

WIADOMOŚCI *chemiczne*

*Zeszyt specjalny
dedykowany
Profesorowi
Lucjancowi Sobczykowi
z okazji
90 rocznicy urodzin*

2017

(71)

7-8

(841-842)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana ze środków KNOW (Krajowego Naukowego Ośrodka Wiadującego)
na lata 2014–2018 dla Wrocławskiego Centrum Biotechnologii.

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,
BOGUSŁAW BUSZEWSKI (PRZEWODNICZĄCY), TADEUSZ GORECKI,
MIĘTEK JARONIEC, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JERZY LESZCZYNSKI, KRZYSZTOF MATYJASZEWSKI, PIOTR PANETH,
JANUSZ PAWLISZYN, K. MICHAŁ PIETRUSEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, SŁAWOMIR RUBINSZTAJN, GRZEGORZ SCHROEDER,
ANDRZEJ W. SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

MARCIN DRĄG, ADAM JEZIERSKI, LESZEK KĘPIŃSKI,
LUDWIK KOMOROWSKI, WITOLD RYBA-ROMANOWSKI, SŁAWOMIR SZAFERT,
ANDRZEJ TROCHIMCZUK, KAZIMIERA WILK

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

REDAKCJA BARBARA LATKO

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN
BARBARA LATKO (FINANSE)
KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel.: 71 375 73 89, tel./fax: 71 322 14 06
e-mail: wchem@wchuwr.pl

INTERNET

<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm> (English abstracts)
<http://www.dbc.wroc.pl> (pełne teksty publikacji od roku 2006)

„Wiadomości Chemiczne” są wydawane w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2017
pISSN 0043-5104
eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w sierpniu 2017

Przygotowanie do druku i druk:
Firma Wydawnicza K2, e-mail: k2@druk-k2.pl



W DZIEWIĘĆDZIESIĄTĄ ROCZNICĘ URODZIN PROFESORA LUCJANA SOBCZYKA

Lucjan Sobczyk urodził się 4 sierpnia 1927 w Natalinie (pow. wołkowyjski, obecnie na terytorium Białorusi). Studia rozpoczął w 1946 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu i Politechniki Wrocławskiej. Już od trzeciego roku studiów był zatrudniony na etacie młodszego asystenta w Katedrze Chemii Fizycznej, kierowanej przez prof. Kazimierza Gumińskiego. Ten okres edukacji zaowocował zainteresowaniem chemią fizyczną, której późniejszy Profesor Sobczyk jest wierny do dzisiaj. Jego praca magisterska dotyczyła

badań kinetyki wymiany jonowej i została obroniona w 1951 r. W latach 50. XX w. najzdolniejszych absolwentów polskich uczelni kierowano na dalsze studia do Związku Radzieckiego. Tak też potoczyły się losy Lucjana Sobczyka, który podjął studia aspiranckie u światowej sławy fizykochemika prof. J.K. Syrkina w Instytucie Precyzyjnej Technologii Chemicznej w Moskwie. W czasie tych studiów, zajmowały się strukturą cząsteczek, oddziaływaniami międzymięsczkowymi, a zwłaszcza wiązaniem wodorowym. Studia w Moskwie zakończył pracą kandydacką (odpowiednik doktoratu) zatytułowaną „Поляризация диэлектрических систем с водородной связью” (Диэлектрическая поляризация систем с водородной связью). Z perspektywy lat widzimy, że wiązanie wodorowe i różnorodne aspekty oddziaływań międzymięsczkowych stały się wiodącą tematyką badań Profesora Sobczyka. Po powrocie z Moskwy, L. Sobczyk objął stanowisko adiunkta na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej (w roku 1951 nastąpił rozdział Uniwersytetu i Politechniki – chemię przydzielono Politechnice), natomiast w roku 1956, L. Sobczykowi powierzono zadanie zorganizowania laboratorium chemii fizycznej w ramach reaktywowej chemii uniwersyteckiej. Lucjan Sobczyk zostaje kierownikiem Katedry Chemii Fizycznej. Katedrą, a następnie Zespołem Naukowym kierował aż do przejęcia na emeryturę w 1998 roku. Profesor Sobczyk pełnił wiele funkcji organizacyjnych na uczelni: od 1962 do 1964 był prodziekanem, a od 1972 do 1974 dziekanem Wydziału Matematyki Fizyki i Chemii, w latach 1983–1981 pełnił funkcję prorektora ds. nauki. W latach 198–2010 był przewodniczącym Rady Naukowej Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, obecnie jest członkiem Rady Naukowej wspomnianego instytutu, a także członkiem rad naukowych Instytutu

Chemii Fizycznej PAN w Warszawie i Instytutu Fizyki Molekularnej PAN w Poznaniu. Profesor Sobczyk w roku 1976 został powołany na członka korespondenta Polskiej Akademii Nauk, a w 1989 r. został członkiem rzeczywistym PAN. Od 1954 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego, zaś w latach 1979–1984 był Prezesem Zarządu Głównego PTChem, w roku 2010 został wyróżniony członkostwem honorowym. Profesor Sobczyk jest inicjatorem powołania Sekcji Fizyko-chemii Organicznej PTChem, był też jej wieloletnim przewodniczącym. Jest członkiem Amerykańskiego Towarzystwa Naukowego, Londyńskiego Instytutu Fizyki, Amerykańskiego Stowarzyszenia na Rzecz Postępu Nauki (AAAS), Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC), Europejskiego Stowarzyszenia Krystalografów.

Profesor Sobczyk jest autorem, współautorem lub edytorem wielu cennych monografii, między innymi: *Wiązanie Wodorowe* (PWN 1969), *Metody Spektroskopii Oscylacyjnej* (PWN 1979), *Metody magneto- i elektrooptyczne* (PWN 1982), *Postępy metod rezonansowych w chemii* (PWN 1984), *Zjawiska relaksacji molekularnej* (Wyd. UWr. 1999), a również wielu skryptów i podręczników: *Chemia Fizyczna* (PWN 1980), *Chemia Fizyczna dla Przyrodników* (PWN 1975), *Eksperimentalna Chemia Fizyczna* (PWN 1982). Jest autorem lub współautorem 306 prac oryginalnych, 26 artykułów przeglądowych, 16 artykułów dotyczących obecnego stanu i historii nauki, index Hirscha 35, cytowania bez autocytowań 4624 (czerwiec 2017). Wypromował 22 doktorów, z których 9 uzyskało tytuł profesora.

Profesor Sobczyk zapoczątkował cykl szkół chemii fizycznej i są one organizowane do dzisiaj. Obecnie noszą one nazwę *Central European School on Physical Organic Chemistry*.

Wspólnie z G. Zundelem zorganizował pierwszą konferencję poświęconą wiążaniu wodorowemu. Jej następne edycje weszły do stałego kalendarza wydarzeń naukowych pod nawą *Horizons in Hydrogen Bond Research*. Organizacja tak wielu seminariów i konferencji jest dowodem na wagę tematyki naukowej podjętej przez prof. Sobczyka, ale również świadczy o wyjątkowej osobowości Autora i o Jego autorytetie w międzynarodowym środowisku naukowym.

W uznaniu dorobku i zasług Profesor Sobczyk otrzymał wiele nagród i wyróżnień, między innymi: Nagrodę Prezesa Rady Ministrów, odznaczenia państwowie i regionalne. Jest odznaczony medalami J. Śniadeckiego i J. Zawidzkiego, przyznawanymi przez Polskie Towarzystwo Chemiczne, medalem Hanusa, przyznawanym przez Czechosłowackie Towarzystwo Chemiczne, jest honorowym członkiem Wydziału Struktury Rosyjskiej Akademii Nauk, doktorem *honoris causa* Uniwersytetu w St. Petersburgu i Uniwersytetu Wrocławskiego.

Zasadniczy nurt zainteresowań naukowych Profesora Sobczyka to przede wszystkim wiązanie wodorowe między- i wewnętrzczasteczkowe, ale również szeroko pojęta struktura cząsteczek, eksperimentalne przejawy oddziaływań i nowe materiały o potencjalnych zastosowaniach (ferroelektryki, ciekłe kryształy). Początek drogi naukowej prof. Sobczyka to bez wątpienia dielektryczne i spektroskopowe

aspekty wiązania wodorowego, zaś dalsze prace są rezultatem ogromnej intuicji badawczej, pracowitości i umiejętności kierowania zespołami badawczymi. Profesor Sobczyk stworzył szkołę wiązania wodorowego, stając się międzynarodowym autorytetem w tej dziedzinie. Nie sposób wymienić wszystkich dotychczasowych osiągnięć. Wspomnijmy tu przynajmniej o hipotezie podwójnego minimum energetycznego dla wodoru w wiązaniu wodorowym. Hipoteza ta, zaproponowana już w pracy kandydackiej (doktorskiej), została wielokrotnie potwierdzona zarówno doświadczalnie, jak i teoretycznie. Znanym i szeroko cytowanym przez międzynarodowe środowisko naukowe jest opracowanie teorii i zbadanie właściwości silnych wiązań wodorowych z tzw. obszaru inwersyjnego. Wiązania te są obdarzone ciekawymi właściwościami, będącymi podstawą do zrozumienia anomalii efektu izotopowego, czy *continuum* absorpcji w podczerwieni. Badania zależności właściwości międzymiąsteczkowych wiązań wodorowych od charakteru protono-donorowego i protono-akceptorowego doprowadziły do znalezienia wielu korelacji między właściwościami tych wiązań i ΔpK_a związków tworzących te układy. Równie ciekawe rezultaty przyniosły badania wewnętrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, a w szczególności zasad Mannicha i Schiffa. Zainteresowanie strukturą i oddziaływaniami w fazie stałej doprowadziły do dużych osiągnięć zespołu kierowanego przez Profesora Sobczyka w fizykochemii ferroelektryków i ciekłych kryształów, w tym do odkrycia nowych ferroelektryków z grupy wodoroselenianów, halogenobizmutanów i halogenoantymonianów. Profesor Sobczyk to nie tylko wnikliwy badacz, ale i świetny nauczyciel i mistrz. Idee naukowe zapoczątkowane przez Profesora są nadal twórczo rozwijane przez zespoły, które stworzył, są obiektem badań kolejnych pokoleń chemików. Umiejętność kierowania zespołem, zaufanie którym obdarza nas Profesor, swoboda w kształtowaniu indywidualnej drogi, którą nam zostawia to cechy, za które uczniowie i współpracownicy są Mszczególnie wdzięczni.

Szanowny Panie Profesorze, prosimy przyjąć od współpracowników, uczniów i przyjaciół najserdeczniejsze życzenia z okazji 90. urodzin. Życzymy zdrowia i wielu sił do pracy naukowej i w życiu codziennym. Jesteśmy dumni, że mamy w Panu nie tylko Nauczyciela i Mistrza, ale i Przyjaciela.

Kazimierz Orzechowski
(Wydział Chemiczny Uniwersytetu Wrocławskiego)

TAUTOMERYZM I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA β -DIKETONÓW, TRIKETONÓW, β -KETOESTRÓW I β -KETOAMIDÓW. MINI PRZEGŁĄD

TAUTOMERISM AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF β -DIKETONES, TRIKETONES, β -KETOESTERS AND β -KETOAMIDES. A MINI REVIEW

Poul Erik Hansen

Roskilde University, Department of Science and Environment
Universitetsvej 1, DK-4000 Roskilde, Denmark
e-mail: Poulerik@ruc.dk

*The work is dedicated to Professor Lucjan Sobczyk on the occasion
of the 90th anniversary of his birthday*

Abstract

List of abbreviations and symbols

Introduction

1. Physical methods to detect tautomerism; 1.1. UV spectroscopy; 1.2. IR spectroscopy; 1.3. NMR spectroscopy; 1.3.1. Chemical shifts; 1.3.2. Isotope effects on chemical shifts; 1.3.2.1. Two-bond deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts; 1.3.2.2. One-bond ^{18}O isotope effects; 1.3.2.3. Five-bond deuterium isotope effects on ^{17}O chemical shifts; 1.3.2.4. Primary isotope effects

2. Compounds; 2.1. Usnic acid; 2.2. Tetracycline; 2.3. Curcumin; 2.4. 3-Acyl tetramic acids; 2.5. Humulones and hop acids; 2.6. Piroxicam; 2.7. Quinolone 3-esters;

Final remarks

Acknowledgements

References



Dr. Science Poul Erik Hansen, Professor in Chemistry at Roskilde University. Graduated from the University of Århus, Denmark 1970. Ph.D. in 1974. Doctor of Science, Roskilde University, 1996. In 1973–1974 the Royal Society Exchange Fellow. Guest professor in England, Canada and Australia. Advisory Board member of Magnetic Resonance in Chemistry, Open Spectroscopy Journal, Open MR Journal, ARKIVOC. Past President of the Danish Society for Molecular Spectroscopy. Past President of the Danish Chemical Society. Past President the International Society for Horizons in H-bond Research.

Member of the Danish Academy for Natural Science. Honorary guest professor at Chinese universities. Honorary member of the Polish Chemical Society. Research interests: hydrogen bonding, isotope effects, natural products, polycyclic aromatics and ionic liquids. Homepage: www.ruc.dk/~poulerik

ABSTRACT

The review deals with β -diketones, β -ketoester, β -ketoamides, triketones, their tautomerism and biological activity. In addition, it covers briefly methods to detect tautomerism in particular NMR and deuterium isotope effects on chemical shifts, both primary and secondary. A number of typical systems are treated such as: usnic acid, tetracyclines, piroxicam, curcuminoids, humulones, acyltetramic acids and quinolone 3-esters.

Keywords: β -diketones, β -ketoester, β -ketoamides, triketones, biological activity, NMR

Słowa kluczowe: β -diketony, β -ketoestry, β -ketoamidy, triketony, aktywność biologiczna, NMR

LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

- | | |
|-----|------------------------------|
| DFT | – Density Functional Theory |
| IR | – infrared |
| NMR | – nuclear magnetic resonance |
| ROS | – reactive oxygen species |
| UV | – ultraviolet |

INTRODUCTION

Tautomerism is defined as the movement of a light atom, typically hydrogen, coupled with a rearrangement of the electronic structure. The systems investigated also involve intramolecular hydrogen bonding. A typical example is that of acetylacetone (Fig. 1). This also demonstrates a common feature, the observation of both the keto and the enol form. Tautomeric equilibria may be slow or fast as demonstrated in Figure 1. The conversion from keto to enol form is slow, whereas the interconversion of the enol forms is ultra fast (femtosecond time scale). The equilibrium between keto and enol form is influenced by the polarity of the solvent. The speed of which the tautomeric forms can be interconverted is of course of interest as some drugs may be acting in a polar environment whereas other will act in a non-polar environment and may have to change from one form to the other.

In a discussion of structure-activity relationship it is of course important to know the exact structure [1]. Masand *et al.* [2] have discussed the influence of tautomerism on QSAR modeling, but not using compounds of the type discussed here. Examples of neglecting tautomerism is often found in literature. One example is usnic acid, which will be discussed later. The interest in tautomerism in relation to biological activity is increasing. However, some studies are purely theoretical and it should be kept in mind that the molecules are acting in a biological environment (typically a buffer of pH 7.4 and the fact that they should be bio-available). In the present review focus will be on tautomerism that has been established by physical methods.

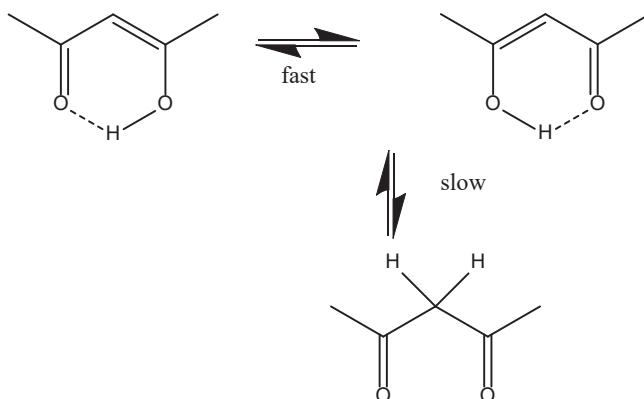


Figure 1. Tautomerism of acetylacetone
Rysunek 1. Tautomeryzm acetylacetonu

1. PHYSICAL METHODS TO DETECT TAUTOMERISM

A good source for information about physical methods and tautomeric equilibria is [3, 4]. So this will be treated very briefly here. “Fast” methods like UV and IR spectroscopy are in principle ideal in the investigation of tautomeric equilibria.

1.1. UV SPECTROSCOPY

For the compounds in this review a useful chromophore may be absent. Furthermore, UV spectroscopy is a very sensitive technique and very low concentrations are investigated. This has a number of drawback for compounds with hydroxyl groups as the content of water and oxygen are difficult to control.

1.2. INFRARED SPECTROSCOPY

IR should be an ideal way of detecting tautomerism. The strong C=O stretching vibration bands can tell about the number of tautomers and possibly their structure. The OH stretching frequencies are typically red shifted and become for strong hydrogen bonds broad. For a recent discussion see [5]. In practice infrared spectroscopy is not used very much for the compounds discussed in this review. Horta *et al.* [6] used matrix isolation IR spectroscopy, but found only one tautomer (see later). Gromak *et al.* [7] in 3-acyltetramic acid also found one form and possibly one more as shoulders.

1.3. NMR SPECTROSCOPY

In case of slow exchange separate signals can be seen in both the ^1H and ^{13}C NMR spectra. A classic example is acetylacetone. This spectrum also demonstrates the fast exchange of the two enol forms, as the methyl signal of the enol tautomers are equivalent (Fig. 2).

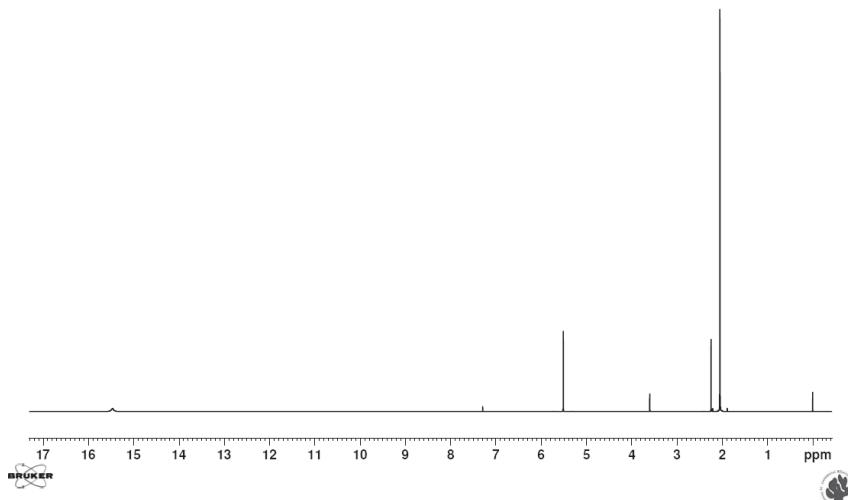


Figure 2. ^1H NMR spectrum of acetylacetone
Rysunek 2. Widmo ^1H NMR acetylacetonu

1.3.1. Chemical shifts

For non-symmetrical tautomeric systems in fast exchange chemical shifts may often be insufficient to establish the presence of a tautomeric equilibrium. One help is the calculation of the nuclear shieldings of the two tautomers and a fit to experimental data. For examples see [8].

^{17}O chemical shifts is another tool. The very large chemical shift range makes it a strong tool. The disadvantage is the broad lines and the low natural abundance of this isotope [9, 10].

Also Deuterium (^2H) NMR can be detected, but lines are often broad due to the quadrupolar effects. The natural abundance is also low. In addition, tritium (^3H) NMR spectroscopy is another way of investigating tautomerism. This of course will require tritium labelling. ^3H NMR is a very sensitive NMR measurement. As tritium is radioactive special precautions have to be taken to prevent contamination of the instrument.

1.3.2. Isotope effects on chemical shifts

Another very useful tool is isotope effects on chemical shifts. In this context deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts and one-bond ^{18}O isotope effects on ^{13}C chemical shifts as well as five bond deuterium isotope effects on ^{17}O chemical shifts and primary deuterium and tritium isotope effects are discussed.

In equilibrating systems isotope effects can be expressed in a simple way exemplified for deuterium as the isotope and ^{13}C as the nucleus for detection:

$$\Delta C_{\text{total}} = X_M \Delta C_{\text{int}}(M) + (1 - X_M) \Delta C_{\text{int}}(\text{PT}) + \Delta XH(D) (\delta C_M - \delta C_{\text{PT}}) \quad (1)$$

The first term is the intrinsic isotope effects in which the two forms and the mole fractions are taken into account. Intrinsic isotope effects behave very much like substituent effects. The second part is the change in the chemical shift due to a change in the equilibrium constant due to deuteration. The last term is seen to depend on the chemical shift difference between the equivalent carbons in the two tautomers. This means that this term can both be large and of both signs.

1.3.2.1. Two-bond deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts

It is also found that the formally two-bond isotope effects can be plotted against the equilibrium constant leading to a S-shaped graph (Fig. 3) [11].

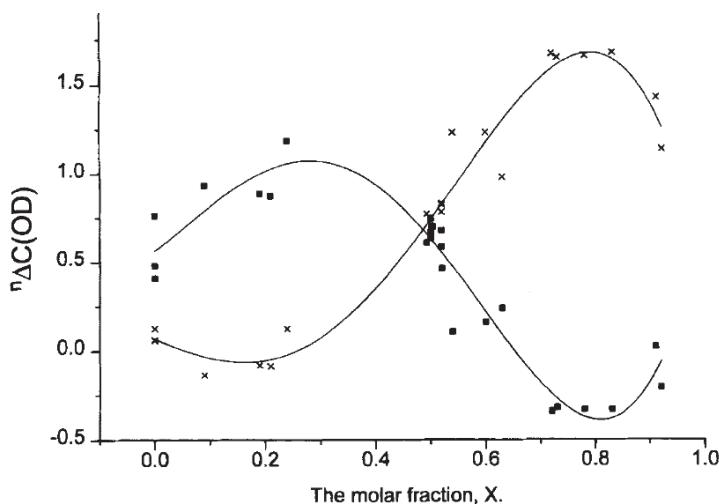


Figure 3. A plot of the two-bond deuterium isotope effects on ^{13}C vs the mole fraction. (From ref. 11, reproduced with permission from John Wiley and Sons)

Rysunek 3. Zależność wpływu efektów deuteroowania poprzez dwa wiązania na ^{13}C w zależności od ułamka molowego. (Z pracy 11, przedruk za zgodą John Wiley and Sons)

1.3.2.2. One-bond ^{18}O isotope effects

It has been shown that one-bond $^1\Delta^{18}\text{O}^{13}\text{C}$ isotope effects are distinctly larger for double bonds [12] than for single bonds [13] (Fig. 4).

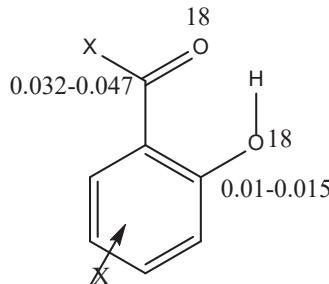


Figure 4. One-bond ^{18}O isotope effects on ^{13}C chemical shifts
Rysunek 4. Efekty izotopowe ^{18}O na przesunięcia chemiczne ^{13}C

They follow in other words the bond order as previously demonstrated by Jameson [14]. In case of hydrogen bonding $^1\Delta^{18}\text{O}^{13}\text{C}$ decreases slightly [12]. For double bonds also the isotope effects are slightly different for ketones, aldehydes and amides [13].

1.3.2.3 Five-bond deuterium isotope effects on ^{17}O chemical shifts

Five-bond deuterium isotope effects on ^{17}O chemical shifts, ${}^5\Delta {}^{17}\text{O}(\text{D})$ – these isotope effects have been used among other things to distinguish “static” from equilibrium systems [15].

1.3.2.4. Primary isotope effects

Both for deuterium and for tritium primary isotope effects, defined as: ${}^p\Delta {}^1\text{H}, {}^2\text{H}$ and ${}^p\Delta {}^1\text{H}, {}^3\text{H}$ can be measured. For tautomeric systems these show the same features as ${}^2\Delta {}^{13}\text{C}(\text{OD})$ isotope effects [16]. Negative primary deuterium isotope effects were taken by Altman et al. [17] as a sign of a single potential well. This is fine as long as the isotope effect is solely intrinsic, whereas for equilibrating systems negative isotope effects may easily be obtained.

2. COMPOUNDS

2.1. USNIC ACID

One of the interesting triketone systems is usnic acid. Usnic acid exists in two enantiomeric forms. One is isolated from lichens and is easily available. Several different structures have been proposed, one of which is the keto-form in Figure 5.

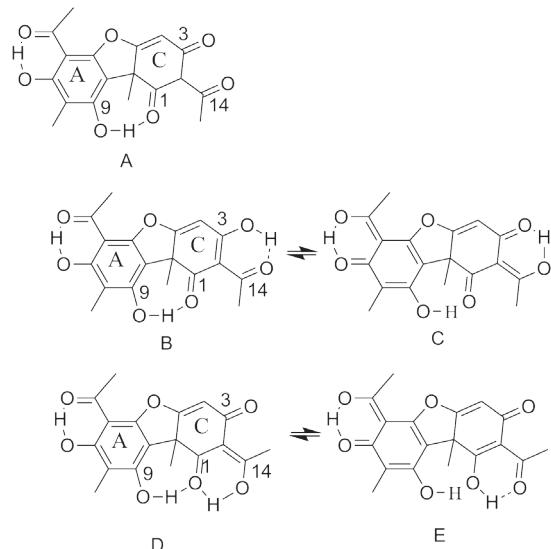


Figure 5. Tautomeric forms of usnic acid
Rysunek 5. Formy tautometryczne kwasu usninowego

However, it has been shown to be tautomeric with no presence of the keto-form [18]. A useful tool, as described in the NMR chapter 1.3.2, is deuterium isotope effects on chemical shifts. The finding that the deuterium isotope effects at both C=OCH₃ and C-3 are close to being identical demonstrates a 1:1 mixture in CDCl₃, as seen in Figure 6.

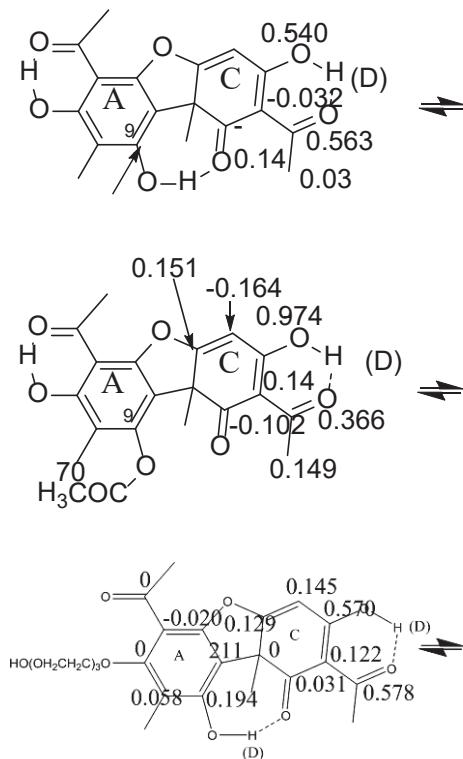


Figure 6. Deuterium isotope effects on ¹³C chemical shifts of usnic acid (A), acetylated usnic acid (B) and pegylated usnic acid (C)

Rysunek 6. Efekty deuterowania na przesunięcie chemiczne ¹³C kwasu usninowego (A), acetylowanego kwasu usninowego (B) i „pegylowanego” kwasu usninowego (C)

One drawback is the low solubility of usnic acid in water. To improve the water solubility usnic acid was pegylated at the OH-7 group. This has no effect at the equilibrium in a mixed DMSO/D₂O solvent (Fig. 6) Usnic acid has many useful biological functions such as antimicrobial, antiviral, antiprotozoal, antimitotic, anti-inflammatory and analgesic activity [19, 20] and it has unfortunately been used as slimming powder. The biological activity is believed to be linked to ring C [21], the ring with the triketo moiety. An interesting observation is the change this equilibrium as the OH group at C-1 is acetylated. In Figure 6 a large change in the isotope effects at C=OCH₃ and C-3 is seen as compared to usnic acid itself. Another interesting point is the high acidity of the enolic proton, pK_a value of 4.4 [1, 22]. This

should of course be taken into account when discussing the structure. However, for the DMSO-D₂O mixture this proton is not lost as the isotope effects would have been much smaller or absent (see Chapter 2.2 on tetracycline).

2.2 TETRACYCLINE

Tetracycline is a well known antibiotic and now primarily used in large amounts in pigs fodder. The risk of resistance is therefore high. The structure is complex as seen in Figure 7 and a large number of tautomers and zwitter ionic forms can exist. Duarte *et al.* [23] have drawn sixty four. A very large number of papers have been dealing with the structure of tetracycline over the years and are not all referred to in this review.

In this context two regions are of particular interest, the externally hydrogen bonded β -diketone system linking rings D, C and A and a formally ketoamide system in ring A. Add to that the secondary amine in ring A. The structure of the hydrogen bonded β -diketone system can be determined based on deuterium isotope effects on chemical shifts (Fig. 7) as seen from a comparison with a model compound (Fig. 8).

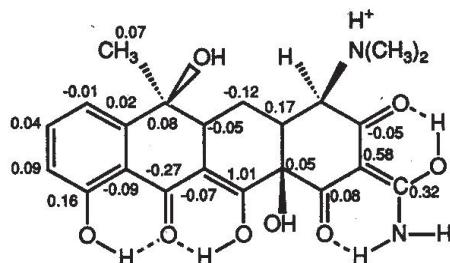


Figure 7. Deuterium isotope effects on ¹³C chemical shifts of tetracycline in a water:DMSO (1:1) mixture at pH 6.3 [24].

Rysunek 7. Efekt deuterowania na przesunięcie chemiczne ¹³C tetracykliny w mieszaninie woda:DMSO (1:1) przy pH 6,3 [24]

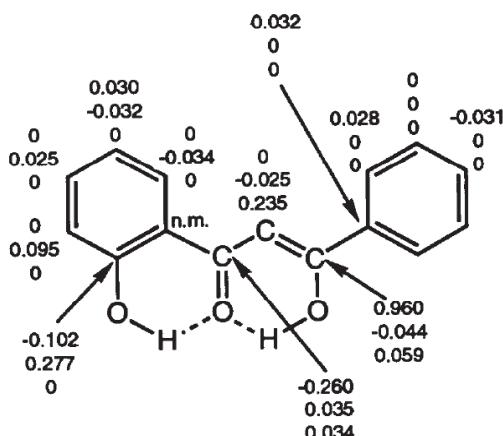


Figure 8. Deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropane-1,3-dione [24]. Only the most populated tautomer is shown. (With permission from Elsevier)

Rysunek 8. Efekt deuterowania na przesunięcie chemiczne ^{13}C 1-(2-hydroksyfenyl)-3-fenylpropane-1,3-dione [24]. Przedstawiono tylko najczęściej występujący tautomer. (Za zgodą Elsevier)

From these data it can be concluded that the equilibrium is shifted very strongly towards one side as seen in Figure 8.

The equilibrium at the A-ring is more complicated as shown in Figure 9.

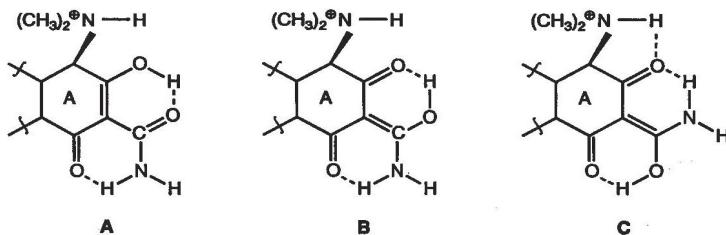


Figure 9. Tautomeric structures. Only the A ring is shown

Rysunek 9. Struktury tautometryczne. Przedstawiono tylko pierścień A

A similar system has been investigated as shown in Figure 10.

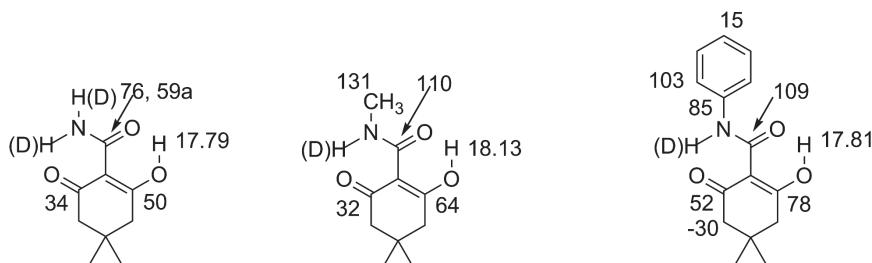


Figure 10. Deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts of 2,6-cyclohexanediketo-1-amides [25]. Values for isotope effects in ppb and values for OH chemical shift in ppm. a refer to the isotope effects from the non-hydrogen bonded NH(D). (Reproduced with permission from Elsevier)

Rysunek 10. Efekt deuterowania na przesunięcie chemiczne ^{13}C 2,6-cykloheksanedi-1-amidów [25]. Wartości efektów izotopowych w ppb a przesunięcia chemicznego OH w ppm. a odnosi się do efektów izotopowych NH(D) nie uczestniczącego w wiązaniu wodorowym. (Przedruk za zgodą Elsevier)

From the deuterium isotope effects on ^{13}C chemical shifts of tetracycline a number of findings can be extracted immediately. A very large effect is seen at C-2 of the model compound due to deuteration at OH-2 (showing the enolic form). No such effect is seen in tetracycline. This rules out structures A and C of Figure 9. The isotope effects observed in tetracycline are in fair agreement with structure B as judged from a comparison of ND isotope effects as seen in Figure 10. However, the effect of 0.12 ppm at C-3 of tetracycline suggests that an equilibrium between structures A and B exists, with the latter dominating [24].

Oxytetracycline has also been investigated. In that case one-bond ^{18}O isotope effects at C-1 and C-3 of 0,032 and 0,034 ppm are reported [26]. This strongly indicates that both carbon 1 and 3 are of C=O type.

The viricatum toxin (which is similar to tetracycline) shows a one-bond ^{18}O isotope effect of 0,019 ppm at the CONH₂ carbon [27]. This is somewhat smaller than amides (0,029 ppm) and shows a considerable amount of single bond in good agreement with a structure like B.

2.3. CURCURMIN

Curcumin and its derivatives are extended β -diketones systems and as such tautomeric. Hundreds of papers have been published on the biological effects of curcumin and derivatives. Most interestingly related to cancer and Alzheimer (see later). These hundreds of papers do not deal with tautomerism and cannot be referred to here. Only a couple of examples are given. An important feature is if both the ketone and the enol form is present.

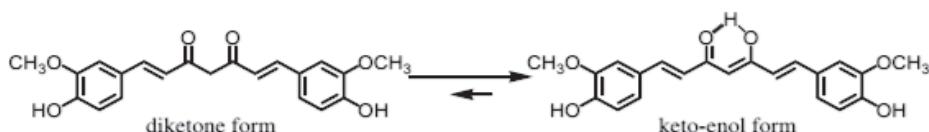


Figure 11. Tautomerism of curcumin
Rysunek 11. Tautomeryzm kurkuminy

In the case of substituted curcuminines (Fig. 12) it was found that the compounds with a keto-form bound better to the A_β amyloid than to the monomer, indicating that these compounds could be a useful drug against Alzheimer disease [28].

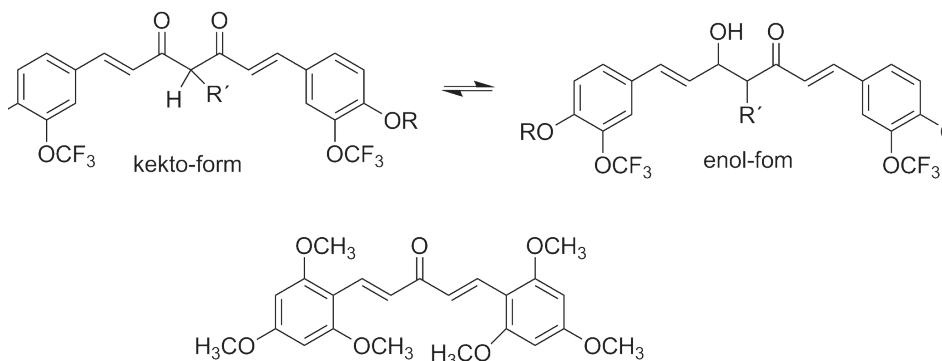


Figure 12. Curcumin derivatives
Rysunek 12. Pochodne kurkuminy

Fan *et al.* also found curcumin to suppress A_β -induced cytotoxicity and apoptosis by inhibition of the ROS-mediated oxidative damage [29]. Fuchs *et al.* [30] made a structure-function relationship study of a series of twenty compounds to find that the lower structure of Figure 12 was the most active against both prostate and breast cancer cell lines.

Ali *et al.* [31] call the compound of Figure 8 for a curcumin derivative, which is a bit far fetched. They found that the compound induced apoptosis through accumulation of intracellular ROS in MCF-7 breast cancer cell. The accumulation is contrary to what Fan *et al.* (see above) found.

2.4. 3-ACYLTETRAMIC ACIDS

These have a β -diketone structure (Fig. 13) and show interesting biological effects and have been reported to show tautomerism. Jeong *et al.* [32] found that for NH and NR systems form D was dominant with a small amount of B, whereas for the *N*-acyl derivatives a 50:50 mixture between A and D forms were found.

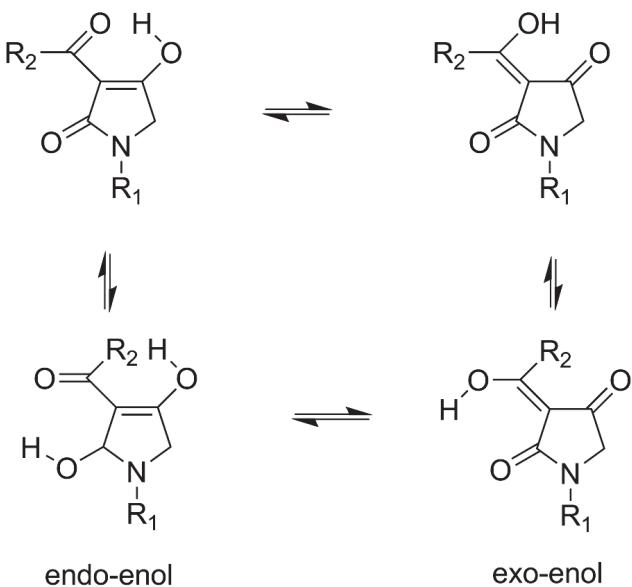


Figure 13. Tautomeric forms of 3-acyltetramic acids
Rysunek 13. Formy tautonomiczne kwasów 3-acylotetramowych

In another case biological activity was reported, but the possibility of tautomerism was not explored [33].

2.5. HUMULONES AND HOP ACIDS

They are triketones as seen in Figure 14. In non-polar organic solvents they show tautomerism, whereas in polar solvents the equilibrium is at one side (Fig. 14). An example is colupulone as shown in Figure 14.

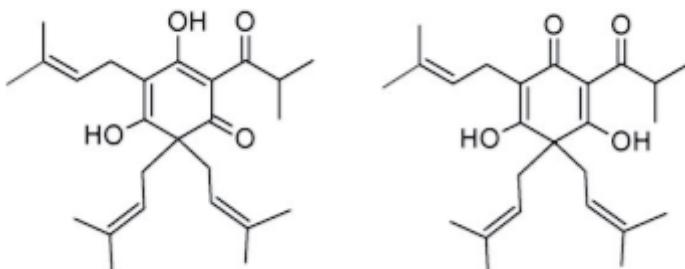


Figure 14. Tautomeric structures of colupulone (from ref. 34, reproduction with permission from Elsevier)
Rysunek 14. Struktury tautonomiczne kolupulonu (z pracy 34, przedruk za zgodą Elsevier)

Lupulone is very similar with a $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ side-chain instead of the $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ side chain. Lupulone inhibits cell growth and induces caspase dependent apoptosis [34].

Another triketone is epilicusianone, a polyisoprenylated benzophenone (Fig. 15). It has biological activity such as anti-inflammatory, anti-tumor and anti-oxidant properties. As seen in Figure 15 Lage *et al.* [35] have calculated structures. The tautomeric forms b,c were found in chloroform and benzene. Different DFT functional gave different results. The wb97x-D functional reproduced the experimental findings best. In methanol, DMSO and acetone the d-form was predicted.

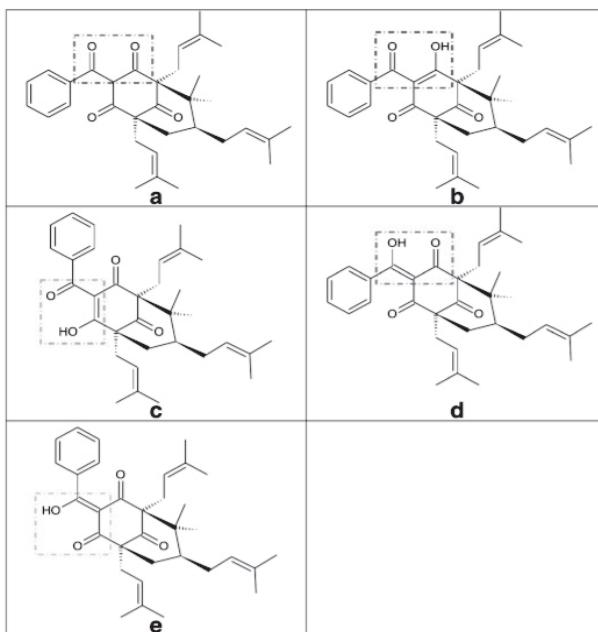
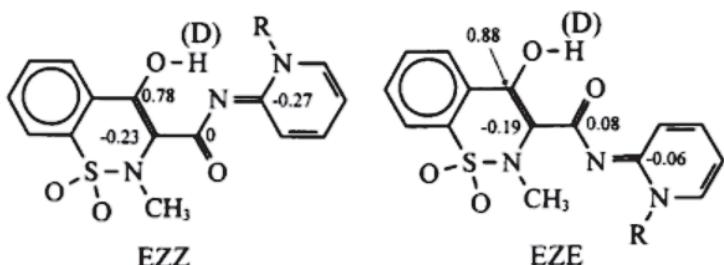


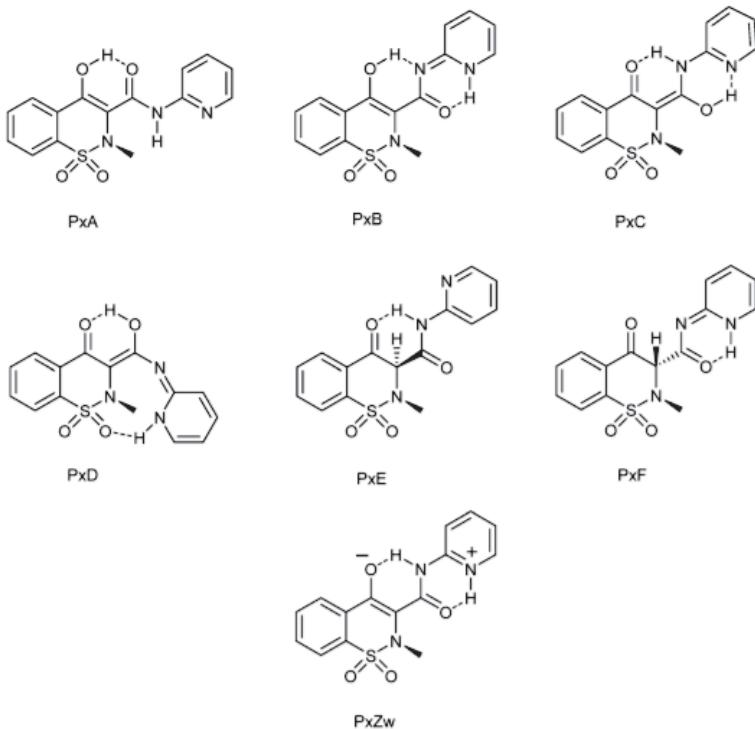
Figure 15. Tautomers of epilicusianone (from ref. 35, reproduced with permission from Springer)
Rysunek 15. Tautomeria epiklusianonu (z pracy 35, przedruk za zgodą Springer)

2.6. PIROXICAM

Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) drug and is good against arthritis and recent studies show that it may active in colorectal cancer [36].

Figure 16. *Cis-trans* structures of piroxicam [37]Rysunek 16. Struktury *cis-trans* piroksykamu [37]

The structure is formally a β -ketomamide. *Cis-trans* structures were found by Bordner *et al.* [37] as shown in Figure 16. As the following will show this is only partially correct. A number of tautomers can form formulated as seen in Figure 17.

Figure 17. Calculated tautomers of piroxicam
Rysunek 17. Obliczone tautometry piroksykamu

In CDCl_3 piroxicam was found to be a dimer of monomers with PxA structure. In $\text{DMSO-d}_6\text{-H}_2\text{O}$ deuterium isotope effects gave the following picture [38].

As seen from Eq. 1 and assuming that the equilibrium contribution is dominant, we arrive at the following equation:

$$\Delta C_{\text{equi}} = \Delta X_{\text{H(D)}} (\delta C_M - \delta C_{\text{PT}}) \quad (2)$$

The isotope effects should be proportional to the chemical shift differences of equivalent carbons. These differences can be calculated. Such a picture is seen for the majority of the carbons (Fig. 18). Those point falling outside belong the carbons C-11 and C-12. For the latter two this proves that the pyridine is protonated (deuteriated) in order to give a large intrinsic contribution leading to a point outside the line for carbons with mainly equilibrium contributions. We find an equilibrium between the Pxa form (hydrogen at OH- leading to C-7 and C-9 falling off the line) and Pxzw.

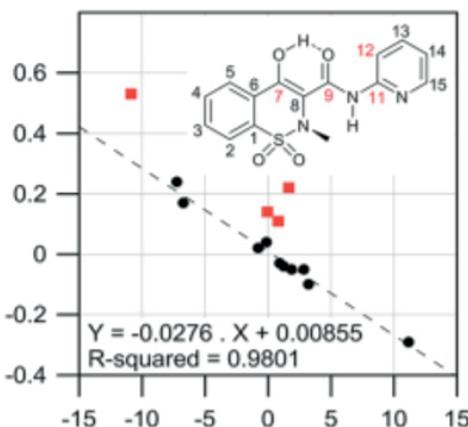


Figure 18. Deuterium isotope effects of piroxicam vs. calculated ^{13}C chemical shift differences between the PxA and Pxzw forms. Data for C-7, C-9, C-11 and C-12 atoms are given in red squares. (From ref. 38, reproduced with permission from the Royal Society of Chemistry)

Rysunek 18. Efekt deuterowania piroksyku w funkcji obliczonych różnic przesunięcia chemicznego ^{13}C pomiędzy formami PxA i Pxzw. Wartości dla atomów C-7, C-9, C-11 i C-12 przedstawiono czerwonymi kwadratami. (Z pracy 38, przedruk za zgódą Royal Society of Chemistry)

2.8. QUINOLONE 3-ESTERS

The quinolone-hydroxyquinoline 3-esters have a structure akin to a β -ketoester, but the tautomerism is induced *via* the NH proton. The depicted compounds are active against malaria. Docking studies showed that the NH-form was important for the inhibitory activity towards *P.-falciparum* b1 protein complex. However, it is the OH-form that is found in solution [39]. The authors have been able to synthesize the NH-form. The question is if this still exists after a trip through the stomach, intestines and blood.

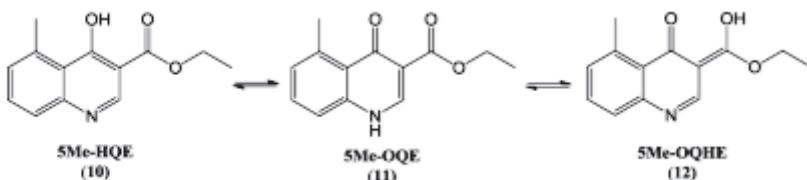


Figure 19. Possible tautomers of the 5-methyl derivative
Rysunek 19. Możliwe tautomery 5-metylopochodnej

FINAL REMARKS

Many compounds with biological effects show tautomerism. It is of course in the search for the mechanism important to know the exact structure. This is also essential in attempts to synthesize molecules with even better properties. The present review covers only a small corner of all tautomeric compounds, namely the “ β -diketo” type.

ACKNOWLEDGEMETS

The author wishes to thank all the coauthors mentioned in the references.

REFERENCES (ENDNOTES)

- [1] P.E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, 1986, **2**, 903.
- [2] V.H.Masand, D.T. Mahajn, T.B. Hadda, R.D. Jawakar, A.M.Alafeefy, V.Ratija and M.S. Ali, *Med. Chem. Res.*, 2014, **23**, 1742.
- [3] P.E.Hansen, *Isotope effects on chemical shifts as a tool in the study of tautomeric equilibria, [w:] Equilibria. Methods and theories*, L. Antonov (Red.), Wiley-VCH, 2014.
- [4] P.E.Hansen, *Methods to distinguish tautomeric cases from static ones in tautomerism: Ideas, Compounds, Applications*, L. Antonov (Red.), Wiley-VCH, 2016.
- [5] P.E. Hansen, J. Spanget-Larsen, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1018**, 8.
- [6] P. Horta, N. Kus, M.S.C. Henriques, J.A. Paixao, L. Coelhho, F. Nogueira, P.M. O'Neill, R. Fausto, M.L.S. Cristiano, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 12244.
- [7] V.V. Gromak, V.G. Avakyan, O.F. Lakhvich, *J. Appl. Spectosc.*, 2000, **67**, 205.
- [8] P.E. Hansen, M.Langård, S. Bolvig, *Polish J. Chem.*, 1998, **72**, 269.
- [9] L. Kozerski, R. Kawecki, P. Krajewski, B. Kwiecien, D.W. Boykin, S. Bolvig, P.E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, 1998, **36**, 921.
- [10] D.W. Boykin, *¹⁷O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, CRC Press, Boca Raton, Fl., 1991.
- [11] S. Bolvig, P.E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, 1996, **34**, 467.
- [12] P.E. Hansen, T. Kristensen, S. Christensen, S. Bolvig, *Magn. Reson. Chem.*, 1994, **32**, 399.

- [13] J. Risley, R.L. van Etten, [w:] *Isotope Effects in NMR Spectroscopy, NMR Basic Principles and Progress*, P. Diehl, E. Fluck, H. Günther, R. Kosfeld, J. Seelig (Red.), Springer, New York 1990.
- [14] C.J. Jameson, *Isotopes in the Physical and Biomedical Science*, Vol. 2, E. Buncel, J.R.Jones (Red.), Elsevier, Amsterdam 1991.
- [15] S. Bolvig, P.E. Hansen, D. Wemmer, P. Williams, *J. Mol. Struct.*, 1999, **509**, 171.
- [16] S. Bolvig, P.E. Hansen, H. Morimoto, D. Wemmer, P. Williams, *Magn. Reson. Chem.*, 2000, **38**, 525.
- [17] L.J.Altman, D. Laungani, G. Gunnarson, H.Wennerstöm, S.Forsén, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 8264.
- [18] P.E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, 1986, **2**, 903.
- [19] M. Cocciootto, N. Skert, P.L. Nimis, G. Sava, *Naturwissenschaften*, 2002, **89**, 137.
- [20] H.G.T. Nguyen, N.V. Nguyen, V.A. Vo, W. Chun, F.S. Kamounah, O. Vang, P.E. Hansen, *Nat. Prod. Chem. Res.*, 2016, **4**, 216.
- [21] M. Takai, Y. Uehara, J.A. Beisler, *J. Med. Chem.*, 1979, **22**, 1380.
- [22] R.K.Sharma, P.J. Jahnke, *Indian J. Chem.*, 1966, **4**, 16.
- [23] H.A. Duarte, S. Carvalho, E.B. Panagio, S.M. Simas, *J. Pharm. Sci.*, 1999, **88**, 111.
- [24] P.E. Hansen, *J. Mol. Struct.*, 1994, **321**, 79.
- [25] P.E.Hansen, F. Duus, S. Bolvig, T.S. Jagodzinski, *J. Mol. Struct.*, 1996, **378**, 45.
- [26] R.Thomas, D.J. Williams, *JCS. Chem. Commun.*, 1985, 802.
- [27] A.E. de Jesus, W.E. Hull, P.S. Steyn F.R. van Heerden, F.R. Vleggaar, *JCS Chem. Commun.*, 1982, 902.
- [28] D. Yanagisawa, N. Shirai, T. Amatsubo, H. Taguchi, K. Hirao, M. Urushitani, S. Morikawa, T. Inubushi, M. Kato, F. Kato, K. Morino, H. Kimura, I. Nakano, C. Yoshida, T. Okada, M. Sano, Y. Wada, K-n. Wada, A. Yamamoto, I. Tooyama, *Biomat.*, 2010, **31**, 4179.
- [29] C.-D. Fan, Y. Li, X-T. Fu, Q.-J. Wu, Y.-J. Hou, M.-f. Yang, J.-Y. Sun, X.-Y. Fu, Z.-C. Zheng, B.-l. Sun, *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2017, **37**, 211.
- [30] J.R. Fuchs, B. Pandit, D. Bhasin, J.P. Etter, N. Regan, D. Abdehamid, C. Li, J. Lin, P.-K. Li, *Biorg. Med. Chem. Letts.*, 2009, **19**, 2065.
- [31] N.M. Ali, S.K. Yeap, N. Abu, K.L. Lim, H. Ky, A.Z.M. Pauzi, W.Y. Ho, S.W. Tan, H.K. Alan-Ong, S. Zareen, N.B. Alitheen, M.N. Akhtar, *Cancer cell Int.*, 2017, **17**, 30.
- [32] Y-C. Jeong, M.G. Moloney, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1342.
- [33] J.-F. Wang, X. Qin, F.-Q. Xu, T. Zhang, S. Liao, X. Lin, B. Yang, J. Liu, L. Wang, Z. Tu, Y. Liu, *Nat. Prod. Res.*, 2015, **29**, 1761.
- [34] E. Tyrrell, R. Archer, G.A. Skinner, K. Singh, K. Colston, C. Driver, *Phytochem. Lettrs.*, 2010, **3**, 17.
- [35] M.R. Lage, J.M. Morbec, M.H. Santos, J.W.d M. Carneiro, L.T. Costa, *J. Mol. Model.*, 2017, **23**, 140.
- [36] D.I. Earness, L.J. Hixson, D.S. Alberts, *J. Cell Biochem. Suppl.*, 1992, **16**, 156.
- [37] J. Bordner, P.D. Hammen, E.B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 6572.
- [38] D.Ivanova, V. Deneva, D. Nedeltcheva, F.S. Kamounah, G. Gergov, P.E. Hansen, S. Kawauchi, L. Antonov, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 31852.
- [39] T.B. Hadda, M.A. Ali, V. Masand, S. Gharby, T. Fergoug, I. Ward, *Med. Chem. Res.*, 2013, **22**, 1438.

BOROWCE JAKO CENTRA KWASÓW LEWISA W ODDZIAŁYWANIACH MIĘDZYCZĄSTECZKOWYCH – PORÓWNANIE Z WIĄZANiami WODOROWYMI

TRIELS AS CENTERS OF LEWIS ACIDS
IN INTERMOLECULAR INTERACTIONS
– COMPARISON WITH HYDROGEN BONDS

Sławomir Janusz Grabowski^{1,2*}

¹ Faculty of Chemistry, University of the Basque Country and Donostia International Physics Center (DIPC), P.K. 1072
20080 Donostia - San Sebastián, Spain
e-mail: s.grabowski@ikerbasque.org

² IKERBASQUE, Basque Foundation for Science
48011 Bilbao, Spain

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Klasyfikacja oddziaływań

1. Borowce jako centra kwasów Lewisa
2. Definicja oddziaływań borowców a definicja wiązania wodorowego
3. Energie oddziaływanie borowców
4. Porównanie wiązań borowcowych i wiązań wodorowych, motywy strukturalne
5. Podobieństwa i różnice wiązań borowcowych i wiązań wodorowych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Prof. Sławomir Janusz Grabowski obronił pracę magisterską na Wydziale Chemiczny Uniwersytetu Warszawskiego, w 1981 roku pod opieką profesora Andrzeja Lesia (promotorem pracy był profesor Włodzimierz Kołos), a w roku 1986 obronił pracę doktorską na tymże wydziale. Jej promotorem był prof. dr hab. Tadeusz M. Krygowski. W roku 1998 obronił rozprawę habilitacyjną na Wydziale Chemiczny Politechniki Łódzkiej. W roku 2005, pracując na Wydziale Chemiczny Uniwersytetu Łódzkiego, otrzymał tytuł profesora. Od roku 2009 pracuje na stanowisku profesora w Uniwersytecie Kraju Basków w San Sebastian. Odbywał staże naukowe oraz pracował w ośrodkach naukowych w kraju i za granicą, m.in. E.T.H Zentrum w Zuryczu, Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu, Uniwersytecie w Uppsali, Uniwersytecie w Grenoble, Uniwersytecie w Jackson, Uniwersytecie w Fukuoka. Jest autorem i współautorem ponad stu osiemdziesięciu publikacji o zasięgu międzynarodowym oraz 14 rozdziałów w monografiach naukowych, wydanych przez takie wydawnictwa, jak Elsevier, Royal Chemical Society, Wiley-VCH, Springer i inne. Jest również edytorem książek Hydrogen Bonding – New Insights (Springer, 2006) oraz Analysis of Hydrogen Bonds in Crystals (edycja drukowana numeru specjalnego Crystals), MDPI, Basel, Beijing, Wuhan, Barcelona 2016). Należy do komitetów redakcyjnych pism Journal of Physical Organic Chemistry, Computational and Theoretical Chemistry (poprzednio Journal of Molecular Structure – Theochem.) oraz Crystals, gdzie jest edytorem głównym sekcji Interactions in Crystal Structures. Wielokrotnie prezentował wykłady podczas konferencji w kraju i za granicą, wielokrotnie na zaproszenie (tzw. invited lectures). Zaинтересowania naukowe S. Grabowskiego dotyczą oddziaływań między- i wewnętrzczasteczkowych, przede wszystkim wiążania wodorowego i diwodorowego. W badaniach stosuje metody kwantowo-chemiczne oraz analizuje dane eksperymentalne, przede wszystkim w oparciu o wyniki pomiarów z użyciem dyfrakcji promieni rentgenowskich i dyfrakcji neutronów; stosuje metody statystyczne do analizy wyników obliczeń teoretycznych oraz danych eksperymentalnych.

ABSTRACT

The triel bonds are analyzed and compared with the hydrogen bond interaction. The triel bonds belong to the class of interactions that are named as the σ -hole and π -hole bonds. The σ -hole bond is an interaction between the σ -hole characterized by the positive electrostatic potential and the electron rich regions such as lone electron pairs, π -electron systems, in other words, centers paying a role of Lewis bases. The σ -holes may be observed for elements of the 14–18 groups of the periodic system and the corresponding interactions with Lewis bases are named; tetrel, pnicogen, chalcogen, halogen and aerogen bonds, respectively. On the other hand, π -holes also characterized by the positive electrostatic potential are observed for centers in planar molecules or planar fragments of molecules in regions above those planes. π -holes may be attributed to triel centers (13th group of the periodic system). The boron and aluminium trihydrides and trihalides are examples of molecules where triels are characterized by π -holes.

The mechanism of the triel bond formation is very similar to the mechanism of the formation of the hydrogen bond. It is the Lewis acid – Lewis base interaction where the electron charge transfer from the base unit to the acid one is observed. Next there is outflow of the electron charge from the triel center to the other parts of the Lewis acid unit; in other words the positive charge of the triel center increases as a result of complexation. The triel bonds are often very strong and often they possess characteristics of typical covalent bonds; this is confirmed by the QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) and NBO (Natural Bond Orbital) approaches. For example, for the triel bonds the bond paths between the triel center and the Lewis base center are observed with the bond critical points (BCPs) attributed to those paths. Similarly for the A-H...B hydrogen bonds the H...B bond paths are observed. The parameters of those BCPs often indicate the covalent character of the triel bonds and analogously those characteristics for H-bonds may also indicate the covalent character of the latter interactions.

It is very interesting that the triel bonds are observed experimentally in the real systems; for example in crystal structures. The triel center which is trivalent and possesses the trigonal configuration is hypervalent; it means that the octet rule is not obeyed here because of the valence electrons' deficiency (the triel center possesses six valence electrons in such species). Thus it may interact with one Lewis base ligand reaching rather stable octet and tetrahedral configuration. If the trivalent triel center interacts with two Lewis base ligands thus it may lead to the configuration of the trigonal bipyramidal with the hypervalent and pentavalent triel center. These kinds of the triel species occur in crystal structures that are described here.

Keywords: hydrogen bond, triel bond, electrostatic potential, σ -hole, π -hole, electron charge shift, crystal structures

Słowa kluczowe: wiązanie wodorowe, wiązanie borowcowe, potencjał elektrostatyczny, dziura σ , dziura π , przesunięcie ładunku elektronowego, struktury krystaliczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

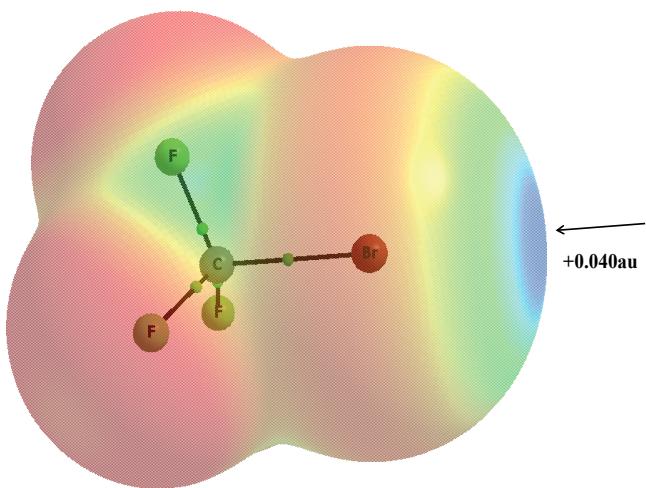
- | | |
|-------|--|
| MEP | - molekularny potencjał elektrostatyczny (ang. <i>molecular electrostatic potential</i>) |
| EP | - potencjał elektrostatyczny (ang. <i>electrostatic potential</i>) |
| au | - jednostka atomowa (ang. <i>atomic unit</i>) |
| QTAIM | - Kwantowa Teoria „Atomy w Cząsteczkach” (ang. <i>Quantum Theory of „Atoms in Molecules”</i>) |
| NBO | - Naturalny Orbital Wiązania (ang. <i>Natural Bond Orbital</i>) |
| BCP | - punkt krytyczny wiązania (ang. <i>bond critical point</i>) |

KLASYFIKACJA ODDZIAŁYWAŃ

Oddziaływanie między- i wewnętrzcząsteczkowe odgrywają znaczącą rolę w różnorodnych procesach fizycznych, chemicznych i biochemicznych [1]. Wielokrotnie są one etapem wstępny reakcji chemicznych. Przykładowo: wiązanie diwodorowe $A-H^{+\delta} \dots ^{-\delta}H-B$ (A i B oznaczają odpowiednio kwas i zasadę Lewisa) często prowadzi do uwolnienia wodoru cząsteczkowego [2], wiązanie wodorowe $A-H...B$ jest w niektórych przypadkach etapem wstępny procesu przeniesienia protonu, $A-H...B \rightarrow A^- \dots ^+H-B$ [3, 4], niektóre oddziaływanie z pierwiastkami 14-tej grupy układu okresowego, jako centrami kwasów Lewisa, prowadzą do reakcji S_N2 etc. [5]. Z tego powodu liczne prace, a w szczególności artykuły przeglądowe, dotyczą prób klasyfikacji tych oddziaływań oraz prób ich zdefiniowania. Szczególnym przypadkiem jest wiązanie wodorowe, które było już wielokrotnie definiowane, lecz dotychczasowe definicje budzą zastrzeżenia i trudno wskazać taką, która prawidłowo wskazywałaby odpowiednią grupę oddziaływań.

Niektóre z oddziaływań, włączając wiązanie wodorowe, zostały kilka lat temu opisane w *Wiadomościach Chemicznych* [6], jednak badania dotyczące różnorodnych oddziaływań znacznie się rozwinęły, zaproponowano także ich nowe, liczne klasyfikacje [7]. Wydaje się, iż tak zwana koncepcja σ -hole (dziury sigma) obejmuje znaczne spektrum różnorodnych oddziaływań, które nazywane są wiązaniem dziur sigma (σ -hole bonds) [8]. Zwraca się szczególną uwagę na elektrostatyczną naturę tych oddziaływań, a istotną częścią różnorodnych badań jest analiza molekularnych potencjalów elektrostatycznych (ang. *molecular electrostatic potentials*, MEPs).

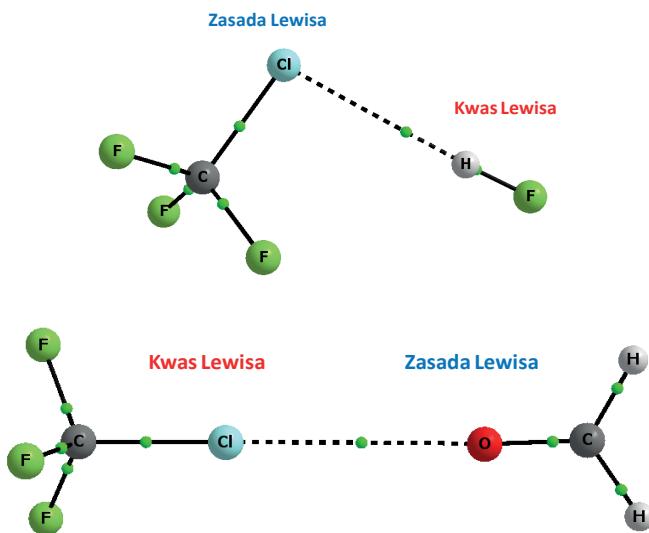
Powyzsza koncepcja dziury sigma pozwoliła na wyjaśnienie natury tak zwanych wiązań halogenowych [7, 8], gdzie halogeny, znane jako elektroujemne pierwiastki, oddziałują jak kwasy Lewisa. Jak to jest możliwe? Przykładem może być cząsteczka CF_3Br , gdzie centrum bromu może oddziaływać jak kwas Lewisa, a również jak zasada Lewisa. Rysunek 1 prezentuje MEP dla tej cząsteczki, obserwujemy dodatni potencjał elektrostatyczny (ang. *electrostatic potential*, EP) wzdłuż wiązania C-Br, natomiast w kierunku prostopadłym ujemny potencjał odpowiadający wolnym parom elektronowym bromu. Dodatni EP można łatwo wytlumaczyć, bazując na podstawowych informacjach o konfiguracji elektronowej bromu, który posiada elektrony walencyjne $4s^2$, $4p_x^2$, $4p_y^2$ i $4p_z^1$. W połowie wypełniony orbital $4p_z$ oddziaływa z orbitalem węgla, tworząc orbital molekularny σ . Pojedynczy elektron $4p_z$ jest przede wszystkim zlokalizowany na tym orbitalu σ co powoduje niedobór gęstości elektronowej wzdłuż wiązania C-Br, na powierzchni atomu bromu (dziura σ), obserwujemy tutaj dodatni EP. Najczęściej rozpatruje się powierzchnię molekularną o gęstości elektronowej 0.001 au (au – *atomic unit*, czyli jednostka atomowa) [9]. Rysunek 1 przedstawia taką powierzchnię z zaznaczonym potencjałem elektrostatycznym (kolor określa wartość potencjału).



Rysunek 1. Powierzchnia potencjału elektrostatycznego dla CF_3Br ; uwzględniono powierzchnię o gęstości elektronowej 0.001 au; kolor niebieski odpowiada maksimum EP, a kolor czerwony minimum EP; wskazano wartość maksimum EP

Figure 1. The electrostatic potential surface for the CF_3Br species; the surface of 0.001 au electron density is considered; blue color corresponds to the EP maximum while red color to the EP minimum; the EP maximum value is indicated

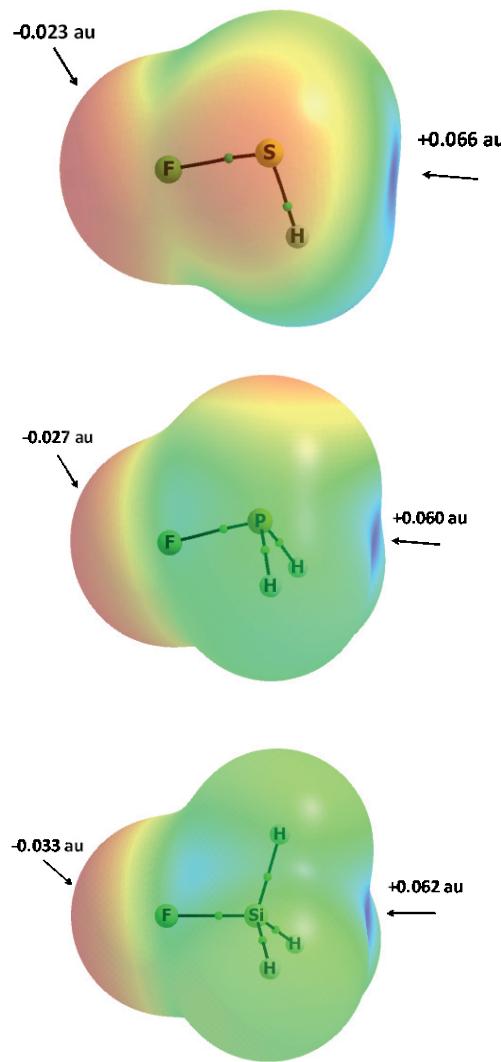
Obserwujemy tutaj podwójny charakter bromu – wzdłuż wiązania C-Br występują oddziaływanie z zasadami Lewisa, natomiast w kierunku prostopadłym z kwasami Lewisa. Rysunek 2 przedstawia przykłady dwóch grafów molekularnych dwóch kompleksów CF_3Cl , związku analogicznego do CF_3Br , czyli chlorowcowego odpowiednika, gdzie chlor również może oddziaływać jak kwas i jak zasada, i gdzie można zaobserwować obydwa typy oddziaływań. W kompleksie z fluorowodorem, HF, centrum chloru pełni rolę zasady Lewisa poprzez elektryny wolnych par elektronowych, natomiast z cząsteczką formaldehydu, H_2CO , chlor pełni rolę kwasu Lewisa poprzez dziurę sigma. Formaldehyd pełni tu rolę zasady Lewisa poprzez atom tlenu.



Rysunek 2. Grafy molekularne dwóch kompleksów CF_3Cl ; z HF (góra) i z OCH_2 (dół). Duże koła odpowiadają położeniom atomów, małe zielone koła punktom krytycznym wiązań, linie ciągłe i linie przerywane odpowiadają ścieżkom wiązań

Figure 2. Molecular graphs of two complexes of CF_3Cl ; with HF (top) and with OCH_2 (bottom). Big circles correspond to positions of atoms, small green circles to bond critical points, solid and broken lines to bond paths

Zaobserwowano, iż właściwości kwasowe halogenu wzrastają w miarę wzrostu jego liczby atomowej, czyli $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, wzrasta wtedy dodatni potencjał elektrostatyczny dziury sigma [7, 8]. Dziura σ w przypadku fluoru praktycznie nie istnieje. Przykładowo, dla cząsteczki CF_4 całe powierzchnie odpowiadające atomom fluoru charakteryzują się ujemnym EP, tylko w przypadkach nielicznych związków fluor pełni rolę centrum kwasu Lewisa.



Rysunek 3. Powierzchnie potencjału elektrostatycznego dla SFH, PFH₂ i SiFH₃ (w porządku od góry w dół); uwzględniono powierzchnie o gęstości elektronowej 0.001 au; kolor niebieski odpowiada maksimum EP, a kolor czerwony minimum EP; wskazano wartości maksymów i minimów EP

Figure 3. The electrostatic potential surfaces for the SFH, PFH₂ and SiFH₃ species (the order from the top to the bottom); the surfaces of 0.001 au electron density are considered; blue color corresponds to the EP maximum while red color to the EP minimum; the EP maxima and minima are indicated

Podobne dziury sigma pełniące rolę centrów kwasów Lewisa obserwowane są dla pierwiastków grup 14–16 [8], a nawet w przypadku 18-tej grupy gazów szlachetnych [10]. Rysunek 3 przedstawia przykłady związków, gdzie takie centra charakteryzują się obszarami dodatniego potencjału elektrostatycznego; przedstawiono MEP cząsteczek; SFH, PFH₂ i SiFH₃. Można zaobserwować największe, dodatnie

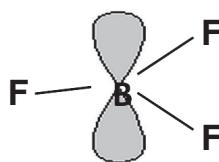
wartości EP odpowiednio na atomach siarki, fosforu i krzemu, wzdłuż wiązań F-S, F-P i F-Si. Dla tych cząsteczek dziury σ istnieją również wzdłuż wiązań H-S, H-P i H-Si, jednak w tych przypadkach obserwujemy znacznie mniejsze wartości EP. Atom fluoru „wyciąga” elektryny z centrów, z którymi jest połączony wzmacniając w ten sposób dziurę σ wzdłuż wymienionych wcześniej z nim wiązań.

Tak więc nie tylko halogeny, ale i pierwiastki innych grup mogą pełnić rolę kwasów Lewisa poprzez podobny mechanizm tworzenia dziur σ , odpowiednie centra grup 14–18 reagują z zasadami Lewisa tworząc wiązania węglowców, pnikogenów, chalkogenów, halogenów i helowców (ang. *tetrel*, *pnicogen*, *chalcogen*, *halogen* i *aerogen bonds*) [7, 10]. W przypadku pierwszej grupy układu okresowego najbardziej znane jest wiązanie wodorowe (ang. *hydrogen bond*), oraz często porównywane do niego wiązanie litowe (ang. *lithium bond*) [11], w ostatnich latach czasami opisywane jest również tak zwane wiązanie berylowe (ang. *beryllium bond*) [12]. Przypadek 13-tej grupy układu okresowego jest opisywany w tym artykule (wiązania borowców – ang. *triel bonds*) [13–16]. Ten rodzaj oddziaływań jest tu porównyany z powszechnie znanym wiązaniem wodorowym.

1. BOROWCE JAKO CENTRA KWASÓW LEWISA

Bor często przyjmuje stopień utlenienia III, a w związkach chemicznych jest wtedy trójwalencyjny; konfiguracja elektronów walencyjnych boru w takich związkach jest charakteryzowana przez 6 elektronów, czyli niedobór elektronowy w stosunku do oktetu. Taki niedobór jest nazywany hypowalencyjnością (ang. *hypovalency*) w odróżnieniu od nadmiaru elektronów (więcej niż 8), co jest nazywane hyperwalencyjnością (ang. *hypervalency*) [17]. Podobne związki chemiczne występują w przypadku pozostałych pierwiastków 13-tej grupy układu okresowego, jednak tylko bor jest niemetalem, pozostałe pierwiastki są metalami o właściwościach amfoterycznych. Dlatego, mimo iż wszystkie borowce mogą być centrami kwasowymi w oddziaływaniach z zasadami Lewisa, to oddziaływanie te różnią się znacząco, w przypadku różnych borowców.

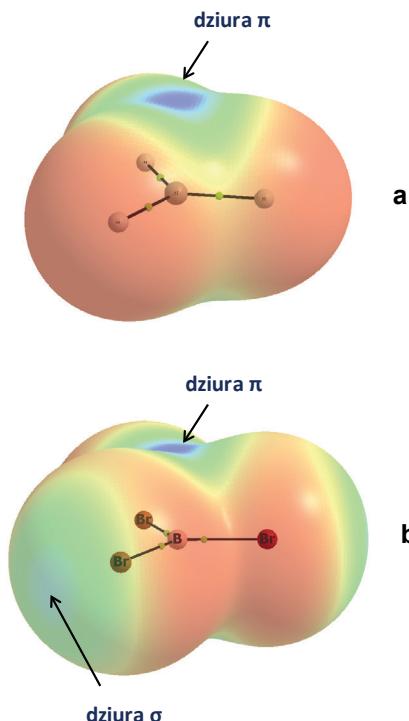
Często obszary dodatniego potencjału elektrostatycznego borowców są klasyfikowane jako dziury π (π -holes) [7]. Dziury π to obszary niedoboru ładunku elektronowego, co skutkuje dodatnimi wartościami EP w płaskich cząsteczkach lub płaskich fragmentach cząsteczek. Przykładowo, w literaturze dotyczącej oddziaływań wymieniono BF_3 , SO_2 i SeO_2 jako takie cząsteczki, gdzie dziury π są zlokalizowane odpowiednio na centrach B, S i Se [7]. Dodatnie wartości EP na centrach trójwalencyjnego boru i innych pierwiastków 13-tej grupy można tłumaczyć hypowalencyjnością i formalnie nie zajętym orbitalem p prostopadłym do płaszczyzn cząsteczek. Sytuacja taka występuje w przypadku triwodorków i trihalogenków borowców. Rysunek 4 przedstawia schematycznie tę sytuację dla cząsteczki BF_3 [18].



Rysunek 4. Cząsteczka BF_3 , wolny orbital p prostopadły do płaszczyzny cząsteczki jest odpowiedzialny za kwasowe właściwości centrum boru

Figure 4. The BF_3 molecule, the vacant p orbital perpendicular to the plane of molecule is responsible for acidic properties of boron centre

Rysunek 5a przedstawia MEP dla cząsteczki triwodorku glinu, AlH_3 , można tu zaobserwować obszar dziury π , który charakteryzuje dodatnią wartość EP, atomy wodoru są centrami zasadowymi, ze względu na ujemne wartości potencjału. Ciekawą sytuację cząsteczki tribromku boru, BBr_3 , przedstawia Rysunek 5b, gdzie można zaobserwować dziury π dla centrum glinu (nad i pod płaszczyzną cząsteczki tak jak w cząsteczce AlH_3). Ponadto występują tu charakterystyczne dla halogenów trzy dziury sigma (σ -holes) na atomach bromu wzdłuż wiązań B-Br.



