



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Autoreferat

(załącznik 2a)

Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek

1. Imię i nazwisko

Agnieszka Joanna Rybarczyk-Pirek

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- czerwiec 1996 – magister chemii, Wydział Fizyki i Chemii, Uniwersytet Łódzki

Dysertacja pt. „Oznaczenie modelu próbnego i udokładnienie struktury kryształu chlorowodoru 6,7-dihydroksy-1-(metoksyfenylo)-1,2,3,4-tetraizochinoliny metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej”

Promotor: dr Tomasz Olszak, Uniwersytet Łódzki

Recenzent: prof. dr hab. Mieczysław Grabowski, Uniwersytet Łódzki

- marzec 2006 – doktor nauk chemicznych, Wydział Fizyki i Chemii, Uniwersytet Łódzki

Dysertacja pt. „Analiza oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w stanie krystalicznym na podstawie rentgenograficznych badań strukturalnych fosforylowych pochodnych chromonu i kumaryny”

Promotor: prof. dr hab. Sławomir Grabowski, Uniwersytet Łódzki

Recenzenci: prof. dr hab. Henryk Piekarski, Uniwersytet Łódzki;

prof. dr hab. Zofia Kosturkiewicz, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 1996 - 1998 - zatrudnienie na stanowisku starszy referent chemik, Katedra Krystalografii, Wydział Fizyki i Chemii, Uniwersytet Łódzki
- 1998 - 2006 - zatrudnienie na stanowisku asystent, Katedra Krystalografii, Wydział Fizyki i Chemii, Uniwersytet Łódzki
- od 2006 - zatrudnienie na stanowisku adiunkt, Katedra Chemii Teoretycznej i Strukturalnej, Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Od wiązań wodorowych do wiązań halogenowych – analiza i charakterystyka wybranych stabilizujących oddziaływań międzycząsteczkowych w stanie krystalicznym”

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

(autor korespondencyjny został oznaczony symbolem „*”).

- [H1]. Elżbieta Bilewicz, **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek**, Alina T. Dubis, Sławomir J. Grabowski*
"Halogen bonding in crystal structure of 1-methylpyrrol-2-yl-trichloromethyl ketone" –
Journal of Molecular Structure (2007), 829, 208-211; DOI: 10.1016/j.molstruc.2006.06.032
- [H2]. **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek***
"Co-crystal / salt crystal structure disorder of trichloroacetic acid – *N*-methylurea complex with double system of homo- and heteronuclear O-H...O / N-H...O hydrogen bonds - X-ray investigation, *ab initio* and DFT studies"
Structural Chemistry (2012), 23, 1739-1749; DOI: 10.1007/s11224-012-9980-7
- [H3]. **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek***, Lilianna Chęcińska, Magdalena Małecka, Sławomir Wojtulewski
"Intermolecular interactions of trichloromethyl group in the crystal state, the case of 2-trichloromethyl-3*H*-4-quinazoline polymorphs and 1-methyl-2-trichloroacetylpyrrole - Hirshfeld surface analysis of chlorine halogen bonding"
Crystal Growth & Design (2013), 13, 3913-3924; DOI: 10.1021/cg400584w
- [H4]. **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek***, Marlena Łukomska, Krzysztof Ejsmont, Marcin Jasiński, Marcin Palusiak
"Temperature-dependent polymorphism of *N*-(4-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide 3-oxide: experimental and theoretical studies on intermolecular interactions in the crystal state"
Structural Chemistry (2014), 25, 979-989; DOI: 10.1007/s11224-014-0404-8
- [H5]. Marlena Łukomska, **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek**, Mirosław Jabłoński, Marcin Palusiak*
"On the nature of NO-bonding in *N*-oxide group"
Physical Chemistry Chemical Physics (2015), 17, 16375-16387; DOI: 10.1039/c5cp02148k
- [H6]. **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek***, Marlena Łukomska-Rogała, Sławomir Wojtulewski, Marcin Palusiak
"*N*-oxide as a proton accepting group in multicomponent crystals: X-ray and theoretical studies on new *p*-nitropyridine-*N*-oxide co-crystals"
Crystal Growth & Design (2015), 15, 5902-5813; DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01177
- [H7]. **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek***, Magdalena Małecka, Marcin Palusiak
"Use of Quantum Theory of Atoms in Molecules in the search of appropriate hydrogen atom locations in X-ray diffraction based studies"
Crystal Growth & Design (2016), 16, 6841-6848; DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00943
publikacja wyróżniona na okładce 12. zeszytu czasopisma wg roku wydania
- [H8]. Marlena Łukomska-Rogała, **Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek***, Krzysztof Ejsmont, Marcin Jasiński, Marcin Palusiak
"Non-covalent interactions of *N*-phenyl-1,5-dimethyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide 3-oxide derivatives – the case of intramolecular *N*-oxide hydrogen bonds"
Structural Chemistry (2017); 28, 1229-1241, DOI: 10.1007/s11224-017-0935-x

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac, osiągniętych wyników oraz ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie

XX wiek w krystalografii można nazwać epoką wewnątrzcząsteczkowej chemii strukturalnej. Głównym celem prowadzonych prac było poznanie budowy przestrzennej różnych grup związków chemicznych. To ogromne przedsięwzięcie przez wiele lat badań doprowadziło do ugruntowania współczesnej wiedzy o budowie cząsteczek niemal wszystkich znanych połączeń chemicznych.

W ostatnich latach punkt zainteresowań krystalografii uległ przesunięciu od szczegółowej analizy struktury cząsteczek do badań nad sposobami ich asocjacji. Zasocjowane cząsteczki tworzą większe kompleksy stabilizowane różnorodnymi oddziaływaniami. Najczęściej bywają to wiązania wodorowe, wiązania donorowo-akceptorowe, oddziaływania $\pi \dots \pi$ czy siły dyspersyjne. Oddziaływania te są na ogół znacznie słabsze niż wiązania kowalencyjne, więc powstające struktury międzycząsteczkowe mogą względnie łatwo powstawać oraz rozpadać się.

Asocjacja cząsteczek jest zjawiskiem bardzo rozpowszechnionym w przyrodzie. Jej ogromne znaczenie w procesach biochemicznych stało się przyczyną rozwoju badań mających na celu poznanie procesów wpływających na samoorganizację cząsteczek. W tym kontekście identyfikację i opis sił międzycząsteczkowych należy traktować jako początkowy etap poznania reguł rządzących samoorganizacją cząsteczek. Z tego powodu zagadnienia związane powstawaniem i charakterystyką stabilizujących oddziaływań międzycząsteczkowych stały się jednym z głównych tematów współczesnej krystalografii.

W sposób podobny do przedstawionego powyżej, ewoluowały moje zainteresowania badawcze. Od momentu przygotowywania pracy magisterskiej moja działalność naukowa była zawsze związana z krystalografią. Celem prowadzonych przeze mnie badań było poznanie budowy cząsteczek i kryształów różnych związków organicznych, metaloorganicznych oraz kompleksowych. Ten aspekt poznawczy pozostaje aktualny w moich pracach do dziś.

Opis struktury kryształu to jednak nie tylko opis budowy cząsteczki, ale również analiza sposobu rozmieszczenia cząsteczek w sieci krystalicznej. Często architektura kryształów bardzo podobnych związków chemicznych różni się znacząco. Wtedy pojawiają się pytania dotyczące obserwowanych różnic. Zastanawiamy się, dlaczego cząsteczki jednych związków tworzą takie agregaty, a innych zupełnie odmienne. Szukamy istotnych oddziaływań międzycząsteczkowych wiążąc ich obecność z architekturą kryształu. Próbujemy odpowiedzieć na pytanie, jak bardzo istotny staje się wpływ różnych sił międzycząsteczkowych na sposoby upakowania cząsteczek w stanie krystalicznym oraz na trwałość powstającej struktury. Tego rodzaju pytania wciąż pojawiają się na nowo wraz z każdą poznawaną strukturą krystaliczną. Spowodowały one, że z czasem, moje zainteresowania badawcze zaczęły się coraz bardziej koncentrować na zagadnieniach związanych z oddziaływaniami międzycząsteczkowymi i ich wpływem na architekturę kryształów.

Moja rozprawa doktorska dotyczyła zarówno opisu struktury cząsteczek pochodnych chromonu i kumaryny, jak i sposobu ich upakowania oraz oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach. Ten ostatni aspekt badań, związany z analizą i identyfikacją niekowalencyjnych oddziaływań międzycząsteczkowych, stał się motywem przewodnim moich późniejszych publikacji. Z punktu widzenia krystalografa, uważam ten temat za interesujący, a zarazem wciąż nie do końca dobrze poznany i wyjaśniony.

Przedmiot, cel i zakres badań

Ogromne znaczenie asocjacji molekularnej w wielu procesach biologicznych [1-2] stało się jednym z ważniejszych powodów badań podejmowanych nad różnymi typami oddziaływań międzycząsteczkowych.

Obecnie, przy projektowaniu nowych kompleksów molekularnych, wykorzystuje się silne, kierunkowe, specyficzne oddziaływania międzycząsteczkowe wśród nich przede wszystkim wiązania wodorowe. Rosnącym zainteresowaniem cieszą się również oddziaływania charakteryzujące się mniejszymi energiami takie jak $\pi\cdots\pi$ czy wiązania halogenowe. Te właśnie typy oddziaływań międzycząsteczkowych stały się również głównym obiektem moich badań.

W niniejszym autoreferacie, jako podstawę mojego osiągnięcia naukowego, przedstawiam wyniki prac prowadzonych nad wiązaniami wodorowymi i halogenowymi w grupie kryształów związków organicznych. Cechą wspólną badanych połączeń organicznych jest fakt, że wszystkie są zaliczane do kryształów molekularnych. Wśród badanych połączeń interesującą grupę stanowią kryształy wieloskładnikowe (tzw. roztwory stałe) nazywane w dalszej części kokryształami [3], (*ang. co-crystal*) [4-8].

Różnorodność budowy cząsteczek badanych związków chemicznych, jak i posiadanych przez nie grup funkcyjnych, dostarczyła mi obszernego materiału do analizy roli oddziaływań międzycząsteczkowych w stabilizacji struktury krystalicznej. Prowadzone badania dotyczyły kilku różnych projektów uwzględniających zróżnicowane zagadnienia szczegółowe. W większości przypadków punktem wyjścia było wiązanie wodorowe, w tym wpływ silnych oddziaływań tego rodzaju na strukturę kryształu. W swoich pracach zajmowałam się również analizą struktur krystalicznych z wiązaniem halogenowym.

Głównymi celami naukowymi podjętych przeze mnie badań było ustalenie struktury krystalicznej badanych grup związków oraz opis charakteru i roli wskazanych w tytule oddziaływań międzycząsteczkowych – wiązań wodorowych i halogenowych. Dla ich realizacji wykorzystywałam metody eksperymentalne stosowane w krytalografii oraz metody teoretyczne oparte na mechanice kwantowej. Strukturę krystaliczną poszczególnych połączeń ustalałam na podstawie rentgenowskich badań dyfrakcyjnych. Zastosowanie metod obliczeniowych współczesnej chemii kwantowej, w szczególności teorii Atomów w Cząsteczkach (*ang. Quantum Theory of Atoms in Molecules – QTAIM*) [9] i Teorii Naturalnych Orbitali Wiązań (*ang. Natural Bond Orbitals – NBO*) [10] umożliwiło mi rozszerzenie prowadzonych badań o elementy opisujące właściwości energetyczne analizowanych układów. Dodatkowo, w celu porównania oddziaływań międzycząsteczkowych obserwowanych w stanie krystalicznym, wykorzystywałam analizę cząsteczkowych powierzchni Hirshfelda (*ang. Hirshfeld Surface Analysis – HS*) [11]. Przy opisie swoich wyników posłużyłam się powszechnie stosowanymi kryteriami geometrycznymi i energetycznymi w celu ułatwienia porównania ich z danymi dostępnymi dla innych, podobnych układów.

W niniejszym referacie otrzymane przeze mnie wyniki zostały zaprezentowane w odniesieniu do kolejnych zagadnień szczegółowych, na których koncentrowały się moje prace.

Wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe w pochodnych N-tlenków

Istnieje wiele typów oddziaływań międzycząsteczkowych decydujących o rozmieszczeniu cząsteczek w kryształach. Wśród nich niesłabnącym zainteresowaniem cieszy się wiązanie wodorowe [12-14]. Jako oddziaływanie silnie kierunkowe, często jest uważane za jedno z ważniejszych oddziaływań odpowiedzialnych za rozmieszczenie cząsteczek w kryształach molekularnych. Wiązanie wodorowe powstaje, gdy grupa donorowa (D-H), zbliża się do atomu akceptora (A), charakteryzującego się posiadaniem wolnej pary elektronowej, na odległość bliską sumie promieni van der Waalsa. W związku z tym oddziaływanie to jest zwykle przedstawiane zapisem D-H...A. W klasycznym ujęciu atomy D i A oznaczały atomy pierwiastków o dużej elektroujemności. Obecnie przyjmuje się, że atomy węgla, a nawet elektrony π mogą zachowywać się również jak centra donorowe czy akceptorowe [15].

