

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Mgr Natalii Piergies

Temat rozprawy:

"Analysis of the molecular structures of boron analogues of amino acids, potential kinase inhibitors, by vibrational spectroscopy methods"

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej jest następująca grupa *N*-benzylamino(boronofenylo)metylo pochodnych kwasów fosfonowych: *N*-benzylamino-(3-boronofenylo)-*S*-metylofosfonowy, *N*-benzylamino-(4-boronofenylo)-*S*-metylofosfonowy, *N*-benzylamino-(2-boronofenylo)-*R*-metylofosfonowy, *N*-benzylamino-(3-boronofenylo)-*R*-metylofosfonowy i *N*-benzylamino-(4-boronofenylo)-*R*-metylofosfonowy. Związki te są potencjalnymi substancjami hamującymi aktywność enzymów z grupy kinaz. Deregulacja funkcji kinaz białkowych została rozpoznana w różnego rodzaju chorobach nowotworowych. Aktywność kinaz białkowych w rozwoju komórek nowotworowych objawia się inicjowaniem wzrostu i rozwoju komórek nowotworowych, jak również zahamowaniem programowanej śmierci komórki guza. Wieloletnie badania nad rolą kinaz, a także innych enzymów w chorobie nowotworowej, przyczyniły się do poszukiwania inhibitorów enzymów mających znaczenie w ekspansji choroby jako leki wspomagające terapię nowotworową.

Celem przygotowanej rozprawy doktorskiej było zbadanie struktur oscylacyjnych grupy kwasów *N*-benzylamino(boronofenylo)metylo fosfonowych przy użyciu dwóch metod spektroskopii oscylacyjnej: spektroskopii absorpcyjnej w zakresie podczerwieni (IR) i spektroskopii rozproszenia ramanowskiego (RS). Interpretacja widm eksperymentalnych została poparta obliczeniami teoretycznymi widm oscylacyjnych przy użyciu zaawansowanych metod obliczeniowych, takich jak metoda DFT (Density Functional Theory). Kolejnym celem badań eksperymentalnych było określenie mechanizmów adsorpcji wspomnianych cząsteczek, przy użyciu techniki powierzchniowo - wzmocnionego efektu Ramana (SERS), na różnych podłożach metalicznych i zmian zachodzących w tych procesach wynikających z konfiguracji absolutnej (*-R* i *-S*) i izomerii konstytucyjnej (*orto-*, *meta-* i *para-*) cząsteczek oraz rodzaju zastosowanego SERS - aktywnego podłoża metalicznego (koloidy metali, elektrochemicznie schropowane elektrody) o zadanej morfologii powierzchni. Badania eksperymentalne SERS przeprowadzono przy użyciu dwóch koloidów srebra o

rozmiarach nanocząstek 10-15 nm oraz 20-25 nm, a także koloidu złota o rozmiarach nanocząstek 10 nm. Dla dwóch wybranych analogów badanych kwasów fosfonowych przeprowadzono pomiary na koloidach metalicznych w różnych warunkach pH oraz w różnym stężeniu. Ponadto przeprowadzono pomiary SERS dla związków zaadsorbowanych na elektrochemicznie schropowaanych elektrodach: srebrowej, złotej i miedziowej przy zastosowaniu różnego potencjału elektrodowego.

Wyniki przeprowadzonych pomiarów pozwoliły na opisanie mechanizmów adsorpcji analizowanych molekuł. Mechanizmy te zależą ściśle od zastosowanego SERS - aktywnego substratu oraz warunków pomiarowych (pH, stężenia, potencjału elektrodowego). Jednakże, można wskazać, iż fragment kwasu fenyloborowego wszystkich badanych związków silnie oddziaływał z użytą powierzchnią metaliczną przyjmując różną orientację. Ponadto zaobserwowano różnice w geometrii adsorpcyjnej badanych molekuł, immobilizowanych na tym samym substracie. Różnice te wynikają z konfiguracji absolutnej (*-R* i *-S*) oraz izomerii konstytucyjnej (*orto-*, *meta-* i *para-*).

Dla związku *para-* w konfiguracji absolutnej *-S* stwierdzono, że w procesie adsorpcji molekuly na powierzchni elektrochemicznie schropowanej elektrody Ag, Au, i Cu w warunkach pozytywnego potencjału elektrodowego dominującym mechanizmem wzmocnienia sygnału SERS jest mechanizm chemiczny.

Dodatkowo przeprowadzone analizy dla dwóch związków zaadsorbowanych na powierzchni nanocząstek koloidalnego srebra i złota w różnych warunkach pH wskazały, że w pH = 9 dla badanych związków dochodzi do zmiany hybrydyzacji atomu boru z trygonalnej sp^2 na tetraedryczną sp^3 .