Rysunek 5. Powierzchnie potencjału elektrostatycznego dla AlH_3 i BBr_3 (w porządku od góry w dół); uwzględniono powierzchnie o gęstości elektronowej 0.001 au; kolor niebieski odpowiada maksimum EP, a kolor czerwony minimum EP; wskazano rejony dziur π i dziur σ

Figure 5. The electrostatic potential surfaces for AlH_3 and BBr_3 (the order from the top to the bottom); the surfaces of 0.001 au electron density are considered; blue color corresponds to the EP maximum while red color to the EP minimum; the regions of π -holes and σ -holes are indicated

Można się więc spodziewać silnych oddziaływań przyciągających między centrami 13-tej grupy układu okresowego pierwiastków a zasadami Lewisa. Takie oddziaływanie można by nazwać wiązaniem borowcowym (ang. *trieb bonds*). Często oddziaływanie te są na tyle silne, iż odpowiednie kompleksy traktowane są jak pojedyncze cząsteczki, przykładem jest borazan, NH_3BH_3 – połączenie amoniaku z borowodem silnym wiązaniem donorowo-akceptorowym [19]. Związek ten i wiele związków pokrewnych, często ulegają odwodornieniu i dlatego są przedmiotem badań dotyczących otrzymywania wodoru cząsteczkowego. Ponadto pełnią one istotną rolę w różnorodnych procesach dotyczących magazynowania wodoru, jako potencjalnego paliwa [20].

2. DEFINICJA ODDZIAŁYWAŃ BOROWCÓW A DEFINICJA WIĄZANIA WODOROWEGO

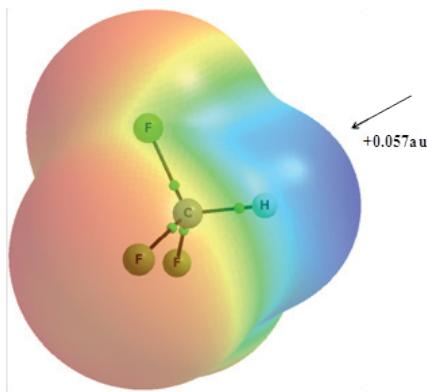
Wiązanie borowcowe (ang. *trieb bond*) można zdefiniować jako oddziaływanie dziury π o dodatniej wartości potencjału elektrostatycznego i zlokalizowanej na atomie 13-tej grupy układu okresowego z donorami elektronów, czyli wolnymi parami elektronowymi, elektronami π , czy ogólnie – układami pełniącymi rolę zasad Lewisa [13–16]. Można przypuszczać, że jest to oddziaływanie przede wszystkim o charakterze elektrostatycznym, jednak autorzy koncepcji dziury σ i dziury π zaznaczają, iż tego typu oddziaływanie elektrostatyczne posiadają również składowe odpowiadające przesunięciu ładunku elektronowego (ang. *electron charge shift*) oraz składowe odpowiadające oddziaływaniu dyspersyjnemu [7]. Ważne jest to, że elementem łączącym dwa indywidualne chemiczne jest tu posiadający ładunek dodatni atom borowca; podobnie jak w wiązaniu wodorowym, gdzie łącznikiem jest dodatnio naładowany atom wodoru. W niektórych opracowaniach zaznacza się, iż wręcz jest to proton; znane są bowiem prace dotyczące wiązań wodorowych, gdzie dwa indywidualne chemiczne są połączone protonem [21], lub tak zwane „gąbki protonowe” (ang. *proton sponges*) gdzie proton umieszczony jest między centrami „bogatymi w elektrony [22, 23].” Można się tutaj odwołać do wcześniejszej definicji wiązania wodorowego Paulinga, iż „w pewnych warunkach atom wodoru jest przyciągany silnie przez dwa atomy, a nie jeden, czyli może być on traktowany jako wiązanie między tymi atomami. Nazywamy to wiązaniem wodorowym” (jest to wolne tłumaczenie z języka angielskiego, oryginalna definicja została podana w cytowaniach) [24].

Ostatnio coraz częściej akceptowana jest definicja wiązania wodorowego rekomendowana przez IUPAC, w dużym stopniu jest to powtórzenie znacznie wcześniejszej definicji Pimentela i McClellana z 1960 roku [25]. W wolnym tłumaczeniu definicja IUPAC stwierdza [26], że „wiązanie wodorowe jest przyciągającym oddziaływaniem między atomem wodoru cząsteczki lub fragmentu cząsteczki X-H, gdzie X jest bardziej elektroujemne niż H, i atomem lub grupą atomów w tej samej lub innej cząsteczce, gdzie mamy dowód na utworzenie wiązania.” Zwraca tu uwagę niejasne sformułowanie „dowód”, w oryginalnej definicji „evidence” (oryginalna

definicja w przypisach) [26], które może być punktem wyjścia do nieprawidłowych klasyfikacji niektórych oddziaływań jako wiązań wodorowych.

Wcześniej tu wspomniano, iż wiązanie wodorowe jest często punktem wyjścia dla dalszych procesów, przykładowo: silne oddziaływanie wiążania A-H z zasadą Lewisa B prowadzi do większej polaryzacji tego wiążania, a w skrajnych przypadkach do przeniesienia protonu. Taki proces nie ma miejsca dla wiązań borowcowych, gdzie trójwiążalny borowiec oddziałuje z zasadą Lewisa. Jest to jedna z różnic między obydwoma typami oddziaływań. Inna różnica dotyczy obszarów o dodatnich wartościach EP dla atomu wodoru w wiązaniu wodorowym i dla centrów borowców, gdzie obserwowane są dziury π . W przypadku wodoru, można jedynie mówić o istnieniu dziury σ . Politzer i współpracownicy zaznaczają, że koncepcja dziury σ może być zastosowana do wiążania wodorowego, tak jak zastosowano ją w przypadku innych oddziaływań dziur σ atomów grup 14–18 [7].

Rysunek 6 przedstawia MEP dla cząsteczki CF_3H gdzie można zaobserwować, iż całej sferze atomu wodoru odpowiada dodatnia wartość potencjału elektrostatycznego. Innymi słowy, atom wodoru może pełnić rolę centrum kwasu Lewisa, to dotyczy wszystkich wiązań wodorowych, atom wodoru nie może pełnić roli kwasu i zasady Lewisa, jednocześnie, tak jak w przypadku halogenów, gdzie istnieją obszary o dodatnich i ujemnych wartościach EP (Rys. 1, Rys. 5b). Podobnie podwójną rolę, jako kwasu i zasady Lewisa, można zaobserwować w przypadku pierwiastków grup 15 i 16 układu okresowego (Rys. 3, cząsteczki PFH_2 i SFH). Wodór, podobnie jak atomy borowców, nie wykazuje podwójnego charakteru w tym samym związku chemicznym. Oczywiście istnieją tak zwane wiązania wodorkowe, $\text{A}-\text{H}^{-\delta}\dots\text{B}$ lub diwodorowe, $\text{A}-\text{H}^{+\delta}\dots^{-\delta}\text{H}-\text{B}$, gdzie wodór o ładunku ujemnym łączy dwa elektro-dodatnie indywidualne chemiczne, jednak i tu pełni on tylko rolę zasady i nie może jednocześnie oddziaływać jak kwas Lewisa. Podobną sytuację obserwujemy dla węglowców o hybrydyzacji sp^3 , gdzie często wzduż wiązań do węglowca istnieją obszary o dodatnich EP, natomiast nie obserwujemy obszarów o ujemnych wartościach potencjału. Taką sytuację prezentuje Rysunek 3 gdzie dla cząsteczki SiFH_3 obszary dodatniego EP to wydłużenia wiążania F-Si oraz wiązań H-Si.



Rysunek 6. Powierzchnia potencjału elektrostatycznego dla CF_3H ; uwzględniono powierzchnię o gęstości elektronowej 0.001 au; kolor niebieski odpowiada maksimum EP, a kolor czerwony minimum EP; wskazano wartość maksimum EP

Figure 6. The electrostatic potential surface for the CF_3H species; the surface of 0.001 au electron density is considered; blue color corresponds to the EP maximum while red color to the EP minimum; the EP maximum value is indicated

Pozostaje problem zaklasyfikowania wiązania wodorowego jako wiązania dziury sigma (ang. σ -hole bond). Dziura σ jest, jak to pokazano dla halogenów, efektem lokalizacji gęstości elektronowej na wiązaniu Z-X (X – atom halogenu, Z – centrum połączone z halogenem), efektem polaryzacji tego wiązania, co powoduje niedobór elektronowy na X, wzdłuż wiązania Z-X. Podobne przesunięcie ładunku elektronowego można zaobserwować dla wiązań A-H (gdzie A jest bardziej elektroujemne niż H). Przykładowo, dla cząsteczek H_2O i HF długości wiązań O-H i F-H (obliczenia MP2/aug-cc-pVTZ) wynoszą 0,961 i 0,922 Å jeśli definiujemy takie długości jako odległości między jądrami; natomiast obliczenia wskazują, iż odległości między maximami odpowiednich gęstości elektronowych wynoszą 0,934 i 0,888 Å. Dla cięższych atomów tlenu i fluoru, położenia jąder praktycznie pokrywają się z położeniami maximów gęstości elektronowych; natomiast znaczące przesunięcie gęstości elektronowej obserwowane jest dla atomów wodoru [27].

Powыzsze obliczenia teoretyczne znajdują potwierdzenie w danych eksperymentalnych. W przypadku struktur krystalicznych rozwiązywanych rentgenograficznie, otrzymujemy rozkład maximów gęstości elektronowej, z których wyznacza się długości wiązań; takie długości są systematycznie krótsze niż wyznaczone z pomiarów neutronograficznych, gdzie otrzymuje się rozkład położen jąder. Różnice te mogą być częściowo rezultatem sferycznego (izotropowego) przybliżenia drgań termicznych atomów wodoru w metodzie rentgenograficznej, jednak można sądzić, że częściowo są one efektem opisanych wyżej przesunięć ładunku elektronowego. Zatem powyższe wyniki wskazują, iż wiązanie wodorowe może być zaklasyfikowane jako wiązanie dziury sigma, podobnie jak wiązanie halogenowe i inne oddziaływanie opisane wcześniej; natomiast wiązania borowcowe to wiązania dziur

π . Jednak w obu przypadkach, oddziaływań borowców oraz wiązania wodorowego, borowiec i wodór posiadają dodatni EP i oddziałują jak kwasy Lewisa.

3. ENERGIE ODDZIAŁYWANIA BOROWCÓW

W przypadku kompleksu połączonego wiązaniem wodorowym, często przyjmuje się, że energia wiążąca tego kompleksu odpowiada energii wiązania wodorowego, ponieważ pozostałe oddziaływanie przyciągające w kompleksie są znacznie słabsze i można je zaniedbać. Podobnie w przypadku związków borowców, możemy przyjąć iż oddziaływanie między atomem borowca i centrum elektronodonatorowym jest najważniejsze, a pozostałe oddziaływanie zaniedbujemy.

Energia wiązania to różnica energii kompleksu i sumy energii tworzących kompleks monomerów [28]. W przypadku trwałego kompleksu, energia wiązania ma wartość ujemną. Zarówno geometria kompleksu, jak i geometria monomerów, odpowiadają minimom energetycznym. Oznacza to, iż energia wiązania zawiera dodatnią energię deformacji odpowiadającą zmianie energii monomerów, które będąc izolowane, znajdowały się w minimum energetycznym, natomiast w kompleksie podwyższają swoją energię (zmieniając również geometrię). Przyciągające oddziaływanie między monomerami w kompleksie kompensuje dodatnią energię deformacji.

Tabela 1. Wybrane parametry kompleksów cyjanowodoru; odległość borowiec – azot, Z...N (w Å), energia wiązania w kompleksie (kcal/mol), maksymalny potencjał elektrostatyczny na centrum borowca dla izolowanych cząsteczek $ZX(H)_3$ (w jednostkach atomowych), rezultaty MP2/aug-cc-pVTZ

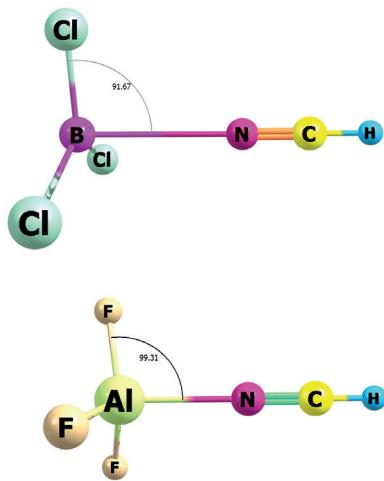
Table 1. Selected parameters of complexes of hydrogen cyanide; the triel – nitrogen distance, Z...N (in Å), the binding energy (in kcal/mol), electrostatic potential maximum for the triel centre (in atomic units) for isolated $ZX(H)_3$ species, MP2/aug-cc-pVTZ results

Kompleks	Odległość Z...N	Energia wiązania	EP $ZX(H)_3$
BH_3 -NCH	1,583	-18,6	0,0701
AlH_3 -NCH	2,099	-17,6	0,1303
BF_3 -NCH	2,364	-5,2	0,0895
AlF_3 -NCH	2,028	-25,5	0,2020
BCl_3 -NCH	2,817	-3,2	0,0432
$AlCl_3$ -NCH	2,023	-23,8	0,1224

Tabela 1 prezentuje przykłady kompleksów triwodorków i trihalogenków boru i glinu z cyjanowodorem [13, 14]. W wielu przypadkach można tu zaobserwować silne oddziaływanie bor/glin...azot przekraczające 20 kcal/mol (wartość bezwzględna), są to wartości zbliżone do wartości dla typowych wiązań kowalencyjnych. Odległości borowiec...azot wynoszą około 2 Å, jedynie w przypadku kompleksu trichlorku boru, BCl_3 -NCH, obserwujemy odległość przekraczającą 2,8 Å, natomiast w kompleksie triwodorku boru, BH_3 -NCH, obserwujemy odległość poni-

żej 1,6 Å. Z literatury wiadomo, iż BH_3 jest bardzo silnym kwasem Lewisa [13, 14], który oddziałując poprzez bor z układami elektronodonatorowymi często tworzy wiązania kowalencyjne. Krótka odległość B...N w kompleksie $\text{BH}_3\text{-NCH}$ może wskazywać na kowalencyjny charakter oddziaływanego B...N .

Porównując dodatni potencjał elektrostatyczny na centrach boru i glinu, można zaobserwować większe wartości EP dla glinu, w zakresie 0,12–0,20 au, podczas gdy dla boru zakres ten wynosi 0,04–0,10 au (Tab. 1). Może to wskazywać na większy udział oddziaływania elektrostatycznego w przypadku kompleksów z glinem, podczas gdy dla kompleksów boru, inne oddziaływania przyciągające mogą być bardziej istotne. Rysunek 7 przedstawia dwa kompleksy różniące się mocą oddziaływań, dla kompleksu $\text{BCl}_3\text{-NCH}$ energia wiązania wynosi $-3,2 \text{ kcal/mol}$ i dlatego w kompleksie cząsteczka BCl_3 , niewielkim stopniu ulega deformacji, zachowując praktycznie swoją trygonalną konfigurację, kąt Cl-B-N wynosi tu $91,67^\circ$ i jest bliski 90° (w tym ostatnim przypadku zachowana jest całkowicie trygonalna konfiguracja). W przypadku kompleksu $\text{AlF}_3\text{-NCH}$, gdzie energia wiązania wynosi $-25,5 \text{ kcal/mol}$, obserwujemy kąt F-Al-N równy $99,3^\circ$. Jest to znacząca deformacja struktury trygonalnej AlF_3 , glin zbliżony jest tu do konfiguracji tetraedrycznej. Zaobserwowano, iż silniejszym oddziaływaniami trójwalencyjnego borowca z zasadami Lewisa towarzyszą większe deformacje trygonalnych cząsteczek, co dalej prowadzi do tetraedrycznej konfiguracji borowca w utworzonym kompleksie.



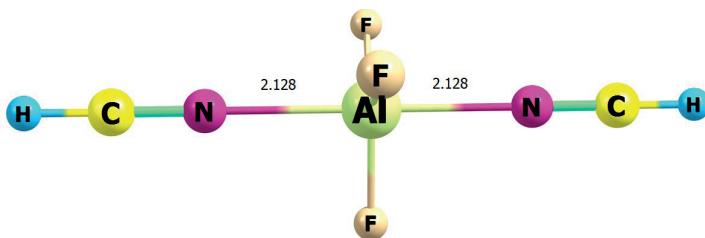
Rysunek 7. Kompleksy $\text{BCl}_3\text{-NCH}$ (góra) i $\text{AlF}_3\text{-NCH}$ (dół), przedstawiono wartości kątów Cl-B-N i F-Al-N (w stopniach)

Figure 7. The $\text{BCl}_3\text{-NCH}$ (top) and $\text{AlF}_3\text{-NCH}$ (bottom) complexes, the Cl-B-N and F-Al-N angles (degrees) are presented

Powyższa dyskusja prowadzi do wniosku, iż hypowalencyjny atom borowca (oznaczany dalej jako Z) w związku trójwalencyjnym, scharakteryzowany poprzez niedobór elektronów (6 elektronów), oddziałując silnie z zasadą Lewisa przyjmuje

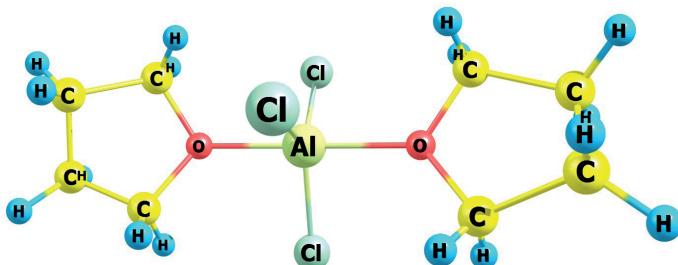
strukturę tetraedru, w której Z osiąga strukturę elektronową oktetu. Ciekawe jest to, iż borowiec może dalej reagować z kolejną cząsteczką zasady Lewisa i jeśli oby-dwa oddziaływanie borowiec-zasada są dostatecznie silne, można mówić o penta-walencyjnym atomie Z, posiadającym 10 elektronów walencyjnych, czyli charak-terującym się hyperwalencyjnością. Należy zaznaczyć, iż w niektórych pracach kwestionuje się istnienie zjawiska hyperwalencyjności. Warto przypomnieć fakt, że dla takich wielowalencyjnych centrów jak Z, odpowiednie wiązania chemiczne są silnie spolaryzowane, rzędy wiązań są często mniejsze od jedności i *de facto* nie można stwierdzić, iż rozpatrywane centrum posiada więcej niż osiem elektronów walencyjnych [29].

Wracając do centrum Z trójwalencyjnego atomu 13-tej grupy, który reaguje dodatkowo z dwiema cząsteczkami zasad Lewisa, Rysunek 8 przedstawia odpo-wiedni przykład kompleksu $\text{AlF}_3\text{-}(\text{NCH})_2$, dla którego wykonano odpowiednie obliczenia (MP2/aug-cc-pVTZ) [13, 14]. W miarę krótkie kontakty ($\sim 2 \text{ \AA}$) oraz energia wiązania $-35,6 \text{ kcal/mol}$ świadczą o silnych oddziaływiach $\text{Al}\dots\text{N}$, jest to regu-larna struktura bipiramidy trygonalnej (symetria D_{3h}).



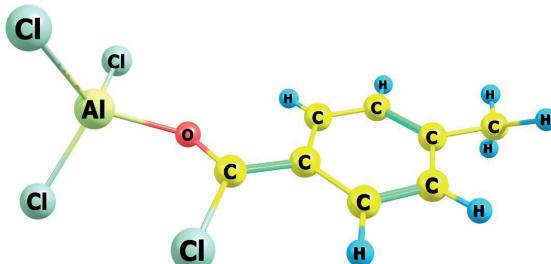
Rysunek 8. Kompleks $\text{AlF}_3\text{-}(\text{NCH})_2$, przedstawiono odległości $\text{Al}\dots\text{N}$ (\AA)
Figure 8. The $\text{AlF}_3\text{-}(\text{NCH})_2$ complex, the $\text{Al}\dots\text{N}$ distances (\AA) are presented

Formalnie w tym kompleksie glin posiada 10 elektronów walencyjnych, jednak elektrony wiązań są głównie zlokalizowane na atomach fluoru i azotu, ładunek glinu w kompleksie wynosi $+2,66 \text{ au}$, co w przybliżeniu odpowiada jonowi Al^{3+} ; polary-zacja wiązań $\text{Al}-\text{F}$ wynosi 7,5% (procent liczony na atomie glinu), co potwierdza lokalizację ładunku elektronowego na atomach fluoru. Można więc stwierdzić, iż zastrzeżenia dotyczące zjawiska hyperwalencyjności, wcześniej tu opisane, znajdują potwierdzenie w prezentowanych rezultatach. Prezentowane wyniki obliczeń są potwierdzone eksperymentalnie – w wielu strukturach krystalicznych znaleziono wielowalencyjne centra boru i innych pierwiastków grupy 13. Rysunek 9 przedsta-wia fragment struktury krystalicznej, cząsteczkę (system) trichloro-bis(tetrahydro-furan)-aluminium (*refcode* ALCTHF). Można tu stwierdzić, iż powstała cząsteczka jest rezultatem oddziaływanego poprzez centrum Al płaskiej cząsteczki trichlorku glinu z dwiema cząsteczkami tetrahydrofuranu. Takie pentawalencyjne centra glinu i boru często występują w strukturach krystalicznych [15].



Rysunek 9. Fragment struktury krystalicznej (ALCTHF *refcode*) z pentawalencyjnym centrum aluminium; struktura z Cambridge Structural Database (CSD) [30]

Figure 9. The fragment of the crystal structure (ALCTHF *refcode*); where the aluminium centre is pentavalent; the structure taken from Cambridge Structural Database (CSD) [30]



Rysunek 10. Fragment struktury krystalicznej (ALCPTU *refcode*) z tetravalencyjnym centrum aluminium; struktura z Cambridge Structural Database (CSD) [30]

Figure 10. The fragment of the crystal structure (ALCPTU *refcode*) where the aluminium centre is tetravalent; the structure taken from Cambridge Structural Database (CSD) [30]

Rysunek 10 przedstawia fragment struktury krystalicznej (refcode ALCPTU), gdzie cząsteczka AlCl_3 dodatkowo oddziałuje tylko z jednym centrum tlenu, przyjmując w przybliżeniu strukturę tetraedryczną; w tym przypadku centrum glinu formalnie posiada strukturę oktetu elektronów walencyjnych.

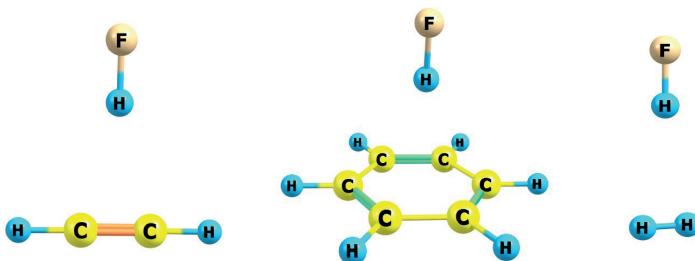
4. PORÓWNANIE WIĄZAŃ BOROWCOWYCH I WIĄZAŃ WODOROWYCH, MOTYWY STRUKTURALNE

Najczęściej przedmiotem badań są trójcentrowe wiązania wodorowe A-H...B, gdzie elementem łączącym dwie cząsteczki lub fragmenty tej samej cząsteczki, są atomy A i H należące do układu spełniającego rolę kwasu Lewisa (donora protonu) oraz atom B, centrum zasady Lewisa (akceptor protonu). A, B oraz H to pojedyncze centra; jednak centrum zasady Lewisa niekoniecznie musi być jednoatomowe (jednocentrowe); często rolę akceptora protonu pełnią elektryny π w takich układach jak acetylen, etylen i ich pochodne, benzen i inne układy aromatyczne itd. Istnieje bogata literatura na temat tego typu wiązań wodorowych, które często oznaczane są

jako oddziaływanie A-H... π ; tego typu wiązania wodorowe bardzo często występują w strukturach krystalicznych [31, 32].

Innym typem wielocentrowych akceptorów protonu w wiązaniach wodorowych są oddziaływanie A-H... σ , gdzie elektryny sigma wodoru cząsteczkowego pełnią rolę zasady Lewisa [33]. Tego typu układy były przede wszystkim badane teoretycznie, ale istnieją także prace eksperymentalne nad tymi oddziaływaniami. Są to prace dotyczące układu FH-H₂, gdzie cząsteczka fluorowodoru jest prostopadła do cząsteczki wodoru [34], obserwujemy tu wiązanie wodorowe F-H... σ . W innej pracy eksperymentalnej był badany układ H₂-HCO⁺ gdzie obserwujemy wiązanie wodorowe C-H... σ [35].

Rysunek 11 prezentuje kilka układów z wielocentrowymi akceptorami protonu, analizowanymi teoretycznie. We wszystkich tych kompleksach cząsteczka fluorowodoru jest donorem protonu, a wielocentrowymi akceptorami protonu są, acetylen i benzen (elektryny π) oraz wodór cząsteczkowy (elektryny σ). Z reguły wiązania wodorowe typu A-H... π są słabszymi oddziaływaniami niż konwencjonalne wiązania A-H...B. Przykładowo: w kompleksach H₂O-HF i H₂CO-HF, gdzie obserwujemy wiązania wodorowe typu F-H...O, energia wiążąca wynosi odpowiednio -7,7 i -6,6 kcal/mol, natomiast w przypadku kompleksów FH-C₂H₂ oraz FH-C₆H₆ energia ta wynosi w obu przypadkach -3,2 kcal/mol. Dla kompleksu FH-H₂ energia wiązania wynosi ~-1 kcal/mol (obliczenia MP2/6-311++G(d,p)). Innymi słowy: obserwujemy tutaj trzy podstawowe typy wiązań wodorowych; A-H...B, A-H... π oraz A-H... σ . Badane były również wiązania wodorowe, w których obserwujemy wielocentrowe donor i akceptor protonu, na przykład proton łączący dwie cząsteczki acetylenu poprzez elektryny π , C₂H₂...H⁺...C₂H₂, lub inne układy pi-elektronowe, które są połączone poprzez proton [36]. Tego typu układy badano eksperymentalnie [37]; jednak są to badania sporadyczne.

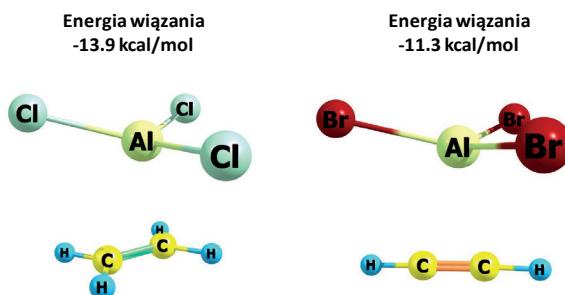


Rysunek 11. Kompleksy fluorowodoru z acetylenem, benzenem i wodorem cząsteczkowym (od lewej strony do prawej)

Figure 11. The complexes of hydrogen fluoride with acetylene, benzene and molecular hydrogen (from left side to right side)

Powstaje pytanie, czy podobne trzy typy oddziaływań, wymienione wcześniej dla wiązań wodorowych, występują również wtedy, gdy centrum kwasu Lewisa jest atom 13-tej grupy układu okresowego. Typowe oddziaływanie atom borowca ... jednocentrowy donor elektronów, były analizowane w poprzednich rozdziałach

tego przeglądu. Często są to bardzo silne oddziaływanie posiadające cechy typowych wiązań chemicznych. Znane są również przypadki, kiedy elektryny π lub elektryny σ pełnią rolę zasad Lewisa, a atom borowca jest centrum kwasowym. Prace teoretyczne dotyczące takich oddziaływań były prowadzone stosunkowo wcześnie, analizowano kompleksy triwodorku boru, BH_3 , z acetylenem, etylenem i wodorem molekularnym, jako układami elektronodonatorowymi [38]. Energie oddziaływań (wartości bezwzględne tych energii) nie przekraczały jednak 2–3 kcal/mol dla układów z etylenem i wodem, silniejsze oddziaływanie obserwujemy dla kompleksu $\text{BH}_3\text{-C}_2\text{H}_2$. Obserwacje te zostały potwierdzone w ostatnich badaniach [15]. W kompleksach trihalogenków boru z acetylenem i etylenem energie wiązania wynoszą ~2–3 kcal/mol. Silniejsze oddziaływanie występuje dla analogicznych kompleksów, gdzie atom glinu pełni rolę centrum kwasu Lewisa. Wartości bezwzględne energii wiązania przekraczają tu znacznie 10 kcal/mol (obliczenia MP2/aug-cc-pVTZ); Rysunek 12 przedstawia przykłady dwóch takich kompleksów, atom glinu pełniący rolę centrum kwasu Lewisa oddziałuje tutaj z elektronami π etylenu bądź acetylu; podobnie jak oddziałuje proton, w przypadku wiązań wodorowych A-H... π .



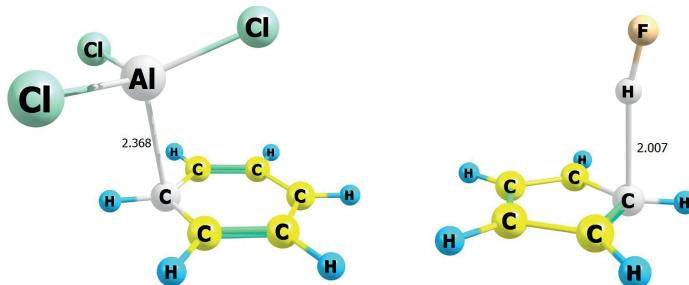
Rysunek 12. Kompleksy $\text{AlCl}_3\text{-C}_2\text{H}_4$ (lewa strona) i $\text{AlBr}_3\text{-C}_2\text{H}_2$ (strona prawa), przedstawiono wartości energii wiązań (kcal/mol)

Figure 12. The $\text{AlCl}_3\text{-C}_2\text{H}_4$ (left) and $\text{AlBr}_3\text{-C}_2\text{H}_2$ (right) complexes, the binding energies (in kcal/mol) are presented

W przypadku kompleksów triwodorków i trihalogenków boru i glinu z benzenem, analizowanych ostatnio, obliczono energię wiązania ~5 kcal/mol dla kompleksów boru, natomiast dla kompleksów glinu występują znacznie silniejsze oddziaływanie, ~14,5 kcal/mol [16].

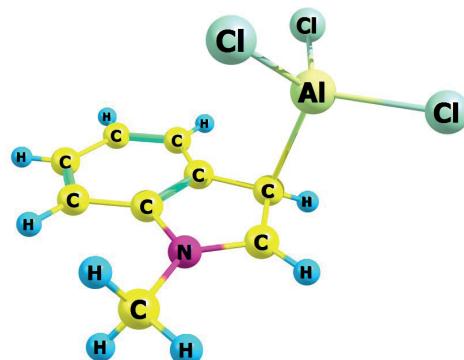
Rysunek 13 przedstawia, przykładowo, dwa takie kompleksy, gdzie elektryny π układów aromatycznych pełnią rolę zasad Lewisa, jeden przypadek dotyczy wiązania borowcowego, drugi wiązania wodorowego. Glin jest centrum kwasu Lewisa w kompleksie $\text{AlCl}_3\text{-C}_6\text{H}_6$. Można tu zaobserwować, iż Al najsilniej oddziałuje z jednym z atomów węgla pierścienia benzenowego, a nie z całym układem π -elektronowym. Ten atom węgla, spośród innych atomów węgla pierścienia, jest położony najbliżej centrum Al i charakteryzuje się „najbardziej ujemnym” ładunkiem, czyli jest najsilniej zasadowy. Podobne sytuacje zaobserwowano w przypadku

wiązań wodorowych, np. w kompleksie jonu cyklopentadienylowego z fluorowodorem (Rys. 13), $C_5H_5^-$ -HF, jeden z atomów węgla pierścienia posiadający najniższy ładunek (ujemny), znajduje się w kompleksie najbliżej wodoru cząsteczki HF. W kompleksie C_6H_6 -HF prezentowanym wcześniej (Rys. 11) cząsteczka HF jest w przybliżeniu skierowana do centrum pierścienia benzenowego, jednak kompleks nie posiada idealnej symetrii C_{6v} ; taką symetrią natomiast charakteryzuje się kompleks C_6H_6 -HCCH, gdzie elektryny π benzenu pełnią rolę zasady Lewisa, natomiast donorem protonu jest cząsteczka acetylenu.



Rysunek 13. Kompleksy $AlCl_3$ - C_6H_6 (na lewo) i $C_5H_5^-$ -HF (na prawo), przedstawiono odległości $Al \dots C$ i $H \dots C$ (\AA)

Figure 13. The $AlCl_3$ - C_6H_6 (left) and $C_5H_5^-$ -HF (right) complexes, the $Al \dots C$ and $H \dots C$ distances (\AA) are presented

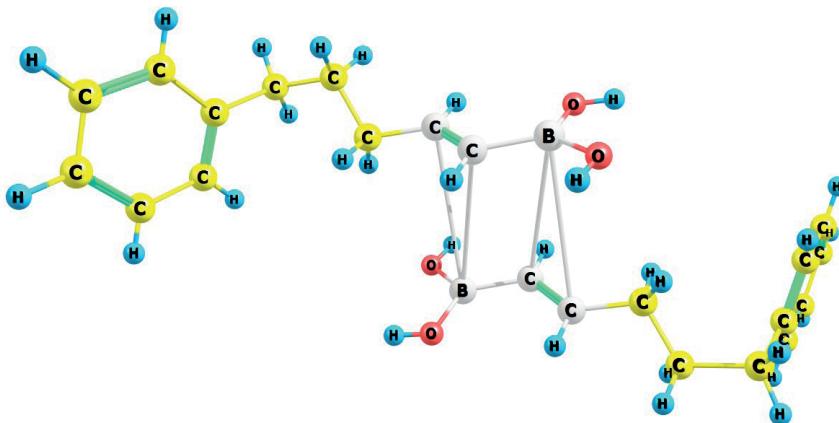


Rysunek 14. Fragment struktury krystalicznej (MIFFAK refcode) gdzie centrum aluminium oddziaływa z pierścieniem π -elektronowym; struktura wzięta z Cambridge Structural Database (CSD) [30]

Figure 14. The fragment of the crystal structure (MIFFAK refcode) where the aluminium centre interacts with the ring π -electron system; the structure taken from Cambridge Structural Database (CSD) [30]

Warto zauważyć, że omawiane tu wcześniej oddziaływanie z udziałem boru lub glinu występują w strukturach krystalicznych [15]. Rysunek 14 przedstawia fragment struktury krystalicznej – kompleks, w którym atom Al cząsteczk trichlorku glinu oddziałuje z jednym z atomów węgla układu pierścieniowego. Kompleks ten charakteryzuje oddziaływanie podobne do tego, które zostało omówione wcześniej w kompleksie, C_6H_6 - $AlCl_3$. Rysunek 15 natomiast prezentuje fragment struktury

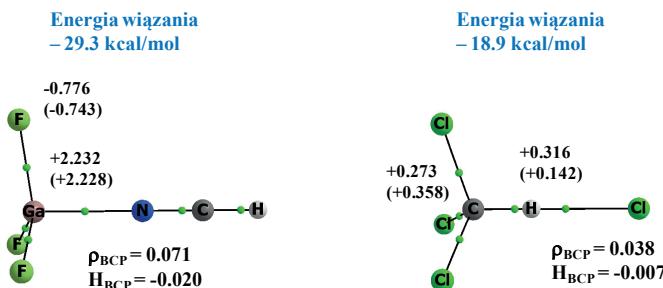
krystalicznej, w której trójwalencyjny atom boru oddziałuje z formalnie podwójnym wiązaniem C=C, czyli z elektronami π . Na rysunku widać dwa takie oddziaływanie (B...C=C).



Rysunek 15. Fragment struktury krystalicznej (ZOHDUX refcode), gdzie centra boru oddziałują z układami π -elektronowymi; struktura wzięta z Cambridge Structural Database (CSD) [30]
 Figure 15. The fragment of the crystal structure (ZOHDUX refcode) where the boron centers interact with π -electron systems; the structure taken from Cambridge Structural Database (CSD) [30]

5. PODOBIĘŃSTWA I RÓŻNICE WIĄZAŃ BOROWCOWYCH I WIĄZAŃ WODOROWYCH

Można wskazać mechanizmy, które sterują powstawaniem wiązań wodorowych oraz zmianom strukturalnym układów, które są połączone takimi oddziaływaniami. Często w opisie tych mechanizmów pomocne są dodatkowe metody i teorie, jak na przykład, QTAIM (ang. *Quantum Theory of 'Atoms in Molecules'* – Kwantowa Teoria „Atomy w Cząsteczkach”) [39] czy też metoda NBO (ang. *Natural Bond Orbital* – Naturalny Orbital Wiązania) [17]. QTAIM wskazuje na fakt, iż oddziałujące pary atomów, jeśli odpowiada to oddziaływaniom stabilizującym, połączone są ścieżkami wiązań. Każdej ścieżce odpowiada tak zwany punkt krytyczny wiązania (ang. *bond critical point*, BCP), charakteryzujący się pewnymi parametrami; krótko metoda QTAIM była opisana wcześniej w artykule przeglądowym *Wiadomości Chemiczne* [6]. Rysunek 16 przedstawia dwa kompleksy: jeden połączony wiązaniem borowcowym, drugi wiązaniem wodorowym. W obydwu przypadkach mamy do czynienia z bardzo silnymi oddziaływaniami, wiązanie borowcowe to prawie 30 kcal/mol, podczas gdy wiązanie wodorowe to prawie 20 kcal/mol (w obu wypadkach wartości bezwzględne).



Rysunek 16. Grafy molekularne $\text{GaF}_3\text{-NCH}$ i $\text{CCl}_3\text{H-Cl}^-$. Duże koła odpowiadają położeniom atomów, małe zielone koła punktom krytycznym wiązań, linie ciągłe i przerwyane ścieżkom wiązań. Wskazano charakterystyki punktów krytycznych i ładunki atomowe (w jednostkach atomowych)

Figure 16. Molecular graphs of $\text{GaF}_3\text{-NCH}$ i $\text{CCl}_3\text{H-Cl}^-$. Big circles correspond to atoms, small green circles to bond critical points, solid and broken lines to bond paths. Characteristics of bond critical points and atomic charges (both in atomic units) are indicated

Mechanizm powstawania wiązania wodorowego był już wielokrotnie opisywany [3, 40]. W tym przypadku następuje przesunięcie ładunku elektronowego z jednostki pełniącej rolę zasady Lewisa do jednostki kwasu Lewisa; w przypadku prezentowanego tu kompleksu $\text{CCl}_3\text{H-Cl}^-$ (Rys. 16) z jonu chloru do CCl_3H . Procesowi temu towarzyszy oddziaływanie orbital-orbital typu $n(\text{B}) \rightarrow \sigma_{\text{AH}}^*$ które na ogół dotyczy wiązania wodorowego A-H...B i jest uważane za cechę charakterystyczną wiązań wodorowych. W przypadku prezentowanego kompleksu połączonego wiązaniem C-H...Cl, jest to oddziaływanie $n(\text{Cl}) \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ o energii 25,1 kcal/mol.

Przesunięcie ładunku elektronowego z zasady Lewisa do kwasu Lewisa, jest cechą charakterystyczną nie tylko wiązań wodorowych, ale i innych oddziaływań poprzez dziurę σ lub dziurę π . Procesowi temu towarzyszy dalej reorganizacja gęstości elektronowej w reagujących jednostkach. Wiązanie A-H ulega polaryzacji, ładunek elektronowy z atomu wodoru ulega przesunięciu na atom A. W przypadku kompleksu $\text{CCl}_3\text{H-Cl}^-$, polaryzacji ulega wiązanie donorowe C-H, ładunki na atomach wodoru i węgla dla cząsteczki CCl_3H nie uczestniczącej w żadnym oddziaływaniu wynoszą +0,142 au i +0,358 au; w połączonym wiązaniem wodorowym kompleksie ładunki te odpowiednio wynoszą, +0,316 au i +0,273 au (rozpatruje się tu ładunki obliczone metodą QTAIM). Dane te potwierdzają wymienione już mechanizmy reorganizacji ładunku elektronowego, ładunek dodatni na atomie wodoru rośnie, ładunek dodatni na węglu maleje (czyli ładunek ujemny na węglu rośnie). Należy zaznaczyć, iż opisane procesy dotyczące rozkładu ładunku dotyczą większości wiązań wodorowych, jednak znane są wyjątki.

Z podobnymi procesami mamy do czynienia w kompleksie $\text{GaF}_3\text{-NCH}$ (Rys. 16). Obserwujemy przesunięcie ładunku elektronowego z cząsteczki cyjanowodoru do trifluorku galu, GaF_3 , dodatni ładunek Ga wzrasta w procesie kompleksacji nieznacznie, z +2,228 au do +2,232 au. Ładunek na atomach fluoru maleje z -0,743 au do -0,776 au. Należałoby się również spodziewać oddziaływania orbital-orbital typu $n(\text{N}) \rightarrow \sigma_{\text{GaF}}$. Jednak w utworzonym kompleksie $\text{GaF}_3\text{-NCH}$, metoda

NBO wskazuje na utworzenie wiązania kowalencyjnego Ga-N, ponieważ obserwujemy orbital molekularny σ_{GaN} . Jednak w przypadku słabszych oddziaływań, gdzie atom 13-tej grupy jest centrum kwasu Lewisa obserwujemy oddziaływanie orbital-orbital podobne do oddziaływania $n(\text{B}) \rightarrow \sigma_{\text{AH}}^*$, występującego w wiązaniach wodorowych.

Na Rysunku 16 przedstawiono również wybrane parametry punktu krytycznego H...Cl dla wiązania wodorowego C-H...Cl i punktu krytycznego Ga...N dla wiązania borowcowego. Gęstości elektronowe w tych punktach krytycznych wynoszą odpowiednio 0,038 au i 0,071 au, zbliżając się do wartości typowych dla wiązań kowalencyjnych, czyli $\sim 0,1$ au. Ciekawe, iż dla obydwu oddziaływań wartości całkowitej energii gęstości elektronowej, H_{BCP} (Rys. 16) są ujemne, ujemne wartości H_{BCP} wskazują na kowalencyjny charakter oddziaływań, „bardziej ujemna” wartość obserwowana dla wiązania borowcowego wskazuje, iż jest to oddziaływanie o silniej zaznaczonej kowalencyjności, niż ma to miejsce w prezentowanym wiązaniu wodorowym (Rys. 16).

PODSUMOWANIE

Pierwiastki 13-tej grupy, podobnie jak wodór w przypadku wiązania wodorowego, mogą oddziaływać jak centra kwasów Lewisa z układami elektronodonorowymi. Takie oddziaływanie można nazwać wiązaniem borowcowym (angielska nazwa; *trial bonds*). Odwołując się do klasyfikacji można wiązania borowcowe przyporządkować grupie oddziaływań, gdzie rolę centrum kwasu Lewisa pełni tak zwana dziura π (π -hole) charakteryzująca się dodatnią wartością potencjału elektrostatycznego.

Wiązania poprzez centra 13-tej grupy posiadają szereg właściwości podobnych do tych, które występują w wiązaniach wodorowych. Tak jak w przypadku wszystkich oddziaływań typu kwas Lewisa - zasada Lewisa, występuje tu przesunięcie ładunku elektronowego z zasady do kwasu. Dalsze zmiany dotyczące rozkładu gęstości elektronowej prowadzą do wzrostu dodatniego ładunku pierwiastka 13-tej grupy i wzrostu ładunku ujemnego atomów związanych z borowcem; podobnie jak utworzenie wiązania wodorowego A-H...B prowadzi do przesunięcia ładunku elektronowego z B do A-H, wzrostu ładunku dodatniego wodoru i wzrostu ładunku ujemnego centra A.

Dla wiązania wodorowego charakterystyczne jest oddziaływanie orbital-orbital typu $n(\text{B}) \rightarrow \sigma_{\text{AH}}^*$. Podobne oddziaływanie orbital-orbital występuje dla wiązań borowcowych, jednak te ostatnie są bardzo silne i często można je zaklasyfikować jako typowe wiązania chemiczne. Taką sytuację obserwujemy w przypadku kompleksu $\text{GaF}_3\text{-NCH}$, analizowanego w tym przeglądzie. Metoda NBO oraz QTAIM potwierdzają kowalencyjny charakter oddziaływania Ga-N w tym kompleksie.

Centrum boru i inne centra pierwiastków 13-tej grupy mogą oddziaływać z elektronami π oraz elektronami σ , które pełnią rolę zasad Lewisa. Zatem wiązania

wodorowe typu A-H...B, A-H... π oraz A-H... σ , mają swoje odpowiedniki w wiązaniach borowcowych.

Centrum pierwiastka 13-tej grupy w licznych związkach chemicznych jest trójwalencyjne, wyróżniając się hypowalencyjnością, czyli niedoborem elektronów walencyjnych. W takich związkach jest ich sześć. Oddziałując silnie z zasadami Lewisa, atom 13-tej grupy może uzupełnić oktet elektronowy. Przykładowo z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku trwałego jonu BF_4^- , bor charakteryzował się hypowalencyjnością w trifluorku boru, BF_3 , natomiast w anionie BF_4^- posiada trwałym oktet elektronowy. Okazuje się, że borowiec może silnie oddziaływać z dwoma zasadowymi ligandami, w wyniku czego posiada więcej niż osiem elektronów walencyjnych; zjawisko takie nazywamy hyperwalencyjnością. Liczne przykłady oddziaływań borowców, jako kwasów Lewisa, można znaleźć wśród struktur krystalicznych; podobnie licznie występują centra pierwiastków 13-tej grupy charakteryzujące się hyperwalencyjnością,

PODZIĘKOWANIA

Za wsparcie finansowe od Eusko Jaurlaritza (GIC IT-588-13) i Spanish Office for Scientific Research (CTQ2012-38496-C05-04); techniczne wsparcie ze strony IZO-SGI, SGIker (UPV/EHU, MICINN, GV/EJ, ERDF and ESF).

Rysunki wykonano za pomocą programów AIMAll [41] i ChemCraft [42].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3924.
- [2] R. Custelcean, J.E. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 12935.
- [3] L. Sobczyk, S.J. Grabowski, T.M. Krygowski, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3513.
- [4] Z. Latajka, S. Scheiner, *Chem. Phys.* 1988, **122**, 413.
- [5] S.J. Grabowski, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 1824.
- [6] S.J. Grabowski, *Wiad. Chem.*, 2011, **65**, 975.
- [7] P. Politzer, J.S. Murray, *Chem. Phys. Chem.*, 2013, **14**, 2145.
- [8] T. Clark, M. Hennemann, J.S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.*, 2007, **13**, 291.
- [9] R.F.W. Bader, M.T. Carroll, J.R. Cheeseman, C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7968.
- [10] A. Bauzá, A. Frontera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 7340.
- [11] P.A. Kollman, J.F. Lieberman, L.C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1142.
- [12] M. Yáñez, P. Sanz, O. Mó, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Chem. Theory Comput.*, 2009, **5**, 2763.
- [13] S.J. Grabowski, *Chem. Phys. Chem.*, 2014, **15**, 2985.
- [14] S.J. Grabowski, *Chem. Phys. Chem.*, 2015, **16**, 1470.
- [15] S.J. Grabowski, *Molecules*, 2015, **20**, 11297.
- [16] S.J. Grabowski, *Struct. Chem.*, 2017, **28**, 1163.
- [17] F. Weinhold, C. Landis, *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor – Acceptor Perspective*, Cambridge University Press 2005.
- [18] H. Hirao, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 5807.

- [19] N. Vinh-Son, S. Swinnen, M.H. Matus, M.T. Nguyen, D.A. Dixon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, **11**, 6339.
- [20] M.P. Suh, H.J. Park, T.K. Prasad, D.-W. Lim, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 782.
- [21] Z. Latajka, L. Sobczyk, *The Potential Energy Shape for the Proton Motion in Protonated Naphthalene Proton Sponges (DMAN-s) and its Manifestations, [w:] Practical Aspects of Computational Chemistry*, J. Leszczynski, M.K. Shukla (Red.), Springer, New York 2009, s. 371.
- [22] E. Grech, Z. Malarski, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, *J. Phys. Org. Chem.*, 1999, **12**, 313
- [23] A.J. Bieńko, Z.Latajka, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, *J.Chem. Phys.* 2003, **119**, 4313.
- [24] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Ithaca, NY, Cornell University Press, Ithaca, New York, 3rd edition, 1960.
“under certain conditions an atom of hydrogen is attracted by rather strong forces to two atoms, instead of only one, so that it may be considered to be acting as a bond between them. This is called the hydrogen bond”
- [25] G. Pimentel, A. McClellan, *The hydrogen bond*, Freeman, San Francisco 1960.
- [26] 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, *Pure Appl. Chem.*, 2011, **83**, 1637.
“The hydrogen bond is an attractive interaction between a hydrogen atom from a molecule or a molecular fragment X–H in which X is more electronegative than H, and an atom or a group of atoms in the same or a different molecule, in which there is evidence of bond formation.”
- [27] S.J. Grabowski, *Hydrogen Bond and Other Lewis Acid–Lewis Base Interactions – Mechanisms of Formation*, [w:] *Practical Aspects of Computational Chemistry IV*, J. Leszczynski, M.K. Shukla (Red.), Springer, New York 2016, s. 245.
- [28] L. Piela, *Ideas of Quantum Chemistry*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Netherlands 2007.
- [29] R.J. Gillespie, P.L.A. Popelier, *Chemical Bonding and Molecular Geometry*, Oxford University Press, Oxford 2001.
- [30] F.H. Allen, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 380.
- [31] G.R. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*, Oxford University Press, Inc., New York 1999.
- [32] M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/π Interaction, Evidence, Nature, and Consequences*, Wiley-VCH, New York 1998.
- [33] S.J. Grabowski, *J. Phys. Org. Chem.*, 2013, **26**, 452.
- [34] D.T. Moore, R.E. Miller, *J. Chem. Phys.*, 2003, **118**, 9629.
- [35] E.J. Bieske, S.A. Nizkorodov, F.R. Bennett, J.P. Maier, *J. Chem. Phys.*, 1996, **102**, 5152.
- [36] S.J. Grabowski, W.A. Sokalski, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 1806.
- [37] G.E. Doublerly, A.M. Ricks, B.W. Ticknor, W.C. McKee, P.v.R. Schleyer, M.A. Duncan, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 1897.
- [38] S. Fau, G. Frenking, *Mol. Phys.*, 1999, **96**, 519.
- [39] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, 1990.
- [40] S.J. Grabowski, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2597.
- [41] AIMAll (Version 11.08.23), A. Todd, T.K. Keith, Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2011 (aim.tkgristmill.com).
- [42] <https://www.chemcraftprog.com>.

ZASTOSOWANIE METOD DYNAMIKI MOLEKULARNEJ W BADANIACH NAD UKŁADAMI Z WIĄZANiami WODOROWYMI

AN APPLICATION OF MOLECULAR DYNAMICS METHODS IN INVESTIGATIONS OF SYSTEMS WITH HYDROGEN BONDS

Aneta Jezierska*, Jarosław J. Panek

Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: aneta.jezierska@chem.uni.wroc.pl

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Metody dynamiki molekularnej

 1.1. Dynamika molekularna Cara-Parrinello

 1.2. Klasyczna dynamika molekularna

2. Zastosowanie metody CPMD do układów z wewnętrzczasteczkowym wiązaniem wodorowym

3. Zastosowanie metody CPMD do układów z międzymiąsteczkowym wiązaniem wodorowym

4. Zastosowanie klasycznej dynamiki molekularnej w badaniach nad Proteinaż K i streptawidyną

5. Rozwój metody CPMD i jej dalsze perspektywy

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr Aneta Jezińska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, a od 2005 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta. Jej zainteresowania naukowe w czasie studiów doktoranckich skupiały się wokół zagadnień związanych z zastosowaniem metod obliczeniowych do przewidywania aktywności biologicznej małych molekuł. Pracę doktorską pisaną pod kierunkiem prof. Aleksandra Kolla obroniła z wyróżnieniem. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół badań zarówno nad małymi układami, jak i makrourukładami o znaczeniu biologicznym. W swoich badaniach naukowych stosuje zaawansowane metody nowoczesnej chemii obliczeniowej, zwłaszcza metody dynamiki molekularnej.

Dr Jarosław Jan Panek ukończył w 1997 r. studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W roku 2002 obronił z wyróżnieniem pracę doktorską pt. „Teoretyczne modelowanie oddziaływań cząsteczek CO_2 , CS_2 oraz NO_2 z metalami 13. grupy” przygotowaną pod kierunkiem prof. Zdzisława Latajki. Obecnie adiunkt w Zespole Teoretycznego Modelowania Procesów Chemicznych na Wydziale Chemii UWr. Jego zainteresowania naukowe skupiają się wokół badania oddziaływań międzymiądżowych oraz dynamiki molekularnej układów z wiązaniem wodorowym i makrocząsteczek biologicznych.

ABSTRACT

Modern computational chemistry offers a wide variety of methods allowing us to investigate very complex systems. In the current study, we would like to focus on *ab initio* and classical molecular dynamics to show their applications in our research. Car-Parrinello molecular dynamics (CPMD) was carried out to study compounds possessing intra- and intermolecular hydrogen bonds. Our simulations were performed *in vacuum*, in solvent and in crystalline phase. It is well known that intramolecular hydrogen bonding stabilizes 3D structure of molecules. The strength of the bonding and its features are influenced by inductive and steric effects. Our short overview on CPMD application to systems with intramolecular HB we start from Schiff and Mannich bases -model compounds to investigate intramolecular hydrogen bonding. Other examples reported here derive from the class of *N*-oxide type compounds. Special attention was devoted to another representative structure in such investigations – picolinic acid *N*-oxide. In some examples listed above proton transfer phenomena occurred making these compounds interesting objects for future excited state studies. Aliphatic boronic acid was used as a model example to study intermolecular hydrogen bonds based on CPMD method. Further, classical molecular dynamics was applied to investigate proteins. Here, we would like to report our results for two biomolecules. The first one is proteinase K for which the impact of mercury(II) on its catalytic center was studied. The second one is streptavidin. For the latter one its complexes with biotinylated ligands were investigated. We close our review with a paragraph describing further development and perspectives related to CPMD method.

Keywords: CPMD, classical MD, intramolecular HB, intermolecular HB, Schiff base, Mannich base, *N*-oxides, proteins

Słowa kluczowe: CPMD, klasyczna dynamika molekularna, wewnętrzczasteczkowe wiązanie wodorowe, międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe, zasada Schiffa, zasada Mannicha, *N*-tlenki, białka

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- | | |
|------|--|
| CPMD | – dynamika molekularna Cara-Parrinello (ang. <i>Car-Parrinello Molecular Dynamics</i>) |
| 3D | – trójwymiarowy (ang. <i>three-dimensional</i>) |
| HB | – wiązanie wodorowe (ang. <i>hydrogen bond</i>) |
| MD | – dynamika molekularna (ang. <i>molecular dynamics</i>) |
| BOMD | – dynamika molekularna Borna-Oppenheimera (ang. <i>Born-Oppenheimer Molecular Dynamics</i>) |
| PIMD | – ang. <i>Path Integral Molecular Dynamics</i> |
| RDF | – radialne funkcje rozkładu (ang. <i>Radial Distribution Functions</i>) |
| LBHB | – niskobarierowe wiązanie wodorowe (ang. <i>Low Barrier Hydrogen Bond</i>) |
| IR | – widmo podczerwieni (ang. <i>Infrared Spectrum</i>) |
| 1D | – jednowymiarowy (ang. <i>one-dimensional</i>) |
| PES | – powierzchnia energii potencjalnej (ang. <i>Potential Energy Surface</i>) |
| DFT | – teoria funkcjonału gęstości (ang. <i>Density Functional Theory</i>) |
| PANO | – N-tlenek kwasu pikolinowego (ang. <i>picolinic acid N-oxide</i>) |

WPROWADZENIE

Nowoczesna chemia obliczeniowa oferuje dużą różnorodność metod, pozwalając na badania bardzo złożonych układów. W obecnym artykule chcielibyśmy się skupić na metodach dynamiki *ab initio* i klasycznej, i pokazać ich zastosowanie w naszych badaniach. Dynamika molekularna Cara-Parrinello (CPMD) została wykorzystana do badań nad układami zawierającymi wewnętrz- i międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. Symulacje zostały wykonane w fazie gazowej, rozpuszczalniku i w ciecie stałym. Powszechnie wiadomo, że wewnętrzcząsteczkowe wiązania wodorowe stabilizują strukturę 3D molekuł. Siła wiązania wodorowego i jego własności są modulowane przez efekty indukcyjne i steryczne. Nasz krótki przegląd pokazujący zastosowanie CPMD do układów z wewnętrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym zaczniemy od zasad Schiffa i Mannicha – modelowych związków w tego typu badaniach. Inne przykłady pokazane w artykule pochodzą z grupy *N*-tlenków. Szczególna uwaga została poświęcona kolejnemu modelowemu związkowi – *N*-tlenkowi kwasu pikolinowego. W niektórych przykładach związków przytoczonych powyżej występuje zjawisko przeniesienia protonu sprawiając, że związki tego typu są bardzo interesujące w badaniach stanów wzbudzonych. Alifatyczny kwas butyloborowy posłużył jako modelowy układ do badań metodą CPMD układów z międzycząsteczkowym wiązaniem wodorowym. Klasyczna dynamika molekularna została zastosowana do badań białek. Chcielibyśmy zreferować nasze rezultaty badań dla dwóch biomolekuł. Pierwsze białko to proteinaza K, gdzie był badany wpływ rtęci(II) na działanie centrum katalitycznego. Natomiast drugie białko to streptawidyna. Badane były kompleksy tego białka z ligandami, w skład których wchodziła biotyna modyfikowana chemicznie. Nasz artykuł zakończy podrozdział opisujący dalszy rozwój metody CPMD i jej perspektywy.

1. METODY DYNAMIKI MOLEKULARNEJ

Metody dynamiki molekularnej to, najogólniej rzecz ujmując, metody obliczeniowe, w których badamy zachowanie się układów w funkcji czasu, rozwiązujeąc odpowiednie równania ruchu. Możemy badać, jak zmieniają się parametry metryczne (geometria układu), a także struktura elektronowa. Dynamika molekularna pozwala nam na badanie efektów entropowych, efektów związanych ze zmianą temperatury oraz również ciśnienia. Jednak musimy rozgraniczyć i odpowiednio podzielić metody dynamiki molekularnej, gdyż podział na dynamikę *ab initio* i klasyczną ma solidne podstawy merytoryczne. W dalszej części pracy skupimy się nad dynamiką Cara-Parrinello i dynamiką klasyczną, omówimy pokrótko te metody, a następnie pokażemy ich zastosowanie w badaniach różnorodnych układów.

1.1. DYNAMIKA MOLEKULARNA CARA-PARRINELLO

Za narodziny dynamiki Cara-Parrinello uznaje się rok 1985, kiedy to ukazała się praca w *Phys. Rev. Lett.* zatytułowana „*Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory*”, gdzie zaprezentowano główne tezy nowej metody [1]. Została ona zaprojektowana jako ogólna metoda znalezienia postaci orbitali dla danego układu fizycznego, przy użyciu metody „*simulated annealing*”. Zatem nie musi być związana z ruchami atomowymi, choć właśnie w tym kontekście najczęściej jest używana. Dynamika ta oparta jest na polach siłowych „z pierwszych zasad”, nie wymaga więc parametryzacji pola siłowego *a priori*, co jest konieczne przy użyciu klasycznych pól siłowych. Dzięki temu, CPMD umożliwia opis reakcji chemicznych, zrywania się i tworzenia wiązań. CPMD polega na włączeniu współczynników rozwinięcia orbitali w funkcje bazy w proces dynamiczny (mogący dążyć do minimum przy danej konfiguracji atomów lub mogący podlegać klasycznym równaniom dynamiki molekularnej). Lagrangian Cara-Parrinello [1] prowadzi do równań ruchu, które nałożone są zarówno na położenia jonów, jak i na orbitale (dodatkową komplikacją jest konieczność zachowania ortogonalności i normalizacji orbitali). Dzięki temu unika się rozwiązywania pełnego układu równań Kohna-Shama teorii funkcjonału gęstości w każdym kroku czasowym (takie podejście, to dynamika molekularna Borna-Oppenheimera, BOMD). Orbitale, a dokładniej współczynniki rozwinięcia orbitali w funkcje bazy, są traktowane jak dynamiczne zmienne – mają przyporządkowane masy fikcyjne μ i podążają za jonami. Dlatego też, krok czasowy dynamiki musi być mały (w praktyce okazuje się, że rzad wielkości krótszy w porównaniu z dynamiką klasyczną; nie 1–2 fs, ale $\approx 0,1$ fs czyli 2–5 a.u., zależnie od mas atomów w układzie). Jest to konieczne, jeśli orbitale mają podążać za jonami (nie wprowadzać „opóźnień w dynamice jonów”, nie „wyskoczyć z orbit”), czyli zachować odpowiednią separację obu podukładów dynamicznych – orbitali i jonów). Bazą funkcyjną stosowaną w CPMD są fale płaskie kontrolowane poprzez wartość odcięcia energii kinetycznej, E_{cut} (ang. *kinetic energy cutoff*). Fale płaskie są stosowane przede wszystkim w układach periodycznych, np. kryształach, cieczach. Kolejnym nieodzownym elementem CPMD są pseudopotencjały. Są one konieczne w celu redukcji oscylacji zrębów atomowych (dzięki czemu potrzeba mniejszej energii odcięcia fal płaskich). W porównaniu z klasyczną dynamiką molekularną, jest to metoda o wiele wolniejsza, dostępny czas symulacji to ps lub ns. Bez zastosowania specjalnych, kosztownych technik (np. ang. *Path Integral Molecular Dynamics*, PIMD) opis jąder atomowych pozostaje klasyczny, zatem nie są widoczne wprost takie zjawiska jak tunelowanie.

1.2. KLASYCZNA DYNAMIKA MOLEKULARNA

Techniki klasycznej dynamiki molekularnej rozwinięły się, zanim dostępna moc obliczeniowa komputerów pozwaliła na szybkie obliczenia kwantowo-chemiczne.

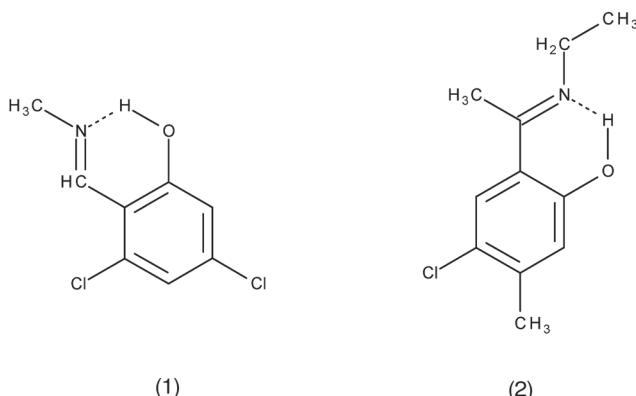
Uniknięto zatem takich obliczeń poprzez sparametryzowanie oddziaływań międzyatomowych, za pomocą przybliżeń klasycznych, np. założenia harmonicznego charakteru wiązań i kątów walencyjnych, czy opisu oddziaływań niekalencyjnych, jako złożenia prostego oddziaływania kulombowskiego i członu niewiążącego np. Lennarda-Jonesa. Ogromny zysk na szybkości obliczenia energii układu okupiony jest koniecznością uprzedniego dokonania parametryzacji, czyli zdefiniowania pola siłowego, i utratą możliwości opisu zrywania / tworzenia wiązań. Klasyczna MD jest więc powszechnie stosowana do badań fazy ciekłej, gdzie odtworzenie nieuporządkowania jest konieczne do realistycznego opisu układu, oraz do badań nad konformacjami biocząsteczek – w obu tych przypadkach kombinacja rozmiaru układu i wymaganej skali czasowej symulacji ogranicza stosowalność kwantowych pól siłowych. Dzisiejsze pola siłowe najczęściej są rozdzielczością atomowej, czyli każdy atom, łącznie z atomami wodoru, jest jawnie uwzględniony w symulacji (ang. *all-atom force field*). W badaniach biomolekuł (białka, kwasy nukleinowe, lipidy) popularne są pola siłowe AMBER i CHARMM, mające ponad dwudziestoletnią historię [2, 3] i ciągle udoskonalane [4]. Przy symulacjach stanu ciekłego chętnie stosowane jest pole siłowe OPLS-AA [5], które zapożycza część parametrów z rodziny pól AMBER, ale reparametryzuje oddziaływanie niewiążące tak, by możliwe dokładnie odtworzyć parametry wybranych cieczy organicznych. Specjalną uwagę poświęca się modelom wody – z jednej strony oddanie bogactwa strukturalnego ciekłej wody (np. radialnych funkcji rozkładu (RDF)) nie jest łatwe, a z drugiej – model musi być prosty, bo cząsteczki wody mogą stanowić większość w symulacji. Popularny jest model trójpunktowy TIP3P [6]; dla uproszczenia, standardowo nie dopuszcza się zmian parametrów geometrycznych cząsteczki wody (długości wiązania O-H i kąta H-O-H).

Pozostaje jeszcze kwestia istotna zarówno dla klasycznej MD, jak i CPMD: w jaki sposób generowana jest historia (trajektoria) układu? Klasyczne równania ruchu Newtona wymagają początkowych położień, prędkości (losowanych tak, by oddawały wybraną makroskopową temperaturę) i sił działających na atomy (te zaś wyznacza pole siłowe – klasyczne lub kwantowe). Równania ruchu są numerycznie całkowane, przy czym wystarczające są proste algorytmy Verleta czy „żabiego skoku” (ang. *leapfrog integrator*). Ważne jest użycie odpowiednio krótkiego kroku czasowego tak, by zapewnić stabilność symulacji (zachowanie energii). Z uwagi na najszybsze ruchy występujące w układzie (np. drgania C-H, O-H) dla klasycznej MD zwykle używa się kroku czasowego rzędu 1–2 fs. Odpowiednie modyfikacje rozwiązywania równań ruchu pozwalają na odtworzenie zachowania różnych zespołów statystycznych, np. można termostatować układ (zespół NVT), czy dodatkowo nałożyć barostat (symulacja NPT). Popularne stają się metody przypisujące przeszukanie przestrzeni fazowej, np. posługujące się replikami układu z możliwością wymiany konfiguracji między nimi (ang. *replica exchange MD*) – użyteczne w badaniach nad składaniem (zwijaniem) białek [7].

2. ZASTOSOWANIE METODY CPMD DO UKŁADÓW Z WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWYM WIĄZANIEM WODOROWYM

Zacznijmy nasze rozważania od układów zawierających wewnętrzczasteczkowe wiązanie wodorowe. Omówimy głównie zastosowanie CPMD do badań nad związkami z grupy zasad Schiffa i Mannicha, a także *N*-tlenków.

Jak wiemy, wewnętrzczasteczkowe wiązanie wodorowe może być modulowane przez efekty indukcyjne i steryczne. Związkami, w których badano wpływ podstawnika na właściwości wiązania wodorowego, były dwie zasady Schiffa, przedstawione na Rysunku 1.

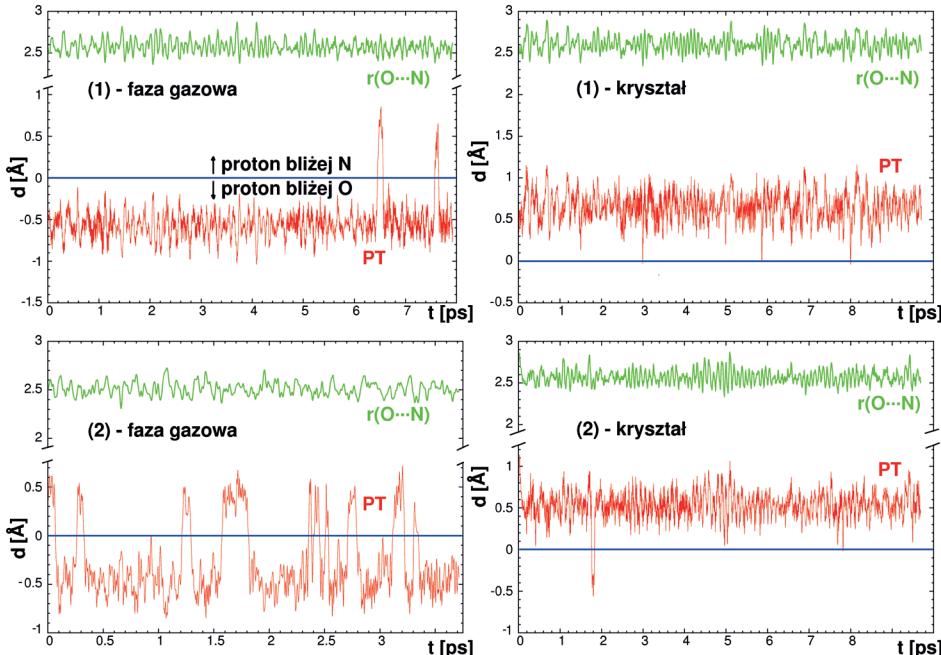


Rysunek 1. Struktury form enolowych zasad Schiffa analizowanych w pracy [8]. (1) – 2-(*N*-metyloiminometylo)-4,6-dichlorofenol, (2) – 2-(*N*-etylo- α -iminoetylo)-4-chloro-5-metylofenol

Figure 1. Structures of enol forms of Schiff bases investigated in [8]. (1) – 2-(*N*-methyliminomethyl)-4,6-dichlorophenol, (2) – 2-(*N*-ethyl- α -iminoethyl)-4-chloro-5-methylphenol

Symulacje były prowadzone w fazie gazowej, a także krystalicznej. Dane eksperymentalne, które posłużyły do budowy modeli, a także weryfikacji wyników CPMD, zostały zaczerpnięte z prac [9, 10]. Wiązania wodorowe w obu zasadach Schiffa są silne i można je zakwalifikować do grupy tzw. niskobarierowych wiązań wodorowych (ang. *Low Barrier Hydrogen Bond*, LBHB). Wpływ na siłę wiązania wodorowego ma zjawisko występowania form rezonansowych – enolowej i ketonowej, a przewaga jednej bądź drugiej zależy od podstawników (które to wprowadzają efekty indukcyjne), a także sprzężenia poprzez pierścień fenylowy. Efekty indukcyjne (pochodzące od atomów chloru) są dominujące w przypadku (1), natomiast obecność grupy metylowej w (2), powoduje „geometryczne usztywnienie” wiązania wodorowego, a więc widoczny jest silny wpływ efektów sterycznych. Eksperymentalnie wyznaczone odległości między atomami O...N wynoszą odpowiednio 2,574 Å w (1) i 2,491 Å w (2) [9, 10]. Symulacje wykonane metodą CPMD w fazie gazowej pozwoliły na uzyskanie informacji o lokalizacji protonu w mostku wodorowym i dla obu związków zaobserwowano, że proton jest zlokalizowany po stronie donora, czyli że przeważa forma molekularna (enolowa). W związku (2) proton jest zlokalizowany po stronie akceptora.

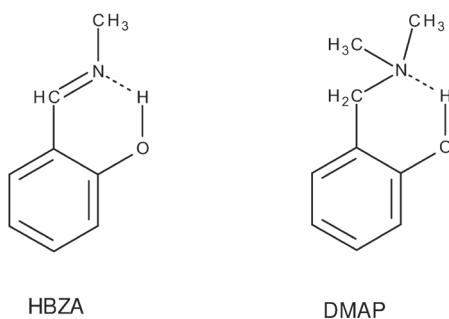
zowany bliżej środka mostka wodorowego. Symulacje CPMD w fazie krystalicznej (gdzie pod uwagębrane są sąsiednie molekuły, a także obecność pola krystalicznego) dały zupełnie inny obraz zachowania protonu w mostku wodorowym (Rys. 2). Stwierdzono, że w obu związkach proton jest zlokalizowany bliżej atomu akceptora (czyli azotu). Widoczny jest więc silny wpływ środowiska polarnego na wiązania wodorowe w obu badanych związkach.



Rysunek 2. Evolucja w czasie długości mostka O…N oraz współrzędnej przeniesienia protonu (PT) zdefiniowanej jako $d(O-H) - d(N-H)$ – wyniki symulacji CPMD dla związków (1) i (2) [8]

Figure 2. Time evolution of O…N bridge length and proton transfer (PT) coordinate defined as $d(O-H) - d(N-H)$ – CPMD simulation results for compounds (1) and (2) [8]

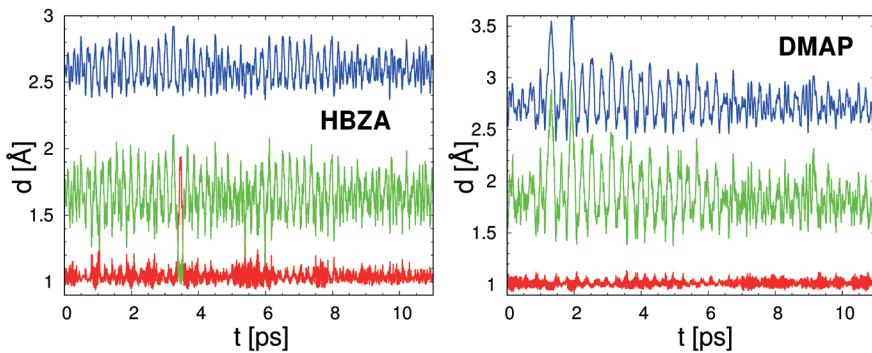
Zasady Schiffa czętniej ulegają reakcjom przeniesienia protonu, niż zasady Mannicha, co wykazały prace eksperymentalne, a także symulacje wykonane metodą CPMD [8, 11–15]. Główna różnica w budowie molekularnej pomiędzy zasadą Schiffa i Mannicha polega na obecności wiązania podwójnego w grupie imionowej. Obecność podwójnego wiązania pozwala na sprężenie pomiędzy wiązaniem wodorowym i elektronami π z pierścienia aromatycznego. W konsekwencji następuje skrócenie mostka wodorowego i otrzymujemy wiązania sklasyfikowane jako LBHB [9]. W celu pokazania tej różnicy w dynamicznie protonu mostkowego, zostały wykonane symulacje metodą CPMD w fazie gazowej dla zasad Schiffa i Mannicha [16, 17] pokazanych na Rysunku 3.



Rysunek 3. Struktury molekularne omawianych zasady Schiffa (*N*-metylo-2-hydroksybenzylidenaminy (HBZA)) i zasady Mannicha (*o*-dimetyloaminometylofenolu (DMAP))

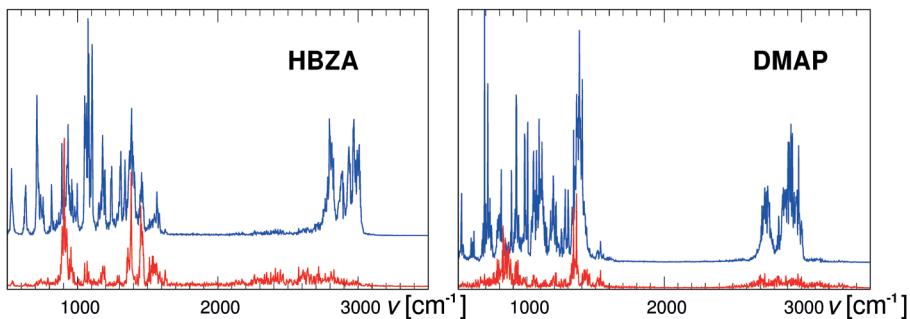
Figure 3. Molecular structures of discussed Schiff base ((*N*-methyl-2-hydroxybenzylidene amine (HBZA)) and Mannich base (*o*-dimethylaminomethylphenol (DMAP)))

Wybrane zostały związki bez podstawników w pierścieniu aromatycznym, a także posiadające dane eksperymentalne, zwłaszcza spektroskopowe [16, 17]. Symulacje CPMD tych związków [13] prowadzone były w warunkach zbliżonych do tych, w których mierzone były widma podczerwieni (IR) eksperymentalnie, co umożliwiło bezpośrednie porównania otrzymanych rezultatów. Oba związki wykazują silną anharmoniczność. Z uzyskanych trajektorii dla obu badanych związków została określona siła wiązania wodorowego i na podstawie analizy parametrów metrycznych (Rys. 4) określono, że wewnętrzczasteczkowe wiązanie wodorowe występujące w zasadzie Schiffa (HBZA) jest silniejsze, niż wiązanie w zasadzie Mannicha (DMAP). Dalsze analizy w funkcji czasu pokazały, że w zasadzie Schiffa proton w mostku wodorowym jest zdolny krótkotrwale przenieść się na stronę akceptora, po czym wraca do donora. W zasadzie Mannicha natomiast nie zaobserwowano zjawiska przeniesienia protonu. Obliczone i przedstawione na Rysunku 5 widma mocy z prędkością atomowych (odpowiadające położeniom, ale nie intensywnością, pasm widma oscylacyjnego IR) wskazują dla zasady Schiffa szerokie pasmo drgań grupy O-H (a więc silną delokalizację protonu w mostku wodorowym) w zakresie $2000\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$. Podobny zakres drgań uzyskano w eksperymencie [16]. Mniejszą delokalizację protonu w mostku wodorowym wykazała zasada Mannicha. Otrzymano węższy przedział absorpcji protonu ($2550\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$). Dane eksperymentalne [17] wskazują obszar $2600\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$. Obliczone widma podczerwone są przesunięte w stronę niższych częstotliwości (ang. *red shift*), co wynika ze specyfiki metody CPMD, w tym z pola siłowego DFT i tzw. „drag effects”.



Rysunek 4. Ewolucja w czasie odległości międzyatomowych O-H (czerwona linia), N-H (zielona linia) i O-N (niebieska linia) w mostkach wodorowych związków HBZA i DMAP – wyniki symulacji CPMD w fazie gazowej

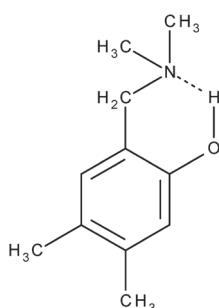
Figure 4. Time evolution of O-H (red line), N-H (green line) and O-N (blue line) interatomic distances in hydrogen bridges of compounds HBZA and DMAP – results of gas-phase CPMD simulations



Rysunek 5. Widma mocy prędkości atomowych – całkowite (linia niebieska) i wkład protonu mostka (linia czerwona). Wyniki symulacji CPMD dla związków HBZA i DMAP w fazie gazowej

Figure 5. Power spectra of atomic velocities – total (blue line) and bridge proton contribution (red line). Results of CPMD simulation for compounds HBZA and DMAP in the gas phase

Dla zasady Mannicha (4,5-dimetylo-2(*N,N*-dimetyloaminometylo)fenolu) [18] zostały wykonane symulacje CPMD w trzech stanach skupienia: gazowym, stałym i ciekłym, i w takiej kolejności zostaną omówione otrzymane wyniki badań. Struktura molekularna omawianej zasady Mannicha została przedstawiona na Rysunku 6.