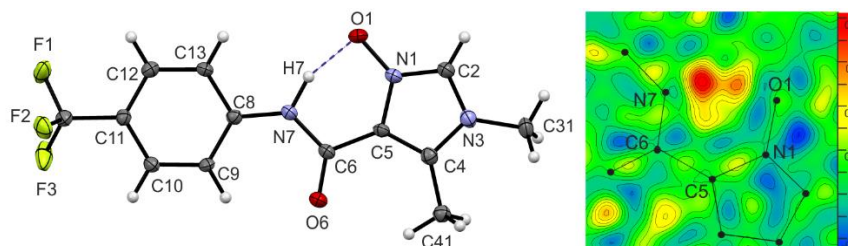
Wiązania wodorowe są oddziaływaniami o wartościach energii w zakresie od 0,2 do 40 kcal/mol [16]. Energia ta jest na tyle znacząca, że pozwala na tworzenie trwałych kompleksów cząsteczkowych. Do silnych oddziaływań tego typu zalicza się wiązania wodorowe wspomagane ładunkiem (*ang. Charge Assisted*

Hydrogen Bonds - CAHBs(+), CAHBs(-) i CAHBs(+/-)) lub rezonansem (*ang. Resonance Assisted Hydrogen bonds* - RAHBs) [17-19], którym przypisuje się częściowo kowalencyjny charakter będący wynikiem przepływu ładunku ujemnego od akceptora do donora [20-21].

W grupie silnych wiązań wodorowych szczególnym zainteresowaniem cieszą się również tzw. wiązania wodorowe niskobarierowe (*ang. Low Barrier Hydrogen Bonds* – LBHBs) [22], w których możliwe staje się zajście reakcji przeniesienia protonu. Charakteryzują się one dużymi wartościami energii oraz krótkimi odległościami $d(D...A)$. Bywają również nazywane krótkimi, silnymi wiązaniami wodorowymi, (*ang. Short, Strong Hydrogen Bonds* - SSHBs) [23]. Przyjmuje się, że LBHBs pojawiają się, gdy odległość pomiędzy atomami donorowym i akceptorowym jest mniejsza niż 2,55 Å dla oddziaływań homojądrowych O-H...O, i 2,65 Å dla oddziaływań heterojądrowych N-H...O [24], a ich energia może sięgać nawet powyżej 30 kcal/mol.

W kontekście badań nad silnymi wiązaniami wodorowymi moją uwagę zwróciły oddziaływania do grupy N-tlenkowej jako akceptora protonu w strukturach krystalicznych pochodnych N-tlenku imidazolu (3-tlenku N-fenyl-1,5-dimetylo-1H-imidazolo-4-karboksamidu). Badania te były naturalną kontynuacją moich zainteresowań wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi w czasie wykonywania pracy doktorskiej.

Seria pochodnych N-tlenku imidazolu wzbudziła moje zainteresowanie ze względu na obiecujące wyniki badań spektroskopowych [25]. Wyniki NMR sugerowały obecność stosunkowo silnego wiązania wodorowego z udziałem grupy karboksamidowej jako donora. Badania krystalograficzne jednoznacznie potwierdziły obecność wewnątrzcząsteczkowych mostków wodorowych do grupy N-tlenkowej [**H4**, **H8**] (Rysunek 1), którym towarzyszy zamknięcie wewnętrznego pierścienia chelatowego S(6) [26]. Tego typu oddziaływania zaliczane są do grupy heterojądrowych wiązań wspomaganych rezonansem (RAHBs). Są one najczęściej słabsze niż wiązania homojądrowe [27-28], ze względu na duże różnice w powinowactwie do protonu między atomami donora i akceptora, ale mogą być wzmocnione przez wprowadzenie podstawników zdolnych do redukcji tych różnic.



Rysunek 1. Struktura cząsteczki 3-tlenku N-(4-trifluorometylofenylo)-1,5-dimetylo-1H-imidazolo-4-karboksamidu z zaznaczonym linią przerywaną wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N-H...ON (po lewo); mapa różnicowa Fouriera w obszarze wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego (po prawo), wartości gęstości elektronowej przedstawiono za pomocą skali kolorystycznej oraz mapy konturowej (zmiana konturu co 0,1 eÅ⁻³). Mapa została obliczona dla modelu bez atomu wodoru.

Mapy różnicowe Fouriera w obszarach analizowanych wiązań wodorowych, szczególnie dla pochodnych o silnie elektroujemnych podstawnikach w pozycji *para* pierścienia fenylowego, uwidaczniają rozmycie lub przesunięcie maksimum gęstości elektronowej atomu wodoru w kierunku akceptora wiązania wodorowego. Przedstawiony obraz pochodnej trifluorometylowej sugeruje nawet dwie potencjalne pozycje atomu wodoru wskazując na możliwy transfer protonu w mostku wodorowym. Parametry geometryczne analizowanych oddziaływań wskazują na istnienie w badanej grupie kryształów silnych wiązań wodorowych (SSHBs) o odległościach donora...akceptora $d(N...O)$ rzędu 2,59 – 2,71 Å oraz wartościach kątów $\angle(N-H...O)$ z zakresu 145 – 160 °.

Zbieżność parametrów geometrycznych otrzymanych zarówno z badań rentgenograficznych, jak i na podstawie optymalizacji geometrii cząsteczek (B3LYP/6-311++G**), potwierdza, że analizowane oddziaływania wodorowe mogą być wzmocniane lub osłabiane w efekcie mezomerycznym. Podstawniki w pozycji *para* pierścienia fenylowego w sposób istotny wpływają na właściwości protonodonorowe grupy

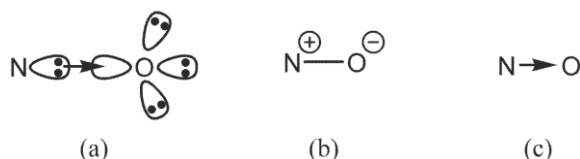
amidowej. Na przykład grupy silnie elektronoakceptorowe prowadzą do wzmocnienia wiązania wodorowego. Z kolei najsłabsze wiązanie wodorowe pojawia się dla pochodnej niepodstawionej.

Energia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych obliczona na podstawie przybliżenia Espinosy [29] jest ponad dwukrotnie wyższa niż energia innych oddziaływań heterojądrowych tego samego typu (N-H...O) [30] i wynosi około 10 kcal/mol. Dodatkowo wartości laplasjanu gęstości elektronowej i ujemne wartości całkowitej gęstości energii elektronów jednoznacznie wskazują, że obserwowane wiązania wodorowe należy zaliczyć do silnych oddziaływań o charakterze pośrednim między oddziaływaniami zamknięto- a otwartopowłokowymi [31].

Przeprowadzone badania prowadzą do wniosku, że atom tlenu grupy *N*-tlenkowej jest dobrym akceptorem heterojądrowych wiązań wodorowych. W badanych strukturach krystalicznych powstają względnie krótkie mostki wodorowe stabilizujące strukturę cząsteczki i uniemożliwiające rotację wokół wiązań pojedynczych. Otrzymane wyniki wskazują również, że w przypadku odpowiedniego doboru podstawników w badanych układach możliwa jest istotna modyfikacja energii wiązania wodorowego prowadząca do reakcji przeniesienia protonu między grupami donorową a akceptorową.

Struktura grupy *N*-tlenkowej

Opisane wyniki badań strukturalnych pochodnych imidazolu zwróciły moją uwagę na możliwość wykorzystania grupy *N*-tlenkowej w projektowaniu i stabilizacji nowych struktur krystalicznych. Przegląd literatury wskazuje jednak, że zarówno struktura jak i właściwości tego ugrupowania nie są do końca dobrze poznane, dlatego ważnym wydało mi się bliższe przyjrzenie się temu zagadnieniu.



Rysunek 2. Schemat wiązania *N*-tlenkowego: struktura Lewisa przedstawionym schematycznie obsadzeniem wolnych par elektronowych atomów azotu i tlenu (a); wzór strukturalny ze wskazaniem ładunków formalnych (b); wzór strukturalny ze wskazaniem charakteru koordynacyjnego wiązania *N*-tlenkowego (c).

W klasycznym ujęciu wiązanie grupy *N*-tlenkowej bywa przedstawiane jako pojedyncze wiązanie koordynacyjne lub poprzez wprowadzenie atomowych ładunków formalnych (Rysunek 2). Jednak odległości między atomami azotu i tlenu czy częstości drgań rozciągających są bliższe wartościom charakterystycznym dla wiązań podwójnych. Z kolei podwójny charakter wiązania naruszałby regułę oktetu, stąd w literaturze istnieje kilka koncepcji tłumaczących właściwości wiązania *N*-tlenkowego.

Zgodnie z modelem upakowania (*ang. packing model*) [32], fakt, że atom azotu tworzy wiązania do maksymalnie czterech różnych atomów sąsiednich, wynika z jego rozmiaru i dostępności przestrzennej, a nie z reguły oktetu. Osłabienie i wydłużenie jednych wiązań do *N*-tlenkowego atomu azotu miałyby prowadzić do wzmocnienia i skrócenia innych, z zachowaniem całkowitej liczby wiązań. Stąd przedstawiona została sugestia by obserwowane silne i krótkie wiązanie azot – tlen przedstawiać jako podwójne pomimo naruszenia reguły oktetu.

Inne prace odwołują się do oddziaływania wolnych par elektronowych atomu tlenu z orbitalami antywiązącymi, jako efektu stabilizującego, w celu zachowania reguły oktetu w opisie wiązania *N*-tlenkowego. Wskazane oddziaływania elektronowe noszą nazwę hiperkoniugacji, gdy następuje przesunięcie gęstości elektronowej z wolnych par elektronowych atomu tlenu na orbitale σ^* (*ang. hiperconjugation*; $LP(O) \rightarrow \sigma^*$) [33-34] albo donacji π (*ang. π -donation*; $LP(O) \rightarrow \pi^*$) [35], gdy mowa o orbitalach typu π^* . Ostatni efekt,

nazywany również utworzeniem wiązania wstecznego π (*ang.* π -backbonding), w niektórych przypadkach miałyby prowadzić nawet do potrójnego charakteru wiązania azot – tlen.

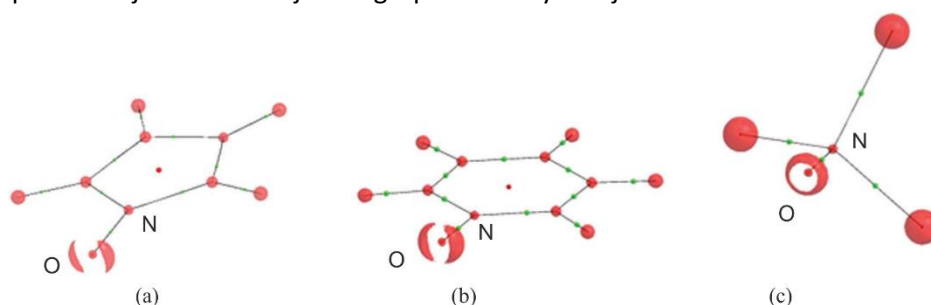
Doniesienia oparte na analizie topologicznej wskazują na przesunięcie gęstości elektronowej od atomu azotu do tlenu, co jest zgodne z opisem wiązania *N*-tlenkowego jako silnie polarnego [36]. Jednakże istnienie trzech ekstremów Laplasjanu gęstości elektronowej w obrębie basenu atomowego tlenu w orientacji naprzemianległej do wiązań atomu azotu, interpretowane jako obecność trzech par elektronowych, przeczy zarówno koncepcji hiperkonjugacji jak i donacji π . Wzmocnienie wiązania *N*-tlenkowego miałyby być wynikiem wyłącznie oddziaływań elektrostatycznych, a samo wiązanie, według autorów, powinno być opisywane jako pojedyncze silnie spolaryzowane.

Należy podkreślić, że przedstawione, dotychczasowe badania skupiały się na pochodnych amin alifatycznych. Tymczasem ogromne znaczenie *N*-tlenków aromatycznych, wynikające z ich możliwości aplikacyjnych (syntetyczne związki pośrednie, środki utleniające, ligandy, prekursorzy substancji aktywnych) [37], zwróciło moją uwagę na tę grupę związków. W pierwszej kolejności, obiektem badań, ze względu na opisane w poprzedniej części wyniki, zostały *N*-tlenki imidazolu. Jednak, wśród układów *N*-heterocyklicznych bardzo interesujące okazały się również pochodne sześciocząłowych układów aromatycznych. Związki te mogą być traktowane jako podstawowe cegiełki budulcowe amin pirymidynowych i purynowych, a w ich cząsteczkach należy spodziewać się istotnego wpływu efektów π elektronowych na naturę wiązania *N*-tlenkowego oraz na jego właściwości protonoakceptorowe.

Dla bliższego poznania i opisu natury grupy *N*-tlenkowej we wspomnianych połączeniach aromatycznych wykorzystane zostały metody obliczeniowe chemii kwantowej (B3LYP/aug-cc-pVTZ) [H5]. Prowadzone obliczenia miały na celu optymalizację struktury oraz analizę topologiczną gęstości elektronowej (QTAIM) wybranych związków modelowych. W celach porównawczych zostały uwzględnione pochodne *N*-tlenku amoniaku, w których atomowi azotu, podobnie jak w *N*-tlenkach amin alifatycznych, przypisuje się formalną hybrydyzację sp^3 .

