

Autoreferat rozprawy doktorskiej: Krystalochemia wybranych kwasów fenyloboronowych i ich kompleksów

Promotor rozprawy: Prof. dr hab. Michał K. Cyrański

Pomimo iż pierwszy kwas fenyloboronowy został zsyntezowany ponad 100 lat temu (1880), dla większości chemików do lat 80-tych XX wieku, kwasy fenyloboronowe stanowiły bardziej swego rodzaju ciekawostkę, niż ważny związek używany w syntezie organicznej. Dopiero po odkryciu Suzukiego i Miyaury (w 2010 roku otrzymali za to Nagrodę Nobla), którzy przeprowadzili reakcję sprzęgania alkenyloboranów i katecholiloboranów z chlorkami alkilowymi, aryłowymi, allilowymi i benzyłowymi w obecności wody i katalizatora palladowego, zainteresowanie tą klasą związków gwałtownie wzrosło. Obecnie związki te, poza chemią organiczną, mają duże zastosowanie w biologii (inhibitory enzymów), medycynie (jako sensory cukrów - głównie glukozy, terapia BNCT) czy inżynierii krystalicznej.

W pierwszej części pracy doktorskiej przedstawiono wprowadzenie dotyczące rodzajów i znaczenia oddziaływań międzycząsteczkowych jak również krótki przegląd dotyczący chemii boru oraz jego związków. Na tym tle omówiono charakterystykę fizykochemiczną oraz zastosowania kwasów fenyloboronowych, które dostępne są w literaturze. W szczególności przedstawione zostały najważniejsze typy reakcji chemicznych, z udziałem tych ważnych układów. Wstęp teoretyczny zakończono przedstawieniem danych dotyczących grup przestrzennych tworzonych przez znane w literaturze kwasy fenyloboronowe oraz przeprowadzono analizę kąta skręcenia grupy boronowej względem płaszczyzny pierścienia fenyłowego. Dane do tej analizy pozyskano na podstawie geometrii ok. 200 związków z bazy danych strukturalnych Cambridge Structural Database.

Część doświadczalną pracy doktorskiej rozpoczyna przedstawienie celów oraz metodyki pracy. Ponieważ rozprawa poświęcona jest analizie strukturalnej kwasów fenyloboronowych i ich kompleksów, stąd za cel postawiono ocenę realnego wpływu pięciu głównych czynników na tworzoną strukturę krystaliczną: i) labilności grupy boronowej ii) oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych iii) konformacji grup hydroksylowych w

grupie boronowej iv) rodzaju i rozmieszczenia podstawników w pierścieniu fenylowym oraz v) obecności innych cząsteczek (np. rozpuszczalnika) w kryształach. Podjęto również próbę odpowiedzi na pytanie jakie są przyczyny powstawania danego motywu strukturalnego w sieci kryształu, co stanowi jeden z najważniejszych problemów inżynierii krystalicznej. Analiza została wykonana w oparciu o ponad 30 zmierzonych metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształach oraz rozwiązanych przez autorkę pracy struktur kryształu i cząsteczki pochodnych kwasów fenyloboronowych jak również ich kompleksów (kompleksy zeszytowane zostały przez autorkę rozprawy).

Opis analizy związków zamieszczono w trzech kolejnych rozdziałach, podzielonych ze względu na konformację grup hydroksylowych w grupie boronowej. Pierwszy rozdział „syn-anti” zawiera opis typowych struktur, tworzonych przez kwasy fenyloboronowe. Najczęściej spotykaną jednostką strukturalną dla kwasów fenyloboronowych jest dimer, analogiczny jak w przypadku kwasów karboksylowych. Znacznie większa różnorodność tworzonych struktur wynika z faktu, iż w przeciwieństwie do kwasów karboksylowych, kwasy fenyloboronowe zawierają w grupie boronowej dwa atomy wodoru. Dwa podstawowe typy dimerów to takie gdzie dimer jest otoczony przez 4 inne jednostki dimeryczne, skrócone względem niego (w ten sposób krystalizuje m.in. niepodstawiony kwas fenyloboronowy) oraz taki gdzie jednostki dimeryczne są równoległe i tworzą wstęgę. W części tej przeanalizowano również rzadziej spotykane układy w sieci krystalicznej, w tym kwasy 4-acetylofenyloboronowy i 2-(etoksykarbonylo)fenyloboronowy, w których zamiast dimeru zaobserwowano oddziaływanie donor-akceptor z podstawnikiem pierścienia fenyłowego. W rozdziale tym zawarto również analizę serii kwasów z atomem chlorowca jako podstawnikiem w pozycji 4-, pod kątem konkurencyjności oddziaływania bor-halogen a halogen-halogen, jak również - na przykładzie serii kwasów fenylodiboronowych - przeanalizowano rolę cząsteczki wody w strukturze.