Rysunek 6. Struktura molekularna zasady Mannicha (4,5-dimetylo-2(N,N-dimetyloaminometyl)fenolu)
 Figure 6. Molecular structure of Mannich base (4,5-dimethyl-2(N,N-dimethylaminemethyl)phenol)

Związek ten posiada wewnętrzczasteczkowe wiązanie wodorowe średniej mocy, które jest silnie anharmoniczne. Analiza parametrów metrycznych wiązania wodorowego w fazie gazowej wykazała, że proton w czasie symulacji znajdował się wyłącznie po stronie donora. W fazie krystalicznej również nie zaobserwowano zjawiska przeniesienia protonu, natomiast pojawiło się zjawisko związane z dynamicznymi własnościami mostka wodorowego, a mianowicie: w kilku momentach symulacji proton znajdował się w środku mostka wodorowego, tzw. „proton sharing event”. Inna dynamika protonu w fazie krystalicznej spowodowana jest upakowaniem w krysztale, czyli obecnością innych molekuł, a także efektami elektrostatycznymi [14]. W fazie ciekłej (zastosowano dyskretny model rozpuszczalnikowy i CCl₄, jako rozpuszczalnik) również nie zaobserwowano zjawiska przeniesienia protonu, a zaobserwowano, że podobnie jak w fazie gazowej, proton znajduje się wyłącznie po stronie donora [15]. Analiza spektralna w oparciu o symulacje CPMD (tzw. widma mocy) pokazała, że zakres drgań grupy O-H jest zależny od otoczenia chemicznego. Najbardziej widoczne różnice otrzymano dla symulacji w fazie krystalicznej. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczonych zestawiono w Tabeli 1. W tym miejscu należy przypomnieć, że otrzymany opis spektralny jest opisem klasycznym, a nie kwantowym. Skwantowano więc drganie grupy O-H, stosując w tym celu metodę „snapshot-envelope” [19]. W metodzie tej z trajektorii układu są wybierane pojedyncze „próbki” (w odstępach czasu na tyle długich, by zgodnie z zasadami mechaniki statystycznej były jak najmniej skorelowane, w praktyce – co kilkanaście-kilkadziesiąt okresów drgań atomów ciężkich), które obrazują rozmaitość „zachowań dynamicznych” molekuły w trakcie symulacji. Następnie dla każdej takiej próbki tworzona jest 1D-powierzchnia energii potencjalnej (PES) poprzez płynne przeniesienie protonu od donora do akceptora. Otrzymane 1D-funkcje potencjalne posłużyły do rozwiązania niezależnego od czasu oscylacyjnego równania Schrödingera dla drgań O-H cząsteczki. Otrzymaliśmy w ten sposób wartości liczb falowych przejścia 0→1. Następnie na każdej z tych liczb falowych centrowano funkcję Gaussa i sumowano. W ten sposób otrzymujemy obwiednię pasma O-H, gdzie wzięte zostały pod uwagę efekty kwantowe, a zwłaszcza ich wpływ na opis spektroskopowy drgania O-H [14].

Tabela 1. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczonych metodą CPMD dla drgania O-H w różnych stanach skupienia

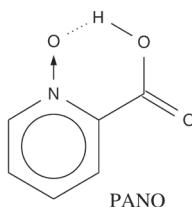
Table 1. Experimental and computed data on the basis of CPMD for the O-H stretch in various phases

Drganie O-H	Dane eksperymentalne [18]	Faza gazowa	Faza krystaliczna	Faza ciekła
		2500–3400 cm ⁻¹	1700–3100 cm ⁻¹	2300–3400 cm ⁻¹
Drganie O-H („snapshot-envelope”)	2200–3400 cm ⁻¹	1900–3200cm ⁻¹	800–2900 cm ⁻¹	1600–3400 cm ⁻¹

Przyjrzymy się zatem, co inkluza efektów kwantowych zmieniła w opisie spektralnym omawianej zasady Mannicha w różnych stanach skupienia. Zakres eksperymentalny drgania O-H wynosi 2200–3400 cm⁻¹ [18], jak pokazano w Tabeli 1. W oparciu o metodę „snapshot-envelope”, w fazie krystalicznej otrzymaliśmy szerokie pasmo drgań O-H w zakresie 800–2900 cm⁻¹. W fazie gazowej wprowadzenie efektów kwantowych, dało mniej spektakularne rezultaty, w porównaniu z fazą krystaliczną (Tab. 1). Pasmo O-H przesunięte jest nie tylko w stronę wyższych częstotliwości, ale także jest ono znacznie węższe. W fazie ciekłej obserwujemy wpływ rozpuszczalnika na szerokość pasma. Jest ono szersze, w porównaniu z fazą gazową, i obejmuje zakres 1600–3400 cm⁻¹ [15]. Nasze symulacje metodą CPMD dla omawianej zasady Mannicha wykazały, że wpływ na dynamikę protonu w mostku wodorowym ma przede wszystkim wpływ środowiska polarnego. Wpływ sił dyspersyjnych wydaje się być znikomy.

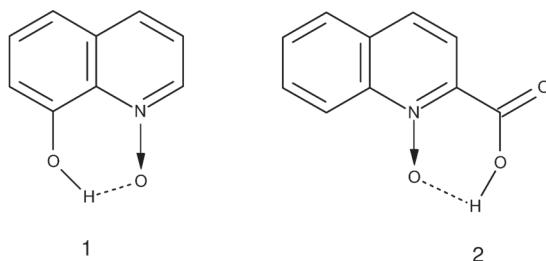
Związkim wykazującym ciekawą, trudną do interpretacji charakterystykę spektroskopową, wynikającą z bardzo silnego, krótkiego wewnętrzczasteczkowego wiążania wodorowego, jest N-tlenek kwasu pikolinowego (ang. *picolinic acid N-oxide*, PANO), którego strukturę przedstawia Rysunek 7. Wyznaczona rentgenograficznie odległość O…O wynosi 2,425 Å [20]. Odtworzenie jej w modelu obliczeniowym w fazie gazowej obarczone jest znacznym błędem – nasze obliczenia [21, 22] dają wyniki zawyżone o 0,1 Å, np. 2,513 Å na poziomie MP2/6-311+G(d,p) czy 2,519 Å na poziomie B3LYP/6-311+G(d,p). Jednak już użycie prostego modelu klastrowego albo obliczenia w ciele stałym, redukują znacznie tę odległość: 2,469 Å dla trimera PANO na poziomie B3LYP/6-31+G(d,p) oraz 2,451 Å dla modelu periodycznego z funkcjonałem BLYP [22]. Zatem pole krystaliczne silnie moduluje właściwości mostka wodorowego w PANO. Dokładny, doświadczalny pomiar widm IR, Ramana i nieelastycznego rozpraszania neutronów [21] nie pozwolił na jednoznaczne ustalenie położenia pasma drgania rozciągającego O-H; jego obecność wskazuje szeroko kontinuum absorpcji sięgające od ok. 1800 cm⁻¹ do tak niskiej wartości jak ok. 300 cm⁻¹. Obliczenia w modelu harmonicznym dają jakościowo błędny opis, tak w fazie gazowej ($\nu_{OH} \approx 2900–3100$ cm⁻¹), jak i w krysztale (2158 cm⁻¹ [21]), natomiast rozwiążanie jednowymiarowego oscylacyjnego równania Schrödingera dla drgania O-H daje liczbę falową przejścia 0→1 równą 1407 cm⁻¹ [22]. Zastosowanie opisanej powyżej metody „snapshot-envelope” opartej na trajektorii CPMD dla kryształu PANO, obejmującej 14,5 ps (przeanalizowano 50 struktur znajdując

dla każdej z nich kształt krzywej energii potencjalnej dla przeniesienia protonu; użyto funkcjonału BLYP z bazą fal płaskich o energii odcięcia 120 Ry), pozwoliło na odtworzenie obwiedni drgania rozciągającego O-H, z uwzględnieniem modulacji przez inne drgania. Obwiednia ta rozciąga się od 2000 do 1000 cm⁻¹, z maksimum przy 1400 cm⁻¹ [21]. Zgodność z danymi doświadczalnymi potwierdziła skuteczność analizy opartej na trajektorii uzyskanej za pomocą schematu Cara-Parrinello dla przedstawiciela N-tlenków z krótkim wewnętrzczasteczkowym wiązaniem wodorowym.



Rysunek 7. Struktura N-tlenku kwasu pikolinowego (PANO) analizowanego w pracach [21, 22]
Figure 7. Structure of picolinic acid N-oxide (PANO) studied in [21, 22]

Kolejnymi N-tlenkami, które chcielibyśmy pokrótkie omówić, są N-tlenki pochodnych chinolininy (Rys. 8) [23, 24]. Związki te zawierają krótkie i silne wiązania wodorowe, które są zdefiniowane jako tzw. „wspomagane rezonansowo” (ang. „resonance assisted”). Dynamiczna natura wiązań wodorowych w tego typu N-tlenkach nie była szeroko badana, a więc obliczenia CPMD były w stanie ubogacić dotychczasową wiedzę o wybranych N-tlenkach zawierających pierścień chinolinowy. Do symulacji CPMD wybrano dwa związki, które zawierają wewnętrzczasteczkowe wiązania wodorowe dwóch różnych typów (Rys. 8).

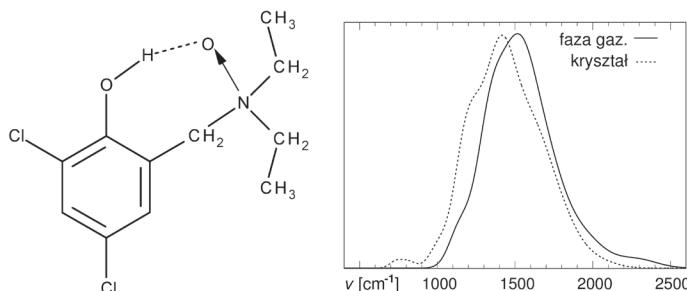


Rysunek 8. Struktury molekularne N-tlenku 8-hydroksychinolininy (1) i N-tlenek 2-karboksychinolininy (N-tlenku kwasu chinolinowego)
Figure 8. Molecular structures of 8-hydroxyquinoline N-oxide (1) and 2-carboxyquinoline N-oxide (quinaldic acid N-oxide)

Związek pierwszy wykazuje aktywność biologiczną i jest znany prekursorem leków przeciwko malarii i nowotworom [25]. Drugi natomiast zawiera silne, krótkie wiązanie wodorowe o długości 2,435 Å. Ponadto Steiner i współpracownicy wykazali, że obecne w związku wiązanie wodorowe jest typu C-O-H...O-N [24].

Dynamika CPMD została wykonana w fazie gazowej i w fazie krystalicznej dla obu związków [26]. W czasie symulacji w fazie gazowej, proton jest zlokalizowany po stronie donora w obu związkach. Nie zaobserwowano zjawiska przeniesienia protonu, a jedynie w przypadku związku (1), proton częściej znajdował się bliżej środka w mostku wodorowym (tzw. „*short contacts*”). W obu związkach proton wykazywał silną mobilność. Wiązania wodorowe w obu związkach są sklasyfikowane jako krótkie i silne, z odległością pomiędzy atomami O...O wynoszącą odpowiednio 2,477 Å w (1) i 2,435 Å w (2). Można więc, na podstawie samej tylko analizy parametrów metrycznych, oczekiwać spontanicznego przeniesienia protonu. Dalsza analiza, chociażby w oparciu o teorię Lewisa, wskazuje, że trzeba odpowiednio zmodyfikować otoczenie akceptora (wprowadzenie dodatkowych efektów indukcyjnych), aby reakcja spontanicznego przeniesienia protonu miała miejsce. Przyjrzymy się teraz własnościom mostków wodorowych w fazie krystalicznej. Związek (2) wykazywał większą mobilność protonu w mostku wodorowym, co skutkowało częstą obecnością protonu w środku mostka wodorowego (tzw. „*short contacts*”). Natomiast w związku (1) obserwowaliśmy mniejszą elastyczność protonu, co w zasadzie jest w zgodzie z obserwowaną „sztywnością” wiązania wodorowego.

Na zakończenie naszych rozważań przyjrzymy się jeszcze bardzo ciekawemu związkowi, 2-(N-dietylamino-N-oksymetylo)-4,6-dichlorofenolowi, którego struktura molekularna jest pokazana na Rysunku 9. Jest to silnie anharmoniczna zasada Mannicha. Ciekawostką jest, że związek ten posiada dwie nierównocenne molekuły w asymetrycznej części komórki krystalicznej, różniące się między sobą długością mostków wodorowych. Odległości O...O wynoszą odpowiednio 2,400 Å i 2,423 Å [27]. Eksperymentalne badania spektroskopowe wykazały [28], że związek ten posiada silne wiązanie wodorowe. Silna delokalizacja wodoru w mostku wodorowym zachęciła nas do podjęcia badań metodą CPMD.



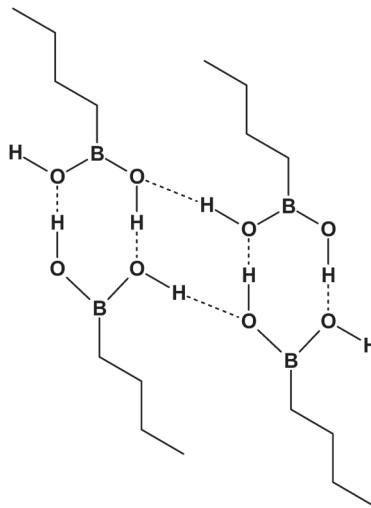
Rysunek 9. Struktura molekularna 2-(N-dietylamino-N-oksymetylo)-4,6-dichlorofenolu (lewy panel) oraz obwiednia pasma drgania rozciągającego O-H mostka wodorowego według metody *snapshot-envelope* w fazie gazowej i w krysztale (prawy panel)

Figure 9. Molecular structure of the 2-(N-diethylamino-N-oxymethyl)-4,6-dichlorophenol (left panel) and simulated hydrogen bridge O-H stretching envelope in the gas phase and in crystalline phase (right panel)

Symulacje CPMD zostały wykonane w fazie gazowej, a także w fazie krystalicznej. Średnia odległość między atomami O...O, otrzymana jako rezultat symulacji CPMD, w fazie gazowej wynosi 2,510 Å [29], a więc jest znacznie dłuższa, niż wartość otrzymana w badaniach neutronograficznych [27]. Średnie odległości obliczone O-H i H...O wynoszą odpowiednio 1,095 Å i 1,431 Å. Proton jest zlokalizowany po stronie donora, ale zaobserwowano w czasie trwania dynamiki, że proton często znajdował się w środku mostka wodorowego, a także na krótki czas przenosił się na stronę akceptora. Na widmie mocy obserwujemy szerokie pasmo drgań O-H...O w zakresie 1500–2700 cm⁻¹. Szeroka absorpcja wskazuje, że drganie O-H jest silnie sprzężone z pozostałymi drganiami wewnętrzwmolekularnymi, w tym z drganiami atomów ciężkich mostka wodorowego. W wyniku symulacji w fazie krystalicznej, otrzymano średnie odległości międzyatomowe O...O o wartościach 2,446 Å i 2,451 Å [29]. Otrzymane odległości są większe w porównaniu z danymi neutronograficznymi [27]. Różnice pomiędzy danymi obliczonymi a eksperymentalnymi są jednak na tyle małe, że można je przypisać ustawnieniom zastosowanym w czasie symulacji CPMD (zastosowanie pseudopotencjałów, czy też funkcjonału). W czasie dynamiki w fazie krystalicznej obserwowano silną delokalizację protonu, a także jego stałe poruszanie się pomiędzy donorem a akceptorem. Z badań eksperymentalnych wynika, że atom wodoru w krótszym mostku wodorowym jest zlokalizowany po stronie donora, natomiast model dynamiczny wskazał, że jest on przesunięty w stronę akceptora. Obliczone widmo mocy, również w przypadku obliczeń w fazie krystalicznej, dało szeroką absorpcję drgań pasma O-H w zakresie 500–1800 cm⁻¹, co jest w zgodzie z danymi eksperymentalnymi, gdzie otrzymano taki sam zakres drgań [28]. Widmo mocy wskazało, że w paśmie szerokiej absorpcji można wyróżnić dwa podzakresy drgań z maksymalnymi intensywnościami przy 1050 i 1700 cm⁻¹. Dane eksperymentalne sugerują, że proton w mostku wodorowym jest zlokalizowany pośrodku mostka wodorowego (tzw. „proton shared hydrogen bond”). Otrzymane dane CPMD, zwłaszcza w fazie krystalicznej, sugerują również silną delokalizację protonu, w zasadzie nie jesteśmy w stanie dokładnie określić pozycji protonu. W celu polepszenia teoretycznego opisu spektroskopowego drgania O-H zastosowano metodę „snapshot-envelope”. Z otrzymanych danych widzimy, że zakres absorpcji O-H w fazie gazowej wynosi 1000–2500 cm⁻¹, natomiast w fazie krystalicznej 650–2250 cm⁻¹. Można więc powiedzieć, że otrzymane różnice wynikają z obecności otoczenia, a zwłaszcza z upakowania molekuł w krysztale. Przesunięcia maksimów w otrzymanych obwiedniach pasma drgań O-H z 1520 cm⁻¹ w fazie gazowej do 1400 cm⁻¹ w ciele stałym, wskazują na silniejszą delokalizację protonu w krysztale. Jak pokazano powyżej, na Rysunku 9, w przypadku omawianego N-tlenku zasady Mannicha inkluзja efektów kwantowych miała duże znaczenie dla ilościowego opisu właściwości spektroskopowych cząsteczki w zakresie drgań grupy O-H.

3. ZASTOSOWANIE METODY CPMD DO UKŁADÓW Z MIĘDZYZĄSTECZKOWYM WIĄZANIEM WODOROWYM

Metoda CPMD została również wykorzystana w badaniach nad międzymiąsteczkowymi wiązaniami wodorowymi. Omówione zostaną rezultaty badań otrzymanych dla kwasu *n*-butyloboronowego przedstawionego na Rysunku 10. Kwas ten występuje w formie centrosymetrycznych dimerów, połączonych międzymiąsteczkowymi wiązaniami wodorowymi, co zostało potwierdzone badaniami eksperymentalnymi [30]. Obok międzymiąsteczkowych wiązań wodorowych dających strukturę dimeru, kwasy boronowe mają zdolność tworzenia dodatkowych międzymiąsteczkowych wiązań wodorowych typu O-H...O, wiążących ze sobą sąsiadujące dimery [30]. Obecność międzymiąsteczkowych wiązań wodorowych determinuje układ molekuł w komórce krystalicznej, ponadto siła wszystkich utworzonych wiązań wodorowych jest jakościowo bardzo podobna. Eksperymentalna odległość pomiędzy atomami O...O w podstawowym motywie dimeru wynosi 2,583 Å, a w pozostałych wiązaniach odpowiednio 2,723 Å i 2,736 Å. Wykonane widma eksperymentalne IR potwierdzają istnienie międzymiąsteczkowych wiązań wodorowych, nie tylko tworzących strukturę dimeru, ale także łączących dimery ze sobą.



Rysunek 10. Struktura molekularna i wiązania wodorowe w kryształze omawianego kwasu *n*-butyloboronowego
Figure 10. Molecular structure and hydrogen bonds in the crystal of the discussed *n*-butylboronic acid

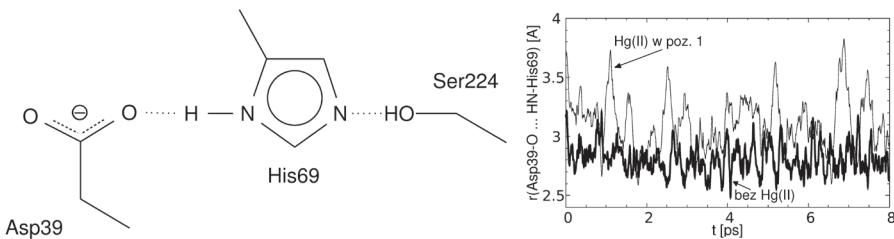
Symulacje metodą CPMD zostały wykonane w fazie krystalicznej w dwóch temperaturach: 100 K i 293 K. W analizie danych pod uwagę zostały wzięte tylko mostki wodorowe tworzące strukturę dimeru. Pozostałe międzymiąsteczkowe wiązania wodorowe nie były brane pod uwagę. Badania krystalograficzne wykonane zostały w 100 K, natomiast obliczenia wykonane w 293 K pokazały dynamiczny charakter obu mostków wodorowych. W temperaturze 100 K (zgodnie z oczeki-

waniami) amplitudy oscylacji długości wiązań są mniejsze, w porównaniu z symulacjami w 293 K. W temperaturze pokojowej długości wiązań O-H, O...O i H...O fluktuują w następujących przedziałach: 0,9–1,1 Å, 2,5–3,2 Å i 1,5–2,3 Å. A zatem atom wodoru w mostkach wodorowych jest zlokalizowany po stronie donora. Analiza spektralna, zarówno eksperymentalna, jak również teoretyczna, wykazała, że badane wiązania wodorowe zaliczane są do wiązań o średniej sile. Obliczone widmomoły dla drgań wodoru w mostku wodorowym wskazały dwa obszary absorpcji od 500–1400 cm⁻¹ i 3100–3500 cm⁻¹. Ten drugi obszar odpowiada drganiom rozciągającym grupy O-H. Zasadnicza różnica pomiędzy obliczonymi widmami w dwóch różnych temperaturach sprowadza się do szerokości pasm absorpcji – w temperaturze 100 K otrzymujemy pasma węższe. Udział w widmie mocy dla protonu w mostku wodorowym tworzącym motyw dimeru oscyluje wokół liczb falowych 3060–3250 cm⁻¹, natomiast dla protonu odpowiedzialnego za utworzenie międzycząsteczkowego wiązania pomiędzy dimerami oscyluje pomiędzy 3220–3370 cm⁻¹. Obliczone dane spektralne porównano z danymi eksperymentalnymi. Uzyskano dobrą zgodność pomiędzy oboma źródłami danych, co świadczy o poprawnym odtworzeniu parametrów metrycznych i spektroskopowych przez metodę CPMD. Następnie wykonano obliczenia metodą „snapshot-envelope”, w celu sprawdzenia jak uwzględnienie efektów kwantowych wpłynie na położenie pasm absorpcji grupy O-H. W przypadku analizowanego kwasu *n*-butyloboronowego, inkluзja efektów kwantowych nie wpłynęła w sposób znaczący na opis drgań grupy O-H [30].

4. ZASTOSOWANIE KLASYCZNEJ DYNAMIKI MOLEKULARNEJ W BADANIACH NAD PROTEINAZĄ K I STREPTAWIDYNĄ

Strukturotwórcza rola wiązań wodorowych szczególnie wyraźnie ujawnia się w układach biologicznych, w tym w enzymach. Nie tylko struktura drugo- i trzeciorzędowa białek, ale też mechanizm działania aktywnego centrum enzymu są zwykle nie do wyjaśnienia bez analizy wiązań wodorowych. Dobrym przykładem jest proteinaza K grzyba *Tritirachium album*, używana np. przy badaniach genetycznych do szybkiej deaktywacji nukleaz, co zapobiega degradacji DNA i RNA. Pomiar rentgenograficzny wysokiej rozdzielczości [31] pokazał, że dla działania enzymu kluczowe jest ułożenie triady katalitycznej – reszt Asp39, His69 i Ser224. Kontakt Asp39-His69 ma charakter krótkiego wiązania wodorowego o niskiej barierze, zwiększającego zasadowość reszty histydyny i ułatwiającego deprotonację Ser224 (Rys. 11). Jony Hg(II) deaktywują enzym wiążąc się z resztą Cys73 położoną w pobliżu triady katalitycznej, pozostawiając jedynie resztową aktywność enzymu [32]. Nasze zainteresowanie wzbudził mechanizm tej inhibicji, czyli wpływ jonu Hg(II) na dynamikę wiązań wodorowych w triadzie katalitycznej. Przeprowadzono zatem [33] obliczenia metodami klasycznej dynamiki molekularnej z polem siłowym Amber ff99SB (symulacja całego białka) oraz dynamiki molekularnej Borna-Oppenheimera (BOMD) z polem siłowym DFT (funkcjonał PBE, symulacja modelu cen-

trum aktywnego). Obliczenia klasyczną MD pokazały, że obecność jonów Hg(II) nie narusza stabilności strukturalnej badanego białka w skali czasowej symulacji (30 ns). Mechanizm inhibicji nie polega zatem na denaturacji białka jako całości. Natomiast naruszona zostaje delikatna struktura triady katalitycznej, co jest widoczne w długości mostka Asp39–O \cdots Nδ–His69. Dla białka natywnego wynosi ona w symulacji MD $2,879 \pm 0,167$ Å, dla podstawienia Hg(II) w jednej z dwóch pozycji ustalonych krystalograficznie [32] aż $7,411 \pm 0,466$ Å, a gdy jon Hg(II) zajmuje drugą pozycję – $2,942 \pm 0,219$ Å (w nawiasach podano odchylenia standardowe badanego parametru w toku symulacji). Zatem obsadzenie jednej z pozycji przez Hg(II) całkowicie zrywa kontakt Asp39–His69, a drugiej – osłabia go nieznacznie. Te wyniki zweryfikowano także w krótszej skali czasowej (rzędu 10 ps) używając dynamiki BOMD z polem siłowym DFT, dokładniej oddającym właściwości wiązania wodorowego. Nawet w tej krótkiej skali czasowej, łatwo zauważać (Rys. 11), że kontakt Asp39–His69 jest osłabiony przez obecność blisko położonego jonu Hg(II). Doświadczalnie ustalone położenia Hg(II) są równo obsadzone, a obliczenia pokazują, że jedno z nich całkowicie niszczy strukturę triady, podczas gdy drugie tylko ją modyfikuje, co może być wyjaśnieniem utrzymania resztowej aktywności katalitycznej enzymu (< 15%) przy jego inhibicji jonami rtęci.



Rysunek 11. Schemat triady katalitycznej proteinazy K (lewy panel) i długość mostka wodorowego Asp39–O \cdots N–His69 odtworzona symulacją BOMD z polem siłowym DFT (prawy panel) [33]

Figure 11. Scheme of catalytic triad of proteinase K (left panel) and Asp39–O \cdots N–His69 hydrogen bridge length from BOMD simulation with DFT force field (right panel) [33]

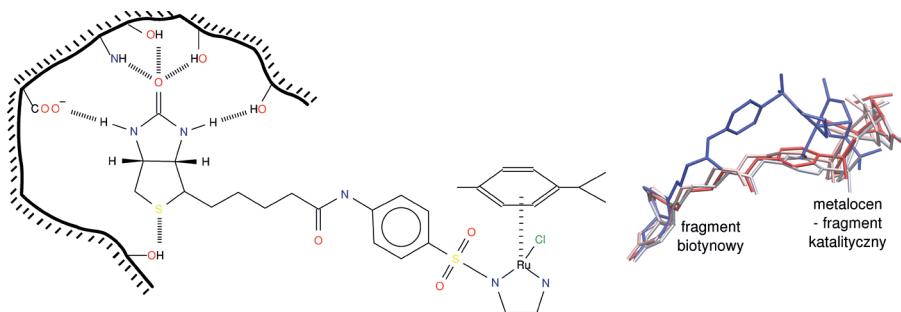
Podobne badania przeprowadzono dla kompleksów streptawidyny z biotyną i biotynlowanymi katalizatorami metaloorganicznymi [34]. Streptawidyna, białko z grupy awidyn, silnie wiąże biotynę, dzięki wiązaniom wodorowym między centrum wiążącym a fragmentem mocznikowym biotyny; dużą rolę odgrywa też hydrofobowa klatka tworzona przez aromatyczne reszty aminokwasowe. Silne wiązanie biotyny można wykorzystać np. biotynując katalizator metaloorganiczny, przez co taki katalizator, unieruchomiony we wnęce białka, może zmienić swą aktywność i enancjoselektywność [35]. Klasa sztucznych metaloenzymów opartych na tym pomyśle ciągle rośnie [36], lecz racjonalne powiązanie zmian strukturalnych katalizatora lub białka (mutacje) ze zmianami parametrów katalitycznych okazało się trudne. Podjęte przez nas obliczenia klasyczną dynamiką molekularną (a także dynamiką Borna-Oppenheimera z polem siłowym DFT) pozwoliły częściowo zro-

zumieć ten stan rzeczy [34]. Klasyczna MD z polem siłowym Amber ff99SB pokazuje, że fragment biotyny pełniący rolę „kotwicy” jest dla liganda katalitycznego umiejscowiony w białku równie mocno, co sama biotyna (Tab. 2), zmiany odległości dla fragmentu mocznikowego biotyny są mniejsze od 0,07 Å, a nieco większe dla słabego wiązania O…S. Nie zachodzi zatem destabilizacja sieci wiązań wodorowych przy dołączeniu katalizatora. Większe różnice między wartościami doświadczalnymi a symulacją widoczne są dla przebiegu DFT BOMD, z uwagi na uwagę jedynie małego modelu centrum wiążącego. Jednak analiza trajektorii MD udowadnia, że fragment katalityczny ma zwiększoną swobodę konformacyjną i nie zajmuje ustalonego położenia, co zaznaczono na Rysunku 12. Powoduje to, że z punktu widzenia centrum katalitycznego (atomu rutenu) jego otoczenie białkowe ciągle się zmienia, co prowadzi do niejasnego wpływu tego otoczenia na aktywność katalizatora.

Tabela 2. Średnie odległości i odchylenia standardowe (w Å) wybranych kontaktów biotyny ze streptawidyną (SAV) w symulacjach MD biotyny (btn) i biotynylowanego katalizatora (kat) [34], porównane z wartościami doświadczalnymi

Table 2. Average distances and standard deviations (in Å) of selected biotin-streptavidin (SAV) contacts from MD simulations of biotin (btn) and biotinylated catalyst (kat) [34], with experimental data for reference

Kontakt	MD, SAV-btn	MD, SAV-kat	DFT BOMD, SAV-btn	Eksp.: PDB 2IZF
Tyr43-OH…O	2,71(0,13)	2,74(0,14)	2,79(0,17)	2,77
Ser27-OH…O	2,70(0,14)	2,76(0,24)	2,98(0,13)	2,70
N1-H…O-Ser45	3,07(0,20)	3,14(0,22)	3,29(0,25)	3,06
N2-H…O-Asp128	2,94(0,16)	2,93(0,20)	2,81(0,12)	2,88
Thr90-OH…S	3,21(0,17)	3,41(0,29)	3,68(0,19)	3,32



Rysunek 12. Schemat wiązania przykładowego biotynylowanego katalizatora przez streptawidynę (lewy panel) oraz nałożenie kilku pozycji katalizatora w trakcie symulacji klasycznej MD [34] (prawy panel, pominięto cząsteczkę białka)

Figure 12. Binding of a typical biotinylated catalyst by streptavidin (left panel) and superposition of several positions of the catalyst during classical MD simulation [34] (right panel, the protein omitted for clarity)

5. ROZWÓJ METODY CPMD I JEJ DALSZE PERSPEKTYWY

Przedstawione powyżej zastosowania dynamiki Cara-Parrinello pokazują jej zdolność do pracy z układami, w których zachodzi reorganizacja sieci wiązań (np. przeniesienie protonu i związana z tym zmiana dominujących struktur Lewisa) oraz niezależność od wcześniejszej parametryzacji pola siłowego. CPMD pracuje też dobrze dla układów periodycznych. Jednak podstawowymi problemami CPMD są koszty obliczeniowe pojedynczego kroku, związane z koniecznością kwantowego opisu struktury elektronowej, oraz mała wartość dopuszczalnego kroku czasowego, wynikająca z wymogu separacji dynamicznych podkładów – „orbitali” i „jonów”. Obecnie próbuje się rozwiązać oba te problemy jednocześnie, proponując schemat łączący podejścia CPMD i BOMD. W dynamice BOMD konieczne jest bardzo dokładne, a zatem kosztowne obliczeniowo, rozwiązywanie równań Kohna-Shama, by zminimalizować błędy wyznaczenia gradientów (sił działających na atomy) i zapewnić zachowanie energii w trakcie symulacji. Kühne i współpracownicy [37] zaproponowali nowy schemat, w którym krok przewidywania postaci orbitali „w duchu CPMD” jest uzupełniony krokiem korekcyjnym, analogicznym do jednego cyklu pola samouzgodnionego. Takie podejście umożliwia użycie kroku czasowego rzędu 1 fs, czyli analogicznego do klasycznej dynamiki molekularnej. Dzięki temu, możliwe było przeprowadzenie symulacji ciekłej wody z użyciem 128 cząsteczek H₂O, a długość trajektorii (250 ps) umożliwiła dokładne wyznaczenie takich parametrów, jak lepkość dynamiczna, współczynnik samodyfuzji, widmo mocy ruchów atomowych czy radialne funkcje rozkładu [38].

Oprócz opisanego powyżej udoskonalenia obliczeń struktury elektronowej, rozwijane są też modyfikacje dynamiki położeń jądrowych. Na przykład, zastosowanie odpowiednio dobranego uogólnianego termostatu Langevina pozwala na efektywne uwzględnienie kwantowych efektów jądrowych, poprzez selektywne termostatowanie różnych drgań normalnych, co odtwarza rolę energii drgań zerowych [39]. W ten sposób można przyspieszyć zbieżność kosztownych obliczeniowo metod PIMD opartych na całkowaniu po trajektoriach. Grupa prof. Parrinello wykorzystała ten model do symulowania małych hydratów chlorowodoru [40] obserwując, zależnie od stopnia hydratacji, występowanie kationów Eigena, Zundela i stadiów pośrednich. Kolejną metodą przyspieszającą przeszukiwanie przestrzeni fazowych jest metadynamika, zaproponowana oryginalnie przez Laio i Parrinello w kontekście klasycznej MD [41], ale chętnie używana też w przypadku CPMD. Jej ideą jest dodawanie do energii potencjalnej pewnego członu zależnego od czasu i historii miejsc „odwiedzanych” uprzednio na PES. Dzięki temu, możliwa jest szybsza ucieczka z lokalnych minimów, a zatem szybsza zbieżność wyznaczanej powierzchni energii swobodnej. Metadynamika, jak i resztą wszystkie opisane w tym rozdziale metody, jest daleka od statusu „czarnej skrzynki”, czyli schematu łatwego do użycia. Nie ma bowiem ogólnych reguł dotyczących wysokości lub liczby i częstości dodawania członów energetycznych „zasypujących dziury w PES” (zazwyczaj są to krzywe typu Gaussa).

W podsumowaniu tego rozdziału i całej pracy, chcemy podkreślić, że schemat Cara-Parrinello wykazał swą użyteczność w badaniach nad układami z wiązaniem wodorowym. Szczególnie cenna jest zdolność CPMD do opisu struktury elektrono-wej (na poziomie DFT), co uwalnia od konieczności wcześniejszej parametryzacji pola siłowego i umożliwia badanie procesów tworzenia i zrywania wiązań, w tym przeniesienia protonu. Nowe ścieżki rozwoju CPMD dają nadzieję na wydłużenie dostępnej skali czasowej tak, by możliwe było rutynowe badanie procesów w rozworach czy centrach aktywnych biocząsteczek.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pracy pragną podziękować Narodowemu Centrum Nauki (NCN) za wsparcie finansowe badań w ramach grantu o numerze UMO-2015/17/B/ST4/03568. Autorzy pracy pragną również podziękować centrom obliczeniowym: Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS), Poznańskiemu Centrum Superkomputerowo-Sieciowemu (PCSS), Akademickiemu Centrum Komputerowemu CYFRONET w Krakowie, Centrum Informatycznemu Trójmiejskiej Akademickiej Sieci Komputerowej (TASK) oraz Interdyscyplinarnemu Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego (ICM) w Warszawie za godziny CPU, a także archiwizację danych i wszelką pomoc w trakcie wykonywanych obliczeń.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Car, M. Parrinello, Phys. Rev. Lett., 1985, **55**, 2471.
- [2] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.R. Merz Jr., D.M. Ferguson, D.C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 5179.
- [3] A.D. MacKerell, D. Bashford, M. Bellott, R.L. Dunbrack, J.D. Evanseck, M.J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F.T.K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D.T. Nguyen, B. Prodhom, W.E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J.C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiórkiewicz-Kuczera, D. Yin, M. Karplus, J. Phys. Chem. B., 1998, **102**, 3586.
- [4] J.A. Maier, C. Martinez, K. Kasavajhala, L. Wickstrom, K.E. Hauser, C. Simmerling, J. Chem. Theory Comput., 2015, **11**, 3696.
- [5] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Rives, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 11225.
- [6] W.L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J.D. Madura, R.W. Impey, M.L. Klein, J. Chem. Phys., 1983, **79**, 926.
- [7] Y. Sugitaa, Y. Okamoto, Chem. Phys. Lett., 1999, **314**, 141.
- [8] A. Jezierska-Mazzarello, J.J. Panek, R. Vuilleumier, A. Koll, G. Ciccotti, J. Chem. Phys., 2011, **134**, 1.
- [9] A. Filarowski, A. Koll, T. Głowiak, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2002, **2**, 835.
- [10] A. Filarowski, A. Koll, T. Głowiak, E. Majewski, T. Dziembowska, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 1998, **102**, 393.

- [11] A. Filarowski, J. Phys. Org. Chem., 2005, **18**, 686.
- [12] A. Koll, P. Wolschann, Monatsh. Chem., 1999, **130**, 983.
- [13] A. Jezierska, J.J. Panek, J. Chem. Theory Comput., 2008, **4**, 375.
- [14] A. Jezierska, J.J. Panek, A. Koll, J. Mavri, J. Chem. Phys., 2007, **126**, 205101.
- [15] A. Jezierska, J.J. Panek, U. Borštník, J. Mavri, D. Janežič, J. Phys. Chem. B, 2007, **111**, 5243.
- [16] A. Filarowski, A. Koll, A. Karpfen, P. Wolschann, Chem. Phys., 2004, **297**, 323.
- [17] A. Koll, S.M. Melikova, A. Karpfen, P. Wolschann, J. Mol. Struct., 2001, **559**, 127.
- [18] A. Filarowski, A. Szemik-Hojniak, T. Głowiąk, A. Koll, J. Mol. Struct. 1997, **404**, 67.
- [19] G.S. Denisov, J. Mavri, L. Sobczyk, [w:] *Hydrogen Bonding – New Insights (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics)*, Vol. 3, S.J. Grabowski (Red.), Springer, Dordrecht 2006, s. 377.
- [20] T. Steiner, A.M.M. Schreurs, M. Lutz, J. Kroon, Acta Cryst., 2000, **C56**, 577.
- [21] J. Stare, J. Panek, J. Eckert, J. Grdadolnik, J. Mavri, D. Hadži, J. Phys. Chem. A, 2008, **112**, 1576.
- [22] J. Panek, J. Stare, D. Hadži, J. Phys. Chem. A., 2004, **108**, 7417.
- [23] R. Desiderato, J.C. Terry, G.R. Freeman, H.A. Levy, Acta Cryst., 1971, **27**, 2443.
- [24] T. Steiner, A.M.M. Schreurs, M. Lutz, J. Kroon, Acta Cryst. C, 2000, **56**, 577.
- [25] S. Sakai, K. Minoda, G. Saito, S. Akagi, A. Ueno, F. Fukuoka, Gann, 1955, **46**, 605.
- [26] J.J. Panek, K. Błaziak, A. Jezierska, Struct. Chem., 2016, **27**, 65.
- [27] H. Ptasiewicz-Bak, R. Tellgren, I. Olovsson, A. Koll, Z. Kristallogr., 1997, **212**, 126.
- [28] M. Rospenk, A. Koll, T. Głowiąk, L. Sobczyk, J. Mol. Struct., 1989, **195**, 33.
- [29] A. Jezierska, J.J. Panek, A. Koll, Chem. Phys. Chem., 2008, **9**, 839.
- [30] M.K. Cyrański, A. Jezierska, P. Klimentowska, J.J. Panek, G. Żukowska, A. Sporzyński, J. Chem. Phys., 2008, **128**, 124512.
- [31] C. Betzel, S. Gourinath, P. Kumar, P. Kaur, M. Perbandt, S. Eschenburg, T.P. Singh, Biochem., 2001, **40**, 3080.
- [32] A.K. Saxena, T.P. Singh, K. Peters, S. Fittkau, M. Visanji, K.S. Wilson, C. Betzel, Proteins Struct. Funct. Genet., 1996, **25**, 195.
- [33] J.J. Panek, R. Mazzarello, M. Novič, A. Jezierska-Mazzarello, Molec. Divers., 2011, **15**, 215.
- [34] J.J. Panek, T.R. Ward, A. Jezierska-Mazzarello, M. Novič, J. Comput. Aided Mol. Des., 2010, **24**, 719.
- [35] C. Letondor, N. Humbert, T.R. Ward, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, **102**, 4683.
- [36] T. Heinisch, T.R. Ward, Acc. Chem. Res., 2016, **49**, 1711.
- [37] T.D. Kühne, M. Krack, F.R. Mohamed, M. Parrinello, Phys. Rev. Lett., 2007, **98**, 066401.
- [38] T.D. Kühne, M. Krack, M. Parrinello, J. Chem. Theory Comput., 2009, **5**, 235.
- [39] M. Ceriotti, G. Bussi, M. Parrinello, J. Chem. Theory Comput., 2010, **6**, 1170.
- [40] A.A. Hassanali, J. Cuny, M. Ceriotti, C.J. Pickard, M. Parrinello, J. Am. Chem. Soc., 2012, **134**, 8557.
- [41] A. Laio, M. Parrinello, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, **99**, 12562.

NOWE SPOJRZENIE NA EFEKT PODSTAWNIKOWY

A NEW LOOK AT THE SUBSTITUENT EFFECT

Halina Szatyłowicz¹, Tadeusz M. Krygowski²

¹ Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa
e-mail: halina@ch.pw.edu.pl

² Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
e-mail: tmkryg@chem.uw.edu.pl

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Kwantowo-chemiczne modele efektu podstawnikowego

2. Klasyczny efekt podstawnikowy

3. Odwrotny efekt podstawnikowy

4. Natura efektu podstawnikowego

5. Wpływ podstawnika na σ - i π -elektronową strukturę układu

6. Wpływ podstawnika na właściwości transmittera

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. inż. Halina Szatyłowicz ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej (1980 r.), z którym związała swoją dotychczasową działalność zawodową i naukową. Doktorat obroniła w 1992 r. Promotorem był prof. dr hab. Henryk Buchowski, stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych uzyskała w 2009 r. Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego PW. Od 2016 r. jest przewodniczącą Sekcji Fizykochemii Związków Organicznych PTChem. Zainteresowania naukowe: zagadnienia związane z fizyczną chemią organiczną, najogólniej można je opisać jako poszukiwanie i próby wyjaśnienia zależności pomiędzy strukturą związku a jego reaktywnością.

Prof. dr hab. Tadeusz Marek Krygowski (ur. 1937 r. w Poznaniu), emerytowany (od 2008 r.) profesor na Wydziale Chemii UW. Studia chemiczne ukończył na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu (1961 r.), doktorat pod kierunkiem prof. Wiktoriusza Kemuli na Wydziale Chemii UW (1969 r.) i tamże habilitacja (1973 r., UW) oraz tytuł profesora nadzwyczajnego od 1983 i profesora zwyczajnego od 1991 r. Professor Krygowski wielokrotnie był wyróżniany i nagradzany przez Polskie Towarzystwo Chemiczne – medalami Jana Zawidzkiego (2001 r.) oraz Jędrzeja Śniadeckiego (2008 r.), został zaszczycony członkostwem honorowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego (2005 r.). Ponadto otrzymał Nagrodę Premiera RP (2002 r.), Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2008 r.) oraz Nagrodę Wydziału III PAN im. Marii Skłodowskiej-Curie (2004 r.). W roku 2010 został uhonorowany Nagrodą Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, a dwa lata później godnością doktora honoris causa na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Był prodziekanem Wydziału Chemii UW (1980–1982), prezesem PTChem (w latach 1994–1997 oraz 2002–2008) był członkiem tytularnym IUPAC i przewodniczącym Komisji Strukturalnej i Mechanistycznej Chemii Organicznej IUPAC. Zainteresowania naukowe: chemia strukturalna układów pi-elektronowych, wiązanie wodorowe, efekty podstawnikowe i rozpuszczalnikowe w chemii organicznej, ostatnio – zastosowania teorii grafów w chemii węglowodorów benzenoidowych.

ABSTRACT

Classical view on the substituent effect (SE) is associated with an empiric approach presented 80-years ago by Hammett [1]. He proposed a simple formula to represent the effect of a substituent upon the rate or equilibrium constants of a reaction in which the reacting group is in a side chain attached to the ring and introduced quantitative descriptors of the SE named substituent constants σ , defined in terms of dissociation constants of *meta*- and *para*- substituted benzoic acids. Then the Hammett's equation relied on using them to describe SE for various physicochemical properties, $P(X)$, by means of linear regression like $P(X)=\rho \cdot \sigma$, where ρ is so called reaction constants describing sensitivity of a system in question on the SE. Application of the quantum chemistry modeling allowed to find descriptors (independent of empirical approaches) which are characterized by clear physical meaning and are accessible by use of standard computational packages.

The oldest descriptor is based on homodesmotic reaction $[X-R-Y + R = R-X + R-Y]$ in which energy of products is subtracted from that of substrates [32]. The model is named as SESE (substituent effect stabilization energy) and its values are usually well correlated with empirical constants σ , or their modifications.

Ten years ago Sadlej-Sosnowska introduced [23, 24] an effective descriptor of SE based on atomic charges of a substituent X and the *ipso* carbon atom named cSAR(X) (charge of the substituent active region). Unlike atomic charges at substituent, $q(X)$, the cSAR(X) values correlate well with the Hammett substituent constants [25].

Recently as an interesting and showing new aspects descriptor of SE appeared a model making use of population of electrons at sigma and pi orbitals of planar pi-electron systems (or their fragments), named as sEDA and pEDA [33]. Again in particular cases these descriptors correlate with the Hammett σ . This descriptor allowed to reveal how strong is SE on population of pi-electron systems in substituted derivatives of benzene, and how much is this different for *para* and *meta* substituted species. Analysis of the relation of pEDA vs sEDA for *meta* and *para* substituted derivatives of nitrobenzene revealed that sEDA values increase with a decrease of electronegativity of the linking atom [47]. The above mentioned action of the sigma structure is modulated by the remaining part of the substituent as well as its pi-electron structure. This part of substituents (including also the linking atom) is responsible for an interplay of the sigma structure with the pi-electron one.

Application of cSAR(X) for series of *meta*- and *para*- substituted phenol and phenolate derivatives [36] revealed that reverse substituent effect, i.e. the effect of impact of the functional group Y on the electron accepting/donating power of the substituent in systems like X-R-Y may be as large as the overall differences in these kind of properties between NO and NMe₂! In the σ constants scale this is full range of σ for uncharged substituents, 1.73 units of σ .

Application of cSAR for CH₂ groups in 1-X-bicyclo[2.2.2]octane derivatives and using the regression of cSAR(CH₂) against cSAR(X) values allowed to document that substituent effect in these systems is inductive in nature [39].

In summary, substituent effect descriptors based on quantum chemistry modeling are usually consistent with the empirical ones, but are able to present more detailed information on physical aspects of the problem.

Keywords: substituent effect, Hammett constants, quantum chemistry modeling

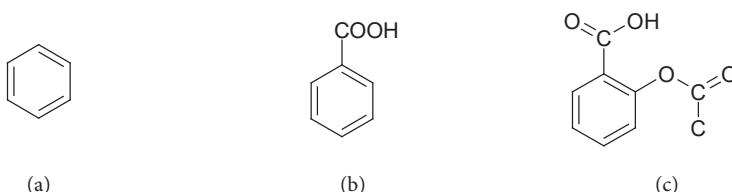
Słowa kluczowe: efekt podstawnikowy, stałe Hammetta, metody chemii kwantowej

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BCO	- bicyklo[2.2.2]oktan
cSAR	- ładunek aktywnego obszaru podstawnika (ang. <i>charge of the substituent active region</i>)
HMO	- metoda Hückla (ang. <i>Hückel molecular orbital</i>)
HOMA	- model aromatyczności za pomocą oscylatora harmonicznego (ang. <i>harmonic oscillator model of aromaticity</i>)
pEDA	- indeks donorowo-akceptorowy elektronów π (ang. <i>π electron donor-acceptor index</i>)
SE	- efekt podstawnikowy (ang. <i>substituent effect</i>)
sEDA	- indeks donorowo-akceptorowy elektronów σ (ang. <i>σ electron donor-acceptor index</i>)
SESE	- energia stabilizacji wpływu podstawnika (ang. <i>substituent effect stabilization energy</i>)
VDD	- deformacja gęstości Voronoi'a (ang. <i>Voronoi deformation density</i>)

WPROWADZENIE

Z jakościowego punktu widzenia, efekt podstawnikowy jest wszechobecny, zawsze gdy korzystamy w życiu codziennym z dobrodziejstw rozlicznych związków chemicznych. Przykładem mogą być trzy związki chemiczne, których cząsteczki różnią się obecnością grup funkcyjnych, nazywanych często podstawnikami. Są to trujący i kancerogenny benzen, jego pochodna – kwas benzoesowy, którego sole sodowa lub wapniowa są uznanymi konserwantami (E-211 i E-213) oraz kwas acetosalicylowy, znany jako aspiryna (Schemat 1).



Schemat 1. Pochodne benenu (a), kwas benzoesowy (b) i kwas *orto*-acetylobenzoesowy (c)
 Scheme 1. Derivatives of benzene (a), benzoic acid (b) and *ortho*-acetylbenzoic acid (c)

Pierwsza udana próba ilościowego ujęcia efektu podstawnikowego została zrealizowana przez Louisa P. Hammetta [1, 2], a jej idee i zastosowania są do dzisiaj obecne w codziennej pracy naukowej chemików. Podstawą podejścia Hammetta było założenie modelu podobieństwa między wpływem podstawnika na stałe dysocjacji kwasowo-zasadowej podstawionych pochodnych kwasu benzoesowego, a efektem działania analogicznych podstawników na inne reakcje zachodzące w podobnych układach. Zostały zdefiniowane stałe podstawnikowe σ (1), jako ilościowa miara efektu podstawnikowego w *meta* i *para* podstawionych pochodnych:

$$\sigma_{m(p)} = \lg K_X - \lg K_H \quad (1)$$

gdzie K_X i K_H są stałymi dysocjacji kwasowej podstawionego i niepodstawionego kwasu benzoesowego.

Relacje między wpływem podstawników na właściwości fizykochemiczne P (mogą to być stałe kinetyczne, stałe równowagi, właściwości spektralne, elektrochemiczne i inne układów podobnych do pochodnych benenu) a stałymi $\sigma_{m(p)}$, opisuje równanie Hammetta (2):

$$P(X) = \rho \sigma(X) \quad (2)$$

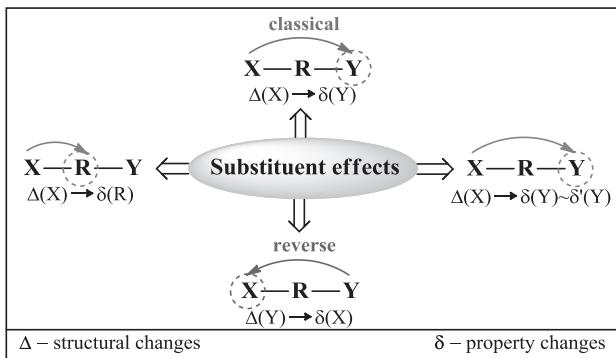
gdzie ρ jest tzw. stałą reakcji, określającą czułość badanej reakcji (procesu fizykochemicznego) na efekt podstawników X.

W monografii [2] podane są 52 zastosowania równania (2) do takich reakcji jak jonizacja fenoli, alkaliczna hydroliza benzamidów, estryfikacja kwasów benzoesowych i innych.

W drugiej połowie XX wieku równanie Hammetta (lub jego modyfikacje) znalazło zastosowanie w elektrochemii [3, 4], w spektroskopii [5, 6] i wielu innych dziedzinach [7–9]. Istotą efektu podstawnikowego jest to, że mechanizm oddziaływań między podstawnikiem X a miejscem reakcji (procesu fizykochemicznego) Y w układzie X-R-Y bardzo silnie zależy od rodzaju podstawnika (X), rodzaju transmitema (R) oraz miejsca reakcji (Y). Stąd pojawiły się w połowie lat 50. i 60. XX wieku liczne modyfikacje; wyznaczono stałe podstawnikowe dla reakcji z miejscem reakcji elektrono-donorowym (σ^-) [10] i elektrono-akceptorowym (σ^+) [11], a także rozdzielano efekt podstawnikowy na składową rezonansową (σ_r) i indukcyjną (σ_i) [12, 13]. Równanie (3) przedstawia ugruntowany w połowie XX wieku (i często do dziś akceptowany) pogląd, że w przypadku efektu podstawnikowego z pozycji *para* udziały efektu indukcyjnego i rezonansowego są sobie równe, natomiast w przypadku oddziaływań z pozycji *meta* dominującą rolę (~2/3 udziału) stanowi efekt indukcyjny.

$$\sigma_p = \sigma_{\text{ind}} + \sigma_{\text{rez}} \quad (3)$$

Różnica w mechanizmie oddziaływań jest przyczyną odmiennych wartości stałych podstawnikowych σ_m i σ_p . Warto nadmienić, że wymienione wyżej modele opisu efektów podstawnikowych mają bardzo dużo modyfikacji. Jednakże ich istota, co do metody, jest taka sama – są to modele oparte na wnioskowaniu *per analogiam*, w odniesieniu do pewnych referencyjnych reakcji (procesów fizykochemicznych), dla których zakłada się pewien domniemany model oddziaływań [14].



Schemat 2. Modelowe ujęcie skutków efektu podstawnikowego (graficzny abstrakt [15])

Scheme 2. Model approach to substituent effects. Reproduced from Ref. [15] with permission from the PCCP Owner Societies

Zanim przejdziemy do omówienia różnego rodzaju sposobów opisu efektu podstawnikowego, warto zwrócić uwagę na kilka możliwych realizacji tego efektu.

Modelowe ujęcie efektu podstawnikowego przedstawia Schemat 2 (jest to abstrakt graficzny publikacji [15]). Zauważmy, że formalnie można wyróżnić cztery rodzaje efektu podstawnikowego:

- (I) **klasyczny**, czyli wpływ podstawnika X na właściwości miejsca reakcji (grupy Y), $\Delta(X) \rightarrow \delta(Y)$
- (II) wpływ podstawnika X na różne cząstkowe właściwości grupy funkcyjnej Y (np. długości wiązań, kąty walencyjne, przesunięcia chemiczne atomów, itd.), $\Delta(X) \rightarrow \delta(Y) \sim \delta'(Y)$
- (III) wpływ podstawnika na właściwości transmittera R, $\Delta(X) \rightarrow \delta(R)$
- (IV) **odwrotny efekt podstawnikowy** czyli wpływ grupy funkcyjnej Y na właściwości elektronowe (donorowe lub akceptorowe) podstawnika X: $\Delta(Y) \rightarrow \delta(X)$

Efekty podstawnikowe typu (I)-(III) opisywane były w ramach zastosowania stałych podstawnikowych równaniami typu (2). Efekty typu (IV) podważają „stałość” stałych podstawnikowych. Trzeba zauważać, że taką zależność stałej podstawnikowej od rodzaju grupy funkcyjnej zauważył już Hammett [1,2]: wartość stałej podstawnikowej grupy nitrowej wynosi 0,78 gdy reakcją referencyjną jest dysocjacja kwasów benzoesowych (Y = COOH), natomiast w przypadku fenoli oraz anilin (Y = OH lub NH₂) stała ta ma wartość 1,27. Można powiedzieć, że stałe podstawnikowe są wiarygodnymi deskryptorami efektu podstawnikowego, ale tylko w przypadku układów, w których wewnętrzcząsteczkowe oddziaływanie X···Y wykazują daleko idące podobieństwo do odpowiednich reakcji referencyjnych. W przeciwnym razie trzeba korzystać z regresji planarnych (równanie 4) (dwuparametrowych) i stosować zarówno stałe rezonansowe (σ_R), jak i indukcyjne (σ_I):

$$P(X) = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R \quad (4)$$

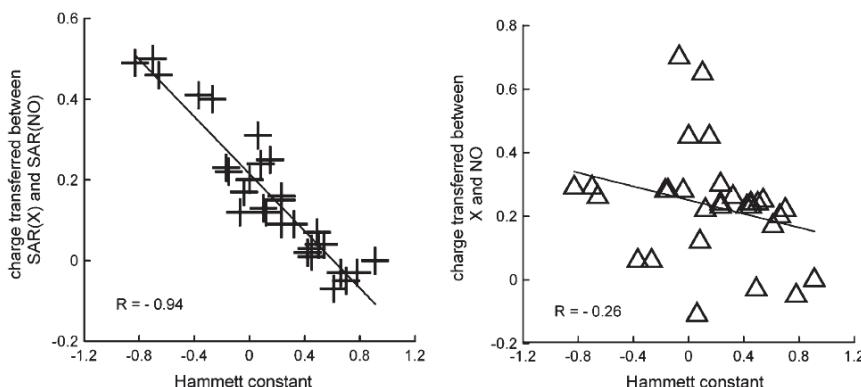
A to prowadzi do pewnych trudności interpretacyjnych (stałe te chociaż ideowo niezależne, matematycznie nie są one jednak liniowo niezależne) [7]. W rezultacie pojawia się niepewność w interpretacji współczynników nachylenia ρ_I oraz ρ_R . Dlatego też, tego typu podejścia nie były zbyt popularne. Znaczco lepsze wydają się być perspektywy zastosowania metod chemii kwantowej.

1. KWANTOWO-CHEMICZNE MODELE EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO

Równolegle z rozwojem wspomnianych powyżej metod *par excellence* empirycznych, z pewnym opóźnieniem pojawiły się propozycje wykorzystujące metody chemii kwantowej. Wiąże się to z interpretacją, jaką efektowi podstawnikowemu nadał sam Hammett [2, str. 196]: „*A substituent produces, in general, different changes in electron density on a different carbon atoms in the ring; consequently, its effect differs according to the relative of substituent and reaction group.*”

W związku z powyższym, do opisu efektu podstawnikowego Jaffe zaproponował wykorzystanie polaryzowalności obliczanych metodą HMO [16], a Dewar i współpracownicy stosowali pole siłowe i obliczane ładunki na atomach [17]. Prób tego typu było więcej [18], ale nie zostały one przyjęte do praktycznych zastosowań. W ostatnich dekadach pojawiły się prace wykorzystujące do opisu efektu podstawnikowego idee potencjału elektrostatycznego [19–22]. Ostatnio znaczną popularność i szersze zastosowania zyskały trzy podejścia modelowe:

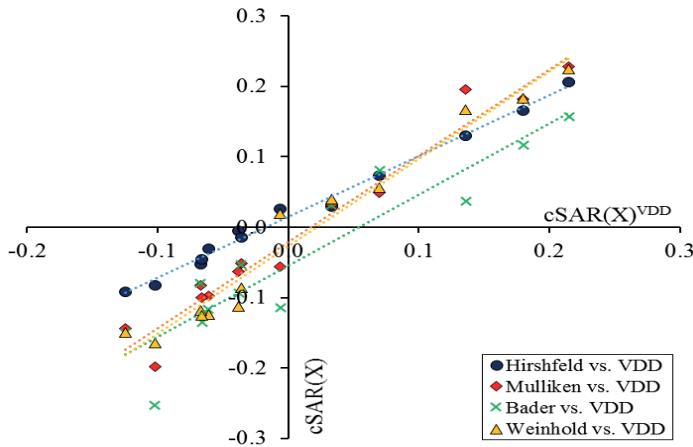
(I) **cSAR** (*charge of substituent active region*), model zaproponowany przez Sadlej-Sosnowską [23–25]. cSAR(X) jest sumą ładunków atomowych na podstawniku X oraz na węglu *ipso*. Wartości cSAR(X) są tym bardziej ujemne im bardziej elektrono-akceptorowym podstawnikiem jest X. W odróżnieniu od ładunku na podstawniku, q(X), wartości cSAR(X) dobrze korelują ze stałymi podstawnikowymi (Rys. 1).



Rysunek 1. Zależności parametru przeniesienia ładunku z podstawnika X na grupę nitrozową wyrażone przez zależności różnicy cSAR oraz ładunku atomowego na podstawniku względem stałych sigma [25]

Figure 1. Para-nitrosobenzenes: plots of the charge transferred between active regions of substituents and of NO functional group (left) and the charge transferred between substituents and the NO functional group themselves (right). Reprinted from [25] with permission of Springer

Bardzo ważną właściwością modelu cSAR(X) jest to, że wartości wyznaczone za pomocą różnych metod obliczania ładunków atomowych są w znacznym stopniu skorelowane (Rys. 2) [26].



Rysunek 2. Zależności liniowe pomiędzy wartościami $cSAR(X)$ wyznaczonymi metodami: Hirshfelda [27], Mullikena [28], Badera (AIM) [29] oraz Weinholda (NBO) [30] odłożone względem VDD Voronoy'a [31] dla para-X-podstawionych pochodnych nitrobenzenu [26]

Figure 2. Linear regressions between $cSAR(X)$ values calculated by means of Hirshfeld [27], Mulliken [28], Bader [29] and Weinhold [30] atomic charge assessments plotted against the Voronoy charges [31], VDD, for para-X-substituted nitrobenzene derivatives [26] (an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License)

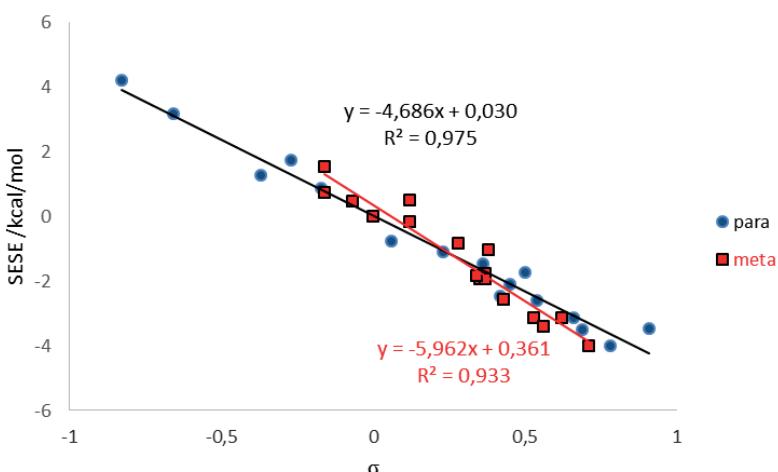
(II) **Reakcje homodesmotyczne** (por. [32]), które dla efektu podstawnikowego mają postać:



Odjście energii produktów od substratów (mogą to być dane zarówno termochemiczne, jak i obliczone metodami chemii kwantowej) daje charakterystykę energetyczną efektu podstawnikowego, zwaną SESE (ang. *substituent effect stabilization energy*). Ujemna wartość SESE świadczy o destabilizującym efekcie podstawnikowym w układzie $X-\mathbf{R}-Y$.

(III) **Modele pEDA i sEDA** [33]. Wartości pEDA i sEDA określają licznosć obsadzenia orbitali pi i sigma w danym płaskim fragmencie cząsteczki.

Zastosowanie wspomnianych wyżej modeli w systematycznych badaniach efektu podstawnikowego prowadzi do kilku interesujących konstatacji. W przypadku serii reakcyjnych $X-\mathbf{R}-Y$, w których przebadano układy z 16 podstawnikami ($X = NMe_2, NH_2, OH, OMe, CH_3, H, F, Cl, CF_3, CN, CHO, COMe, CONH_2, COOH, NO_2, NO$) oraz pięcioma (sześcioma) „miejscami reakcji” $Y = NO_2$ [34], $COOH$ i COO^- [35], NH_2 [15], OH i O^- [36], okazało się, że relacje między $cSAR(X)$ i SESE względem stałych podstawnikowych σ_m i σ_p są znacznie lepsze (wyższy współczynnik determinacji R^2) dla *para* podstawionych pochodnych niż w układach *meta*, pomimo zastosowania odpowiednich stałych (Rys. 3).



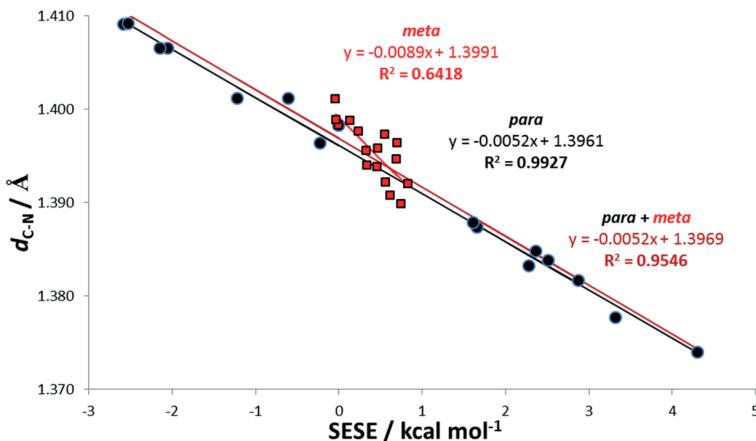
Rysunek 3. Zależność SESE od stałych podstawnikowych dla *meta*- i *para*- podstawionych pochodnych nitrobenzenu [34]

Figure 3. Dependences of SESE on the substituent constants for *meta*- and *para*-substituted nitrobenzene derivatives [34] (an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License)

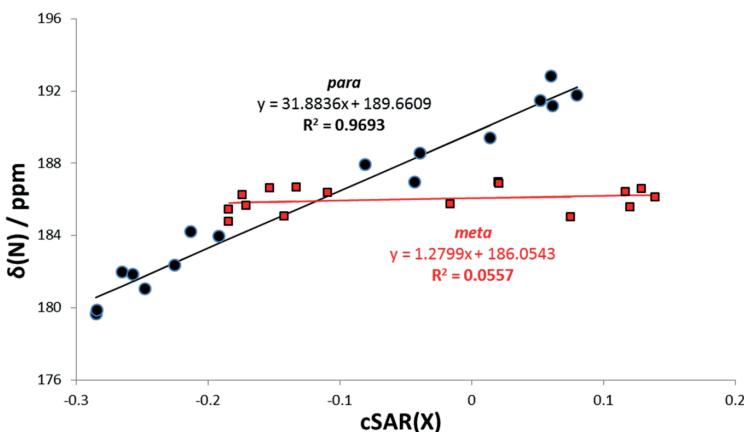
2. KLASYCZNY EFEKT PODSTAWNIKOWY

Przedstawiony powyżej parametr SESE jest także dobrym deskryptorem klasycznego efektu podstawnikowego, czyli typu (I), widzimy wyraźnie gorszą zależność dla *meta* podstawionych pochodnych (Rys. 4).

Podobnie wygląda zależność przesunięcia chemicznego atomu azotu, $\delta(N)$, od cSAR(X) *meta* i *para* podstawionych pochodnych aniliny [15] (Rys. 5). Jak widzimy, o ile zależności dla pochodnych *para* podstawionych układów dobrze spełniają regresje liniowe, to w przypadku *meta* pochodnych, sytuacja jest wyraźnie gorsza. Co więcej – występują inne zależności liniowe dla *meta* i *para* podstawionych pochodnych. Jest to sprzeczne z ideą Hammetta, że zależności dla tych układów powinny być wspólne.

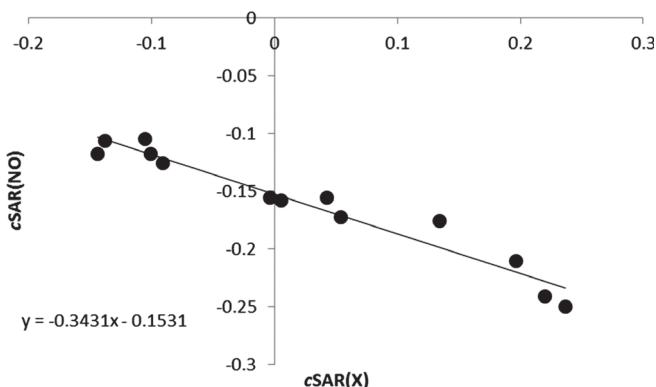


Rysunek 4. Zależności pomiędzy d_{CN} i SESE *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych aniliny [15]
 Figure 4. Dependences of d_{CN} on SESE for *meta*- and *para*-substituted aniline derivatives. Reproduced from Ref. [15] with permission from the PCCP Owner Societies



Rysunek 5. Zależność przesunięcia chemicznego atomu azotu, $\delta(\text{N})$, od cSAR(X) dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych aniliny [15]
 Figure 5. Dependences of chemical shift at nitrogen atom $\delta(\text{N})$ on cSAR(X) for *meta*- and *para*-substituted aniline derivatives. Reproduced from Ref. [15] with permission from the PCCP Owner Societies

Zastosowanie liniowych regresji cSAR(Y) vs cSAR(X) pozwoliło ocenić czułość efektu podstawnikowego, w zależności od rodzaju grupy funkcyjnej Y. Wartości współczynnika nachylenia takich zależności liniowych dla Y = F, CF₃, NMe₂ i NO są odpowiednio: -0,225, -0,262, -0,397 oraz -0,343 [37]. Widać wyraźnie, jak czułość efektu zależy od zdolności donorowo-akceptorowych grupy Y. Rysunek 6 przedstawia przykład jednej takiej relacji.



Rysunek 6. Zależność cSAR(Y) od cSAR(X) dla *para* podstawionych pochodnych nitrozobenzenu [37]
 Figure 6. Dependence of cSAR(Y) on cSAR(X) for *para* substituted nitrosobenzene derivatives. Reprinted with permission from [37]. Copyright 2014 American Chemical Society

Wielkości te (współczynniki kierunkowe) ideoowo są odpowiednikami stałych ρ w równaniu Hammetta, ale zauważmy, że cSAR(X) i cSAR(Y) są w tej samej skali wielkości, podczas gdy w równaniu Hammetta ρ zależy od rodzaju reakcji (procesu) i dla różnych reakcji są to wielkości nieporównywalne. Dodatkowo, tego typu relacje możemy konstruować dla dowolnych układów chemicznych także takich, dla których nie znamy wartości stałych podstawnikowych.

3. ODWROTNY EFEKT PODSTAWNIKOWY

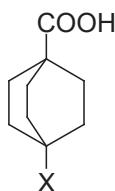
Model cSAR(X) oddaje nieocenione usługi dla zrozumienia, jak znaczące mogą być różnice w zdolności elektrono-donorowych/akceptorowych podstawników X, w zależności od właściwości elektronowych grypy funkcyjnej Y. Tabela 1 [36] przedstawia wartości cSAR(X) wyznaczone w *meta* i *para* podstawionych pochodnych fenolu i anionu fenolanowego. Natomiast wartości Δ przedstawiają zakres zmienności właściwości donorowych/akceptorowych podstawników, w zależności od grupy funkcyjnej OH lub O^- i od położenia podstawników względem nich. Zauważmy, że ten zakres waha się między 0,340 (dla COCl) a 0,152 (dla H), i są to wielkości porównywalne ze zmiennością cSAR(X) wszystkich badanych podstawników (0,337 w przypadku *para*-X-Ph-O⁻ pochodnych). A więc: **zmienność zdolności donorowo/akceptorowych danego podstawnika może być tego samego rzędu co zmienność tych właściwości, biorąc pod uwagę wszystkie podstawniki w serii!** Warto też zauważyć, że różnice wartości cSAR(X) dla *meta*- i *para*- podstawionych pochodnych są dużo mniejsze, zwłaszcza dla pochodnych fenolu, dla którego położenie *meta* jest z punktu widzenia reaktywności elektronoakceptorowe. Zauważmy też, że dla fenolanów wartości Δ są dla podstawników elektrono-akceptorowych 2–3 razy większe niż dla elektrono-donorowych. Wyraźnie widać tu efekty rezonansowe.

Tabela 1. Wartości cSAR(X) dla X-Ph-OH i X-Ph-O⁻; Δ1 i Δ2 oznaczają zakresy zmienności cSAR dla poszczególnych podstawników X w podstawionych pochodnych fenolu i fenolanów, zaś Δ dla obu serii łącznie [36]
Table 1. cSAR(X) for X-Ph-OH and X-Ph-O⁻; Δ1, Δ2 and Δ denote range of cSAR variability for particular X in phenols, phenolates and both series, respectively [36]

X	X-Ph-OH			X-Ph-O ⁻			Δ
	para	meta	Δ1	para	meta	Δ2	
NO	-0,162	-0,122	0,040	-0,439	-0,270	0,169	0,317
NO ₂	-0,163	-0,129	0,035	-0,441	-0,276	0,165	0,312
CN	-0,167	-0,138	0,029	-0,373	-0,272	0,101	0,235
COCl	-0,162	-0,123	0,039	-0,463	-0,308	0,155	0,340
CF ₃	-0,113	-0,087	0,026	-0,314	-0,219	0,095	0,227
COMe	-0,097	-0,063	0,034	-0,362	-0,222	0,139	0,299
COOH	-0,115	-0,082	0,033	-0,368	-0,232	0,136	0,286
CHO	-0,130	-0,096	0,034	-0,382	-0,244	0,138	0,286
CONH ₂	-0,079	-0,048	0,031	-0,333	-0,201	0,132	0,285
Cl	-0,064	-0,037	0,027	-0,228	-0,180	0,048	0,191
F	-0,044	-0,019	0,024	-0,176	-0,128	0,049	0,157
H	-0,017	0,007	0,024	-0,146	-0,087	0,059	0,152
Me	0,013	0,039	0,026	-0,147	-0,088	0,059	0,186
OMe	0,042	0,073	0,031	-0,133	-0,074	0,059	0,206
OH	0,030	0,058	0,028	-0,126	-0,067	0,058	0,184
NH ₂	0,072	0,108	0,035	-0,130	-0,044	0,087	0,238
NMe ₂	0,095	0,137	0,042	-0,169	-0,086	0,083	0,306
zakres	0,262	0,275	0,018	0,337	0,265	0,121	

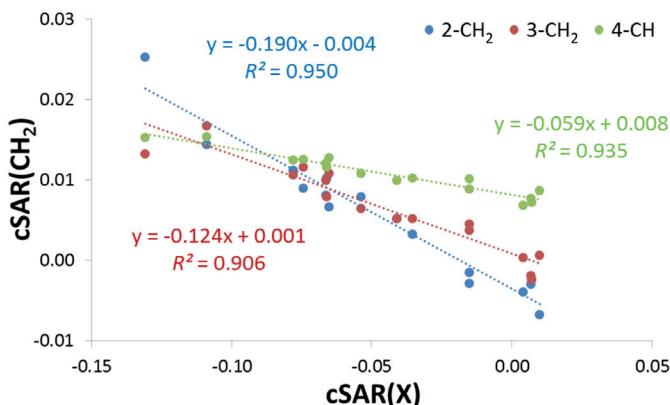
4. NATURA EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO

Kolejnym godnym zauważenia zastosowaniem modelu cSAR(X) jest wykorzystanie go do oceny efektu indukcyjnego. Klasyczne podejście zaproponowane przez Robertsa i Morelanda [38], oparte jest na założeniu, że oddziaływanie między podstawnikiem X a grupą funkcyjną w 1,4-podstawionym kwasie bicyklo[2.2.2] oktanowym mają charakter indukcyjny, gdyż wszystkie atomy węgla w szkielecie węglowodorowym mają hybrydyzację sp³ (Schemat 3) (pominięto wodory grup CH₂).



Schemat 3. 1,4-podstawiony kwas bicyklo[2.2.2]oktanowy
Scheme 3. 4-X-bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acids

Zastosowanie modelu cSAR do grup CH_2 w monopodstawionych pochodnych 1-X-bicyklo[2.2.2]oktanu (1-X-BCO) i odniesienie wartości $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$ do $\text{cSAR}(X)$ pokazało, że współczynniki nachylenia otrzymanych zależności liniowych mają się do siebie jak 3:2:1 (Rys. 7) [39]. Taką relację przewiduje się dla efektu indukcyjnego [9].



Rysunek 7. Zależności $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$ w pozycjach 2–4 od $\text{cSAR}(X)$ dla podstawionych pochodnych 1-X-BCO [39]

Figure 7. Dependence of $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$ in positions 2–4 on $\text{cSAR}(X)$ for 1-X-BCO derivatives [39] (ACS Author Choice License)

Od niemal pół wieku prowadzona jest dysputa, czy oddziaływanie, jakie obserwujemy dla 1,4-dwupodstawionych pochodnych są realizowane przez wiązania (a więc jako efekt indukcyjny) czy – na przykład – jako oddziaływanie elektrostatyczne typu dipol-dipol, nazywane w związku z tym jako *field effect*. Wartości stałych podstawnikowych F , które zdefiniowano dla tego typu oddziaływań, traktowanych jako indukcyjne lub jako efekt pola elektrostatycznego, są dostępne w zbiorczym przeglądzie Tafta i in. [40]. Warto jednak zaznaczyć, że badania przeprowadzone przez Topsoma [41, 42], a później Exnera [43], z zastosowaniem metody izolowanych cząsteczek wykazały, że efekt pola jest zaniedbywalny. Tak więc pierwotna koncepcja Robertsa i Morelanda [38], potwierdzona także przez podobne badania pochodnych chinuklidyny [44–46], okazuje się słuszna, zwłaszcza wobec prezentowanych danych.