W przypadku pochodnych imin, imidazolu i pirydyny otrzymane wartości gęstości elektronowej punktu krytycznego wiązania azot – tlen $\rho_{BCP}(NO)$ (0,42 – 0,45 j.at.) oraz indeksu delokalizacji $DI(NO)$ (1,49 – 1,56) są wyraźnie większe niż obserwowane dla wiązania pojedynczego w cząsteczce hydroksyaminy (odpowiednio: $\rho_{BCP}(NO) = 0,28$ j.at. i $DI(NO) = 1,24$). Wartości eliptyczności wiązania *N*-tlenkowego, zmieniające się od 0,61 do 0,75 wskazują na donację π jako istotny czynnik stabilizujący. Dobra korelacja między energią wiązania, a jego eliptycznością (współczynnik korelacji $R = 0,983$) wskazuje, że stabilizacja lub destabilizacja wiązania *N*-tlenkowego jest przede wszystkim wynikiem zmian jego charakteru π (udziału donacji π).

Dodatkowym potwierdzeniem częściowo podwójnego charakteru wiązania *N*-tlenkowego w badanych związkach aromatycznych jest obraz dwóch ekstremów koncentracji gęstości elektronowej (Rysunek 3), zlokalizowanych symetrycznie w płaszczyźnie pierścieni. Wskazuje on na obecność dwóch wolnych par elektronowych podobnie jak ma to miejsce w grupie karbonylowej.



Rysunek 3. Graficzna reprezentacja laplasjanu gęstości elektronowej w otoczeniu wiązania *N*-tlenkowego: *N*-tlenek imidazolu (a); *N*-tlenek pirydyny (b); *N*-tlenek tribromoamoniaku (c). Uwidoczniono odpowiednią izopowierzchnię laplasjanu gęstości elektronowej w celu wskazania lokalizacji wolnych par elektronowych atomu tlenu.

Prowadzone badania uzupełniono o analizę naturalnych orbitali wiązań (NBO). W ramach tej metody została wykorzystana Teoria Naturalnego Rezonansu (NRT), która, uwzględniając delokalizację elektronów, umożliwiła oszacowanie udziałów różnych struktur rezonansowych i wolnych par elektronowych.

W badanych pochodnych *N*-tlenków aromatycznych częściowo podwójny charakter ujawniają wzrost liczby wiązania azot – tlen, w porównaniu z typowym wiązaniem pojedynczym (od 1,20 do 1,35), oraz spadek średniej liczby wolnych par elektronowych atomu tlenu z 3 do około 2,6 – 2,7. Obie tendencje są wynikiem zwiększenia udziału struktur rezonansowych z wiązaniem podwójnym, co potwierdza, że częściowo podwójny charakter wiązania *N*-tlenkowego jest wynikiem donacji π .

Przedstawione wyniki wskazują, że wiązanie azot – tlen w *N*-tlenkach badanych układów aromatycznych ma charakter pośredni między pojedynczym a podwójnym. O jego wzmocnieniu decyduje przede wszystkim przeniesienie gęstości elektronowej z orbitali wolnych par elektronowych atomu tlenu na orbitale antywiązące typu π^* wiązań azot – węgiel. Sugeruje to również, dlaczego efekty π elektronowe (np. efekt mezomeryczny) mogą w sposób istotny wpływać na właściwości wiązania *N*-tlenkowego. Potwierdziły to badania przeprowadzone dla pochodnych *N*-tlenku pirydyny. Wprowadzenie podstawników w pozycję *para* układu aromatycznego wyraźnie wpływa na charakter wiązania azot – tlen. Grupa nitrowa je stabilizuje, wzmacnia i skraca, a grupa aminowa ma wpływ przeciwny. Należy więc oczekiwać, że zmiana energii wiązania *N*-tlenkowego będzie miała swoje dalsze konsekwencje w stabilizacji powstających oddziaływań międzycząsteczkowych.

Właściwości protonoakceptorowe grupy *N*-tlenkowej

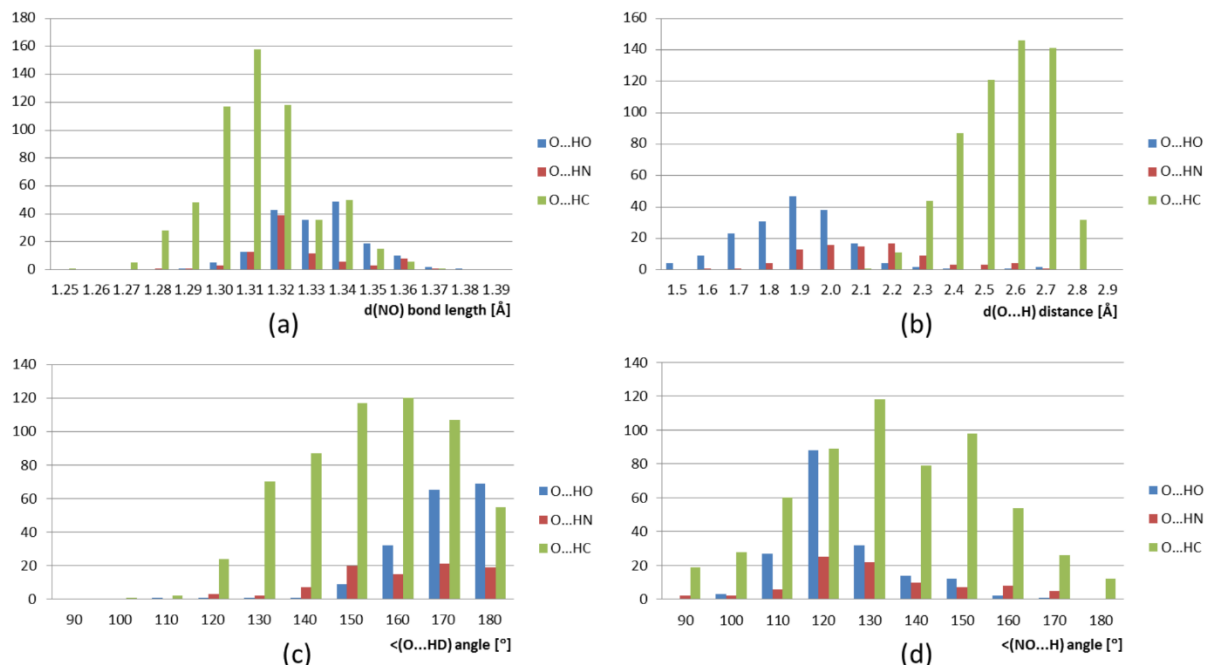
Punktem wyjścia rozważań nad naturą wiązania *N*-tlenkowego były jego możliwości aplikacyjne w stabilizacji struktur krystalicznych przez sieci wiązań wodorowych. Stąd, obok opisu charakteru wiązania azot – tlen, drugim, postawionym zadaniem badawczym była analiza właściwości protonoakceptorowych grupy *N*-tlenkowej.

Wyniki badań krystalograficznych pochodnych imidazolu wykazały, że atom tlenu tej grupy jest dobrym akceptorem wewnątrzcząsteczkowych heterojądrowych wiązań wodorowych. Pojawia się jednak pytanie, czy tak samo będzie się działo w przypadku innych typów oddziaływań międzycząsteczkowych oraz innych *N*-tlenków aromatycznych. W celu przeanalizowania tego problemu została zbadana energia i struktura wiązań wodorowych w wybranych modelowych kompleksach molekularnych (B3LYP/aug-cc-pVTZ) [H5].

We wszystkich układach grupa *N*-tlenkowa okazała się skutecznym akceptorem protonu tworząc wiązania wodorowe o odległościach donor...akceptor i kątach N-H...O zmieniających się odpowiednio w zakresach 2,65 – 2,76 Å i 174 – 178 °. Kąt między wiązaniem azot – tlen a atomem wodoru jest bliski 120 °, co pozostaje w związku z lokalizacją wolnych par elektronowych atomu tlenu. W wyniku tworzenia wiązań wodorowych następuje przesunięcie gęstości elektronowej z wolnych par elektronowych *N*-tlenkowego atomu tlenu do cząsteczki donorowej, skutkujące zmniejszeniem donacji π . Prowadzi to do osłabienia i wydłużenia wiązania azot – tlen oraz przekłada się na zmianę częstości drgań rozciągających tego wiązania w kierunku podczerwieni (*ang. red shift*).

Dodatknie wartości laplasjanu gęstości elektronowej $\nabla^2\rho_{\text{BCP}}(\text{H}\dots\text{O})$ i ujemne gęstości energii całkowitej $H_{\text{BCP}}(\text{H}\dots\text{O})$ w punkcie krytycznym klasyfikują analizowane oddziaływania jako wiązania wodorowe średniej mocy [38]. *N*-tlenek imidazolu tworzy nieco silniejsze wiązania niż *N*-tlenek pirydyny. Wśród badanych *N*-tlenków pirydyny, gdy porównać *p*-amino i *p*-nitro pochodne, wyraźnie ujawnia się wpływ efektu podstawnikowego w cząsteczce akceptora na geometrię i energię powstających oddziaływań międzycząsteczkowych.

Uzupełnieniem prowadzonych badań był przegląd bazy danych strukturalnych z Cambridge (*ang. Cambridge Structural Database – CSD*) [39]. Dane krystalograficzne wskazują, że donorami wiązań wodorowych do grupy *N*-tlenkowej mogą być grupy funkcyjne zawierające atomy tlenu, azotu i węgla. W stanie krystalicznym dominują liczbowo te ostatnie, ale najkrótszymi odległościami międzyatomowymi charakteryzują się te pierwsze (Rysunek 4).



Rysunek 4. Zakresy zmian wybranych parametrów geometrycznych charakteryzujących *N*-tlenkowe wiązania wodorowe *D-H...ON* na podstawie przeglądu bazy danych CSD: długość wiązania *N*-tlenkowego $d(NO)$ [Å] (a); odległość $d(O...H)$ [Å] (b); kąt wiązania wodorowego $\langle D-H...O \rangle$ [°] (c); kąt $\langle H...NO \rangle$ [°] (d).

Gdy porównuje się parametry geometryczne obserwowanych oddziaływań, widać, że skróceniu odległości międzycząsteczkowej towarzyszy wydłużenie wiązania *N*-tlenkowego oraz wzrost wartości kąta wiązania wodorowego. Wartości kątów z udziałem atomu wodoru i atomów grupy *N*-tlenkowej $\langle (NO...H) \rangle$ wskazują kierunek oddziaływania grup protonodonorowych z wolnymi parami elektronowymi atomu tlenu. Podobnie jak w badanych kompleksach modelowych są one bliskie 120 °.

Wiązania wodorowe w strukturach kokryształów

Wnioski otrzymane z przeglądu krystalograficznej bazy danych, jak również z przeprowadzonych badań teoretycznych, zachęciły mnie do podjęcia próby otrzymania nowych struktur stabilizowanych *N*-tlenkowym wiązaniem wodorowym. Ze względu na wskazane efekty podstawnikowe skupiłam się na wykorzystaniu prostych *para* pochodnych *N*-tlenku pirydyny oraz odczynników zawierających różne grupy protonodonorowe w krystalizacji nowych struktur wieloskładnikowych (kokryształów).

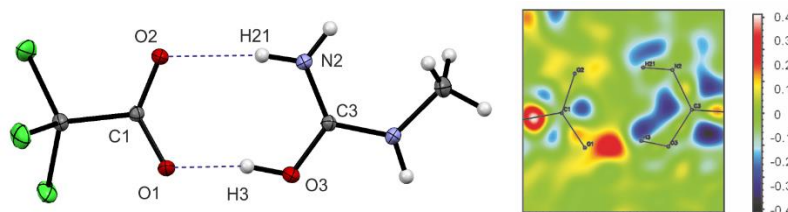
Termin kokryształ jest stosowany w niniejszym opracowaniu zgodnie z rekomendacją Słownika Terminów Krystalograficznych [3]. Według przyjętej definicji jest to struktura krystaliczna składająca się z co najmniej dwóch różnych składników (atomów lub cząsteczek związków chemicznych) w określonym stosunku stechiometrycznym, które w warunkach otoczenia są substancjami stałymi. Należy podkreślić, że w praktyce pojęcie kokryształu często obejmuje również hydraty, solwaty, klatraty i sole.

W odniesieniu do inżynierii kryształów, zainteresowanie strukturami wieloskładnikowymi wynika przede wszystkim z możliwości wykorzystania ich komponentów jako molekularnych "cegiełek" w projektowaniu

kompleksów wielocząsteczkowych czy struktur supramolekularnych [40-41]. Kokryształy pozostają jednak wciąż mało zbadanymi obiektami stanowiąc około 0,5% wszystkich znanych struktur krystalicznych [39].

Pierwszy podjęty przeze mnie projekt mający na celu otrzymanie i scharakteryzowanie syntonów molekularnych w strukturach wieloskładnikowych dotyczył pochodnych mocznika [H2]. Znanych jest wiele struktur kokryształów i soli tego związku [42-47], jednakże właściwości jego podstawionych pochodnych w odniesieniu do możliwości tworzenia struktur wieloskładnikowych były wcześniej słabo przebadane [48-49].

Wykonane przeze mnie badania rentgenograficzne wykazały, że w kryształach kwasu trichlorooctowego z *N*-metylomocznikiem zachodzi reakcja przeniesienia protonu przez wiązania wodorowe z utworzeniem soli (Rysunek 5).



