

mgr Mateusz Gołdyn

Tytuł pracy: Kokryształy alkaloidów purynowych – teobrominy, teofiliny oraz kofeiny

Streszczenie

Celem niniejszej pracy było wykorzystanie określonych związków z grupy alkaloidów purynowych i przeprowadzenie kokryształizacji z odpowiednio dobranymi kwasowymi koformerami prowadzących do otrzymania wieloskładnikowych kompleksów molekularnych oraz jonowych. Do otrzymania tego typu układów wykorzystano zarówno technikę powolnego odparowania roztworu, jak i mielenie prowadzone za pomocą młyna kulowego. Zastosowanie i ukazanie zalet metod mechanochemicznych było jednym z założeń realizowanych projektów badawczych, ponieważ pozwalają one szybko otrzymać pożądaną produkt przy pełnej konwersji substratów. Oprócz tego, w stosunku do konwencjonalnej metody kokryształizacji z roztworu, technika ta nie wymaga stosowania dużej ilości rozpuszczalnika i cechuje się wysoką selektywnością. Opisane układy zostały scharakteryzowane strukturalnie pod kątem występowania poszczególnych podjednostek (syntonów) supramolekularnych. Badania spektroskopowe UV-vis pozwoliły ustalić wpływ kokryształizacji na rozpuszczalność alkaloidów purynowych w wodzie, a badania TGA oraz DSC na określenie stabilności termicznej zsyntetyzowanych układów.

Niniejsza praca doktorska pokazuje, jak ważne jest projektowanie kokryształów poprzez właściwy dobór substancji głównej oraz koformera, ale również opracowanie odpowiednich warunków celem skutecznego wiązania się molekuł w większe agregaty supramolekularne o unikalnych właściwościach fizykochemicznych. Rezultaty prowadzonych badań zostały przedstawione w 4 publikacjach naukowych (A1-A4). Prowadzone badania można skategoryzować tematycznie na dwa zagadnienia główne.

W publikacjach A1 oraz A2 skupiono się na otrzymywaniu układów wieloskładnikowych zawierających w swojej strukturze teobrominę. Wybrany alkaloid, znajdujący się przede wszystkim w ziarnach kakaowca, jest słabo rozpuszczalny w wodzie. Proces kokryształizacji może wpłynąć na poprawę lub pogorszenie tej właściwości. W badaniach wykorzystano kwasy mono- (praca A1) oraz dihydroksybenzoesowe (praca A2) jako koformery. W ramach kokryształizacji prowadzonych z roztworu oraz w cieple stałym otrzymano 9 pochodnych tego alkaloidu. Dodatkowo, w pracy (A4) opublikowano dwa układy, z czego jednym z nich jest teobromina – kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy, otrzymany podczas późniejszych eksperymentów. Dla układów bezwodnych mielenie prowadzono bez rozpuszczalnika, natomiast dla hydratów mielenie prowadzono z dodatkiem niewielkiej ilości wody. Syntezy mechanochemiczne prowadzono w czasie od 30 do 45 minut. Za pomocą analiz proszkowych wykazano praktycznie pełną konwersję substratów. Monokryształy otrzymane na drodze powolnego odparowania roztworu poddano pomiarom rentgenowskim celem wyznaczenia ich struktury krystalicznej. Pozwoliło to również na analizę supramolekularną pod kątem występowania określonych

motywów supramolekularnych w układach teobromina – kwas karboksylowy oraz na porównanie uzyskanych wyników ze strukturami zdeponowanymi już w bazie Cambridge Structural Database.

Kolejny projekt zakładał otrzymanie kokryształów teobrominy, teofiliny oraz kofeiny z wykorzystaniem kwasów 1,2,3- oraz 1,3,5-benzenotrikarboksylowych. Rezultaty tych badań zostały zaprezentowane w artykule naukowym **A3**. Zaprojektowane eksperymenty pozwoliły na uzyskanie pięciu kokryształów, dwóch hydratów kokryształów oraz jednego hydratu soli. Pomiarów proszkowe potwierdziły powstanie kompleksów molekularnych na drodze reakcji mechanochemicznych. Mielenia prowadzono w czasie 30 minut na sucho lub w obecności niewielkiej ilości rozpuszczalnika. Na podstawie struktur krystalicznych motywy supramolekularne podzielono na 3 podgrupy: homosyntony alkaloid – alkaloid i kwas karboksylowy – kwas karboksylowy, oraz heterosyntony alkaloid – kwas karboksylowy. Omówiono również syntony z udziałem cząsteczki wody. Częstość występowania danych motywów supramolekularnych została określona na podstawie analizy struktury kryształów, zawierających alkaloid z kwasem karboksylowym, zdeponowanych w bazie CSD.

Powyższe badania ukazują, że projektowanie kokryształów oparte na zasadach inżynierii krystalicznej poprzez dopasowanie odpowiednich syntonów supramolekularnych nie jest zadaniem prostym. Tak niewielkie różnice w budowie alkaloidów purynowych (liczba oraz pozycja grup metylowych) czy w położeniu donorowo-akceptorowych grup funkcyjnych w cząsteczkach pochodnych kwasu benzoowego wpływają na ogromną różnorodność w występowaniu i tworzeniu się określonych motywów supramolekularnych. Otrzymywanie takich układów wieloskładnikowych nie tylko wpływa na powiększenie biblioteki tego typu związków, ale przyczynia się do lepszego zrozumienia procesów samoasocjacji cząsteczek zawierających różne grupy funkcyjne poprzez określenie częstości występowania oraz hierarchii motywów supramolekularnych. To z kolei w przyszłości pozwoli na lepszą kontrolę właściwości fizykochemicznych nowo projektowanych substancji złożonych z dwóch lub więcej komponentów.