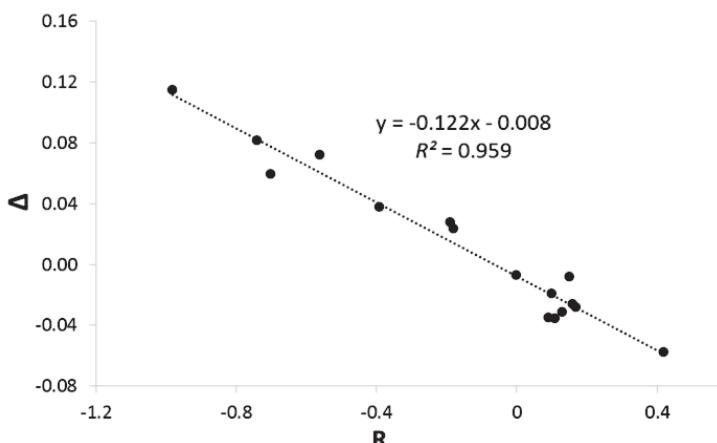
wanych wyników w pracy [39]. Wartości stałych indukcyjnych σ_{ind} z pracy Robertsza [38] były wielokrotnie i na różne sposoby wykorzystywane w rozważaniach dotyczących oceny efektów rezonansowych (równanie 3). Tabela 2 przedstawia zestawienie stałych podstawnikowych σ_p^a , oraz deskryptorów efektu indukcyjnego/pola F oraz rezonansowego R z danymi dla 1-X-BCO i X-Ph. Różnica wartości cSAR(X) w 1-X-BCO oraz X-Ph – Δ , jest miarą efektu rezonansowego przy założeniu, że odległości między X i Y w obu omawianych układach są blisko siebie [12, 13].

Tabela 2. Wartości cSAR(X) dla mono-podstawnionych pochodnych benenu i BCO [39]
Table 2. cSAR(X) values for monosubstituted benzene and BCO derivatives [39]

	σ_p^a	F ^a	R ^a	1-X-BCO	X-Ph	Δ
				cSAR(X)	cSAR(X)	
NO	0,91	0,49	0,42	-0,074	-0,132	-0,058
NO ₂	0,78	0,65	0,13	-0,109	-0,140	-0,031
CN	0,66	0,51	0,15	-0,131	-0,139	-0,008
CF ₃	0,54	0,38	0,16	-0,065	-0,091	-0,026
COMe	0,50	0,33	0,17	-0,041	-0,069	-0,028
COOH	0,45	0,34	0,11	-0,054	-0,089	-0,035
CHO	0,42	0,33	0,09	-0,066	-0,101	-0,035
CONH ₂	0,36	0,26	0,10	-0,035	-0,055	-0,019
Cl	0,23	0,42	-0,19	-0,078	-0,050	0,028
F	0,06	0,45	-0,39	-0,066	-0,028	0,038
H	0,00	0,03	0,00	0,007	0,000	-0,007
Me	-0,17	0,01	-0,18	0,007	0,030	0,024
OMe	-0,27	0,29	-0,56	-0,015	0,057	0,072
OH	-0,37	0,33	-0,70	-0,015	0,044	0,059
NH ₂	-0,66	0,08	-0,74	0,010	0,091	0,081
NMe ₂	-0,83	0,15	-0,98	0,004	0,119	0,115
zakres	1,73			0,141	0,259	

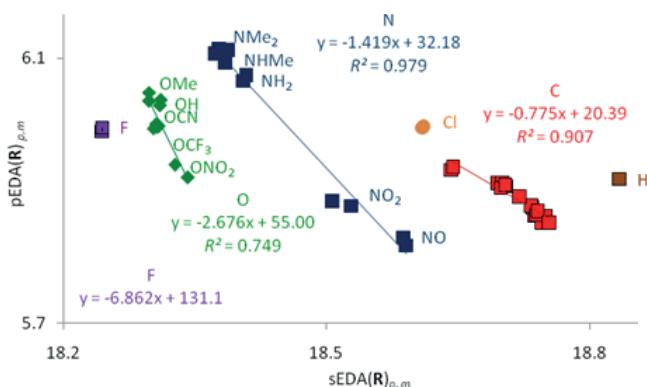
^a Dane wg [40].

Przedstawiona na Rysunku 8 regresja Δ względem R dokumentuje bardzo dobrą zgodność miedzy *par excellence* empirycznymi parametrami R, a danymi otrzymanymi za pomocą modelowania kwantowo-chemicznego.

Rysunek 8. Zależność Δ względem R [39]Figure 8. Dependence of Δ on resonance substituent constant R [39] (ACS Author Choice License)

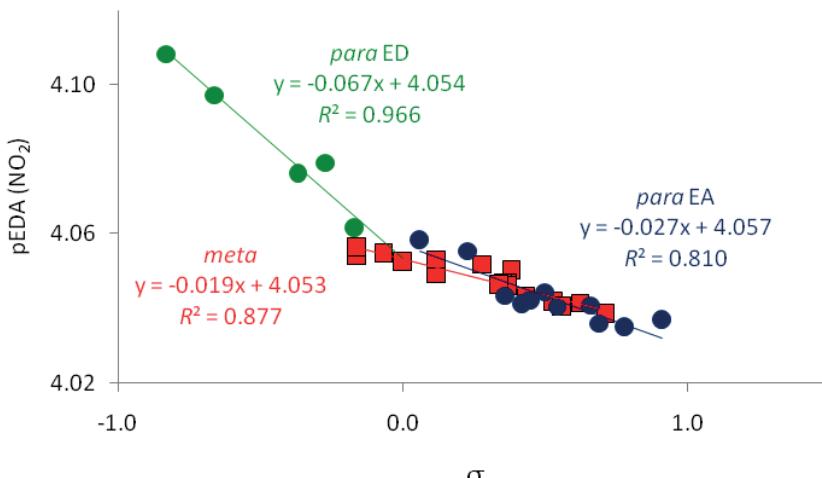
5. WPŁYW PODSTAWNIKA NA σ - I π -ELEKTRONOWĄ STRUKTURĘ UKŁADU

Zastosowanie pEDA i sEDA pozwoliło na opis struktury elektronowej pierścienia benzenowego ujawniając złożoność relacji między strukturą σ - i π -elektronową, w zależności od rodzaju podstawników (Rys. 9) [47].

Rysunek 9. Zależność pEDA(R) od sEDA(R) dla *meta*- i *para*- podstawionych pochodnych nitrobenenu. W przypadku czerwonych kwadratów sekwenca jest następująca: Me, CN, CF₃, CONH₂, COOH, COMe, COCl, CHO [47]Figure 9. Dependence of pEDA(R) on sEDA(R) for *meta*- and *para*- substituted nitrobenzene derivatives. For red points the sequence is Me, CN, CF₃, CONH₂, COOH, COMe, COCl, CHO. Reprinted with permission from [47]. Copyright 2017 American Chemical Society

Zauważmy, że obsadzenie orbitali sigma atomów węgla pierścienia (tj. wartości sEDA) rośnie wraz z obniżaniem się elektroujemności atomu łącznikowego X z pierścieniem. Jednocześnie widać wyraźnie, że w przypadku podstawników o tym samym atomie łącznikowym, zróżnicowanie sEDA zależy też od elektronów π podstawnika. Im bardziej podstawnik jest π -donorowy, tym większe są wartości pEDA i mniejsze sEDA.

Zastosowanie modelu pEDA pozwala wykazać, że wartości pEDA grupy nitrowej dobrze spełniają regułę Hammetta (Rys. 10). Jednakże wartości pEDA(NO_2) w układach z elektrodonorowymi podstawnikami w pozycji *para* zależą 2–3 razy silniej od stałych σ niż pozostałe *para* podstawniki, a najsłabsza jest zależność dla *meta* podstawionych pochodnych [47]. W ten sposób intuicyjne domniemania dotyczące struktury elektronowej grupy nitrowej znalazły ilościowy opis.

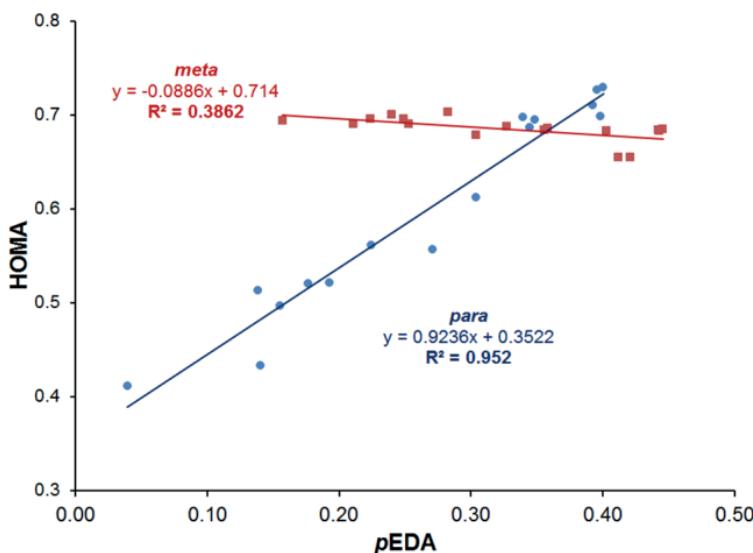


Rysunek 10. Zależności wartości pEDA(NO_2) od stałych σ dla *meta*- i *para*- podstawionych pochodnych nitrobenenu [47]

Figure 10. Dependences of pEDA(NO_2) values on substituent constants σ for *meta*- and *para*- substituted nitrobenzene derivatives. Reprinted with permission from [47]. Copyright 2017 American Chemical Society

6. WPŁYW PODSTAWNICKA NA WŁAŚCIWOŚCI TRANSMITERA

Analizę wpływu podstawnika na właściwości transmitemera, charakteryzowane przez indeks HOMA i populację elektronów π w pierścieniu pochodnych fenoelanów, określana przez pEDA, przedstawia Rysunek 11 [36]. Jak widzimy, różnice otrzymanych zależności dla *meta* i *para* podstawionych pochodnych są dramatyczne, chociaż intuicyjnie zrozumiałe, jednak to ilościowe ujęcie dzięki parametrowi pEDA ujawnia zakres zmienności oraz ich charakter.



Rysunek 11. Zależność HOMA od pEDA dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych fenolanów [36]
 Figure 11. Dependences of HOMA on pEDA for *meta*- and *para*- substituted phenolate derivatives [36]
 (an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License)

PODSUMOWANIE

Podsumowując można stwierdzić, że zastosowanie metod chemii kwantowej do opisu efektu podstawnikowego jest bardzo owocne (efektywne). Ilościowe charakterystyki efektu podstawnikowego są zdefiniowane na gruncie właściwości fizycznych i na ogół dobrze korelują z parametrami empirycznymi. Niewątpliwą zaletą przedstawionych charakterystyk jest to, że pozwalają one na głębsze zrozumienie wewnętrzcząsteczkowych oddziaływań nazywanych ogólnie efektami podstawnikowymi, a także możliwość zastosowania do układów, w przypadku których nie ma stosownych stałych podstawnikowych.

PODZIĘKOWANIA

H.S. dziękuje Politechnice Warszawskiej za finansowe wsparcie pracy w ramach dotacji statutowej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L.P. Hammett, J. Am. Chem. Soc., 1937, **59**, 96.
- [2] L.P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York 1940.
- [3] P. Zuman, *Substituent Effects in Organic Polarography*, Plenum Press, New York 1967.
- [4] J.S. Jaworski, M.K. Kalinowski, rozdz. 8 w *Similarity models in organic chemistry, biochemistry and related fields*, R. Zalewski, T.M. Krygowski, J. Shorter Eds, Elsevier, Amsterdam 1991.
- [5] A.R. Katritzky, R.D. Topsom, [w:] *Advances in Linear Free Energy Relationships*, N.B. Chapman, J. Shorter (Red.), rozdz. 3, Plenum Press, London 1972.
- [6] C. Laurence, [w:] *Similarity models in organic chemistry, biochemistry and related fields*, rozdz. 3, R. Zalewski, T.M. Krygowski, J. Shorter (Red.), Elsevier, Amsterdam 1991.
- [7] O. Exner, [w:] *Advances in Linear Free Energy Relationships*, rozdz.1, N.B. Chapman, J. Shorter, (Red.), Plenum Press, London 1972, s. 1.
- [8] T.M. Krygowski, B.T. Stepien, Chem. Rev., 2005, **105**, 3482.
- [9] O. Exner, S. Bohm, Curr. Org. Chem., 2006, **10**, 763.
- [10] A. Fischer, G.J. Leary, R.D. Topsom, J. Vaughan, J. Chem. Soc. B, **1966**, 782.
- [11] H.C. Brown, Y. Okamoto, J. Am. Chem. Soc., 1958, **80**, 4979.
- [12] R.W. Taft, I.C. Lewis, J. Am. Chem. Soc., 1958, **80**, 2436.
- [13] R.W. Taft, J. Phys. Chem., 1960, **64**, 1805.
- [14] *Similarity Models in Organic Chemistry, Biochemistry and Related Fields*, R.I. Zalewski, T.M. Krygowski, J. Shorter (Red.), Elsevier, Amsterdam 1991.
- [15] H. Szatylowicz, T. Siodla, O.A. Stasyuk, T.M. Krygowski, Phys. Chem. Chem. Phys., 2016, **18**, 11711m
- [16] H.H. Jaffe, J. Am. Chem. Soc., 1954, **76**, 4261.
- [17] M.J.S. Dewar, R Golden, J.M. Harris, J. Am. Chem. Soc., 1971, **93**, 4187.
- [18] S. Ehrenson, Progr. Phys. Org. Chem., 1964, **2**, 195.
- [19] S. R. Gadre, C.H. Suresh, J. Org. Chem., 1997, **62**, 2625.
- [20] B. Galabov, S. Ilieva, H.F. Schaefer III, J. Org. Chem., 2006, **71**, 6382.
- [21] N. Sadlej-Sosnowska, J. Phys. Chem. A 2007, **111**, 11134.
- [22] B. Galabov, S. Ilieva, B. Hadijeva, Y. Atanasov, H.F. Schaefer III, J. Phys. Chem., 2008, **112**, 6700.
- [23] N. Sadlej-Sosnowska, Polish J. Chem., 2007, **81**, 1123.
- [24] N. Sadlej-Sosnowska, Chem. Phys. Lett., 2007, **447**, 192.
- [25] T.M. Krygowski, N. Sadlej-Sosnowska, Struct. Chem., 2011, **22**, 17.
- [26] O.A. Stasyuk, H. Szatylowicz, C.F. Guerra, T.M. Krygowski, Struct. Chem., 2015, **26**, 905.
- [27] F.L. Hirshfeld, Theor. Chim. Acta, 1977, **44**, 129.
- [28] R.S. Mulliken, J. Chem. Phys., 1955, **23**, 1833.
- [29] R.W.F. Bader, *Atoms in molecules a quantum theory*, Clarendon Press, 1990.
- [30] F. Weinhold, C.R. Landis, *Valency and bonding A natural bond orbital donor-acceptor perspective*, Cambridge University Press, 2005.
- [31] F.M Bickelhaupt, N.I.R. van Eikema Hemmes, C.F. Guerra, E.J. Barends, Organometallics, 1996, **15**, 1823.
- [32] M.K. Cyranski, Chem. Rev., 2005, **105**, 3773.
- [33] W.P. Oziminski, J.C. Dobrowolski, J. Phys. Org. Chem., 2009, **22**, 769.
- [34] H. Szatylowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, Struct. Chem., 2017, **28**, 1125.
- [35] K.S. Varaksin, H. Szatylowicz, T.M. Krygowski, J. Mol. Struct., 2017, **1137**, 581.
- [36] M. Shahamirian, H. Szatylowicz, T.M. Krygowski, Struct. Chem., 2017, DOI: 10.1007/s11224-017-0965-4.

- [37] T. Siodla, W.P. Oziminski, M. Hoffmann, H. Koroniak, T.M. Krygowski, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 7321.
- [38] J.D. Roberts, W.T. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2167.
- [39] H. Szatylowicz, T. Siodla, T.M. Krygowski, *ACS Omega*, 2017, **2**, 1746.
- [40] C. Hansch, A. Leo, A. R.W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165.
- [41] R.D. Topsom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 39.
- [42] R.D. Topsom, *Acc. Chem. Res.*, 1983, **16**, 292.
- [43] O. Exner, S. Bohm, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 4723.
- [44] J. Palacek, J. Hlavaty, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1973, **38**, 1985.
- [45] C.A. Grob, M.G. Schlageter, *Helv. Chim. Acta*, 1974, **57**, 509.
- [46] I.A. Koppel, M. Mishima, L.M. Stock, R.W. Taft, R.D. Topsom, *J. Phys. Org. Chem.*, 1993, **6**, 685.
- [47] H. Szatylowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *J. Phys. Chem. A* 2017, DOI: 10.1021/acs.jpca.7b03418.

MOLOWA ENTROPIA ORIENTACYJNA I STRUKTURA CIECZY ZASOCJOWANYCH

MOLAR ORIENTATION ENTROPY AND STRUCTURE OF THE SELF-ASSOCIATED LIQUIDS

Jan Jadzyn*, Jolanta Świergiel

*Instytut Fizyki Molekularnej PAN
ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 60-179 Poznań
e-mail: jadzyn@ifmpan.poznan.pl*

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wprowadzenie

1. Czynnik Kirkwooda

2. Entropia orientacyjna

3. Ciecze dipolowe

4. Ciecze mezogenne

5. Ciecze z wiązaniem wodorowym

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Jan Jadżyn jest emerytowanym profesorem w Zakładzie Dielektryków Instytutu Fizyki Molekularnej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.

Dr Jolanta Świergiel jest adiunktem w Zakładzie Dielektryków Instytutu Fizyki Molekularnej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.

ABSTRACT

Research on the structural effects of intermolecular interactions not only brings us closer to a better understanding the macroscopic properties of liquids, but also allows one to modify these properties. Intermolecular dipolar couplings and hydrogen bonds are the most common interactions in liquids leading to formation of multimolecular entities with various structures. The natural rival of these interactions is the thermal agitation of molecules (kT), which aims to destroy the emerging structures. In this paper we present an experimental method to estimate the way of molecular self-assembly resulting from the simultaneous action of kT and intermolecular interactions. The method is based on the study of dipolar orientation effects induced by an applied electric field. As an experimental source of the information on these effects is temperature derivative of the static permittivity of tested liquid. That derivative is proportional to the liquid entropy change due to the ordering action of the electric field on the molecular dipoles. Here, we present the experimental results on temperature dependence of the static permittivity and increment of the orientation entropy of liquids where the self-association process realizes with two ways: dipolar couplings and hydrogen-bonds.

Keywords: molecular dipoles, static permittivity, orientation entropy, liquids, hydrogen bonds, isotropic liquids to nematic phase transition

Słowa kluczowe: dipole molekularne, przenikalność statyczna, entropia orientacyjna, ciecz, wiązania wodorowe, przejście fazowe ciecz izotropowa-nematyk

WPROWADZENIE

Cechą szczególną molekuł organicznych jest ich zdolność do samoorganizacji, która polega na spontanicznej i odwraclanej samoasocjacji molekuł, prowadzącej do formowania różnego typu faz skondensowanych. Różnorodność tych faz jest odbiciem różnorodności w budowie molekuł i sposobie oddziaływań międzymolekularnych. Konkurencją dla każdego typu oddziaływań jest pobudzenie termiczne molekuł, reprezentowane przez kT (k jest stałą Boltzmanna, T – temperaturą bezwzględną), a celem tego pobudzenia jest destrukcja powstających zespołów molekularnych. Oczywiście, realne skutki tego destrukcyjnego działania zależą od relacji pomiędzy kT i energią oddziaływań międzymolekularnych, ale z pewnością skutki te potęgują się wraz ze wzrostem temperatury. Stąd wynika występowanie temperaturowej sekwencji faz skondensowanych o różnym stopniu uporządkowania i różnej symetrii zespołów molekularnych.

Faza ciekła pojawia się w takim zakresie temperatur, gdzie energia pobudzenia termicznego staje się porównywalna z energią oddziaływań międzymolekularnych. Oczywiście jest to sformułowanie ogólne i z pewnością można znaleźć jakieś wyjątki w tym zakresie, ale tylko w przypadku takiej, mniej lub bardziej zrównoważonej konkurencji tych antagonistów energetycznych, mogą realizować się podstawowe własności stanu ciekłego.

Jest sprawą oczywistą, że makroskopowe własności danej cieczy wywodzą się z procesów molekularnych zachodzących w tej cieczy. Procesy te, z kolei, są pochodną struktury molekuł. Stąd wynika znaczenie badań w tej dziedzinie, bowiem poznanie tych złożonych powiązań na poziomie molekularnym, pozwala na skuteczne użycie metod inżynierii chemicznej do prognozowania oraz modyfikacji własności cieczy.

Spośród różnych typów oddziaływań międzymolekularnych w cieczach, najbardziej rozpowszechnione i najbardziej efektywne są oddziaływanie typu dipol-dipol oraz wiązania wodorowe. Pierwszy typ oddziaływań związany jest z tym, że zdecydowana większość molekuł organicznych obdarzona jest nierównomiernym rozkładem ładunku elektrycznego i w pierwszym przybliżeniu molekuły te można opisać jako obiekt dipolowy. Natomiast wiązania wodorowe najbardziej powszechnie są w związkach z grupami hydroksylowymi, a więc przede wszystkim w wodzie, oraz alkoholach jedno- i wielo-wodorotlenowych. Ale wiązania wodorowe tworzą się również pomiędzy całą plejadą innych molekuł, ogólnie mówiąc tam, gdzie istnieją kwaśne centra protonowe i zasadowe centra akceptorowe dla tych protonów.

Warto tutaj zaznaczyć, że układy molekularne z wiązaniem wodorowymi stanowiły i ciągle stanowią przedmiot badań wielu polskich laboratoriów naukowych. Trzeba również podkreślić, że w Polsce prekursorem tych badań już we wczesnych latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia był profesor Lucjan Sobczyk, autorytet w skali światowej w dziedzinie oddziaływań molekularnych, a wiązań wodorowych w szczególności [1–5]. Jego Wrocławska Szkoła Fizykochemii znajduje się w nieustającym rozwijaniu, a bieżący wkład naukowy Lucjana Sobczyka wzbudza podziw i uznanie [6–8].

W niniejszej pracy przedstawiony jest obraz struktury cieczy zasocjowanych na sposób sprzężeń dipolowych oraz poprzez wiązania wodorowe, widziany z perspektywy statycznych własności dielektrycznych tych cieczy. Te własności dotyczą w istocie podstawowej wielkości materialowej substancji dielektrycznych – statycznej przenikalności elektrycznej (stałej dielektrycznej), której zależność od temperatury oraz składu (w przypadku mieszanin cieczy), jest prostym źródłem cennych informacji strukturalnych, trudno dostępnych (lub niedostępnych) innymi metodami. Ta (względna) prostota dotyczy jednak tylko eksperymentu, w którym dokonuje się pomiaru przenikalności statycznej. Jak zobaczymy poniżej droga do uzyskania obrazu struktury cieczy zasocjowanej na podstawie tej wielkości fizycznej nie jest prosta i może zawierać pułapki.

1. CZYNNIK KIRKWOODA

Ogólnie stosowana w literaturze procedura uzyskiwania informacji molekularnych w oparciu o wartość statycznej przenikalności cieczy (ε_s) polega na wykorzystaniu klasycznego już równania Onsagera [9] do wyznaczenia efektywnego momentu dipolowego molekuły badanej cieczy (μ_{app}):

$$\varepsilon_s - \varepsilon_\infty = \frac{\varepsilon_s (\varepsilon_\infty + 2)^2}{2\varepsilon_s + \varepsilon_\infty} \frac{N_0 \mu_{app}^2}{9\varepsilon_0 kT} \quad (1)$$

i porównania tego momentu z momentem dipolowym izolowanej cząsteczki (μ_1), który doświadczalnie wyznacza się w fazie gazowej lub w rozcieńczonych roztworach w środowisku niepolarnym. Obecnie najczęściej wykorzystuje się wartość μ_1 wynikającą z obliczeń kwantowo-mechanicznych. W równaniu (1), ε_s i ε_∞ oznaczają, odpowiednio, przenikalność statyczną i wysokoczęstotliwościową, N_0 jest liczbą molekuł w jednostce objętości, T temperaturą absolutną, a $\varepsilon_0 = 8,85 \text{ pF/m}$ jest przenikalnością próżni.

Stosunek opisanych powyżej momentów dipolowych:

$$g_K = \mu_{app}^2 / \mu_1^2 \quad (2)$$

jest dobrze znanym czynnikiem korelacyjnym Kirkwooda [10]. Wartość tego czynnika potencjalnie odzwierciedla dominujący typ oddziaływań międzymolekularnych w badanej cieczy. Mianowicie: wartości momentów dipolowych μ_{app} i μ_1 są zbieżne tylko w takim przypadku, gdy oddziaływanie są zaniedbywanie słabe. Wówczas czynnik Kirkwooda wynosi $g_K = 1$. Natomiast, jeżeli $g_K < 1$, to dominującym oddziaływaniem w cieczy jest antyrównoległa asocjacja dipoli, która prowadzi do redukcji polarności układu, zaś $g_K > 1$, przeciwnie – oznacza wzrost polarności

cieczy dzięki równoległej asocjacji dipolowej. Jest rzeczą oczywistą, że w obu przypadkach wraz ze wzrostem temperatury $g_K \rightarrow 1$.

Z teoretycznego punktu widzenia, czynnik Kirkwooda jest bez zarzutu, wynika on bowiem z klasycznej, dobrze ugruntowanej teorii dielektryków. Również stosowanie tego czynnika wydaje się być proste, jednak problem, jak zwykle, tkwi w szczegółach, które tutaj mają jednak znaczenie fundamentalne.

Jak pokazuje równanie (1), podstawową wielkością potrzebną do wyznaczenia μ_{app} jest różnica pomiędzy przenikalnością statyczną ϵ_s i wysokoczęstotliwościową ϵ_∞ , badanej cieczy. Problem polega na tym, że umiemy precyzyjnie zmierzyć ϵ_s , ale nie ϵ_∞ . Trudności z wyznaczeniem przenikalności ϵ_∞ , która reprezentuje sumę polaryzowalności elektronowej i atomowej, są związane głównie z dokładnością pomiarów dielektrycznych, która maleje wraz ze wzrostem częstotliwości pola mierzącego. Również w niepewności wyznaczenia ϵ_∞ ma swój udział numeryczna obróbka widm dielektrycznych. Mianowicie, dopasowania widm doświadczalnych do różnych modeli relaksacji dielektrycznej dają na ogół różne wartości ϵ_∞ dla badanej cieczy. Wówczas wybór modelu, a w konsekwencji również wybór wartości ϵ_∞ , zależą od operatora.

Inną metodą znalezienia wartości ϵ_∞ jest pomiar współczynnika załamania światła, którego kwadrat reprezentuje polaryzowalność elektronową molekuł. Następnie powiększa się wartość n_D^2 o 10% (lub 15%), co odpowiada dodaniu polaryzowalności atomowej. *Summa summarum*, przy takim podejściu, wysokoczęstotliwościowa przenikalność wynosi $\epsilon_\infty = 1,1 n_D^2$. Taki sposób rozwiązania problemu ϵ_∞ może być poprawny fizycznie, jednak pod warunkiem, że współczynnik załamania n_D , który jest praktycznie zawsze mierzony dla linii D sodu, rzeczywiście reprezentuje polaryzowalność elektronową badanej cieczy, a ponadto nie mamy do czynienia z substancją o anomalnie wysokiej polaryzowalności atomowej.

Jak wspomniano wyżej, problem wyboru właściwej wartości ϵ_∞ jest kluczowy, jeżeli operuje się czynnikiem Kirkwooda. Przypadkowe wartości ϵ_∞ prowadzą do niejednoznaczności w ocenie struktury cieczy zasocjowanej. Przykład wody ($\epsilon_s = 78,36$ w 25°C) dobrze ilustruje ten problem. Wartość ϵ_∞ dla wody, która wynika ze współczynnika załamania wynosi $1,1 n_D^2 = 1,954$ (w 25°C), podczas gdy numeryczna analiza widma dielektrycznego wody zarejestrowanego w tej temperaturze daje (maksymalną) wartość $\epsilon_\infty = 5,16$ [11]. Według pierwszej wartości ϵ_∞ otrzymuje się dla czynnika Kirkwooda wartość $g_K = 2,56$, co oznacza dość silną asocjację z równoległy wzajemnym ułożeniem dipoli wody, natomiast „sposób spektroskopowy” prowadzi do wartości $g_K = 0,77$, co z kolei oznacza znaczącą asocjację antyrównoległą tych dipoli. Oczywiście, takie rozbieżności są nie do zaakceptowania. W praktyce, problem właściwego wyznaczenia ϵ_∞ dotyczy wszystkich cieczy dipolowych, chociaż różnice pomiędzy $1,1 n_D^2$ i ϵ_∞ wyznaczonym z analizy widma relaksacji dielektrycznej, nie zawsze są tak dramatyczne, jak w przypadku wody.

2. ENTROPIA ORIENTACYJNA

Alternatywna metoda pozwalająca na poznanie stanu agregacji molekularnej w cieczy dipolowej jest również związana z przenikalnością cieczy, ale tylko z jej częścią statyczną, ε_s . Mianowicie, jak to pierwszy pokazał Fröhlich w 1958 [12], a następnie Becker [13], Landau, Lifshitz i Pitajewski [14] oraz Scaife [15], inkrementy podstawowych wielkości termodynamicznych (energii wewnętrznej, swobodnej energii Helmholtza i entropii) indukowane przez przyłożone do materiału dielektrycznego pole elektryczne o natężeniu E , są funkcją statycznej przenikalności ε_s tego materiału oraz temperaturowej pochodnej tej przenikalności, $d\varepsilon_s/dT$:

$$\frac{\Delta U(T)}{E^2} \equiv \frac{U(T, E) - U_0(T)}{E^2} = \frac{\varepsilon_0}{2} \left(\varepsilon_s + T \frac{d\varepsilon_s}{dT} \right) \quad (3)$$

$$\frac{\Delta F(T)}{E^2} \equiv \frac{F(T, E) - F_0(T)}{E^2} = \frac{\varepsilon_0}{2} \varepsilon_s \quad (4)$$

$$\frac{\Delta S(T)}{E^2} \equiv \frac{S(T, E) - S_0(T)}{E^2} = \frac{\varepsilon_0}{2} \frac{d\varepsilon_s}{dT} \quad (5)$$

gdzie U_0 , S_0 i F_0 oznaczają wartości funkcji termodynamicznych (na jednostkę objętości dielektryka) w nieobecności pola elektrycznego. Dla celów niniejszej pracy obserwować będziemy zachowanie się inkrementu entropii, który, jak wynika z równania (5), zależy wyłącznie od pochodnej przenikalności względem temperatury.

Zmiana entropii ΔS (na jednostkę natężenia przyłożonego pola elektrycznego) opisana równaniem (5), jest rezultatem orientującego działania pola na dipole molekularne. Wartość tego inkrementu oraz jego zależność od temperatury, wynika z aktualnego stanu zasocjowania molekuł dipolowych (w tym poprzez wiązania wodorowe). Biorąc pod uwagę ten oczywisty fakt, że występujący w danej cieczy typ oddziaływań międzymolekularnych powiększa swoje skutki agregacyjne przy obniżaniu temperatury (maleją wówczas destrukcyjne możliwości kT), można *a priori* sformułować spodziewane zachowanie się entropii w cieczach dipolowych.

- I. Porządkujące działanie pola elektrycznego wobec dipoli molekularnych prowadzi do zmniejszenia entropii cieczy, tj. wówczas inkrement entropii jest ujemny. Innymi słowy: $\Delta S < 0$ oznacza, że dominującym działaniem pola elektrycznego na obiekty dipolowe, jest ich orientacja na kierunek pola. Wielkość tego efektu, czyli bezwzględna wartość inkrementu entropii, jest proporcjonalna do średniej wartości momentu dipolowego obiektów istniejących w badanej cieczy w danej temperaturze.
- II. Kluczową sprawą jest temperaturowa ewolucja inkrementu entropii. Mianowicie, jeżeli obniżanie temperatury powoduje wzrost bezwzględnej wartości (ujemnego) ΔS , tzn. zależność $\Delta S(T)$ ma nachylenie dodatnie, to oznacza, że w badanej cieczy dominuje proces asocjacji molekularnej takiego

typu, że dipole kolejnych molekuł są ułożone, mniej lub bardziej równolegle do siebie, typu „głowa do ogona”. Tylko dla takiego sposobu asocjacji, wraz z obniżaniem temperatury, wzrasta moment dipolowy powstających agregatów. Odwrotne zachowanie zależności $\Delta S(T)$, tj. ujemne jej nachylenie, jest konsekwencją antyrównoległej agregacji dipolowej, bowiem wówczas, wraz z obniżaniem temperatury wzrasta liczba zespołów molekularnych o zredukowanym momencie dipolowym.

- III. Szczególny przypadek niezależności ΔS od temperatury dotyczy bardzo niewielu przypadków cieczy dipolowych, gdzie efekty agregacji molekularnej można zaniedbać.

Należy zwrócić uwagę na ważny aspekt interpretacji temperaturowych zmian entropii orientacyjnej wywołanej mierzącym polem elektrycznym. Mianowicie, wielkość tych zmian jest proporcjonalna nie tylko do wartości momentu dipolowego obiektów obecnych w danej cieczy, ale również jest funkcją liczby tych obiektów. Przenikalność cieczy jest zwykle mierzona przy stałej objętości komórki pomiarowej. Zmianę tej objętości wywołaną zmianą temperatury pomiarowej na ogólnie zaniedbuje, ale wymagany jest tutaj odpowiedni dobór materiałów o niskiej rozszerzalności termicznej. W tych warunkach rozszerzalność cieplna badanej cieczy powoduje zmianę liczby molekuł objętych pomiarem, co może prowadzić do mylnej interpretacji temperaturowych zmian entropii, szczególnie w przypadku, gdy zmiany entropii są niewielkie. Wyjście z tej sytuacji jest jednak stosunkowo proste, mianowicie wzięcie pod uwagę temperaturowej zależności objętości molowej badanej cieczy, $V_M(T)$, pozwala na przekształcenie inkrementu entropii w (intensywną) wielkość molową, $\frac{\Delta S}{E^2} V_M$, która dotyczy teraz stałej liczby molekuł (liczba Avogadro), niezależnie od temperatury.

W dalszej części pracy pokazane są przykłady zastosowania analizy inkrementu molowej entropii orientacyjnej do oceny stanu zasocjowania cieczy dipolowych, w których występują dwa różne typy agregacji molekularnej: agregacji typu sprzężenia dipolowych oraz wiązań wodorowych. Wyodrębniony jest przypadek szczególny agregacji dipolowej występujący w silnie polarnych cieczach mezogennych w pobliżu przejścia fazowego z cieczy izotropowej do nematycznej fazy ciekłokrytalicznej.

3. CIECZE DIPOLOWE

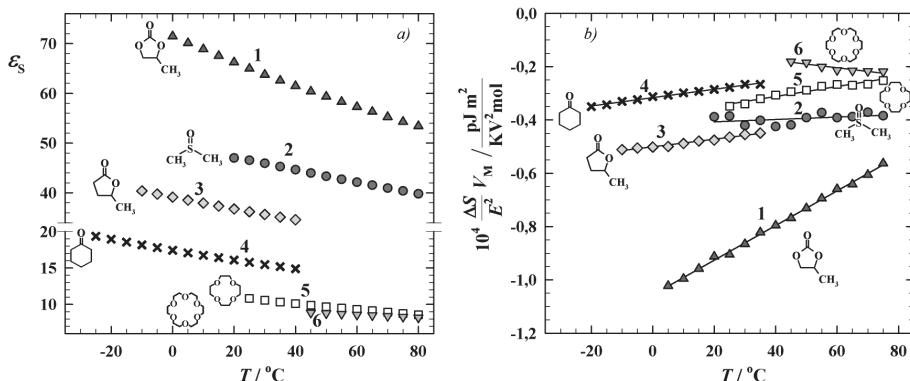
Na wstępie warto zobaczyć, jak z punktu widzenia elektrostatyki przedstawia się problem oddziaływanie dwóch punktowych dipoli elektrycznych. Mimo że jest to już klasyczny problem i został rozwiązany na początku zeszłego stulecia, to ciągle w literaturze związanej z oddziaływaniami molekuł dipolowych istnieje ogólne mniemanie, że antyrównoległa asocjacja dipoli jest najbardziej „naturalna”, a więc

powszechna. Tymczasem elektrostatyka pokazuje, że z dwóch podstawowych wzajemnych konfiguracji dipoli: równoległą („głowa do ogona”) i antyrównoległą, tej pierwszej odpowiada dwukrotnie niższa energia. Oczywiście dotyczy to tej samej odległości pomiędzy centrami oddziałujących dipoli. Jest to jednak tylko szacowanie energii i realne wymiary molekuł z pewnością są tutaj istotne; ponadto swoją rolę również odgrywa nieciągłość środowiska dielektrycznego, w którym oddziałyujące dipole się znajdują. W elektrostatyce środowisko to traktuje się jak fizyczne *continuum*. Pomimo tych zastrzeżeń, warto by poznać obraz struktury cieczy zasocjowanych, jaki ujawnia się w wyniku analizy zdolności orientacyjnej dipoli molekularnych, obecnych w badanej cieczy. Zobaczmy zatem, jakich informacji dostarcza nam inkrement molowej entropii orientacyjnej, wyznaczony dla kilku grup cieczy dipolowych.

Na Rysunku 1(a) przedstawione są wyniki pomiarów statycznej przenikalności dla kilku cieczy dipolowych, których molekuły zawierają jeden lub więcej atomów tlenu, a kształt tych molekuł można przybliżyć kulą. Są to molekuły o dość znacznym momencie dipolowym, a większość z nich charakteryzuje się dość wysoką wartością przenikalności statycznej. W części (b) tego rysunku pokazane są inkrementy molowej entropii tych cieczy, które (dla przypomnienia) zależą tylko od pochodnej przenikalności danej cieczy względem temperatury. Oczywiście, wersja molowa inkrementu wymaga uwzględnienia objętości molowej cieczy w danej temperaturze.

Jak to wynika z Rysunku 1(b), praktycznie wszystkie badane związki tlenowe, których molekuły posiadają kształt zbliżony raczej do sfery, zachowują się jakościowo podobnie: inkrementy entropii są ujemne, a ich zależność od temperatury posiada nachylenie dodatnie. Tak więc wyniki doświadczalne przedstawione na Rysunku 1(b) pozwalają na sformułowanie następującego wniosku: spośród możliwych wzajemnych orientacji molekuł dipolowych o kształcie sferycznym, najbardziej korzystna energetycznie jest ich orientacja równoległa, w której molekuły formują agregaty typu łańcuchowego. Tutaj praktyka potwierdza teorię elektrostatyczną. Najsilniejszą agregację tego typu obserwuje się w przypadku węglanu propylenu, którego molekuły są obdarzone największym momentem dipolowym spośród badanych tutaj cieczy. Mimo że pozostałe cieczki wykazują znacznie słabszą zdolność do samoasocjacji dipolowej, wyniki wskazują jednoznacznie przewagę struktur typu łańcuchowego. Interesującym wyjątkiem jest tutaj dimetylosulfotlenek (DMSO), którego molowy inkrement entropii praktycznie nie zależy od temperatury (z dobrym przybliżeniem liniowa jest zależność przenikalności od temperatury). Oznacza to, że w tej cieczy proces agregacji dipolowej można zaniedbać. Specyficzna budowa molekuły DMSO stwarza steryczne przeszkody znacznie utrudniające zbliżenie się dwóch molekuł tego związku i utworzenie asocjatu. Być może, ten fakt odpowiada za dość niezwykłe własności ciekłego DMSO, a szczególnie łatwego przenikania jego molekuł przez błony biologiczne [16]. Drugi ciekawy przypadek przedstawiony na Rysunku 1 dotyczy molekuły 18-korony-6 (zależność 6). Jest to dość złożona strukturalnie molekuła i wyznaczenie dla niej kierunku wypadkowego momentu dipolowego jest

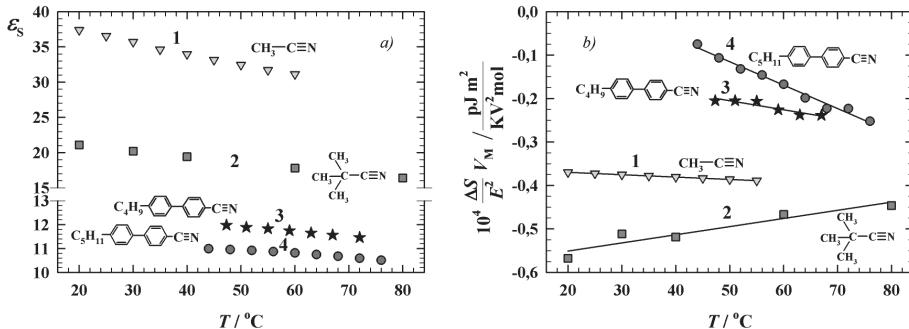
pewną sztuką. Jednak niezależnie od jednoznaczności w rozwiązaniu tego zadania, temperaturowy przebieg inkrementu entropii pokazuje, że molekuły 18-korony-6 oddziałują w ten sposób, że przeważają asocjaty z antyrównoległą wzajemną orientacją dipoli molekularnych.



Rysunek 1. Temperaturowa zależność statycznej przenikalności (a) i molowej entropii orientacyjnej (b) cieczy dipolowych: 1 – węglan propylenu (moment dipolowy molekuły $\mu \approx 4,9$ D), 2 – dimetylosulfotlenek (3,9 D), 3 – γ -walerolakton (4,2 D), 4 – cykloheksanon (3,1 D), 5 – 12-krona-4 (2,4 D), 6 – 18-crown-6 (2,7 D) [17–27]

Figure 1. Temperature dependences of the static permittivity (a) and increment of the molar orientation entropy (b) of dipolar liquids: 1 – propylene carbonate (molecular dipole moment $\mu \approx 4,9$ D), 2 – dimethylsulfoxide (3,9 D), 3 – γ -valerolactone (4,2 D), 4 – cyclohexanone (3,1 D), 5 – 12-crown-4 (2,4 D), 6 – 18-crown-6 (2,7 D) [17–27]

Drugą grupą cieczy dipolowych, w których procesy asocjacji dipolowej odgrywają ważną rolę strukturotwórczą, są nitryle. Cechą szczególną tych związków jest to, że moment dipolowy molekuł jest zlokalizowany na grupie $-C\equiv N$ ($\mu \approx 4$ D), zaś pozostała część molekuł jest najczęściej niepolarna. Wyniki przedstawione na Rysunku 2 pokazują, że w tej grupie związków rzeczywiście ma miejsce antyrównoległa asocjacja dipolowa (ujemne nachylenie inkrementu entropii), przy czym efekt ten nasila się w miarę wzrostu długości molekuł. Pentylocyjanobifenyl, najdłuższa molekuła w tym zestawie, wykazuje największą tendencję do asocjacji antyrównolegiej.



Rysunek 2. Temperaturowa zależność statycznej przenikalności (a) i molowej entropii orientacyjnej (b) cieczykowych nitryli: 1 – acetonitryl, 2 – piwalonitryl, 3 – *n*-butylcyjanobifenył, 4 – *n*-pentylcyjanobifenył [28–32]

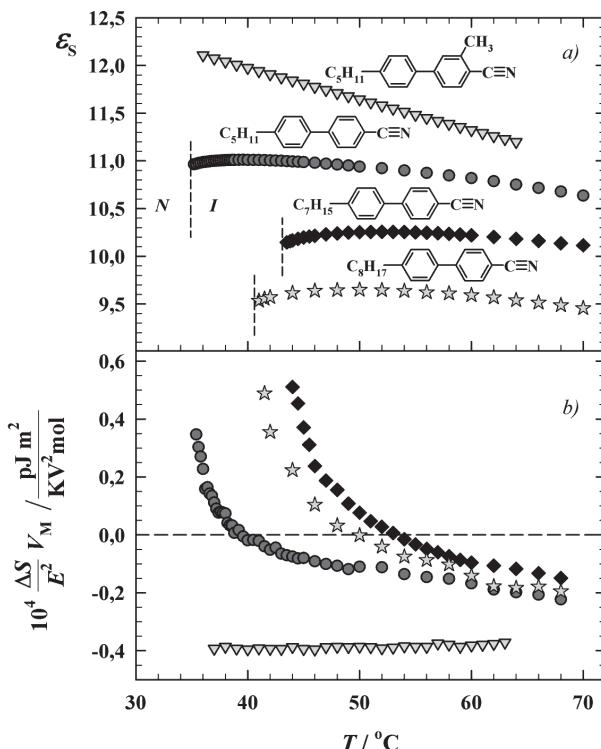
Figure 2. Temperature dependences of the static permittivity (a) and molar entropy (b) of 1 – acetonitrile, 2 – pivalonitrile, 3 – *n*-butylcyanobiphenyl, 4 – *n*-pentylcyanobiphenyl [28–32]

Związek ten jest pierwszy w szeregu homologicznym $C_nH_{2n+1}CN$, który wykazuje przejście do fazy nematycznej i będzie omawiany jeszcze w następnym punkcie pracy, w zestawie związków mezogennych. Na uwagę zasługuje zachowanie piwalonitrylu, którego molekuły posiadają kształt raczej sferyczny i które, podobnie jak molekuły omawiane w poprzednim punkcie, asocują łańcuchowo, zgodnie z zasadami elektrostatyki.

4. CIECZE MEZOGENNE

Przedstawiona na Rysunku 3 grupa nitryli została wyodrębniona, ze względu na specyficzne zachowanie temperaturowe ich statycznej przenikalności (a), a w konsekwencji również inkrementu entropii (b). To specyficzne zachowanie dotyczy zakresu temperatur w pobliżu przejścia do ciekłokrystalicznej fazy nematycznej. Jak widać na Rysunku 3(b), kilka stopni powyżej temperatury przejścia fazowego inkrement zmienia swój znak na dodatni i dalsze obniżanie temperatury potęguje ten efekt. Dodatnia wartość inkrementu entropii oznacza, że przyłożone pole elektryczne zwiększa nieład w badanym układzie, przeciwnie niż w „normalnej” cieczy dipolowej. Wiemy jednak, skąd się bierze takie anomalne zachowanie cieczy w polu elektrycznym. Otóż przy zbliżaniu się do fazy nematycznej, powstają w cieczy (jeszcze) izotropowej zarodzie tej nowej fazy w postaci pseudo-nematyckich domen, tj. zespołów molekularnych, w których molekuły mezogenne są zasocjowane antyrównolegle. Wraz z obniżaniem się temperatury zespoły te powiększają swój rozmiar, a w temperaturze przejścia fazowego powstaje jedna wspólna domena nematyczna. Działanie pola elektrycznego w tym obszarze przedprzejściowym jest takie, jak zawsze, tj. orientacja dipoli na kierunek pola. Jednak w obecności dobrze już zorganizowanych domen molekularnych, gdzie molekuły są zorientowane względem siebie antyrównolegle, pole elektryczne powoduje destrukcję tych domen.

W ten sposób pole wprowadza nieporządek molekularny w stosunku do zastanych struktur, entropia więc wzrasta.



Rysunek 3. Temperaturowe zachowanie statycznej przenikalności (a) i molowego inkrementu entropii orientacyjnej (b) w pobliżu przejścia fazowego z cieczy izotropowej (I) do fazy nematicznej (N) nitryli z szeregu homologicznego $C_n H_{2n+1} CN$ ($n = 5, 7 \text{ i } 8$) [30, 32, 33]

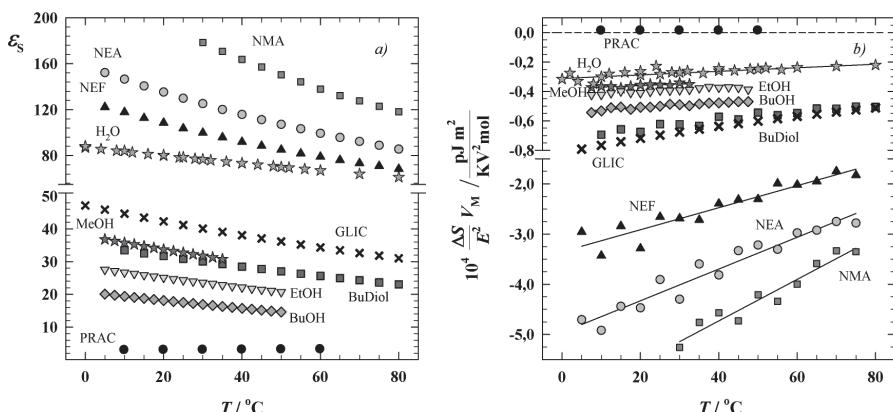
Figure 3. Temperature behavior of static permittivity (a) and molar increment of the orientational entropy (b) in vicinity of the isotropic (I) to nematic (N) phase transition of nitriles from the homologous series $C_n H_{2n+1} CN$ ($n = 5, 7 \text{ i } 8$) [30, 32, 33]

Na Rysunku 3, jako ważną ciekawostkę, pokazano zachowanie się przenikalności i entropii cieczy złożonej z nieco zmodyfikowanych molekuł pentylocyjanobifenułu. Mianowicie: w położeniu orto, w stosunku do grupy $-CN$, wstawiona została grupa metylowa. Zmiana wydawałoby się niewielka, tymczasem jej efekt jest gigantyczny. Zniknęła faza nematiczna, a więc i wszystko to, co towarzyszy przejściu do tej fazy, przenikalność cieczy wzrosła, a co najciekawsze, ujemny inkrement entropii wskazuje na (niewielką) przewagę somoasocjacji typu łańcuchowego. Wprowadzenie grupy $-CH_3$ nie pozwala molekułom cyjanobifenułu (rotującym wokół swoich długich osi) na odpowiednie zbliżenie się i utworzenie agregatu.

5. CIECZE Z WIĄZANIEM WODOROWYM

W przypadku cieczy, których molekuły są zdolne do tworzenia wiązań wodorowych, sytuacja strukturalna jest na ogół prostsza i bardziej jednoznaczna do nazwania, niż w omawianych wyżej cieczach, w których agregacja odbywa się na sposób oddziaływań dipolowych. Wynika to z dwóch czynników, które istotnie odróżniają oddziaływanie typu dipol-dipol od wiązań wodorowych. W przeciwieństwie do tych pierwszych oddziaływań, wiązania wodorowe są kierunkowe, co w znacznym stopniu ujednoznacznia strukturę powstających agregatów molekularnych. A po drugie, energia wiązań wodorowych istotnie przewyższa energię oddziaływań dipolowych, co przekłada się na większą odporność tych struktur na działanie energii termicznej.

Na Rysunku 4 przedstawione są wyniki badań temperaturowej zależności statycznej przenikalności i inkrementu entropii dla niektórych cieczy, w których wiązania wodorowe odgrywają kluczową rolę w tworzeniu struktur międzymolekularnych. Jak można się było tego spodziewać prym w tworzeniu łańcuchowych supramolekularnych polimerów wiodą drugorzędowe amidy. Dzięki takiej samoasocjacji, amidy te są jednymi z najbardziej polarnych cieczy organicznych. Z drugiej strony znajduje się woda. Literatura dotycząca struktury wody, najbardziej zasocjowanej cieczy przez wiązania wodorowe, jest ogromna. Rola wody we wszystkich dziedzinach życia i techniki jest wyjątkowa, a więc poznanie i zrozumienie własności tej cieczy, jest kluczowe. Znany jest obraz wody jako usicciowionej matrycy, której wyjątkowość wynika z faktu, że każdy atom molekuły wody jest zdolny do tworzenia wiązania wodorowego, a atom tlenu – nawet dwóch wiązań, w których angażują się jego dwie wolne pary elektronowe.



Rysunek 4. Temperaturowa zależność przenikalności (a) i inkrementu entropii orientacyjnej (b) dla wybranych cieczy z wiązaniem wodorowym: NMA – *N*-metyloacetamid, NEA – *N*-etylacetamid, NEF – *N*-etylformamid, H₂O – woda, GLIC – gliceryna, MeOH – metanol, BuDiol – butanediol, EtOH – etanol, BuOH – *n*-butanol, PRAC – kwas propionowy [18, 34–48]

Figure 4. Temperature dependence of the permittivity (a) and increment of the orientational entropy (b) for some hydrogen-bonded liquids: NMA – *N*-methylacetamide, NEA – *N*-ethylacetamide, NEF – *N*-ethylformamide, H₂O – water, GLIC – glycerol, MeOH – methanol, BuDiol – butanediol, EtOH – ethanol, BuOH – *n*-butanol, PRAC – propionic acid [18, 34–48]

Wynik dla wody, pokazany na Rysunku 4(b), dowodzi, że przyłożenie do tej cieczy pola elektrycznego wywołuje efekt orientacyjny. Inkrement entropii jest ujemny, chociaż jego wartość jest relatywnie niska. Dowodzi to równowagi pomiędzy cyklicznymi i wydłużonymi (łańcuchowymi) strukturami molekuł wody powiązanych wiązaniem wodorowym, jednakże zwrost wartości bezwzględnej inkrementu, jaki obserwuje się wraz z obniżaniem temperatury, dowodzi przewagi polarnych struktur wydłużonych.

Ryunek 4 pokazuje również, że zastąpienie jednej grupy hydroksylowej wody przez rodniki alkilowe, czyli utworzenie alkoholu, powoduje wzrost wartości entropii orientacyjnej w wyniku redukcji struktur cyklicznych w stosunku do wody.

W dolnej części Rysunku 4(a) pokazana jest temperaturowa zależność statycznej przenikalności kwasu propionowego. Znana jest wyjątkowa zdolność kwasów karboksylowych do tworzenia cyklicznych dimerów o wyjątkowo skutecznie zredukowanym momencie dipolowym. W doświadczeniu manifestuje się to przenikalnością o wartości zbliżonej do przenikalności cieczy niepolarnych, natomiast inkrement entropii orientacyjnej przyjmuje niewielką wartość dodatnią (górną część Rysunku 4b). Nie ma tutaj efektów orientacyjnych, jest natomiast, indukowane polem elektrycznym, niewielkie przesunięcie równowagi dimer cykliczny – dimer otwarty / dwa monomery, w kierunku struktury polarnej. Efekt jest znakomity ponieważ stała równowaga tworzenia dimerów cyklicznych w ciekłych kwasach karboksylowych ma imponującą wartość.

PODSUMOWANIE

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy pokazują, że w zasadzie prosty pomiar statycznej przenikalności w funkcji temperatury może dostarczyć wiele cennych informacji strukturalnych o badanej cieczy. Temperaturowe zachowanie się molowego inkrementu entropii, który jest proporcjonalny do temperaturowej pochodnej statycznej przenikalności oraz objętości molowej cieczy, wskazuje dość jednoznacznie, jaki typ agregacji dipolowej dominuje oraz jaka jest termiczna ewolucja tego procesu. Pewnego wysiłku wymaga jednak odpowiednie wykonanie eksperymentu, który mimo że jest prosty, to nie jest trywialny. Aby zróżniczkowanie zależności $\varepsilon_s(T)$ dało rozsądny rezultat, wymagana jest wysoka precyzja pomiaru przenikalności oraz odpowiednia stabilizacja temperatury. Autorzy tej pracy mają nadzieję, że przedstawione wyniki (w znacznej większości pochodzące z laboratorium IFM PAN) pokazały, że warto podjąć się takich pomiarów.

PIŚMIENIICTWO CYTOWANE

- [1] L. Sobczyk, A. Koll, H. Ratajczak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 1963, **11**, 85.
- [2] Z. Malarski, L. Sobczyk, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 1966, **14**, 789.
- [3] H. Ratajczak, L. Sobczyk, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 1970, **18**, 93.
- [4] L. Sobczyk, H. Kołodziej, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 1970, **21**, 699.
- [5] L. Sobczyk, Z. Pawełka, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I, 1974, **70**, 832.
- [6] J. Nowicka-Scheibe, A. Pawlukojc, L. Sobczyk, J. Mol. Structure, 2017, **1127**, 590.
- [7] L. Sobczyk, D. Chudoba, P.M. Tolstoy, A. Filarowski, Molecules, 2016, **21**, 1657.
- [8] G. Bator, M. Rok, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, M. Zamponi, A. Pawlukojc, Chem. Phys., 2015, **459**, 148.
- [9] C.J.F. Böttcher, P. Bordewijk, *Theory of Electric Polarization: Dielectric in Time-Dependent Fields*, Vol. 2, Elsevier, Amsterdam 1992.
- [10] J.G. Kirkwood, J. Chem. Phys. 1939, **7**, 911.
- [11] U. Kaatze, V. Uhendorf, Z. Phys. Chem. N. F., 1981, **126**, 151.
- [12] H. Fröhlich, *Theory of Dielectrics*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford 1958.
- [13] R. Becker, *Electromagnetic Field and Interactions*, Blackie and Son, London 1964.
- [14] L.D. Landau, E. . Lifshitz, L. . Pitaevskii, *Electrodynamics of Continuous Media*, 2nd ed., Pergamon Press, Oxford 1984.
- [15] B.K.P. Scaife, *Principles of Dielectrics*, Clarendon Press, Oxford 1998.
- [16] S.W. Jacob, J.C. De La Torre, *Dimethyl Sulfoxide (DMSO) in Trauma and Disease*; CRC Press: Boca Raton 2015.
- [17] J. Świergiel, I. Płowaś, J. Jadzyn, Ind. Eng. Chem. Res., 2015, **54**, 2108.
- [18] I. Płowaś, J. Świergiel, J. Jadzyn, J. Chem. Eng. Data, 2013, **58**, 1741.
- [19] J. Świergiel, J. Jadzyn, Int. J. Thermophys., 2012, **33**, 783.
- [20] J. Jadzyn, J. Świergiel, J. Chem. Eng. Data, 2011, **56**, 4715.
- [21] J. Świergiel, J. Jadzyn, J. Chem. Eng. Data, 2012, **57**, 2271.
- [22] G. Moumouzias, G. Ritzoulis, J. Chem. Eng. Data, 1992, **37**, 482.
- [23] J. Barthel, R. Neueder, H. Roch, J. Chem. Eng. Data, 2000, **45**, 1007.
- [24] M.C. Grande, J.A. Juliá, M. García, C.M. Marschhoff, J. Chem. Thermodynamics, 2007, **39**, 1049.
- [25] M. Klajmon, K. Řehák, P. Morávek, M. Matoušová, J. Chem. Eng. Data, 2015, **60**, 1362.
- [26] S. Singh, V.K. Rattan, S. Kapoor, R. Kumar, A. Rampal, J. Chem. Eng. Data, 2005, **50**, 288.
- [27] H. Vogel, A. Weiss, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 1981, **85**, 539.
- [28] J. Jadzyn, J. Świergiel, J. Phys. Chem. B, 2011, **115**, 6623.
- [29] W. Dannhauser, A.F. Flueckinger, J. Phys. Chem., 1964, **68**, 1814.
- [30] J. Jadzyn, G. Czechowski, C. Legrand, R. Douali, Phys. Rev. E, 2003, **67**, 041705.
- [31] S. Paez, M. Confreras, J. Chem. Eng. Data, 1989, **34**, 455.
- [32] J. Jadzyn, W. Łabno, Chem. Phys. Lett., 1980, **73**, 307.
- [33] J. Jadzyn, J. Świergiel, I. Płowaś, R. Dąbrowski, U. Sokołowska, Ind. Eng. Chem. Res., 2013, **52**, 4109.
- [34] J. Świergiel, J. Jadzyn, J. Chem. Eng. Data, 2009, **54**, 2296.
- [35] J. Świergiel, J. Jadzyn, Phys. Chem. Chem. Phys., 2011, **13**, 3911.
- [36] G. Åkerlöf, J. Am. Chem. Soc., 1932, **54**, 4125.
- [37] D.W. Davidson, R.H. Cole, J. Chem. Phys., 1951, **19**, 1484.
- [38] J. Świergiel, J. Jadzyn, Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, **19**, 10062.
- [39] O.V. Grineva, V.I. Zhuravlev, J. Chem. Eng. Data, 1996, **41**, 604.
- [40] S. Nallani, S. Boodida, S.J. Tangeda, J. Chem. Eng. Data, 2007, **52**, 405.
- [41] P.J. Victor, D.K. Hazra, J. Chem. Eng. Data, 2002, **47**, 79.

- [42] B. Jović, A. Nikolić, B. Kordić, *J. Mol. Liq.*, 2014, **191**, 10.
- [43] P.G. Sears, W.C. O'Brien, *J. Chem. Eng. Data*, 1968, **13**, 112.
- [44] Å.U. Burman, K.H. U. Ström, *J. Chem. Eng. Data*, 2008, **53**, 2307.
- [45] E. Jungermann, N.O.V. Sonntag, *Glycerine: A Key Cosmetic Ingredient*, Marcel Dekker, New York 1991.
- [46] J. Ortega, *J. Chem. Eng. Data*, 1982, **27**, 312.
- [47] O.V. Grineva, V.I. Zhuravlev, *J. Chem. Eng. Data*, 1996, **41**, 604.
- [48] A. Estrada-Baltazar, A. De León-Rodríguez, K.R. Hall, M. Ramos-Estrada, G.A. Iglesias-Silva, *J. Chem. Eng. Data*, 2003, **48**, 1425.

STRUKTURA A NIEELASTYCZNE ROZPRASZANIE NEUTRONÓW PRZEZ KRYSZTAŁY MOLEKULARNE Z WIĄZANAMI WODOROWYMI

STRUCTURE AND INELASTIC NEUTRON SCATTERING BY THE MOLECULAR CRYSTALS WITH THE HYDROGEN BONDS

Magdalena Rok, Grażyna Bator*, Lucjan Sobczyk

Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: grazyna.bator@chem.uni.wroc.pl

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Wiązania wodorowe w kryształach molekularnych
2. Analiza widm rozpraszania neutronowego (INS)
3. Tunelowanie grup metylowych
 - 3.1. Kryształy TMP-CLA i TMP-BRA
 - 3.2. Kryształy Me_4phen i $\text{Me}_4\text{phen}\text{-PIC}$

Uwagi końcowe.

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Magdalena Rok jest adiunktem na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Urodziła się 25 lutego 1977 w Brzegu Dolnym. Studia na Wydziale Chemii odbyła w latach 1996–2001. Doktorat pt. „Nieliniowy efekt dielektryczny i zjawiska krytyczne w mieszaninach niewodnych dotowanych jonami” napisała pod kierunkiem dr hab. Kazimierza Orzechowskiego, prof. UWr i obroniła w 2006 r. na Wydziale Chemii UWr. Odbyła staże naukowe w Jülich Centre for Neutron Science JCNS (MLZ, Garching, Niemcy), gdzie prowadziła badania rozpraszania neutronów w kompleksach molekularnych. Jest współautorem 19 oryginalnych artykułów naukowych z dziedziny chemii materiałów, w szczególności własności dielektrycznych cieczy i ciał stałych oraz dynamiki molekularnej w kryształach molekularno-jonowych.



Grażyna Bator jest profesorem na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Urodziła się 7 stycznia 1958 roku w Pleszewie. Studia na Wydziale Elektroniki Politechniki Wrocławskiej odbyły w latach 1976–1981. Doktorat pt. „Badanie dynamiki molekularnej alkoholi trzeciorzędowych metodami dielektrycznymi” napisała pod kierunkiem prof. Zbigniewa Malarskiego i obroniła w 1986 r. na Wydziale Chemii UWr. Po przedstawieniu w 2000 r. rozprawy habilitacyjnej „Badania przemian fazowych w halogenoantymonianach(III) i bizmutanach(III) alkiloamoniowych metodą relaksacji dielektrycznej i widm w podczerwieni” uzyskała stopień doktora habilitowanego. Tytuł profesora uzyskała w 2007 roku. Odbyła staże naukowe w KU Leuven w Belgii i w ZIBJ w Dubnej, FR, prowadzi badania rozpraszania neutronów we współpracy z FRM II, Garching, Niemcy. Jest współautorką 135 oryginalnych artykułów naukowych z dziedziny chemii materiałów, w szczególności własności elektrycznych ciał stałych i ferroelektryczności, a także mechanizmów przemian fazowych oraz dynamiki molekularnej w kryształach molekularno-jonowych. Wypromowała 3 doktorów. Jest kierownikiem specjalizacji „Chemia Materiałów dla Nowoczesnych Technologii” na Wydziale Chemii UWr.



Lucjan Sobczyk jest emerytowanym profesorem chemii fizycznej Uniwersytetu Wrocławskiego. Jest wybitnym specjalistą w dziedzinie wiążania wodorowego. Prof. Sobczyk jest autorem lub współautorem 24 książek i skryptów, 34 artykułów przeglądowych i 290 oryginalnych publikacji w dziedzinie struktury cząsteczek, oddziaływań międzymiądeczkowych (w szczególności wiążania wodorowego), własności dielektrycznych cieczy i kryształów oraz przejść fazowych. Profesor Lucjan Sobczyk wypromował 22 doktorów, spośród których 12 habilitowało się, a 9 uzyskało tytuł profesora nauk chemicznych. Jest współtwórcą Wrocławskiej Szkoły Chemii Fizycznej, kierując od 1968 r. seminarium „Dielektryczne i optyczne aspekty oddziaływań międzymiądeczkowych”. W 1976 r. został członkiem Polskiej Akademii Nauk. Wyróżniony wieloma medalami i wysokimi odznaczeniami państwowymi. Został wyróżniony doktoratem honoris causa Uniwersytetu Leningradzkiego i Uniwersytetu Wrocławskiego, a także tytułem profesora honorowego Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu.

ABSTRACT

The molecular crystals, which are built of organic or organic-inorganic molecules, are characterized by the weak intermolecular interactions. From the viewpoint of the potential applications in electronics or optoelectronics the electric properties of the crystals are essential. In turn these properties are related to their crystal structure as well as the dynamics of the molecules in the solid state. The existence of the hydrogen bonds in the crystal structures, conventional and unconventional, is crucial from the viewpoint of the electric properties of the crystals. The dynamics of methyl groups present in the structure can be a measure of the molecular interactions in the crystals. In this work the dynamical properties, first of all taking into account the research results concerning the neutron scattering, will be discussed. The neutron technique is very effective as regards the methyl group dynamics investigations. The relationship between a formation of the conventional and unconventional hydrogen bonds and a tunneling of the methyl groups at low temperature will be discussed. The method of the interpretation of the INS spectra will be described taking into account the theoretical model, the parameters of which are fitted to the experimental data. The examples will regard the following molecular crystals: *p*-*N,N'*-1,10-tetraacethyldiaminodurene (TADD) (Figs. 2 and 4), 2,3,5,6-tetramethylpyrazine with chloranilic acid (TMP-CLA) (Figs. 5, 6 and 7), 2,3,5,6- tetramethylpyrazine with bromanilic acid (TMP-BRA) (Figs. 5 and 6) and the crystal of 3,4,7,8-tetramethyl-phenantroline (Me_4phen) and its complex with picric acid ($\text{Me}_4\text{phen}\cdot\text{PIC}$) (Figs. 8 and 9). In this paper we have shown that the surrounding of the methyl group and its interactions with the adjacent molecules has a stronger effect than the changes in the electronic charge density in the molecule.

Keywords: molecular complexes, hydrogen bonds, crystal structure, neutron scattering, molecular dynamics in the solid state

Słowa kluczowe: kompleksy molekularne, wiązanie wodorowe, struktura krystaliczna, rozpraszanie neutronów, dynamika cząsteczek w fazie stałej

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- INS – nieelastyczne rozpraszanie neutronów (ang. *inelastic neutron scattering*)
- TMP – tetrametylopirazyna
- Me₄phen – tetrametylafenantrolina
- TADD – tetraacetylodiaminodureen
- CLA – kwas chloroanilowy
- BRA – kwas bromoanilowy
- PIC – kwas pikrynowy
- H₂SQ – kwas kwadratowy
- TMP-CLA – kompleks tetrametylopirazyny z kwasem chloroanilowym
- TMP-BRA – kompleks tetrametylopirazyny z kwasem bromoanilowym
- Me₄phen-PIC – kompleks tetrametylafenantroliny z kwasem pikrynowym
- A – cząsteczka kwasu
- B – cząsteczka zasady

WPROWADZENIE

Kryształy molekularne charakteryzują się stosunkowo słabymi wiązaniemami międzycząsteczkowymi, które obserwuje się na przykład w kryształach związków organicznych lub organiczno-nieorganicznych. Kryształy molekularne mogą dotyczyć czystych związków organicznych lub tzw. kompleksów molekularnych. Te kompleksy molekularne, w których tworzą się wiązania wodorowe, są utworzone z jednej strony z cząsteczek zasady (oznaczonej literą B), a z drugiej z cząsteczek kwasu organicznego (A). W kryształach możliwe są różne stochiometrie, tzn. różne proporcje cząsteczek zasady do cząsteczek kwasu (1:1, 1:2 itd.) [1–5] oraz różne wzajemne ułożenia cząsteczek. Możliwe jest na przykład formowanie: (I) nieskończonych łańcuchów z naprzemiennym ułożeniem cząsteczek kwasu i zasady $[A-B-A-B]_{\infty}$, [6–8], (II) izolowanych układów kwas-zasada $[A-B]$ [9], (III) dimerów kwasu z dołączonymi cząsteczkami zasady po obu stronach dimeru $[B-A-A-B]$ [10, 11], (IV) tetrametrów z udziałem cząsteczek wody [12] i in.

W tej pracy przedstawimy rezultaty naszych badań nad kompleksami molekularnymi, a także czystymi związkami organicznymi, w aspekcie tworzenia wiązań wodorowych między- i wewnętrzcząsteczkowych. Odpowiednia siła wiązania wodorowego w kompleksach molekularnych w ich fazach stałych jest istotna z punktu widzenia oczekiwanych właściwości fizykochemicznych kryształów. Zależność między strukturą a właściwościami fizykochemicznymi zostanie omówiona na następujących przykładach:

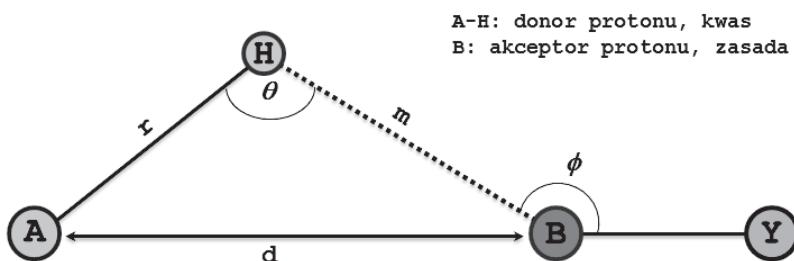
- a) 2,3,5,6-tetrametylopirazyny z kwasem chloroanilowym (TMP-CLA) [10],
- b) 2,3,5,6-tetrametylopirazyny z kwasem bromooanilowym (TMP-BRA) [10],
- c) *p*-*N,N'*-1,10-tetraacetylodiaminodurenu (TADD) [13],
- d) kryształu 3,4,7,8-tetrametylofenantroliny (Me_4phen) i jej kompleksu z kwasem pikrynowym ($\text{Me}_4\text{phen-PIC}$) [14].

Teoretyczne przewidywanie siły wiązania wodorowego w krysztale jest bardzo istotnym zagadnieniem z punktu widzenia projektowania nowych materiałów wykazujących pożądane właściwości fizyczne. Z punktu widzenia zastosowań kompleksów molekularnych, na przykład w elektronice, istotne są właściwości polarne oraz półprzewodnikowe. Oczekiwane jest na przykład utworzenie w fazie krystalicznej nieskończonych łańcuchów cząsteczek połączonych wiązaniem wodorowym lub utworzenie tzw. stackingu. Naprzemienne ustawienie cząsteczek $[A-B-A-B]_{\infty}$ lub ustawienie cząsteczek aromatycznych jedna nad drugą w krysztale może generować interesujące właściwości elektryczne.

1. WIĄZANIA WODOROWE W KRYSZTAŁACH MOLEKULARNYCH

W kryształach molekularnych zawierających protonodonory i protonoakceptory tworzą się klasyczne wiązania wodorowe konwencjonalne na przykład O-H---N lub z przeniesieniem protonu, $\text{O}^-\text{---H-N}^+$. Wiązania mają różną siłę w zależności od różnicy powinowactw elektronowych cząsteczek kwasu i zasady.

Rozróżnienie wiązań konwencjonalnych i niekonwencjonalnych ma w dużym stopniu charakter umowny. Rozpatrując zagadnienie pod względem historycznym to wiązania wodorowe definiowane są jako oddziaływanie kwasowo-zasadowe w ujęciu Brønsteda i Lowryego. W klasycznym ujęciu wiązanie wodorowe zapisujemy w formie A-H---B , gdzie **A-H** jest grupą protonodonatorową (kwasem), zaś **B** jest atomem lub grupą atomów z powinowactwem do protonu (zasadą) (Schemat 1).



Schemat 1. Definicja parametrów geometrycznych wiązania wodorowego

Scheme 1. Definition of the hydrogen bond geometrical parameters

Do najbardziej popularnych grup protonodonatorowych należą przede wszystkim związki zawierające wiązania O-H i N-H. Obecnie wiadomo, że wiązania wodorowe mogą tworzyć również, jako grupy protonodonatorowe, pochodne fosforu z wiązaniem P-H oraz pochodne siarki z wiązaniem S-H, czy wreszcie chlorowodór Cl-H z silnie kwasowymi właściwościami. Ogólnie obecność związanego atomu chloru powoduje zwiększenie protonodonatorowych właściwości związków.

Grupami protonodonatorowymi są również węglowodory z wiązaniami C-H. Wiązania te mogą być aktywowane przez różne podstawniki. Duże zainteresowanie, jako uczestników niekonwencjonalnych wiązań wodorowych, budzą grupy metylowe, które będą obiektem naszego szczególnego zainteresowania w niniejszej pracy. Możemy powiedzieć, że wiązania C-H---A z udziałem grup metylowych należą do skrajnie niekonwencjonalnych mostków wodorowych.

Bogata też jest lista protonoakceptorowych składników kompleksów molekularnych wyrażonych symbolem B. Należą do nich przede wszystkim związki zawierające tlen i azot z wolnymi parami elektronów decydujących o ich właściwościach zasadowych. Do związków protonoakceptorowych należą też liczne związki zawierające atomy inne niż tlen i azot, np. chlorowce. Do ciekawych protonoakceptorów należy również sam wodór, który tworzy kompleksy z metalami zyskując ładunek ujemny A-H---H^- . Możemy wtedy mówić o wiązaniu dwuwodorowym. Wśród

rozmaitych układów protonoakceptorowych szczególne właściwości posiadają molekuły zawierające *p*-elektryny, a więc wiązania etylenowe i acetylenowe, a także wieloatomowe pierścienie ze sprzężonymi wiązaniami π , takimi jak pierścień benzenowy. Z punktu widzenia niekonwencjonalnych wiązań wodorowych szczególne zainteresowanie może budzić oddziaływanie grup metylowych z pierścieniem benzenowym, jako całością.

Należy stwierdzić, że nie ma precyzyjnej granicy między konwencjonalnymi i niekonwencjonalnymi wiązaniami wodorowymi. Parametry określające charakter rozmaitych wiązań wodorowych zmieniają się w sposób ciągły w szerokim zakresie. Dotyczy to energii oddziaływań, geometrii mostka, widm oscylacyjnych i rezonansu magnetycznego oraz właściwości dielektrycznych. Schemat 1 przedstawia parametry wiązania wodorowego, a w Tabeli 1 zakresy parametrów przyjęte do klasyfikacji siły i typu wiązania wodorowego.

Jednym z najważniejszych parametrów określających właściwości mostków wodorowych jest ich geometria, tzn. długość wiązania **A-H** i kąty między wiązaniami.

Tabela 1. Parametry geometryczne (długość, kąt) i energie wiązania wodorowego
Table 1. Geometrical parameters (length and angle) and energies of the hydrogen bond

Parametry geometryczne i energie wiązania wodorowego	Konwencjonalne wiązania wodorowe O-H---O, N-H---N		Niekonwencjonalne wiązania wodorowe C-H---X
	Silne	Slabe	
Długość A---B [Å]	2,2–3,0	3,0–4,0	2,7–3,0
Kąt A---B [°]	130–180	90–180	130–180
Energia wiązania [kcal/mol]	15–40	5	od 0,5

Uważa się, że odległość **A---B** jest najważniejszym kryterium energii oddziaływania. Istnieje prze bogata literatura na ten temat ujęta w monografiach. Trzeba też od razu powiedzieć, że niekonwencjonalne wiązania wodorowe charakteryzują się najmniejszymi odstępstwami od danych dla niezwiązanych donorów i akceptorów protonu. Drugim niezwykle ważnym parametrem określającym charakter wiązań wodorowych są widma oscylacyjne. W zwykłych wiązaniach wodorowych występują spektakularne efekty obejmujące drastyczny spadek częstości drgań rozciągających **A-H**, $\nu(A-H)$, wzrost intensywności i szerokości pasma.

Charakterystyczny dla wiązania wodorowego jest kształt potencjału opisującego energię protonu. Występuje często charakterystyczny kształt potencjału z podwójnym minimum, a głębokości poszczególnych minimów zależą od siły wiązania. W niektórych przypadkach bariera dla ruchu protonu jest na tyle niska, że proton może przeskakiwać przez barierę z jednego położenia w drugie [5, 9, 15]. Zatem utworzenie normalnego wiązania wodorowego prowadzi w wielu przypadkach do spektakularnego wzrostu momentu dipolowego zlokalizowanego w mostku **A-H---B**. Mostkom wodorowym przypisuje się niezwykłą polaryzowalność, wynika-

jącą między innymi z powstania krzywej potencjału z podwójnym minimum. Takie zachowanie może generować ciekawe właściwości kryształów, np. ferroelektryczność czy właściwości półprzewodnikowe [5, 9, 15]. Silne, konwencjonalne wiązania wodorowe są odpowiedzialne za tworzenie kryształów z grupy ferroelektrycznych. Właśnie dynamika protonów w ich strukturze jest odpowiedzialna za pojawianie się polaryzacji spontanicznej.

Te opisane powyżej najbardziej spektakularne efekty nie występują w niekonwencjonalnych wiązaniach wodorowych, w układach posiadających mostki wodorowe z grupami C-H, a przede wszystkim z grupami metylowymi. Należy tutaj zauważyć, że energia oddziaływanego w mostkach C-H---X (szczególnie z udziałem grup metylowych) nie przekracza 2 kcal/mol, zatem można uznać, że w tym przypadku mamy do czynienia z bardzo słabymi wiązaniami wodorowymi.