Rysunek 5. Struktura krystaliczna kompleksu kwasu trichlorooctowego z *N*-metylomocznikiem z zaznaczonym linią przerywaną schematem stabilizujących wiązań wodorowych O-H...O i N-H...O (po lewo); mapa różnicowa Fouriera w obszarze tych wiązań wodorowych (po prawo), skala kolorystyczna przedstawia zmieniające się wartości gęstości elektronowej [$e\text{\AA}^{-3}$]. Mapa została obliczona dla modelu bez atomów wodoru uczestniczących w wiązaniach wodorowych.

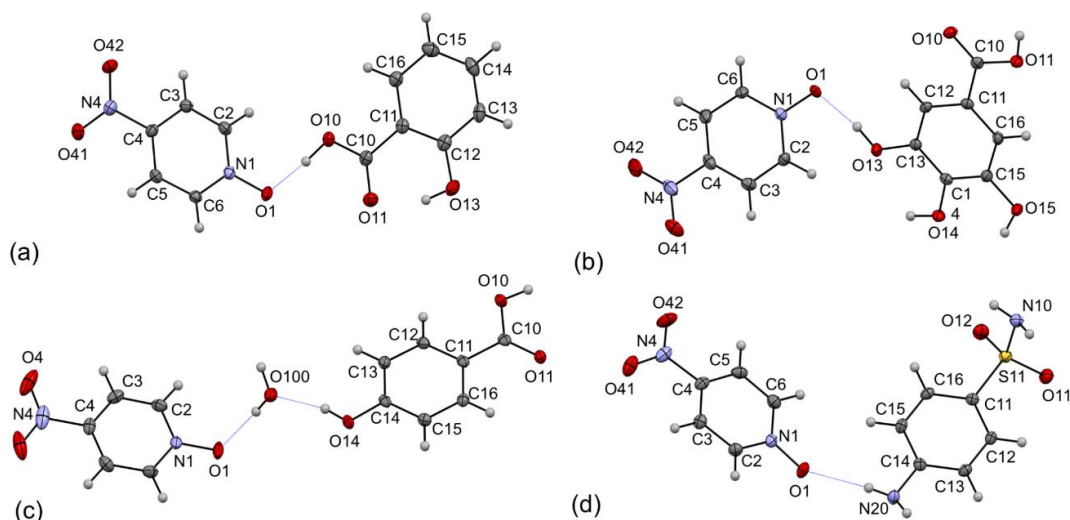
W powstającym syntonie kwas karboksylowy – mocznik obserwuje się układ dwóch międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu O-H...O i N-H...O stabilizowanych ładunkiem (+/--(CAHB)). Obliczenia kwantowo-chemiczne (MP2/6-311++G(d,p)) oraz analiza topologiczna gęstości elektronowej z zastosowaniem teorii QTAIM pozwoliły na oszacowanie mocy obydwu wiązań w kompleksie. Oddziaływania homojądrowe są klasyfikowane jako krótkie ($d(\text{O}\dots\text{O}) = 2,506(1) \text{ \AA}$) wiązania wodorowe średniej mocy ($\nabla^2\rho_{\text{BCP}}(\text{H}\dots\text{O}) > 0$; $H_{\text{BCP}}(\text{H}\dots\text{O}) < 0$) [38] podobnie jak oddziaływania heterojądrowe, które jednak charakteryzują się wyraźnie większymi odległościami ($d(\text{N}\dots\text{O}) = 2,925(1) \text{ \AA}$).

Analiza NBO wskazuje, że przeniesienie protonu przez wiązanie wodorowe O-H...O prowadzące do struktury jonowej wpływa na wzrost energii drugiego wiązania N-H...O w kompleksie. Częściowo kowalencyjny charakter badanych wiązań wodorowych jest wynikiem oddziaływań orbitalowych między elektronami wolnych par elektronowych akceptorowych atomu tlenu a orbitalami antywiązącymi grup donorowych. Zmiany w obsadzeniu tych ostatnich orbitali, na skutek tworzenia kompleksu, pozostają w korelacji z wyznaczoną wartością przeniesienia ładunku między cząsteczką donorową i akceptorową (*ang. charge transfer* – CT), której wielkość wyraźnie różni się dla struktury obojętnej i jonowej.

Wśród innych oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za stabilizację badanej struktury kryształu należy również wymienić wiązania wodorowe N-H...O i halogenowe C-Cl...N.

W kolejnych pracach moje zainteresowanie kokryształami objęło wspomnianą grupę *N*-tlenków aromatycznych. Wcześniej znane już były kryształy wieloskładnikowe zawierające proste pochodne *N*-tlenku pirydyny: jedenaście struktur kokryształów *p*-nitro i niepodstawionego *N*-tlenku pirydyny oraz trzy sole kwasów: solnego, nadchlorowego i trichlorooctowego. Tworzenie się układów stabilizowanych mostkami solnymi, podobnie jak miało to miejsce w opisanej strukturze kokryształu *N*-metylomocznika, jest wynikiem przeniesienia protonu przez wiązanie wodorowe. Mostki solne zaobserwowane zostały tylko dla niepodstawionej pochodnej pirydyny, co sugeruje, że wzmocnienie wiązania *N*-tlenkowego przez efekty rezonansowe i osłabienie potencjalnych wiązań wodorowych uniemożliwia zajście reakcji przeniesienia protonu.

W wyniku prowadzonych krystalizacji udało się otrzymać kolejne, nowe struktury wieloskładnikowe w tym cztery z udziałem *N*-tlenku *p*-nitropirydyny (Rysunek 6) [H6].



Rysunek 6. Struktura krystalicznych kompleksów *N*-tlenku *p*-nitropirydyny z wybranymi odczynnikami protodonorowymi: kwasem salicylowym (a); kwasem galusowym (b); kwasem 4-hydroksybenzoesowym (c) oraz 4-aminobenzosulfonamidem (d); niebieską linią przerywaną zaznaczono wiązania wodorowe do grupy *N*-tlenkowej.

Na podstawie analizy wyników krystalograficznych można stwierdzić, że grupa *N*-tlenkowa tworzy różnicowane wiązania wodorowe, w których donorami są grupy: karboksylowa, hydroksylowa, aminowa lub cząsteczki wody. Wiązania te klasyfikuje się jako homo- i heterojądrowe, przy czym pierwsze charakteryzują się wyraźnie krótszymi odległościami międzyatomowymi ($d(\text{O}\dots\text{O}) = 2,44 \div 2,80 \text{ \AA}$; $d(\text{N}\dots\text{O}) = 2,82 \div 3,00 \text{ \AA}$), co pozostaje w zgodności z przedstawioną wcześniej analizą statystyczną danych bazy CSD. Porównanie geometrii mostków wodorowych w otrzymanych kryształach z dostępnymi w bazie danych ujawniło, że w większości z nich pojawiają się wiązania podwójnie akceptorowo rozwidłone. Wiązania pojedyncze, szczególnie w mostkach homojądrowych, charakteryzują odległości między atomami tlenu krótsze niż $2,6 \text{ \AA}$.

Wyniki krystalograficzne zostały uzupełnione o obliczenia bazujące na teorii mechaniki kwantowej (B3LYP/6-311++G**) i metodzie QTAIM. W badanych układach energia homojądrowych wiązań wodorowych okazała się być niemal dwukrotnie wyższa niż heterojądrowych oraz ściśle uzależniona od liczby grup donorowych ($E_{\text{HB}}(\text{OH}\dots\text{O}_{\text{pojedyncze}}) \cong 20 \text{ kcal/mol}$; $E_{\text{HB}}(\text{OH}\dots\text{O}_{\text{rozwidlone}}) \cong 10 \text{ kcal/mol}$; $E_{\text{HB}}(\text{NH}\dots\text{O}_{\text{rozwidlone}}) \cong 5 \text{ kcal/mol}$).

Podobny trend zmian energii stabilizacji badanych kompleksów molekularnych podaje metoda NBO. Analogicznie jak QTAIM, szacuje ona przepływ ładunku związany z tworzeniem wiązań wodorowych. Jego wartość zmienia się od 0,07 do 0,03 e, przy czym jest on wyraźnie większy w przypadku silniejszych wiązań homojądrowych.

Wiązanie halogenowe jako charakterystyczne oddziaływanie grupy trichlorometylowej

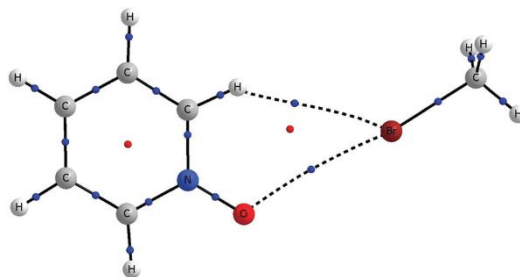
Kolejnym interesującym oddziaływaniem międzycząsteczkowym, porządkującym strukturę krystaliczną jest wiązanie halogenowe. Tendencja do tworzenia mniej lub bardziej stabilnych kompleksów między atomami chlorowców, a atomami posiadającymi wolne pary elektronowe znana jest już od bardzo wielu lat [55]. Niemniej jednak, pojęcie wiązania halogenowego pojawiło się stosunkowo niedawno. Wiązanie halogenowe jest definiowane jako oddziaływanie wiążące pomiędzy atomem chlorowca (X) związanym kowalencyjnie z innym atomem (R) a nukleofilowym akceptorem wiązania (Y) [56]. Schematycznie jest ono przedstawiane w postaci: $\text{R-X}\dots\text{Y}$, gdzie R-X, przez analogię do wiązania wodorowego, oznacza grupę donorową.

W cząsteczkach niektórych związków, na powierzchni atomów chlorowców pojawia się obszar dodatniego potencjału elektrostatycznego, nazywany dziurą elektronową na orbitalu σ (*ang. sigma hole*) [57]. Istnienie takiego obszaru jest skutkiem zmniejszenia przesłania jądra wzdłuż osi wiązania R-X. Gdy niedobór elektronów jest wystarczający, to pojawienie dziury σ może prowadzić do energetycznie korzystnych oddziaływań z atomami posiadającymi nadmiar gęstości elektronowej (nukleofilami).

Przedstawioną interpretację tworzenia się wiązań halogenowych potwierdzają wyniki eksperymentalne wskazujące na silną kierunkowość tych oddziaływań. Pozycja wzdłuż osi wiązania, czyli zgodnie z kierunkiem orbitala σ (R-X), jest atrakcyjna dla nukleofilu i dlatego obserwowany kąt wiązania halogenowego \angle (R-X...Y) jest najczęściej bliski 180° . Pojawieniu się oddziaływań między atomami X...Y towarzyszy skrócenie odległości między nimi poniżej sumy promieni van der Waalsa [56].

Ze względu na przepływ ładunku elektronowego od akceptora do donora, wiązanie halogenowe, podobnie jak wiązania wodorowe, można zakwalifikować do oddziaływań kwas - zasada Lewisa [58], jednakże wszechobecność atomów wodoru w strukturach kryształów organicznych sprawia, że te pierwsze są znacznie słabiej poznane. Energia wiązań halogenowych jest zazwyczaj niewielka i wynosi około kilku kcal/mol tj. na poziomie słabych wiązań wodorowych. Obserwuje się jednak, że wiązania halogenowe odgrywają istotną rolę w różnych układach chemicznych, procesach biologicznych, jak również znajdują zastosowanie w inżynierii kryształów [59-60].

W dotychczasowych badaniach nad wspomnianą grupą N-tlenków aromatycznych sprawdzone zostały również właściwości halogenodonorowe bromometanu [H5]. Badania potwierdziły, że grupa N-tlenkowa jest zdolna do tworzenia wiązań halogenowych, ale w przypadku analizowanych układów modelowych, powstającym oddziaływaniom towarzyszą niekonwencjonalne wiązania wodorowe (Rysunek 7). Otrzymane wartości energii stabilizacji kompleksów są niewielkie (poniżej 1 kcal/mol), co może być wynikiem relatywnie słabej kwasowości Lewisa cząsteczki bromometanu. Ponadto trudno jednoznacznie wykazać, jaki w tej energii jest względny udział każdego z obserwowanych oddziaływań międzycząsteczkowych. Charakterystyki QAIM analizowanych wiązań halogenowych wskazują, że należy je zaliczyć do oddziaływań słabych.

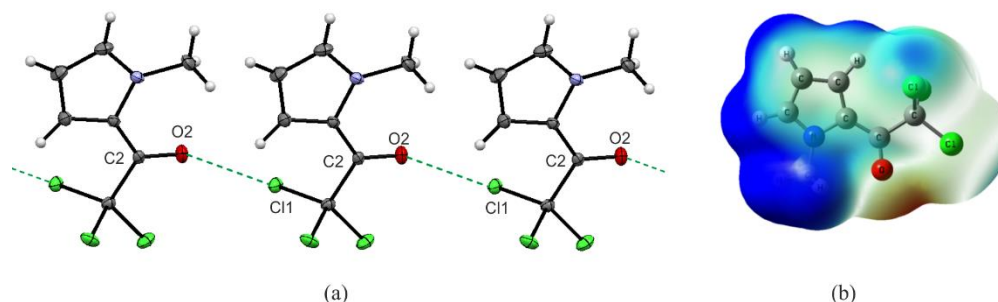


Rysunek 7. Graf molekularny prezentujący rozmieszczenie punktów krytycznych wiązań (kolor granatowy) oraz pierścieni (kolor czerwony) w kompleksie N-tlenku pirydyny z bromometanem. Linią przerywaną zaznaczono ścieżki wiązań: wodorowego C-H...Br i halogenowego C-Br...ON.

