi właściwościami.

The summary in English

Tricyclic compounds of a medicinal nature are widely used in medicine and herbal medicine. The main representatives of this group of compounds are phenothiazines, dibenzazepines, anthrones and anthraquinones. A characteristic feature of their structure is three rings—two aromatic side rings and a middle ring, which is a typical aliphate. The character of the middle ring is influenced by substituents, double bonds and the presence of heteroatoms in it. The lack of literature reports on the influence of the above factors on the structures of tricyclic compounds influenced to undertake work on this topic.

The purpose of the work was to analyze the changes in the geometry of derivatives of phenothiazines, dibenzazepines, anthrones and anthraquinones, as well as 1,8-dihydroxy-9-anthrone and 1,8-dihydroxy-9-anthranol. For this purpose, using the Gaussian program, optimization of the derivatives of four series of compounds was carried out. In each series, the effect of electron donor and electron acceptor substituents on the geometry of the middle ring was studied. Except the middle ring also the side aromatic ring was substituted. It was important to study the influence of heteroatoms and double bonds in the central ring. The geometrical parameter that perfectly describes the influence of the above factors on the analyzed structures is the angle between the planes of two side aromatic rings. A large value of the angle means that the compound is more non-flat. It is worth noting that associated with changes in geometry is a change in the aromaticity of the rings and, consequently, also changes in electron density and electron mobility in the bonds. The geometric aromaticity parameters HOMA and HOMED were used to study aromaticity changes. Using the ACID surface generation program, electron cloud mobility was visualized. This made it possible to discuss the influence of double bonds and heteroatoms in the middle ring on changes in electron density. In order to confirm the reliability of the obtained results in each series of compounds, they were compared with the geometry of crystalline compounds from the CSD database.

The main purpose was to search factors that significantly change the structure and thus also affect the physicochemical properties. Physicochemical properties are linked to therapeutic properties and bioavailability of the compounds. Knowledge of the influence of various factors on geometry will help in the design of new medicinal compounds that will be characterized by the desired properties.