Obecne w kryształach molekularnych słabe niekonwencjonalne wiązania wodorowe odgrywają w wielu przypadkach rolę czynnika stabilizującego kryształ, a także mogą mieć istotne znaczenie w upakowaniu kryształu i przejściach fazowych w układach skondensowanych.

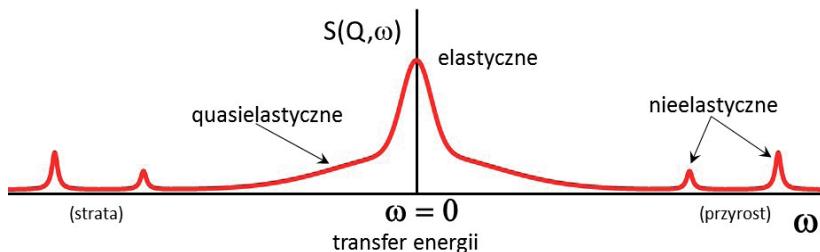
Na podstawie powyższego przeglądu, nasuwa się potrzeba zastosowań technik doświadczalnych i teoretycznych, by bliżej i dokładniej wniknąć w specyfikę niekonwencjonalnych wiązań wodorowych. Do nich należą metody nieelastycznego rozpraszania neutronów (ang. *Inelastic Neutron Scattering*, INS), co będzie jednym z tematów niniejszego opracowania.

2. ANALIZA WIDM ROZPRASZANIA NEUTRONOWEGO (INS)

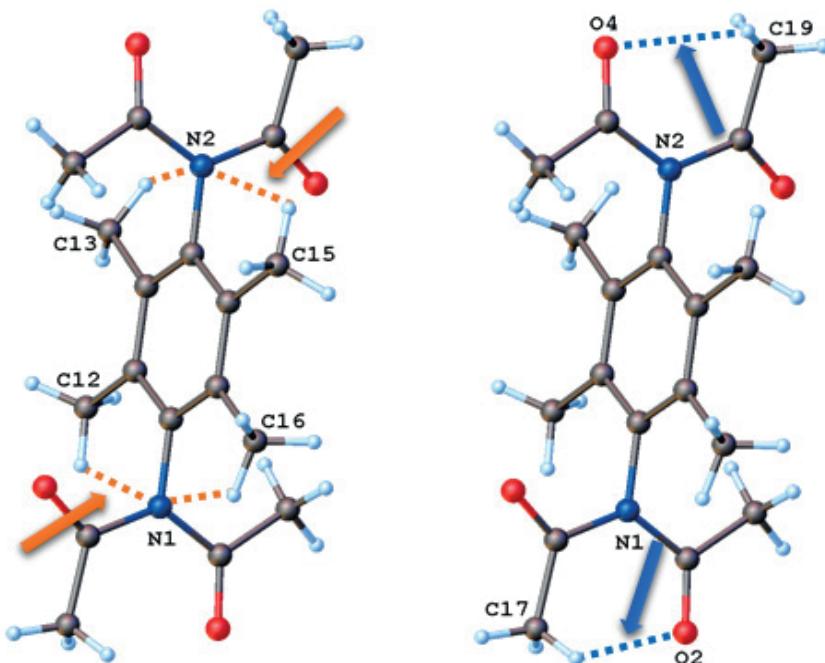
Wszystkie prezentowane tutaj wyniki pomiarów rozpraszania neutronów zostały wykonane w FRM II, Garching, Niemcy, przy użyciu spektrometru SPHERES. Opis działania przyrządu oraz programy komputerowe użyte do obróbki i analizy danych można znaleźć na stronie internetowej [16–18]. Niektóre procedury komputerowe, potrzebne do wyznaczania parametrów widma neutronowego, zostały opracowane w naszym laboratorium, między innymi także te stosowane przy obliczaniu całki splotu [19]. Wyniki uzyskane za pomocą tych procedur zostaną przedstawione poniżej.

Schematycznie widmo rozpraszania neutronów w obszarze tunelowania i kwazielastycznego rozpraszania zostało przedstawione na Rysunku 1. W niskich temperaturach, po obu stronach piku elastycznego, położonego centralnie, mogą pojawiać się piki tunelowe związane z nieelastycznym rozpraszaniem neutronów (INS), odpowiadające pochłanianiu przez nie energii i stratom tej energii. W wyższych temperaturach, gdy mamy do czynienia z klasycznymi reorientacjami cząsteczek, pojawia się tzw. kwazielastyczne rozpraszanie neutronów, które powoduje poszerzenie piku elastycznego na skrzydłach. Oczywiście efekty rozpraszania neutronów, nieelastycznego i kwazielestycznego, nie pojawiają się jednocześnie, lecz w różnych zakresach temperatur. Zawsze mamy do czynienia albo z pikami tunelowymi ($T < 50$ K) albo

z poszerzeniem piku centralnego ($T > 50$ K). Poniżej zostanie omówiona tylko analiza związana z tunelowaniem grup metylowych w niskich temperaturach.



Rysunek 1. Widmo rozpraszania neutronów przedstawione schematycznie
Figure 1. Scheme of the INS spectra



Rysunek 2. Cząsteczka TADD z zaznaczonymi wewnętrzcząsteczkowymi niekonwencjonalnymi wiązaniemia wodorowymi C-H...N i C-H...O (linia przerywana)
Figure 2. The TADD molecule with the indicated (dotted line) intermolecular unconventional C-H...N and C-H...O hydrogen bonds

Analiza widma INS zostanie omówiona na przykładzie widm dla tetraacetylodiaminodurenu (TADD) [13]. Cząsteczka TADD (Rys. 2) ma osiem kryształograficznie nierównocennych grup metylowych. W cząsteczce TADD cztery grupy CH_3 są przyłączone do pierścienia aromatycznego, a pozostałe cztery są alifatyczne. Ten kryształ okazał się bardzo dobry do badań tunelowania grup metylowych i oddzia-

ływań typu niekonwencjonalnych oddziaływań typu C-H---X (X = O, N) i wpływu otoczenia na barierę potencjału na rotację grup CH₃. Na podstawie analizy struktury krystalicznej i porównania z wynikami rozpraszania neutronów wiadomo, że obserwowane piki tunelowe pochodzą tylko od czterech z ośmiu grup metylowych, tych znajdujących się w grupach acetylowych cząsteczki TADD [13].

Standardowy opis tunelowania rotacyjnego i kwazielasztycznego rozpraszania neutronów dotyczy modelu pojedynczej cząsteczki (SPM – single particle model). Model jest związany z teorią uśrednionego pola. Otoczenie cząsteczki jest opisane przy użyciu potencjału rotacyjnego $V(\varphi)$ (Rys. 3). Dzięki symetrii grupy metylowej ten potencjał może być wyrażony w formie szeregu Fouriera o trójkrotnej symetrii aż do rzędu J ,

$$V(\varphi) = \sum_{j=1}^J \frac{V_{3j}}{2} (1 - \cos(3j\varphi - \varphi_{3j})) \quad (1)$$

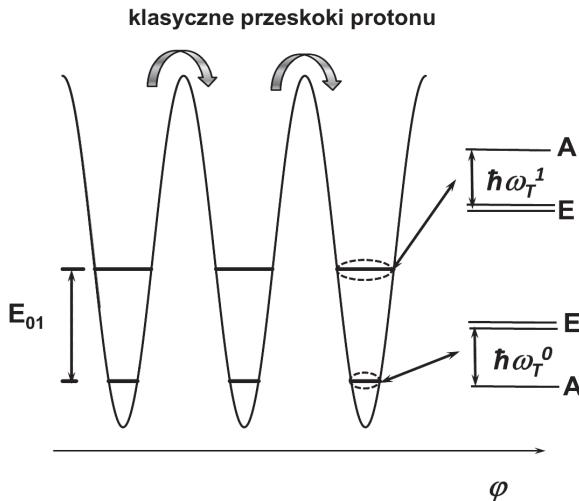
Zwykle rozwinięcie jest ograniczone do o $J = 2$.

Parametry potencjału rotacyjnego grup metylowych mogą być wyznaczone za pomocą komplementarnych metod rozpraszania neutronów. Dwie metody wykorzystane w eksperymetach: *backscattering* (np. SPHERES) i *time-of-flight* dotyczą następujących zjawisk (I) rozszczepienia tunelowego w niskich temperaturach, (II) klasycznych rotacji w temperaturach pośrednich, (III) energii drgań torsyjnych grup metylowych.

W niskich temperaturach, gdy klasyczne przeskoki są zamrożone, ten potencjał określa wzbudzenia tłumionego rotatora kwantowego poprzez wartości własne, E_p stacjonarnego równania Schrödingera dla pojedynczej cząsteczki

$$\left\{ -B \frac{\partial^2}{\partial \varphi^2} + V(\varphi) \right\} \Psi_i = E_i \Psi_i \quad (2)$$

w którym $B = \hbar^2/2I = 655$ meV jest stałą rotacyjną grupy metylowej o momencie bezwładności równym I. Rozszczepienie tunelowe jest zatem różnicą między dwoma najniższymi poziomami energii drgań torsyjnych grupy metylowej, $\hbar\omega_{to} = E_{oE} - E_{oA}$ (A, E – oznaczenia poziomów o różnej symetrii drgań i stopnia degeneracji). Jeśli pojawiają się kolejne wzbudzenia do stanów o wyższych energiach ($E_1, E_2, E_3...$) potencjał może być udokładniony poprzez wprowadzenie kolejnych wyrazów w rozwinięciu Fouriera.



Rysunek 3. Potencjał rotacyjny grupy metylowej
Figure 3. The rotational potential of the methyl group

Spektroskopia neutronowa wysokiej rozdzielczości jest techniką wyjątkowo użyteczną do obserwacji tych przejść o niskiej energii słabo tłumionych rotatorów, tutaj grup metylowych. Rozszczepienie tunelowe stanu podstawowego, $\hbar\omega_{t_0}$, daje wkład do funkcji rozszczepienia $S(Q, \hbar\omega)$ (Rys. 3).

W przypadku kryształu TADD zaobserwowano jeden dobrze wykształcony pik tunelowy po każdej stronie piku elastycznego i tzw. szuldery (garby) na piku elastycznym. W pozostałej części cząsteczki znajdują się pozostałe protony w liczbie $n_p = 12$ z pozostałych czterech grup metylowych, przyłączonych do pierścienia benzenowego. Te ostatnie protony rozpraszają neutryny najprawdopodobniej w sposób elastyczny (sprzęzysty). Rozpraszanie neutronów opisuje funkcja $S(Q, \hbar\omega)$ [6, 20]:

$$\begin{aligned}
 S(Q, \hbar\omega) = & \left(\left(\frac{5}{3} + \frac{4}{3} j_o(Qd) \right) + \frac{n_p}{N} \right) \delta(\hbar\omega) + \\
 & + a_1 \left(\frac{2}{3} - \frac{2}{3} j_o(Qd) \right) \{ L(\hbar\omega + \hbar\omega_{t1}) + L(\hbar\omega - \hbar\omega_{t1}) \} + \\
 & + a_2 \left(\frac{2}{3} - \frac{2}{3} j_o(Qd) \right) \{ L(\hbar\omega + \hbar\omega_{t2}) + L(\hbar\omega - \hbar\omega_{t2}) \}
 \end{aligned} \quad (3)$$

gdzie $\hbar Q$ – przekazywany pęd, $\hbar\omega$ – przekazywana energia. Wzór zawiera jeden pik pochodzący od rozpraszania elastycznego, $\delta(\hbar\omega)$, i cztery piki od rozpraszania nieelastycznego (trzy linie nakładają się ze wspólną intensywnością a_1 , $L(\hbar\omega \pm \hbar\omega_{t1})$, a druga osobna linia ma intensywność a_2 , $L(\hbar\omega \pm \hbar\omega_{t2})$), te ostatnie linie przy stratach i pochłanianiu energii, $\pm \hbar\omega_m$). Sferyczna funkcja Bessela, j_o , pojawia się w wyniku

uśredniania orientacyjnego. a_1 i a_2 są prawdopodobieństwami dla grup metylowych w grupach acetylowych (grupy są nierównocenne w stosunku $a_1 : a_2 = 3:1$), a $N = 24$ jest liczbą protonów we wszystkich grupach metylowych TADD (za Pressem [21] i Pragerem i in. [22]). Równanie (3) jest wyprowadzone dla protonów w grupie metylowej znajdujących się w wierzchołkach trójkąta równobocznego o krawędzi d . Współczynniki przed poszczególnymi składnikami funkcji $S(Q, \hbar\omega)$ często zależą od wartości przekazanego pędu, Q , i nazywane są niekoherentnymi współczynnikami struktury. Odzwierciedlają one geometrię rotatora (grupy CH_3) przez odległość proton-proton, H-H, równą d . Czynnik n_p odnosi się do elastycznego rozpraszania pozostały częścią cząsteczki. Rozpraszanie to jest zdominowane przez niekoherentne rozpraszanie dwunastu protonów (cztery grupy metylowe przyłączone do pierścienia cząsteczki TADD), zatem w pierwszym przybliżeniu $n_p \approx 12$.

W wyższych temperaturach fluktuacje termiczne sieci stają się znaczące powodując miękknięcie i poszerzenie przejść tunelowych. Częstości tunelowania, $\omega_i(T)$, stają się zależne od temperatury i dystrybucje Diraca w równaniu (3) są zastąpione przez krzywe Cauchy'ego-Lorentza, $L(\hbar\omega)$, z szerokością połówkową $\Gamma_i(T)$.

$$L(\hbar\omega) = \frac{1}{\pi} \frac{\Gamma_i}{(\hbar\omega - \hbar\omega_i)^2 + \Gamma_i^2} \quad (4)$$

Wykazano w literaturze [23], że zwykła zależność Arrheniusa w pierwszym przybliżeniu dobrze opisuje efekt poszerzania się pasma z temperaturą, T [14].

$$\Gamma_n = \Gamma_{on} \exp\left(\frac{E_{\Gamma_n}}{kT}\right) \quad (5)$$

Dokładna analiza wykazuje jednak, że lepszy jest opis przy zastosowaniu fenomenologicznego równania Vogela-Fulchera [14].

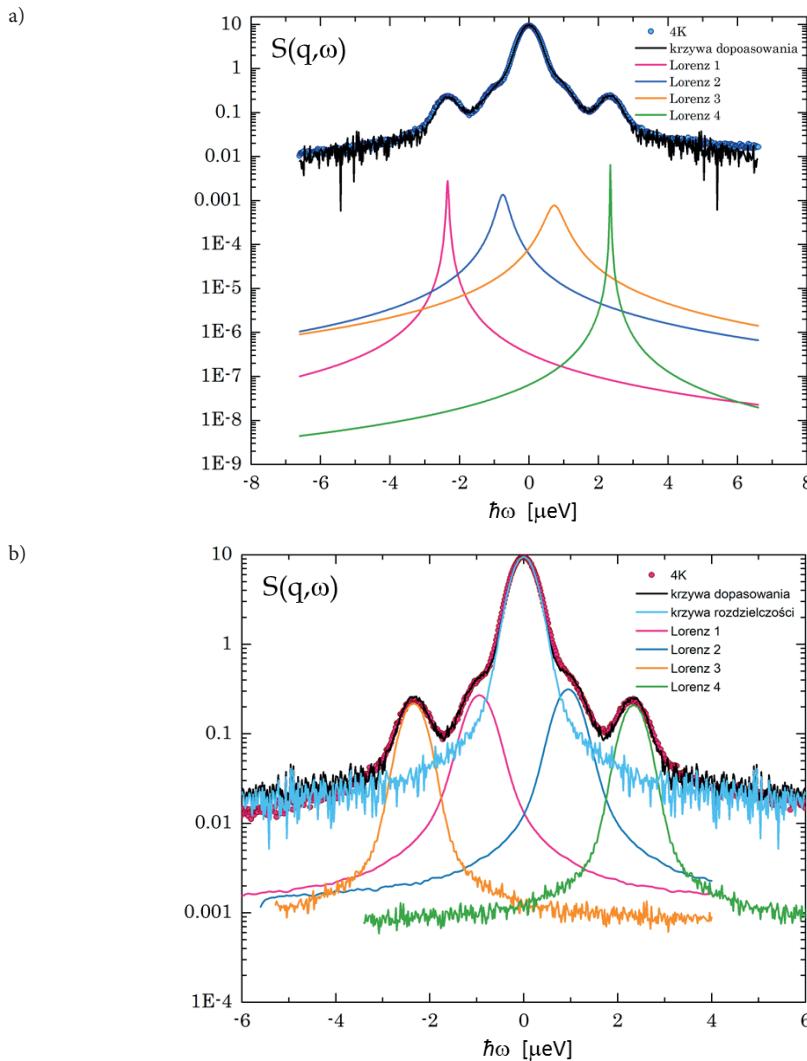
$$\Gamma_n = \Gamma_{on} \exp\left(\frac{E_{VF}}{k(T_{VF} - T)}\right) \quad (6)$$

w którym Γ_o , E_{VF} i T_{VF} są parametrami Vogela-Fulchera.

Do opisu miękknięcia, czyli przesuwania się pików wraz z temperaturą w kierunku piku elastycznego, stosuje się następujące wyrażenie Arrheniusa.

$$\hbar\omega_n = \hbar\omega_n(T = 0K) \left[1 - A_n^{\sin} \exp\left(\frac{E_n^{\sin}}{kT}\right) \right] \quad (7)$$

Energia E_n^{\sin} reprezentuje różnicę między stanem podstawowym a energią pierwszego stanu wzbudzonego. Wartość energii aktywacji, E_{T_n} , jest równa lub większa niż E_n^{\sin} . Współczynnik sprzężenia sinusoidalnego A_n^{\sin} i energie E_n^{\sin} i E_{T_n} opisują oddziaływanie grup metylowych z otoczeniem, czyli tzw. łaźnią termalną.



Rysunek 4. (a) Krzywe Cauchy'ego-Lorentza użyte w modelu, (b) Pięć pików po obliczeniu całki splotu osobno dla każdego piku w modelu włączając krzywą rozdzielczości (niebieską) i krzywą dopasowania (czarną)

Figure 4. (a) The lorentzians used in the theoretical model, (b) five peaks after convolution calculated separately for each peak in the model together with the resolution function (blue) and the fitted curve (black)

Do opisu konkretnego widma tunelowego należy zastosować odpowiedni model (tzn. teoretyczną krzywą $S(Q, \hbar\omega)$). Model standardowy, używany przez nas, zawiera składnik Diraca na rozpraszczenie elastyczne (sprężyste), $\delta(\hbar\omega)$, i krzywe Cauchy'ego-Lorentza dla wzburzeń tunelowych. Krzywa teoretyczna $S(Q, \hbar\omega)$ (wynikająca z założonego modelu) następnie jest użyta do obliczenia całki splotu

z funkcją rozdzielczości przyrządu (która w naszym przypadku została otrzymana z pomiarów INS dla wanadu w tym samym zakresie energii). Nie stwierdzono, w przypadku przebadanych przez nas kryształów, zależności od wartości przekazywanego pędu, innymi słowy nie ma zależności funkcji $S(Q, \hbar\omega)$ od kąta rozpraszania neutronów. W konsekwencji funkcja $S(Q, \hbar\omega)$ zależy tylko od wartości energii przekazywanej przez neutrony. Rysunek 4a i 4b pokazują odpowiednio krzywe Cauchy'ego-Lorentza przed i po obliczeniu całki splotu dla każdego indywidualnego piku. Z rysunków widać, że zastosowany model i wynikające z niego dopasowanie do funkcji eksperymentalnej jest akceptowalne.

Obliczanie całki splotu polega na obliczeniu dla każdego punktu energii w widmie, $\hbar\omega$, następującej całki

$$S(\hbar\omega_i) = \int g(\hbar\omega) \cdot res(\hbar\omega_i - \hbar\omega) d(\hbar\omega) \quad (8)$$

gdzie $g(\hbar\omega)$ jest, wspomnianym wyżej, modelem standardowym, $res(\hbar\omega_i - \hbar\omega)$ jest funkcją rozdzielczości przyrządu (w tym przypadku widmem dla wanadu).

Wiadomo, że w przypadku, gdy piki tunelowe leżą blisko linii elastycznej, funkcja rozdzielczości znaczco poszerza pik, co powoduje, że analiza temperaturowa jego szerokości staje się nierealistyczna. Należy pamiętać, że zgodnie z teorią, energia aktywacji otrzymana z temperaturowej zależności szerokości połówkowej pasma powinna być równa lub większa od tej otrzymanej z analizy zmiany położenia piku. Jednak, kiedy szerokość piku w modelu jest bardzo wąska, możemy otrzymać fałszywą (nieprawdziwą) wartość energii aktywacji. W naszym przypadku (dla TADD), szerokość piku wewnętrznego w zastosowanym modelu zmieniała się bardzo nieznacznie z temperaturą. W konsekwencji oszacowana wartość energii była bardzo mała, zatem nierealistyczna.

Dla rozdzielonych pasm tunelowych teoria przewiduje następujący stosunek intensywności pasm nieelastycznego, I_{inel} , i elastycznego rozpraszania neutronów, I_e ,

$$\frac{\sum I_{inel}}{I_e} = \frac{2 - 2j_o}{5 + 4j_o + 3n_p / 4N} \quad (9)$$

gdzie j_o jest sferyczną funkcją Bessela zależną od iloczynu Qd. Podjęto próbę sprawdzenia poprawności powyższej zależności dla TADD, jednak, wskutek prawdopodobnie jakichś dodatkowych czynników wpływających na rozpraszanie neutronów, nie uzyskano żadnych rozsądnych rezultatów. Dla wszystkich analizowanych widm w różnych temperaturach intensywności pików tunelowych były znacznie mniejsze od oczekiwanych.

Analiza widma tunelowego INS pozwoliła na zweryfikowanie założenia o nierównocenności grup metylowych w cząsteczce TADD. Stwierdzono, że tylko cztery z ośmiu grup metylowych uczestniczą w rozpraszaniu nieelastycznym neutronów, a te grupy, które „tunelują”, jeśli chodzi o nierównocenność, pozostają w stosunku 1:3. Ta obserwacja była zgodna z analizą strukturalną TADD, w tym z analizą oto-

czenia poszczególnych grup metylowych i najkrótszych kontaktów z sąsiednimi atomami. Szczegółowy opis tej analizy można znaleźć w pracy [13].

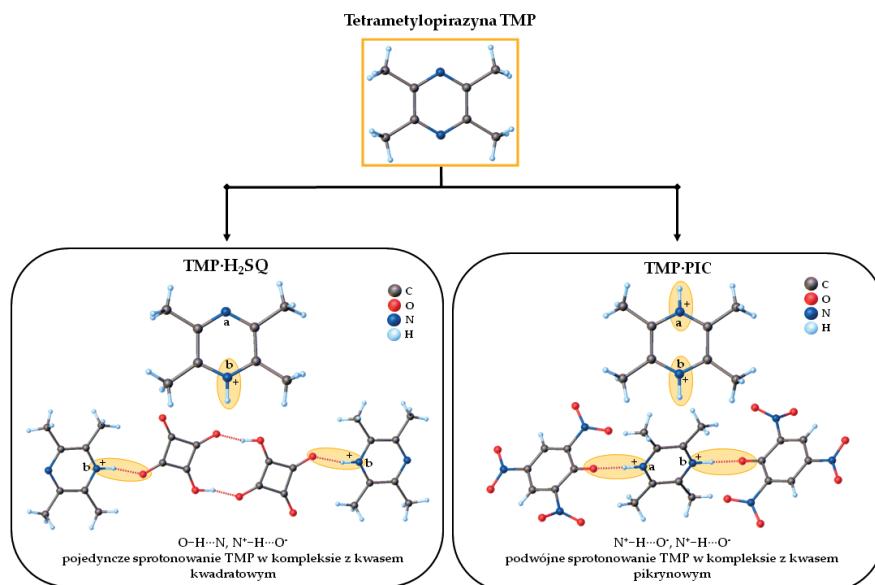
3. TUNELOWANIE GRUP METYLOWYCH (INS)

Widma INS tunelowania grup metylowych w niskich temperaturach dla kryształów kompleksów molekularnych zostaną przedstawione poniżej. Struktury krystaliczne i oddziaływanie cząsteczek z otoczeniem mają zasadniczy wpływ na dynamikę protonów i kształt potencjału, który ten ruch opisuje. Najciekawsze, z naszego punktu widzenia, jest tworzenie się nieskończonych łańcuchów cząsteczek, w których cząsteczki zasady (B) i kwasu (A) ustawiają się naprzemiennie, $[A-B-A-B]_n$. Cząsteczki kwasu i zasady połączone są konwencjonalnymi wiązaniami wodorowymi w nieskończonych łańcuchach, które rozciągają się wzduż jakiegoś kierunku krystalograficznego. Takie ustawienie cząsteczek w krysztale może generować ciekawe właściwości elektryczne. Różne ułożenie cząsteczek w krysztale ma wpływ również na dynamikę grup metylowych. Doskonałą metodą do badania tej dynamiki jest nieelastyczne rozpraszanie neutronów w niskich temperaturach, $T < 50$ K. Wpływ struktury na tunelowanie grup metylowych zostanie pokazane na przykładzie kryształów TMP·CLA i TMP·BRA oraz czystej fenantroliny (Me_4phen) i jej kompleksu z kwasem pikrynowym ($\text{Me}_4\text{phen}\cdot\text{PIC}$).

3.1. KRYSTAŁY TMP·CLA I TMP·BRA

Organiczne kwasy 1,4-benzochinonowe, 2,5-dichloro-3,6-dihydroksy-p-benzochinon (kwas chloroanilowy, CLA) lub 2,5-dibromo-3,6-dihydroksy-p-benzochinon (kwas bromoanilowy, BRA) są stosunkowo silnymi protonodonorami i mogą tworzyć duże układy supramolekularne ponieważ posiadają dwie równocenne grupy OH [1].

Siła wiązania zależy oczywiście również od zdolności akceptorowych zasady użytej do utworzenia kompleksu. 2,3,5,6-Tetrametylopirazyna (TMP) należy do interesujących związków, z punktu widzenia dynamiki grup metylowych. Cząsteczka TMP ma wysoką symetrię, atomy azotu są umieszczone vis-à-vis, a grupy metylowe, ze względu na symetrię izolowanej cząsteczki TMP, zajmują takie same pozycje. Dwa naprzeciwległe atomy azotu pozwalają cząsteczce TMP na utworzenie wiązań wodorowych w pozycji **a** i **b** (Schemat 2). W naszych pracach prezentowaliśmy wyniki badań nad kompleksami molekularnymi zasady TMP z różnymi protonodonorami, takimi jak *p*-nitrofenol [24], kwas pikrynowy [25], kwadratowy [1, 11, 26], trijodo wodorek [27], kwas azotowy [28] i – w szczególności – kwas choroanilowy i bromoanilowy [29–32].

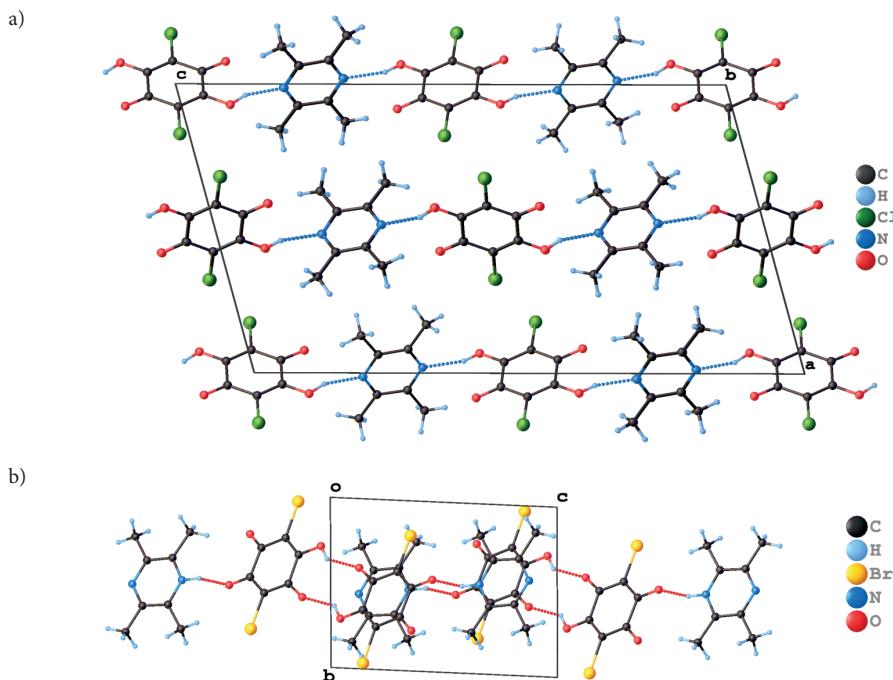


Schemat 2. Przykład tworzenia wiązań wodorowych przez cząsteczkę TMP z kwasami organicznymi, (H_2SQ -kwas kwadratowy, PIC-kwas pikrynowy)

Scheme 2. The example of the hydrogen bond formation by the TMP molecule with organic acids ((H_2SQ -sqaric acid, PIC-picric acid))

Grupy metylowe w cząsteczce TMP znajdującej się w sieci krystalicznej mogą stać się nierównocenne, w zależności od tego, czy TMP zajmuje w strukturze krystalicznej pozycję szczególną czy ogólną. Zamiana pozycji szczególnej w wyższej temperaturze na pozycję ogólną w niższej temperaturze wynika z utraty elementów symetrii przez miejsce zajmowane przez cząsteczkę TMP. Zatem tworzenie kompleksów molekularnych, zwłaszcza w fazie stałej, przy zaangażowaniu par elektrownowych na atomie azotu w TMP jako protonoakceptora, istotnie zmienia symetrię cząsteczki i otoczenie grup metylowych, co ewidentnie wpływa na ich dynamikę.

Struktury krystaliczne wyznaczone w temperaturach 100 i 293 K dla kompleksu TMP·CLA wykazały, że krystalizuje on w jednoskośnej grupie przestrzennej $P2_1/c$, a cząsteczki TMP i CLA zajmują pozycje szczególne ze środkiem symetrii (Rys. 5) [31]. Cechą charakterystyczną struktury krystalicznej są nieskończone łańcuchy złożone naprzemiennie z cząsteczek zasadą TMP i kwasu CLA połączonych silnymi wiązaniemi wodorowymi O-H---N wzdłuż osi c .



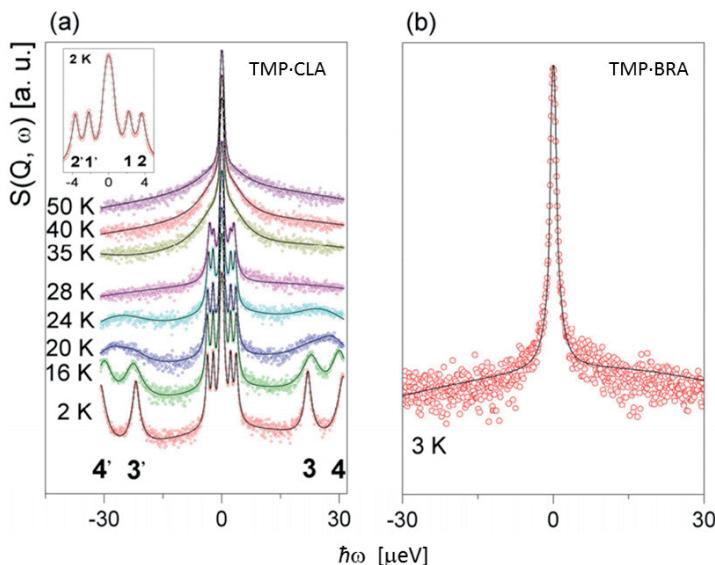
Rysunek 5. Upakowanie w komórce elementarnej: (a) TMP-CLA (14 K), (b) TMP-BRA (100 K)

Figure 5. Packing in the unit cell: (a) TMP-CLA (14 K), (b) TMP-BRA (100 K)

Ponadto grupy metylowe są uwikłane w oddziaływanie C-H---O wewnętrz łańcuchów i między nimi, które dodatkowo stabilizują kryształ. Te oddziaływanie oczywiście wpływają na swobodę rotacji grup metylowych. Wiadomo, że побliżej temperatury 80–90 K w krysztale zachodzi strukturalna przemiana fazowa [6], w której podwaja się komórka elementarna. Kryształ pozostaje w układzie jednoskośnym (grupa przestrzenna $P2_1/n$), natomiast cząsteczki TMP nie leżą już w pozycji szczególnej, lecz w pozycji ogólnej (Rys. 5a). Nieznacznie zmieniają się też długości wiązań wodorowych O-H---N po obu stronach cząsteczk TMP [6]. Wszystkie cztery grupy CH_3 stają w konsekwencji nierównocenne ze względu na inne otoczenie w krysztale.

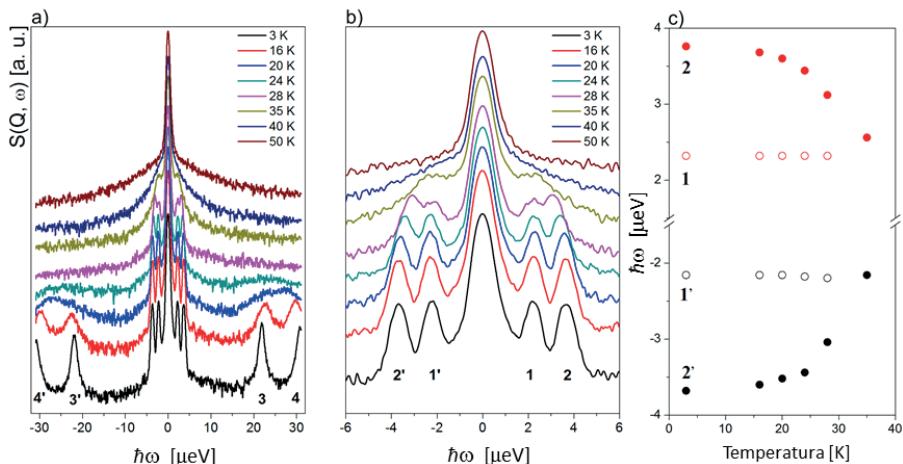
Widma rozszczepienia tunelowego w kilku temperaturach między 2 a 40 K w zakresie energii $\pm 30 \mu\text{eV}$, dla dwóch analogów TMP-CLA i TMP-BRA są pokazane na Rysunku 6 i 7. Teoretyczne dopasowanie widm wynikających z założonego modelu zostało wykonane według procedury opisanej w poprzednim rozdziale. Całki splotu (konwolucje) były obliczone z widmem wanadu, jako tzw. funkcją rozdzielczości.

Widmo INS dla TMP-CLA w najniższej temperaturze (4 K) ma wyraźnie widoczne cztery piki tunelowania po każdej stronie pasma elastycznego. Odpowiadają one czterem niezależnym grupom metylowym w cząsteczce TMP (Tab. 2).



Rysunek 6. Widmo rozszczepienia tunelowego: (a) kompleksu TMP-CLA dla zakresu temperatur od 2 do 50 K, (b) kompleksu TMP-BRA w temperaturze 3 K

Figure 6. The tunneling spectra : (a) for TMP-CLA complex in the temperature range 2–50 K, (b) for the TMP-BRA complex at 3 K



Rysunek 7. Widmo rozpraszania neutronów w kompleksie TMP-CLA: (a) zakres energii ± 30 meV, (b) ± 6 meV. (c) Zależność temperaturowa położenia pików tunelowania (2, 1, 1', 2')

Figure 7. The neutron scattering function for the TMP-CLA complex: (a) the energy range ± 30 meV, (b) ± 6 meV, (c) the temperature dependence of the peak positions (2, 1, 1'; 2')

Co ciekawe, dla analogicznego związku TMP·BRA, w którym kwas chloroanilowy, CLA zastąpiono kwasem bromoanilowym, BRA, nie zaobserwowano żadnego piku nieelastycznego rozpraszania w widmie neutronowym w niskich temperaturach (Rys. 6b). Zostało to zinterpretowane jako wynik zupełnie innej struktury krystalicznej, w przypadku TMP·BRA. Nie mamy tutaj nieskończonych łańcuchów cząsteczek [A---B---A---B]_n, jak w przypadku TMP·CLA, a za to tworzą się dimery z dwóch cząsteczek kwasu BRA, do których po obu stronach przyłączone są cząsteczki TMP [B---A---A---B] (Rys. 5b). Tworzą się zatem swego rodzaju czwórki, które w sieci krystalicznej połączone są ze sobą niekonwencjonalnymi wiązaniemia wodorowymi C-H---O, które dodatkowo stabilizują strukturę krystaliczną TMP·BRA. Te stosunkowo krótkie kontakty C-H---O wpływają na swobodę ruchu grup metylowych i zwiększały barierę na rotację, w porównaniu do tej w TMP·CLA. Należy jednak podkreślić, że porównywanie otoczenia grup metylowych w tych dwóch kryształach nie jest w żadnym przypadku zadaniem łatwym. Struktura TMP·BRA została wyznaczona w 100 K, a widma INS były zmierzone w znacznie niższej temperaturze, 3 K. Wydaje się jednak, że jakakolwiek strukturalna przemiana fazowa w TMP·BRA, która wpływałaby na dynamikę grup metylowych pomiędzy 100 a 3 K, jest raczej mało prawdopodobna. Struktura TMA·BRA już w 100 K ma niską symetrię (układ trójskośny), a przemiany fazowe zwykle prowadzą do obniżania się symetrii kryształu.

Tabela 2. Energia tunelowania i aktywacji dla wybranych kompleksów molekularnych
Table 2. The tunneling and activation energies for the selected molecular complexes

Związek	Energia tunelowania [μeV]	Energia aktywacji, E_{01} [meV]	Literatura
TMP-CLA (1:1) (tetrametylopirazina:kwas chloroanilowy)	±2,2 ±3,7 ±22 ±31	14,5	[10]
TMP-BRA (1:1) (tetrametylopirazina:kwas chloroanilowy)	tylko pik elastyczny	-	[10]
TMP-H2SQ (1:1) (tetrametylopirazyna:kwas kwadratowy)	±1,55 ±4,20	15,0 13,2	[26]
TMP-PIC (1:2) (tetrametylopirazyna:kwas pikrynowy)	±3,16 ±4,24	6,9 6,3	[25]
TrMP-CLA (1:1) (trimetylopirazyna:kwas chloroanilowy)	±4,2	12,9	[33]
TrMP-BRA (1:1) (trimetylopirazyna:kwas bromoanilowy)	tylko pik elastyczny	-	[33]
2MP-CLA (1:1) (2-metylopirazyna:kwas chloroanilowy)	tylko pik elastyczny	-	[33]

Związek	Energia tunelowania [μeV]	Energia aktywacji, E_{01} [meV]	Literatura
2MP-BRA (1:1) (tetrametylopirazyna:kwas bromoanilowy)	±13,9	6,9	[33]
Me ₄ phen-PIC (1:1) (3,4,7,8-tetrametylo-1,10-fenantrolina :kwas pikrynowy)	±1,11 ±2,9	9,2	[14]

Z kolei przemiana fazowa, która spowodowała różnicowanie się grup metylowych w chlorowej pochodnej, TMP-CLA, ma rzeczywiście miejsce poniżej 100 K, ale wyjściowa sytuacja jest zupełnie inna. Ta obserwacja wskazuje raczej na to, że oddziaływanie międzycząsteczkowe w TMP-BRA są silniejsze niż w TMP-CLA.

W przeciwieństwie do TMP-CLA grupy metylowe w kompleksie z kwasem bromoanilowym, TMP-BRA, są stabilizowane przez trzy C-H---O względnie silne wiązania wodorowe i dodatkowe trzy krótkie kontakty. Te efekty ograniczają rotacje grup CH₃ i zwiększąją barierę na rotację. Nasze systematyczne obserwacje potwierdziły, że rotacje i deformacja grup metylowych znacząco zależą od ich otoczenia. Otoczenie określa barierę rotacyjną grup metylowych, co wpływa na pojawianie się pików tunelowych w widmie rozpraszania neutronów INS.

Należy też zauważyć, że w przypadku kompleksu TMP-CLA dla czystego składnika – TMP – nie zaaobserwowano żadnych pików tunelowania w zakresie energii pochłanianej lub traconej przez neutrony, równej ±30 meV.

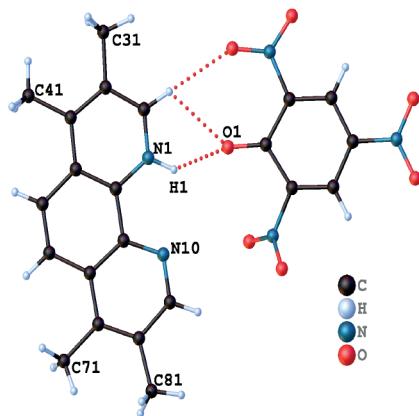
1.2. KRYSZTAŁY ME₄PHEN I ME₄PHEN·PIC

Kolejnym przykładem korelacji między strukturą a swobodą rotacji grup metylowych będzie analiza widm tunelowania dla 3,4,7,8-tetrametylofenantroliny (Me₄phen) i jej kompleksu z kwasem pikrynowym (Me₄phen·PIC). 1,10-fenantrolina i jej metylowe pochodne, w szczególności 3,4,7,8-1,10-tetrametylowa pochodna wzbudzają duże zainteresowanie, ponieważ mogą służyć, jako ligandy, w różnorakich kompleksach molekularnych z kilkoma jonami metali i różnymi przeciwnymi organicznymi.

a)



b)



Rysunek 8. (a) Struktura cząsteczki tetrametylofenantroliny (Me_4phen), (b) część niezależna kryształu tetrametylofenantroliny z kwasem pikrynowym ($\text{Me}_4\text{phen}\cdot\text{PIC}$)

Figure 8. (a) The structure of the tetramethylphenanthroline molecule (Me_4phen), (b) independent part of tetramethylphenanthroline with picric acid ($\text{Me}_4\text{phen}\cdot\text{PIC}$)

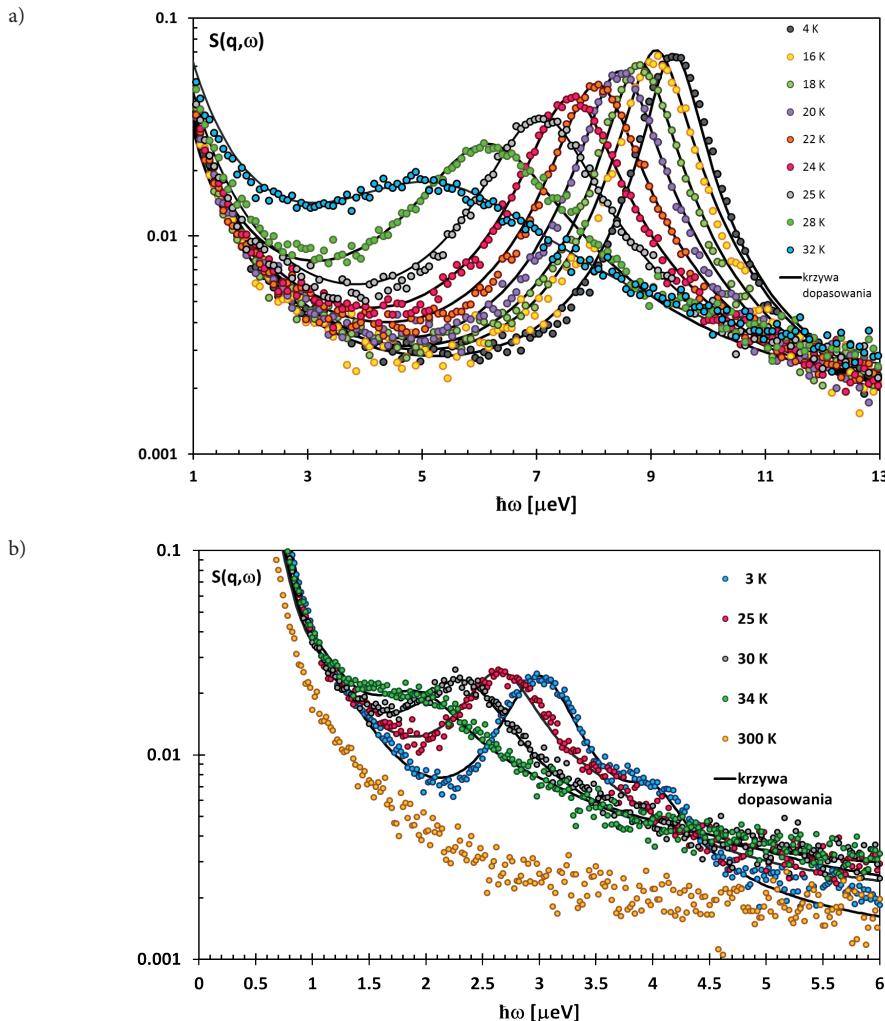
Me_4phen ma w swej strukturze cztery grupy metylowe, ponieważ cząsteczka ma dwukrotną oś symetrii, grupy te podzielone są na dwie nierównocenne krystalograficznie pary (Rys. 8a). Ponadto grupy metylowe tworzą niekonwencjonalne wiązania wodorowe typu C-H--- π [14]. Kompleks z kolei jest utworzony z mono-sprotonowanej fenantroliny i anionu, którym jest mono-zdeprotonowana cząsteczka kwasu (Rys. 8b).

Pomiary rozpraszania neutronów zostały przeprowadzone w przedziale temperatur 3,5 i 40 K. Widmo tunelowe w zakresie energii 0–13 meV dla czystej Me_4phen i w zakresie energii 0–6 meV dla $\text{Me}_4\text{phen}\cdot\text{PIC}$ są pokazane na Rysunku 9. Linie ciągłe odpowiadają dopasowaniu przy użyciu standardowego modelu, składającego się ze składnika Diraca dla rozpraszania elastycznego i krzywych Cauchy'ego-Lorentza dla wzbudzeń tunelowych. Krzywa teoretyczna posłużyła do obliczenia całki splotu z instrumentalną funkcją rozdzieliczości otrzymaną z pomiarów dla wanadu.

W widmie kompleksu zaobserwowano dwa pikи o podobnej intensywności przy 1 i 3 meV. Pikи te odpowiadają dwóm rodzajom grup metylowych w strukturze krystalicznej, co zostało wydedukowane z wyników krystalograficznych. Ponadto w widmie można zaobserwować słaby pik przy ok. 4 meV, który prawdopodobnie jest wynikiem wielokrotnego (ang. *multiple scattering*) rozpraszenia neutronów. Zbyt bliskie położenie pików w stosunku do pikу elastycznego nie pozwoliło na szczegółową analizę ich szerokości połówkowych. Wyznaczone wartości energii wzbudzenia zestawiono w Tabeli 2. W przypadku czystej Me_4phen obserwuje się jeden pik przy 9,5 meV. Słaby pik przy 19 meV znowu przypisano wielokrotnemu rozpraszaniu.

W stanie krystalicznym $\text{Me}_4\text{phen}\text{-PIC}$ tworzą się rozwidlone oddziaływanie międzycząsteczkowe $\text{N}^+ \text{-H} \cdots \text{O}^-$ i wewnętrzcząsteczkowe wiązania wodorowe $\text{N-H} \cdots \text{O}$. Utworzne wiązania wodorowe są raczej krótkie i z przeniesieniem protonu z kwasu pikrynowego do atomu azotu w cząsteczce Me_4phen [2,6238(14) Å]. Ponadto tworzą się niekonwencjonalne wiązania wodorowe z udziałem grup metylowych fenantroliny. Należy tu podkreślić, że w przypadku widma INS czystej fenantroliny, został zaobserwowany tylko jeden pik tunelowy, co odpowiada sytuacji, kiedy wszystkie grupy metylowe są równo-cenne w strukturze krystalicznej.

Utworzenie kompleksu $\text{Me}_4\text{phen}\text{-PIC}$ prowadzi do zmniejszenia się gęstości elektronowej w pierścieniu pirydyniowym i to powinno powodować z kolei obniżenie się bariery na rotację grup metylowych. Jednak w naszym przypadku zaobserwowaliśmy całkiem przeciwny efekt, to znaczy bariera na rotację grupy metylowej uległa zwiększeniu, co objawiło się przesunięciem pików tunelowania w kierunku niższych energii. Ta obserwacja może być zinterpretowana jako istotniejszy, w tym przypadku, wpływ upakowania i oddziaływań z sąsiednimi cząsteczkami w krysztale niż zmiana gęstości elektronowej w cząsteczce.



Rysunek 9. Widmo tunelowe (a) w zakresie energii 0–13 meV dla czystej Me_4phen i (b) w zakesie energii 0–6 meV dla $\text{Me}_4\text{phen-PIC}$

Figure 9. The tunneling spectra (a) in the energy range 0–13 meV for the neat Me_4phen and (b) in the energy range 0–6 meV for $\text{Me}_4\text{phen-PIC}$

UWAGI KOŃCOWE

Metoda nieelastycznego rozpraszania neutronów w niskich temperaturach jest bardzo przydatna do określania dynamiki grup metylowych. W tej pracy pokazaliśmy, że można określić liczbę niezależnych krystalograficznie grup metylowych

za pomocą odpowiednio skonstruowanego modelu teoretycznego dla TADD [7]. Wykazano to również porównując sytuację w czystym składniku kompleksu i w samym kompleksie, Me₄phen-PIC [14]. Liczba obserwowanych pików była zależna od liczby niezależnych grup metylowych.

Ponadto analizując struktury kompleksów molekularnych zawierających różne protonodonory, TMP-CLA i TMP-BRA [10], wykazaliśmy, że na dynamikę grup metylowych silniejszy wpływ ma otoczenie i oddziaływanie z najbliższymi sąsiadami niż zmiana w gęstości ładunku elektronowego w cząsteczce.

PODZIĘKOWANIA

Praca była finansowana z grantu OPUS-11, Narodowe Centrum Nauki, Nr UMO-2016/21/B/ST3/004640201/2078/17.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Bator, L. Sobczyk, Wiad. Chem., 2011, **65**, 9 i prace tam cytowane.
- [2] G. Bator, L. Sobczyk, Trends in Organic Chemistry, 2014, **17**, 93.
- [3] A. Pawlukojć, M. Prager, W. Sawka-Dobrowolska, G. Bator, L. Sobczyk, A. Ivanov, S. Rols, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, J. Chem. Phys., 2008, **129**, 154506.
- [4] A. Pawlukojć, W. Sawka-Dobrowolska, G. Bator, L. Sobczyk, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, Chem. Phys., 2006, **327**, 311.
- [5] R. Kumai, S. Horiuchi, and Y. Okimoto, J. Chem. Phys., 2006, **125**, 084715.
- [6] M. Prager, A. Pietraszko, L. Sobczyk, A. Pawlukojć, E. Grech, T. Seydel, A. Wischnewski, M. Zamponi, J. Chem. Phys., 2006, **125**, 194525.
- [7] G. Bator, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, M. Owczarek, A. Pawlukojć, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, Chem. Phys., 2012, **392**, 114.
- [8] W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, A. Pawlukojć, J. Wuttke, J. Baran, G. Bator, M. Owczarek, J. Chem. Phys., 2011, **135**, 044509.
- [9] K. Kobayashi, S. Horiuchi, S. Ishibashi, F. Kagawa, Y. Murakami, R. Kumai, Chem. Eur. J., 2014, **20**, 17515.
- [10] A. Piecha-Bisiorek, G. Bator, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, M. Rok, W. Medycki, G.J. Schneider, J. Phys. Chem. A., 2014, **118**, 7159.
- [11] J. Nowicka-Scheibe, E. Grech, W. Sawka-Dobrowolska, G. Bator, L. Sobczyk, Pol. J. Chem., 2007, **81**, 643.
- [12] I. Sovago, L.H. Thomas, M.S. Adam, S.C. Capelli, C.C. Wilson, L.J. Farrugia, , CRYSTENGCOMM, 2016, **18**, 5697.
- [13] G. Bator, M. Rok, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, G.J. Schneider, A. Pawlukojć, Chem. Phys., 2015, **459**, 148.
- [14] G. Bator, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, J. Wuttke, A. Pawlukojć, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, Chem. Phys., 2013, **410** C, 55.
- [15] S. Horiuchi, R. Kumai, Y Tokura, Angew. Int. Ed. 2007, **46**, 3497.
- [16] <http://www.mlz-garching.de/spheres>

- [17] J. Wuttke, *SLAW --- a neutron histogram to scattering law converter*, <http://apps.jcns.fz-juelich.de/slau/>
- [18] J. Wuttke, *FRIDA --- Flexible rapid interactive data analysis*, <http://apps.jcns.fz-juelich.de/frida>
- [19] Algorytm obliczania całki splotu z wykorzystaniem programu Excel opracował dr P. Szklarz.
- [20] L. Sobczyk, M. Prager, W. Sawka-Dobrowolska, G. Bator, A. Pawlukojć, E. Grech, L. van Eijck, A. Ivanov, S. Rols, J. Wuttke, T. Unruh, *J. Chem. Phys.*, 2009, **130**, 164519.
- [21] W. Press, *Single-Particle Rotations in Molecular Crystals*, Vol. 92, Springer Tracts in Modern Physics, Springer, Berlin, 1981.
- [22] M. Prager, A. Heidemann, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2933.
- [23] O. Kirstein, M. Prager, G. J. Schneider, *J. Chem. Phys.*, 2009, **130**, 214508.
- [24] X.-Q. Cai, M.-L.Hu, Y.-J. Zhao, Y.-Q. Chang, S. Wang, *Acta Cryst. E*, 2005, **61**, 614.
- [25] W. Sawka-Dobrowolska, G. Bator, L. Sobczyk, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, A. Pawlukojć, *J. Mol. Struct.*, 2010, **975**, 298.
- [26] M. Prager, A. Wischnewski, G. Bator, E. Grech, A. Pawlukojć, L. Sobczyk, *Chem. Phys.*, 2007, **334**, 148.
- [27] L. Sobczyk, G. Bator, W. Sawka-Dobrowolska, J. Nowicka-Scheibe, E. Grech, A. Pawlukojć, *Polish J. Chem.*, 2009, **83**, 957.
- [28] L. Sobczyk, A. Pawlukojć, E. Grech, A. Huczyński, B. Brzeziński, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1037**, 264.
- [29] M. Prager, A. Pawlukojć, L. Sobczyk, E. Grech, H. Grimm, *J. M.Phys. Condens. Matter*, 2005, **17**, 5739.
- [30] M. Prager, A. Pietraszko, L. Sobczyk, A. Pawlukojć, E. Grech, T. Seydel, A. Wischnewski, M. Zamponi, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 194525.
- [31] A. Pawlukojć, L.Sobczyk, M. Prager, G. Bator, E. Grech, J. Nowicka-Scheibe, *J. Mol. Struct.*, 2008, **892**, 261.
- [32] A. Pawlukojć, I. Natkaniec, G. Bator, L. Sobczyk, E. Grech., J.Nowicka-Scheibe, *Spectrochim. Acta*, 2006, **A63**, 766.
- [33] M. Rok, G. Bator, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, M. Zamponi, 2017, manuskrypt w przygotowaniu.

RÓWNOWAGI ASOCJACYJNE ALKILOPOCHODNYCH MOCZNIKA I TIOMOCZNIKA

ASSOCIATION EQUILIBRIA OF ALKYL DERIVATIVES OF UREA AND THIOUREA

Maria Rospenk*, Aleksander Koll, Monika Obrzud

*Wydział Chemiczny, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: maria.rospenk@chem.uni.wroc.pl*

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Badane związki
2. Metody badań; 2.1. Spektroskopia w podczerwieni (IR); 2.2. Wyznaczanie stałych agregacji; 2.3. Pomiar efektywnego momentu dipolowego cząsteczek w roztworze; 2.4. Metody chemii kwantowej; 2.4.1. Baza funkcyjna; 2.5. Wpływ rozpuszczalnika
3. Techniki eksperymentalne; 3.1. Spektroskopia IR; 3.2. Pomiary średnich mas cząsteczkowych; 3.3. Pomiary momentów dipolowych; 3.4. Obliczenia teoretyczne
4. Wyniki i dyskusja; 4.1. Dipochodne mocznika; 4.1.1. Pomiary metodą spektroskopii IR; 4.1.2. Pomiary metodą średnich mas cząsteczkowych; 4.1.3. Pomiary momentów dipolowych; 4.1.4. Obliczenia teoretyczne; 4.2. Dipochodne tiomocznika; 4.2.1. Pomiary metodą spektroskopii IR; 4.2.2. Pomiary średnich mas cząsteczkowych; 4.2.3. Pomiary momentów dipolowych; 4.2.4. Obliczenia teoretyczne; 4.3. Monoalkilopochodne; 4.3.1. Pomiary metodą spektroskopii IR; 4.3.2. Pomiary momentów dipolowych; 4.3.3. Obliczenia teoretyczne; 4.4. *N,N'*-dipochodne podstawione grupą allilową; 4.4.1. Pomiary metodą spektroskopii IR; 4.4.2. Pomiary metodą średnich mas cząsteczkowych; 4.4.3. Pomiary momentów dipolowych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

prof. dr hab. Maria Rospenk absolwentka chemii na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (1969). Stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskała na Uniwersytecie Wrocławskim w 1977 roku na podstawie rozprawy „Badania wiążania wodorowego w kompleksach zasad tlenowych z HCl i HBr oraz ich deuterowanymi analogami” wykonanej pod kierunkiem prof. Lucjana Sobczyka. Habilitowała się w zakresie chemii fizycznej i teoretycznej w 1992 r., tytuł rozprawy „Równowaga przeniesienia protonu w wewnętrzcząsteczkowym wiązaniu wodorowym w zasadach Mannicha”. W 2004 r. otrzymała tytuł naukowy profesora, nadany przez Prezydenta RP. Jej zainteresowania naukowe obejmują badania nad stanem wewnętrz- i międzycząsteczkowego wiążania wodorowego oraz jego wpływu na właściwości fizykochemiczne różnorodnych układów.

prof. dr hab. Aleksander Koll jest absolwentem chemii Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (1962). Doktorat, obroniony w 1968 roku, dotyczył struktury i właściwości układów (pirydyl)2Y. Habilitacja (1986). Temat „Polarność i struktura wewnętrzcząsteczkowych wiązań wodorowych” Profesor od 1996. Profesor zwyczajny – 1999 rok. Prodziekan Wydziału Chemii (1996–2002), Przewodniczący sekcji Fizykochemii Polskiego Towarzystwa Chemicznego (1998–2004) Kierownik zespołu Struktury i Oddziaływań Molekularnych (1997–2009) Kierownik Zakładu Chemii Fizycznej (2004–2009). Od 2009 Rektor Niepublicznej Wyższej Szkoły Medycznej we Wrocławiu. Zainteresowania naukowe: Struktura i aktywność związków organicznych, wiązanie wodorowe, charakterystyka wewnętrzcząsteczkowych wiązań wodorowych – efekty rezonansowe i steryczne.

Dr Monika Obrzud – absolwentka Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (2008). Stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskała na Uniwersytecie Wrocławskim, w 2015 roku, na podstawie pracy „Badania równowag asocjacyjnych alkilopochodnych mocznika i tiomocznika.”, wykonanej pod kierunkiem prof. Marii Rospenk.

ABSTRACT

The studies and comparison of a series of molecular mono- and di-substituted derivatives of urea and thiourea in solvents of increasing polarity are presented [1–4]. These substances are characterized by a high tendency to self-associate through the formation of intermolecular hydrogen bonds due to the presence in their structure both groups as donors (NH) as well as proton acceptors (C=O) or (C=S). Studies were performed by using IR spectroscopy, method of measuring the average molecular weight and the dipole moments. The experimental data were verified by DFT quantum chemical calculations with B3PW91 correlation functional. Simultaneous use of these techniques allowed establishing not only the efficiency of aggregation, but also the structure and polarity of formed aggregates. It was shown, that in solvents with weak acidic C-H groups the aggregation was strongly limited because of molecular interactions between solute and solvent.

The theoretical DFT calculations which included the impact of the environment on the nature of interactions in the complex were carried out [e.g. Scheme 4.1.4]. A combination of geometry optimization in polarizable continuum model (PCM) with the connection of chloroform molecules (1,2-dichloroethane) with urea dimers enabled to obtain the expected theoretical simulation compliance with the experiment.

The equilibrium constants were calculated on the basis of data obtained in two independent methods of measurement: IR spectroscopy and measurements of average molecular weights. Good agreement of experimental data of both research techniques were found up to concentration of 0.03 mol/dm³ [Fig. 2.5]. The type of associates have been assessed following the dipole moments measured as a function of concentration, and on the results of density-functional theory (DFT) calculations on the structure and energy of particular species. All of the urea derivatives demonstrated an increase in dipole moment with increased concentration, suggesting linear-type aggregation [Fig. 4.1.3]. Contrastingly, the dipole moments of the *N,N*-dimethylthiourea and mono-*N*-alkyl-substituted thioureas decreased with concentration and suggest that cyclic dimers or trimers are formed by C=S···(HR)₂N-C=S interactions [Fig. 4.2.2]. The efficiency of self-aggregation was described by use of two equilibrium constants. The first constant, K₁, was describing dimer formation and the second constant, K₂, the subsequent multimer formation. In *N,N'*-thioureas aggregation was lower than for the related urea compounds [Table 4.1.1 and Table 4.2.1].

Differences between urea and thiourea derivatives result from the fact that the ureas are stronger bases and, therefore, more active in aggregation.

Keywords: model of self-association, dipole moments, average molecular weight, FTIR spectra, DFT calculation, derivatives of urea and thiourea.

Słowa kluczowe: model samoasocjacji, momenty dipolowe, średnia masa cząsteczkowa, obliczenia DFT, pochodne mocznika i tiomocznika

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- *N,N'*-DMU - *N,N'*-dimetylomocznik (*ang. N,N'-dimethylurea*)
- *N,N*-DEU - *N,N*-dietylomocznik (*ang. N,N-diethylurea*)
- *N,N'*-DEU - *N,N'*-dietylomocznik (*ang. N,N'-diethylurea*)
- *N,N'*-DPU - *N,N'*-dipropylomocznik (*ang. N,N'-dipropylurea*)
- *N,N'*-DBU - *N,N'*-dibutylomocznik (*ang. N,N'-dibutylurea*)
- *N,N'*-DMTU - *N,N'*-dimetylotiomicznik (*ang. N,N'-dimethylthiourea*)
- *N,N'*-DETU - *N,N'*-dietylotiomicznik (*ang. N,N'-diethylthiourea*)
- *N,N'*-DPTU - *N,N'*-dipropylotiomicznik (*ang. N,N'-dipropylthiourea*)
- *N,N'*-DBTU - *N,N'*-dibutylotiomicznik (*ang. N,N'-dibutylthiourea*)
- *N,N'*-DHTU - *N,N'*-diheksylotiomicznik (*ang. N,N'-dihexylthiourea*)
- *N,N'*-DAU - *N,N'*-dialliomocznik (*ang. N,N'-diallylurea*)
- *N,N'*-DATU - *N,N'*-dialilotiomicznik (*ang. N,N'-diallylthiourea*)
- *N*-PU - *N*-propylomocznik (*ang. N-propylurea*)
- *N*-BU - *N*-butylomocznik (*ang. N-butylurea*)
- *N*-PTU - *N*-propylotiomicznik (*ang. N-propylthiourea*)
- *N*-BTU - *N*-butylotiomicznik (*ang. N-butylthiourea*)
- *N*-HTU - *N*-heksylotiomicznik (*ang. N-hexylthiourea*)
- DFT - teoria funkcjonalu gęstości (*ang. Density Functional Theory*)
- PCM - model polaryzowalnego kontinuum (*ang. Polarizable Continuum Model*)
- IR - spektroskopia w podczerwieni (*ang. Infrared Spectroscopy*)
- VPO - osmometria (*ang. Vapour Pressure Osmometry*)

WPROWADZENIE

Na poziomie molekularnym układy biologiczne składają się z trwałych cząsteczek o zdefiniowanym składzie chemicznym i zdeterminowanych właściwościach chemicznych i fizykochemicznych. Ich budowa stabilizowana jest poprzez wiązania kowalencyjne. Jednak, aby ich podstawowe funkcje biologiczne mogły być dobrze spełniane, niezbędna jest możliwość ich dynamicznego, swobodnego i odwracalnego łączenia się w agregaty i ich rozdzielania. Sprawna i szybka dynamika układów biologicznych zależy od dużo słabszych oddziaływań międzycząsteczkowych (molekularnych). Wpływają one na elastyczność układu, czyli pomagają dopasować system do zmiennych warunków zewnętrznych bez naruszenia natury układu. Efekty oddziaływań ulegają zwiększeniu w grupie cząsteczek, które oprócz oddziaływań uniwersalnych, tworzą wiązania specyficzne.

Do powszechnie występujących w przyrodzie oddziaływań specyficznych zalicza się przede wszystkim wiązanie wodorowe. Jest to szczególny typ oddziaływań, ponieważ jest na tyle silne, by powodować powstawanie agregatów istotnych dla pojawiения się funkcji biologicznych i jednocześnie na tyle słabe, że łatwo może ulec zerwaniu w warunkach fizjologicznych. Właściwości wiązania wodorowego, z jednej strony, pozwalają mu spełnić rolę strukturotwórczą, jak np. przy budowie lodu lub hydratów, tworzenia α -helis czy β -struktur w budowie białek, tworzenia podwójnych helis DNA, gdzie rozpoznanie właściwych zasad nukleinowych odbywa się dzięki tworzeniu określonych schematów wiązań wodorowych. Z drugiej strony, zerwanie wiązań wodorowych w warunkach fizjologicznych poprzez zmianę temperatury czy stężenia umożliwia, na przykład, proces replikacji DNA.

Analizowane w tej pracy pochodne mocznika i tiomocznika również spełniają wiele funkcji fizjologicznych w układach biologicznych, dzięki możliwości tworzenia wiązań wodorowych. Stwierdzono, że N-alkilowe pochodne mocznika i tiomocznika są wydajnymi, nisko molekularnymi substancjami żelującymi w niepolarnych rozpuszczalnikach [5]. Tworzą liotropową fazę ciekłokrystaliczną [6]. Zarówno mocznik, jak i jego alkilowe pochodne powodują denaturację białek poprzez zmiany w ich strukturach trzeciorzędowych [7]. Mocznik wywołuje proces denaturacji białek poprzez tworzenie wiązań wodorowych z grupami peptydowymi, podczas gdy alkilmoczniki wywołują ją, zmieniając strukturę konformacji białek, niszcząc oddziaływanie hydrofobowe [8]. Alkilomoczniki stanowią nową klasę potencjalnych leków anty-HIV-1. Tak na przykład oddziaływanie butylomocznika na wirus HIV-1 jest nieodwracalne, z powodu całkowitego przerwania struktury wirusa. Aby zasiedł proces denaturacji białka, wymagane jest nieco mniejsze stężenie alkilmoczników niż czystego mocznika, ponadto zależy ono od długości łańcucha alifatycznego. Co więcej, zaobserwowano również, że białka błonowe ulegają łatwiej denaturacji, pod wpływem alkilmoczników. Jest to wywołane zwiększoną rozpuszczalnością tych pochodnych w tłuszczach dzięki posiadaniu w nich cząsteczkach hydrofobowych łańcuchów alkilowych, umożliwiających im interkalację do membrany białkowej [9, 10].

Niesymetryczne podstawione pochodne mocznika są wykorzystywane jako środki farmaceutyczne, herbicydy [11, 12], pestycydy i insektycydy [13].

Nowe 1,4-dipodstawione pochodne mocznika są również używane do leczenia bólu [14]. Analogicznymi właściwościami charakteryzują się cząsteczki podobnie zbudowanego tiomocznika i jego pochodnych. Niemniej różnice mogą wyniknąć z różnych właściwości protono akceptorowych atomu tlenu i siarki.

1. BADANE ZWIĄZKI

Mocznik jest związkiem organicznym o wzorze: $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, produktem procesów metabolicznych w organizmach zwierzęcych. W alkilowych pochodnych mocznika i tiomocznika – jeden, dwa lub nawet cztery wodory mogą ulec podstawieniu hydrofobowymi łańcuchami alifatycznymi, np.: metylowym – CH_3 , etylowym – C_2H_5 , propylowym – C_3H_7 , butylowym – C_4H_9 czy heksylowym – C_6H_{11} . Specyficzną cechą pochodnych mocznika i tiomocznika jest posiadanie w jednej cząsteczce zarówno grup protono akceptorowych C=O lub C=S , jak i protono donorowych $-\text{N-H}$ lub $-\text{NH}_2$ w zależności od rodzaju podstawienia. Dzięki temu wykazują one silne tendencje do samoagregacji. Równocześnie pozwala to na tworzenie różnorodnych form i struktur agregatów. Stąd też zainteresowanie wiązaniem wodorowymi tworzonymi przez te cząsteczki w roztworach [15–21].

Zgodnie z formalizmem równowagi tworzenia kompleksów, wraz z rosnącym stężeniem wzrasta ilości powstających asocjatów. Omawiane badania prowadzono w funkcji rosnącego stężenia roztworów. Zbadano szereg pochodnych mocznika i tiomocznika, i tak dipochodne:

N,N' -dimetylomocznik (N,N' -DMU),
 N,N -dietylomocznik (N,N -DEU),
 N,N' -diethylomocznik (N,N' -DEU),
 N,N' -dipropylomocznik (N,N' -DPU),
 N,N' -dibutylomocznik (N,N' -DBU),
 N,N' -dimetylotiomocznik (N,N' -DMTU),
 N,N' -dietylotiomocznik (N,N' -DETU),
 N,N' -dipropylotiomocznik (N,N' -DPTU),
 N,N' -dibutylotiomocznik (N,N' -DBTU),
 N,N' -diheksylotiomocznik (N,N' -DHTU),
 N,N' -diallilomocznik (N,N' -DAU),
 N,N' -diallilotiomocznik (N,N' -DATU)

oraz monopochodne:

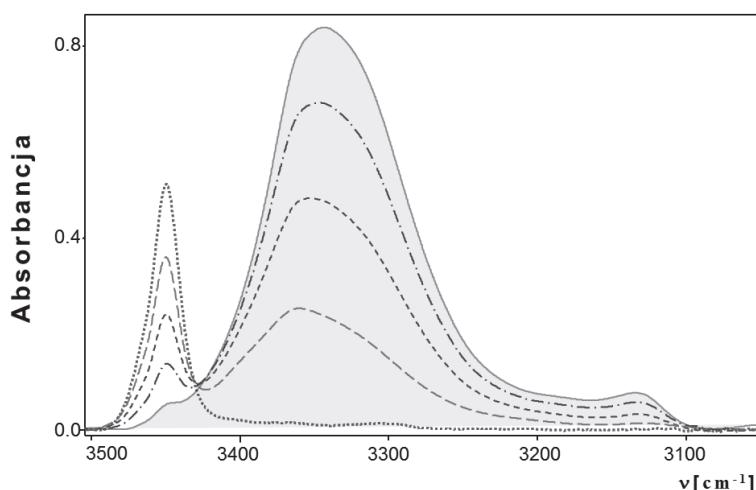
N -propylomocznik (N -PU),
 N -butylomocznik (N -BU),
 N -propylotiomocznik (N -PTU),
 N -butylootiomocznik (N -BTU),
 N -heksylotiomocznik (N -HTU).

Dzięki tak szerokiej reprezentacji pochodnych mocznika i tiomocznika, można było śledzić wpływ symetrii podstawienia atomów wodoru, długości łańcucha, liczby podstawionych atomów wodoru, a nawet wprowadzenia wiązań wielokrotnych do tego łańcucha.

2. METODY BADAŃ

2.1. SPEKTROSKOPIA W PODCZERWIENI (IR)

Fizyko chemiczne skutki samoagregacji to wzrost średniej masy cząsteczkowej, zmiany temperatury topnienia i wrzenia roztworu, zmniejszenie prężności pary nasyconej nad cieczą, zwiększenie ciepła parowania i ciepła mieszania itp. Ponadto, wyraźne efekty spektroskopowe wskazują na dużo większe zaburzenia struktury elektronowej, niż w przypadku oddziaływań uniwersalnych. Interesujące są zmiany średniego momentu dipolowego form zasocjowanych.



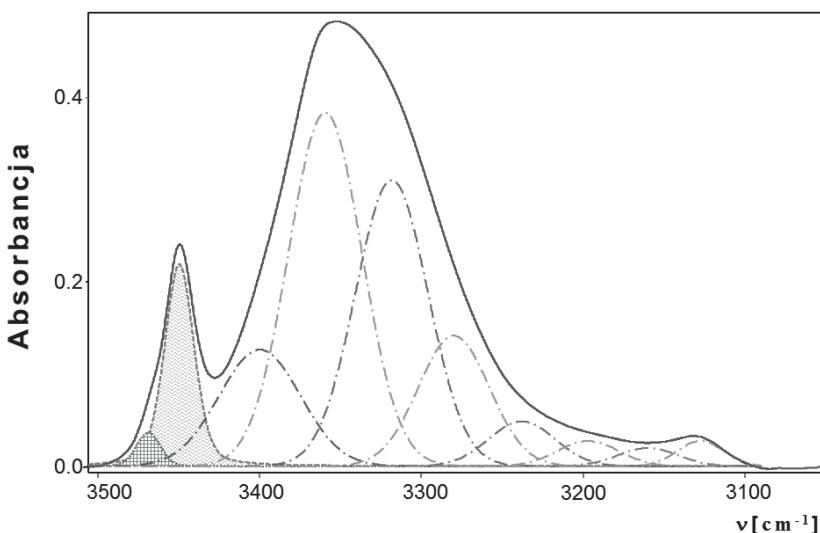
Rysunek 2.1. Seria widm absorpcyjnych N,N' -dietylomocznika w czterochlorku węgla, zarejestrowanych w 25°C , w zakresie stężeń od 5×10^{-4} do $5 \times 10^{-2} \text{ M}$

Figure 2.1. Absorbance evolution as a function of concentration (5×10^{-4} – $5 \times 10^{-2} \text{ M}$) for N,N' -diethylurea in CCl_4 , $t = 25^{\circ}\text{C}$

Bezpośrednią miarą stopnia agregacji może być wynik pomiaru średniej masy cząsteczkowej w roztworze. Stałe równowagi tworzenia kompleksów w zakresie niskich stężeń stosunkowo najdokładniej określa się z pomiaru widm w obszarze średniej podczerwieni, w zakresie drgań $\nu(\text{N-H})$ niezwiązanych grup aminowych oraz drgań rozciągających $\nu(\text{C=O})/\nu(\text{C=S})$. Wzrost stężenia powoduje jednak stopniowy zanik pasm wolnych grup i pomiar średniej masy cząsteczkowej może się

okazać bardziej przydatny. Charakter powstających agregatów nie może być bezpośrednio oceniany na podstawie widm form zasocjowanych, ponieważ mamy tu do czynienia z nakładaniem się wielu szerokich pasm różnych asocjatów. Przykładowe widma IR, charakterystyczne dla moczników i tiomoczników, przedstawia Rysunek 2.1.

Aby zwiększyć dokładność otrzymywanych danych słabo rozdzielone pasma poddano rozkładowi na pasma składowe i przybliżonemu ustaleniu położenia maksymów absorbancji za pomocą komercyjnie dostępnego programu GRAMS/AI 8.0 [22]. Rezultat takiego rozkładu przedstawiono na Rysunku 2.2 na przykładzie pochodnej *N,N'*-dietylomocznika, dla stężenia 5×10^{-3} M.



Rysunek 2.2. Widmo absorpcyjne *N,N'*-dietylomocznika w czterochlorku węgla, zarejestrowane w 25°C, dla stężenia 5×10^{-3} M

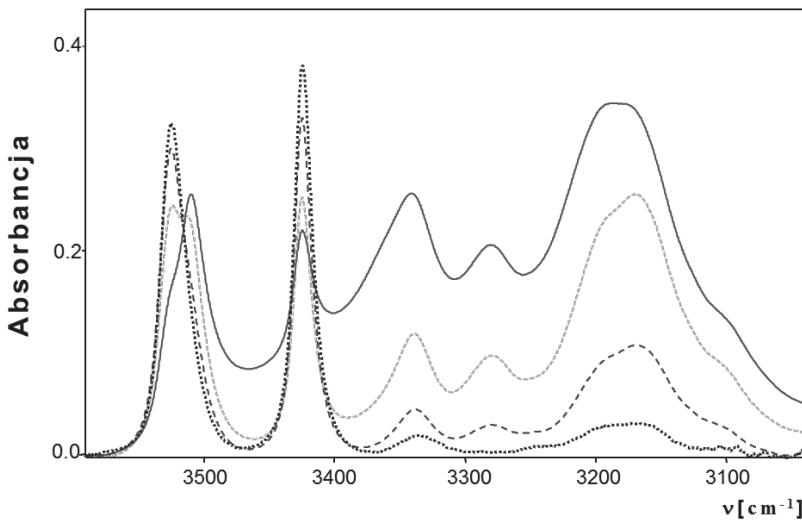
Figure 2.2. Spectra of *N,N'*-diethylurea in CCl_4 solutions after numerical resolution of bands, $t = 25^\circ\text{C}$, $c = 5 \times 10^{-3}$ M

W wyniku wykonanego rozkładu pasm określono, że wąskie pasmo przypisywane niezasocjowanym cząsteczkom składa się z dwóch nakładających się na siebie pasm prostych o maksymalnych położeniach wyznaczonych przy 3470 cm^{-1} – słabo intensywne pasmo i 3450 cm^{-1} – prawie pięciokrotnie intensywniejsze od pierwszego, (na Rysunku 2.2. oba zacienione pasma). Szerokie pasmo nakładających się drgań różnorodnych form asocjatów rozdzieleno aż na osiem składowych pasm. Niestety, nawet oszacowanie ich procentowego udziału nie pozwoliło na dokładne określenie rodzaju tworzonych kompleksów z wiązaniem wodorowym, ze względu na wcześniej wspominaną, zbyt dużą liczbę możliwych kombinacji typu budowy asocjatów. Z powodu opisanych powyżej ograniczeń, do wyznaczenia stałych asocjacji wybrano główne proste pasmo monomerów. W obliczeniach wykorzystywano silniejsze z dwóch pasm. Alternatywnie wykorzystywano natężenie integralne sumy

obu zaciemionych pasm na Rysunku 2.2. Określone stężenia monomerów nie zależą od zastosowanego wariantu, ponieważ stężenia obliczano wykorzystując wartości absorbancji ekstrapolowane do rozcieńczenia nieskończoność wielkiego.

