

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Synteza i badanie wybranych właściwości oksaboroli

Przedmiotem badań w ramach rozprawy doktorskiej były oksaborole – związki organiczne posiadające elementy strukturalne zarówno kwasów fenyloboronowych, jak i ich cyklicznych estrów. Związki boronowe kojarzone są najczęściej z krzyżowym sprzężeniem Suzukiego-Miyaura – reakcją tworzenia wiązań węgiel-węgiel, za której opracowanie przyznano nagrodę Nobla. Zdolność oksaboroli i kwasów boronowych do odwracalnego wiązania dioli zaowocowała natomiast szeregiem zastosowań w chemii analitycznej i materiałowej.

Wśród pochodnych kwasu fenyloboronowego, szczególne miejsce zajmują 1,3-dihydro-1-hydroksy-2,1-benzoksaborole, nazywane w skrócie benzoksaborolami. Związki te mogą być traktowane jako wewnętrzne, cykliczne hemiestry kwasu 2-(hydroksymetylo)fenyloboronowego. Benzoksaborole w porównaniu z kwasami boronowymi charakteryzują się wyższą stabilnością i lepszą zdolnością wiązania dioli w pH fizjologicznym. Innym szerokim polem badań nad benzoksaborolami jest ich zastosowanie jako środków aktywnych mikrobiologicznie, na czele z Tavaborolem jako pierwszym wprowadzonym na rynek w USA lekiem tej klasy.

Przegląd literaturowy przedstawiony w dysertacji składa się z trzech części. W pierwszej przedstawiono właściwości fizykochemiczne benzoksaboroli. Przedyskutowano zdolność do wiązania dioli, kwasowość Lewisa oraz strukturalne i spektroskopowe właściwości tych układów. Następnie opisano literaturowe metody syntezy benzoksaboroli, rozróżniając je pod względem stosowanych substratów. Przedyskutowano także zastosowania benzoksaboroli, z naciskiem na zastosowania w chemii leków i aplikacje związane z wiązaniem biomolekuł.

Cele eksperymentalnej części pracy obejmowały (i) syntezę nowych benzoksaboroli jako potencjalnych środków przeciwygrzybiczych i wiążących diole, oraz (ii) badania oddziaływań oksaboroli i związków analogicznych z diolami.

Opracowano syntezę nieotrzymanych dotychczas ferrocenowych pochodnych benzoksaborolu. Dwa takie związki, w tym ferrocenowy analog Tavaborolu, zostały otrzymane na drodze dwuetapowej syntezy, przy wykorzystaniu dostępnego handlowo ferrocenokarboksaldehydu. Równolegle opracowano wydajną metodę otrzymywania

odpowiednich alkoholi 2-halogeno-1-ferrocenylobenzytowych. Wszystkie pochodne ferrocenowe zostały scharakteryzowane i poddane wstępnym badaniom elektrochemicznym. Otrzymane ferrocenyłowe benzoksaborole mogą stanowić nową klasę redoks-aktywnych receptorów boronowych do elektrochemicznych sensorów analitów diolowych.

Następnie otrzymano i scharakteryzowano serię bis(fluorobenzoksaboroli), pochodnych piperazyny. W związku z tym, że literaturowa metoda syntezy tych związków w roztworze doprowadziła do otrzymania produktów z niezadowalającymi wydajnościami, opracowano alternatywną metodę ich syntezy. Metoda mechanochemiczna pozwoliła na otrzymanie piperazynowych bis(benzoksaboroli) z dobrymi wydajnościami. W przypadku jednej z pochodnych, wydajność reakcji prowadzonej mechanochemicznie była wyższa od wydajności produktu otrzymanego w roztworze o niemal 70%.

Otrzymane bis(benzoksaborole) wraz z ich analogami fenyloboronowymi zostały poddane ocenie aktywności przeciwgrzybiczej względem siedmiu szczepów grzybów. Wstępne badania mikrobiologiczne wykazały, że aktywność przeciwgrzybicza w badanej serii związków zależy zarówno od położenia podstawników fluorowych jak również obecności pierścieni oksaborolowych. Dwa związki okazały się aktywne względem badanych szczepów.

Kolejna część pracy dotyczyła oddziaływań oksaboroli i analogicznych związków z diolami. Pięć benzoksaboroli wraz z ich analogami 2-formylowymi i kilkoma fenyloboronowymi związkami odniesienia zostało poddanych ocenie aktywności receptorowej względem dioli. W tym celu wykorzystano barwnik czerwień alizarynową S, którego wiązanie i uwalnianie monitorowane było za pomocą spektrofotometrii UV-Vis. Celem badania było wyznaczenie wartości stałych wiązania badanych związków z modelowym barwnikiem oraz z rybozą. Otrzymane wyniki wskazują, że tautomeryzacja kwasów 2-formylofenyloboronowych do 3-hydroksybenzoksaboroli wpływa na aktywność receptorową pochodnych 2-formylowych w roztworze.

W ostatniej części pracy zbadano sposób wiązania niepodstawionego benzoksaborolu oraz pięciu innych modelowych związków boru z β -cyklodekstryną za pomocą technik ^1H NMR i ^1H - ^1H ROESY NMR. Badania pozwoliły na rozróżnienie dwóch sposobów wiązania z β -cyklodekstryną. Badany benzoksaborol tworzył z β -cyklodekstryną niekowalencyjne, oparte na wiązaniach wodorowych układy supramolekularne. Ten sam sposób wiązania zaobserwowano w przypadku kwasu fenyloboronowego i kwasu borowego. Estry kwasu fenyloboronowego oraz kwas ferrocenoboronowy były natomiast kompleksowane wewnątrz β -cyklodekstryny, tworząc kompleksy typu gość-gospodarz. Przeprowadzone badania

wykazały wpływ struktury związku boru na rodzaj układu supramolekularnego tworzącego się z β -cyklodekstryną, dając podstawy do przyszłych prac z tymi układami.

słowa kluczowe: oksaborole, benzoksaborole, związki boronowe, aktywność przeciwgrzybicza, wiązanie dioli