Znane są jednak struktury krystaliczne, w których obserwuje się bliskie kontakty międzycząsteczkowe o charakterze wiązań halogenowych z udziałem atomów tlenu grup N-tlenkowych pochodnych aromatycznych, na przykład pirydyny. Donorami wiązań halogenowych są aromatyczne fragmenty cząsteczek [39]. Sugeruje to, że takie układy powinny być bardziej użyteczne z punktu widzenia projektowania kompleksów molekularnych oraz wskazuje kierunek dalszych badań.

W prowadzonych przez mnie badaniach szczególnie ciekawym przypadkiem okazała się struktura krystaliczna 1-metylo-2-trichloroacetylopirolu [H1]. Gdy porównuje się schemat oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach tego związku i analogicznych pochodnych pirolu, zwracają uwagę krótkie

międzycząsteczkowe kontakty typu C-Cl...O (Rysunek 8). Bliższa analiza parametrów geometrycznych wskazała, że są to typowe wiązanie halogenowe.



Rysunek 8. Schemat międzycząsteczkowych wiązań halogenowych C-Cl...O w kryształach 1-metylo-2-trichloroacetylopirolu prowadzących do powstania struktury łańcuchowej (a); rozkład potencjału elektrostatycznego na izopowierzchni gęstości elektronowej cząsteczki – obecność dziur σ w otoczeniu atomów chloru uwidoczniła jest kolorem ciemnoniebieskim (b).

Jednoczesna obecność kilku atomów chloru w grupie trichlorometylowej wydaje się wpływać korzystnie na możliwość tworzenia wiązań halogenowych poprzez efekty indukcyjne pozostałych atomów chloru. Przeszukanie krytalograficznej bazy danych potwierdziło, że pojawianie się tego typu oddziaływań jest rzeczywiście charakterystyczne dla związków z podstawnikiem trichlorometylowym. Podobne wiązania halogenowe C-Cl...O nie są obserwowane w mono- i dichloropochodnych analogach analizowanej pochodnej pirolu [61-62]. Pozwala to wnioskować, że w cząsteczce badanego związku obecność dwóch pozostałych atomów chloru, poprzez efekty indukcyjne, w sposób istotny wpływa na odśnawianie oddziałującego atomu chloru i wzmacnia jego właściwości elektrofilowe jako donora wiązania halogenowego. Potwierdza to analiza rozkładu potencjału elektrostatycznego na powierzchni cząsteczki ujawniająca istnienie dziury σ na osiach wiązań C-Cl (Rysunek 8).

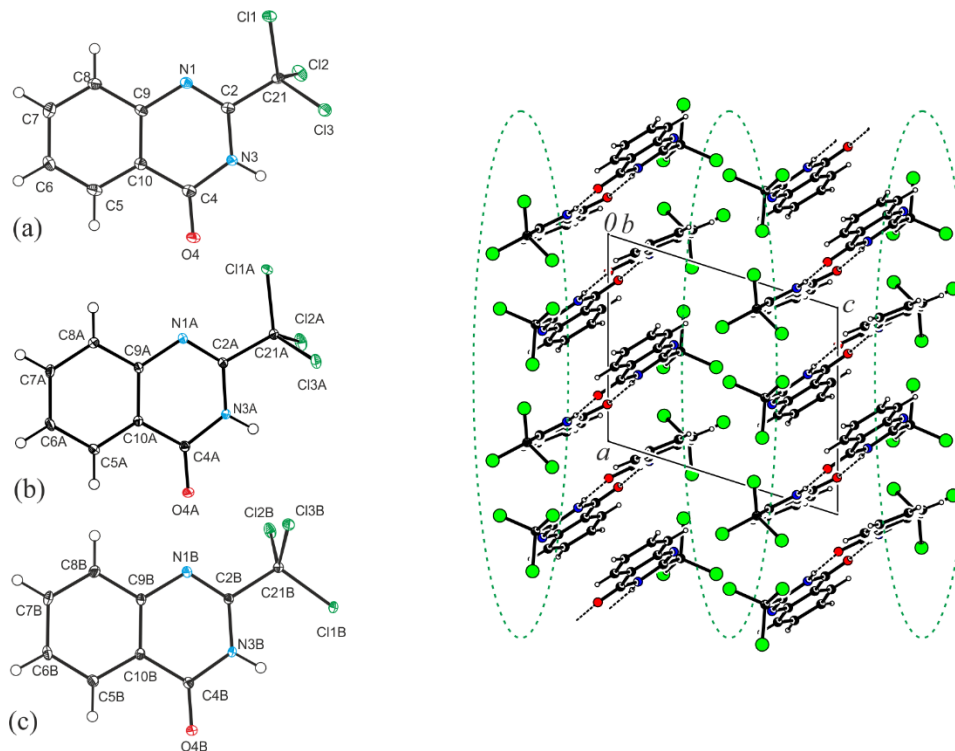
Na uwagę zasługuje fakt, że w opisanej strukturze po raz pierwszy został zaobserwowany i opisany efekt kooperatywny wiązania halogenowego. Efekt ten, znany wcześniej dla wiązań wodorowych [63-66], jest definiowany jako nieaddytywne wzmocnienie wiązania, na skutek udziału donora lub akceptora w innym, podobnym oddziaływaniu międzycząsteczkowym. O efekcie kooperatywnym mówi się, gdy oddziałujące grupy funkcyjne tworzą struktury łańcuchowe lub pierścieniowe, a całkowity skutek energetyczny jest większy niż ich suma energii pojedynczych oddziaływań [65-67].

W strukturze krystalicznej 1-metylo-2-trichloroacetylopirolu oddziaływania C-Cl...O powodują powstanie powtarzającego się motywu łańcuchowego. Jako że grupy donorowa (trichlorometylowa) i akceptorowa (karbonylowa) znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie, zmiany rozkładu gęstości elektronowej w jednej z nich mogą bezpośrednio wpływać na drugą. Tak więc udział atomu tlenu w tworzeniu wiązania halogenowego prowadzi do zmian gęstości w obrębie grupy trichlorometylowej i wzmocnienia oddziaływań halogenowych, co ujawnia się wyraźnym skróceniem odległości chlor - tlen (2,941(1) Å) w porównaniu z sumą promieni van der Waalsa (3,27 Å). Przegląd bazy danych CSD wykazał, że podobną sytuację można zaobserwować również w innych strukturach krystalicznych [H1].

Przedstawione wyniki badań skierowały moją uwagę na podstawnik trichlorometylowy jako grupę funkcyjną zdolną do tworzenia wiązań halogenowych. Do zagadnienia wiązań halogenowych wróciłam w publikacji opisującej badania strukturalne 2-trichlorometylo-3H-4-chinazolinyl [H3]. Jako obiekt badań wybrany został związek, który w swojej cząsteczce zawiera nie tylko grupę trichlorometylową, ale również inne interesujące grupy funkcyjne, zdolne do różnego rodzaju oddziaływań międzycząsteczkowych.

Badana pochodna chinazolinyl występuje w dwóch odmianach polimorficznych: rombowej i trójskośnej powstających zależnie od stosowanego rozpuszczalnika (odpowiednio metanol i toluen). W strukturze

trójskośnej w części symetrycznie niezależnej komórki elementarnej występują dwie cząsteczki: A i B. Nie zaobserwowano istotnych różnic w długościach wiązań i miarach kątów walencyjnych między nimi a cząsteczką krystalizującą w drugiej strukturze. Istnieją natomiast różnice w konformacjach cząsteczkowych wynikające z różnych pozycji atomów chloru w ugrupowaniu trichlorometylowym oraz nieco odmiennego schematu oddziaływań międzycząsteczkowych (Rysunek 9).



Rysunek 9. Porównanie konformacji cząsteczki 2-trichlorometylo-3H-4-chinazoliny (po lewo): odmiana rombowa (a), odmiana trójskośna cząsteczka A (b); odmiana trójskośna cząsteczka B (c). Po prawej stronie rysunku przedstawiono schemat struktury warstwowej w kryształach odmiany trójskośnej.

W obydwu strukturach krystalicznych cząsteczki chinazoliny łączą się w podobne dimery stabilizowane parą wiązań wodorowych typu N-H...O do atomu tlenu grupy karbonylowej jako akceptora. Różni je natomiast odmienny schemat oddziaływań międzycząsteczkowych z udziałem atomów chloru. Wiele z tych oddziaływań charakteryzują odległości międzyatomowe krótsze od sumy promieni van der Waalsa. Biorąc jednak pod uwagę wspomniane kryterium kątowe, tylko niektóre z nich mogą być klasyfikowane jako wiązania halogenowe. Są to oddziaływania chlor – azot (C-Cl...N; $d(\text{Cl}\dots\text{N}) = 3,098(2) \text{ \AA}$) w strukturze rombowej oraz chlor - chlor (C-Cl...Cl; $d(\text{Cl}\dots\text{Cl}) = 3,494(1) \text{ \AA}$), jak również chlor – elektrony π pierścienia benzenowego w strukturze trójskośnej.

Na skutek istniejących oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach obydwu odmian polimorficznych ujawnia się budowa warstwowa. Widoczny jest naprzemienny układ dwóch warstw utworzonych z oddziałujących atomów chloru oraz z pierścieni aromatycznych stabilizowanych wiązaniami wodorowymi i oddziaływaniami $\pi\dots\pi$.

Również w opisywanej wcześniej strukturze kokryształu kwasu trichlorooctowego z *N*-metylomocznikiem [H2] w sieci oddziaływań międzycząsteczkowych pojawiają się podobne wiązania halogenowe typu C-Cl...N między grupą trichlorometylową, a aminowym atomem azotu ($d(\text{Cl}\dots\text{N}) = 3,193(2) \text{ \AA}$).

Uzupełnieniem prowadzonych przez mnie badań nad wiązaniami halogenowymi grupy trichlorometylowej był ich opis z zastosowaniem analizy powierzchni Hirshfelda.

Cząsteczkowe powierzchnie Hirshfelda – analiza ilościowa i wizualizacja badanych oddziaływań

W wyniku prac prowadzonych nad możliwościami wykorzystania metod obliczeniowych chemii kwantowej do badania rozkładu gęstości elektronowej w kryształach została zaproponowana analiza tzw. powierzchni cząsteczkowych Hirshfelda [26].

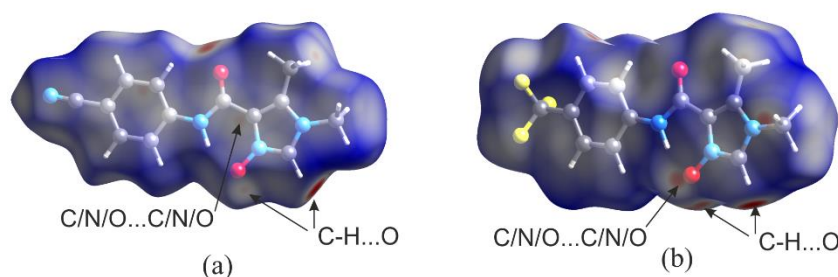
Cząsteczka Hirshfelda wyznaczona jest przez zbiór punktów przestrzeni, w których sumaryczna gęstość elektronowa, pochodząca od jej atomów jest równa lub przewyższa sumę udziałów pochodzących od pozostałych cząsteczek budujących kryształ. Powierzchnia cząsteczki Hirshfelda zdefiniowana jest za pomocą granicznej wartości tzw. funkcji wagi $w(r) = 0,5$ [70]. W praktyce, dla znanej struktury kryształu, wartości funkcji wagi, a tym samym trójwymiarową granicę cząsteczki, otrzymuje się przez zastosowanie metod obliczeniowych chemii kwantowej [71].

W celu analizy efektów związanych z upakowaniem cząsteczek oraz oddziaływaniami międzycząsteczkowymi stosuje się odległość znormalizowaną d_{norm} , parametr kodujący informacje o bliskich kontaktach sąsiadujących cząsteczek [72]. Analiza rozkładu wartości tego parametru umożliwia weryfikację oddziaływań międzycząsteczkowych. Dwuwymiarowa reprezentacja powierzchni Hirshfelda, zwana „odciskiem palca” (ang. *fingerprint plot*), odzwierciedla liczebność punktów w funkcji odległości. Jej analiza umożliwia selekcję różnych typów kontaktów międzycząsteczkowych, określenie ich udziałów procentowych oraz porównanie charakteryzujących je motywów.

Analiza cząsteczkowych powierzchni Hirshfelda (HS), będąca źródłem informacji o różnorodnych oddziaływaniach międzycząsteczkowych w kryształach, w ostatnim czasie znalazła szerokie zastosowanie w obrazowaniu i opisie kontaktów międzycząsteczkowych. W swoich badaniach wykorzystałam ją do opisu i porównania oddziaływań międzycząsteczkowych: pochodnych *N*-tlenków imidazolu [H4, H8], kokryształów pochodnych *N*-tlenków pirydyny [H6] oraz związków zawierających ugrupowanie trichlorometylowe [H3].