Poprawność takiego postępowania wynika z faktu, że rozszczepienie pasm monomeru jest wynikiem równowagi konformacyjnej trzech form monomerów określonej pochodnej mocznika, istniejących w danym rozpuszczalniku i w danej temperaturze. Równowaga ta nie zmienia się ze stężeniem – procentowy udział poszczególnych pasm monomerów jest stały.

Kształt pasm monomerów zależy od typu badanego związku. I tak, asymetrycznie di-podstawiona pochodna mocznika posiada dwa centra protonodonatorowe – grupy $-\text{NH}_2$. Na zarejestrowanej serii widm (Rys. 2.3.) zaobserwowano asymetryczne i symetryczne pasma, powstałe na skutek rozszczepienia poziomów energetycznych dwóch identycznych oscylatorów drgań. Utworzenie wiązań wodorowych przez zaangażowanie grup $-\text{NH}$ przejawia się wzrostem szerokości połówkowej i przesunięciem do niższych częstotliwości pasma symetrycznego i znacznie mniejszym przesunięciem pasma asymetrycznego, wynikającego z asymetrii obu oscylatorów i ich znacznie mniejszego rozszczepienia [23, 24]. Z powodu dużego nakładania się pasm drgań asymetrycznych przyjęto, że pasmo drgań symetrycznych, stanowi bardziej wiarygodny wskaźnik stężenia niezasocjowanych cząsteczek. Po wykonaniu rozkładu pasma na jego składowe części, do wyznaczenia stałych asocjacji wykorzystano pasmo położone przy 3424 cm^{-1} .

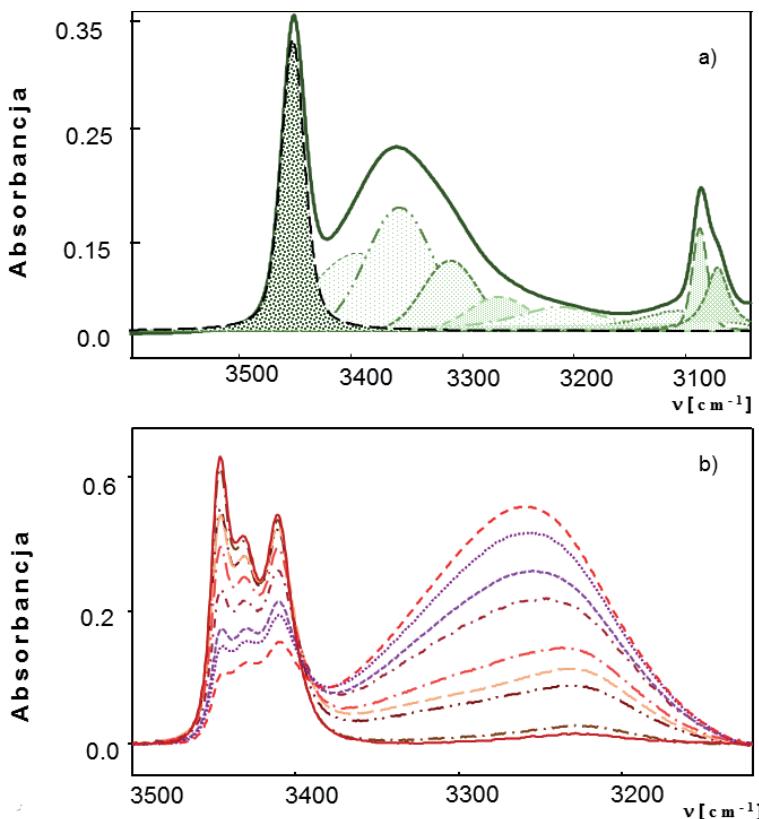


Rysunek 2.3. Seria widm absorpcyjnych *N,N*-dietylo mocznika w czterochlorku węgla, zarejestrowanych w 25°C , w zakresie stężeń od 5×10^{-4} do $5 \times 10^{-2} \text{ M}$

Figure 2.3. Absorbance evolution as a function of the concentration of *N,N*-diethylurea in CCl_4 , $t = 25^\circ\text{C}$, $C = 5 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-2} \text{ M}$

Kształt szerokiego kontinuum nakładających się pasm w zakresie $3400\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ różni się od analogicznie występującego w tym miejscu, pasma dla pochodnych podstawionych symetrycznie. Różnice te wskazują na odmienny sposób samo-asocjacji wywołany zmianą miejsca przyłączania podstawnika.

Bardzo spektakularna jest różnica kształtu pasma $\nu(\text{N-H})$ monomerów dla N,N' -di-allilowych pochodnych mocznika i tiomocznika. (Rys 2.4. a i 2.4b).



Rysunek 2.4. a) Podział na sub-pasma widma absorpcyjnego N,N' -diallijomocznika w czterochlorku węgla, zarejestrowanego w 25°C , dla stężenia $2,4 \times 10^{-3}\text{ M}$. b) Seria widm absorpcyjnych N,N' -dialliolotiomocznika w czterochlorku węgla, zarejestrowanego w 25°C , dla stężeń $1 \times 10^{-3} - 12 \times 10^{-2}\text{ mol/dm}^3$.

Figure 2.4. a) The spectra of N,N' -diallylurea, $c = 2,4 \times 10^{-3}\text{ M}$, $t = 25^\circ\text{C}$ in CCl_4 solutions after numerical resolution of bands. b) Absorbance evolution as a function of the concentration of N,N' -diallylthiolurea, $t = 25^\circ\text{C}$ in CCl_4 solutions $1 \times 10^{-3} - 12 \times 10^{-2}\text{ mol/dm}^3$

2.2. WYZNACZANIE STAŁYCH AGREGACJI

Analityczny rozkład widma pozwolił na najkorzystniejszy wybór pasma analitycznego. Dysponując funkcją stężenia monomerów można było oszacować stałe równowagi tworzenia poszczególnych agregatów.

Opis zjawiska asocjacji wymaga przyjęcia odpowiedniego modelu termodynamicznego. Został on oparty na założeniu, że badany związek występuje, co najmniej w dwóch formach: pierwszej, jako monomer, A_1 , i kolejnej lub kolejnych, jako agregaty A_i (symbol A_i – oznacza zasocjowaną formę zbudowaną z monomerów, czyli i -tą formę agregatów).

Skład badanego roztworu opisuje bilans cząsteczkowy:

$$c_0 = [A_1] + 2[A_2] + 3[A_3] + \dots + n[A_n] = [A_1] + \sum_{i=2}^n i[A_i] \quad (2.1)$$

lub molowy:

$$z = [A_1] + [A_2] + [A_3] + \dots + [A_n] = [A_1] + \sum_{i=2}^n [A_i] \quad (2.2)$$

Najczęściej dostępną i znaną wartością w eksperymencie jest stężenie wyjściowe (formalne) związku, c_0 , i formy monomerycznej $[A_1]$. Z tego powodu budowanie teoretycznego modelu opisu procesu agregacji opiera się na zdefiniowaniu stężeń poszczególnych form asocjatów, jako funkcji stężenia formy monomerycznej oraz stałych równowagi opisujących kolejne etapy procesu tworzenia wiązań wodorowych. Weryfikację modelu przeprowadza się poprzez porównanie danych eksperymentalnych z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu opracowanego modelu.

Zazwyczaj pierwszym i najprostszym etapem asocjacji jest dimeryzacja, która przebiega według schematu: $2[A_1] \leftrightarrow [A_2]$. W danej temperaturze stan równowagi tego procesu opisuje wielkość K_1 , która nosi nazwę stałej procesu dimeryzacji.

Stała asocjacji:

$$K_1 = \frac{[A_2]}{[A_1]^2} \quad (2.3)$$

gdzie:

$[A_2]$ – stężenie molowe dimerów;

$[A_1]$ – stężenie molowe monomerów.

W wielu przypadkach proces asocjacji nie zostaje zahamowany na etapie małych agregatów (dimery, trimery, itp.), a w roztworze powstaje całe spektrum form zasocjowanych [25]. Taka różnorodność indywidualu znacznie komplikuje matematyczny opis procesu asocjacji. W literaturze można znaleźć kilka opisów różnych matematycznych modeli. Jeden z najprostszych modeli nieograniczonej asocjacji opiera się na założeniu etapowego przebiegu powstawania agregatów [26, 27]:





$$[A_1] + [A_{n-1}] = [A_n] \quad (2.4.)$$

W opisywanych pracach przyjęto upraszczające założenie, że stałe asocjacji (K_2) są na każdym etapie, oprócz etapu dimeryzacji, takie same:

$$[A_2] = K_1 [A_1]_2$$

$$[A_3] = K_2 [A_2][A_1] = K_2^2 A_2^3$$

$$[A_4] = K_2 [A_3][A_1] = K_2^3 A_1^4$$

$$[A_n] = K_2^{n-1} K_1^n \quad (2.5)$$

Co prowadzi do opisu równowagi w roztworze przy użyciu wyżej zdefiniowanych stałych równowagi.

$$c_0 = \{A_1 + 2K_1 A_1^2\} + \{3K_1 K_2 A_1^3 + 4K_1 K_2^2 A_1^4 + 5K_1 K_2^3 A_1^5 + \dots + nK_1 K_2^{(n-3)} A_1^{(n-1)}\} \quad (2.6)$$

Wyrażenie w drugim nawiasie można opisać za pomocą nieskończonego szeregu geometrycznego:

$$S(n) = 1 + 2x + 3x^2 + \dots + n^{n-1} \quad (2.7)$$

Którego suma będzie:

$$S(n) = \frac{1 - x^n - nx^n (1 - x)}{(1 - x)^2} \quad (2.8)$$

Przekształcając odpowiednio wyrażenie na C_0 , dostajemy:

$$c_0 = A_1 + K_1 \frac{A_1^2 (2 - K_2 A_1)}{(1 - K_2 A_1)^2} \quad (2.9)$$

Zapisując takie równania dla szeregu zmierzonych wartości C_0 , przy znajomości A_1 dla każdego C_0 otrzymano układy równań, które rozwiązywano metodą kolejnych przybliżeń, na wstępnie zakładając początkowe wartości K_1 i K_2 . Po zastosowaniu tego modelu okazuje się, że wartość stałej równowagi dimeryzacji K_1 znacznie różni się od następnej stałej K_2 . W poszukiwaniu „najlepszych” wartości K_1 i K_2 wykorzystywano funkcję $\beta(c_0)$ odpowiadającą stosunkowi absorbancji pasma „wolnego” $\nu(\text{N-H})$ dla stężenia $C_0 - \text{Abs}(c_0)$ do wartości absorbancji nieskończenie rozcieńczonego roztworu – $\text{Abs}(c_\infty)$.

$$\beta(c_0) = \frac{1 + K_2 A_1 (1 - K_1 A_1)}{1 + K_2 A_1 (1 - K_1 A_1)/(1 - K_1 A_1)^2} = \frac{\text{Abs}(c_0)}{\text{Abs}(c_\infty)} \quad (2.10)$$

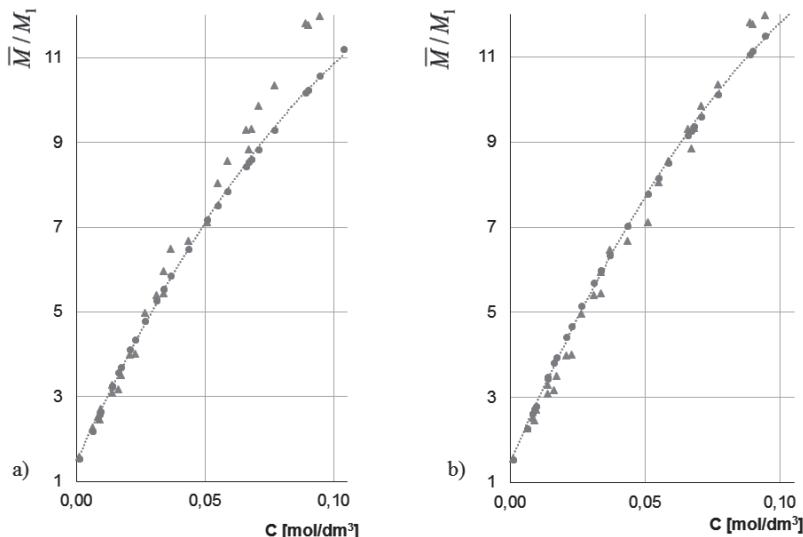
Niezależne określenie stałych równowagi agregacji można przeprowadzić w oparciu o pomiary średniej masy cząsteczkowej dla całego zestawu agregatów. Posłużyć się możemy wielkościami względnej średniej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 (gdzie \bar{M} – średnia masa cząsteczkowa, M_1 – masa monomeru).

Zależność stosunku od stężenia początkowego opisuje wzór:

$$\frac{\bar{M}}{M_1} = \frac{c_0}{A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5 + \dots} \quad (2.11)$$

co po uwzględnieniu zależności wykorzystywanych wyżej przy opisie wyników spektroskopowych i przekształceniu daje:

$$1/\beta = \bar{M}/M_1 \quad (2.12)$$



Rysunek 2.5. (a) Zależność efektywnej masy cząsteczkowej dla N,N' -dietylo mocznika w funkcji stężenia w roztworze CCl_4 , linia przerywana odpowiada wynikom pomiarów spektroskopii IR, trójkąty – oznaczenia danych z pomiarów metodą średnich mas cząsteczkowych. (b) Dopasowanie zależności średniej liczby agregacji w funkcji stężenia dla N,N' -DEU w CCl_4

Figure 2.5. (a) Dependence of relative molecular weights of N,N' -diethylurea on concentration in CCl_4 solutions, dotted line presents the results from IR spectra measurements and triangels the data from molecular weight measurements. (b) Fitting the dependence of the average aggregation number on the molar concentration of N,N' -diethylura in CCl_4

Zastosowane oddzielnie obie metody mają dobrą zgodność przebiegu w funkcji stężenia dla efektywnej masy cząsteczkowej i średniej liczby agregacji IR. Przeprowadzone badania pozwoliły stwierdzić, że jest to prawdziwe do pewnych granic stężenia (w przedstawionym wyżej do poziomu stężenia równego $0,03 \text{ mol/dm}^3$). Jak widać, wartości stałych asocjacji podlegają pewnym zmianom, jeśli poszerzyć zakres stężeń i wykorzystać dwie metody równocześnie. Ponieważ dla wysokich stężeń proces asocjacji jest bardzo silny i intensywność pasm form monomerycznych w obrazie spektralnym jest bardzo mała, trudno dokładnie wyznaczyć maksymalną wartość absorbancji wolnych cząsteczek z tak mało wyraźnych pików. W tym obszarze określenie stopnia agregacji przez pomiar mas cząsteczkowych jest bardziej wiarygodne.

2.3. POMIAR EFEKTYWNEGO MOMENTU DIPOLOWEGO CZĄSTECZEK W ROZTWORZE

W cząsteczkach o trwałych momentach dipolowych zewnętrzne pole elektryczne powoduje ich uporządkowanie w kierunku działającego pola, co opisuje polaryzowalność orientacyjną:

$$\alpha_{or} = \frac{\mu^2}{3kT} \quad (2.13)$$

k – stała Boltzmmana;

α_{or} – polaryzowalność orientacji;

μ – moment dipolowy.

Polaryzowalność całkowita (ogólna) – α_{og} jest sumą trzech składowych:

$$\alpha_{og} = \alpha_e + \alpha_a + \alpha_{or} \quad (2.14)$$

gdzie: α_e – polaryzowalność elektronowa; α_a – polaryzowalność atomowa.

Wielkość ta jest związana z mierzalną wartością przenikalności elektrycznej (ε). Polaryzowalność molową ogólną określa równanie Clausiusa-Mosottiego:

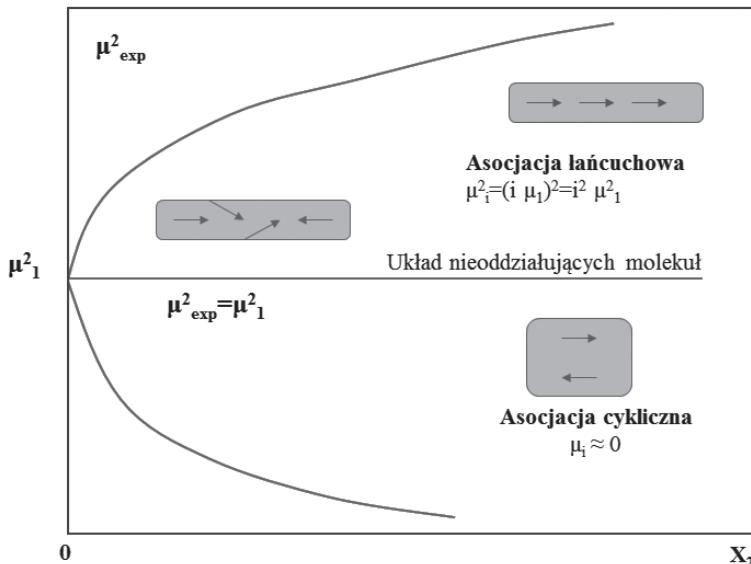
$$P_{og} = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} \frac{M}{\rho} = \frac{4}{3} \pi N_A \alpha_{og} \left[\frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} \right] \quad (2.15)$$

gdzie: M – masa molowa związku [g/mol]; ρ – gęstość [g/cm^3]; N_A – liczba Avogadro [mol^{-1}].

Oszacowanie refrakcji molowej pozwala określić bezpośrednio polaryzowalność orientacyjną, która jest proporcjonalna do kwadratu momentu dipolowego. W przypadku mieszanin mamy do czynienia z sumowaniem polaryzowalności molowej składników z wagą równą ułamkowi molowemu danego składnika.

Utworzenie wiązania wodorowego przejawia się zmianą przenikalności elektrycznej roztworu ε i stąd polaryzowalności molowej. Zjawisko to tłumaczy

się orientacją, względem siebie, wektorów momentów dipolowych składników powstałego kompleksu z wiązaniem wodorowym. W polu zewnętrznym ustawiają się momenty dipolowe agregatów. W zależności od typu agregacji, obserwujemy zmiany momentu dipolowego ze stężeniem pokazane na Rysunku 2.6.



Rysunek 2.6. Zależność $\mu^2_{\text{exp}}(x_2)$ dla różnych typów agregacji molekularnej; μ_i – wartość momentu dla agregatu „i”, gdzie $i = 1, 2, 3, \dots, n$

Figure 2.6. Dependence of $\mu^2_{\text{exp}}(x_2)$ for different form of molecular aggregation

Przedstawia się zmiany kwadratu wartości momentu dipolowego substancji, ponieważ polaryzowalność molowa jest funkcją kwadratu momentu dipolowego. Jak widać, funkcja zależności kwadratu momentu dipolowego od stężenia pozwala jednoznacznie określić, jaki charakter mają agregaty. Jeżeli tworzące się wiązanie wodorowe powoduje względnie trwałe i jednocześnie w przybliżeniu liniowe ustawienie dipoli, to będziemy obserwować przyrost polarności ze stężeniem (asocjat jest bardziej polarny niż monomer) i odwrotnie, jeśli asocjaty będą miały formę cykliczną.

2.4. METODY CHEMII KWANTOWEJ

Określenie struktury agregatów możliwe jest przy wykorzystaniu technik chemii kwantowej, przez porównanie obliczonych wartości momentów dipolowych z eksperymentalnymi. W omawianych publikacjach wykorzystano teorię funkcjonału gęstości.

Teoria funkcjonału gęstości (ang. *Density Functional Theory*, DFT) opiera się na założeniu, że podstawowym źródłem informacji o układzie kwantowym w sta-

nie stacjonarnym jest gęstość elektronowa stanu podstawowego. Zasady mechaniki kwantowej formułuje się tu w oparciu o gęstość ładunku, zamiast funkcji falowej. Podstawę założeń metody DFT stanowią dwa twierdzenia *Hohenberga-Kohna* (1964).

Energię całkowitą stanu podstawowego w metodzie DFT opisuje wyrażenie:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (2.16)$$

gdzie:

E^T – energia kinetyczna nieoddziałujących elektronów;

E^V – energia potencjalna oddziaływanego elektronów z jadrami;

E^J – energia elektrostatyczna odpychania elektronów;

E^{XC} – energia korelacyjno-wymienna (składa się z wymiennej energii wynikającej z asymetryczności funkcji falowej i dynamicznej korelacji ruchu indywidualnych elektronów). Została wprowadzona, jako poprawka na energię kinetyczną wzajemnie oddziałujących elektronów.

Trzy pierwsze człony wyrażenia na energię można określić dość dokładnie za pomocą metod *ab initio* lub metod półempirycznych. Ostatni człon opisujący energię korelacyjno-wymienną nie ma jawniej postaci, dlatego wykorzystuje się tu metody przybliżeń wartości tego funkcjonału. Energję korelacyjno-wymienną E^{XC} przedstawia się jako sumę części korelacyjnej E^C oraz części wymiennej E^x . Przykłady funkcjonałów stosowanych w literaturze; wymienne – *PBE*, *PW91E*, *B3*, korelacyjne – *PBEC*, *P86C*, *PW91C*, *LYP* [29–36].

Połączenie wyrażenia na energię wymiany i korelacji nazywane jest funkcjonałem hybrydowym, np.: *B3*, *BLYP*, *B3LYP*, *PBE0*. Najbardziej popularnym potencjałem hybrydowym jest *B3LYP* (z ang. *Becke 3-term correlation functional; Lee, Yang, and Parr exchange functional*). Konstrukcja funkcjonału *PW91*, wykorzystywanego w obliczeniach prezentowanych prac jest analogiczna do *B3LYP*, z wyjątkiem członu opisującego nielokalną korelację, która została wprowadzony przez Perdewa-Wanga w 1991 (*PW91*), ale zachowuje trzy parametry uzyskane dla *B3LYP* [37].

2.4.1. Baza funkcyjna

We wszystkich obliczeniach przedstawionych w pracy stosowano bazę funkcyjną $6-31G+(d,p)$. Taki zapis oznacza bazę funkcji gaussowskich (G) z rozszczepionymi funkcjami walencyjnymi (*split valence*) opisywaną powłokami elektronowymi oznaczonymi za pomocą cyfr. Pojedynczy orbital stanowiący wynik kombinacji sześciu orbitali Gaussowskich (GTO) opisuje powłokę wewnętrzną. Powłoka walencyjna jest opisana cyframi 31, co oznacza trzy skontraktowane orbitale przypadające na każdy orbital walencyjny, pierwszy złożony jest z 3 GTO, a drugi zawiera tylko jeden GTO. Plus „+” odpowiada wprowadzeniu jednej rozmytej funkcji dla atomu ciężkiego, co powoduje, że orbital może zajmować większy obszar w przestrzeni.

Oznaczenia (d,p) opisują funkcje polaryzacyjne rozszerzające bazę o jedną funkcję typu d na ciężkich atomach i jedną funkcję typu p na atomach wodoru.

2.5. WPŁYW ROZPUSZCZALNIKA

Większość reakcji chemicznych przeprowadza się w roztworze, podobnie jak badania właściwości cząsteczek. Wybór rozpuszczalnika, wpływa na określenie właściwości fizykochemicznych (termodynamicznych, kinetycznych i spektroskopowych), przy czym istotne mogą być różnice wynikające z różnorodności oddziaływań między molekułami substancji rozpuszczonych i rozpuszczalnika, co opisujemy terminem *polarności rozpuszczalnika*. Istnieje bardzo wiele definicji tego pojęcia. W relacjonowanych badaniach użyto makroskopowej przenikalności elektrycznej środowiska (ϵ), jako miary oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy cząsteczkami substancji rozpuszczonej a rozpuszczalnikiem. Oddziaływanie takie stabilizuje formy polarne substancji rozpuszczonej, przesuwając między innymi równowagę położenia protonu w mostku wodorowym. Wpływ tak rozumianej polarności rozpuszczalników na procesy agregacji pochodnych mocznika badano przez wykorzystanie CCl_4 ($\epsilon = 2,23$), benzenu ($\epsilon = 2,27$), CHCl_3 ($\epsilon = 4,81$) i 1,2-dichloroetanu ($\epsilon = 10,67$). Drugie podejście do pojęcia polarności/aktywności rozpuszczalnika odnosi się do oddziaływań kwasowo/zasadowych z cząsteczkami pochodnych mocznika. W takim podejściu wykorzystuje się na poziomie molekularnym zdolność do tworzenia wiązań wodorowych z cząsteczkami rozpuszczalnika. Prezentowane wyniki świadczą, że to drugie podejście jest niezbędne do wyjaśnienia efektywności agregacji pochodnych mocznika w roztworach w chloroformie i dichloroetanie.

Zasadą prezentowanych badań było komplementarne wykorzystanie kilku technik badawczych, a mianowicie pomiaru średnich mas cząsteczkowych, pomiaru momentów dipolowych i widm IR w funkcji stężenia i temperatury. Takie podejście umożliwiło wielostronny i przez to bardziej obiektywny obraz obserwowanych zjawisk. Pomiar średniej masy cząsteczkowej pozwala wprost określić wielkość powstających agregatów, natomiast pomiar efektywnego momentu dipolowego ich strukturę, liniową bądź cykliczną. Wyniki doświadczalne zostały zweryfikowane poprzez obliczenia teoretyczne oparte na teorii funkcjonału gęstości.

3. TECHNIKI EKSPERYMENTALNE

3.1. SPEKTROSKOPIA IR

Po przygotowaniu odpowiednich naważek, dla każdego związku sporządzono odpowiednie roztwory, a następnie rozcieńczenia. Stężenia (c [mol/dm^3]) dla kaž-

dego pomiaru dobierano według grubości stosowanej kuwety tak, by dla każdego zapisu spektroskopowego zachować stałość iloczynu: $c \text{ [mol/dm}^3\text{]} * l \text{ [cm]}$. Rozcieńczenia starano się prowadzić aż do momentu, w którym w widmie obserwowano tylko pasma pochodzące od form monomerycznych (niezasocjowanych). Do analizy wykorzystano spektrofotometr FTIR Nexus firmy Nicolet.

3.2. POMIARY ŚREDNICH MAS CZĄSTECZKOWYCH

Pomiary średnich mas cząsteczkowych dokonano metodą osmometryczną (ang. *vapour pressure osmometry*, VPO). Wykorzystuje się tu zjawisko obniżenia prężności pary rozpuszczalnika nad roztworem, które zależy jedynie od liczby rozpuszczonych molekuł, a nie od ich natury chemicznej. Mierzy się różnicę temperatur kondensacji i parowania pomiędzy czystym rozpuszczalnikiem a roztworem, przy tym samym ciśnieniu. Zastosowanie technik pomiarowych średniej masy cząsteczkowej w funkcji stężenia dostarcza informacji o rozmiarze tworzących się aglomeratów. Metody te jednak nie nadają się do określenia typu powstających asocjatów. Pomiary osmometryczne wykonano na osmometrze firmy Gonotec model Osmomet 070,

3.3. POMIARY MOMENTÓW DIPOLOWYCH

Momenty dipolowe badanych związków zostały wyznaczone techniką opartą na badaniach roztworów rozcieńczonych. Podstawą tej techniki jest pomiar przenikalności elektrycznej (ϵ), gęstości (d) i współczynnika załamania światła (n), dla kilku lub kilkunastu stężeń roztworów badanej substancji dipolowej w stałej temperaturze. Przenikalność elektryczna została zmierzona na przyrządzie DIPOLO-METR DMO 1, pracującym na zasadzie dudnieniowej przy częstotliwości pomiarowej 2 MHz. Dokładność pomiaru wynosiła $\pm 2 \cdot 10^{-4}$.

3.4. OBLICZENIA TEORETYCZNE

Obliczenia kwantowo-chemiczne zostały wykonane przy zastosowaniu pakietu programów Gaussian 09 [38]. Celem obliczeń była weryfikacja danych eksperymentalnych, znalezienie minimów energetycznych możliwych konformerów i form powstały układek asocjacyjnych oraz pozyskanie informacji o przewidywanych częstościach i intensywnościach drgań oscylacyjnych pasm w widmach IR dla pojedynczych cząsteczek i odpowiadających im dimerów, trimerów oraz terramerów, a także wyznaczenia kierunków momentów dipolowych utworzonych układów.

Wizualizacji teoretycznych widm w podczerwieni dla poszczególnych konformerów dokonano przy zastosowaniu programu GaussView 05 [39]. Do symulacji tych widm wykorzystano dostępną w programie funkcję z założoną szerokością

połówkową pasma, równą 20 cm^{-1} i 8 cm^{-1} . Wyznaczone intensywności pasm posłużyły do oszacowania stosunku lub określenia przewagi populacji konformerów danego typu dla analizowanej pochodnej. Na podstawie porównania kształtu widm teoretycznych i eksperymentalnych, dokonano interpretacji i przypisań pasm drgań normalnych.

Teoretyczne momenty dipolowe, wyznaczone dla odpowiednich cząsteczek i układów porównano z wynikami doświadczalnymi uzyskanymi metodą pomiarów efektywnych momentów dipolowych. Umożliwiło to interpretację charakteru tworzących się asocjatów i ich geometrii.

Symulację wpływu rozpuszczalnika wykonano przez uwzględnienie w obliczeniach wartości przenikalności elektrycznej za pomocą modelu PCM. Otrzymane wyniki obliczeń optymalnych geometrii niewielkich agregatów badanych w fazie gazowej i w modelu PCM skonfrontowano z danymi eksperymentalnymi.

4. WYNIKI I DYSKUSJA

4.1. DIPOCHODNE MOCZNIKA [1]

Do badanej grupy związków należały dipochodne mocznika, dla których podstawnik stanowiły następujące grupy: metylowa, etylowa, propylowa, allylowa i butylowa. Różnice wynikające z geometrii podstawienia analizowano porównując symetrycznie (N,N') i niesymetrycznie ($N,N-$) podstawioną pochodną etylową.

4.1.1. Pomiary metodą spektroskopii IR

Pomiary widm w podczerwieni (IR) w zależności od stężenia, przeprowadzone zgodnie z opisaną we wstępie techniką (Roz. 2.2), pozwoliły na określenie stałych równowagi agregacji.

Tabela 4.1.1. Stałe asocjacji [dm^3/mol] otrzymane w oparciu o metodę spektroskopii IR w rozpuszczalnikach o różnej polarności w temperaturze 25°C

Table 4.1.1. Self-aggregation constants [dm^3/mol] obtained from IR spectra in solvents of different polarities at 25°C

Pochodne mocznika	CCl_4		CHCl_3		$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	
	K_1	K_2	K_1	K_2	K_1	K_2
$\text{N},\text{N}'-\text{DMU}$	–	–	$7,2 \pm 1,4$	$8,5 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,1$
$\text{N},\text{N}'-\text{DEU}$	$37,6 \pm 6,8$	$354,8 \pm 16,3$	$1,5 \pm 0,5$	$7,9 \pm 2,0$	$1,0 \pm 0,4$	$5,6 \pm 1,2$
$\text{N},\text{N}'-\text{DPU}$	$39,3 \pm 9,4$	$415,4 \pm 44,5$	$3,2 \pm 0,4$	$3,5 \pm 1,1$	$2,6 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,9$
$\text{N},\text{N}'-\text{DAU}$	$32,6 \pm 3,1$	$420,2 \pm 7,13$	$2,4 \pm 0,2$	$9,5 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,4$
$\text{N},\text{N}'-\text{DBU}$	$44,8 \pm 6,6$	$345,1 \pm 27,7$	$1,8 \pm 0,5$	$6,2 \pm 1,4$	$2,7 \pm 0,6$	$4,0 \pm 1,7$

Pochodne mocznika	CCl ₄		CHCl ₃		C ₂ H ₄ Cl ₂	
	K ₁	K ₂	K ₁	K ₂	K ₁	K ₂
N,N-DEU*	12,7 ± 0,9	-	1,5 ± 0,8	-	1,6 ± 0,9	-

* Przyjęto założenie ograniczające proces asocjacji do dimeryzacji.

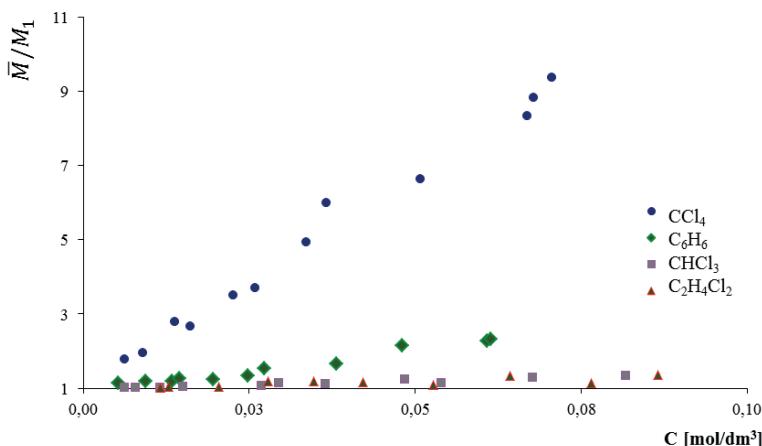
W CCl₄ stwierdzono bardzo silną asocjację badanych związków. Stałe równowagi dimeryzacji mieszczą się w granicach 40 ± 10 [dm³/mol], a wartości K₂, opisujące równowagę przyłączenia kolejnej cząsteczki monomeru są około 10-krotnie wyższe.

Radykalny spadek agregacji daje się zauważać w chloroformie i 1,2-dichloroetanie.

Wysoka efektywność agregacji wynika bezpośrednio z pomiaru zależności średniej masy cząsteczkowej od stężenia. Już przy stężeniu 0,05 M stosunek średniej masy cząsteczkowej do masy monomeru (\bar{M}/M_1) sięga wartości powyżej 10.

4.1.2. Pomiary metodą średnich mas cząsteczkowych

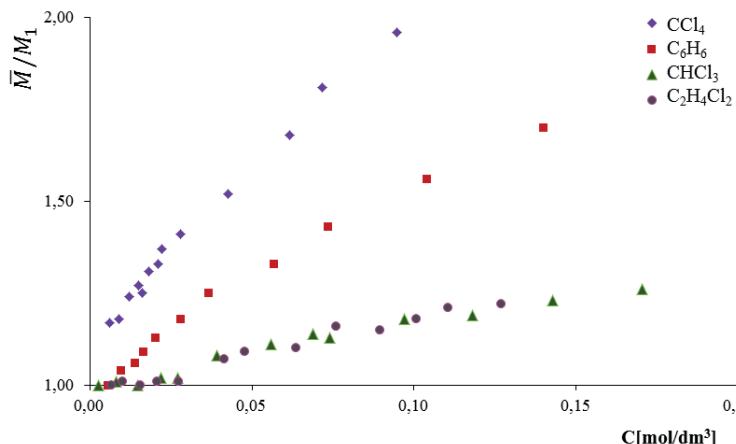
Naturę procesu samo-asocjacji dialkilomoczników badano również metodą pomiaru średniej masy cząsteczkowej, w funkcji stężenia. Zgodnie z formalizmem równowagi tworzenia kompleksu, wzrost stężenia powoduje przyrost ilości asocjatów. Wyniki analizy pozwoliły przede wszystkim na oszacowanie stopnia asocjacji, tzn. wielkości i rozmiaru tworzących się agregatów. Krzywa zależności efektywnej masy cząsteczkowej od stężenia wskazuje na tworzenie się międzymiąsteczkowych wiązań wodorowych. Dla wszystkich pochodnych dialkilomoczników, we wszystkich stosowanych rozpuszczalnikach zanotowano wzrost wartości stosunku średniej masy cząsteczkowej do masy monomeru (\bar{M}/M_1), w funkcji stężenia,



Rysunek 4.1.1. Zależność efektywnej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 od stężenia dla N,N' -DEU w badanych roztworach w temperaturze 40°C

Figure 4.1.1. Dependence of relative molecular weights \bar{M}/M_1 of N,N' -diethylurea on concentration in CCl_4 solutions, $t = 40^\circ\text{C}$

Pochodna podstawiona symetrycznie grupą etylową wykazuje silną asocjację w CCl_4 , gdzie wartość stosunku \bar{M}/M_1 przekracza 2 już dla niskich stężeń, a dla najwyższego sięga prawie 10. W C_6H_6 proces jest wyraźnie słabszy, ale wciąż tworzą się agregaty wyższego stopnia. W bardziej polarnych rozpuszczalnikach CHCl_3 i $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ asocjacja została wyraźnie ograniczona. Dla pozostałych, symetrycznie podstawionych N,N' -dialkilomoczników, przebieg zależności jest bardzo podobny, co wskazuje, że w tym przypadku długość łańcucha alifatycznego nie wpływa znacząco na proces agregacji.



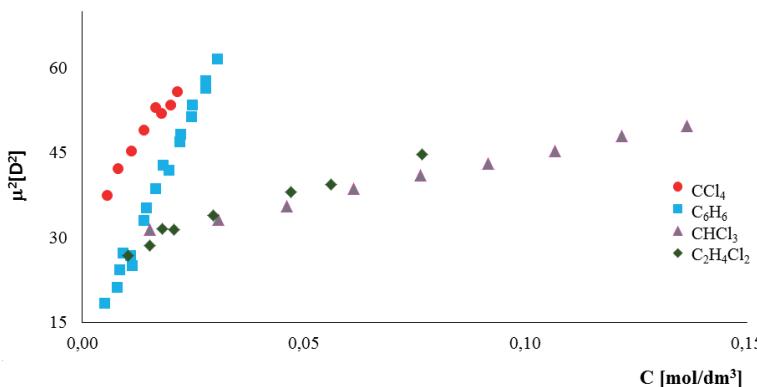
Rysunek 4.1.2. Zależność efektywnej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 od stężenia dla N,N' -DEU w badanych roztworach w temperaturze 40°C

Figure 4.1.2. Dependence of relative molecular weights \bar{M}/M_1 of N,N' -diethylurea on concentration in CCl_4 solutions, $t = 40^\circ\text{C}$

Zmierzone wartości \bar{M}/M_1 dla niesymetrycznie podstawionej pochodnej etyloowej wskazują na znacznie niższy stopień asocjacji w CCl_4 i C_6H_6 , w przeciwieństwie do symetrycznie podstawionego analogu. W obu przypadkach, w całym zmierzonym zakresie stężeń stosunek \bar{M}/M_1 nie przekracza 2. Chloroform, podobnie jak 1,2-dichloroetan, w dużym stopniu blokują asocjację.

4.1.3. Pomiary momentów dipolowych

Geometria ugrupowania amidowego umożliwia powstawanie agregatów o różnym ułożeniu i kształcie. Utworzeniu wiążania wodorowego towarzyszy określona orientacja wektorów momentów dipolowych poszczególnych cząsteczek asocjatów. Dla wszystkich symetrycznie podstawionych pochodnych karbamidu zaobserwowano wzrost wartości μ_{exp}^2 w zakresie mierzonych stężeń, co przykładowo przedstawia Rysunek 4.1.3.



Rysunek 4.1.3. Krzywe zależności $\mu^2[\text{D}]$ w funkcji stężenia dla N,N' -dipropylomocznika w rozpuszczalnikach o różnej polarności, w temperaturze 25°C

Figure 4.1.3. Dependence of the square of the effective dipole moment (m^2) on concentration (mol dm^{-3}) for N,N' -dipropylurea in solvents of different polarity at 25°C

Ten kierunek zmian wskazuje, że powstanie wiązań wodorowych spowodowało liniowe i równoległe ustalenie dipoli, a utworzony asocjat jest bardziej polarny niż monomer. Kąt nachylenia krzywych asocjacyjnych zmienia się dla poszczególnych rozpuszczalników. Im bardziej polarny rozpuszczalnik, tym mniej stroma krzywa, która może wskazywać nie tylko na różny typ budowy, ale także na zmianę rozmiarów agregatów. Efekt stabilizacji form polarnych przez rozpuszczalniki o wyższych wartościach przenikalności elektrycznej jest dużo słabszy niż efekt specyficznych oddziaływań z rozpuszczalnikiem.

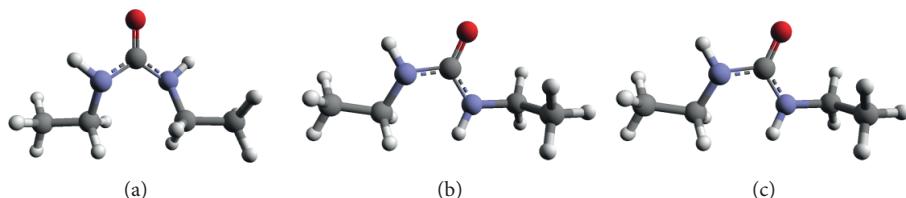
W przypadku pochodnej niesymetrycznie podstawionej, obserwuje się spadek wartości kwadratu momentu dipolowego w funkcji stężenia. Świadczy to o występowaniu formy cyklicznej (zamkniętej). Antyrównoległe ustalenie dipoli molekuł

w agregacie powoduje, że jest on mniej polarny niż monomer. Na podstawie niezależnie wykonanych pomiarów średnich mas cząsteczkowych, można wnioskować, że asocjacja prowadzi głównie do powstawania dimerów.

4.1.4. Obliczenia teoretyczne

W celu weryfikacji otrzymanych wyników eksperymentalnych, przeprowadzono obliczenia kwantowo-chemiczne w fazie gazowej, na poziomie metody DFT z funkcjonałem korelacyjno-wymiennym B3PW91. Obliczenia w hipotetycznej fazie gazowej, gdzie nie ma oddziaływań między molekulą kompleksu a innymi cząsteczkami, zmierzały w kierunku optymalizacji struktury pojedynczych cząsteczek i odpowiadających im dimerów, trimerów oraz terramerów, obliczenia częstości harmonicznych i intensywności, a także wyznaczenia wartości momentów dipolowych utworzonych układów.

Wyniki obliczeń DFT wskazują na możliwe występowanie trzech typów monomerów di-pochodnych mocznika. Cząsteczki symetrycznie podstawionych pochodnych mogą występować w postaci konformerów: *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-trans*, które przedstawiono na Schemacie 4.1.1.



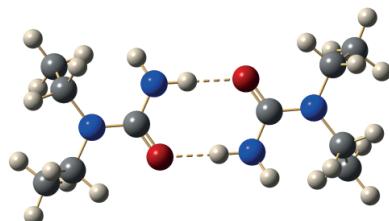
Schemat 4.1.1. Konformery monomerów dla *N,N'*-dietylomocznika: *cis-cis* (a), *cis-trans* (b), *trans-trans* (c) obliczone metodą DFT z funkcjonałem korelacyjno wymiennym B3PW91 na poziomie bazy 6-31+G(*d,p*)

Scheme 4.1.1. Calculated, on the DFT 6-31+G(*d,p*) level, structures of monomeric species of *cis-cis* (a), *cis-trans* (b) *trans-trans* (c) conformers for *N,N'*-diethylurea

Geometria (miejsce i kąty przyłączenia) podstawienia łańcuchami alifatycznymi wpływa na energię i moment dipolowy cząsteczkę. Decyduje o zakrywaniu lub odsłanianiu centrów protonoakceptorowych i protonodonatorowych cząsteczek rozpuszczonych w roztworze, ułatwiając lub utrudniając utworzenie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Typ konformacji może wpływać na rozmiar i kształt, zamknięty lub otwarty, tworzonych układów asocjacyjnych.

Zgodnie z wynikami obliczeń kwantowo-chemicznych, dla dimerów niesymetrycznie podstawionych pochodnych karbamidu energetycznie korzystniejsza forma asocjacji to dimer zamknięty, Schemat 4.1.2. Energia cyklicznego agregatu jest prawie o 4,5 kcal/mol niższa od liniowego dimeru, zaś wartość momentu dipo-

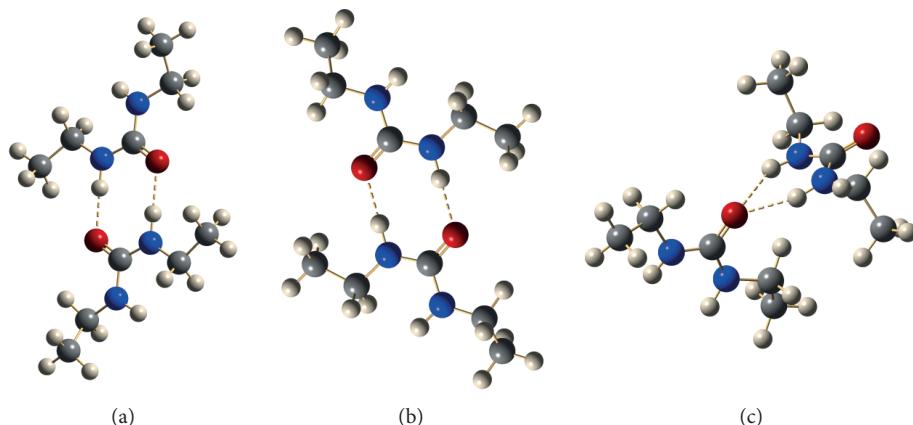
lowego jest wyraźnie niższa od tej dla monomeru. Wynik ten jest zgodny z eksperymentem, gdzie zaobserwowano spadek μ^2 wraz ze wzrostem stężenia.



Schemat 4.1.2. Struktura cyklicznego dimeru *N,N*-dietylomocznika wyznaczona na podstawie obliczeń teoretycznych DFT

Scheme 4.1.2. Optimized structures of cyclic, centrosymmetric dimer of *N,N*-dialkyl derivatives

Obliczenia pozwalają przyjąć założenia dotyczące charakteru asocjatów. Dla etapu dimeryzacji symetrycznych podstawionych można założyć występowanie trzech możliwych konformerów, które zaprezentowano na Schemacie 4.1.3.



Schemat 4.1.3. Struktury dimerów *N,N'*-dietylomocznika: *cis-cis* (a), *cis-trans* (b), *trans-trans* (c) obliczone metodą DFT z funkcjonałem korelacyjno wymiennym B3PW91 na poziomie bazy 6-31+G(*d,p*)

Scheme 4.1.3. Calculated, on the DFT level, structures of dimeric species of *cis-cis* (a), *cis-trans* (b) and *trans-trans* (c) conformers of *N,N'*-diethylurea

Biorąc pod uwagę kryterium energii tworzenia kompleksów z wiązaniem wodorowym, wyniki porównania obliczeń typów dimerów symetrycznych pochodnych *N,N'*-dialkilopochodnych mocznika wskazują na dominujący charakter cyklicznych form, utworzonych z konformerów *cis-trans*. Występowanie tego rodzaju agregatów spowodowałoby spadek wartości momentów dipolowych w odniesieniu do wyznaczonych momentów dipolowych monomerów. Takie zachowanie byłoby sprzeczne z danymi eksperymentalnymi. Zachowanie takie jest charakterystyczne dla wszystkich badanych symetrycznych pochodnych i dowodzi liniowej agregacji konforme-

rów *trans-trans*. Zgodnie z obliczeniami DFT, energia tych dimerów jest o 3–5 kcal/mol wyższa od energii asocjatów *cis-trans*, dla których znaleziono najniższe wartości energii. Można przypuszczać, że różnica ta wynika z faktu nieuwzględnienia oddziaływań ze środowiskiem w obliczeniach kwantowo-chemicznych.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń teoretycznych dla trimerów również wskazują na formę agregatów zamkniętych, jako bardziej stabilnych energetycznie. Wartości wyznaczonych momentów dipolowych sugerują jednak, że faworyzowana jest asocjacja do form otwartych łańcuchów. Zgodność części eksperymentalnej i teoretycznej zarówno w zakresie obliczonej energii, jak i wartości momentów dipolowych uzyskano dla etapu asocjacji do tetramerów. Wyznaczone wartości energii wskazują, że najkorzystniejszą energetycznie strukturą jest konformer *trans-trans*, który ma tendencję do liniowej agregacji. Dla otwartego typu samo-asocjacji energia form liniowych jest niższa o 6–12 kcal/mol od energii form cyklicznych (Tab. 4.1.2).

Tabela 4.1.2. Wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych metodą (B3PW91/6-31+G(*d,p*)) dla tetramerów dialkilomoczników

Table 4.1.2. Calculated (B3PW91/6-31+G (*d,p*) parameters for tetramers

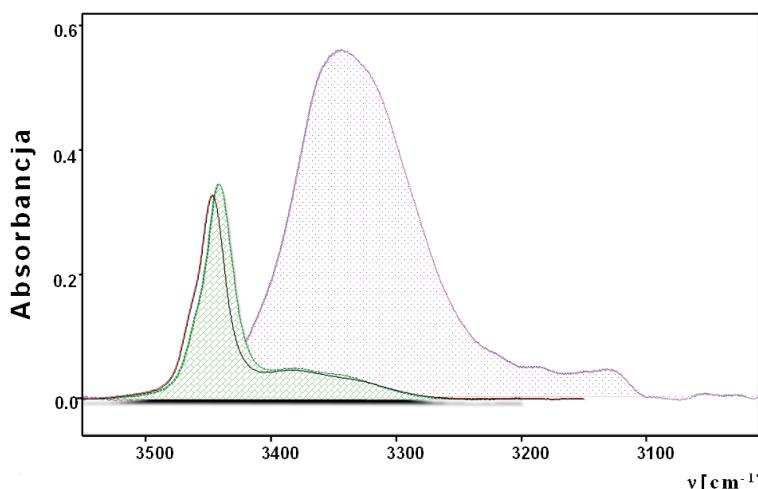
Tetramery	Typ asocjatu	Energia stanu [kcal/mol]	ΔE^* [kcal/mol]	Moment dipolowy [D]	Eksperymentalny** moment dipolowy [D]
N,N'-DMU	zamknięty	9,91	-36,72	2,10	
	otwarty	0,00	-26,94	22,53	5,75 ^b
N,N'-DEU	zamknięty	14,12	-33,09	1,57	
	otwarty	0,00	-27,74	22,37	8,61 ^a
N,N'-DPU	zamknięty	14,93	-32,52	2,08	
	otwarty	0,00	-27,61	21,99	8,44 ^a
N,N'-DBU	zamknięty	15,00	-32,61	1,33	
	otwarty	0,00	-27,52	21,61	8,42 ^a

* ΔE oznacza różnicę między energią agregatu a sumą energii tworzących ten agregat odpowiednich monomerów.

** Eksperymentalne wartości momentów dipolowych dla maksymalnych stężeń badanych związków w 25°C w roztworach ^aCCl₄, ^bbenzenu.

Tworzenie się łańcuchów asocjacyjnych powoduje wzrost polarności agregatu, w stosunku do pojedynczych molekuł. Przeprowadzone obliczenia kwantowo-chemiczne dowodzą, że w przypadku tetramerów to właśnie ten sposób łączenia się cząsteczek jest dominującym, co prowadzi do przyrostu polarności ze wzrostem stężenia, zgodnie z eksperymentem. Brak ścisłej zgodności, co do wyznaczonych w eksperymencie i teoretycznie obliczonych wartości momentów dipolowych może wynikać z faktu, że w realnym roztworze istnieją również formy *cis-trans*, które agregują w postaci zamkniętych dimerów ułożonych naprzemiennie w zygzakowe taśmy [21]. Wyznaczany zaś w eksperymencie moment dipolowy jest wypadkową udziału wszystkich typów agregacji. Obliczenia teoretyczne dowodzą przewagi udziału konformerów *trans-trans* łączących się w liniowe łańcuchy oligomoczni-kowe.

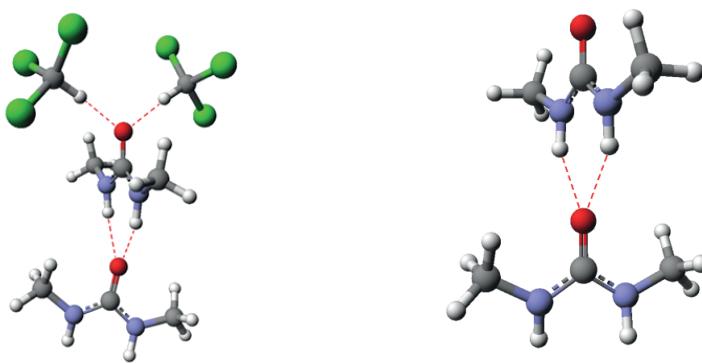
Ocena wpływu polarności rozpuszczalnika na proces asocjacji badanych związków pokazała pewne prawidłowości. Di-podstawione pochodne mocznika wykazują silną asocjację w rozpuszczalnikach niepolarnych (czterochlorek węgla, benzen), w wyniku której tworzą się agregaty wyższego stopnia. Asocjacja w CCl_4 jest tak silna, że intensywność pasm drgań rozciągających $\nu(\text{NH})$ przypisywanych wolnym formom jest bardzo niska, w porównaniu do pasm form zasocjowanych. W bardziej polarnym dichlorometanie ($\epsilon = 9,1$) i chloroformie ($\epsilon = 4,8$) stopień agregacji jest znacznie niższy (pojawia się wyraźne pasmo form monomerycznych) (Rys. 4.1.4.).



Rysunek 4.1.4. Porównanie widm IR, w zakresie $3550\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$, zarejestrowanych w takich samych warunkach ($C = 0,026\text{ M}$, $l = 0,212\text{ mm}$): dla N,N' -dietyloamocznika w CCl_4 (różowe, zakropkowane pole), CHCl_3 (czarna linia ciągła) i dichlorometanu, (zielona linia, cegielkowane pole), zmierzone w temperaturze 25°C

Figure 4.1.4. Comaprisson of IR spectra in the $3550\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$ frequency range, for $C = 0,026\text{ M}$ N,N' -dietyloamocznika in CCl_4 (pink dotted area), CHCl_3 (black solide line) and CH_2Cl_2 , (green, bricked area), $t = 25^\circ\text{C}$

Występowanie tej zależności zostało potwierdzone pomiarem efektywnej masy cząsteczkowej w funkcji stężenia. Wraz ze wzrostem polarności stosowanego rozpuszczalnika, zaobserwowano wyraźny spadek wartości wyznaczonego stosunku średniej masy cząsteczkowej do masy monomeru. Przyczyną jest prawdopodobnie hamowanie asocjacji przez cząsteczki chloroformu, które oddziałują specyficzne z zasadowym centrum badanej substancji. Założenie występowania takiego mechanizmu zostało potwierdzone obliczeniami DFT, w których uwzględniono wpływ otoczenia na naturę oddziaływań w kompleksie. Obliczona energia tworzenia dimeru z dwoma cząsteczkami rozpuszczalnika jest wyższa od energii tworzenia kompleksu czystego związku w stosunku 1:1, Schemat 4.1.4. Przeprowadzone obliczenia wskazują także na rosnącą polaryzację układów, wywołaną ich oddziaływaniami z otoczeniem.



Schemat 4.1.4. Schemat blokowania centrum protonoakceptorowego *N,N'*-dietylo mocznika przez cząsteczki rozpuszczalnika (chloroform)

Schemat 4.1.4. Scheme of protonacceptor centrum of *N,N'*-diethylurea blocking by solution molecules (chloroform)

Analiza wpływu miejsca podstawienia na rodzaj i wielkość tworzonych asocjatów, dokonana na podstawie symetrycznej i niesymetrycznej dietylowych pochodnych mocznika, pokazała bardzo wyraźne różnice w sposobie agregacji we wszystkich zastosowanych metodach pomiarowych. Pomiar efektywnej masy cząsteczkowej wskazuje na znacznie różny stopień asocjacji i rozmiar powstających agregatów. Podczas gdy w czterochlorku węgla pochodna symetryczna wydaje się tworzyć długie oligomery, to już niesymetryczne podstawienie powoduje ograniczenie procesu do dimeryzacji (zależność $\bar{M}/M_1 = f(c)$ dla najwyższych stężeń sięga zaledwie 2).

Długość łańcucha alifatycznego podstawników ma niewielki wpływ na stopień procesu tworzenia aglomeratów.

4.2. DIPOCHODNE TIOMOCZNIKA [2]

W grupie dipochodnych tiomocznika badano roztwory pochodnych podstawionych symetrycznie grupami: metylową – CH_3 , etylową – C_2H_5 , propylową – C_3H_7 , allylową – C_3H_5 , butylową – C_4H_9 i heksylową – C_6H_{11} .

4.2.1. Pomiary metodą spektroskopii IR

Widma w zakresie średniej podczerwieni były rejestrowane w takich samych warunkach eksperymentalnych jak widma pochodnych di-alkilomoczników. Wyraźna zmiana kształtu konturów, poszerzenie i przesunięcie pasm drgań rozciągających vNH wskazują na występowanie silnych oddziaływań wodorowych w roztworach czterochlorku węgla. Rozkład pasm drgań przypisywanych monomerom wskazuje, że są one złożone z dwóch składowych (Rys. 2.2). Efekt ten świadczy o możliwości występowania więcej niż jednego konformeru wolnych cząsteczek, które z kolei mogą tworzyć kilka typów asocjatów o różnej wielkości, przy wzroście stężenia. Natomiast ilość i struktura składowych, na które można rozłożyć szerokie pasmo drgań grup biorących udział w oddziaływaniach międzymolekularnych, jest dość dowolna i nie daje możliwości identyfikacji poszczególnych agregatów.

Wyznaczona w maksimum wartość absorbancji wyodrębnionego pasma drgań grup NH niezasocjowanych cząsteczek została wykorzystana do obliczenia stałych asocjacji. Użyto modelu agregacji takiego, jak w przypadku podwójnie podstawionych pochodnych mocznika. Wyniki uzyskane przedstawiono w Tabeli 4.2.1.

Tabela 4.2.1. Obliczone stałe asocjacji w oparciu o metodę pomiarów spektroskopii IR, w temperaturze 25°C
Table 4.2.1. Self-aggregation constants [dm³/mol] obtained from IR spectra in solvents of different polarities at 25°C

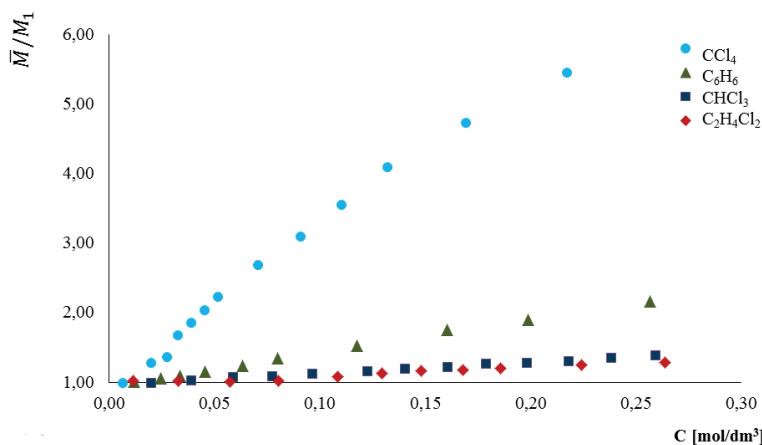
	CCl ₄		CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂	
	K ₁	K ₂	K ₁	K ₂	K ₁	K ₂
N,N'-DMTU			1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,08	1,1 ± 0,1
			1,2 ± 0,01*		1,1 ± 0,01*	
N,N'-DETU	15,8 ± 1,3	51,7 ± 2,9	0,8 ± 0,04	1,2 ± 0,08	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1
			0,9 ± 0,01*		1,0 ± 0,01*	
N,N'-DPTU	9,2 ± 2,4	49,7 ± 8,0	1,5 ± 0,1	0,05 ± 0,1	0,9 ± 0,04	1,4 ± 0,1
			1,0 ± 0,02*		1,0 ± 0,01*	
N,N'-DATU	42,4 ± 4,9	18,9 ± 2,5	1,2 ± 0,1*		3,2 ± 0,5*	
N,N'-DBTU	6,2 ± 0,8	40,5 ± 3,0	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,03	1,8 ± 0,4	1,3 ± 1,0
			1,3 ± 0,03*		1,7 ± 0,1*	
N,N'-DHTU	14,8 ± 1,8	35,9 ± 3,9	1,1 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,04	1,0 ± 0,1
			0,9 ± 0,02*		0,9 ± 0,01*	

* Przyjęto założenie asocjacji tylko do powstawania dimerów.

Silne obniżenie wszystkich parametrów opisujących agregację w porównaniu do pochodnych mocznika, jest bardzo wyraźne.

4.2.2. Pomiary średnich mas cząsteczkowych

Badania średniej masy cząsteczkowej przeprowadzono w czterech rozpuszczalnikach: beznzenie, czterochlorku węgla, chloroformie i 1,2-dichloroetanie. Wyniki pomiarów, niezależnie od rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika, wskazują na występowanie oddziaływań między cząsteczkami substancji rozpuszczonych. Dla wszystkich zbadanych pochodnych tiomocznika w roztworach CCl_4 zanotowano znacznie wyższe stopnie agregacji, w odniesieniu do pozostałych rozpuszczalników. Taką tendencję zaprezentowano na Rysunku 4.2.1.



Rysunek 4.2.1. Zależność efektywnej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 od stężenia dla N,N'-DETU.

Figure 4.2.1. Dependence of relative molecular weight \bar{M}/M_1 on concentration [mol/dm³] for N,N'-DETU

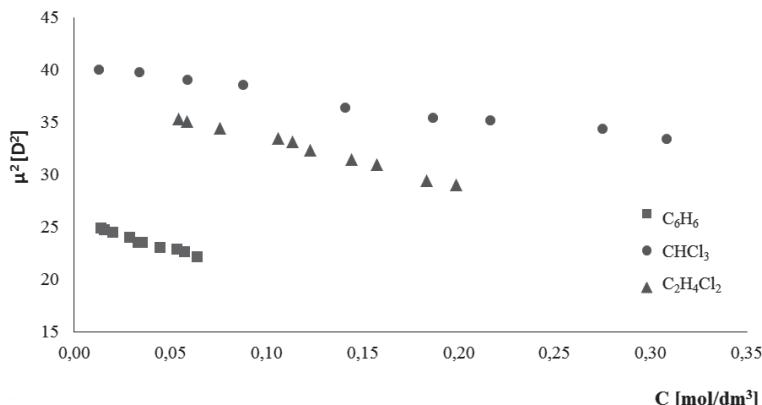
W CCl_4 wyznaczona wartość efektywnej masy cząsteczkowej dla maksymalnych stężeń sięgała prawie poziomu 6. Dwukrotny lub nawet trzykrotny spadek stopnia agregacji zanotowano w benzenie oraz bardziej polarnych: chloroformie i 1,2-dichloroetanie. Łagodniejszy przebieg zależności efektywnej masy cząsteczkowej, w funkcji stężenia w CHCl_3 i $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, powodowany jest blokowaniem wolnej pary elektronowej siarki przez „kwasowy” proton C-H tych rozpuszczalników, podobnie jak w poprzednio opisanych pochodnych mocznika. W rozpuszczalnikach tych zahamowanie procesu asocjacji pochodnych tiomocznika jest na tyle znaczne, że wartość stosunku \bar{M}/M_1 dla maksymalnych stężeń osiąga jedynie poziom 1,5.

4.2.3. Pomiary momentów dipolowych

Wyznaczone zależności $\mu^2 = f(c)$ pozwalają na określenie wpływu stężenia roztworu, rodzaju konformeru, rodzaju rozpuszczalnika oraz długości łańcucha alkilowego podstawnika na charakter asocjacji i typ budowy powstających agregatów. Geometria ugrupowania tioamidowego umożliwia powstawanie asocjatów o róż-

nym kształcie. Dla wszystkich symetryczne podstawionych pochodnych tiokarba-midu zanotowano zmiany wartości μ^2_{exp} w zakresie mierzonych stężeń.

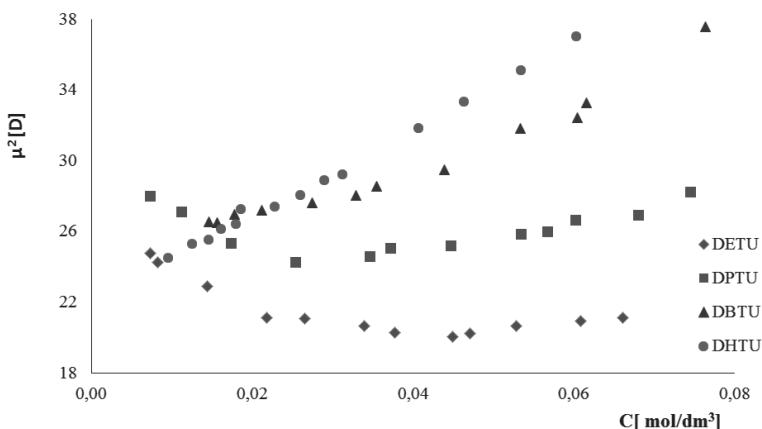
Malejąca zależność stężeniowa $\mu^2 = f(c)$ dla N,N' -dimetylotionocznika wskazuje na tendencję do tworzenia asocjatów mniej polarnych niż monomer (Rys. 4.2.2).



Rysunek 4.2.2. Krzywe zależności kwadratu efektywnego momentu dipolowego, $\mu^2 = f(c)$, od stężenia dla N,N' -DMTU we wszystkich zmierzonych rozpuszczalnikach, w temperaturze 25°C

Figure 4.2.2. Dependence of $\mu^2 = f(c)$ on concentration for N,N' -DMTU, in solvents of different polarities, $t = 25^\circ\text{C}$

Taki kierunek zmian świadczy o nieliniwym ułożeniu cząsteczek substancji rozpuszczonej, która asocjuje w zamkniętych i niepolarnych formach. W tym modelu asocjat na wyższych niż dimer stopniach, przyjmuje formę zygzakowej taśmy, określanej również wstążką [21]. Dla dwóch kolejnych pochodnych z szeregu: N,N' -DETU i N,N' -DPTU, w przypadku czterochlorku węgla, w pewnym zakresie niskich stężeń zaobserwować można spadek wartości momentów dipolowych wraz ze wzrostem stężenia, co może oznaczać, że w tych warunkach także tworzą się asocjaty cykliczne. Przy wyższych stężeniach krzywa ta stabilizuje się i po przekroczeniu pewnego punktu krytycznego następuje się pewien przyrost polarności agregatu (Rys. 4.2.3).

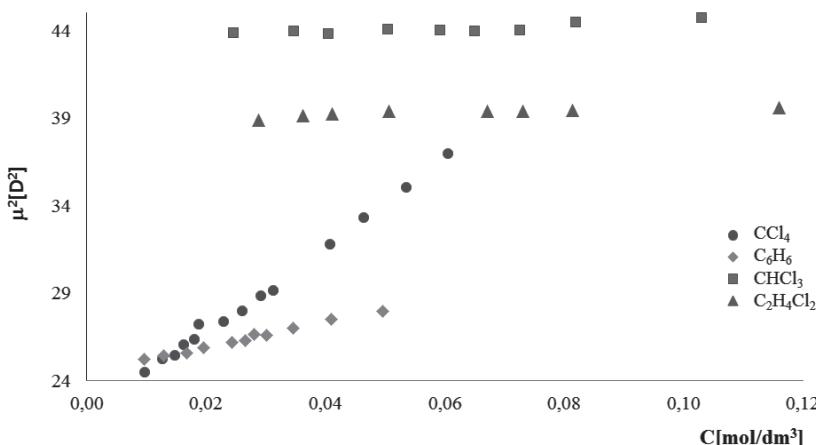


Rysunek 4.2.3. Zależność efektywnego momentu dipolowego, $\mu^2 = f(c)$, od stężenia w CCl_4 dla N,N' -dialkilotiomoczników, w temperaturze 25°C

Figure 4.2.3. Dependence of $\mu^2 = f(c)$ on concentration in CCl_4 for N,N' -dialkylthioureas, $t = 25^\circ\text{C}$

Takie zachowanie może wskazywać, że to głównie przyrost wielkości łańcuchów alifatycznych podstawników jest przyczyną takich zmian. Potwierdzeniem tej teorii są procesy zachodzące dla układów pochodnej N,N' -dibutylowej i N,N' -diheksylowej. Rośnie udział oddziaływań uniwersalnych między łańcuchami podstawników, który staje się siłą porządkującą struktury agregatów w kierunku form bardziej polarnych. Dla pochodnych tych efekty steryczne grup podstawnikowych prowadzą prawdopodobnie do zwiększenia udziału agregacji liniowej wywołanej oddziaływaniami N-H...S .

Dla wszystkich badanych związków zauważono duży wpływ polarności rozpuszczalnika na zdolność do asocjacji cząsteczek. Najsilniejsza agregacja występuje w czterochlorku węgla o najmniejszej przenikalności elektrycznej, następnie w benzenie, słabsza w chloroformie i nieznaczna w 1,2-dichloroetanie – najbardziej polarnym rozpuszczalniku. Przykład takiej zależności zaprezentowano na Rysunku 4.2.4. Im bardziej polarny rozpuszczalnik tym kąt nachylenia krzywej $\mu^2 = f(c)$ jest łagodniejszy.



Rysunek 4.2.4. Krzywe zależności efektywnego momentu dipolowego, $\mu^2 = f(c)$, od stężenia dla N,N'-DHTU we wszystkich zmierzonych rozpuszczalnikach, w temperaturze 25°C

Figure 4.2.4. Dependence of $\mu^2 = f(c)$ on concentration for N,N'-DHTU in various solvents, t = 25°C

Momenty dipolowe monomerów dla poszczególnych związków, wyznaczone z ekstrapolacji do rozcieńczenia nieskończenie wielkiego w odpowiednich rozpuszczalnikach, zostały zaprezentowane w podrozdziale dotyczącym obliczeń teoretycznych DFT.

4.2.4. Obliczenia teoretyczne

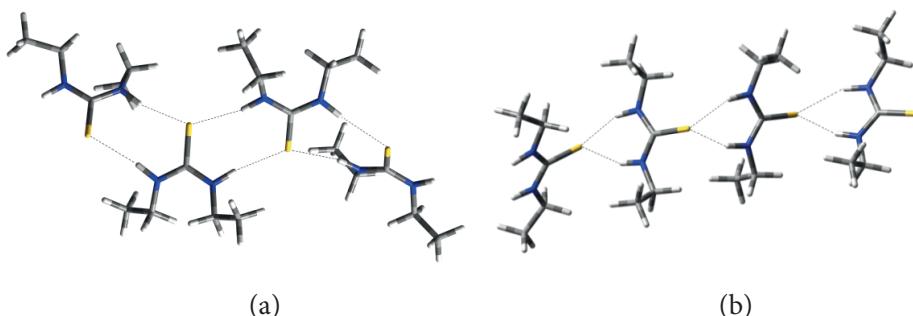
Obliczenia kwantowo-chemiczne pokazują, że największą stabilność spośród badanych monomerów posiadają układy: *cis-trans*. Są one o około 3–4 kcal/mol bardziej stabilne energetycznie niż cząsteczki: *cis-cis*. Konformery *trans-trans* są najmniej stabilne ze wszystkich rozważanych.

Omawiane wcześniej wyniki średnich mas cząsteczkowych wskazują w niektórych przypadkach, na asocjację do wyższych agregatów. Dwie najbardziej stabilne struktury dla trimerów zaprezentowano na Schemacie 4.2.1., a dla tetramerów na Schemacie 4.2.2. Zygzkakowe zamknięte struktury utworzone zostały z konformерów *cis-cis*, zaś konformery *trans-trans* chętnie budują otwarte łańcuchy.



Schemat 4.2.1. Typy trimerów dla *N,N'*-dietylomiocznika: *cis-cis* (a), *trans-trans* (b) obliczone metodą DFT z funkcjonałem korelacyjno wymiennym B3PW91 na poziomie bazy 6-31+ G(d,p)

Scheme 4.2.1. Calculated, B3PW91/6-31 + G(d,p), structures of trimeric conformers of *N,N'*-diethylthiourea; ribbon – a, chain – b



Schemat 4.2.2. Typy tetramerów dla *N,N'*-dietylomiocznika: *cis-cis* (a), *trans-trans* (b) obliczone metodą DFT z funkcjonałem korelacyjno wymiennym B3PW91 na poziomie bazy 6-31+ G(d,p)

Scheme 4.2.2. Calculated, B3PW91/6-31 + G (d,p), structures of tetrameric conformers of *N,N'*-diethylthiourea; ribbon – a, chain – b

Obliczenia wykazały, że wiązania wodorowe występujące w zygzakowatych taśmach, są stabilniejsze, w porównaniu z wiązaniami w łańcuchach. Sugeruje to przewagę cyklicznych form w roztworach niepolarnych rozpuszczalników. Jednak pojawiają się różnice i odstępstwa związane z długością łańcucha alkilowego. Obliczone momenty dipolowe struktur wstępowych sięgają wartości 5–7 D dla trimerów i ok. 8 D dla tetramerów. Odpowiadające im wartości dla form otwartych wynoszą odpowiednio: w przypadku trimerów 20 D i dla tetramerów 30 D. Dane eksperymentalne gdzie, jako wartość momentu dipolowego przyjęto doświadczalnie zmierzony μ dla najwyższego z uzyskanych stężeń, wskazują na wartości z przedziału 5–6 D. Porównanie wyników teoretycznych obliczeń i wartości eksperymentalnych skłania do wniosków, że liniowa forma asocjacji jest mniej prawdopodobna

Badania Desiraju (1989) i Steinera (1998 oraz ich wspólne 1999) [40] wskazują, że chloroform i 1,2-dichloroetan, dzięki posiadaniu „kwasowego protonu”,

mają dużą skłonność do tworzenia wiązań wodorowych z protonoakceptorowymi atomami, N, O i S. Siła oddziaływania zostaje zachowana w znacznym stopniu, nawet w obecności konwencjonalnych grup protonodonatorowych, O-H i N-H. W oparciu o te wyniki, wydaje się być słuszne przyjęcie modelu obliczeń, w którym cząsteczki tych rozpuszczalników są zaangażowane w przebieg procesu samo-agregacji tiomoczników. W czasie tworzenia się równowagi dynamicznej, w roztworze przebiegają konkurencyjne procesy powstawania niekonwencjonalnych wiązań wodorowych C-H···C=S i klasycznych oddziaływań N-H···C=S. Uzyskane wyniki wskazują na to, że oddziaływania cząsteczek rozpuszczalników polarnych, pomimo współzawodnictwa z silniejszymi protonodonatorami, grupami aminowymi N-H, wykazują dużą tendencję do tworzenia oddziaływań międzycząsteczkowych z dialkilotiomocznikami.

Analogicznie jak w przypadku podwójnie podstawionych pochodnych mocznika, polarne rozpuszczalniki blokują centrum zasadowe, co w konsekwencji powoduje zahamowanie procesu asocjacji.

Długość łańcucha alifatycznego wpływa również na geometrię powstających układów asocjacyjnych. Wprowadzanie coraz większych podstawników utrudnia tworzenie wiązań wodorowych, czego wynikiem jest zmiana typu samoorganizacji. Pochodna z najdłuższym łańcuchem (grupa heksylowa) asocjuje prawdopodobnie w otwartym układzie liniowym, zaś pochodna metylowa (najmniejszy podstawnik) – w formie zamkniętej, złożonej z cyklicznych dimerów, naprzemiennie ułożonych w zyzkakowatą taśmę. Za różnicę w tworzonych typach asocjatów odpowiada efekt steryczny wywoływany oddziaływaniem odpychającym długich 6-węglowych łańcuchów podstawnikowych.

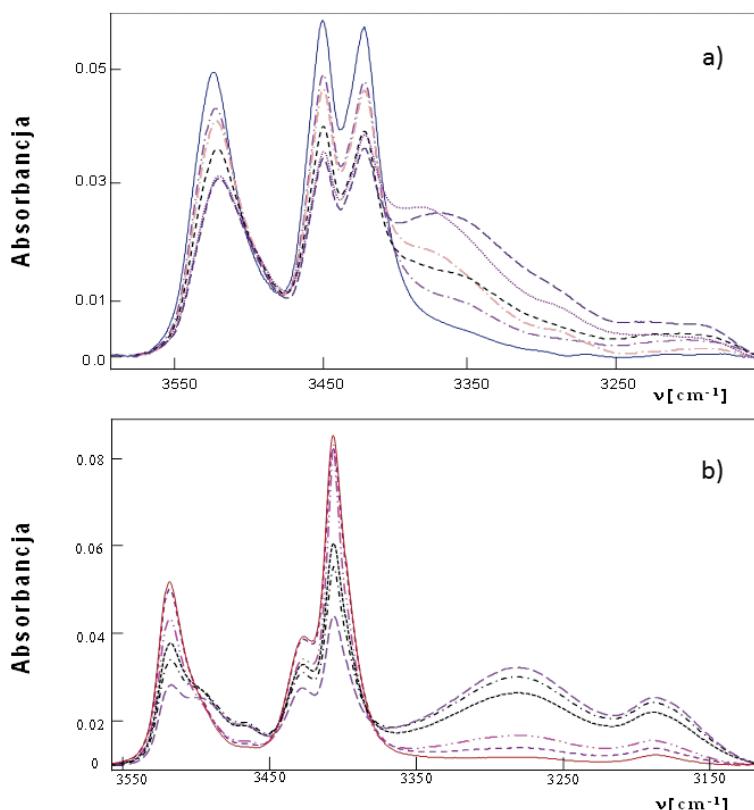
Układy tioamidowe, w odniesieniu do macierzystych moczników charakteryzują się silniejszymi właściwościami protonodonatorowymi, spowodowanymi silniejszą kwasowością protonów grup NH, i jednocześnie słabszymi właściwościami protono-akceptorowymi grupy głównej (C=S). Słabsza zdolność tiomoczników do asocjacji została potwierdzona wszystkimi metodami eksperymentalnymi oraz wartościami wyznaczonych stałych asocjacji. Bardzo wyraźnie odzwierciedla to druga stała asocjacji (K_2) w CCl_4 , która dla asocjatów związków z siarką jest aż o rzęd niższa od stałych wyznaczonych dla analogicznych pochodnych z grupą karboksylową. Taki wynik świadczy o przesunięciu równowagi asocjacyjnej w kierunku procesów tworzenia się mniejszych układów agregacyjnych.

4.3. MONO-ALKILOPOCHODNE [3]

Dla porównania wpływu liczby podstawników na proces asocjacji, przebadano mono-alkilopochodne związki mocznika i tiomocznika podstawione grupami: propylową, butylową i heksylową. Z powodu bardzo słabej rozpuszczalności tych pochodnych w rozpuszczalnikach niepolarnych, pomiary przeprowadzono tylko w chloroformie, dichlorometanie i 1,2-dichloroetanie.

