

Obecnie choroby nowotworowe należą do jednych z najczęstszych przyczyn przedwczesnych zgonów. Leczenie raka oprócz interwencji chirurgicznej opiera się w dużej mierze na chemioterapii. W 50% schematów chemioterapii wykorzystuje się obecnie cisplatynę i jej bardzo bliskie analogii (np. oksaliplatynę, karboplatynę). Pomimo oczywistych zalet terapii cisplatyną, posiada ona dwie bardzo wyraźne wady, mianowicie efekty uboczne i lekooporność (pojawienie się niewrażliwości nowotworu na lek). Wady cisplatyny związane są ze sposobem w jaki wiąże się ona z DNA komórek nowotworowych i fizjologicznych. Jest to stosunkowo silne, nieodwracalne wiązanie kowalencyjne bezpośrednio między metalem a zasadami purynowymi w DNA. Dlatego też bardzo ważne jest poszukiwanie takich kompleksów różnych metali, które dzięki wprowadzeniu odpowiednich ligandów organicznych będą wykazywały mechanizm oddziaływania z DNA inny niż cisplatyna. Drugim bardzo istotnym aspektem we współczesnej chemii leków jest również uzyskanie możliwości sterowania właściwościami cytotoksycznymi związku za pomocą czynnika zewnętrznego jakim jest światło. Wówczas to znacznie silniejsza od komórek zdrowych odpowiedź komórek nowotworowych na obecność leku wzbudzonego światłem może wywołać poprawę indeksów terapeutycznych. Aby jednak jakaś nowa grupa związków mogła być scharakteryzowana jako fotowzbudzany chemioterapeutyk potrzebna jest najpierw bardzo dokładna analiza w jaki sposób cząsteczki tej grupy związków zachowują się pod wpływem wzbudzenia światłem z zakresu widzialnego. Takie badania wymagają połączenia różnych metod spektroskopowych (w tym z wykorzystaniem technik spektroskopii ultraszybkiej) z badaniami biologicznymi. Toteż cele niniejszego projektu skupiają się na syntezie oraz badaniu fotodynamiki i właściwości biologicznych kompleksów platyny(II), rutenu(II), irydu(III) i renu(I), z nową grupą ligandów organicznych 4-podstawionymi pochodnymi 2,6-bis(tiazol-2-ylo)pirydyny, które są analogami strukturalnymi w stosunku do 4'-podstawionych 2,2':6',2''-terpirydyn.

2,2':6',2''-terpirydyna należy do jednych z najważniejszych bloków budulcowych wykorzystywanych obecnie w syntezie związków koordynacyjnych metali przejściowych. W porównaniu do popularnej 2,2'-bipirydyny czy 1,10-fenatroliny, budowa strukturalna 2,2':6',2''-terpirydyny i jej pochodnych pozwala na syntezę izomerycznie czystych kompleksów metali o budowie liniowej. Dlatego też kompleksy tego liganda trójkleszczowego wykazują korzystne właściwości supramolekularne, fotofizyczne, elektrochemiczne, biologiczne, kinetyczne, czy magnetyczne i są coraz częściej wykorzystywane w inżynierii materiałowej, chemii leków, farmacji, optoelektronice. W kontekście terapii przeciwnowotworowej pochodne terpirydyny wprowadzone do kompleksów różnych metali przejściowych wpływają na zmianę sposobu oddziaływania tych kompleksów z DNA z kowalencyjnego w kierunku mniej destrukcyjnych oddziaływań niekowalencyjnych. Ponadto dzięki wprowadzeniu odpowiednich modyfikacji strukturalnych (np. odpowiednich podstawników) możliwe jest zaprojektowanie cząsteczki, w taki sposób, aby wykazywała korzystne dla fototerapii właściwości fotofizyczne. W realizacji projektu postanowiliśmy posłużyć się również odpowiednimi podstawnikami, mającymi zapewnić oczekiwany efekt fotodynamiczny i cytotoksyczny, należącymi do dwóch grup. Pierwsza z nich to podstawniki oparte o duże sprzężone pierścienie aromatyczne, a drugą grupę stanowią podstawniki zawierające silne N-donorowe ugrupowanie. W obu grupach podstawniki łączą się z 2,6-bis(tiazol-2-ylo)pirydyną bezpośrednio lub poprzez łącznik acetylenowy lub fenylenowy. Liczne doniesienia literaturowe potwierdzają skuteczność wprowadzenia zaproponowanych w projekcie podstawników. Przykładowo duże pierścienie aromatyczne takie jak antracen, czy piren w cząsteczkach związku koordynacyjnego mają zdolność do „wsuwania się” między pary zasad kwasu deoksyrybonukleinowego komórek nowotworowych przyczyniając się do ich naturalnego obumierania (apoptozy). Z drugiej strony działają jak rezerwuary energii powodując, że związek metalu wykazuje znacznie silniejszą i dłużej żyjącą fotoluminescencję. Silne N-donorowe podstawniki, takie jak oparte na ugrupowaniu trifenyloaminowym, również w istotny sposób wpływają na parametry takie jak wydajność kwantowa fotoluminescencji oraz pod wpływem światła nasilają generację tlenu singletowego w komórkach rakowych i mogą być wykorzystywane w terapii fotodynamicznej.

Właściwości terpirydyny i jej kompleksów mogą być modyfikowane poprzez zastąpienie peryferyjnych pierścieni pirydynowych innym heterocyklicznym pierścieniem, np. tiazolem obecnym w strukturze 2,6-bis(tiazol-2-ylo)pirydyny zaproponowanej w niniejszym projekcie. Wstępne badania wykazały, że związki metali przejściowych z 2,6-bis(tiazol-2-ylo)pirydyną mogą być bardzo atrakcyjne pod kątem zarówno właściwości optycznych, jak również właściwości przeciwnowotworowych. Jednakże brak szerszych badań, szczególnie w kontekście właściwości fotofizycznych sprawia, że potencjał tej grupy związków wciąż pozostaje nieodkryty. Stąd głównym zadaniem tego projektu jest poprzez połączenie badań ukierunkowanych na pełne określenie fotodynamiki z badaniami biologicznymi zaprojektowanie związków, które będą mogły być wykorzystane jako cytostatyki wzbudzone światłem.