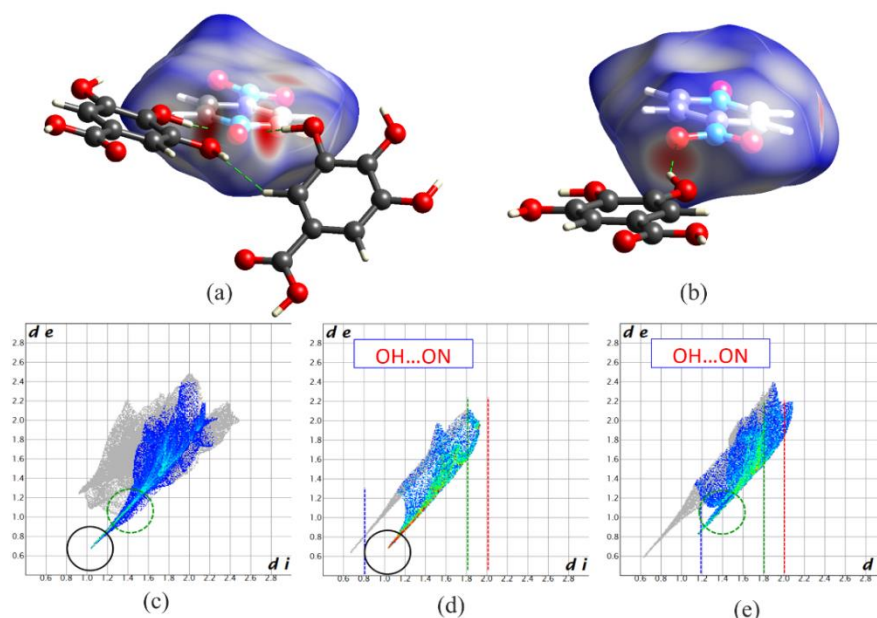
W literaturze wskazuje się charakterystyczne motywy wiązań wodorowych jako podwójne, niemal równoległe, ostre, wydłużone piki rozmieszczone symetrycznie względem przekątnej diagramu [72]. Taki obraz był obserwowany dla badanych przeze mnie struktur z typowymi wiązaniami wodorowymi: pochodnych imidazolu, chinoliny czy wspomnianych kokryształów.

W przypadku pochodnych imidazolu [H4, H8] na otrzymanych cząsteczkowych powierzchniach Hirshfelda ujawniają się jedynie kontakty międzycząsteczkowe. Są to przede wszystkim oddziaływania typu C-H...O oraz π ... π . Widać podobieństwo kształtu otrzymanych powierzchni oraz sposób rozmieszczenia obszarów bliskich oddziaływań międzycząsteczkowych (Rysunek 10). Przykładowo, dla prawie wszystkich pochodnych widoczne są w otoczeniu atomu C2 zaznaczone kolorem czerwonym dodatnie wartości d_{norm} . Należy jednak zwrócić uwagę, że metoda ta jest mało użyteczna w analizie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych grupy *N*-tlenkowej.



Rysunek 10. Cząsteczkowe powierzchnie Hirshfelda: 3-tlenek *N*-(4-cyjanometylofenylo)-1,5-dimetylo-1*H*-imidazo-4-karboksamidu (a); 3-tlenek *N*-(4-trifluorometylofenylo)-1,5-dimetylo-1*H*-imidazo-4-karboksamidu (b). Kolorem czerwonym zaznaczono obszary krótkich kontaktów międzycząsteczkowych o wartościach d_{norm} mniejszych niż suma odpowiednich promieni van der Waalsa.

Zupełnie inaczej przedstawia się sytuacja, gdy analizowane są oddziaływania międzycząsteczkowe. Na przykład obecność w cząsteczce *N*-tlenków *p*-nitropirydyny dwóch różnych grup funkcyjnych zawierających wiązania azot – tlen (*N*-tlenkowej i nitrowej) dała mi możliwość porównania ich właściwości protodonorowych [H6]. Analiza parametrów geometrycznych wykazała, że również ugrupowanie nitrowe może być akceptorem wiązań wodorowych, co zostało zweryfikowane przez zastosowanie analizy powierzchni Hirshfelda – ujawniły się obszary dodatniej wartości d_{norm} w otoczeniu nitrowych atomów tlenu (Rysunek 11).



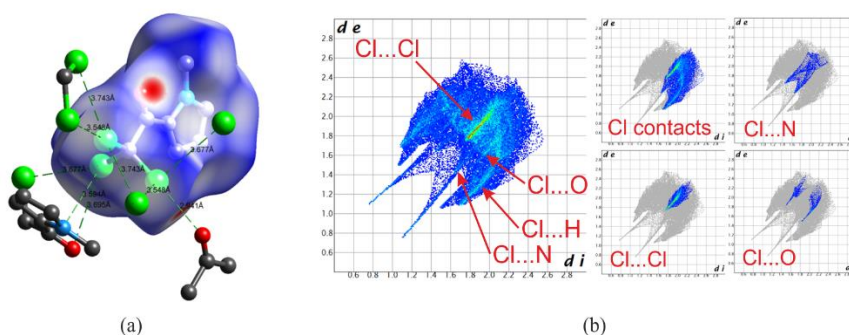
Rysunek 11. Porównanie rozkładu wartości parametru d_{norm} na cząsteczkowych powierzchniach Hirshfelda w otoczeniu grup: *N*-tlenkowej (a) i nitrowej (b) w kokryształach *N*-tlenku *p*-nitropirydyny z kwasem galusowym (u góry). Kolorem czerwonym zaznaczono obszary o wartościach d_{norm} mniejszych niż suma odpowiednich promieni van der Waalsa. W dolnej części rysunku przedstawiono porównanie dwuwymiarowych histogramów kontaktów w międzycząsteczkowych $O_{internal}...H$ sporządzonych na podstawie analizy powierzchni Hirshfelda z zaznaczeniem obszarów referencyjnych oddziaływań do grupy *N*-tlenkowej (d) i nitrowej (e).

Obecności wiązań wodorowych w kryształach towarzyszy pojawienie się krótkich kontaktów międzycząsteczkowych typu H...O dla obydwu grup funkcyjnych. Dekompozycja motywów otrzymanych na diagramach powierzchni Hirshfelda *N*-tlenków *p*-nitropirydyny umożliwia podział tych kontaktów na odpowiadające wiązaniom do grupy *N*-tlenkowej lub nitrowej jako akceptorów wiązań wodorowych. Okazuje się, że motywy obydwu grup funkcyjnych mają bardzo podobny kształt, ale rozmieszczone są w nieco innych obszarach diagramów. Kolory czerwony i niebieski przedstawiają granice najkrótszych i najdłuższych odległości międzycząsteczkowych. Widać wyraźnie, że grupa *N*-tlenkowa jest zdolna do tworzenia krótszych i silniejszych oddziaływań w porównaniu z grupą nitrową. W badanych strukturach kokryształów udziały związane z kontaktami H...O ściśle wynikają z obecności podstawnika nitrowego i odpowiednio wynoszą około 15% w przypadku *N*-tlenku pirydyny, oraz zmieniają się w zakresie od 20 do 30% dla *p*-nitro podstawionych analogów.

Metody oparte na analizie powierzchni cząsteczkowych Hirshfelda wykorzystałam również w opisie i obrazowaniu oddziaływań halogenowych [H3]. Analiza kontaktów międzycząsteczkowych w związkach zawierających grupę trichlorometylową wydawała mi się szczególnie użytecznym zagadnieniem, jako że we wcześniejszej literaturze nie przeprowadzono interpretacji geometrii wiązań halogenowych z zastosowaniem tej metody i nie było informacji, do których można by się odnieść przy ich badaniu.

Wiązania halogenowe grupy trichlorometylowej obecne w analizowanych strukturach pirolu, chinoliny czy kokryształu kwasu trichlorooctowego z *N*-metylomocznikiem ujawniają się na cząsteczkowych

powierzchniach Hirshfelda w postaci obszarów o dodatniej wartości d_{norm} , (kolor czerwony), natomiast na reprezentacjach dwuwymiarowych mogą być identyfikowane przez intensywnie zabarwiony obszar na przekątnej diagramu (Rysunek 12).



Rysunek 12. Schemat krótkich kontaktów międzycząsteczkowych z udziałem atomów chloru w strukturze krystalicznej 1-metylo-2-trichloroacetylpirolu (a) oraz odpowiadające im motywy na dwuwymiarowych reprezentacjach powierzchni Hirshfelda (b).

Analiza ilościowa wykazała, że w badanych kryształach największy udział w tworzeniu struktury supramolekularnej mają kontakty międzycząsteczkowe z udziałem atomów chloru (łącznie ponad 55%). W grupie tej udział kontaktów Cl...Cl wynosi około 10%, udziały Cl...O i Cl...N zmieniają się od do zależnie od typu powstających wiązań halogenowych, a kontakty Cl...H (30 – 41%) są ponad dwukrotnie liczniejsze niż H...H (5 – 15 %).

Analiza powierzchni Hirshfelda umożliwia także porównanie odmian polimorficznych [H3]. Dla badanej pochodnej chinoliny różnice te ujawniały się przede wszystkim w kontaktach między atomami wodoru. W cząsteczkach są to zawsze atomy terminalne, zatem zaobserwowany odmienny kształt odpowiadających im na diagramach obszarów wiąże się ściśle ze odmiennym sposobem rozmieszczenia cząsteczek w każdej z badanych struktur krystalicznych.

Pozycja atomu wodoru w wiąźniach wodorowych

Przedstawione wyniki badań w dużej części dotyczyły różnych aspektów międzycząsteczkowych oddziaływań wiążących o charakterze wiązań wodorowych. Wiązania te mogą być charakteryzowane przez parametry energetyczne, geometryczne lub spektroskopowe. W swoich pracach opierałam się na klasyfikacjach geometrycznych i energetycznych. Źródłem pierwszych były studia krystalograficzne, natomiast drugie otrzymane zostały poprzez zastosowanie metod obliczeniowych chemii kwantowej. Analiza energii opierała się na wykonaniu obliczeń *single point* (SP) bazujących na geometrii eksperymentalnej lub optymalizacji geometrii układów modelowych. Do szacowania energii wiązań wodorowych stosowana była lokalna miara energii wynikająca z topologicznej analizy gęstości elektronowej w punkcie krytycznym wiązania wodorowego H...A. Aby taki punkt był poprawnie znaleziony, a następnie scharakteryzowany, niezbędne jest jak najdokładniejsze wyznaczenie położenia atomów połączonych ścieżką wiązania, na której się on znajduje (H i A).

Badania krystalograficzne uważane są, wśród metod eksperymentalnych, za najbardziej precyzyjne źródło informacji o geometrii wiązania wodorowego. Dyfrakcja rentgenowska kryształów umożliwia ustalenie pozycji atomów na podstawie obserwowanych maksimum gęstości elektronowej. Zwykle położenie jądra i maksimum gęstości elektronowej atomu pokrywają się ze sobą. Nie dzieje się tak jednak dla atomu wodoru, który formalnie ma tylko jeden elektron. W wiązaniu kowalencyjnym średnia pozycja tego elektronu, a więc i obserwowane maksimum gęstości elektronowej, jest przesunięta w kierunku atomu bardziej elektroujemnego. Powoduje to powstanie rozbieżności między położeniem jądra atomowego a ustaloną,

w oparciu o maksimum gęstości elektronowej, pozycją atomu wodoru. Z tego powodu w metodzie rentgenograficznej wyznaczone wartości parametrów geometrycznych wiązania wodorowego $d(D-H)$ i $d(H...A)$ z założenia dotyczą maksimum gęstości elektronowej, a nie pozycji jądra atomu wodoru i w porównaniu z wynikami spektroskopowymi obarczone są błędem.

Jak więc widać w przypadku badań krystalograficznych opartych na dyfrakcji rentgenowskiej kryształów, prawidłowe ustalenie położenia atomów wodoru nie jest zadaniem trywialnym i wszelkie błędy popełnione na tym etapie mogą sposób istotny wpływać na otrzymane energie wiązań wodorowych.

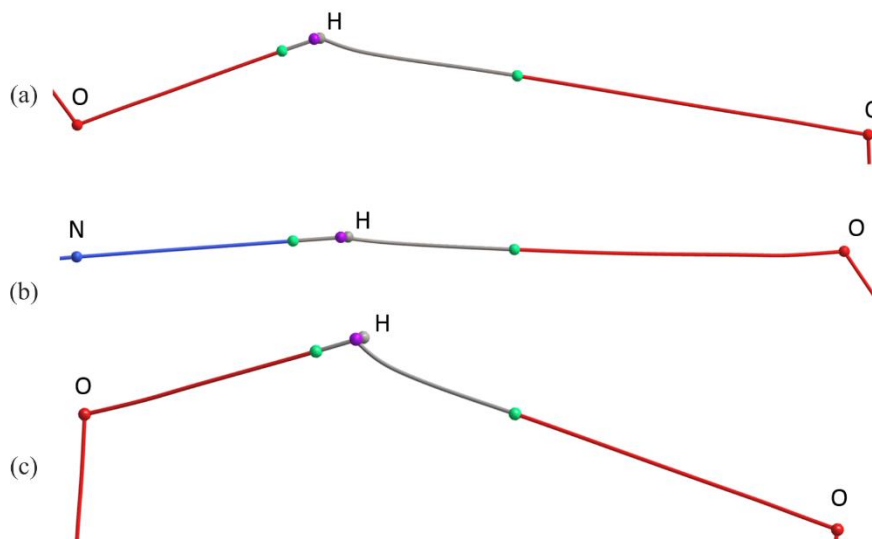
Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie dyfrakcji neutronowej. Wyniki otrzymane metodą neutronograficzną uważane są za bardziej wiarygodne. Pozycje atomów wodoru w strukturach krystalicznych ustalonych tą metodą odznaczają się większą precyzją oraz odnoszą się do położenia jąder atomowych, podobnie jak dla atomów pozostałych pierwiastków [73-76]. Jednakże wymagania techniczne, koszt i znacznie mniejsza dostępność eksperymentu neutronograficznego sprawiają, że wykonanie takiego pomiaru nie zawsze jest możliwe. Z tych powodów odsetek struktur krystalicznych ustalonych na podstawie studiów neutronograficznych jest niewielki i wynosi około 0,2% [39].

