



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Badanie ugrupowania podwójnego antronu
w związkach pochodzenia naturalnego
o znaczeniu biologicznym i farmaceutycznym
STRESZCZENIE**

mgr inż. Sebastian Szymański

Promotor: Prof. dr hab. Irena Majerz

Streszczenie rozprawy w języku polskim

Wykorzystanie metod *in silico* stanowi obecnie integralną część badań prowadzonych nad substancjami ważnymi biologicznie. Postęp technologiczny zwiększający moc obliczeniową i dokładność stosowanych modeli pozwala na przyspieszenie pracy i zmniejszenie kosztów. W rozprawie opisano wyniki badań nad występującymi naturalnie pochodnymi ugrupowania podwójnego antronu. Związki posiadające to ugrupowanie charakteryzują się licznymi właściwościami farmakologicznymi i znajdują zastosowanie w farmacji i medycynie. Skupiono się na cząsteczkach hiperycyny, sennidyn oraz fagopiryn znajdującymi się w roślinach z rodzaju *Hypericum*, *Senna* i *Fagopyrum*. Analiza struktury przestrzennej i elektronowej wykazała, że cząsteczki te są wrażliwe na wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania występujące pomiędzy podstawnikami obecnymi w ich układzie policyklicznym. Wykazano, że obecne w tych związkach ugrupowanie podwójnego antronu charakteryzuje się znacznym odchyleniem od płaskości. W przypadku hiperycyny i fagopiryn analiza oddziaływań w ich cząsteczkach przeprowadzona z wykorzystaniem metod QTAIM i NCI wykazała obecność sprzężonego układu wiązań wodorowych OHO. Ze względu na obecność podstawników piperydyny i pirolidyny w cząsteczkach fagopiryn zaobserwowano dodatkowo możliwość utworzenia wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań o charakterze wiązania wodorowego OHN z atomem azotu. Podstawienie policyklicznego układu pierścieni i występowanie wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań ma wpływ na gęstość elektronową w cząsteczce hiperycyny i fagopiryn. W celu zbadania delokalizacji gęstości elektronowej w ich układzie policyklicznym posłużono się analizą aromatyczności według przy użyciu parametrów HOMA oraz NICS i analizą ruchliwości elektronów z wykorzystaniem programu ACID. Wykazano, że w cząsteczce hiperycyny ma miejsce pełna delokalizacja gęstości elektronowej w obszarze całego ugrupowania antronowego. Analiza konformacyjna przeprowadzona dla cząsteczek fagopiryn i sennidyn pozwoliła na określenie struktur reprezentujących minima energetyczne. Na ich podstawie zaproponowano możliwe konformacje obecne w materiale roślinnym. W przypadku fagopiryn energetycznie preferowane są konformery zawierające największą liczbę wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych OHO i OHN. W przypadku struktur sennidyn analiza konformacyjna oparta o rotację ugrupowań antronowych sugeruje występowanie licznych konformerów charakteryzujących się obecnością wiązań wodorowych OHO. Analiza pojedynczego wiązania C-C, łączącego ugrupowania antronowe w cząsteczkach sennidyn wykazała jego obniżoną energię, w związku z czym wiązanie to jest łatwe do zerwania. Dodatkowo analiza ruchliwości elektronów z wykorzystaniem programu ACID wykazuje ich zmniejszoną ruchliwość w obszarze tego wiązania.

Wyniki te wyjaśniają preferencyjny rozpad cząsteczek sennidyn na monoantrony w układzie pokarmowym. Otrzymane wyniki mogą stanowić pomoc w badaniach nad cząsteczkami zawierającymi ugrupowanie podwójnego antronu i ich zastosowaniu w farmacji i medycynie.

Summary in English

The use of *in silico* methods is now an integral part of research on biologically important substances. Technological progress increasing the computing power and accuracy of the models used allows for speeding up work and reducing costs. The thesis describes the results of research on naturally occurring derivatives of the double anthrone group. Compounds containing this moiety are characterized by numerous pharmacological properties and are used in pharmacy and medicine. The focus was on hypericin, sennidin and fagopyrin molecules found in plants of the genus *Hypericum*, *Senna* and *Fagopyrum*. The analysis of the spatial and electronic structure of compounds with this group has shown that these molecules are sensitive to intramolecular interactions occurring between the substituents present in their polycyclic system. It was shown that the double anthrone moiety present in these compounds is characterized by a significant deviation from flatness. In the case of hypericin and fagopyrins, the analysis of interactions in their molecules using the QTAIM and NCI methods showed the presence of a conjugated system of OHO hydrogen bonds. Due to the presence of piperidine and pyrrolidine substituents in the fagopyrine molecules, the possibility of creating intramolecular interactions of the OHN hydrogen bond with the nitrogen atom was additionally observed. The substitution of the polycyclic ring system and the occurrence of intramolecular interactions affect the electron density in the molecule of hypericin and fagopyrins. They have numerous pharmacological properties and are used in pharmacy and medicine. The focus was on hypericin, sennidin and fagopyrin molecules found in plants of the genus *Hypericum*, *Senna* and *Fagopyrum*. In order to study the delocalization of the electron density in their polycyclic system, the analysis of aromaticity using the HOMA and NICS parameters and the analysis of electron mobility using the ACID program were used. It was shown that in the hypericin molecule there is a complete delocalization of the electron density in the area of the entire anthrone group. Conformational analysis of fagopyrins and sennidins allowed to determine structures representing energy minima. On their basis, possible conformations present in the plant material were proposed. In the case of fagopyrins, conformers containing the largest number of intramolecular hydrogen bonds OHO and OHN are energetically preferred. In the case of sennidine structures, conformational analysis based on the rotation of anthrone groups suggests the presence of numerous conformers characterized by the presence of OHO hydrogen

bonds. The analysis of the single C-C bond connecting the anthrone groups in sennidine molecules showed its reduced energy, therefore this bond is easy to break. In addition, the analysis of electron mobility using the ACID program shows their reduced mobility in the area of this bond. These results explain the preferential breakdown of sennidine molecules into monoanthrones in the digestive system. The obtained results may be helpful in research on molecules containing a double anthrone group and their application in pharmacy and medicine.