



UNIwersytet Jagielloński  
w Krakowie

**EWA PIĘTA**

*Spektroskopowa analiza struktur molekularnych  
i procesu adsorpcji fosfinowych pochodnych pirydyny,  
potencjalnych inhibitorów aminopeptydazy N*

**Streszczenie pracy doktorskiej**

wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Zakładzie Fizyki

Chemicznej w Zespole Spektroskopii Oscylacyjnej pod kierunkiem

Pani dr hab. Edyty Proniewicz, prof. AGH

**Kraków 2015**

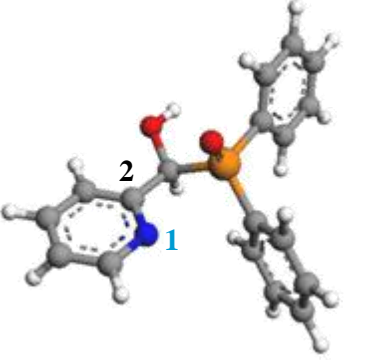
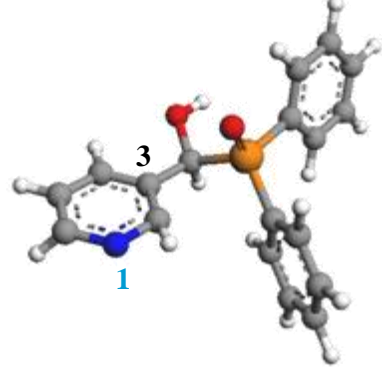
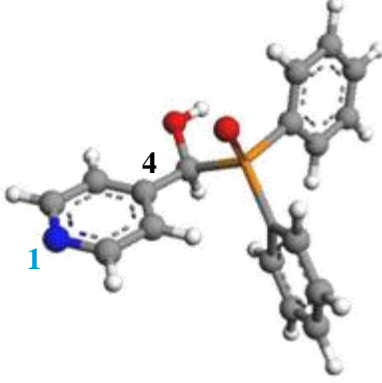
Przedmiotem rozprawy doktorskiej było przeprowadzenie szczegółowej analizy struktury oscylacyjnej i zbadanie sposobów adsorpcji fosfinowych pochodnych pirydyny na różnych powierzchniach metalicznych i w różnych warunkach. Zainteresowanie tą tematyką wypłynęło z chęci poznania procesów zachodzących na granicy faz ciało stałe/roztwór, co stanowi obecnie jeden z głównych trendów w badaniach biochemicznych i biotechnologicznych oraz faktu, że wspomniana grupa związków znajduje zastosowanie w wielu dziedzinach. Przede wszystkim zaobserwowano, że związki o podobnej budowie wykazują zdolność do hamowania aktywności enzymów, szczególnie aminopeptydazy N, należącej do rodziny transmembranowych proteaz zlokalizowanych w różnych ludzkich organach, tkankach i komórkach. Aminopeptydaza N odgrywa kluczową rolę w migracji, przeżywalności i inwazji komórek, a także inwazji wirusów, czy też procesie angiogenezy prowadzącej do wzrostu struktury guzowatej w organizmie. Deregulacja aminopeptydazy N ma miejsce w przypadku nowotworów jelita grubego, nerek, jajników, prostaty oraz płuc. Stąd inhibicja tego enzymu może być niezmiernie ważna w procesie projektowania leków przeciwnowotworowych i przeciwzapalnych.

Obiektem przeprowadzonych badań były dwie grupy nowych związków, fosfinotlenki difenyłowe z dodatkową grupą pirydylową oraz kwasy pirydylometrylo-amino-fenylofosfinowe (Tabela 1).