4.3.1. Pomiary metodą spektroskopii IR

Warunki eksperymentu zostały zachowane jak w pomiarach di-podstawionych analogów badanych związków. Na widmach IR pochodnych z jednym podstawnikiem zaobserwowano różną ilość pasm w zakresie drgań rozciągających grup NH ($3550\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$), w porównaniu do obrazów spektralnych ich di-podstawionych analogów. Na widmach IR pochodnych monopodstawionych widać wyraźnie trzy pasma w zakresie drgań rozciągających ν_{NH} : 3518 cm^{-1} , 3426 cm^{-1} , 3406 cm^{-1} , które przypisuje się drganiom oscylatorów grupy niepodstawionej $-\text{NH}_2$ i NH- sąsiadującej z grupą podstawnikową R (R-propyl, butyl, heksyl) w monomerach (tio)moczników.

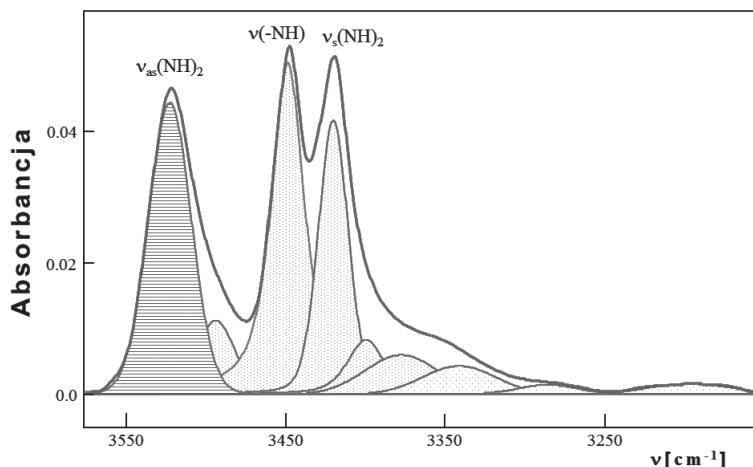


Rysunek 4.3.1a. Seria widm absorpcyjnych *N*-butylomocznika (N-BU) w chloroformie w zakresie stężeń od $8,0 \times 10^{-2}$ do $4,0 \times 10^{-3}$ M w 25°C , b) seria widm absorpcyjnych *N*-butyltiomocznika (N-BTU) w chloroformie w zakresie stężeń od $2,1 \times 10^{-2}$ do $5,7 \times 10^{-3}$ M w 25°C

Figure 4.3.1a. Absorbance evolution as a function of concentration in the $3550\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ frequency range for *N*-butylurea (N-BU) in CHCl_3 , $c = 8,0 \times 10^{-2}\text{--}4,0 \times 10^{-3}$ M, $t = 25^\circ\text{C}$, b) Absorbance evolution as a function of concentration for *N*-butylthiourea (N-BTU) in CHCl_3 , $c = 8,0 \times 10^{-2}\text{--}4,0 \times 10^{-3}$ M, $t = 25^\circ\text{C}$

Przy ok. 3280 cm^{-1} (w chloroformie) zanotowano pasma drgań asocjatów. Szeroki kontur tego pasma i jego przesunięcie w kierunku niższych częstotliwości świadczy o sile i charakterze utworzonych oddziaływań N–H...O dla pochodnych mocznika i wiązań N–H...S dla tiomoczników (Rys. 4.3.1. a,b).

Numeryczny rozdział pasm, przeprowadzony w oparciu o symetryczny model kształtu pasma typu Gaussian-Lorentz, wskazuje, że szerokie kontynuum wynika z nakładania się kilku pasm składowych. Przykład przeprowadzonego rozkładu eksperymentalnego widma absorpcji przedstawiono na Rysunku 4.3.2.



Rysunek 4.3.2. Pasma składowe uzyskane w wyniku dekonwolucji eksperymentalnego widma absorpcyjnego *N*-butylomocznika (*N*-BU) w chloroformie dla stężenia $1,5 \times 10^{-2}\text{ M}$, 25°C

Figure 4.3.2. IR spectrum of *N*-butyrylurea (*N*-BU) ($c = 1,5 \times 10^{-2}\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$) in CHCl_3 obtained after numerical resolution of the bands

Region, w którym występują pasma drgań rozciągających wolnych grup NH monomerów wykorzystano do pozyskania danych niezbędnych do obliczenia stałych asocjacji. Przykład przypisania pasm przedstawiono na Rysunku 4.3.2 dla *N*-butylomocznika. Analizę ilościową oparto o dane wyznaczone z najwyżej położonego pasma. Wyniki obliczeń na podstawie danych spektroskopowych, zebranych w 25°C , dla stałych asocjacji mono podstawionych alkilopochodnych mocznika i tiomocznika, przedstawiono w Tabeli 4.3.1.

Tabela 4.3.1. Obliczone stałe asocjacji dla *N*-alkilo(tio)moczników w oparciu o metodę pomiarów spektroskopii IR, w temperaturze 25°CTable 4.3.1. Self-association constants (dm^3/mol) obtained on the basis of IR spectra in solvent of different polarities at 25°C

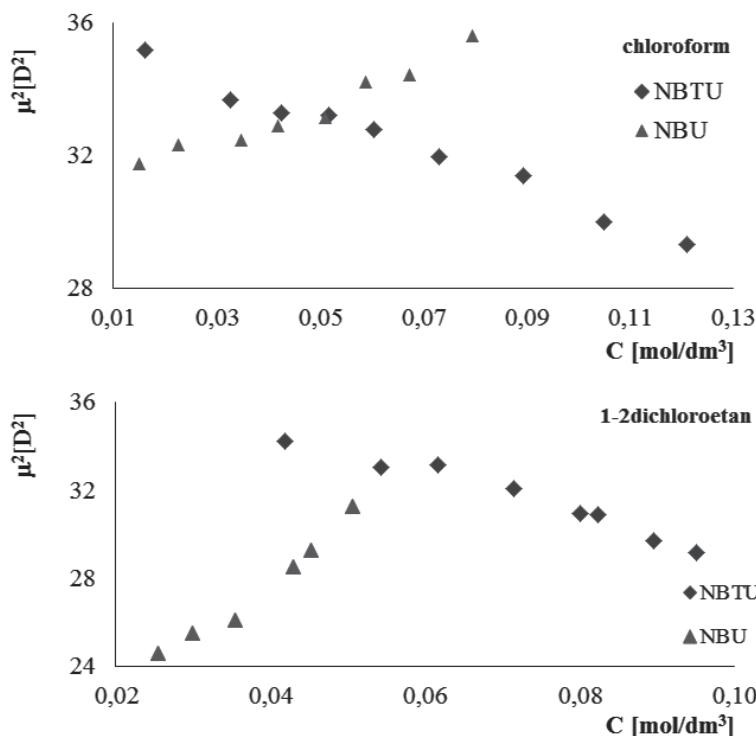
Monopochodne	CHCl_3	CH_2Cl_2
NPU	$K_1 = 3,62 \pm 0,41$	$K_1 = 6,35 \pm 0,79$
	$K_2 = 29,46 \pm 1,08$	$K_2 = 17,88 \pm 1,47$
NBU	$K_1 = 4,27 \pm 0,48$	$K_1 = 9,88 \pm 1,07$
	$K_2 = 20,58 \pm 1,51$	$K_2 = 16,58 \pm 1,66$
NPTU	$K_1 = 1,14 \pm 0,43$	$K_1 = 2,91 \pm 0,24$
	$K_2 = 16,14 \pm 2,61$	$K_2 = 14,21 \pm 0,62$
NBTU	$K_1 = 1,15 \pm 0,51$	$K_1 = 3,56 \pm 0,14$
	$K_2 = 13,34 \pm 0,27$	$K_2 = 0,83 \pm 0,17$
NHTU	$K_1 = 1,20 \pm 0,08$	$K_1 = 1,16 \pm 0,15$
	$K_2 = 7,94 \pm 0,75$	$K_2 = 5,63 \pm 0,08$

Zaobserwowano, że w zmierzonych roztworach chloroformu i dichlorometanu wartości stałych asocjacji dla monoalkilo(tio)moczników są ogólnie wyższe, niż dla odpowiadających im *N,N'*-dipochodnych. Z wyjątkiem pochodnej *N*-butylotiomocznika, stała K_2 okazała się wyższa od stałej K_1 , podobnie jak dla dialkilomoczników. Agregacja pochodnych tiomocznika jak i w przypadku dipochodnych, jest mniej efektywna niż dla pochodnych mocznika.

Pomiary średnich mas cząsteczkowych potwierdzają konkluzje uzyskane na podstawie wartości stałych asocjacji, zmierzonych metodą pomiaru widm IR.

4.3.2. Pomiary momentów dipolowych

Zmianę momentu dipolowego po utworzeniu międzymiąsteczkowego wiążania wodorowego śledzono, jak poprzednio, korzystając z założenia addytywności polaryzowalności molowej, której wielkość jest proporcjonalna do μ^2 . Uzyskane wyniki można scharakteryzować jak na Rysunku 4.3.3, który przykładowo podaje wyniki dla pochodnych butylowych.



Rysunek 4.3.3. Krzywe zależności stężeniowej efektywnego momentu dipolowego dla pochodnych *N*-butylomocznika i tiomocznika, zmierzone w chloroformie i 1,2-dichloroetanie w 25°C

Figure 4.3.3. Dependence of square of effective dipole moment (m^2) on concentration (mol/dm^3) for *N*-butyl urea and thiourea, $t = 25^\circ\text{C}$

Przedstawione zależności wyraźnie wskazują na duże różnice w budowie powstających asocjatów pochodnych mocznika i tiomocznika. Dla *N*-butylomocznika, wraz z rosnącym stężeniem, zanotowano wzrost wartości kwadratu efektywnego momentu dipolowego. Taki wynik świadczy o liniowym charakterze utworzonych agregatów. Odwrotna korelacja tych wartości występuje dla roztworów monopochodnych tiomocznika. Malejąca wartość efektywnego momentu dipolowego, spowodowana utworzeniem wiązania wodorowego, oznacza konieczność przyjęcia innego niż liniowy mechanizmu asocjacji. Efekt ten jest charakterystyczny dla zamkniętego typu agregacji i był już wcześniej obserwowany, np. dla *N,N'*-dimetylotiomocznika.

4.3.3. Obliczenia teoretyczne

Analizę kierunku i wartości momentu oddziaływań wsparto obliczeniami teoretycznymi DFT. Rezultat przeprowadzonych obliczeń DFT zaprezentowano w zamieszczonej poniżej Tabeli 4.3.2.

Tabela 4.3.2. Wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych metodą (B3PW91/6-31+G (d,p)) dla monomerów, dimerów, trimerów i tetramerów *N*-alkilo(tio)moczników

Table 4.3.2. Results of the calculations on the B3LYP/6-31+G(d,p) DTF level of relative energy and dipole moments of *N*-alkyl ureas and *N*-alkyl thioureas aggregates in two different conformations

Obliczenia DFT		Monomery		Dimery		Trimery		Tetramery	
	Typ konformeru	ΔE*	moment dipolowy [D]	ΔE [kcal/mol]	moment dipolowy [D]	ΔE [kcal/mol]	moment dipolowy [D]	ΔE [kcal/mol]	moment dipolowy [D]
NPU	<i>cis</i>	0,97	4,74	0,00	0,25	0,00	4,52	0,00	2,54
	<i>trans</i>	0,00	3,97	5,55	9,06	6,04	11,75	6,62	11,00
NPTU	<i>cis</i>	0,00	6,27	0,00	0,28	4,12	4,47	8,80	2,18
	<i>trans</i>	0,44	5,25	3,32	9,93	0,00	1,86	0,00	0,67
NBU	<i>cis</i>	0,14	4,84	0,00	0,19	0,00	4,68	0,00	1,55
	<i>trans</i>	0,00	3,93	3,60	8,46	3,53	11,40	3,42	10,57
NBTU	<i>cis</i>	0,00	6,37	0,00	0,08	6,92	5,18	12,61	3,47
	<i>trans</i>	1,22	5,22	1,48	9,23	0,00	2,00	0,00	0,62
NHTU	<i>cis</i>	0,14	6,13	0,00	0,10	2,92	5,18	8,02	5,61
	<i>trans</i>	0,00	5,18	3,48	9,26	0,00	2,02	0,00	0,56

ΔE* określa energię konformera względem najbardziej stabilnego.

Wyniki obliczeń teoretycznych momentów dipolowych dla dimerów trimerów i tetramerów pochodnych mocznikowych wskazują, że należy przyjąć model agregacji, w którym dominują konformery *trans*. Dla asocjatów zbudowanych z cząsteczek *trans*, otrzymano wyraźnie wyższe wartości momentów dipolowych niż dla pojedynczych molekuł. Przyjęcie powyższego założenia jest, więc zgodne z wynikami eksperymentu. Jednak obliczenia DFT nie są tak samo spójne z doświadczeniem, jeśli za kryterium oceny przyjąć teoretyczną energię asocjatów. Dla konformerów *trans*, najkorzystniejszym energetycznie okazał się tylko wolny stan form monomerycznych. Utworzenie wiążania wodorowego wpłynęło na przesunięcie równowagi na rzecz asocjatów cząsteczek *cis*, dla których moment dipolowy, obliczony za pomocą metod chemii kwantowej, jest niższy od momentu dipolowego

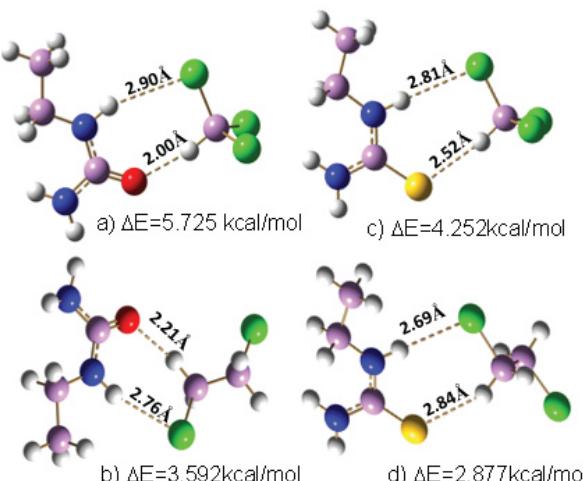
odpowiedającego im monomeru. Rozbieżności między eksperymentem a teorią występują także w przypadku *N*-alkilo tiomoczników. Doświadczalnie zmierzony μ^2 maleje ze wzrostem stężenia, co świadczy o przeciwnym kierunku ułożenia momentów dipolowych cząsteczek budujących asocjat, który jest charakterystyczny dla zamkniętego lub cyklicznego motywu asocjacji. Efekt ten potwierdzają wyniki obliczeń kwantowych momentów dipolowych i energii tworzenia dla monomerów i dimerów. Według obliczeń przeprowadzonych dla wyższych stopni asocjatów, korzystniejsza jest energia trans trimerów i tetramerów, które mają małe momenty dipolowe, co jest zgodne z obserwowanymi zależnościami momentu dipolowego od stężenia.

Jedną z głównych przyczyn rozbieżności między wynikami uzyskanymi w eksperymencie a obliczeniami teoretycznymi, jest brak uwzględnienia wpływu środowiska w obliczeniach. Eksperyment prowadzony był w rozpuszczalnikach o różnej polarności, dlatego w obliczeniach należy uwzględnić wpływ oddziaływań cząsteczek medium z cząsteczkami substancji rozpuszczonej i stopień ich konkurencyjności dla badanych interakcji: substancja rozpuszczona – substancja rozpuszczona. Efekty wywoływane dodatkowymi czynnikami mogą zmieniać nie tylko prawdopodobieństwo utworzenia lub zerwania wiązań wodorowych, ale również np.: wpływając na zmianę wartości współczynnika rozkładu poszczególnych typów struktur monomerów w roztworze. W celu zbadania wpływu rozpuszczalnika na proces asocjacji lub chociażby jego zainicjowanie, przeprowadzono obliczenia dla dimerów (polarnych i niepolarnych) z dwoma cząsteczkami chloroformu, przyłączonych odpowiednio do atomu tlenu lub siarki. Już wstępne obliczenia monomerów z jedną, a następnie dwoma cząsteczkami chloroformu i 1,2-dichloroetanu, zaprezentowane w Tabeli 4.3.3, potwierdzają wyraźne zmiany w zależnościach energii względnej. Np.: dla pochodnych *N*-propylomocznika i *N*-butylomocznika przyłączenie jednej cząsteczki chloroformu sprawia, że preferowanym energetycznie konformerem staje się cząsteczka o geometrii *cis*. Gdy w oddziaływanie zaangażowane są dwie cząsteczki rozpuszczalnika, niższą energię względową osiąga ustawienie *trans*. Taka zmiana może tłumaczyć różnice zależności krzywych stężeniowych, wyznaczone w pomiarach efektywnych momentów dipolowych. Strukturę i energię kompleksów pochodnych mocznika i tiomocznika scharakteryzowano w Tabeli 4.3.3 i na Schemacie 4.3.1

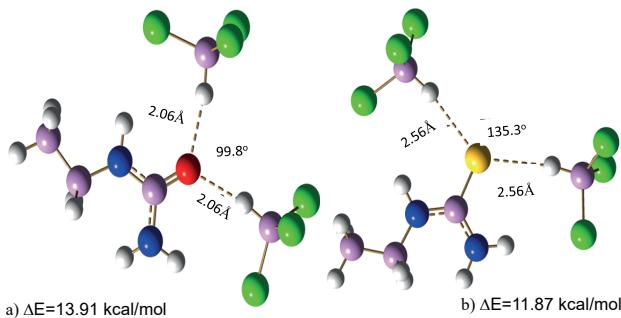
Tabela 4.3.3. Wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych DFT dla kompleksów *N*-alkilo(tio)moczników z rozpuszczalnikiemTable 4.3.3. Results of calculations of relative energy and dipole moments of complexes of *N*-alkyl(thio)urea with molecules of solution

		$1 \times \text{CHCl}_3$		$2 \times \text{CHCl}_3$		$1 \times \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$		$2 \times \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	
	mono-mery	ΔE^*	Moment dipolowy [kcal/mol]	ΔE	Moment dipolowy [kcal/mol]	ΔE	Moment dipolowy [kcal/mol]	ΔE	Moment dipolowy [kcal/mol]
		[kcal/mol]	[D]	[kcal/mol]	[D]	[kcal/mol]	[D]	[kcal/mol]	[D]
NPU	<i>cis</i>	0,65	5,88	0,00	0,20	0,78	4,42	0,00	4,75
	<i>trans</i>	0,00	6,47	0,53	9,08	0,00	5,21	0,53	5,16
NPTU	<i>cis</i>	0,00	5,88	0,00	0,26	0,75	4,37	0,00	4,64
	<i>trans</i>	0,78	6,85	1,55	10,01	0,00	5,31	1,85	5,27
NBU	<i>cis</i>	0,00	6,57	0,00	0,13	0,00	5,49	0,00	5,49
	<i>trans</i>	0,23	7,42	1,33	8,45	0,05	6,44	0,05	6,34
NBTU	<i>cis</i>	0,00	6,53	0,00	0,11	0,00	5,45	0,00	5,46
	<i>trans</i>	1,45	7,13	1,56	9,03	0,20	6,21	1,87	6,47
NHTU	<i>cis</i>	0,00	6,62	0,00	1,27	0,00	5,49	0,00	5,49
	<i>trans</i>	0,16	7,06	1,59	9,05	0,18	6,23	1,84	6,62

*Różnica energii danego stanu i stanu w minimum energii.

Schemat 4.3.1. Obliczone metodą DFT struktury kompleksów z wiązaniem wodorowym dla monomerów *N*-etylo(tio)moczników z cząsteczkami rozpuszczalników: a) N-EU z CHCl_3 ; b) N-EU z $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$; c) N-ETU z CHCl_3 ; (d) N-ETU z $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ Scheme 4.3.1. Calculated structure of *N*-ethyl urea complexes with a) chloroform, b) 1,2-dichloroethane and complexes of *N*-ethyl thiourea with c) chloroform and d) 1,2-dichloroethane

Na Schemacie 4.3.1 zaprezentowano kompleksy monomerów *N*-etylomocznika i *N*-etylotiomicznika z cząsteczkami rozpuszczalników. Obliczone energie wiązań potwierdzają zaobserwowane doświadczalnie dużo słabsze oddziaływanie cząsteczek 1,2-dichloroetanu z cząsteczkami badanych substancji. Energia utworzenia wiązania wodorowego cząsteczki chloroformu z grupą karbonylową jest prawie o 2 kcal/mol wyższa, niż utworzenie takiego oddziaływania z molekułą 1,2-dichloroetanu. W kompleksach z cząsteczką tego typu, za pomocą obliczeń DFT, przewidziano dwa typy wiązań wodorowych. Dla pierwszego przypadku, z chloroformem: silniejsze wiązanie C–H^{..}O o długości ok. 2,00 Å (o 0,72 Å krótsze od sumy promieni van der Waalsa) i słabsze NH^{..}Cl o długości 2,90 Å (o 0,05 Å krótsze od sumy promieni van der Waalsa). Bardziej symetryczne zależności występują dla kompleksów z cząsteczką 1,2-dichloroetanu, gdzie występują odpowiednio wiązania: C–H^{..}O o długości ok. 2,21 Å (o 0,51 Å krótsze od sumy promieni van der Waalsa) i NH^{..}Cl o długości 2,76 Å (o 0,19 Å krótsze od sumy promieni van der Waalsa). Długości wiązań wodorowych (C)H^{..}S dla analogicznych kompleksów, dla pochodnej *N*-etylomiocznika w przypadku chloroformu, są skrócone o 0,48 Å względem sumy promieni van der Waalsa, a w C₂H₄Cl₂ skrócenie dla tego typu wiązania wynosi tylko 0,16 Å. Odległość NH^{..}Cl jest krótsza o 0,14 Å dla chloroformu i o 0,26 Å w 1,2-dichloroetanie od sumy promieni van der Waalsa. Porównanie siły oddziaływań względem rodzaju rozpuszczalnika wskazuje, że dla obu typów pochodnych wiązania (C)H^{..}O, (C)H^{..}S są o wiele silniejsze w chloroformie, natomiast wiązania NH^{..}Cl są silniejsze w 1,2-dichloroetanie. Energia utworzenia kompleksu *N*-etylotiomicznika z cząsteczką chloroformu, ΔE , jest niższa o ok. 1,5 kcal/mol od energii tworzenia dla analogicznego kompleksu dla pochodnej z grupą C=O. Różnica ta rośnie do 2 kcal/mol dla tych kompleksów po dodaniu drugiej molekuły medium, Schemat 4.3.2.



Schemat 4.3.2. Obliczone metodą DFT struktury kompleksów z wiązaniem wodorowym dla monomerów *N*-etyl(tiо)moczników z dwoma cząsteczkami rozpuszczalników: a) N-EU i b) N-ETU z C₂H₄Cl₂

Scheme 4.3.2. Calculated structures of *N*-ethyl ureas and thioureas complexes with two molecules of chloroform

Przyłączenie kolejnej cząsteczki rozpuszczalnika następuje pod znacznie szerszym kątem dla pochodnej tiokarbonylowej, niż dla *N*-etylomocznika. Węższy kąt

utworzenia wiązania z grupą amidową sugeruje większą predyspozycję tych pochodnych do tworzenia liniowych wiązań wodorowych z grupami NH, należącymi do jednej molekuły, i łańcuchowy motyw agregacyjny. Z kolei cząsteczki tiomoczników oddziaływanie pod dużo szerszym kątem, mają tendencję do nieliniowej asocjacji i układania bardziej rozgałęzionych struktur. Dołożenie do obliczeń w fazie gazowej cząsteczek rozpuszczalnika poprawia zgodność teorii z eksperymentem. Zebrane w Tabeli 4.3.4 wyniki obliczeń dla *N*-etylo pochodnych stanowią dowód redukcji energii względnej dla najbardziej polarnego dimeru *trans-trans* z 4,16 kcal/mol do ok. 2 kcal/mol. Zmiana wyznaczonego momentu dipolowego jest niewielka.

Tabela 4.3.4. Wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych DFT dla dimerów *N*-etylo(tio)mocznikówTable 4.3.4. Results of DFT calculations of dimers of *N*-ethyl urea and *N*-ethyl thiourea

		Faza gazowa				CHCl ₃			
		dimer		kompleks z CHCl ₃		dimer		kompleks z CHCl ₃	
		ΔE	moment dipolowy [D]	ΔE	moment dipolowy [D]	ΔE	moment dipolowy [D]	ΔE	moment dipolowy [D]
		[kcal/mol]		[kcal/mol]		[kcal/mol]		[kcal/mol]	
moczniki	<i>cis-cis</i> (<i>c₁</i>)	0,65	0	0,03	0	0,73	0	0,35	0
	<i>cis-cis</i> (<i>c₂</i>)	0,66	0,99	0	0,52	0,78	1,38	0,46	5,27
	<i>cis-trans</i>	0	1,05	0,55	4,18	0	1,21	0	5,85
	<i>trans-trans</i>	4,16	9,10	2,00	9,56	1,63	11,94	0,40	15,09
tiomoczniki	<i>cis-cis</i> (<i>c₁</i>)	0	0	0,04	0	0,03	0	0,05	0
	<i>cis-cis</i> (<i>c₂</i>)	0,09	0,84	0	0,99	0	1,88	0	0,58
	<i>cis-trans</i>	0,77	1,160	1,41	4,69	0,54	1,82	0,68	3,97
	<i>trans-trans</i>	4,54	9,79	4,69	12,37	2,30	13,51	2,70	15,40

Druga technika polegała na rozbudowaniu prowadzonych obliczeń o kwantowo-mechaniczny model ciągły (makroskopowy) rozpuszczalnika, PCM (ang. *polarizable continuum model*), w którym medium traktowane jest jako ośrodek ciągły, a cząsteczka umieszczana jest wewnątrz wnęki w rozpuszczalniku. W środku tej wnęki stała elektryczna jest równa 1, natomiast na zewnątrz ma wartość charakterystyczną dla danego rozpuszczalnika. Zastosowanie tej metody pozwoliło na uwzględnienie makroskopowych efektów solwatacyjnych, a w końcowym efekcie dla dimeru *trans-trans* uzyskano jeszcze niższą wartość energii względnej do wartości 1,63 kcal/mol. Zgodnie z rozkładem Boltzmanna, wynik ten nie świadczy o przewadze populacji tej grupy konformerów. Eksperyment wymaga, aby w populacji agregatów występowały formy z dużym momentem dipolowym. Kiedy połączono obie metody obliczeń optymalnych geometrii w modelu polaryzowalnego kon-

tinuum (PCM) z przyłączeniem cząsteczek chloroformu do badanych dimerów, energia polarnego dimeru obniżyła się do 0,4 kcal/mol, blisko wartości energii najmniej polarnego asocjatu. Taki rezultat świadczy o występowaniu asocjatów o tej geometrii w roztworze i przesunięciu równowagi na ich korzyść. Skonfrontowanie tych wyników z danymi doświadczalnymi, wskazującymi na przewagę asocjatów liniowych tworzących długie łańcuchy, przyniosło oczekiwana zgodność. Wykorzystanie tej kombinacyjnej techniki do odtworzenia eksperymentu dla pochodnych tiomocznikowych także dało dobry rezultat. Najkorzystniejsze energetycznie okazały się mało polarne formy o niskich wartościach momentów dipolowych. Takie wirtualne przewidywanie dobrze odzwierciedla zanotowany spadek wartości efektywnego momentu dipolowego w funkcji stężenia w części eksperimentalnej.

4.4. N,N'-DI-POCHODNE PODSTAWIONE GRUPĄ ALLILOWĄ [4]

Wpływ rodzaju podstawnika na proces samo-asocjacji zbadano na przykładzie diallilo pochodnych mocznika i tiomocznka. Przeprowadzono badania eksperymentalne i teoretyczne w funkcji stężenia dla N,N'-DAU i N,N'-DATU w roztworach: czterochlorku węgla, benzenu, chloroformu i 1,2-dichloroetanu.

4.4.1. Pomiary metodą spektroskopii IR

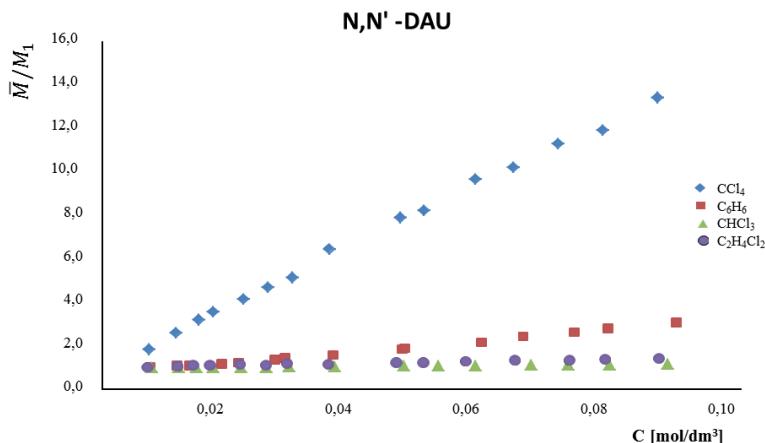
Jakościowa analiza widm absorpcji IR dla pochodnej mocznikowej wskazała na wyraźne podobieństwa kształtu pasm drgań rozciągających grup NH do zarysu konturów pasm dipodstawionych pochodnych alkilowych w tym obszarze (Rys. 2.1). W wyniku wykonanego rozkładu pasm określono, że pasmo przypisywane niezasocjowanym cząsteczkom składa się przede wszystkim z wąskiego i intensywnego pasma, położonego przy ok. 3450 cm^{-1} (zaciemione pasmo na Rysunku 2.4.a) oraz części nakładającego się na nie składowego pasma cząsteczek uczestniczących w tworzeniu wiążania wodorowego. Zgodnie z przyjętą wcześniej metodą obliczeń, do wyznaczenia stałych asocjacji użyto pasma drgań rozciągających grup -NH cząsteczek niezwiązanych. Szerokie, charakterystyczne dla występowania wiążania wodorowego, pasmo asocjatów rozdzielono na pięć składowych pików. Sub-pasma te przypisuje się występowaniu w roztworze więcej niż jednego rodzaju agregatów.

Obraz spektralny diallilo pochodnej tioamidowej, w obszarze drgań rozciągających oscylatorów grup NH wolnych cząsteczek, różni się od widma analogicznej pochodnej z alkilowymi podstawnikami. Zamiast charakterystycznego wąskiego pasma monomerów, zaobserwowano poszerzony pik, który posiada trzy maksima absorbancji, wskazujące na bliskie położenie i nakładanie się trzech składowych oscylatorów grup NH (Rys. 2.4b). Obserwowany triplet w zakresie drgań wolnych grup NH (przy: $3446,4\text{ cm}^{-1}$ $3431,8\text{ cm}^{-1}$ $3410,9\text{ cm}^{-1}$) wskazuje na obecność w roztworze co najmniej dwóch form monomerycznych. Ich specyficzny kształt jest pochodną

nakładania się drgań symetrycznych i asymetrycznych oscylatorów grup NH monomerów. Najwyżej położone pasmo, przy ok. 3446 cm^{-1} , jako najmniej zaburzone przez nakładanie się form asocjowanych, zostało wykorzystane do wyznaczenia stałych asocjacji. Otrzymane wartości stałych asocjacji dla obu pochodnych (Tab.: 4.1.1 i 4.2.1) porównano ze stałymi otrzymanymi dla pochodnych podstawionych taką samą liczbą podstawników, o takiej samej liczbie atomów węgla w łańcuchu podstawnikowym, ale ze wszystkimi nasyconymi wiązaniemami. Odpowiednio porównano pary N,N' -DAU z N,N' -DPU oraz N,N' -DATU z N,N' -DPTU. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że wprowadzenie w podstawniku grupy winylowej nie spowodowało spektakularnych zmian w charakterze procesu asocjacji dla pochodnych z grupą karbonylową. Rząd wielkości wyznaczonych stałych pozostał taki sam. Różnica wartości K_1 i K_2 mieści się w granicach niepewności pomiarowej dla CCl_4 i jest niewielka dla dwóch pozostałych rozpuszczalników, ze wskazaniem na wyższy stopień asocjacji (K_2) pochodnej z grupami 2-propenylu. Pochodne, w których centralnym atomem jest siarka, wykazują znaczne różnice w procesie samo-agregacji. Podczas gdy dla związku z alifatycznymi łańcuchami relacja $K_2 > K_1$ wskazywała na przewagę asocjatorów wyższego stopnia w roztworze CCl_4 , to dla pochodnej allilowej zależność ta uległa odwróceniu: $K_1 > K_2$. Zmiana ta wskazuje na zmianę równowagi i ograniczenie tworzenia wiązań wodorowych do dimerów. Przesuwanie równowagi w kierunku procesu dimeryzacji występuje także w bardziej polarnych rozpuszczalnikach, dla których możliwe było wyznaczenie tylko jednej stałej K . Wyjątkowo przedstawia się sytuacja w chloroformie, gdzie wyznaczona stała sugeruje, że proces asocjacji jest bardziej ograniczony dla alifatycznej pochodnej. W najbardziej polarnym 1,2-dichlorometanie, różnica ta nie jest już tak znacząca, a sam proces jest silniej hamowany w przypadku nienasyconego tiomocznika.

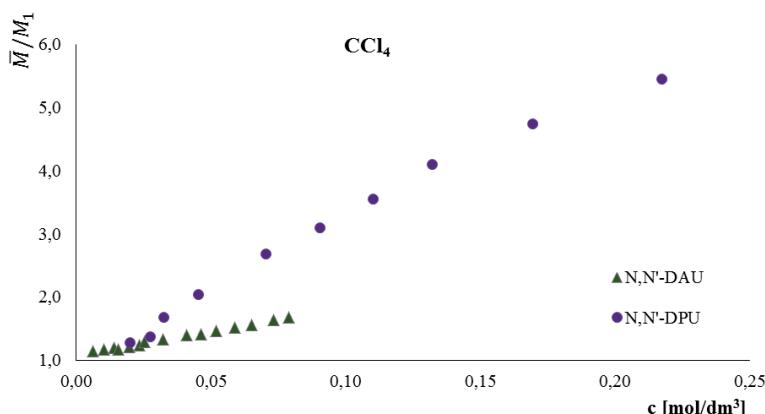
4.4.2. Pomiary metodą średnich mas cząsteczkowych

Wyniki badań tą metodą pozwoliły na oszacowanie stopnia asocjacji, tzn. wielkości i rozmiaru tworzących się agregatów Krzywa zależności efektywnej masy cząsteczkowej od stężenia w CCl_4 dla maksymalnego stężenia sięga prawie 14, co wskazuje na powstawanie oligomerów. W benzenie, stosunek M/M_1 przy najwyższym stężeniu wynosi 3, co oznacza, że proces asocjacji zachodzi do wyższych niż dimery agregatów. W chloroformie i 1,2-dichloroetanie asocjacja została znacznie ograniczona, wartość M/M_1 w całym badanym zakresie nie przekracza 2 (maksymalna wartość to odpowiednio 1,20 i 1,40) (Rys. 4.4.1). Taki wynik potwierdza słuszność przyjęcia modelu dimeryzacji jako dominującego w tych rozpuszczalnikach przy wyznaczaniu stałych asocjacji. Porównanie krzywych zależności pochodnej alifatycznej i allilowej w CCl_4 zaprezentowano na Rysunku 4.4.2. Niewielka różnica w nachyleniu obu krzywych jest zgodna z stosunkiem wartości wyznaczonych stałych asocjacji i ich podobieństwem. W żadnym medium powstawanie wiązań wodorowych nie zostało całkowicie zahamowane.



Rysunek 4.4.1. Zależność efektywnej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 w funkcji stężenia dla N,N' -DAU w badanych rozpuszczalnikach, w temperaturze 40°C

Figure 4.4.1. Dependence of relative (\bar{M}/M_1) average molecular weight for N,N' -DAU in various solvents, t = 40°C

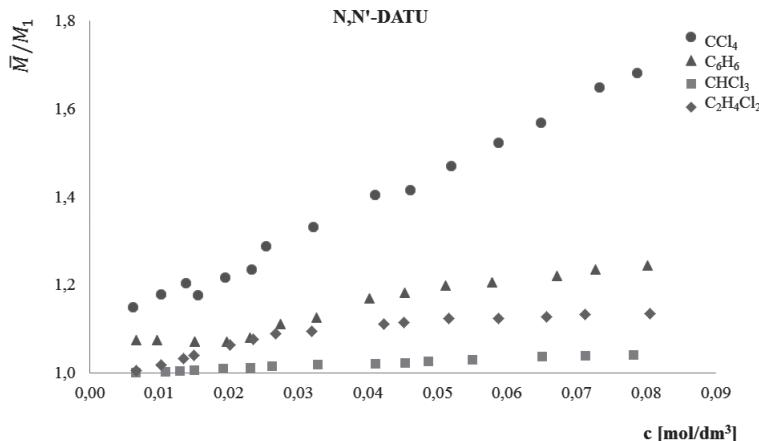


Rysunek 4.4.2. Porównanie zależność efektywnej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 w funkcji stężenia dla N,N' -DAU i N,N' -DPU w CCl_4 , w temperaturze 40°C

Figure 4.4.2. Comparison of dependence of relative (\bar{M}/M_1) average molecular weight on concentration for N,N' -DAU i N,N' -DPU in CCl_4 t = 40°C

Pochodna tiomocznika podstawiona symetrycznie grupą $-C_2H_5$ wykazuje stosunkowo słabą asocjację w CCl_4 i w benzenie. Wartość stosunku M/M_1 nie przekracza 2, nawet dla najwyższych stężeń. W bardziej polarnych rozpuszczalnikach $CHCl_3$ i $C_2H_4Cl_2$ asocjacja została jeszcze bardziej ograniczona. Chloroform, podobnie jak 1,2-dichloroetan, wyraźnie blokuje ten proces. Zmierzone wartości M/M_1 wskazują na znacznie niższy stopień asocjacji, w przeciwieństwie do symetrycznie

podstawionego analogu z grupą karbonylową, Rysunek 4.4.3. Wynika to najprawdopodobniej ze słabej zasadowości grupy C=S, w porównaniu z grupą C=O.



Rysunek 4.4.3. Zależność efektywnej masy cząsteczkowej \bar{M}/M_1 w funkcji stężenia dla N,N' -DATU w badanych rozpuszczalnikach, w temperaturze 40°C

Figure 4.4.3. Dependence of relative (\bar{M}/M_1) average molecular weight for N,N' -DATU in various solvents, $t = 40^\circ\text{C}$

Zgodnie z wyznaczonymi stałymi asocjacji, w tej metodzie pomiarowej także zaobserwowano przesunięcie równowagi w kierunku dimeryzacji. Wyższy stopień asocjacji został osiągnięty dla N,N' -dipropylotiomocznika. Na taką zależność wskazywały także wyznaczone stałe asocjacji (Tab. 4.2.1).

4.4.3. Pomiary momentów dipolowych

Dla wszystkich próbek roztworów N,N' -DAU zaobserwowano wzrost wartości μ_{exp}^2 w zakresie mierzonych stężeń. Taki kierunek zmian wskazuje, że powstanie wiązań wodorowych spowodowało liniowe i równolegle ustawienie dipoli, a utworzony asocjat jest bardziej polarny niż monomer.

Krzywe zależności $\mu^2 = f(c)$, wykreślone dla roztworów N,N' -DATU mają wyraźnie inny kształt i odwrotną tendencję zmian. Wartości zmierzonych momentów dipolowych maleją wraz z rosnącym stężeniem we wszystkich badanych rozpuszczalnikach. Ujemne nachylenie zależności $\mu_{\text{exp}}^2 = f(c)$ świadczy o wzajemnie redukującym się ustawieniu dipoli molekuł w agregacie, co powoduje, że jest on mniej polarny niż niezwiązana cząsteczka.

Przeprowadzone obliczenia dla obu pochodnych były zgodne z eksperymentem.

UWAGI KOŃCOWE

Badania procesu samoasocjacji układów mono- i di-alkilowych pochodnych mocznika i tiomocznika w rozpuszczalnikach o wzrastającej polarności przeprowadzono z wykorzystaniem spektroskopii w zakresie średniej podczerwieni, metody pomiaru średnich mas cząsteczkowych i momentów dipolowych. Dane eksperymentalne zweryfikowano za pomocą teoretycznych obliczeń kwantowo-chemicznych w fazie gazowej, na poziomie metody DFT z funkcjonałem korelacyjno-wymiennym B3PW91. Kluczowe zadania dotyczyły oceny wpływu polarności zastosowanych rozpuszczalników na stan fizyko chemiczny agregacji. Dla realizacji tego celu przeprowadzono obliczenia teoretyczne DFT, w których uwzględniono wpływ otoczenia na naturę oddziaływania w kompleksie. Połączenie metody optymalizacji geometrii w modelu polaryzowalnego kontynuum (PCM) z przyłączeniem cząsteczek chloroformu (1,2-dichloroetanu) do badanych dimerów umożliwiło uzyskanie oczekiwanej zgodność symulacji teoretycznych z eksperymentem. Przyjęcie kombinacyjnej techniki obliczeń oparto na założeniu, że w czasie tworzenia się równowagi dynamicznej, w roztworze przebiegają konkurencyjne procesy powstawania niekonwencjonalnych wiązań wodorowych C–H···C=O (C=S) i klasycznych oddziaływań N–H···C=O (C=S). Wykazano, że cząsteczki rozpuszczalnika łatwo tworzą kompleks z zasadowym centrum aktywnym alkilo-mocznika/tiomocznika, blokując centra protonoakceptorowe, a przez to ograniczając proces samoasocjacji badanych pochodnych mocznika i tiomocznika. Rezultatem wykonanych pomiarów jest opracowany model samoasocjacji alkilowych pochodnych mocznika i ich tio analogów z uwzględnieniem rozmiaru, formy, typu konformerów oraz liczb podstawników.

Typ budowy asocjatów został oceniony na podstawie zmierzonych momentów dipolowych w funkcji stężenia, oraz wyników obliczeń opartych na teorii funkcjonału gęstości (DFT) dla przewidywanych struktur poszczególnych cząsteczek. Dla wszystkich pochodnych mocznika zanotowano wzrost μ^2 wraz ze wzrostem stężenia, spowodowany liniowym typem agregacji, w wyniku oddziaływań przez wiązanie wodorowe typu NH₂···O. Przeciwnie: wartości μ^2 dla N,N'-dimetylomiocznika i mono-N-alkilo-podstawionych tiomoczników wykazały spadek wartości wraz ze wzrostem stężenia, sugerując, że dominującym typem interakcji są cykliczne dimery lub trimery utworzone przez C=S···(HR)₂N–C=S. Model agregacji w różnych rozpuszczalnikach opracowano na podstawie wyników pomiarów średnich mas cząsteczkowych i widm w podczerwieni. Otrzymane rezultaty pozwoliły na przyjęcie modelu ciągłej, nieskończonej asocjacji, opartego na dwóch stałych asocjacji K_1 (dimeryzacja) i K_2 (asocjacja wyższego stopnia niż 2). N,N'-symetryczne pochodne mocznika wykazywały bardzo silną agregację w niepolarnych rozpuszczalnikach (C₆H₆, CCl₄), i słabszą, ale wyraźną asocjację w bardziej „aktywnych” rozpuszczalnikach, jak: CHCl₃ i C₂H₄Cl₂. Charakter procesu dla N,N'-tiomoczników jest bardzo podobny do sposobu asocjacji ich amido analogów, z wyjątkiem stopnia asocjacji, który jest znacznie niższy. Z kolei mono-pochodne, w rozpuszczalnikach polarnych, wykazują wyższą asocjację niż odpowiadające im di-podstawione pochodne, dla

których rozgałęzione łańcuchy alifatyczne utrudniają tworzenie się wiązań wodorowych. Przeprowadzone obliczenia kwantowo-chemiczne dowiodły, że bardziej wiarygodne i lepiej porównywane z danymi eksperymentalnymi wyniki, można osiągnąć przy uwzględnieniu oddziaływań z rozpuszczalnikiem oraz wpływu efektów objętościowych. Różnice w sposobie asocjacji między pochodnymi mocznika i tiomocznika wynikają z silniejszego charakteru zasadowego pierwszego rodzaju związków. Wyniki obliczeń wskazują również, że kąty interakcji z udziałem elektronów wolnej pary są węższe dla pochodnych mocznika, co sprzyja agregacji liniowej. Dla tiomoczników zanotowano bardziej rozgałęziony sposób tworzenia sieci wiązań wodorowych. Ponadto wykazano, że zmniejszenie długości łańcucha alkilowego prowadzi do wzrostu stopnia agregacji poprzez zmniejszenie efektu sterycznego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Obrzud, M. Rospenk, A. Koll, *J. Phys. Chem. B*, 2010, **114**, 15905.
- [2] M. Obrzud, M. Rospenk, A. Koll, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1018**, 54.
- [3] M. Obrzud, M. Rospenk, A. Koll, *Phys. Chem., Chem. Phys.*, 2014, **16**, 3209.
- [4] M. Rospenk, M. Obrzud, A. Koll, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2017, **186**, 112.
- [5] M. George, G. Tan, V.T. John, R.G. Weiss, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 3243.
- [6] C. Fong, D. Wells, I. Krodkiewska, P.G. Hartley, C.J. Drummond, *Chem. Mater.*, 2006, **18**, 594.
- [7] J.A. Shellman, C. Schellman, [w:] *The Proteins*, Vol. II, H. Neurath (Red.), Academic Press, New York 1974.
- [8] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, Wiley, New York 1980.
- [9] J.R. Warren, J.A. Gordon, *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **420**, 397.
- [10] D. Elbaum, E.R. Pandolfelli, T.T. Herskovits, *Biochemistry*, 1974, **13**, 1278.
- [11] G.A. Groszek, *Org. Process Res. Develop.*, 2002, **6**, 759.
- [12] P.A. Yonora, G.M. Stoilkova, *J. Plant Grow Regul.*, 2005, **23**, 280.
- [13] A. Kurozumi, S. Ototake, H. Sato, S. Tanabe, T. Hayaoka, A. Masui, U.S. Patent No. 4, 734, 436, 1988.
- [14] D. Delorme, V. Gregor, E. Roberts, E. Sun. U.S. Patent No. 6, 376, 534, 2002.
- [15] S. Pal, A.K. Manna, S.K. Pati, *J. Chem. Phys.*, 2008, **129**, 204301.
- [16] N. Poklar, G. Vesnaver, S. Lapanje, *J. Protein Chem.*, 1995, **14 (8)**, 709.
- [17] B. Czarnik-Matusewicz, S.B. Kim, Y.M. Jung, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113** (2), 559.
- [18] M.C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T.W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8415.
- [19] A. Masunov, J.J. Dannenberg, *J. Phys. Chem. B*, 2000, **104**, 806.
- [20] R. Custelcean, *Chem. Commun.*, 2008, **3**, 295.
- [21] M. George, G. Tan, V.T. John, R.G. Weiss, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 3243.
- [22] Thermo Scientific™ GRAMS/AI™ Spectroscopy Software, Galactic Ind. Corp., Woburn, USA.
- [23] V. E. Borisenko, E.I. Greseva, E.V. Dukhnova, I.V. Nacheva, *J. Mol. Struct.*, 1994, **324**, 199.
- [24] V.E. Borisenko. *Polish J. Chem.*, 2009, **83**, 1025.
- [25] J. Cioslowski, G. Liu, D. Moncrieff, 2000, **316**, 536.
- [26] D.F. Bradley, M.K. Wolf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1959, **45**, 944.
- [27] D.F. Bradley, G. Felsenfeled, *Nature*, 1959, **184**, 1920.
- [28] B. Żywucki „Praca doktorska”, Poznań 1986.

- [29] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev., 1964, **136**, B864.
- [30] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B, 1988, **37**, 785.
- [31] A.D. Becke, J. Chem. Phys., 1993, **98**, 5648.
- [32] J.P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. B, 1992, **45**, 13244.
- [33] A. Becke, Phys. Rev. A, 1988, **38**, 3098.
- [34] J. Perdew, Phys. Rev. B, 1986, **33**, 8822.
- [35] J. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett., 1996, **77**, 3865.
- [36] A.C Tuma, D. Boese, N. Handy, Phys. Chem. Chem. Phys., 1999, **1**, 3939.
- [37] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*, Wiley, New York 2007.
- [38] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [39] GaussView, Version 5, R. Dennington, T. Keith, J. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.
- [40] G.R. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*, Oxford University Press Inc., New York 1999.

BETAINY JAKO AKCEPTORY PROTONU

BETAINES AS PROTON-ACCEPTORS

Zofia Dega-Szafran*, Mirosław Szafran

Wydział Chemiczny Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza

ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań

*e-mail: degasz@amu.edu.pl

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Kompleksy betain alifatycznych z kwasami
2. Betainy pirydyny i jej pochodne jako akceptory protonu
3. Kompleksy betain N-alkilopiperdyn
4. Betainy 1,4-dimetylopiperazyny jako akceptory protonu
5. Betainy chinuklidyny i ich kompleksy z kwasami
6. Betainy DABCO i ich kompleksy z kwasami
7. Kompleksy betainy N-metylomorfoliny

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Zofia Dega-Szafran, profesor senior Wydziału Chemiczno-Metaleurgicznego Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Studia chemiczne ukończyła w 1955 r. na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza. W latach 1955–1974 pracowała w Instytucie Chemii Organicznej PAN, a od 1974 r. do 2005 r. na Wydziale Chemiczno-Metaleurgicznym Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza. Stopień doktora nauk przyrodniczych uzyskała w 1964 r., stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych w 1976 r., a tytuł profesora zwyczajnego w 1991 r. W latach 1982–1992 odbyły się trzy staże naukowe w grupie profesora Alana Katritzky'ego na Uniwersytecie Floryda, Gainesville, USA. Powadzi badania obejmujące oddziaływanie molekularne i przeniesienie protonu w kompleksach kwasowo-zasadowych. Zainteresowanie IV-rzędowymi solarami amoniowymi z atomem azotu wbudowanym w pierścień alicykliczny wiąże się z ich właściwościami powierzchniowo-czynnymi oraz potencjalną aktywnością biologiczną. Współpraca z grupą poznańskich krystalografów, o światowej renomie, zaowocowała wspólnymi pracami dotyczącymi struktury molekularnej wielu kompleksów z wiązaniem wodorowym, scharakteryzowanych również metodami spektoskopowymi i metodami chemii kwantowej. Dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje 325 pozycji, w większości opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Prof. dr hab. Mirosław Szafran, ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 1956 r. i podjął pracę w Katedrze Chemii Organicznej. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 1960 r. W roku 1964 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych na podstawie rozprawy na temat silnych wiązań wodorowych w kompleksach N-tlenków pirydyn badanych spektroskopią IR. W latach 1967–1968 jako stypendysta British Council odbył staż w Norwich, Anglia, a w latach 1987–1989 i 1991–1992 współpracował z profesorem Alanem R. Katritzky'ego na Uniwersytecie Floryda, Gainesville, USA. W 1972 r. uzyskał tytuł profesora nadzwyczajnego, a w 1979 profesora zwyczajnego. Od 2004 r. jest profesorem seniorem Wydziału Chemiczno-Metaleurgicznego Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Obecnie zajmuje się syntezą betain i ich kompleksów z kwasami, określaniem ich struktur i właściwości spektroskopowych. Jest promotorem 14 rozpraw doktorskich. Dorobek naukowy to 399 publikacji.

ABSTRACT

Ammonium alkanoates (ammonioalkanocarboxylates) are zwitterions (or inner salts, or betaines), because they possess formally charged ammonium and carboxylate groups separated by one or more sp^3 carbon atoms. The chemistry of betaines has become a subject of particular interest due to their applications in biological research, especially with regard to their important role in aminoacid synthesis as methyl transfer agents. The crystals of many betaine complexes display interesting physical properties, exhibiting phase transitions with ferroelectric, antiferroelctric and ferroelastic behavior. Betaines containing a hydrophobic chain in the range of 8–20 carbon atoms show the unique properties characteristic for amphoteric surfactants and their current industrial application is in toiletries and personal care products.

The conformational structure of zwitterionic molecules depends on several factors. The electrostatic attraction between two charged groups depends strongly on arm flexibility (energy differences between rotational *trans* and *gauche* isomers), bulkiness and hydration of charged groups preventing their close approach, solvent and arm electrical properties which control electrostatic attraction between two opposite charged groups, and polarization of solvent around the molecule caused by the dielectric discontinuity between solvent and solute interior (image charge effect). Electrostatic interaction is the common determinant and probably the most important element in structure-reactivity correlation in organic and biological systems. On the other hand, organic compounds are thought to be pure even though they may be a mixture of conformational isomers. This is because the isomers covert rapidly with each other at room temperature and their individual reactives are little known. Occasionally the conformers may be stabilized in the crystallographic matrixes of polymorphic structures.

This article describes structures of seven groups of aliphatic, aromatic and alicyclic betaines and numbers of their new hydrogen-bonded complexes with mineral and organic acids.

Keywords: betaines, hydrogen-bonded complexes, molecular structures

Słowa kluczowe: betainy, kompleksy z wiązaniem wodorowym, struktura

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AH	– kwas
ax	– pozycja aksjalna
B	– betaina
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCA	– kwas dichlorooctowy
DCNP	– 2,6-dichloro-4-nitrofenol
DNP	– 3,4-dinitrofenol
eq	– pozycja ekwatorialna
HBA	– kwas <i>p</i> -hydroksybenzoëowy
IBA	– kwas 3-iodobenzoëowy
SQ	– kwas kwadratowy (3,4-dihydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion)
TA	– kwas L-winowy
<i>m</i> -TA	– kwas <i>mezo</i> -winowy

WPROWADZENIE

Betainy to dipolarne związki chemiczne (wewnętrzne sole, jony amfoteryczne), w których ładunek dodatni zlokalizowany jest na atomach azotu, siarki, fosforu, a ładunek ujemny na atomach tlenu związkanych z atomami węgla, siarki lub fosforu. Najbardziej rozpowszechnione w przyrodzie są karboksy betainy, uważane za alkilowe pochodne aminokwasów. *N,N,N*-trimetyloglicyna (trimetyloammoniooctan) zwana jest powszechnie betainą, od łacińskiej nazwy buraka cukrowego (*beta vulgaris*), z którego została wydzielona [1]. Nazwa ta została rozszerzona na związki o podobnej strukturze [2].

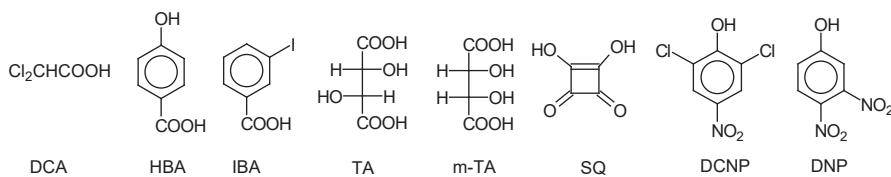
Modyfikacja betainy $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-]$ przez wprowadzenie czwartorzędowego atomu azotu do pierścienia aromatycznego oraz pięcio- lub sześcioczłonowych cykloalkanów rozszerza grupę betain o szereg związków o interesujących właściwościach fizykochemicznych [3].

W karboksy betainach dodatnio naładowany atom azotu i ujemnie naładowana grupa karboksylanowa są rozdzielone co najmniej jedną grupą CH_2 . Zasadowość grupy karboksylanowej maleje wraz ze wzrostem ilości grup metylenowych rozdzielających przeciwnie naładowane centra cząsteczki [4–7].

Amonio-alkanokarboksylanы zawierającełańcuch hydrofobowy o długości 8–12 atomów węgla wykazują właściwości powierzchniowoczynne i znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach, m.in. w przemyśle włókienniczym, kosmetycznym i farmaceutycznym [1, 8, 9]. Związki te wykazują również aktywność przeciw bakteryjną i przeciw grzybiczną [10–14].

Betainy (B) jako protono-akceptory tworzą kompleksy z kwasami nieorganicznymi i organicznymi (AH) w różnym stosunku molowym betaina:kwas (B : HA). Wiele kompleksów betain z kwasami mineralnymi wykazuje ferroelastyczne, ferroelektryczne i antyferroelektryczne przejścia fazowe [15–19]. Struktury wielu kompleksów betain z kwasami zostały określone metodami dyfrakcji promieni X, zmierzone w podczerwieni, magnetycznym rezonansem jądrowym oraz obliczone metodami chemii kwantowej.

Utworzenie wiążania wodorowego pomiędzy betainami a kwasem Lewisa (AH) ma ogromny wpływ na strukturę utworzonego kompleksu. Zależy ona od protono-akceptorowych właściwości betainy, objętości i giętkości podstawnika karboksy-alkilowego, hydratacji anionu, stosunku stochiometrycznego komponentów oraz protono-donorowych właściwości kwasu. W badanych układach tworzą się kompleksy molekularne, w których nie zachodzi przeniesienie protonu od kwasu do grupy karboksylanowej betainy, $\text{COO}^- \cdots \text{HA}$ lub utworzenie pary jonowej związanej wodorowo z transferem protonu do betainy, $\text{COOH} \cdots \text{A}^-$.



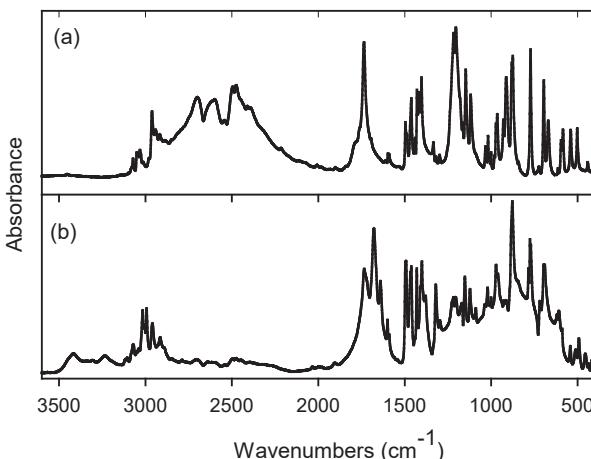
Rysunek 1. Struktury kwasu dichlorooctowego (DCA), kwasu *p*-hydroksybenzoesowego (HBA), kwasu 3-iodobenzoesowego (IBA), kwasu L-winowego (TA), kwasu *mezo*-winowego (*m*-TA), kwasu kwadratowego (SQ), 2,6-dichloro-4-nitrofenolu (DCNP), 3,4-dinitrofenolu (DNP)

Figure 1. Structures of dichloroacetic acid (DCA), *p*-hydroxybenzoic acid (HBA), 3-iodobenzoic acid (IBA), L-tartaric acid (TA), *meso*-tartaric acid (*m*-TA), squaric acid (SQ), 2,6-dichloro-4-nitrophenol (DCNP), 3,4-dinitrophenol (DNP)

Niniejsza praca jest przeglądem struktur i wiązań wodorowych w kompleksach betain alifatycznych, aromatycznych i alicyklicznych typu $\geq N^+(CH_2)_nCOO^-$ z kwasami mineralnymi i organicznymi (Rys. 1), obejmującym badania z okresu 2008–2017 r. Jest kontynuacją wcześniejszego opracowania literaturowego dotyczącego betain [3].

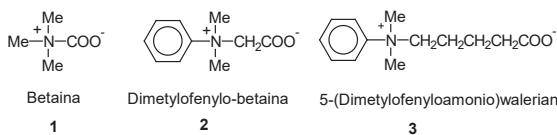
1. KOMPLEKSY BETAIN ALIFATYCZNYCH Z KWASAMI

Betainy z kwasami nieorganicznymi tworzą zarówno kompleksy o stochiometrii 1:1, jak 2:1 [3]. Wiązanie wodorowe OH w kompleksach 2:1 jest krótkie i prawie symetryczne. Widma w podczerwieni tych kompleksów charakteryzują się brakiem pasm νOH w przedziale 3900–2000 cm⁻¹ oraz szeroką absorpcją w przedziale poniżej 1800 cm⁻¹. Rysunek 2 przedstawia widma w podczerwieni chlorowodorków dimetylofenylo-betainy o stochiometrii 1:1 i 2:1 [20, 21].



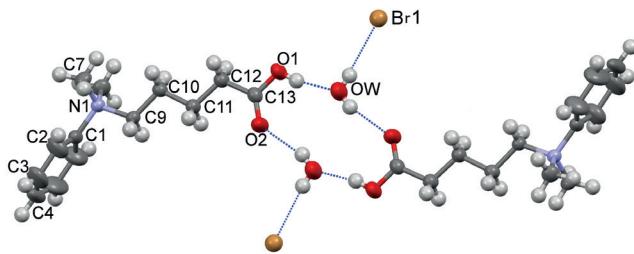
Rysunek 2. Widma w podczerwieni chlorowodorków dimetylofenylo betainy o stochiometrii (a) 1:1 [20] i (b) 2:1 [21]

Figure 2. Infrared spectra of dimethylphenyl betaine hydrochloride at the ratio (a) 1:1 [20] and (b) 2:1 [21]



Rysunek 3. Struktury betain alifatycznych
Figure 3. Structures of aliphatic betaines

W Tabeli 1 zestawiono wyniki badań strukturalnych nowych kompleksów betainy (1), dimetylofenylo-betainy (2) i 5-(dimetylofenyloamonio)walerianianu (3) (Rys. 3) z kwasami. W Tabelach atomy tlenu grupy karboksylanowej betainy oznaczone są C-O₁ i C-O₂, a grupy COOH i OH protono-donorów zaznaczone są w subskrypcie odpowiednimi skrótami kwasów jak na Rysunku 1. Atomy tlenu cząsteczki wody oznaczono subskryptem W.



Rysunek 4. Struktura hydratu bromowodorku 5-(dimetylofenyloamino)walerianowego
Figure 4. Structure of 5-(dimethylphenylammonium)valerate bromide hydrate

Kompleks 5-(dimetylofenyloamonio)walerianianu z HBr i H₂O jest ciekawym przykładem oddziaływanego kationu z przeciwnionem poprzez cząsteczkę wody (Rys. 4) [25].

Tabela 1. Eksperymentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturalne i geometryczne (Å) kompleksów betainy (1), dimetylofenylo-betainy (2) i 5-(dimethylfenyloamonio)walerianianu (3) z kwasami

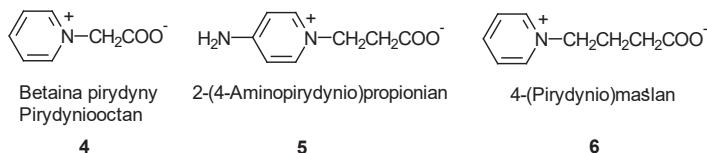
Table 1. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical (Å) parameters of complexes of betaine (1), dimethylphenyl-betaine (2) and 5-(dimethylphenylammonium)valerate (3) with acids

Kwas	B:HA	Kryształ	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Betaina (1)						
SQ	2:2	Rombowy <i>Pca2</i> ₁	C-O ₁ -H...O _{SQ} O _{SQ} -H...O _{SQ}	2,559(4) 2,503(4)	2,473 2,591	[22]
Dimetylofenylo-betaina (2)						
HCl	1:1	Jednoskośny <i>P2</i> ₁ /c	C-O ₁ -H ...Cl	2,943(2)	2,961	[20]

Kwas	B:HA	Kryształ	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
HCl, H ₂ O	2:1:1		C-O ₁ -H ...O ₁ -C' C=O ₂ ...HO _W O _W H...Cl	–	2,439 3,069 3,167	[21]
DCA	1:1	Jednoskošny <i>P2</i> ₁	C-O ₁ -H...OOC _{DCA}	2,480(2)	2,491	[23]
DCNP	1:2	Jednoskošny <i>P2</i> _{1/c}	C-O ₁ ...HO _{DCNP} C-O ₂ ...HO _{DCNP}	2,473(4) 2,688(4)	2,629 2,611	[24]
5-(Dimetylofenyloamonio)walerianianu (3)						
HBr, H ₂ O	1:1:1	Jednoskošny <i>C2/m</i>	C-O ₁ H...O _W C-O ₂ ...HO _W O _W H...Br	2,602(3) 2,861(4) 3,216(3)	2,638 3,273	[25]

2. BETAINA PIRYDYNY I JEJ POCHODNE JAKO AKCEPTORY PROTONU

Betaina pirydyny została zsynteżowana w 1935 r. [26], a jej struktura krystalograficzna określona w 1998 r. [27]. Betaina pirydyny krystalizuje jako monohydrat. Betaina pirydyny w reakcji z solą betainy pirydyny tworzy homokonjugowany kation stabilizowany anionem danej soli, (C₆H₅NCH₂COO·H·OOCH₂NC₆H₅)⁺X⁻. Struktury wielu kompleksów o stęchiometrii 2:1 opisano w literaturze [3].



Rysunek 5. Struktury betainy pirydyny i jej pochodnych
Figure 5. Structures of pyridine betaine and its derivatives

Betaina pirydyny jako protono-akceptor oddziałuje również z kwasami organicznymi. Zbadano jej kompleksy z kwasem *p*-hydroksybenzoewym [28], L-winowym [29] i kwadratowym [30]. Reakcja pirydyny z kwasami *ω*-bromoalkanokarboksylowymi stwarza możliwości utworzenia nowych połączeń (Rys. 5). Wyniki badań strukturalnych nowych kompleksów betainy pirydyny i jej pochodnych zestawiono w Tabeli 2.

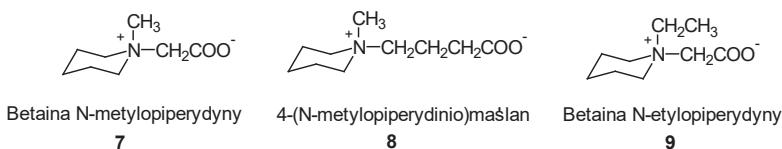
Tabela 2. Eksperymentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturalne i geometryczne (\AA) kompleksów betainy pirydyny (4) i jej pochodnych z kwasami ω -alkanokarboksylowymi (5, 6)

Table 2. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical (\AA) parameters of complexes of pyridine betaine (4) and its ω -alkylcarboxylic acids derivatives (5) and (6)

Kwas	B:HA	Kryształ	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Betaina pirydyny (4)						
HBA	1:1	Jednoskośny P_{2_1}/c	C-O ₁ ...HOOC _{HBA} C-O ₂ ...H-O _{HBA}	2,589(1) 2,588(2)	2,574 2,674	[28]
TA	2:1	Rombowy $P2_1\bar{2}_1\bar{2}$	C-O ₁ ...HOOC _{TA}	2,443(2)		
	3:1	Jednoskośny $P2_1$	COOPy-H-OOC _{Py} C-O ₁ ...H-O _{TA} C-O ₂ ...H-O _{TA}	2,816(3) 2,481(2) 2,772(2) 2,738(2)		[29]
SQ	2:2	Jednoskośny $C2/c$	C-O ₁ ...H...O1-C _{Py} C-OSQH...O=C _{SQ}	2,463(2) 2,453(2)		[30]
2-(4-Aminopirydynio)propionian (5)						
HBr, H_2O	1:1: $\frac{1}{2}$	Jednoskośny $P2_1/c$	N-H...Br C-O ₁ H...O _w O _w ...H...Br	3,414(2) 2,631(2) 3,308(2)	3,293 2,619 3,273	[31]
4-(Pirydynio)maślano (6)						
HBr	1:1	Rombowy $Pna2_1$	C-O ₁ ...H...Br	3,185(2)	3,323	[32]

3. KOMPLEKSY BETAIN ALKILOPIPERYDYN

Betaina *N*-metylopirydyny (7) jest jedną z nielicznych betain, która krystalizuje jako związek bezwodny [33]. Pierścień piperydyny ma konformację krzesłową. Grupa metylowa zajmuje pozycję aksjalną (ax) a bardziej objętościowa grupa karboksymetylowa pozycję ekwatorialną (eq). W wielu kompleksach betainy *N*-metylopirydyny z kwasami pozycja grupy metylowej zależy od efektów sterycznych i upakowania cząsteczek w krysztale. Struktury badanych betain alkilopiperydyn przedstawiono na Rysunku 6, a wyniki badań molekularnych zestawiono w Tabeli 3.



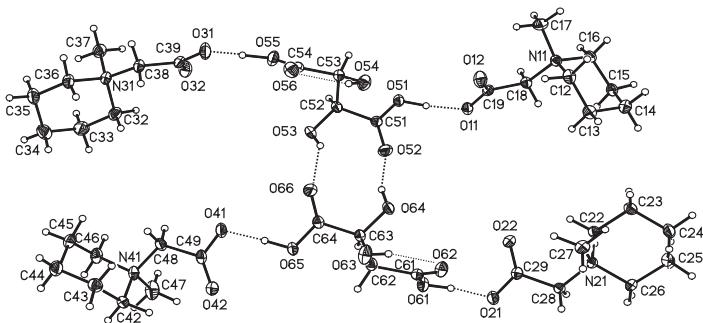
Rysunek 6. Struktury betain pochodnych *N*-alkilopiperydyny

Figure 6. Structures of *N*-alkylpiperidine betaines

Tabela 3. Eksperymentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturalne i geometryczne (\AA) kompleksów betainy *N*-metylopiperydyny (7), 4-(*N*-metylopiperydinio)maślanu (8) i betainy *N*-etyl piperydyny (9) z kwasami
 Table 3. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical parameters (\AA) of complexes of betaine *N*-methylpiperidine (7), 4-(*N*-methylpiperidinium)butyrate (8) and *N*-ethylpiperidine (9) with acids

Kwas	B:HA	Kryształ	Grupa CH ₃	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Betaina <i>N</i>-metylopiperydyny (7)							
H ₂ SiF ₆	2:1	Trójskośny <i>P</i> ̄ ₁	ax eq	COO-H...OOC	2,458(3)		[34]
HBA	1:1	Jednoskośny <i>P</i> ̄ ₁	eq	C-O ₁ ...HOOC _{HBA} C-O ₂ ...HO _{HBA}	2,622(1) 2,617(3)	2,684 2,741	[35]
TA	2:1	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁	ax eq	COO...HOOC _{TA} O-H _{TA} ...O=C _{TA}	2,493(1) 2,496(1) 2,786(1) 2,761(1)	2,509 2,554 2,676 2,671	[36]
SQ	1:1	<i>Pbca</i>	eq	C-O ₁ ...H-O _{SQ} C-O ₂ ...H-O _{SQ}	2,472(1) 2,508(2)	2,652 2,651	[37]
4-(<i>N</i>-metylopiperydynio)maślan (8)							
HBr	2:1	Jednoskośny <i>C</i> 2/ <i>c</i>	eq	C-O ₁ ...H...O ₁ -C'	2,436(2)	2,580	[38]
Betaina <i>N</i>-etyl piperydyny (9)							
H ₂ O	1:1	Rombowy <i>P</i> ̄ ₁	ax	C-O ₁ ...H-O _W	2,817(1) 2,863(1)	2,828 2,930	[39]
SQ	1:1	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	ax	C-O ₁ ...H-O _{SQ} C-O ₂ ...H-O _{SQ}	2,450(1) 2,489(1)	2,640 2,653	[39]

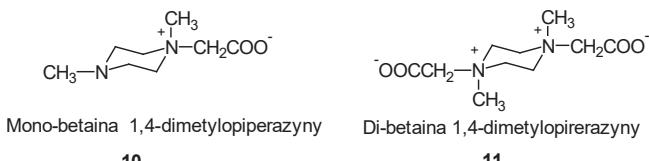
Dwie cząsteczki kwasu L-winowego i cztery cząsteczki betainy *N*-metylopiperydyny tworzą sześciocząsteczkowy klaster. Każda cząsteczka kwasu L-winowego oddziałuje z dwoma cząsteczkami betainy *N*-metylopiperydyny, posiadającymi grupy karboksymetylowe w pozycjach aksjalnej i ekwatorialnej. Cząsteczki kwasu L-winowego połączone są wiązaniem wodorowym typu O-H...O=C w cykliczny asymetryczny dimer. Klastery połączone wiązaniem wodorowym tworzą nieskończone łańcuchy (Rys. 7) [36].



Rysunek 7. Struktura kompleksu betainy *N*-metylopirydyny z kwasem L-winowym
Figure 7. Crystal structure of the complex of *N*-methylpiperidine betaine with L-tartaric acid

4. BETAINY 1,4-DIMETYLOPIPERAZINY JAKO AKCEPTORY PROTONU

Syntezowano dwie betainy 1,4-dimetylopiperazyny, mono-betainę 1,4-dimetylopiperazynę, **10** (dipolarny jon 1,4-dimetylo-1-karboksymetylopiperazyniowy), oraz di-betainę 1,4-dimetylopiperazynę, **11** (podwójny dipolarny jon 1,4-dimetylo-1,4-dikarboksymetylopiperazyniowy) (Rys. 8) [40, 41]. Obie betainy **10** i **11** krystalizują jako hydraty (Tab. 4). Mono-betaina 1,4-dimetylopiperazyny tworzy z wodą cykliczne agregaty. Natomiast di-hydraty di-betainy 1,4-dimetylopiperazyny tworzą łańcuchy, przy czym cząsteczki wody łączą się tylko z jednym z atomów tlenu grup karboksylanowych. W kompleksach z kwasami grupy metylowe zajmują zarówno pozycje aksjalne (ax), jak i ekwatorialne (eq), w zależności od warunków sterycznych w krysztale.



Rysunek 8. Struktury betain 1,4-dimetylopiperazyny
Figure 8. Structures of 1,4-dimethylpiperazine betaines

Tabela 4. Eksperimentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturalne i geometryczne (\AA) kompleksów mono- i di-betainy 1,4-dimetylopiperazyny z kwasami

Table 4. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical (\AA) parameters of complexes of 1,4-dimethylpiperazine mono- and di-betaines with acids

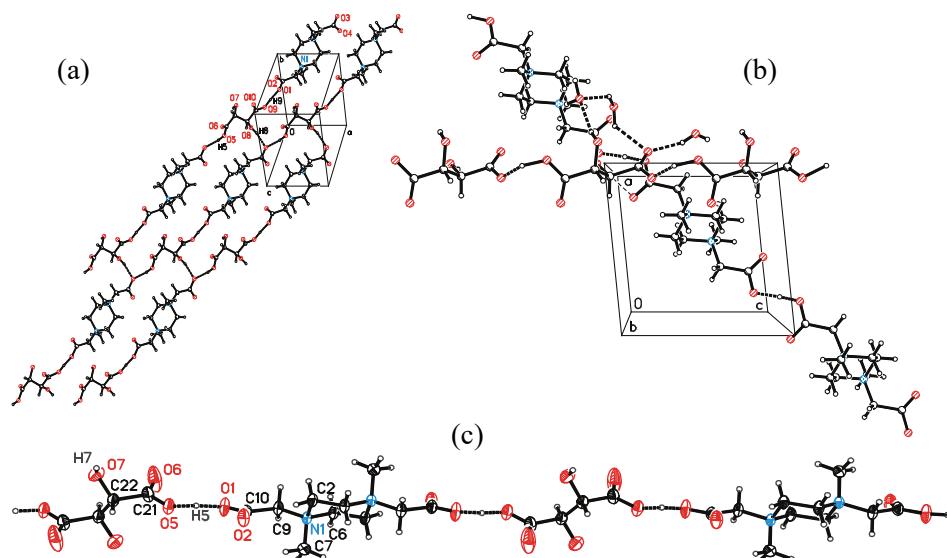
Kwas	B:HA	Kryształ	Grupa CH_3	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Mono-betaina 1,4-dimetylopiperazyny (10)							
H_2O	1:1	Rombowy <i>Pccn</i>	N_1CH_3 ax N_4CH_3 eq	$\text{C-O}_{\text{W}}\cdots\text{H-O}_{\text{W}}$ $\text{N}_4\cdots\text{H-O}_{\text{W}}$	2,769(1) 2,902(1)	2,768 3,200	[40]

Kwas	B:HA	Kryształ	Grupa CH ₃	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
3-IBA	1:2	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁ /c	N ₁ CH ₃ eq N ₄ CH ₃ eq	C-O ₁ ...HOOC _{IBA} N ₄ ...HOOC _{IBA}	2,550 2,695	2,543 2,639	[42]
SQ	1:2	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁ /c	N ₁ CH ₃ ax N ₄ CH ₃ eq	C-O ₁ H...O-C _{SQ} C=O _{SQ} ...HO-C _{SQ} N ₄ -H...O=C _{SQ}	2,527(4) 2,516(4) 2,607(3)	2,489	[43]

Di-betaina 1,4-dimetylopiperazyny (11)

H ₂ O	1:2	Trójskośny <i>P</i> 1̄	N ₁ CH ₃ ax N ₄ CH ₃ ax	C-O ₁ ...H-O _W C-O ₃ ...H-O _W	2,771(2) 2,810(2)	2,893	[41]
TA	1:1	Trójskośny <i>P</i> 1̄	N ₁ CH ₃ eq N ₄ CH ₃ eq	C-O ₁ ...HOOC _{TA}	2,485(3)	2,485	[44]
TA, H ₂ O	1:1:2½	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁	N ₁ CH ₃ eq N ₄ CH ₃ eq	C-O ₁ H...O ₁ -C _{p₂} COO _{TA} ...H...OOC _{TA} C-O ₂ ...H-O _{TA} O _{TA} -H...O _W	2,476(3) 2,464(3) 3,230(4) 2,801(4)	2,446 2,506	[45]
<i>m</i> -TA	1:1	Trójskośny <i>P</i> 1̄	N ₁ CH ₃ ax N ₄ CH ₃ ax	C-O ₁ ...HOOC _{<i>m</i>-TA}	2,536(2)	2,442	[46]

Upakowanie w kryształy kompleksów di-betainy 1,4-dimetylopiperazyny z kwasem L-winowym (bezwodnego i hydratu), oraz kwasem *mezo*-winowym pokazano na Rysunku 9.



Rysunek 9. Upakowanie w krysztale (a) L-winianu di-betainy 1,4-dimetylopiperazyny; (b) hydratu L-winianu di-betainy 1,4-dimetylopiperazyny; (c) *mezo*-winianu di-betainy 1,4-dimetylopiperazyny
 Figure 9. Crystal packing of the 1,4-dimethylpiperazine di-betaine with (a) L-tartaric acid, (b) hydrate of L-tartaric acid; (c) *meso*-tartaric acid

5. BETAINY CHINUKLIDYNY I ICH KOMPLEKSY Z KWASAMI

Betaina chinuklidyny, **12**, (chinuklidyniooctan,) (Rys. 10) krystalizuje jako hydrat, którego dwie cząsteczki tworzą cykliczny dimer [47]. Z kwasami mineralnymi i wybranymi kwasami organicznymi betaina chinuklidyny tworzy krystaliczne kompleksy (Tab. 5).