Jak wspomniałam we wprowadzeniu, nie można obecnie nie doceniać roli badań krystalograficznych w analizie struktury związków chemicznych. Z drugiej strony metody obliczeniowe współczesnej chemii kwantowej stają się coraz powszechniejszym narzędziem w analizie i interpretacji struktury cząsteczki. Powiązanie tych dwóch podejść daje nowe możliwości opisu struktury różnorodnych układów na poziomie subatomowym. Stąd, w wielu pracach wykorzystuje się geometrie cząsteczek czy kompleksów międzycząsteczkowych znane z eksperymentów krystalograficznych jako punkt wyjścia do zaawansowanych badań opartych na teoriach mechaniki kwantowej. Ze względu na opisany problem pozycji atomu wodoru, w przypadku wyników rentgenograficznych koniecznym staje się jednak zastosowanie procedur „korygujących” odpowiednie długości wiązań kowalencyjnych. Wykorzystuje się w tym celu wydłużenie do tzw. uśrednionych standardowych długości neutronograficznych [77-78] lub optymalizację układów w warunkach periodycznych [79]. Pierwszy sposób jest znacznie prostszy i bardziej popularny. Dotychczas w swoich pracach posługiwałam się tym właśnie podejściem. Wiadomo jednak, że procedura ta może prowadzić do nie do końca poprawnych długości wiązań kowalencyjnych, zwłaszcza gdy rozważane są silne wiązania wodorowe [80-82]. Ponadto, ze względu na rosnącą liczbę dostępnych wyników badań neutronograficznych, w ciągu ostatnich dziesięcioleci obliczone średnie długości wiązań kowalencyjnych uległy zmianie: np. dla grupy hydroksylowej z $d(O-H) = 0,967 \text{ \AA}$ [77] do $d(O-H) = 0,983 \text{ \AA}$ [78]. Między innymi z wymienionych powodów, problem ustalenia poprawnej pozycji atomów wodoru w wynikach dyfrakcji rentgenowskiej zwraca od dawna uwagę badaczy.

Czy istnieje zatem prosty, szybki i niezbyt kosztowny sposób poprawnego skorygowania długości wiązań do atomów wodoru? Pytanie to wciąż powracało w czasie prowadzonych przeze mnie badań krystalograficznych. Z pomocą przyszła metoda QTAİM, która, jak się okazuje, może udzielić tu odpowiedzi.

Analiza topologiczna gęstości elektronowej układu umożliwia wyznaczenie sieci atraktorów atomowych (czyli maksimów gęstości elektronowej) dla zadanego rozkładu jąder atomowych, a następnie porównanie rozmieszczenia jednych i drugich. Takie badania zostały przeze mnie wykonane zarówno dla cząsteczek o geometrii znanej z eksperymentu rentgenowskiego jak i dla wybranych układów modelowych [H7]. Okazało się, że w przypadku atomów niewodorowych nie ma istotnej różnicy między pozycją atomu a pozycją atraktora.

Zupełnie inaczej przedstawia się sytuacja z atomami wodoru. Obliczenia ujawniły wyraźne różnice między położeniem jądra atomu wodoru a jego atraktorem gęstości elektronowej (Δr), które zmieniały się w zakresie od 0,004 do 0,032 \AA (Rysunek 13).



Rysunek 13. Fragmenty grafów molekularnych w obszarach wiązań wodorowych O-H...O i N-H...O przedstawiające różnice w pozycjach jąder atomów wodoru (kolor szary) i odpowiadających im atraktorów gęstości elektronowej (kolor fioletowy). Wiązania wodorowe międzycząsteczkowe w układach: woda – formaldehyd (a); kwas izocyjanowodorowy – formaldehyd (b); wiązanie wewnątrzcząsteczkowe w cząsteczce 2,5-diacetylochinonu. Kolorem zielonym zaznaczono punkty krytyczne wiązań.

Obserwowane różnice nie zależały od metody obliczeń (testowanych było kilka popularnych funkcjonałów gęstości elektronowej: B3LYP, BHandHLYP, CAM-B3LYP, LC- ω PBE, M062X, M06L, ω B97XD w bazie funkcyjnej aug-cc-pVTZ) ani nawet od tego, czy atom wodoru uczestniczy w wiązaniu wodorowym czy nie. W tym ostatnim przypadku w sposób istotny zmieniała się długość wiązania kowalencyjnego (wydłużenie wiązania donorowego D-H), ale nie obserwowana wartość Δr . Istotny wpływ miały rodzaj pierwiastka oraz formalna hybrydyzacja atomu z jakim związany jest atom wodoru. Przeanalizowanie otrzymanych wyników pozwoliło na zaproponowanie zestawu poprawek korygujących długości wiązań kowalencyjnych do atomów wodoru w celu właściwego dostosowania danych rentgenograficznych do wykonania obliczeń chemiczno-kwantowych typu *single point*.

Tabela 1. Obserwowane różnice Δr [Å] między pozycjami jąder atomów wodoru i odpowiadających im atraktorów (maksimów) gęstości elektronowej (metoda obliczeń B3LYP/aug-cc-pVTZ).

wzór związku	charakter wiązania kowalencyjnego R-H	Δr [Å]	wzór związku	charakter wiązania kowalencyjnego R-H	Δr [Å]
LiH	Li-H	0.004	H ₂ CNH	N-H (sp ²)	0.020
BeH ₂	Be-H	0.011	CNH	N-H (sp)	0.025
B ₂ H ₆	B-H	0.012	H ₂ O	O-H	0.027
CH ₄	C-H (sp ³)	0.016	HF	F-H	0.032
C ₂ H ₄	C-H (sp ²)	0.016	PH ₃	P-H	0.011
C ₂ H ₂	C-H (sp)	0.018	H ₂ S	S-H	0.014
C ₆ H ₆	C-H (aromatyczny)	0.016	HCl	Cl-H	0.017
NH ₃	N-H (sp ³)	0.021	HBr	Br-H	0.014

W świetle prowadzonych współcześnie badań i faktu, że w wielu programach komputerowych, wydłużenie odpowiednich wiązań kowalencyjnych staje się procedurą automatyczną, wydawało mi się szczególnie istotnym uwypuklenie problemu istnienia rozbieżności w ustalaniu pozycji atomów wodoru między wynikami metod rentgenograficznych a neutronograficznych.

Znaczenie prowadzonych badań i ich potencjalne zastosowanie

Stosowane przez mnie połączenie eksperymentalnej techniki badawczej, jaką jest dyfrakcja rentgenowska kryształów, z metodami obliczeniowymi współczesnej chemii kwantowej pozwoliło na szczegółową charakterystykę analizowanych wiązań wodorowych i halogenowych. Oprócz klasycznego opisu ich cech geometrycznych oraz struktury kryształu, prowadzone badania umożliwiły mi również analizę energetyczną wybranych oddziaływań oraz oszacowanie ich potencjalnych efektów kooperatywnych. Zaprezentowana kombinacja dwóch różnych teorii, czyli QTAIM i NBO, pozwoliła mi odnieść się do analizowanych problemów z punktu widzenia dwóch wzajemnie uzupełniających się metod.

Badania opisane w niniejszym referacie koncentrowały się w kilku równoległych nurtach, w każdym z nich prowadząc do nowych spostrzeżeń. Sprawia to, że w przedstawionym cyklu publikacyjnym można wskazać kilka najważniejszych obserwacji i wniosków.

Pierwszym z nich jest poznanie i opis charakteru wiązania azot - tlen w grupie *N*-tlenkowej. Przeprowadzone badania pozwoliły mi stwierdzić, że w *N*-tlenkach aromatycznych wiązanie to ma częściowo podwójny charakter na skutek oddziaływania wolnych par elektronowych atomu tlenu z orbitalami antywiązącymi. Należy podkreślić, że tego typu badania nad grupą pochodnych aromatycznych nie były dotychczas prowadzone. Charakterystyka wiązania azot - tlen i jego roli w stabilizacji struktur krystalicznych są szczególnie ważne w świetle rosnącego zainteresowania tego typu związkami [83-88]. Przedstawiony problem ma również swoje bezpośrednie przełożenie na opis właściwości ugrupowania *N*-tlenkowego w oddziaływaniach międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za architekturę kryształów.

Obserwacje strukturalne otrzymane na podstawie analizy układów modelowych zawierających cząsteczki *N*-tlenków oddziałujące z donorami wiązań wodorowych i halogenowych, zostały potwierdzone przez wyniki badań krystalograficznych. Atom tlenu grupy *N*-tlenkowej okazał się być dobrym akceptorem różnorodnych wiązań wodorowych. Otrzymane wyniki wskazują, że właściwy dobór podstawników w cząsteczkach *N*-tlenków umożliwia istotną modyfikację energii powstających oddziaływań wodorowych, prowadząc nawet do reakcji przeniesienia protonu.

Wykazałam, że grupa *N*-tlenkowa może być również akceptorem wiązań halogenowych. We wcześniejszej literaturze nie wskazywano na możliwość tworzenia tego rodzaju oddziaływań międzycząsteczkowych do *N*-tlenkowego atomu tlenu. Otrzymane relatywnie niskie wartości energii oddziaływania, jak i wyniki przeglądu krystalograficznej bazy danych, wskazują jednak, że wiązania halogenowe nie odgrywają tak istotnej roli w stabilizacji struktury krystalicznej *N*-tlenków jak wiązania wodorowe.

Nieco inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku podstawnika trichlorometylowego. Stwierdziłam, że grupa trichlorometylowa jest zdolna do tworzenia względnie silnych wiązań halogenowych, które wobec braku wiązań wodorowych stają się istotnym czynnikiem wpływającym na architekturę kryształu i stabilizującym jego strukturę. Wykonane badania krystalograficzne wykazały, że efekt kooperatywny dotyczy wiązań halogenowych w taki sam sposób jak wiązań wodorowych, na co wcześniej nie wskazywano w literaturze. Przedstawione w publikacji wnioski stały się przesłanką dla innych badaczy do podjęcia studiów nad kooperatywnością wiązań halogenowych [89-92].

Uzyskane przeze mnie wyniki pozwoliły na poznanie i charakterystykę typowych syntonów molekularnych wybranych grup funkcyjnych, a następnie na poddanie ich szczegółowej analizie geometrycznej i energetycznej. Na przykład, we wcześniejszej literaturze wzmianki o możliwości tworzenia kokryształów z *N*-tlenkowymi pochodnymi pirydyny były nieliczne. Brakowało również szczegółowych opracowań dotyczących sposobów agregacji cząsteczek w takich strukturach i opisu charakteru tworzących się międzycząsteczkowych motywów strukturalnych. Również synton molekularny powstający w wyniku oddziaływań pochodnych mocznika z kwasami, zwłaszcza prowadzących do kompleksów stabilizowanych

mostkami solnymi, był wcześniej mało poznany. Tymczasem wiadomo, że poznanie nowych syntonów oddziaływań międzycząsteczkowych z uwzględnieniem ich aspektów energetycznych, ma szansę na wykorzystanie w badaniach nad rozpoznawaniem molekularnym i w inżynierii kryształów.

Opis oddziaływań międzycząsteczkowych w badanych przeze mnie syntonach molekularnych został wzbogacony o ich charakterystykę z zastosowaniem analizy powierzchni Hirshfelda. Wydaje się to szczególnie użyteczne w świetle faktu, że ta nowa metoda notuje w ostatnich latach ogromny wzrost zainteresowania. Opis i wizualizacja wiązań halogenowych, czy graficzna charakterystyka właściwości protonoakceptorowych grup *N*-tlenkowej i nitrowej dostarczają nowych informacji służących do dalszych interpretacji wyników tej metody i niewątpliwie mogą być wykorzystywane w celach porównawczych. W przedstawionych pracach wykazałam również, że metoda analizy powierzchni Hirshfelda jest pomocna w porównywaniu struktur kryształów serii pochodnych, pokrewnych związków czy odmian polimorficznych.

Przedstawiona propozycja korygowania pozycji atomów wodoru znanych z eksperymentu rentgenograficznego pozostaje w ścisłym związku z problematyką dotyczącą charakterystyki wiązań wodorowych w stanie krystalicznym. Prawidłowe ustalenie położenia atomu wodoru w mostku wodorowym ma fundamentalne znaczenie w analizie właściwości geometrycznych wiązań wodorowych. W przypadku angażowania metod obliczeniowych chemii kwantowej dla klastrów o strukturze znanej z badań rentgenograficznych konieczna jest korekta długości wiązań kowalencyjnych do atomów wodoru. Dotychczas standardowym podejściem było stosowanie tzw. uśrednionych długości neutronograficznych. Tymczasem wykonana w oparciu teorię QTAIM analiza problemu jest czymś zupełnie nowym. Pozwoliła ona na zaproponowanie stosunkowo prostego i wygodnego w użyciu rozwiązania, którego dotychczas brakowało.

