

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. „Rola wiązania wodorowego w oszacowaniu stabilności związków biologicznie czynnych: modelowanie molekularne i badania eksperymentalne”

Niniejsza rozprawa doktorska składa się z pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych (**P1–P5**). Jej celem było zbadanie roli wiązań wodorowych w kształtowaniu trwałości wybranych związków biologicznie czynnych, takich jak uracyl i kannabidiol (CBD), a także ich kompleksów z cząsteczkami wody. W pracy zastosowano podejście łączące różne metody obliczeniowe, w tym obliczenia kwantowo-chemiczne (DFT, MP2 i CCSD(T)) oraz symulacje dynamiki molekularnej (MD), które pozwoliły na określenie kluczowych parametrów wiązań wodorowych, identyfikację najtrwalszych konformacji i kompleksów z wodą oraz oszacowanie wpływu wiązań wodorowych na energię badanych układów. Badania eksperymentalne z wykorzystaniem spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR) i magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) uzupełniły i zweryfikowały wyniki obliczeń.

Badania kompleksów uracyl–woda (**P1**) wykazały, że oprócz dobrze znanych pięciu układów uracylu związanych dwoma lub pojedynczymi wiązaniami wodorowymi z wodą, istnieją również dwa mniej trwałe kompleksy połączone za pomocą pojedynczego wiązania wodorowego, które stanowią rzeczywiste, choć płytkie minima energetyczne. Kompleksy te pozostają niewidoczne w widmach FT-IR, ale istotnie poszerzają wiedzę na temat tworzenia kompleksów zasad nukleinowych z wodą.

W kolejnej pracy (**P2**) pokazano, że siła wiązań wodorowych w kompleksach uracylu i *N*-metyloacetamidu (NMA) z wodą zależy od uwzględnienia poprawki dyspersyjnej i polarności rozpuszczalnika. Wyniki te podkreślają znaczenie precyzyjnego modelowania oddziaływań wodorowych.

Istotnym elementem było opracowanie metodologii (**P3**), która wykazała, że dokładność obliczeń parametrów NMR na przykładzie 2-tiouracylu i wodorków pierwiastków trzeciego okresu, wymagają odpowiedniego doboru baz funkcyjnych i poprawek wibracyjnych. Metody te zostały następnie zastosowane do analizy układów substancji bioaktywnych, zwiększając wiarygodność przewidywań spektroskopowych.

Badania FT-IR i NMR (**P4**) słabych wiązań wodorowych kannabidiolu (CBD) wykazały, że jedna grupa hydroksylowa jest wolna, a druga zaangażowana w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, co wpływa na charakterystyczne pasma drgań w podczerwieni oraz

przesunięcia chemiczne protonów na widmach ^1H NMR. Wyniki te są zgodne z danymi teoretycznymi, wskazującymi, że dominujący konformer jest stabilizowany przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe $\text{O}-\text{H}\cdots\pi$. Uzyskane wyniki wskazują na istotną rolę wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.

Obliczenia kwantowo-chemiczne metodą DFT (**P5**) wykazały, że najtrwalsza jest konformacja diekwatorialna, stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe $\text{O}-\text{H}\cdots\pi$. Symulacje MD potwierdziły występowanie tej konformacji. Ponadto, wyniki uzyskane metodą MD w środowisku wodnym, wskazują, iż tylko jedna grupa hydroksylowa w ograniczonym stopniu uczestniczy w solwatacji, natomiast druga jest stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe $\text{O}-\text{H}\cdots\pi$. Pomimo obecności w strukturze CBD grup hydroksylowych, ich ograniczona dostępność sprzyja agregacji i tłumaczy jego niską rozpuszczalność w wodzie.

Wnioski uzyskane w niniejszej rozprawie doktorskiej pokazują, że wiązania wodorowe występujące w CBD są czynnikiem decydującym nie tylko o trwałości, lecz także o jego rozpuszczalności i zdolności do agregacji. Równowaga między oddziaływaniami wewnątrz- i zewnątrzcząsteczkowymi determinuje biodostępność CBD. Stanowi to istotną wskazówkę podczas projektowania leków farmaceutycznych oraz innych substancji bioaktywnych, w których wiązania wodorowe mają kluczowe znaczenie dla ich właściwości.