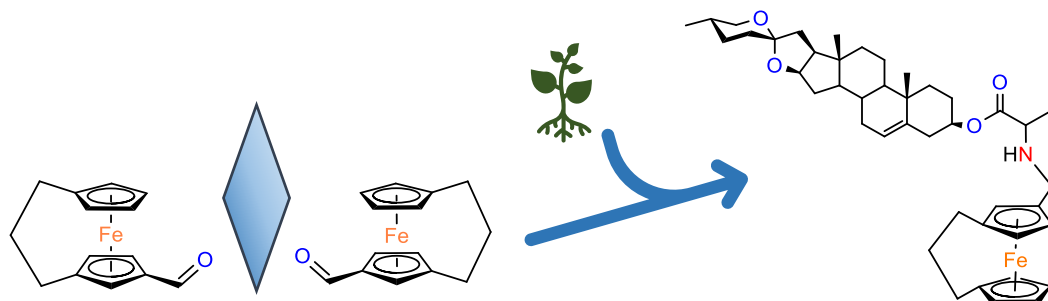


Nowe bioaktywne koniugaty chiralnych planarnie ansa-ferrocenów ze związkami naturalnymi - synteza, rozdział na enancjomery, badania biologiczne in vitro oraz modelowanie molekularne i ADME in silico.

Ludzie potrzebują przynajmniej 10 pierwiastków metalicznych do prawidłowego funkcjonowania i rozwoju. Do lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku obecności tych pierwiastków w organizmach żywych nie poświęcano wiele uwagi. Dziś przyjmuje się, że sód, potas, magnez, wapń, żelazo, mangan, kobalt, miedź, cynk i molibden są pierwiastkami niezbędnymi do życia i nasz organizm musi mieć ich odpowiednią ilość. Żelazo jest jednym z mikroelementów potrzebnych do syntezy podstawowych białek, takich jak hemoglobina znajdująca się w krwinkach czerwonych i odpowiedzialna za przenoszenie tlenu do narządów i tkanek. Ilość żelaza i w organizmie szacuje się na 3-4 g, ale pierwiastek ten może mieć jeszcze inne zastosowania związane z jego obecnością w substancjach leczniczych.

Interesującą grupą związków o potencjalnym działaniu leczniczym są pochodne ferrocenu. W związkach tych atom żelaza umieszczony jest centralnie między dwoma płaskimi, równoległymi pierścieniami cyklicznego węglowodoru (cyklopentadienu). Takie ułożenie względem siebie poszczególnych elementów, przypominające kanapkę złożoną z dwóch kromek chleba, kwalifikuje ferrocen do grupy kompleksów kanapkowych.

W przypadku trwałego połączenia pierścieni cyklopentadienu w ferrocenie dodatkowym łańcuchem (mostkiem) składającym się z atomów ułożonych szeregowo, tj. jeden za drugim, mówimy o związku nazwanym *ansa*-ferrocen lub ferrocenofan. Ostatnie badania pokazują, że pochodne *ansa*-ferrocenów z aktywnymi cząsteczkami mają lepsze działanie od samych cząsteczek aktywnych wchodzących w strukturę tych pochodnych, a także od pochodnych ferrocenowych (bez mostka) tych samych związków aktywnych. Jak dotąd bardzo wąska grupa tego typu związków została przebadana. Ferrocenofany z dodatkowym podstawnikiem w pierścieniu cyklopentadienu, który zmienia jego właściwości chemiczne wykazują zjawisko planarnej chiralności. Ponieważ stereoselektywność jest podstawową właściwością układu molekularnego i leży u podstaw wielu podstawowych procesów biomolekularnych, synteza optycznie czystych związków odgrywa niezwykle ważną rolę we współczesnej chemii organicznej i medycynie. Jednym ze współczesnych podejść do projektowania nowych, oryginalnych cząsteczek aktywnych jest modyfikacja związków znanych ze źródeł biologicznych (roślin i zwierząt) i powszechnie stosowanych w medycynie tradycyjnej. Strategia ta opiera się na bezpieczeństwie tych związków ze względu na ich wieloletnią historię użytkowania oraz założeniu, że modyfikacja chemiczna może prowadzić do polepszenia ich bezpieczeństwa i skuteczności.



Schemat 1. Chiralne planarnie ferroceny i przykład ich zastosowania do otrzymania hybrydy ze związkiem pochodzenia naturalnego – diosgeniną.

W niniejszym projekcie zostaną zbadane różne możliwe sposoby otrzymywania ferrocenofanów, zawierających w strukturze łańcuch węglowodorowy o różnej długości, który połączy pierścienie cyklopentadienu. Do otrzymanych ferrocenofanów następnie wprowadzimy różne grupy funkcyjne co spowoduje wystąpienie zjawiska chiralności. Uzyskane mieszaniny dwóch enancjomerów, tj. nienakładających się na siebie cząsteczek chemicznych, będących wzajemnymi odbiciami lustrzanymi (jak ręka lewa i prawa) zostaną rozdzielone na pojedyncze związki. Zostaną one chemicznie połączone z innymi związkami pochodzenia naturalnego o udowodnionym działaniu biologicznym (np. diosgenina, pochodne kwasu ursolowego). Tak **uzyskana zostanie nowa grupa zupełnie nowych związków chemicznych zawierających w swej strukturze atom żelaza**. Zostaną one zbadane w testach biologicznych w celu określenia ich aktywności przeciwnowotworowej. Następnie przetestowane zostaną mechanizmy powodujące śmierć komórek nowotworowych (apoptoza i autofagia). Dla wybranych związków przeprowadzone zostaną badania obliczeniowe określające możliwość wykorzystania związków jako leków (ADME). W kolejnym kroku metodami obliczeniowymi sprawdzone zostaną oddziaływania związków ze strukturami białkowymi ludzkiego organizmu (receptorami), tak aby oszacować potencjał związków do dalszego rozwoju jako substancji biologicznie czynnych. **Dotychczas nigdy nie analizowano zależności między strukturą, a aktywnością biologiczną dla czystych enancjomerów ferrocenofanów. Zbadanie mechanizmu ich działania znacząco przyczyni się do rozwoju dziedziny zwanej chemią biometaloorganiczną i pozwoli na wyselekcjonowanie kandydatów na nowe potencjalne leki, w tym głównie przeciwnowotworowe.**