

**Temat: „Organizacja molekularna 1,3,4-tiadiazoli z funkcją 2,4-dihydroksyfenylu w rozpuszczalnikach organicznych oraz w układach modelowych o znaczeniu biologicznym”**

Wybrane do badań właściwości fotofizycznych związki z grupy 1,3,4-tiadiazoli wykazują działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, antynowotworowe oraz neuroprotektoryjne. Związki te w swojej strukturze posiadają unikalną budowę, w której pierścień 1,3,4-tiadiazolowy połączony jest w pozycji 2 z pierścieniem rezorcylowym. Ponadto pozycja 5 pierścienia tiadiazolu może być modyfikowana praktycznie dowolnym układem podstawnikowym.

Badania spektroskopowe związków wykonane metodami spektroskopii molekularnej (przede wszystkim fluorescencyjnej) pozwoliły zaobserwować, w przypadku części struktur w środowisku wodnym, bardzo interesujące zjawisko podwójnej fluorescencji. Efekt ten może być indukowany zmianą pH roztworów wodnych, temperatury oraz efektami agregacyjnymi. W przypadku analogicznych pomiarów widm związków wykonanych w innych rozpuszczalnikach organicznych, zarówno polarnych jak i niepolarnych, obserwowano tylko pojedyncze pasmo fluorescencji. W wodnych roztworach metanolu o określonej kwasowości obserwowano najczęściej dwa osobne, częściowo pokrywające się, pasma fluorescencji. W oparciu o dane krystalograficzne i badania fluorescencyjne monokryształów związków stwierdzono, że mogą one przyjmować dwie konformacje w zależności od orientacji przestrzennej grupy –OH znajdującej się w pozycji *orto* względem pierścienia tiadiazolowego: jedną – ze sterycznie dostępną grupą –OH pierścienia rezorcylowego ustawioną po stronie atomu azotu z pierścienia tiadiazolowego (monokryształy uzyskane po krystalizacji z wody) oraz drugą – z grupą –OH ustawioną po stronie atomu siarki pierścienia tiadiazolowego (monokryształy uzyskane po krystalizacji z metanolu). W przypadku występowania pierwszej konformacji obserwowano zazwyczaj efekt podwójnej fluorescencji, natomiast w przypadku drugiej – dwa częściowo pokrywające się pasma albo pojedyncze pasmo emisji.

Z kolei inne badania wykazały, że zaobserwowane efekty (podwójnej fluorescencji lub dwóch częściowo pokrywających się pasm emisji) mogą być indukowane zmianami stężenia związku w polarnych rozpuszczalnikach organicznych (jak metanol lub DMSO). Co więcej w zależności od budowy podstawnika wyżej wymienione efekty mogą być również obserwowane w modelowych układach liposomalnych uformowanych z DPPC, w zakresie temperatur poniżej głównego przejścia fazowego w wybranym lipidzie. Dalsze badania

mające na celu próbę podania opisu teoretycznego (na poziomie molekularnym) obserwowanych zjawisk potwierdziły również, że są one ściśle powiązane z występowaniem podstawionego do pierścienia heterocyklicznego ugrupowania aminowego w cząsteczce.

Szereg badań wykonanych metodami spektroskopowymi takimi jak technika RLS, pomiary czasów życia fluorescencji (TCSPC) oraz pomiary widm emisji i wzbudzenia fluorescencji wskazują, że w wyjaśnieniu natury zaobserwowanych efektów fluorescencyjnych pomocna jest zarówno wiedza na temat konformacji molekuł jak i występowania efektów agregacyjnych w roztworze. Układ, w którym cząsteczki przyjmują konformację z grupą –OH z pierścienia rezorcylowego ustawioną bliżej atomu azotu z pierścienia 1,3,4-tiadiazolowego prawdopodobnie zwiększa możliwość wewnątrzmolekularnego przeniesienia ładunku i powstawania słabego stanu elektronowego związanego z tym przeniesieniem, prowadzącego w konsekwencji do powstawania efektu podwójnej fluorescencji wybranych cząsteczek z tej grupy związków. Fakt ten, w dużej mierze, potwierdzają również obliczenia kwantowomechaniczne metodami [TD]DFT. Obliczenia teoretyczne pozwoliły również na zaproponowanie szczegółowego schematu stanów wzbudzonych.

Odnosząc się do badań fluorescencyjnych należy również podkreślić, że w przypadku całej serii badanych związków można dokonać szybkiej analizy technikami spektroskopii fluorescencyjnej zmian strukturalnych zarówno w biologicznych układach modelowych jak i w badaniach *in vivo*. Molekuły te mogą znaleźć zastosowanie jako sondy fluorescencyjne czułe na zmiany pH lub polarności środowiska. Obie obserwowane konformacje odpowiednio stabilizowane przypuszczalnie może różnić też zdolność oddziaływań biologicznych. Warto podkreślić, że badania biologiczne tej grupy związków wykazały również grzybobójcze efekty synergistyczne z amfoterycyną B w stosunku do kilku szczepów grzybów patogennych, przy równoczesnej niskiej cytotoksyczności w stosunku do ludzkich komórek prawidłowych w hodowlach *in vitro*.