Opisana w rozdziale drugim konformacja „anti-anti” jest najrzadziej spotykana, jeśli chodzi o kwasy fenyloboronowe. W literaturze znanych jest zaledwie kilka tego typu związków. W rozprawie dokonano analizy serii kwasów podstawionych 2- i 2,6-alkoksy, uzyskując nie tylko związki o konformacji „anti-anti”, ale także nie znaną do tej pory w literaturze postać monomeryczną, dla kwasów 2,6-dietoksyfenyloboronowego oraz 2-izobutoksy 6-metoksyfenyloboronowego. W odczuciu autorki rozprawy stanowi to bardzo ważny element pracy doktorskiej. Przeprowadzono również oszacowanie teoretycznej energii wiązań wodorowych dla kwasów alkoksy- i dialkoksyfenyloboronowych, z którego wynika iż energie oddziaływania wewnątrz- oraz międzycząsteczkowych wiązań wodorowych są bardzo

zbliżona do siebie, a jej wartość można oszacować na około 4.5kcal/mol. Wyjaśnia to fakt obserwowania dużej różnorodności strukturalnej, skutkujące tworzeniem różnych odmian polimorficznych w ramach tej klasy związków.

Trzeci rozdział tej części rozprawy dotyczy kwasów fenyloboronowych „syn-syn”. Ta konformacja występuje praktycznie tylko w układach kompleksowych, gdzie oba wodory fragmentów hydroksylowych grupy boronowej są donorami wiązania wodorowego. W literaturze obserwuje się głównie zainteresowanie strukturalnym aspektem tych układów oraz możliwością wykorzystania związków kompleksowych dla celów inżynierii krystalicznej. W niniejszej pracy, poza aspektem strukturalnym, skupiono się również nad zagadnieniem oddziaływania kwasów fenyloboronowych ze związkami o znaczeniu biologicznym – aminokwasami i ich analogami. Zgodnie z obliczeniami kwantowo-mechanicznymi, oddziaływanie grupy boronowej z anionem karboksylanowym powinno być silne (szacowana na podstawie obliczeń kwantowochemicznych energia jest na poziomie -43kcal/mol). W ramach pracy udało się pozyskać i przeanalizować kilka struktur kwasów fenyloboronowych z betainami, gdzie zgodnie z przewidywaniami, grupa boronowa występuje jako donor dwóch wiązań wodorowych, w konformacji „syn-syn”. Wykazano ponadto, iż istnieje alternatywny w stosunku do modelu Czarnika i Mohler (1993) mechanizm oddziaływania kwasów fenyloboronowych z aminokwasami z zachowaniem trójkoordynacyjnego atomu boru. Przy pomocy metod rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz techniki  $^{11}\text{B}$  NMR w roztworze i ciele stałym, udowodniono oddziaływanie kwasu fenyloboronowego z aminokwasem (proliną) poprzez wiązania wodorowe, gdzie ujemnie naładowana grupa karboksylowa aminokwasu jest akceptorem dwóch wiązań wodorowych, zaś kwas fenyloboronowy występuje w konformacji „syn-syn”. Na podstawie kompleksów proliny z kwasem 4-etoksyfenyloboronowym i 4-chlorofenyloboronowym przeanalizowano również konkurencję międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, wywołaną efektem podstawnikowym. Wykorzystując L-prolinę, D-prolinę i DL-prolinę zbadano również wpływ chiralności na strukturę – co ciekawe, poza spodziewanym wzrostem symetrii układu dla kompleksu zawierającego racemat, zaobserwowano również zmianę w układzie sieci międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Ostatnim etapem rozprawy była synteza układów kompleksowych kwasów fenyloboronowych z anionem szczawianowym w obecności gąbki protonowej DMAN. W zależności od proporcji substratów, otrzymano związki kompleksowe z układem „syn-syn”, związki w których nastąpiła koordynacja anionu szczawianowego do atomu boru, a nawet związki, w których kwas fenyloboronowy uległ rozkładowi.

Na podstawie wszystkich przeanalizowanych rozprawie struktur można było określić, że grupa boronowa nie sprzęga się z pierścieniem fenylowym i cechuje ją niska bariera rotacji. Oddziaływania wykorzystujące elektronodeficytowy charakter boru występują rzadko i nie determinują struktury kryształu – prawdopodobnie obecność dwóch grup hydroksylowych powoduje przesunięcie ładunku elektronowego na elektronodeficytowy fragment atomu boru. Podstawniki w pierścieniu fenylowym wpływają na strukturę w trojaki sposób: poprzez efekt elektronowy, możliwość tworzenia konkurencyjnych wiązań wodorowych z grupą boronową oraz efekt steryczny. Konformacja grupy boronowej jak i cząsteczki innych związków, współkryształizujących z kwasami fenyloboronowymi mają istotne znaczenie dla tworzonej struktury. Oprócz zrealizowania głównego celu pracy, do szczególnie ważnych osiągnięć pracy autorka zalicza zaprojektowanie nieznanego wcześniej w literaturze układu monomerycznego, jak i zaprojektowanie i syntezę kompleksów kwasów fenyloboronowych z aminokwasami. Struktura kryształu i cząsteczki trzydziestu trzech nowych, przeanalizowanych przez autorkę układów stanowi szesnaście procent wszystkich, znanych do tej pory struktur kwasów fenyloboronowych i ich kompleksów.