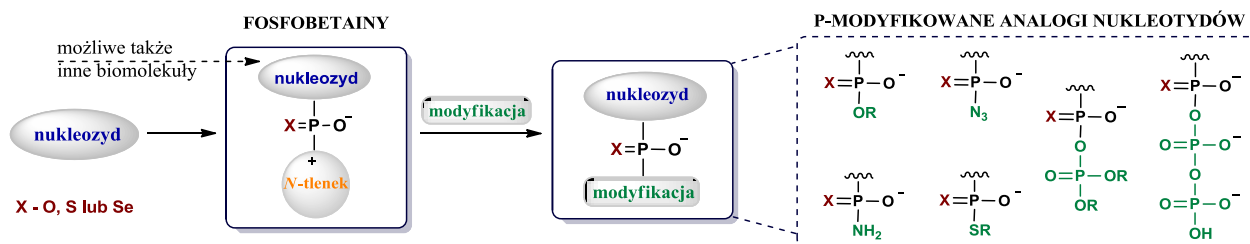


## Popularnonaukowe streszczenie projektu

Fosfor jest kluczowym dla życia pierwiastkiem, składnikiem najbardziej fundamentalnych biomolekuł, tj. DNA, RNA i fosfolipidów. Jego funkcje w komórkach wynikają z unikalnych właściwości chemicznych pozwalających na niezwykle różnorodność strukturalną związków fosforu. Ufosforylowane biomolekuły są nie tylko nośnikami informacji genetycznej, ale mogą także pełnić role aktywatorów i substratów w procesach biochemicznych, stając się tym samym interesującym obiektem badań w dziedzinach chemii, biochemii i biologii molekularnej.

Obecnie stosowane metody fosforylacji biomolekuł zmagają się z wyzwaniami stawianymi przez rosnące zapotrzebowanie na coraz bardziej wyszukane związki o złożonej strukturze i ściśle określonych właściwościach. Liczne doniesienia literaturowe w tym obszarze badawczym jednoznacznie wskazują, że niezwykle ważne staje się projektowanie biologicznie aktywnych niskocząsteczkowych związków fosforu – P-modyfikowanych fosforanów i polifosforanów związków naturalnych. W tej klasie związków szczególnie interesujące są chiralne fosforany, występujące w formie stereoizomerów różniących się jedynie przestrzenną aranżacją atomów wokół fosforu. Takie strukturalne implikacje wymagają rozpoznania stereochemii badanych układów, która odpowiada za przestrzenne aspekty reakcji, czyniąc tym samym opracowywanie syntez zadaniem złożonym, umożliwiającym jednakże otrzymywanie związków o potencjale terapeutycznym.

W trakcie prowadzonych ostatnio w naszym zespole prac badawczych nad fosforylacją z wykorzystaniem nietypowej reaktywności *N*-tlenków amin w chemii fosforu P<sup>III</sup> zaobserwowaliśmy powstawanie nieznanych dotąd fosfobetain *N*-tlenkowych, związków wykazujących unikatowe cechy strukturalne i właściwości chemiczne. Celem projektu jest zbadanie potencjału powyższych fosfobetain w syntezie biologicznie aktywnych fosforowych związków naturalnych i ich analogów. Ponieważ modyfikacja funkcji fosforanowej w biomolekułach nie jest zadaniem łatwym, w naszym projekcie proponujemy nową rozwiązanie polegające na wykorzystaniu *N*-tlenków jako chemicznych aktywatorów w fosfobetainach, co umożliwi zastosowanie ich jako uniwersalnych „narzędzi molekularnych” do modyfikowania funkcji fosforanowej (*Schemat 1*).



*Schemat 1. Fosfobetainy N-tlenkowe w nowych strategiach syntezy modyfikowanych biomolekuł*

Pierwsza faza projektu przewiduje opracowanie różnych strategii syntezy fosfobetain *N*-tlenkowych nukleozydów. Wyselekcjonowane fosfobetainy, będące najlepszymi prekursorami nukleotydu, zostaną wykorzystane następnie do otrzymywania P-modyfikowanych analogów nukleotydu. Uzyskane w ten sposób fosforany oraz polifosforany nukleozydów zawierać będą różne modyfikacje w pozycjach mostkowych lub niewiążących reszt fosforanowych (*Schemat 1*). Zaproponowana metoda fosforylacji będzie testowana w pierwszej kolejności na nukleozydach wykazujących właściwości antywirusowe i antynowotworowe. Wyniki uzyskane w pierwszej fazie zostaną także przetestowane pod kątem ich możliwej aplikacji w ogólnej strategii fosforylacji związków naturalnych, tj. aminokwasów, lipidów i węglowodanów. Projekt przewiduje ponadto analizę stereochemicznych aspektów reakcji fosforylacji z wykorzystaniem specjalnie zaprojektowanych do tego celu chiralnych betain. Badaniom syntetycznym towarzyszyć będzie analiza mechanizmów transformacji fosfobetain nukleozydów w nukleotydy, wsparta dodatkowo metodami obliczeniowymi.

Tematyka badawcza w projekcie doskonale wpisuje się w nurt badań podejmowanych w obszarze współczesnej syntezy związków naturalnych. Zaproponowane koncepcje pomogą w opracowaniu nowych strategii fosforylacji biomolekuł z wykorzystaniem *N*-tlenków amin jako unikatowych „narzędzi molekularnych” dedykowanych syntezie fosforanów i polifosforanów nukleozydów i innych biomolekuł. Co istotne, zaprojektowane metody fosforylacji mogą znaleźć zastosowanie w syntezie fosforanowych pochodnych dla nukleozydów wykazujących aktywność antywirusową i antynowotworową. Można z całą pewnością oczekiwać, że wyniki naszych badań przyczynią się do poszerzenia dotychczasowej wiedzy w zakresie chemii, ze szczególnym uwzględnieniem współczesnej syntezy organicznej i chemii produktów naturalnych.