

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Modelowanie oddziaływań w układach supramolekularnych zawierających związki boru

mgr inż. Karolina Gluza

Promotor: Prof. dr hab. inż. Paweł Kafarski

Zakład Chemii Bioorganicznej, Politechnika Wrocławska

Kwasy boronowe należą do klasy syntetycznych związków organicznych zawierających w swej strukturze elektronodeficytowy atom boru z nieobsadzonym orbitalem p, związany z dwoma grupami hydroksylowymi oraz podstawnikiem alkilowym lub też arylowym. Kwasy te znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej jako substraty w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyamury, Chan-Lam'a oraz w reakcji Petasisa. Boronowe analogi peptydów są obecnie wykorzystywane również w chemii medycznej i farmaceutycznej jako inhibitory proteasomu, trombiny, β -laktamazy czy też proteazy wirusa wywołującego zapalenie wątroby typu C.

Szczególnością kwasów boronowych jest ich zdolność do tworzenia odwracalnych wiązań kowalencyjnych z molekułami zawierającymi ugrupowania 1,2- lub też 1,3-dihydroksylowe, prowadząc tym samym do powstania odpowiednio pięcio- i sześciocłonowych cyklicznych estrów boronowych. Ze względu na tę właściwość kwasy aryloboronowe znalazły zastosowanie w budowie układów detekcyjnych dla biologicznie ważnych cząsteczek zawierających ugrupowania diolowe. Przykładem mogą być sondy molekularne zdolne do selektywnego wiązania kwasów sjałowych nadekspresjonowanych na powierzchni komórek nowotworowych oraz układy służące do detekcji glukozy czy też neuroprzekazników w płynach ustrojowych. Pomimo tak szerokiego zastosowania kwasów boronowych istnieje jednak wciąż wiele niejasności w dostępnych danych literaturowych, dotyczących zarówno mechanizmu reakcji wiązania związków polihydroksylowych, jak i wpływu medium reakcyjnego na jego przebieg. Największe wątpliwości budzi fakt, która z form kwasu boronowego - trygonalna czy też tetraedryczny anion boranowy odpowiada za proces kompleksowania.

W rozprawie doktorskiej przedstawiono rezultaty badań wykorzystujących metody kwantowo-chemiczne, które pozwoliły na wyjaśnienie reakcji wiązania dioli przez kwasy boronowe, w tym na znalezienie geometrii stanów przejściowych. Zastosowanie metod symulacji dynamiki kwantowej (QD z ang. Quantum Dynamics) okazało się nowatorskim podejściem, które umożliwiło zdefiniowanie prawdopodobnej liczby cząsteczek wody biorących udział w kompleksowaniu dioli przez kwasy boronowe. Otrzymane wyniki wskazały na tworzenie się stabilnego kompleksu pre-reakcyjnego, który stabilizowany jest przez dwie cząsteczki wody, a atom boru przyjmuje w nim hybrydyzację zbliżoną do sp^3 . Może to być poniekąd wyjaśnieniem, dlaczego w badaniach NMR i potencjometrii, eksperymentalisci obserwują tetraedryczny atom boru, który mógł być mylnie interpretowany jako reaktywna forma kwasu boronowego. Aby w pełni określić wpływ medium reakcyjnego na tworzenie się cyklicznych estrów boronowych, porównano profil energetyczny oraz geometrię stanów przejściowych dla czterech ścieżek reakcji: (i) referencyjnej, (ii) katalizowanej jedną cząsteczką wody, (iii) dwoma cząsteczkami wody oraz (iv) jonem fosforanowym pochodzącym z buforu.

Drugim celem pracy było zbadanie, jak podstawniki przy atomie boru (-OH, -CH₃ oraz -C₆H₅) oraz kompleksowane związki dihydroksylowe (C₂H₆O₂, C₃H₈O₂, C₆H₆O₂) wpływają na mechanizm badanej reakcji. Określono czynniki steryczne i elektronowe wpływające na proces wiązania dioli przez kwasy boronowe. Analizie poddano również stabilność termodynamiczną tworzących się w wyniku reakcji estrów, jak również ich zdolność do przyłączania zasad Lewisa. Odrębną część dysertacji stanowiły badania nad kwasowością atomu boru w monopodstawionych boranach (-OH, -CH₃ oraz -C₆H₅), oraz powinowactwo tej klasy związków do modelowych zasad Lewisa: F⁻, Cl⁻, OH⁻, H₂O oraz NH₃.

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION
Molecular modeling of interactions in supramolecular systems containing boronic acids

Karolina Gluza, M. Sc.

Supervisor: Paweł Kafarski, Professor

Department of Bioorganic Chemistry, Wrocław University of Technology

Boronic acids constitute a group of synthetic, organic molecules, the importance of which is increasing year by year. Structurally, they are trivalent boron-containing compounds that possess one alkyl or aryl substituent and two hydroxyl groups to fill the remaining valences on the boron atom. They have been applied in organic chemistry as coupling reagents in Suzuki, Chan-Lam and Petasis reactions, in medicine boronopeptides are widely used as inhibitors of proteasome, thrombin, β -lactamase and hepatitis C virus (HCV) proteases.

The particular feature of the boronic acids is their ability to create reversible covalent bonds with compounds containing 1,2- and 1,3-diol moieties, resulting in the formation of five or six-membered cyclic boronate esters. This unique feature allows their application as receptor binding blocks for sugars, catecholamines and glycans. Included into scaffolds of organic molecules they can serve as a separation and quantification tool for carbohydrates, nucleotides and other biologically active compounds present in bodily fluids. Fluorescent diboronic acids – boronolectins can be used as a potential sensors for sialyl Lewis X (sLex) that are overexpressed on the surface of cancer cells. However, despite the many common applications of boronic acid, the mechanism and other factors influencing the complexation of diols by these compounds has not been fully elucidated. The largest controversy arises in determination of which is responsible for the binding process in aqueous solution – trigonal form or the tetrahedral conjugate base. Recently, a number of papers have been published providing an evidence that trigonal forms of boronic acids are over five times more reactive in physiological pH in the comparison with their anionic forms.

The first part of this thesis is focused on the application of quantum chemical methods to clarify the complexation mechanism between diols and boronic acids, including finding a transition states geometry for each investigated reaction pathway. The quantum dynamic simulation (QD) in water, was used to define the most probable number of water molecules that are taking part in the reaction. Obtained results indicated the formation of a stable pre-reaction complex which is stabilized by two water molecules. The acid boron atom accepts in this complex the sp^3 hybridization. This might be a reason why during the NMR and potentiometry experiments, some scientists have observed the formation of tetrahedral anion, which could be misinterpreted as a reactive form of acid. To determine the effect of the reaction medium on the formation of cyclic boronic esters, and its effect on transition state geometry and reaction energetic profile, four different paths were investigated: (i) the reference one (ii) catalyzed by one molecule of water, (iii) catalyzed by two molecules of water, and (iv) phosphate ion from buffer.

The second aim of the thesis was to investigate how different substituents on boron atom (-OH, -CH₃ and -C₆H₅) and various complexed diols (C₂H₆O₂, C₃H₈O₂, C₆H₆O₂) affect the reaction mechanism - in particular what are the steric and electronic factors influencing this process. Thermodynamic stability of the five and six-membered cyclic esters and they ability to bind Lewis bases, was also carefully analyzed.

A separate part of the dissertation dealt with research on the boron atom acidity in monoboranes

(-OH, -CH₃ and -C₆H₅), and their affinity to interact with model Lewis bases F⁻, Cl⁻, OH⁻, H₂O and NH₃.