

STRESZCZENIE

Alkaloidy są ciekawą grupą związków organicznych o szerokim działaniu na organizm człowieka. Wiele z nich stosowanych jest w leczeniu różnych chorób. Do związków takich należy między innymi nikotyna stosowana w łagodzeniu objaw choroby Alzheimera, Parkinsona czy schizofrenii. Kolchicina natomiast stosowana jest w leczeniu dny moczanowej oraz rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej. Dodatkowo zarówno anabazyna jak i nikotyna oraz ich pochodne stosowane są w terapii uzależnienia od palenia tytoniu. Związki kompleksowe alkaloidów z jonami cynku (II) i miedzi (II) wydają się być szczególnie ciekawe ze względu na występowanie tych metali przejściowych w organizmie człowieka, w którym pełnią one szereg ważnych ról (np. cynk odrywa kluczową rolę w ekspresji genów, podziale komórek oraz ich wzroście, miedź natomiast odpowiada za wytrzymałość skóry, naczyń krwionośnych oraz zaangażowana jest w produkcję hemoglobiny i itp).

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zbadanie sposobów koordynacji jonów cynku (II) przez cząsteczki anabazyny, laktamu, tiolaktamu i selenolaktamu nikotyny, dla których metody eksperymentalne wykazały tworzenie się jednowymiarowych łańcuchów polimerowych, a także cząsteczki kolchicyny według trzech typów stechiometrii wynikających z badań spektrometrii masowej. Zbadane zostały również sposoby koordynacji jonów miedzi (II) przez cząsteczki anabazyny.

W pierwszej części swoich badań przeanalizowałem sposoby koordynacji anabazyny jonów cynku (II) i miedzi (II). Anabazyna w swojej strukturze posiada dwa atomy azotu, jeden w pierścieniu pirydynowym, a drugi w pierścieniu piperydynowym. Oba atomy azotu mogą być donorami elektronów w trakcie tworzenia związków kompleksowych. Badania miały wykazać, który atom azotu anabazyny podczas koordynacji atomu centralnego tworzy bardziej korzystne energetycznie struktury. Dodatkowo w przypadku kompleksów zawierających dwie cząsteczki anabazyny sprawdziłem również możliwość występowania kompleksów, w którym jedna anabazyna koordynuje przez atom azotu pierścienia piperydynowego, a druga przez atom azotu pierścienia pirydynowego. Dla badanych sposobów koordynacji obliczyłem populację konformerów w mieszaninie korzystając z rozkładu Boltzmanna. Obliczenia wykazały, że dla kompleksów anabazyny z jonami cynku (II) najbardziej korzystne energetycznie struktury otrzymywane są gdy jedna lub obie cząsteczki anabazyny koordynują przez atom azotu pierścienia piperydynowego. Jedynie w przypadku kompleksu składającego się z dwóch cząsteczek anabazyny, jonu azotanowego (V) oraz jonu wodorotlenowego najbardziej korzystna struktura została otrzymana, gdy jedna anabazyna koordynowała przez atom azotu pierścienia piperydynowego, a druga przez atom azotu pierścienia pirydynowego. W przypadku kompleksów anabazyny z jonami miedzi (II) najbardziej korzystne struktury dla kompleksów, w skład których wchodziły dwie cząsteczki anabazyny, otrzymane zostały gdy obie cząsteczki anabazyny koordynowały przez atom azotu pierścienia piperydynowego. W przypadku kompleksu zawierającego jedną cząsteczkę anabazyny, obliczenia wykazały, że zarówno koordynacja przez atom azotu pierścienia piperydynowego jak i pirydynowego są korzystne energetycznie, z małą przewagą w kierunku koordynacji przez azot pirydynowy. Dla kompleksu tego obliczona populacja konformerów sugerowała występowanie obu form w mieszaninie konformerów w równowadze (49% kompleksu z anabazyną koordynującą przez

atom azotu pierścienia piperydynowego i 51% kompleksu, w którym anabazyna koordynowała przez azot pierścienia pirydynowego).

W kolejnej części badań zająłem się obliczeniami dla kompleksów laktamu, tiolaktamu i selenolaktamu z jonami cynku (II). Badania eksperymentalne sugerują występowanie jednowymiarowych łańcuchów polimerowych kompleksów tio i selenolaktamu, natomiast nie udało się otrzymać monokryształu kompleksu laktamu nikotyny z chlorkiem cynku. Celem tych badań było sprawdzenie możliwości tworzenia się takich łańcuchów wyżej wymienionych kompleksów. Badania prowadziłem stosując periodyczne warunki brzegowe, co pozwoliło na symulację tworzenia periodycznych polimerowych łańcuchów badanych kompleksów. Przeprowadziłem wstępne obliczenia mające na celu wyłonienie najbardziej korzystnych struktur badanych laktamów, które następnie zostały użyte do obliczeń dla kompleksów. Badania wykazały, że otrzymane przeze mnie struktury zbliżone były do struktur krystalograficznych. Moje obliczenia wskazywały, że struktura kompleksu laktamu nikotyny z chlorkiem cynku, której to monokryształu nie udało się otrzymać, bardziej zbliżona jest do struktury kompleksu tiolaktamu niż selenolaktamu z chlorkiem cynku (II).

W ostatnim etapie badań zająłem się obliczeniami dla kompleksów kolchicyny z jonami cynku (II). Na podstawie badań spektrometrii masowej ustalono, że kolchicina tworzy z jonami cynku (II) kompleksy w trzech typach stechiometrii: 1:1:1, 2:1 oraz 2:1:1 (kolchicina: jon cynku (II): jon azotanowy (V)). Dla każdej stechiometrii sprawdziłem kilka możliwych sposobów koordynacji jonu cynku (II) przez kolchicynę w dwóch środowiskach, próżni oraz metanolu- rozpuszczalnik użyty podczas syntezy kompleksu. Obliczenia wykazały, że najbardziej korzystne energetycznie struktury w metanolu otrzymywane są zawsze gdy jedna lub dwie cząsteczki kolchicyny koordynują atomami tlenu O1 i O4. Dodatkowo przeprowadzona analiza konformacji siedmioczłonowego pierścienia niearomatycznego kolchicyny wykazała, że koordynacja jonu cynku (II) nie ma znacznego wpływu na kształt tego pierścienia, we wszystkich badanych kompleksach. Przeprowadzona analiza QTAiM (ang. Quantum Theory of Atoms in Molecules) wykazała natomiast, że wszystkie tworzone w otrzymanych kompleksach wiązania między ligandami a atomem centralnym spełniają kwantową teorię o atomach w cząsteczkach.

Przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej badania wspierały metody eksperymentalne. Bez wątplenia pomogły w wyjaśnieniu najbardziej korzystnych energetycznie sposobów koordynacji jonów cynku (II) przez cząsteczki anabazyny i kolchicyny, a także jonów miedzi (II) przez cząsteczki anabazyny. Pozwoliły również na symulację tworzenia jednowymiarowych łańcuchów polimerowych kompleksów laktamu, tiolaktamu i selenolaktamu nikotyny z jonami cynku (II). Ponadto, badania kwantowo-chemiczne kompleksów kolchicyny są wyjątkowo ciekawe, ponieważ niewiele prac porusza podobne zagadnienia. Przedstawione w pracy wyniki mogą w przyszłości ułatwić projektowanie nowych leków, które zawierałyby badane przeze mnie kompleksy alkaloidów z jonami cynku (II) lub miedzi (II).