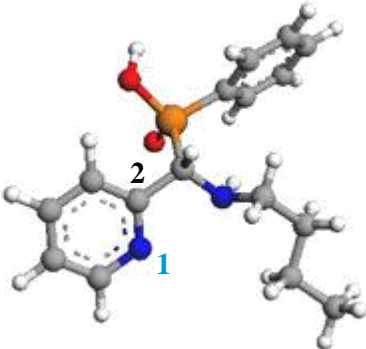
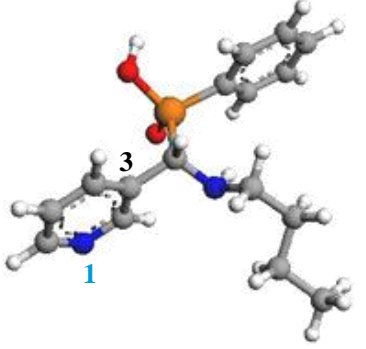
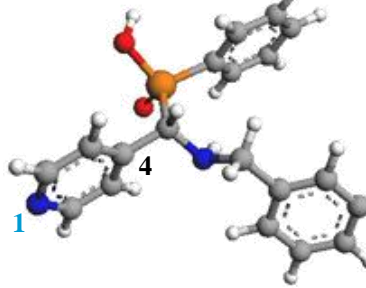
W pierwszej kolejności w niniejszej pracy skupiono się na określeniu struktur oscylacyjnych badanych molekuł za pomocą spektroskopii Ramana z transformacją Fouriera (FT-RS) oraz spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR). Analiza otrzymanych na drodze eksperymentalnej widm oscylacyjnych została poparta obliczeniami kwantowo-chemicznymi przy wykorzystaniu metody hybrydowej B3LYP zaliczanej do grupy metod teorii funkcjonału gęstości (DFT) z zastosowaniem bazy funkcyjnej 6-311G(df,p). Przewidywania wynikające z obliczeń teoretycznych wykazały dobrą zgodność względem wyników eksperymentalnych. Dowiedziono, że dimery wykazują bardziej stabilną strukturę niż monomery. W przypadku fosfinotlenków difenyłowych jest to cykliczny dimer utworzony przez parę międzycząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy atomem wodoru grupy  $\alpha$ -hydroksylowej a atomem tlenu grupy fosforylowej. Natomiast dla związków z grupy kwasów pirydylometrylo-amino-fenylofosfinowych najbardziej stabilnym połączeniem okazał się być cykliczny dimer otrzymany

przez międzycząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy atomem wodoru grupy fosfinowej jednego monomeru a atomem tlenu tej grupy z drugiego monomeru.

**Tabela 1.** Struktury molekularne badanych związków.

struktura molekularna	skrót	nazwa
	$\alpha$ -Py	fosfinitlenek-1-(2-pirydylo)-1-hydroksy-metylodifenyłowy
	$\beta$ -Py	fosfinitlenek-1-(3-pirydylo)-1-hydroksy-metylodifenyłowy
	$\gamma$ -Py	fosfinitlenek-1-(4-pirydylo)-1-hydroksy-metylodifenyłowy

**Tabela 1 (c. d.).** Struktury molekularne badanych związków.

struktura molekularna	skrót	nazwa
	$\alpha$ -PyNH	kwas 1-(2-pirydylo)-1-[(N-butylo)amino]-metylofenylofosfinowy
	$\beta$ -PyNH	kwas 1-(3-pirydylo)-1-[(N-butylo)amino]-metylofenylofosfinowy
	$\gamma$ -PyNH	kwas 1-(4-pirydylo)-1-[(N-benzylo)amino]-metylofenylofosfinowy

Kolejnym celem pracy było dokonanie charakterystyki procesów adsorpcji badanych związków na odpowiednio przygotowanych powierzchniach metalicznych przy użyciu techniki powierzchniowo wzmocnionej spektroskopii Ramana (SERS). Jako SERS-aktywne substraty metaliczne posłużyły elektrochemicznie schropowane w cyklach oksydacyjno-redukcyjnych powierzchnie elektrod Ag, Au i Cu oraz koloidalne roztwory Ag i Au. Dodatkowo przy użyciu metody mikroskopii sił atomowych (AFM) możliwe było zobrazowanie stopnia schropowacenia powierzchni zastosowanych substratów.

Uogólniona dwuwymiarowa analiza korelacyjna (G2DCA) widm SERS związków zaadsorbowanych na powierzchniach elektrod Ag, Au i Cu w zależności od różnych wartości przykładanego potencjału została wykorzystana celem weryfikacji otrzymanych wyników i śledzenia subtelných zmian w relatywnej intensywności zarejestrowanych sygnałów SERS.

Wykazano, że sposób adsorpcji cząsteczek badanych związków na zastosowanych SERS-aktywnych substratach silnie zależy od izomerii konstytucyjnej (położenie podstawnika względem pierścienia pirydyny (w pozycji  $\alpha$ -(2-),  $\beta$ -(3-) lub  $\gamma$ -(4-)), rodzaju metalicznego substratu oraz warunków pomiarowych, w tym pH roztworu koloidalnego oraz wartości potencjału przykładanego do elektrody. Udowodniono również, że w niektórych przypadkach mechanizm przeniesienia ładunku (CT) odgrywa znaczącą rolę we wzmożeniu obserwowanego sygnału SERS. Zaprezentowano także sugerowaną orientację cząsteczek związków stanowiących przedmiot zainteresowania na wszystkich z wykorzystanych powierzchni metalicznych.

Warto podkreślić, że realizacja przedstawionych celów badawczych umożliwiła scharakteryzowanie mechanizmów zachodzących na granicy powierzchni substrat metaliczny/roztwór i określenie wpływu różnych warunków pomiarowych na proces adsorpcji. Efekt finalny pozwolił stwierdzić, które fragmenty molekuly biorą udział w oddziaływaniu z powierzchnią metaliczną i w jakich warunkach.