Podsumowując, wyniki opisane w przedstawionym cyklu publikacji, dostarczają nowych informacji i wydają się być istotne z punktu widzenia szeroko rozumianej chemii strukturalnej. Moim celem przy podejmowaniu badań było wniesienie nowego wkładu i poszerzenie istniejącej wiedzy o stabilizujących oddziaływaniach międzycząsteczkowych w stanie krystalicznym. Poprzez wykorzystanie nowoczesnych teorii kwantowych zastosowane podejście wykracza poza standardową metodykę badań krystalograficznych. Wskazałam również możliwości aplikacyjne proponowanych rozwiązań zarówno w klasycznej rentgenografii strukturalnej, metodach rozpoznawania molekularnego jak i badaniach opartych na wynikach krystalograficznych, a angażujących metody obliczeniowe współczesnej chemii kwantowej. Ze względu na coraz częstsze łączenie tych dwóch podejść wydaje się, że jest to kierunek, który warto rozwijać.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

Moja dotychczasowa działalność naukowa jest od lat związana z krystalografią i wykorzystaniem metod rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów. Od pewnego momentu do swojej metodyki badań włączyłam metody obliczeniowe bazujące na teoriach współczesnej chemii kwantowej. Celem prowadzonych prac było przede wszystkim poznanie i opis budowy cząsteczek oraz architektury kryształów różnych związków organicznych, metaloorganicznych oraz kompleksowych.

Badania prowadzone razem z moimi współpracownikami z obecnej Katedry Chemii Teoretycznej i Strukturalnej Uniwersytetu Łódzkiego zaowocowały licznymi publikacjami zespołowymi. Wśród nich na uwagę zasługują prace dotyczące analizy eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej w kryształach oparte na wysokorozdzielczych pomiarach dyfrakcyjnych wykonanych w ośrodku synchrotronowym DESY w Niemczech (publikacje [P28] i [P29] załącznik 3).

Do szczególnych osiągnięć naukowo-badawczych zaliczam również prace realizowane we współpracy z pracownikami zespołu Katedry Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Ich wynikiem są

liczne publikacje w dziedzinie chemii metaloorganicznej (publikacje [P3], [P6], [P8], [P14], [P15], [P17], [P18], [P19], [P20], [P22], [P23], [P25], [P30], [P31], [P33], [P34] i [P35] załącznik 3). Dominują wśród nich projekty interdyscyplinarne, w których zajmowałam się badaniem budowy cząsteczkowej i krystalicznej nowych metalocenów. Obiektem badań były związki kompleksowe żelaza, wolframu, molibdenu i rutenu będące potencjalnymi markerami farmakologicznymi. Prowadzone badania miały również na celu wykrywanie i ustalenie konfiguracji absolutnej czystych enancjomerów wybranych metalocenów.

Za istotne uważam także badania strukturalne kompleksów miedzi i platyny oraz ich heterocyklicznych ligandów, które prowadziłam we współpracy z pracownikami zespołu Zakładu Chemii Bionieorganicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (publikacje [P2], [P4], [P5], [P9], [P10], [P12], [P16], [P21], [P26], [P27] i [P32] załącznik 3). Są to związki alkilujące o właściwościach cytotoksycznych, a zarazem potencjalne leki przeciwnowotworowe.

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje łącznie 44 publikacje w czasopiśmie recenzowanym, w tym 25 po doktoracie (pełna lista zamieszczona jest w załączniku nr 3). Prowadzone przeze mnie prace oraz wspólne osiągnięcia naukowo-badawcze zaowocowały wieloma nagrodami zespołowymi m.in. Rektora Uniwersytetu Łódzkiego, Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Ministra Zdrowia.



Literatura:

1. G.R. Desiraju, "Crystal Engineering: The Design of Organic Solids", Elsevier, Amsterdam 2008.
2. G.R. Desiraju, T. Steiner, "The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology", Oxford University Press, New York 1999.
3. Z. Bojarski, M. Główska, Z. Jaskólski, K. Ławniczak-Jabłońska, K. Łukaszewicz, B. Oleksym, „Słownik Terminów Krystalograficznych”, Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej, Łódź 2003.
4. G. P. Stahly, *Cryst. Growth & Des.* (2009) 9, 4212.
5. G.P. Stahly, *Cryst. Growth & Des.* (2007) 7, 1007.
6. M.J. Zaworotko, *Crystal Growth & Design* (2007) 7, 616.
7. C.B. Aakeroy, M.E. Fasulo, J. Desper, *J. Mol. Pharmaceutics* (2007) 4, 317.
8. M.J. Zaworotko, *Cryst. Growth & Des.* (2007) 7, 4.
9. R.F.W. Bader, "Atoms in molecules - a quantum theory", Oxford University Press, Oxford 1994.
10. F. Weinhold, F. Landis (2005) "Valency and bonding. A natural bond orbital donor-acceptor perspective" Cambridge University Press, Cambridge 2005.
11. M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* (2009) 11, 19.
12. G.A. Jeffrey, W. Saenger, "Hydrogen Bonding in Biological Structures", Springer-Verlag, Berlin, 1991
13. G.A. Jeffrey, "An Introduction to Hydrogen Bonding", Oxford University Press, New York, 1997.
14. G.R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* (2002) 35, 565.
15. E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* (2011) 83, 1619.
16. T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2002) 41, 48.
17. P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* (1994) 116, 910.
18. G. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, *Acta Crystallogr.* (1993), B49, 564.
19. G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.* (2000) 552, 1.
20. S.J. Grabowski, W.A. Sokalski, J. Leszczyński, *J. Phys. Chem. A* (2006) 14, 4772.
21. S.J. Grabowski, *Chem. Rev.* (2011) 111, 2597.
22. C.A. Morrison, M.M. Siddick, P.J. Camp, C.C. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* (2005) 127, 4042.
23. M. Garcia-Viloca, A. Gonzalez-Lafont, J.M. Lluch, *J. Am. Chem. Soc.* (1997) 119, 1081.
24. A. Filarowski, A. Koll, T. Głowiak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2.* (2002) 835.
25. M. Jasiński, G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* (2008), 1916.
26. M.C. Etter, *Acc. Chem. Res.* (1990) 23, 120.
27. V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, G. Gilli, Y.M. Issa, O.E. Sherif, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1993) 2223.
28. P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* (2000) 122, 10405.
29. E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* (1998) 285, 170.
30. P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 13554.
31. P.L.A. Popelier „Atoms in Molecules, an Introduction” Prentice Hall, 2000.
32. R.J. Gillespie, I. Bytheway, E.A. Robinson, *Inorg. Chem.* (1998) 37, 6884.
33. A.E. Reed, P. v R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* (1990) 112, 1434.
34. I. Love, *J. Phys. Chem. A* (2006) 110, 10507.

35. D.B. Chesnut, *Chem. Phys.* (2003) 291, 141.
36. J.A. Dobado, H. Martinez-Garcia, J. Molina, M.R. Sundberg, *J. Am. Chem. Soc.* (1998) 120, 8461.
37. S. Youssif, *Archivoc* (2001) 242.
38. I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* (2000) 122, 11154.
39. F. H. Allen, *Acta Crystallogr.* (2002) B58, 380.
40. S.L Childs, G.P. Stahly, A. Park, *Mol. Pharm.* (2007) 4, 323.
41. M. Du, Z-H. Zhang, X-J. Zhao, H. Cai, *Cryst. Growth Des.* (2006) 6, 114.
42. V. Videnova-Adrabsinska, M.C. Etter, *J. Chem. Crystallogr.* (1995) 25, 823.
43. G. Smith, K.E. Baldry, K.A. Byriel, C.H.L. Kennard, *Aust. J. Chem.* (1997) 50, 727.
44. Y.V. Nelyubina, K.A. Lyssenko, D.G. Golovanov, M.Y. Antipin, *CrystEngComm.* (2007) 9, 991.
45. A.J. Cruz-Cabeza, G.M. Day, W. Jones, *Chem. Eur. J.* (2008) 14:8830.
46. A. Alhalaweh, S. George, D. Bostrom, S.P. Velaga, *Cryst. Growth Des.* (2010) 10, 4847.
47. M. Gryl, A. Krawczuk-Pantula, K. Stadnicka, *Acta Crystallogr.* (2011) B67, 144.
48. J.H. Bryden, *Acta Crystallogr.* (1957) 10, 714.
49. S. Harkema, J.H.M. Ter Brake, H.J.G. Meutstege, *Acta Crystallogr.* (1979) B35, 2087.
50. P. Ballesteros, R. M. Claramunt, T. Cafiada, C. Foces-Foces, F. Hernandez Cano, J. Elguero, A. Fruchier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1990) 1215.
51. J. Hartung, R. Kneuer, M. Schwarz, I. Svoboda, H. Fueß, *Eur. J. Org. Chem.* (1999) 97, 2106
52. A. Szemik-Hojniak, T. Glowiak, A. Puszko, Z. Talik, *J. Mol. Struct.* (1998) 77.
53. J.E. Leffler, *Science* (1953) 117, 340.
54. G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* (1955) 77, 334.
55. F. Guthrie, *J. Chem. Soc.* (1863) 16, 239
56. G.R. Desiraju, P.S. Ho, L. Kloo, A.C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, *Pure Appl. Chem.* (2013) 85, 8, 1712.
57. P. Politzer, J.S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2010) 12, 7748.
58. P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* (2005) 38, 386.
59. E. Corradi, S.V. Meille, T.M. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2000) 39, 1782.
60. P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, *CrystEngComm.* (2006) 8, 946.
61. A.T. Dubis, M. Domagała, S.J. Grabowski, *New J. Chem.* (2010) 34, 556.
62. S.J. Grabowski, T.A. Dubis, D. Martynowski, M. Główka, M. Palusiak, J. Leszczyński, *J. Phys. Chem A* (2004) 108, 5815.
63. A. Karpfen, *Adv. Chem. Phys.* (2002) 123, 469.
64. R. D. Parra, S.Bulusu, X.C. Zeng, *J. Chem. Phys.* (2003) 118, 3499.
65. S. Xantheas, *J. Chem. Phys.* 100 (1994) 7523.
66. S. Xantheas, *Chem. Phys.* (2000) 258, 225.
67. L. Albrecht, R.J. Boyd, *Compt. And Theoretical Chem.* (2015) 1053, 328.
68. L. Albrecht, S. Chowdhury, R.J. Boyd, *J. Phys Chem. A* (2013) 117, 10790.
69. J.M. Guevara-Vela, R. Chavez-Cavillo, M. Garcia-Revilla, J. Hernandez-Trujillo, O. Christansen, E. Francisco, A.M. Pendas, T. Rocha-Rinza, *Chem. Eur. J.* (2013), 19, 14304.
70. J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta. Crystallogr.* (2004) B60, 627.
71. F.L. Hirshfeld, *Theor. Chem. Acta* (1977) 44, 129.
72. J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *Chem. Commun.* (2007) 3814.
73. T. Steiner, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* (1992) 114, 10146.
74. Hibbs, D. E.; Overgaard, J.; Piltz, R. O. *Org. Biomol. Chem.* 2003,1, 1191.
75. A.O. Madsen, S. Mason, S. Larsen, *Acta Crystallogr.* (2003) B59, 653.
76. A.O. Madsen, C. Flensburg, R.F. Stewart, S. Larsen, H.O. Sørensen, *Acta Crystallogr.*, (2004) A60, 550.
77. F.H Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* (1987), S1
78. F.H. Allen, J.I. Bruno, *Acta Crystallogr.* (2010) B66, 380.
79. R. Dovesi, R. Orlando, A. Erba, C.M. Zicovich-Wilson, B. Civalleri, S. Casassa, L. Maschio, M. Ferrabone, M. De La Pierre, P. D'Arco, Y. Noel, M. Causa, M. Rerat, B. Kirtman, *Int. J. Quantum Chem.* (2014) 114, 1287.
80. I.S. Konovalova, Y.V. Nelyubina, K.A. Lyssenko, B.V. Paponov, O.V. Shishkin, *J. Phys. Chem. A* (2011) 115, 8550.
81. B.B. Averkiev, A.A. Korlyukov, M.Y. Antipin, A.B. Sheremetev, T.V. Timofeeva, *Cryst. Growth Des.* (2014) 14, 5418.
82. V.Z. Zhurov, A.A. Pinkerton, *J. Phys. Chem. A* (2015) 119, 13092.
83. G. Powis, M.M. Ames, J.S. Kovac *Cancer Res.* (1979) 39; 3564.
84. C. Herbert, A. Hettiaratchi, D.C. Webb, P.S. Thomas, P.S. Foster, R.K. Kumar *Clinical Experiment. Allergy* (2008) 38, 847.
85. J.R. Amsden, P.O. Gubbins, S. McConnell, E. Anaissie, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2013) 57, 3420.
86. W.A. Denny, *Curr. Med. Chem.* (2004) 4, 395.
87. E. Torres et al, *Eur. J. Med. Chem.* (2013) 66, 324.
88. M.E Sawaya, J. Shapiro *Clinics in Derm.* (2000) 18, 177.
89. X.C. Yan, P. Schyman, W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. A* (2014), 118, 2820.
90. M. Domagała, P. Matczak, M. Palusiak, *Comp. Theoret. Chem.* (2012) 998, 26.
91. J. George, V.L. Deringer, R. Dronskowski, *J. Phys. Chem. A* (2014), 118, 3139.
92. J. Dominikowska, F.M. Bickelhaupt, M. Palusiak, C. Fonseca Guerra, *Chem. Phys. Chem.* (2016) 17, 474.