

Rentgenowska analiza strukturalna i charakterystyka fizykochemiczna pochodnych kwasu glicyretynowego i oleanolowego o potencjalnym zastosowaniu w medycynie.

STRESZCZENIE

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej były badania strukturalne estrów kwasu oleanolowego (metylowego, etylowego, izopropylowego, benzyłowego, n-butyłowego, izobutyłowego) i 11-okso oleanolowego (metylowego, etylowego, benzyłowego, n-butyłowego, izobutyłowego) oraz estru metylowego i izopropylowego GE. Wszystkie badane związki zostały otrzymane na Wydziale Farmaceutycznym UMP. Czystość otrzymanych pochodnych potwierdzono przy wykorzystaniu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego: ^1H NMR, ^{13}C NMR. Dla każdego ze związków otrzymano monokryształy odpowiednie do badań strukturalnych. Monokryształy polimorficznych odmian uzyskano dla estru izopropylowego GE i estru n-butyłowego OA. Podobieństwo struktur krystalicznych porównano przy wykorzystaniu programu *XPac*. Za pomocą obliczeń teoretycznych (przy użyciu programów *CrystalExplorer*, *PIXEL* i *Psi4*) określono, które oddziaływania międzycząsteczkowe pełnią wiodącą rolę w stabilizacji struktur krystalicznych triterpenoidów pentacyklicznych. Przejścia fazowe pomiędzy kryształami różnych odmian polimorficznych określono w oparciu o wyniki różnicowej kalorymetrii skaningowej oraz termogravimetrii.

Badania strukturalne przeprowadzone dla estrów GE, OA i 11-okso OA wykazały, że kryształy różnych estrów mogą być izostrukturalne, a jednocześnie ten sam związek może tworzyć odmiany polimorficzne.

Przebadane kryształy tworzą struktury warstwowe lub helikalne. W kryształach o budowie warstwowej powtarzającym się elementem strukturalnym jest wstęga, której kierunek wyznacza najkrótszy parametr komórki elementarnej. W zależności od sposobu ułożenia cząsteczek wyróżniono dwa główne typy wstęg: głowa-do-głowy i głowa-do-ogona. Niezależnie od budowy, wstęgi asocjują w warstwy. Najmniejszym powtarzającym się elementem budowy warstwy jest dimer zbudowany z dwóch cząsteczek terpenoidu ułożonych głowa-do-ogona. W kryształach o budowie helikalnej grupy OH terpenoidu/propanolu połączone wiązaniami wodorowymi tworzą spiralne łańcuchy, na zewnątrz których znajdują się płaskie wstęgi zbudowane ze szkieletów terpenoidowych. Wstęgi sąsiadujących helis agregują ze sobą w sposób antyrównoległy tworząc dimery wstęg, które mogą być traktowane jako element struktury warstwowej.

Polimorficzne kryształy estru n-butyłowego OA pozwoliły na analizę oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturach warstwowych i helikalnych. Obliczenia energii oddziaływań przeprowadzone przy pomocy programów CrystalExplorer, PIXEL i Psi4 udowodniły, że motywy powstałe w wyniku oddziaływań dyspersyjnych (struktury warstwowe) są stabilniejsze niż tworzone przez wiązania wodorowe (struktury helikalne). Badania DSC wykazały, że struktury helikalne są metastabilne w stosunku do struktur warstwowych. Analiza strukturalna odmian polimorficznych wykazała, że tworzenie kierunkowych wiązań wodorowych zaburza efektywne upakowanie cząsteczek pozostawiając puste przestrzenie w kryształach, co jest mniej korzystne z energetycznego punktu widzenia.

W kryształach estru izopropylowego GE zaobserwowano rzadkie zjawisko przemiany polimorficznej w fazie stałej. Przyczyną transformacji strukturalnej była zmiana konformacji podstawnika izopropylowego, co wpływało na sposób upakowania cząsteczek w kryształach i zmianę parametrów komórki elementarnej.

Uzupełnieniem prac doświadczalnych wpisujących się w tematykę badań nad syntetycznymi pochodnymi triterpenoidów pentacyklicznych o potencjalnym zastosowaniu w farmacji i medycynie były rozważania teoretyczne zrealizowane w formie przeglądu aktualnego stanu wiedzy z zakresu badań nad otrzymaniem syntetycznych pochodnych kwasu glicyryzynowego (GA) i glicyretynowego (GE) oraz nowoczesnych systemów dostarczania leków o perspektywnym działaniu przeciwko wirusom grypy typu A i B.

18.05.2023 Dominik Lange