Rysunek 10. Struktury betain pochodnych chinuklidyny

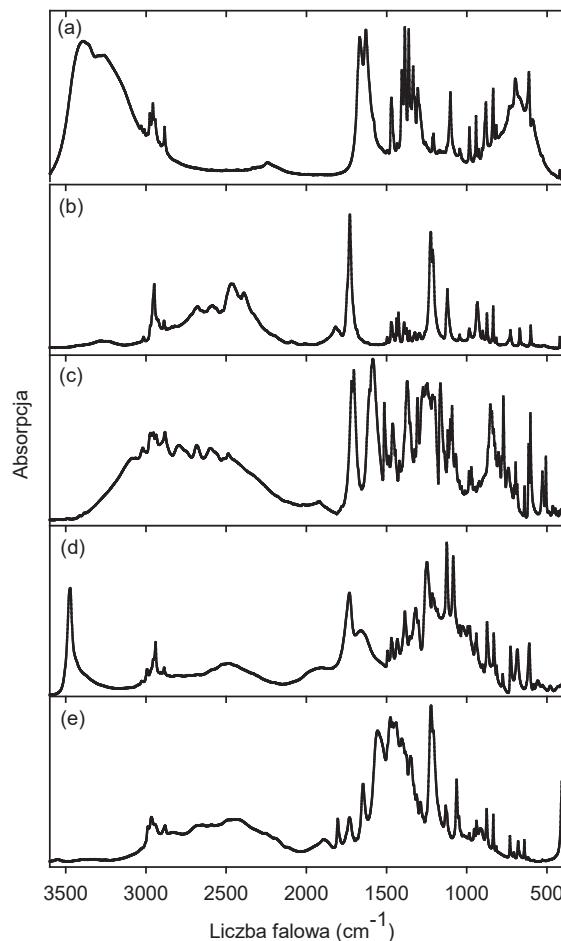
Figure 10. Structures of betaine quinuclidine derivatives

Tabela 5. Eksperymentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturalne i geometryczne (Å) kompleksów betainy chinuklidyny (**12**), 2-(chinuklidynio)propionianu (**13**) i 2-(chinuklidynio)maślanu (**14**)

Table 5. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical (Å) parameters of complexes of quinuclidine betaine (**12**), 2-(quinuclidinium)propionate (**13**) and 2-(quinuclidinium)butyrate (**14**)

Kwas	B:HA	Kryształ	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Betaina chinuklidyny (12)						
H ₂ O	1:1	Jednoskośny <i>P2₁/n</i>	C-O ₁ ...H-O _W C-O ₂ ...H-O _W	2,731(1) 2,760(1)	2,839 2,891	[47]
HCl	1:1	Rombowy <i>Pnma</i>	C-O ₁ H...Cl	2,921(2)	2,895	[48]
HCl	2:1	Jednoskośny <i>C2/c</i>	C-O ₁ ...H...O ₁ -C'	2,461(2)	2,494	[49]
HBA	1:1	Trójskośny <i>P1</i>	C-O ₁ ...HOOC _{HBA} C-O ₂ ...H=O _{HBA}	2,591(2) 2,609(2)	2,616 2,713	[50]
TA	1:1	Jednoskośny <i>P2₁</i>	C-O ₁ H...OOC _{TA} COOH _{TA} ...OOC _{TA}	2,472(4) 2,885(5)	2,473 2,584	[51]
SQ	1:1	Jednoskośny <i>P2₁/n</i>	C-O ₁ H...O-C _{SQ} O-H _{SQ} ...O=C _{SQ}	2,553(2) 2,536(2)	2,522 2,603	[52]
DCNP	1:2	Jednoskośmy <i>P2₁/n</i>	C-O ₁ ...O-H _{DCNP(1)} C-O ₂ ...H-O _{DCNP(2)}	3,395(7) 2,447(6)	– –	[53]
2-(Chinuklidynio)propionian (13)						
HBr-H ₂ O	1:1:1	Jednoskośny <i>P2₁/n</i>	C-O ₁ -H...O _W O _W -H _W ...Br	2,602(4) 3,340(3)	2,508 3,115	[54]
HBr	2:1	Trójskośny <i>P1</i>	C-O ₁ ...H...O ₁ -C' N...Br	2,449(3) 4,037(2)	2,533 3,746	[55]
SQ	1:1	Jednoskośny <i>P2₁/n</i>	C-O ₁ ...H-O _{SQ} C-O ₂ ...H-O _{SQ}	2,476(2) 2,482(1)	2,662 2,635	[56]
2-(Chinuklidynio)maślan (14)						
HBr-H ₂ O	1:1:1	Jednoskośny <i>P2₁</i>	C-O ₁ H...O _W O _W -H...Br	2,575(3) 3,293(2)	2,496 3,129	[57]

HBr	4:2	Jednoskošny $P2_1/c$	C-O ₁ ...H...O ₁ -C' N...Br	2,418(2) 4,321(7)	2,440	[58]
HBA	1:2	Trójskošny $P\bar{1}$	C-O ₁ ...H-O _{HBA} C-O ₂ ...HOOC _{HBA}	2,652(3) 2,680(3)	2,589 2,599	[59]

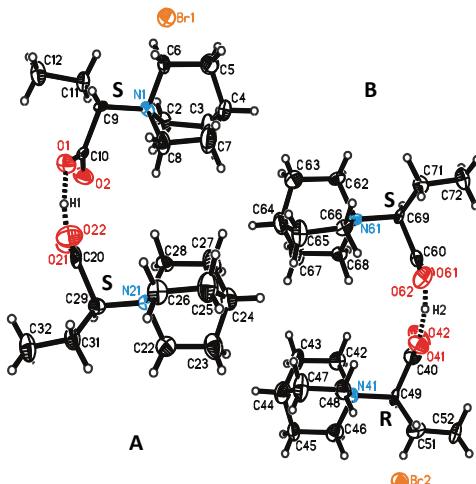


Rysunek 11. Widma w podczerwieni (a) hydratu betainy chinuklidyny i jej kompleksów (b) z kwasem solnym; (c) z kwasem *p*-hydroksybenzoesowym; (d) kwasem L-winowym; (e) kwasem kwadratowym

Figure 11. Infrared spectra of (a) betaine quinuclidine hydrate; and its complexes with (b) hydrochloric acid; (c) *p*-hydroxybenzoic acid; (d) L-tartaric acid; (e) squaric acid

Widma w podczerwieni kompleksów betainy chinuklidyny z kwasami organicznymi pokazano na Rysunku 11. Obserwowana szeroka absorpcja zależy od długości wiązania wodorowego łączącego komponenty kompleksu i od oddziaływań pomiędzy betainami, anionami oraz drgań szkieletowych obu składowych kompleksu.

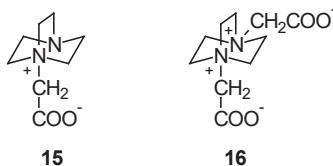
W reakcji 2-(chinuklidynio)maślanu z jego bromowodorkiem powstaje kompleks o stochiometrii 4:2 zbudowany z dwóch niezależnych homokoniugowanych kationów zawierających dwie reszty 2-(chinuklidynio)maślanu o konfiguracji S (A) lub o konfiguracji S i R (B) (Rys. 12) [58].



Rysunek 12. Dwa niezależne metryczne bromowodorki bis(2-chinuklidynio)maślanu w krysztale [58]
Figure 12. Two symmetry independent bis(2-quinuclidinium) butyrate hydrobromide in the crystal [58]

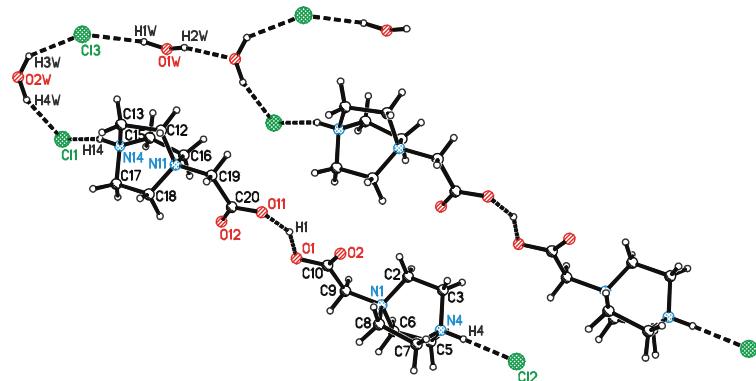
6. BETAINY DABCO I ICH KOMPLEKSY Z KWASAMI

DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktan) jest silną zasadą i substratem do syntezy mono-betainy DABCO (**15**) i di-betainy DABCO (**16**) (Rys. 13). Obie betainy krystalizują jako hydraty [60, 61].



Rysunek 13. Struktury mono-betainy DABCO (**15**) i di-betainy DABCO (**16**)
Figure 13. Structures of DABCO mono-betaine (**15**) and DABCO dibetaine (**16**)

Parametry strukturalne, doświadczalne i obliczone, nowych kompleksów betain DABCO zestawiono w Tabeli 6. Mono-betaina DABCO z HCl i H₂O tworzy kompleks złożony z homokoniugowanego kationu, trzech anionów chlorkowych i dwóch cząsteczek wody (Rys. 14) [62].

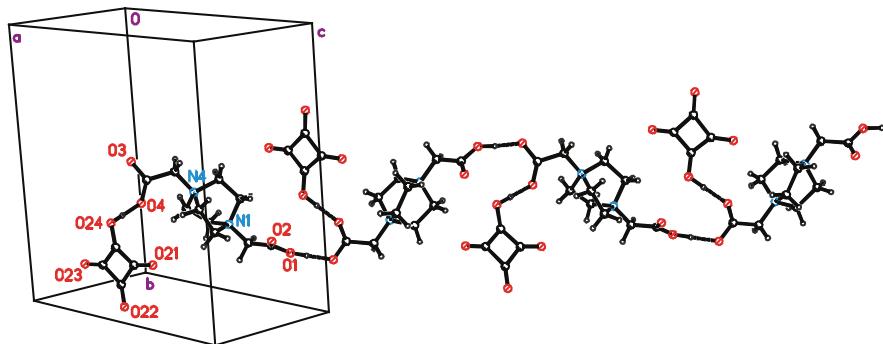


Rysunek 14. Struktura dihydratu trichlorowodorku bis(1,4-diazoniobicyklo[2.2.2]oktanu-octanu)
Figure 14. Structure of bis(1,4-diazobicyclo[2.2.2]octane-acetate trihydrochloride dihydrate

Tabela 6. Eksperymentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturalne i geometryczne (\AA) kompleksów betain [mono- (15) i di- (16)] 1,4-diazabicyklo(2,2,2)oktanu, DABCO
Table 6. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical (\AA) parameters of complexes of betaines of 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane, DABCO [mono- (15) and di- (16)]

Kwas	B:HA	Kryształ	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Mono-betaina DABCO (15)						
H ₂ O	1:1	Rombowy <i>Pmn2</i> ₁	C-O ₁ ...H-O _{W1} N ₄ -H...H-O _{W'}	2,707(2) 2,875(2)	2,856 2,850	[60]
HCl·H ₂ O	2:3:2	Trójskośny <i>P</i> ̄ ₁	C-O ₁ ...H-O ₁ -C' N ₄ -H...Cl ₂ N ₄ -H'...Cl ₁ O _W -H...Cl ₁ O _W -H...Cl ₃ O _{W2} -H...Cl ₃	2,470(3) 3,049(2) 3,027(3) 3,104(3) 3,087(3) 3,174(4)	2,520 2,826 3,092 3,095 3,092	[62]
HBA	1:1	Jednoskośny <i>P2</i> ₁ /m	C-O ₁ ...HOOC _{HBA} N ₄ -H...O _{HBA}	2,604(1) 2,771(2)	2,637 2,798	[63]
SQ	1:1	Trójskośny <i>P</i> ̄ ₁	C-O ₁ -H...O-C _{SQ} N ₄ -H...O-C _{SQ'}	2,445(2) 2,582(2)	2,401 2,506	[64]
Di-betaina DABCO (16)						
HBA, H ₂ O	1:2½:2	Trójskośny <i>P</i> ̄ ₁	C-O ₁ ...H-O _{HBA'} C-O ₃ ...HOOC _{HBA'} C-O ₁ ...H-O _{W2} O _{W1} -H...O-C _{HBA''} C-O ₃ ...H-O _{W1}	2,621(2) 2,750(2) 2,743(2) 2,594(2) 2,850(1)	2,681 2,701 2,807 2,828 2,681	[65]
SQ	1:1	Jednoskośny <i>P2</i> ₁ /c	C-O ₁ -H...OOC _{DABCO} C-O ₂ ...H-O _{SQ}	2,526(2) 2,600(2)	2,592 2,672	[66]

W kompleksie di-betainy DABCO z kwasem kwadratowym jeden proton kwasu kwadratowego jest przeniesiony do jednej z grup karboksylanowych di-betainy DABCO i powstały kation oddziałuje z sąsiednim kationem tworząc długą zgięty łańcuch. Mono-anion kwasu kwadratowego oddziałuje z grupą karboksylanową kationu di-betainy DABCO sąsiedniej cząsteczki (Rys. 15) [66].

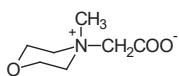


Rysunek 15. Łąćuch połączonych wiązaniem wodorowym kationów mono-protonowanej dibetainy DABCO i związanych z nim mono-anionów kwasu kwadratowego

Figure 15. The chain of hydrogen-bonded mono-protonated DABCO di-betaine cations linked with hydrogen squaret anions

7. KOMPLEKSY BETAINY N-METYLOMORFOLINY

N-metylomorfolina jest cyklicznym amino-eterem. Mimo, że betaina *N*-metylomorfoliny (**17**) (Rys. 16) jest hygroskopijna, jej kompleksy z protono-donorami krystalizują jako związki bezwodne [3]. W kompleksach betainy *N*-metylomorfoliny grupa metylowa może zajmować zarówno pozycję aksjalną (ax) jak i ekwatorialną (eq).



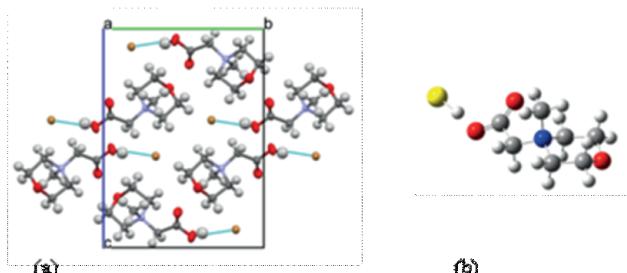
Rysunek 16. Struktura betainy *N*-metylomorfoliny

Figure 16. Structure of *N*-methylmorpholine betaine

Tabela 7. Eksperymentalne i obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) parametry strukturane i geometryczne (\AA) kompleksów betainy *N*-metylmorfoliny (17) z kwasami
 Table 7. Experimental and calculated by the B3LYP/6-311++G(d,p) approach structural and geometrical parameters (\AA) of complexes of betaine *N*-methylmorpholine (17) with acids

Kwas	B:HA	Kryształ	Grupa CH ₃	Wiązanie wodorowe	Eksp.	Obl.	Lit.
Betaina <i>N</i>-metylmorfoliny (17)							
HBr	1:1	Jednoskoński <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	ax	C-O ₁ H...Br	3,107(2)	3,069	[67]
DNP	1:1	Jednoskoński <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	eq	C-O ₁ H...O-C _{DNP}	2,471(2)	2,614	[68]

Na Rysunku 17 porównano strukturę krystaliczną i optymalizowaną metodą B3LYP/6-311++G(d,p), bromowodorku *N*-metylmorfoliny. W kompleksie krystalicznym proton jest przeniesiony od cząsteczki HBr do betainy *N*-metylmorfoliny tworząc parę jonową związaną wodorowo, natomiast w modelu optymalizowanym występuje kompleks molekularny bez przeniesienia protonu. Jest to różnica często obserwowana pomiędzy strukturą w krysztale a izolowaną cząsteczką.



Rysunek 17. Bromowodorek betainy *N*-metylmorfoliny (a) upakowanie cząsteczek w krysztale, (b) optymalizowana struktura metodą B3LYP/6-311++G(d,p)

Figure 17. Betaine N-methylmorpholine hydrobromide (a) arrangement in the crystal , (b) the structure of optimized at the B3LYP/6-311++G(d,p) level

PODSUMOWANIE

Betainy amin alifatycznych, aromatycznych i heterocyklicznych, jako silne protono-akceptory, tworzą krystaliczne kompleksy z kwasami mineralnymi i organicznymi o różnym składzie molowym betaina : kwas. Ich geometria zależy od budowy i warunków sterycznych zarówno cząsteczek betainy jak i kwasu.

PIŚMIENIĘTWO CYTOWANE

- [1] X. Domingo, Betaine „Amphoteric Surfactants”, Vol. 59, E.G. Lomax Mercel Dekker, New York 1966.
- [2] J. W. Brühl, Ber., 1876, **9**, 34.
- [3] M. Szafran, Z. Dega-Szafran, *Na pograniczu chemii i biologii*, Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2007, 18, 255.
- [4] R.G. Laughlin, Langmuir, 1991, **7**, 842.
- [5] J.G. Weers, J.F. Rathman, F.U. Axe, C.A. Crichlow, L.D. Foland, D.R. Scheuning, R.J. Wiersema, A.G. Zielske, Langmuir, 1991, **7**, 854.
- [6] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Polish. J. Chem., 1998, **73**, 277.
- [7] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, E. Dulewicz, M. Petryna, Polish. J. Chem., 2000, **74**, 1149.
- [8] M. Szafran, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, P. Barczyński, Przemysł Chem., 2010, **88**, 1533.
- [9] I. Kowalczyk, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Postępy Kosmetologii, 2010, **1**, 85.
- [10] D.R. Smith, M. Maienthal, R.L. Either, J. Am. Chem. Soc., 1951, **73**, 2964.
- [11] E. Woźniak, A. Mozrzymas, A. Czarny, M. Kocięba, B. Różyczka-Roszak, Z. Dega-Szafran, E. Dulewicz, M. Petryna, Z. Naturforsch., 2004, **59c**, 782.
- [12] Z. Dega-Szafran, E. Dulewicz, B. Brycki, ARKIVOC 2007, **VI**, 90.
- [13] B. Brycki, Z. Dega-Szafran, I. Mirska, Polish. J. Microbiol., 2010, **59**, 49.
- [14] B. Różyczka-Roszak, P. Misiak, E. Woźniak, A. Mozrzymas, Z. Dega-Szafran, Colloids Surf., 2008, **318**, 301.
- [15] W. Schildkamp, J. Spilker, Z. Kristallogr., 1984, **168**, 159
- [16] W. Schildkamp, G. Schäfer, J. Spilker, Z. Kristallogr., 1984, **168**, 187.
- [17] J. Albers, Ferroelctrics, 1988, **78**, 3.
- [18] S. Haussuhl, Z. Kristallogr., 1989, **199**, 311.
- [19] M.M. Ilczyszyn, H. Ratajczak, J. Mol. Struct. 1996, **375**, 23.
- [20] M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, J. Mol. Struct., 2013, **1031**, 49.
- [21] M. Szafran, A. Komasa, Z. Dega-Szafran, Vib. Spectr., 2015, **79**, 16.
- [22] M. Anioła, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, New. J. Chem., 2014, **38**, 3556.
- [23] M. Szafran, A. Komasa, M. Anioła, A. Katrusiak, Z. Deag-Szfran, Vib. Spectr., 2016, **84**, 92.
- [24] M. Szafran, A. Komasa, K. Ostrowska, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Spectr. Chim. Acta A, 2016, **136**, 24.
- [25] M. Szafran, K. Roszak, A. Komasa, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, P. Barczyński, Vibr. Spectr., 2017, **92**, 188.
- [26] J.T. Edsall, J. Wyman Jr., J. Am. Chem. Soc., 1935, **57**, 1964.
- [27] M. Szafran, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, G. Buczak, T. Głowiąk, J. Sitkowski, L. Stefaniak, J. Org. Chem., 1998, **63**, 2898.
- [28] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, M. Szafran, J. Mol. Struct., 2009, **923**, 72.
- [29] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, J. Mol. Struct., 2010, **976**, 129.
- [30] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, J. Mol. Struct., 2012, **1029**, 28.
- [31] I. Kowalczyk, A. Katrusiak, M. Szafran, Z. Dega-Szafran, J. Mol. Struct., 2012, **1026**, 150.
- [32] M. Szafran, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, A. Komasa, Vib. Spectr., 2017, **88**, 40.
- [33] Z. Dega-Szafran, Z. Kosturkiewicz, E. Dulewicz, M. Szafran, J. Mol. Struct., 1999, **478**, 49.
- [34] R. Thaimattam, M. Szafran, Z. Dega-Szafran, M. Jaskólski, Acta Cryst. B, 2008, **64**, 483.
- [35] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, M. Szafran, J. Mol. Struct., 2008, **875**, 346.
- [36] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, M. Szafran, J. Mol. Struct., 2008, **889**, 286.
- [37] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, M. Szafran, J. Mol. Struct., 2012, **1015**, 86.

- [38] E. Bartoszak-Adamska, Z. Dega-Szafran, M. Jaskólski, M. Szafran, *J. Phys. Org. Chem.* 2009, **22**, 356.
- [39] Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1054**, 170.
- [40] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2008, **880**, 69.
- [41] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2008, **887**, 92.
- [42] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2008, **875**, 577.
- [43] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, A. Komasa, M. Szafran, *Supramol. Chem.*, 2013, **25**, 432.
- [44] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2008, **891**, 258.
- [45] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2008, **892**, 353.
- [46] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2009, **920**, 202.
- [47] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2009, **921**, 295
- [48] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2009, **929**, 182.
- [49] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2010, **971**, 1.
- [50] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2010, **967**, 80.
- [51] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2009, **936**, 9.
- [52] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1030**, 184.
- [53] Z. Dega-Szafran, A. Olejniczak, A. Katrusiak, w przygotowaniu.
- [54] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2010, **971**, 53.
- [55] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2010, **980**, 88.
- [56] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *Aust J. Chem.*, 2013, **66**, 836.
- [57] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, P. Barczyński, *J. Mol. Struct.*, 2010, **975**, 357.
- [58] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2010, **984**, 157.
- [59] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2011, **994**, 144.
- [60] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, W. Perdoch, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2009, **933**, 46.
- [61] D.-D. Wu, T.C.W. Mak, *J. Chem. Cryst.* 1997, **27**, 11.
- [62] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, W. Perdoch, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2009, **938**, 283.
- [63] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2011, **1000**, 127.
- [64] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1013**, 95.
- [65] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2011, **994**, 131.
- [66] P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2011, **1018**, 28.
- [67] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, A. Komasa, K. Ostrowska, M. Szafran, *Vib. Spectr.*, 2015, **80**, 36.
- [68] Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, *J. Mol. Struct.*, 2007, **841**, 125.

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA POCHODNYCH SALINOMYCYNY

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SALINOMYCIN DERIVATIVES

Michał Antoszczak*, Adam Huczyński,
Bogumił Brzezinski

Pracownia Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań
*e-mail: michant@amu.edu.pl

Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Antybiotyki jonoforowe

- 1.1. Właściwości i działanie jonoforów
- 1.2. Mechanizm transportu kationów

2. Salinomycyna – struktura i aktywność biologiczna

- 2.1. Aktywność przeciwnowotworowa salinomycyny
 - 2.1.1. Aktywność salinomycyny *in vitro*
 - 2.1.2. Aktywność salinomycyny *in vivo*
 - 2.1.3. Efekty uwrażliwiające salinomycyny
 - 2.1.4. Mechanizm działania salinomycyny

3. Chemiczna modyfikacja salinomycyny

- 3.1. Modyfikacja grupy karboksylowej
- 3.2. Modyfikacja grup hydroksylowych
- 3.3. Modyfikacja grupy ketonowej i pierścienia C
- 3.4. Dimeryzacja salinomycyny

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Michał Antoszczak uzyskał stopień doktora w 2016 roku (promotor – dr hab. Adam Huczyński). Od 2017 roku zatrudniony na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Laureat stypendiów naukowych, między innymi stypendium NCN Etiuda 2, Prezydenta Miasta Poznania dla młodych badaczy, Fundacji UAM, stypendium im. Jana Kulczyka. Autor 19 publikacji naukowych z zakresu chemii medycznej oraz chemii bioorganicznej, a także 3 rozdziałów w książkach o zasięgu krajowym i międzynarodowym.



Dr hab. Adam Huczyński w 2008 roku uzyskał stopień doktora (promotor – prof. dr hab. Bogumił Brzezinski), w 2013 roku habilitował się, a od 2016 roku zatrudniony jest na stanowisku profesora nadzwyczajnego na Wydziale Chemii UAM. Jego zainteresowania naukowe związane są z chemiczną modyfikacją związków pochodzenia naturalnego, badaniami natury wiązań wodorowych i procesu kompleksowania kationów metali. Nagrodzony między innymi nagrodą im. Wiktora Kemuli za najlepszą pracę habilitacyjną przyznaną przez Polskie Towarzystwo Chemiczne; uzyskał stypendium dla wybitnych młodych naukowców Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych uczonych, stypendium naukowe miasta Poznania. Autor ponad 90 publikacji z listy JCR.



Prof. dr hab. Bogumił Brzezinski – autor i współautor 413 publikacji naukowych na Wydziale Chemii UAM, w tym 17 prac, które powstały we współpracy z Szanownym Jubilatem Prof. dr. hab. Lucjanem Sobczykiem. ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/E-1322-2011>.

ABSTRACT

Polyether ionophore antibiotics (ionophores) represent a large group of naturally-occurring lipid-soluble compounds isolated from actinomycetes strains of *Streptomyces* genus. Ionophores are able to form complexes with the metal cations, especially sodium and potassium, and transport them across the lipid membranes according to electroneutral or electrogenic transport mechanism. This process disturbs the intercellular Na^+/K^+ concentration gradient and intracellular pH, leads to the mitochondrial injuries, cell swelling, vacuolization and finally to programmed cell death (apoptosis). For this reason, ionophore antibiotics found commercial use in veterinary medicine as coccidiostatic agents and non-hormonal growth promoters.

In addition to the industrial use of ionophores, some of them effectively and selectively inhibit properties of different cancer cells as well as enhance the anti-cancer effects of radio- and/or chemotherapy. In this group, particularly interesting is salinomycin because of its potent anti-microbial and anti-cancer activity, including efficiency against multi-drug resistant cancer cells and cancer stem cells.

A very interesting direction of research is the chemical modification of ionophore antibiotics, which can lead to obtaining various derivatives with better biological activity and lower toxicity than those of the starting substances. Because biological activity of ionophore antibiotics and their derivatives is strictly connected with the ability to form characteristic pseudocyclic structures around the complexed cations (host-guest complex), it is also important to establish the detailed information on these structures.

In this context, our review article is focused on the possible role of salinomycin and its derivatives in anti-microbial as well as anti-cancer therapy, and gives an overview of the properties of this antibiotic.

Keywords: ionophore antibiotics; ionophores; molecular structure; antibacterial activity; anticancer activity

Słowa kluczowe: antybiotyki jonoforowe; jonofory; struktura molekularna; aktywność przeciwbakteryjna; aktywność przeciwnowotworowa

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- BALB/3T3 – prawidłowe zarodkowe mysie fibroblasty
- Caco2 – komórki gruczolakoraka nabłonkowego jelita grubego
- CSCs – macierzyste komórki nowotworowe (ang. *Cancer Stem Cells*)
- Hela – komórki nowotworu szyjki macicy
- HCC1937 – komórki nowotworu piersi
- HGC-27 – komórki nowotworu żołądka
- HL-60 – komórki białaczki promielocytowej wrażliwej na działanie winkrystyny
- HL-60/vinc – komórki białaczki promielocytowej opornej na działanie winkrystyny
- HT-29 – komórki nowotworu jelita grubego
- IC₅₀ – minimalne stężenie hamujące (ang. *half minimal inhibitory concentration*)
- JIMT-1 – komórki nowotworu piersi
- L02 – prawidłowe ludzkie komórki wątrobowe
- LoVo – komórki gruczolakoraka okrężnicy wrażliwego na doksorubicynę
- LoVo/DX – komórki gruczolakoraka okrężnicy opornego na doksorubicynę
- LS-180 – komórki nowotworu jelita grubego
- MCF-7 – komórki nowotworu piersi
- MCF-10A – prawidłowe komórki gruczołu sutkowego
- MDA-MB-231 – komórki nowotworu piersi
- MDR – oporność wielolekowa (ang. *Multi-Drug Resistance*)
- MV4-11 – komórki bifenotypowej białaczki szpikowej
- ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*)
- SKBR-3 – komórki nowotworu piersi
- SW707 – komórki nowotworu jelita grubego
- U87 – komórki glejaka

WPROWADZENIE

Choroby nowotworowe są drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów na świecie. Choroby te charakteryzują się niekontrolowanym oraz niepohamowanym wzrostem i dzieleniem się komórek, które dodatkowo mają zdolność rozprzestrzeniania się do innych tkanek oraz narządów. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia każdego roku z powodu nowotworów umiera ponad 8 milionów ludzi, co stanowi około 13% ogólnej liczby wszystkich zgonów. Jednocześnie szacuje się, że w ciągu kolejnych dekad liczba osób ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową będzie systematycznie wzrastać. W 2000 roku na świecie zarejestrowano 10 milionów nowych zachorowań (w Polsce 110 tysięcy), zaś prognozy przedvidują, że w 2020 roku na świecie przybędzie 20 milionów chorych na nowotwory, w tym w samej tylko Polsce aż 160 tysięcy [1]. Wśród mężczyzn najczęściej występują nowotwory płuc, jelita grubego, żołądka oraz wątroby, natomiast wśród kobiet są to nowotwory piersi, jelita grubego, płuc, żołądka, a także szyjki macicy.

Onkologia ma za sobą już kilka przełomowych momentów w walce z chorobami nowotworowymi, lecz pomimo znacznego postępu w dalszym ciągu czekamy na znalezienie skutecznego sposobu ich zwalczania. Chemioterapia, której działanie polega na hamowaniu podziałów komórkowych, bywa skuteczna w przypadku wielu nowotworów, jednak w wielu innych okazuje się całkowicie nieskuteczna.

Chorzy na nowotwory mają obniżoną odporność, więc są szczególnie narażeni na wszelkiego rodzaju infekcje, w tym na infekcje bakteryjne. Onkolodzy, jako druga grupa lekarzy zaraz po chirurgach, bardzo często spotykają się ze zjawiskiem oporności na antybiotyki, która występuje u co czwartego chorego poddanego chemioterapii. Oporność na bakterie nie oznacza, że chorych nie można skutecznie leczyć, jednakże stosowana terapia trwa znacznie dłużej, a przy tym jest bardziej kosztowna. Części pacjentów jednak nie udaje się uratować. Szacuje się, że spadek skuteczności antybiotyków o 30% przyczyni się do wzrostu liczby zachorowań na antybiotykooporne zakażenia bakteryjne o 120 tysięcy w samych tylk Stanach Zjednoczonych, zaś liczba zgonów tym spowodowana może wzrosnąć o 6 tysięcy [2].

W odpowiedzi na systematycznie rosnącą liczbę osób ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową, jak również liczne zagrożenia wynikające ze zjawiska oporności bakterii na stosowane aktualnie antybiotyki, w ośrodkach badawczych na całym świecie prowadzone są intensywne badania nad znalezieniem nowych, wysoce aktywnych związków. Historia odkryć chemioterapeutyków jednoznacznie wskazuje, iż jednym z najbardziej racjonalnych sposobów na wynalezienie skutecznych leków jest chemiczna modyfikacja związków naturalnych o udowodnionej wysokiej aktywności biologicznej. Do takich związków należą antybiotyki jonoforowe (jonofory), wśród których na szczególną uwagę, w świetle ostatnich doniesień, zasługuje salinomycyna i jej nowe pochodne.

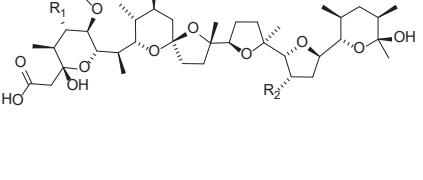
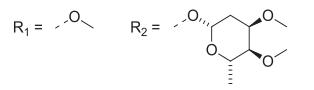
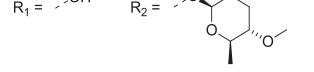
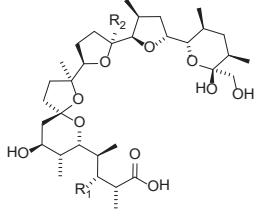
1. ANTYBIOTYKI JONOFOROWE

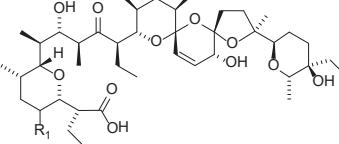
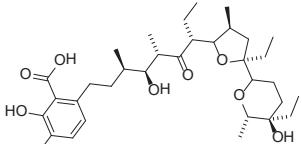
Polieterowe antybiotyki jonoforowe stanowią liczną grupę naturalnych, bioaktywnych związków izolowanych ze szczepów promieniowców z rodzaju *Streptomyces* [3]. Pierwsza izolacja oraz odkrycie właściwości biologicznych związku należącego do tej grupy miały miejsce w 1942 roku, gdy Grigorij Gause oraz Maria Brazhnikova w trakcie badań prowadzonych na bakteriach z rodzaju *Bacillus brevis* zauważały, że po wymieszaniu ich z kolonią gronkowca złocistego następuje silne zahamowanie wzrostu tego ostatniego. Gramicydyna S odpowiedzialna za to zjawisko stała się pierwszym poznanym antybiotykiem jonoforowym [4, 5].

W 1964 roku Pressman wraz ze współpracownikami opisali nową klasę antybiotyków, które transportują kationy metali alkalicznych z roztworów wodnych do fazy hydrofobowej. Wysoka aktywność biologiczna tych związków związana jest z ich naturalną zdolnością do wiązania kationów i przenoszenia ich przez błony biologiczne. Z tego powodu ziązki te nazwano jonoforami, czyli nośnikami jonów [6]. Od tego momentu wszystkie kolejno odkrywane ziązki cechujące się właściwościami jonforetycznymi i przeciwbakteryjnymi zaczęto zaliczać do tej grupy [7–9].

Aktualnie zidentyfikowano ponad 120 karboksylowych antybiotyków jonoforowych. Wśród nich siedem to powszechnie stosowane środki weterynaryjne (Tab. 1): kwas lasalowy (Avatec®, Bovatec®), laidlomycyna (Cattlyst®), maduramycyna (Cygro®), monenzyna A (Coban®, Coxidin®, Rumensin®), narasyna (Maxiban®, Monteban®), salinomycyna (Bicox®, Sacox®) oraz semduramycyna (Aviax®) [7–9].

Tabela 1. Struktura najczęściej stosowanych w weterynarii jonoforów karboksylowych
Table 1. Structure of the most commonly used carboxylic ionophores in veterinary medicine

	<p>Maduramycyna $C_{47}H_{80}O_{17}$ $M = 917 \text{ g mol}^{-1}$</p> <p>$R_1 = -O-$ $R_2 = -O-\text{cyclohexyl}-O-$</p>  <p>Semduramycyna $C_{45}H_{76}O_{16}$ $M = 873 \text{ g mol}^{-1}$</p> <p>$R_1 = -OH$ $R_2 = -O-\text{cyclohexyl}-O-$</p> 
	<p>Monenzyna A $C_{36}H_{62}O_{11}$ $M = 670 \text{ g mol}^{-1}$</p> <p>$R_1 = -O-$ $R_2 = -CH_2-$</p> <p>Laidlomycyna $C_{37}H_{62}O_{12}$ $M = 698 \text{ g mol}^{-1}$</p> <p>$R_1 = -O-C(=O)-$ $R_2 = -CH_3$</p>

 <chem>CC[C@H]1[C@@H](O[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@H](O)[C@H]4[C@H]3[C@H]2C(=O)O)C[C@H]4[C@H]1C(=O)O</chem>	Salinomycyna $C_{42}H_{70}O_{11}$ $M = 751 \text{ g mol}^{-1}$ $R_1 = -H$ Narasyna $C_{43}H_{72}O_{11}$ $M = 765 \text{ g mol}^{-1}$ $R_1 = -CH_3$
 <chem>CC[C@H]1[C@H](O[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@H](O)[C@H]4[C@H]3[C@H]2C(=O)O)C[C@H]4[C@H]1C(=O)O</chem>	Kwas lasałowy $C_{34}H_{54}O_8$ $M = 591 \text{ g mol}^{-1}$

Mimo że od odkrycia gramicydyny S minęło ponad 70 lat, w chwili obecnej nie ma powszechnie przyjętego systemu klasyfikacji antybiotyków jonoforowych. Najprecyzyjniejszym rozwiązaniem wydaje się podział tej grupy związków na jonofory naturalne i syntetyczne. Wśród jonoforów naturalnych wyróżnia się cykliczne jonofory neutralne oraz niecykliczne jonofory karboksylowe kompleksujące kationy jedno- i/lub dwuwartościowe. W grupie cyklicznych jonoforów neutralnych znajdują się cyklopeptydy (zbudowane jedynie z aminokwasów), cyklodepsydy (zbudowane jedynie z hydroksykwasów) oraz cyklodepsipeptydy (zbudowane z aminokwasów i hydroksykwasów) [10].

1.1. WŁAŚCIWOŚCI I DZIAŁANIE JONOFORÓW

Wszystkie antybiotyki jonoforowe posiadają wspólne cechy strukturalne. Ich wewnętrzną część stanowi hydrofilowa wnęka (kieszeń) utworzona przez atomy tlenu wchodzące w skład różnorodnych grup funkcyjnych (eterowych, karbonylowych, hydroksylowych). Polarna kieszeń o ścisłe określonej wielkości zdolna jest do koordynowania wyłącznie tych kationów, których wielkość (promień) ścisłe pasuje do jej rozmiaru, co zapewnia wysoką selektywność procesu kompleksowania zarówno kationów jedno-, jak i dwuwartościowych [11–15]. Zewnętrzna część cząsteczek jonoforów ma charakter niepolarny, gdyż składa się głównie z hydrofobowych szkieletów węglowodorowych. Ich obecność gwarantuje wysoką lipofilowość oraz ułatwia dyfuzję przez błony komórkowe ze środowiska zewnętrzkomórkowego do wnętrza komórki.

Antybiotyki jonoforowe mogą działać w dwojakim sposobie – jako nośniki kationów lub jako elementy tworzące kanały wewnętrz błony komórkowej. W pierwszym przypadku cząsteczka jonoforu tworzy z kationem związek kompleksowy o unikalnej strukturze, wewnętrz której kation pozostaje izolowany od środowiska zewnętrznego. Przyjęcie takiej struktury umożliwia przetransportowanie kationu przez błonę komórkową. Natomiast jonofory tworzące kanały formują wewnętrz dwuwarstwy lipidowej ciągły por wypełniony cząsteczkami wody, przez który możliwy jest zgodny z gradientem stężeń przepływ odpowiednich kationów. Badania

dotyczące transportu przez błony udowodniły, że przez pojedynczy kanał transportowanych jest ponad 10^7 kationów w ciągu sekundy, podczas gdy pojedyncza cząsteczka jonoforu typu przenośnikowego może transportować nie więcej niż 10^3 kationów na sekundę [16].

1.2. MECHANIZM TRANSPORTU KATIONÓW

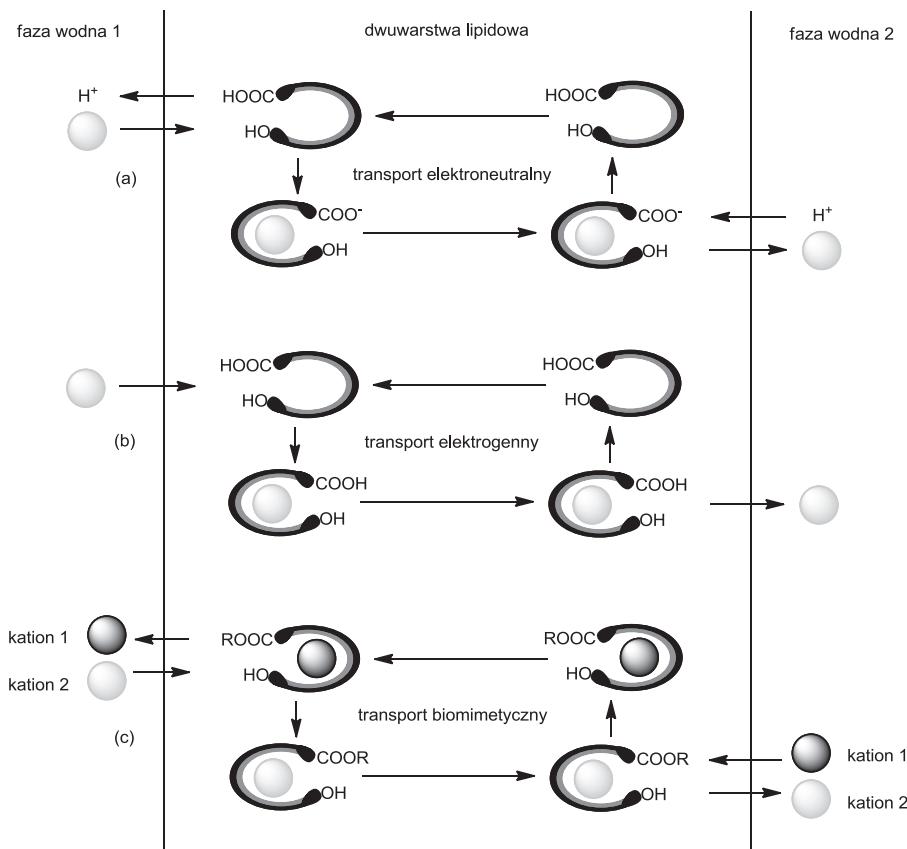
Niecykliczne jonofory karboksylowe, między innymi kwas lasalowy, monenzyna A oraz salinomycyna (Tab. 1), stanowią liczną klasę naturalnych związków organicznych z grupy antybiotyków jonoforowych typu przenośnikowego. Wszystkie jonofory karboksylowe zawierają w swojej strukturze zarówno pierścienie tetrahydrofuranowe, jak i tetrahydropiranowe. Związki z tej grupy występują w formie pseudocyklicznej, przypominającej budowę etery koronowe. Struktura ta stabilizowana jest przez wewnętrzcząsteczkowe wiązania wodorowe spinające dwa końce cząsteczki. Na jednym z tych końców znajduje się grupa karboksylowa, a na przeciwnym jedna lub dwie grupy hydroksylowe.

Szerokie spektrum bioaktywności antybiotyków jonoforowych wynika z ich naturalnej zdolności do kompleksowania kationów, głównie sodu oraz potasu, a także dużej łatwości w przenoszeniu powstałego elektrycznie obojętnego lub obdarzonego ładunkiem kompleksu w poprzek błon biologicznych. Wewnątrz komórki kation jest uwalniany, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia naturalnego gradienu stężeń Na^+/K^+ oraz zmiany wewnętrzkomórkowego pH, co w konsekwencji prowadzi do programowanej śmierci komórki [17].

Znajomość mechanizmu transportu kationów przez jonofory karboksylowe jest niezbędna dla zrozumienia działania tej grupy związków, a także wyjaśnienia szerokiego spektrum ich właściwości biologicznych (Rys. 1). W chwili obecnej znane są trzy różne mechanizmy przenoszenia kationów w poprzek błon biologicznych przez jonofory typu przenośnikowego [18, 19] i są to: (a) transport elektroneutralny – jeżeli potencjał transbłonowy nie ulega zmianie, (b) transport elektrogenny – jeżeli potencjał transbłonowy ulega zmianie, a także (c) transport biomimetyczny, który realizowany jest przez jonofory z chemicznie zmodyfikowaną grupą karboksylową.

Transport elektroneutralny (Rys. 1a) jest realizowany w środowisku obojętnym lub zasadowym, ponieważ tylko w takich warunkach grupa karboksylowa może ulegać deprotonacji [18, 19]. Jednakże w komórkach nowotworowych, a także ich najbliższym otoczeniu, często dochodzi do zakwaszenia środowiska. Zjawisko to związane z procesem beztlenowego metabolizmu glukozy nosi nazwę efektu Warburga [20]. W związku z tym, że także w takich warunkach antybiotyki jonoforowe wykazują aktywność wobec komórek nowotworowych, w ostatnich latach zaproponowano alternatywny rodzaj transportu, a mianowicie transport elektrogenny (Rys. 1b), który może być realizowany przez jonofory ze sprotonowaną grupą karboksylową [18, 19]. W literaturze naukowej opisano także transport biomimetyczny (Rys. 1c) będący rodzajem transportu elektrogennego. Jest on realizowany przez

antybiotyki jonoforowe ze zmodyfikowaną grupą karboksylową, na przykład przez ich amidy lub estry [18, 19].



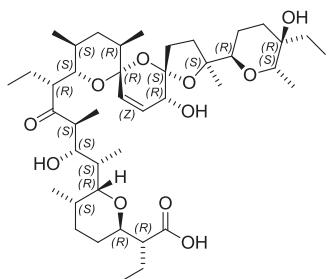
Rysunek 1. Mechanizmy transportu kationów przez jonofory karboksylowe
Figure 1. Mechanisms of cation transport realized by carboxylic ionophores

Wśród najważniejszych właściwości biologicznych wykazywanych przez antybiotyki jonoforowe wyróżnić należy ich działanie przeciwbakteryjne, przeciwpasożytnicze, przeciwgrzybicze, przeciwmalaryczne, przeciwvirusowe, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. Jonofory znalazły zastosowanie w weterynarii jako środki przeciw kokcydiozie (chorobie pasożytniczej wywołanej przez kokcydia), a także jako niehormonalne stymulatory wzrostu w hodowli drobiu i bydła [17].

Aktywność jonoforów wobec bakterii Gram-dodatnich oraz kokcydiów z rodzaju *Eimeria* pozytywnie wpływa na mikroflorę przewodu pokarmowego zwierząt hodowlanych. Zmniejszenie ilości tego typu drobnoustrojów skutkuje zwiększeniem ilości bakterii Gram-ujemnych, co wpływa na zwiększenie stężenia kwasu propionowego, a jednocześnie na zmniejszenie stężenia kwasu octowego oraz masłowego. W konsekwencji prowadzi to do lepszego wchłaniania pokarmu [17].

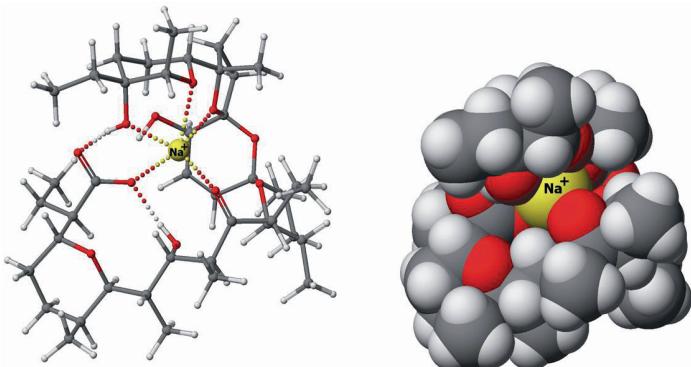
2. SALINOMYCYNA – STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

Salinomycyna (Rys. 2) została wyizolowana po raz pierwszy w 1974 roku z promieniowców z rodzaju *Streptomyces albus* w trakcie badań przesiewowych poświęconych poszukiwaniu nowych antybiotyków [21]. Już rok później otrzymano pierwszą pochodną tego naturalnego monokarboksylowego jonoforu – jej ester *p*-jodofenyloacylowy. Była to jednocześnie pierwsza krystaliczna pochodna salinomycyny, której strukturę z powodzeniem rozwiązano [22]. W 1981 roku zaproponowana została synteza totalna tego związku [23], którą z powodzeniem rozwinięto w kolejnych latach [24]. Z kolei w 2012 roku zaprezentowano biosyntezę salinomycyny [25].



Rysunek 2. Struktura salinomycyny z zaznaczeniem 18 centrów chiralności
 Figure 2. Structure of salinomycin with 18 chirality centers

Cząsteczka salinomycyny zawiera w swojej strukturze 11 atomów tlenu wchodzących w skład różnych grup funkcyjnych (grupa karboksylowa, trzy grupy hydroksylowe, grupa ketonowa oraz pięć eterowych atomów tlenu). W skład cząsteczek wchodzą ponadto cztery pierścienie tetrahydropiranowe oraz jeden pierścień tetrahydrofuranowy. Charakterystyczna w strukturze salinomycyny jest obecność trójkątnego 6-6-5 bis-spiroketalowego systemu pierścieni o izomerii *cis*, rzadko spotykanego wśród związków pochodzenia naturalnego [26–29].



Rysunek 3. Struktura soli sodowej salinomycyny [15]. Kation sodu wiązany jest wewnętrz połarnej kieszeni utworzonej przez atomy tlenu, wchodzące w skład różnorodnych grup funkcyjnych. Zewnętrzna część takiej struktury stanowi hydrofobowy szkielet, który znaczco zwiększa jej lipofilowość

Figure 3. Structure of salinomycin sodium salt [15]. The sodium cation is bounded inside the polar pocket formed by the oxygen atoms of the different functional groups. The periphery of such structure is a hydrophobic skeleton that significantly increases its lipophilicity

Salinomycyna, mimo że posiada budowę otwartańcuchową, to dzięki obecności grupy karboksylowej na jednym końcu cząsteczki oraz dwóch grup hydroksylowych na końcu przeciwnym jest możliwość utworzenia wewnętrzcząsteczkowych wiązań wodorowych typu „głowa do ogona”, co prowadzi do przyjęcia pseudocyklicznej struktury. W tak utworzonej strukturze atomy tlenu skierowane są do wnętrza cząsteczki, dzięki czemu może ona efektywnie wiązać kationy. Natomiast zewnętrzna część cząsteczki jest hydrofobowa, w wyniku czego salinomycyna z łatwością dyfunduje w poprzek błon biologicznych (Rys. 3). Szkielet polieterowy ma zdolność tworzenia kompleksów zarówno z kationami jednowartościowymi, jak i dwuwartościowymi, ze szczególnie wysokim powinowactwem do kationów potasu [15]. Stwierdzono, że jonofor ten efektywnie transportuje kationy jednowartościowe niż dwuwartościowe [30]. W 2017 roku udowodniono ponadto, że salinomycyna jest zdolna do tworzenia trwałych kompleksów z aminami organicznymi [31].

Salinomycyna wykazuje znaczącą bioaktywność wobec bakterii Gram-dodatniczych, wobec prątków oraz gronkowca złocistego, niektórych grzybów pleśniowych, zarodzca sierpowego, kokcydiów, pasożytów, a także wirusa HIV [17]. Dzięki temu zastosowano ją w weterynarii jako dodatek do pasz, środek kokcydiostatyczny i niehormonalny stymulator wzrostu drobiu i bydła [17]. Jonofor ten okazał się jednak nieskuteczny w walce z bakteriami Gram-ujemnymi, co wynika z obecności w ich komórkach dodatkowej, zewnętrznej błony komórkowej, nieprzepuszczalnej dla tego typu hydrofobowych związków [32]. Jednakże tym, co przykuwa uwagę naukowców oraz lekarzy z całego świata jest wysoka aktywność przeciwnowotrowa salinomycyny.

2.1. AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA SALINOMYCINY

W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji, w których opisano niezwykle wysoką aktywność przeciwnowotworową salinomycyny, zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo* [rozdz. 2.1.1 i 2.1.2]. Wykazano wysoką skuteczność tego związku wobec komórek nowotworowych charakteryzujących się opornością wielolekką, a także wobec macierzystych komórek nowotworowych. Ponadto udowodniono, że salinomycyna może być stosowana jako związek uwrażliwiający w terapii przeciwnowotworowej [rozdz. 2.1.3].

Nowotwory stanowią liczną grupę ponad 100 chorób, których charakterystyczną cechą jest niepohamowany i niekontrolowany przez organizm podział komórek. Powstałe w ten sposób komórki nowotworowe nie różnią się w typowe tkanki i mają zdolność rozprzestrzeniania się do innych tkanek oraz narządów. Brak kontroli organizmu nad tymi podziałami ma związek z mutacjami genów odpowiedzialnych za prawidłowe kodowanie białek uczestniczących w cyklu komórkowym. Powstawanie nowotworów złośliwych wymaga kilku mutacji i okres rozwoju choroby przebiega bardzo często w sposób bezobjawowy. Istotnym jest to, że u osób z rodzinną skłonnością do chorób nowotworowych część tych mutacji podlega procesowi dziedziczenia [33, 34].

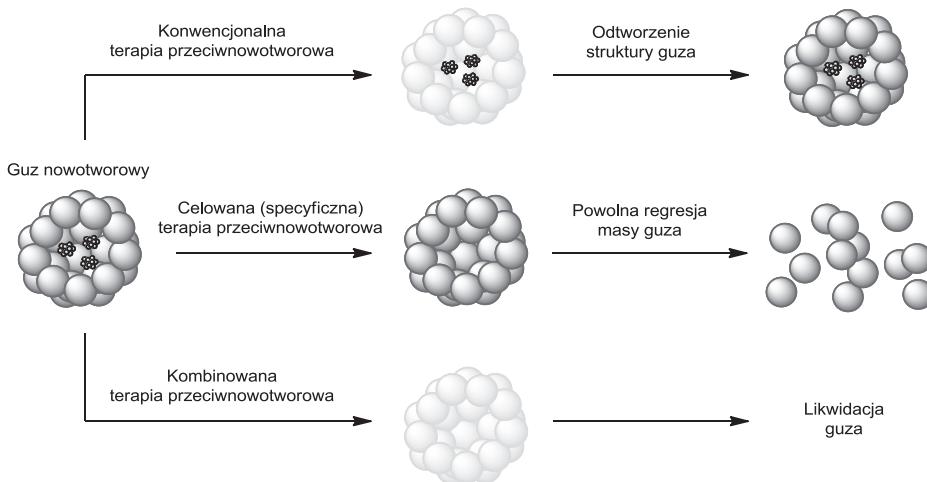
Jednym z powodów, dla którego nowotwory są tak trudne do zwalczania jest obecność populacji niezróżnicowanych, samoodnawiających się komórek wewnętrz nowotworowego guza. Komórki te, znane jako macierzyste komórki nowotworowe (ang. *Cancer Stem Cells*, CSCs), nie są liczne (stanowią mniej niż 2–10% masy guza), ale są dobrze ukryte w jego wnętrzu, co znaczco utrudnia ich zlokalizowanie oraz zniszczenie przy użyciu tradycyjnej chemio- oraz/lub radioterapii [35]. CSCs wykazują ponadto zwiększoną zdolność do ontogenezy w porównaniu ze zwykłymi komórkami nowotworowymi, skutkującą utworzeniem oraz wzrostem guza nowotworowego, a także rozprzestrzenianiem (przerzutowaniem) choroby nowotworowej [36].

Teoria dotycząca CSCs zakłada, że konwencjonalna chemioterapia zdolna jest do zniszczenia jedynie komórek wchodzących w strukturę guza, które nie wykazują wzmożonej onkogenezy, nie naruszając tych znajdujących się wewnątrz CSCs, co może skutkować nawrotami choroby. Terapia celowana ma za zadanie zniszczyć CSCs, prowadząc tym samym do obkurczenia guza i powolnej regresji choroby, natomiast koncepcja terapii kombinowanej łączy w sobie cechy obu wcześniej opisanych terapii, skutkując całkowitą likwidacją guza nowotworowego (Rys. 4) [37].

2.1.1. Aktywność salinomycyny *in vitro*

W świetle powyższych doniesień poszukiwanie skutecznych sposobów walki z CSCs stało się niezwykle aktualnym oraz ważnym zadaniem do rozwiązania przez współczesną medycynę onkologiczną. W 2009 roku Gupta i współpracownicy prze-

prowadziły przełomowe badania testując blisko 16 tysięcy związków biologicznie czynnych (również leków przeciwnowotworowych) wobec CSCs piersi [38]. Stwierdzono, że jedynie 32 związki spośród wszystkich testowanych były zdolne hamować rozwój CSCs, przy czym najaktywniejsza okazała się salinomycyna. Aktywność tego związku była blisko 100-krotnie wyższa od aktywności powszechnie stosowanego cytostatyku wśród chorych na nowotwory piersi – paklitakselu. Od tego momentu na całym świecie rozpoczęły się intensywne badania mające na celu wyjaśnienie wysokiej aktywności wykazywanej przez salinomycynę zarówno w testach *in vitro*, jak również *in vivo*.



Rysunek 4. Zasada działania konwencjonalnej, celowanej (specyficznej) i kombinowanej terapii przeciwnowotworowej

Figure 4. Principle of conventional, targeted (specific) and combined anticancer therapy

Powstały dziesiątki artykułów naukowych traktujących o niezwykłych właściwościach przeciwnowotworowych tego jonoforu. W 2010 roku Naujokat wraz ze współpracownikami udowodnili, że salinomycyna wywołuje apoptozę komórek białaczkowych. Użycie najwyższej dawki jonoforu spowodowało uśmiercenie niemalże wszystkich komórek białaczkowych, nie uszkadzając przy tym prawidłowych komórek organizmu [39]. Wykazano ponadto, że salinomycyna, w zależności od zastosowanej dawki i czasu ekspozycji, redukuje żywotność komórek nowotworu płuc [40, 41], który jest jednym z najczęściej występujących oraz najgorzej rokujących nowotworów złośliwych [1]. W przypadku tego typu nowotworu najniebezpieczniejsze dla chorych są liczne przerzuty do nadnerczy, wątroby, mózgu oraz kości, zaś salinomycyna znaczco redukuje migrację komórek nowotworowych [40, 41].

Na uwagę zasługuje fakt, że salinomycyna hamuje wzrost, a także migrację chemooopornych komórek nowotworowych prostaty. W tym przypadku podstawowy mechanizm działania tego jonoforu związany jest z gromadzeniem reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS), co wpływa na depolaryzację błon

mitochondrialnych oraz apoptozę nieprawidłowych komórek [42]. Związek ten jest również skuteczny w walce z nowotworem nosogardzieli [43].

W 2013 roku udowodniono, że salinomycyna wykazuje zdolność do trwałego blokowania wzrostu oraz zaburzania cyklu komórkowego różnorodnych nowotworów piersi, w tym potrójnie negatywnego, który jest bardzo agresywną i trudną do wyleczenia postacią tego nowotworu [44, 45]. Stwierdzono ponadto, że salinomycyna może być skutecznym środkiem w walce z nowotworem wątroby oraz trzustki [46, 47], a także wpływa znacząco na cykl komórkowy nowotworów jajnika, w tym tych wykazujących oporność wielolekową (ang. *Multi-Drug Resistance*, MDR) [48–50]. Jonofor ten wywołuje również apoptozę kostniakomięsaka oraz kostniaka zarodkowego [51, 52] i jest efektywny wobec nowotworowych komórek dróg żółciowych, stając się tym samym potencjalnym środkiem do leczenia tego typu schorzeń [53].

2.1.2. Aktywność salinomycyny *in vivo*

Dotychczas opublikowanych już kilka prac naukowych opisujących aktywność salinomycyny w testach *in vivo* przeprowadzonych na myszach. W badaniach tych udowodniono między innymi, że jonofor indukuje apoptozę nowotworu wątrobokomórkowego, spowodowaną wzrostem poziomu jonów Ca^{2+} wewnętrznych tych komórek [54]. Przeprowadzone testy jednoznacznie wskazują, że salinomycyna jest aktywna *in vivo* także wobec komórek nowotworu nosogardła [43], jajników [55], piersi [38], macicy [56] oraz kostniakomięsaka [57].

W 2012 roku, czyli zaledwie po trzech latach od odkrycia właściwości przeciwnowotworowych salinomycyny, Cord Naujokat i współpracownicy z powodzeniem zastosowali jonofor w leczeniu niewielkiej grupy pacjentów z inwazyjnym nowotworem głowy, szyi, piersi oraz jajników [58]. Do tej pory opublikowano badania dotyczące dwóch pacjentek. Związek ten podawano 40-letniej kobiecie cierpiącej na inwazyjny nowotwór piersi z przerzutami do kości oraz 82-letniej pacjentce z płaskonabłonkowym nowotworem sromu z przerzutami do kości miednicowej. W obu przypadkach uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie. Monoterapia z użyciem salinomycyny w dawce 200–250 $\mu\text{g kg}^{-1}$, podawanej dożylnie co drugi dzień, skutkowała pojawiением się niewielu efektów ubocznych, takich jak drżenie rąk oraz łagodna tachykardia przez 30–60 minut po podaniu. Nie wystąpiły natomiast żadne długoterminowe, ostre działania niepożądane zazwyczaj obserwowane podczas stosowania cytostatyków, czyli nudności, wymioty, łysienie, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego oraz neurologiczne efekty uboczne [58].

Wydaje się zatem coraz bardziej prawdopodobne, że w niedalekiej przyszłości salinomycyna, poza stosowaniem w weterynarii, może znaleźć powszechnie zastosowanie także w medycynie onkologicznej.

2.1.3. Efekty uwrażliwiające salinomycyny

W 2012 roku po raz pierwszy wykazano, że salinomycyna może silnie uwrażliwić komórki nowotworowe niszczone metodą radioterapii poprzez wzrost stopnia uszkodzenia DNA i spadek poziomu białek p21 [59, 60]. Uczulający efekt działania salinomycyny zauważono nie tylko w przypadku stosowania radioterapii, ale również chemioterapii.

Zaobserwowano synergiczny efekt stosowania salinomycyny w połączeniu z doksorubicyną, etopozydem oraz resweratrolem [61–63]. Salinomycyna uwrażliwia też komórki nowotworowe leczone przy użyciu cisplatyny, *Docetaxelu*, erlotynibu, kolchicyny i winblastyny [64–66]. Stwierdzono silny efekt synergiczny stosowania salinomycyny z gemcytabiną wobec CSCs trzustki. W tym przypadku jonofor hamuje wzrost komórek, natomiast gemcytabina efektywnie ogranicza ich żywotność [67]. Ponadto salinomycyna blokuje proliferację CSCs przewodu pokarmowego, zwiększając jednocześnie ich wrażliwość na działanie imatynibu [68]. W 2014 roku zauważono, że salinomycyna w połączeniu z 5-fluorouracylem skutecznie zwalcza nowotworowe komórki wątroby [69], zaś w połączeniu z TRAIL, innym potencjalnym lekiem cytotacyjnym znajdującym się obecnie w I oraz II fazie badań klinicznych, silnie przełamuje oporność komórek glejaka [70].

2.1.4. Mechanizm działania salinomycyny

Na całym świecie trwają intensywne badania wyjaśnienia mechanizmu, według którego salinomycyna indukuje apoptozę i zatrzymuje wzrost komórek nowotworowych, w tym CSCs. Wiadomo obecnie, że właściwości jonforetyczne salinomycyny mają istotny, jeśli nie decydujący, wpływ na jej aktywność cytotacyjną.

Salinomycyna dzięki właściwościom lipofilowym może z łatwością dyfundować w poprzek błon biologicznych i tym samym efektywnie wpływać na wewnętrzkomórkową równowagę jonową, prowadząc do zmian wewnętrzkomórkowego pH, zwiększenia ciśnienia osmotycznego, „pęcznienia” komórki, wakuolizacji i zahamowania syntezy DNA, a w konsekwencji – do jej apoptozy [71]. Ponadto jonofor ten, wykazując znaczące powinowactwo do kationów potasu, powoduje wypływ tych kationów z mitochondriów oraz cytoplazmy [71]. Stwierdzono, że obniżenie poziomu jonów K⁺ jest czynnikiem niezbędnym do wywołania apoptozy komórek chłoniaka, a także nowotworu płuc [72].

Ustalono, że salinomycyna indukuje programowaną śmierć komórek nowotworowych w przewlekłej białaczce limfocytarnej na drodze hamowania szlaku sygnalizacyjnego Wnt, który odgrywa rolę w samoodnawianiu się komórek macierzystych [73]. Ze względu na wielkość cząsteczki (751 g mol⁻¹) związek ten wykazuje znaczną oporność na działanie transporterów transbłonowych ABC, nie ulegając wydalению z komórki. W literaturze opisano między innymi hamujący wpływ salinomycyny na MDR1, a także różnicowanie się CSCs pod wpływem jonoforu, co może prowa-

dzić do ich eliminacji [64, 74, 75]. Ponadto przeprowadzone badania udowodniły zdolność salinomycyny do niszczenia CSCs jajników w wyniku wzrostu ekspresji receptora śmierci DR5, kaspazy 8, kaspazy 3 (aktywowanej przez kaspazę 8), genu apoptycznego Bax, spadku ekspresji genu przeciwapoptycznego BcL-2, hamowania jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-KB, czy też aktywacji szlaku MAPKp38 [55, 76–78]. W 2017 roku wykazano, że salinomycyna przełamuje oporność komórek nowotworu nosogardzieli poprzez zahamowanie poziomu białek Nrf2 oraz generowanie ROS [79].

Chociaż do chwili obecnej cytostatyczny mechanizm działania salinomycyny nie został jeszcze dokładnie poznany to przytoczone wyżej dane potwierdzają, że jonofor ten oddziałując na tak liczne elementy oraz procesy komórkowe jest związkiem o niezwykłej aktywności biologicznej.

3. CHEMICZNA MODYFIKACJA SALINOMYCINY

Ze względu na szerokie spektrum interesujących właściwości biologicznych i farmakologicznych wykazywanych przez salinomycynę, naturalnym kierunkiem badań jest jej chemiczna modyfikacja prowadząca do otrzymania unikalnych pochodnych, charakteryzujących się wyższym współczynnikiem terapeutycznym oraz mniejszą toksycznością od związku macierzystego. Jednakże chemiczna modyfikacja salinomycyny nie należy do zadań prostych. Salinomycyna w obecności kwasów mineralnych/zasad oraz w wyniku nadmiernego ogrzewania ulega nieodwracalnemu rozkładowi [24]. Z tego powodu konieczny jest wybór takich metod chemicznej modyfikacji, które z jednej strony nie spowodują degradacji substancji wyjściowej, a z drugiej doprowadzą do otrzymania oczekiwanych produktów reakcji z zadowalającą wydajnością.

Prace związane z chemiczną modyfikacją salinomycyny są aktualnie prowadzone z powodzeniem na całym świecie w szeregu grup badawczych (Adam Huczyński – Wydział Chemii UAM, Polska; Daniel Strand – Lund University, Szwecja; Chuyan Jiang – Shanghai Jiao Tong University, Chiny; Song Wu – Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Chiny; Tiangang Liu – Wuhan University School of Pharmaceutical Sciences, Chiny; Raphaël Rodriguez – Institut Curie, Francja) [80–104]. W kolejnych podrozdziałach są przedstawione procedury syntezy i wyniki badań aktywności biologicznej najbardziej interesujących pochodnych salinomycyny.

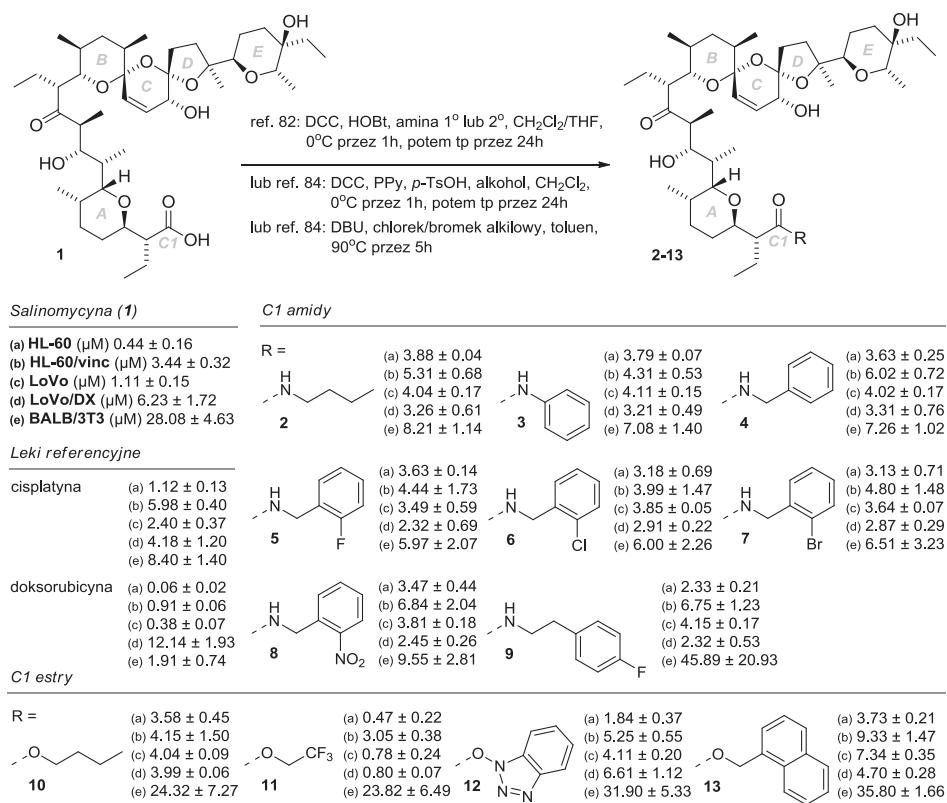
3.1. MODYFIKACJA GRUPY KARBOKSYLOWEJ

Najliczniejszymi grupami pochodnych salinomycyny są jej amidy oraz estry otrzymane w wyniku chemicznej modyfikacji grupy C1 karboksylowej. Do chwili obecnej Huczyński i współpracownicy otrzymali kilkadziesiąt tego typu analogów,

wśród których znalazły się pochodne alifatyczne, alifatyczno-aromatyczne oraz aromatyczne [80–86].

Wszystkie badane związki okazały się mniej lub bardziej aktywne cytostatycznie zależnie od testowanej linii komórkowej. Testy przeprowadzono na komórkach ludzkiej białaczki promielocytowej wrażliwej oraz opornej na działanie winkrystyny (odpowiednio HL-60 i HL-60/vinc), a także gruczolakoraka okrężnicy wrażliwego oraz opornego na działanie doksorubicyny (odpowiednio LoVo i LoVo/DX). Dodatkowo, w celu poznania toksyczności i selektywności tych pochodnych, określono ich wpływ na prawidłowe zarodkowe mysie fibroblasty (BALB/3T3). Aktywność przeciwnowotworową oszacowano przez wyznaczenie wartości współczynnika IC_{50} , czyli stężenia badanego związku (wyrażonego w μM) hamującego w 50% funkcje biologiczne oraz biochemiczne komórek (Rys. 5) [82–85].

Z przeprowadzonych badań wynika, że większość pochodnych salinomycyny jest aktywna przeciwnowotworowo w stężeniach mikromolowych, a ponadto przełamują one (silnie lub umiarkowanie) MDR komórek nowotworowych użytych w testach, zwłaszcza linii komórkowej LoVo/DX, co sugeruje preferencyjne działanie testowanych związków wobec tego typu nowotworu. Większość otrzymywanych pochodnych charakteryzowała się silniejszym przełamywaniem lekooporności badanych komórek nowotworowych niż salinomycyna, a także cisplatyna oraz doksorubicyna, czyli dwa powszechnie stosowane leki przeciwnowotworowe [82–85]. Wykonane pomiary udowodniły ponadto, że większość C1 amidów i C1 estrów salinomycyny cechuje mniejsza toksyczność wobec prawidłowych komórek organizmu od cisplatyny oraz doksorubicyny. Wśród amidowych pochodnych salinomycyny najbardziej aktywnym cytostatycznie był amid 4-fluorofenyloetylowy **9**, zaś wśród pochodnych estrowych wyróżniał się przede wszystkim ester 2,2,2-trifluoroetylowy **11** (Rys. 5) [82–85].

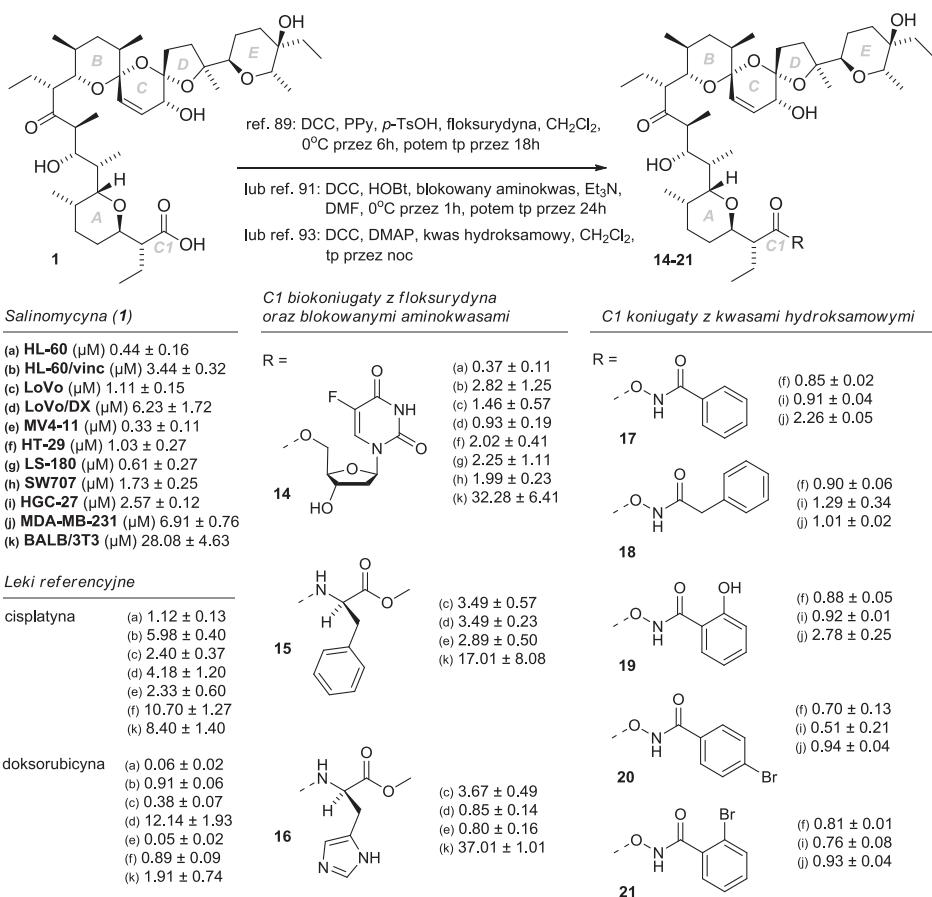


Rysunek 5. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa wybranych C1 amidów i estrów salinomycyny
Figure 5. Synthesis and anticancer activity of selected salinomycin C1 amides and esters

Pochodne salinomycyny poddane zostały również testom na ich aktywność przeciwdrobnoustrojową. Badania te udowodniły jednoznacznie, że niektóre analogi salinomycyny wykazują aktywność przeciwbakteryjną, przeciwegrzuliczą, przeciwwiąglikową oraz aktywność wobec trypanosomatozy afrykańskiej [80, 81, 83–87]. Wykazano przy tym, że salinomycyna i jej pochodne są związkami bakteriostatycznymi, a nie bakteriobójczymi oraz nie wykazują genotoksyczności [86]. Szczególnie interesująca wydaje się wysoka bioaktywność niektórych pochodnych salinomycyny wobec szpitalnych antybiotykoprzych szczepów gronkowca złociego (w tym szczepów biofilmotwórczych), a także świdrowców odpowiedzialnych za śpiączkę afrykańską. W wielu przypadkach aktywność ta była wyższa od aktywności salinomycyny, jak również związków referencyjnych (leków powszechnie stosowanych w zwalczaniu tych chorób) użytych w testach [80, 81, 83–87]. Odkryto między innymi wysoką aktywność salinomycyny oraz wybranych amidów trzeciorzędowych wobec laseczek *Bacillus anthracis*, które są czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie wąglika [86].

Analiza uzyskanych danych wykazała, że wśród pochodnych amidowych najskuteczniejsze działanie przeciwbakteryjne wykazuje amid fenylowy **3**. Oznacza to, że obecność tego typu podstawnika aromatycznego ma istotny wpływ na poprawę aktywności biologicznej. Ponadto stwierdzono, że pochodne salinomycyny z podstawnikiem alifatyczno-aromatycznym wykazują wyższą bioaktywność w porównaniu z pochodnymi z podstawnikiem alifatycznym, przy czym obecność grup polarnych w ich strukturze dodatkowo zwiększa bioaktywność. Innym istotnym parametrem mającym wpływ na aktywność pochodnych salinomycyny jest wielkość podstawnika. Najbardziej aktywnymi przeciwdrobnoustrojowo amidami trzeciorzędowymi były te, które posiadały najmniej rozbudowane podstawniki, tj. dietylowy, dipropylowy, czy też dietanolowy [80, 81, 83–86].

Huczyński i współpracownicy przeprowadzili również syntezy serii C1 biokonjugatów salinomycyny z alkaloidami kory chinowej (chininą, chinidyną, cynchoniną, cynchonidyną), wybranymi nukleozydami (floksurydyną, AZT), flawonoidami (sylibiną) oraz blokowanymi aminokwasami [88–92]. W tej grupie pochodnych najbardziej interesującymi hybrydami ze względu na ich wysoką aktywność przeciwnowotworową okazały się biokonjugaty salinomycyny z floksurydyną **14** [89], jak również z estrami metylowymi *L*-fenyloalaniny **15** oraz *L*-histydyny **16** (Rys. 6) [91]. Pochodne te wykazały w wielu przypadkach znacznie wyższą aktywność wobec komórek nowotworowych niż cisplatyna oraz doksorubicyna, w tym wobec komórek bifenotypowej białaczki szpikowej (MV4-11), nowotworu jelita grubego (HT-29, LS-180, SW707), a także wobec lekoopornej linii komórkowej LoVo/DX, charakteryzując się jednocześnie niższą toksycznością wobec prawidłowych komórek organizmu. Jest to istotna obserwacja, ponieważ komórki nowotworowe w trakcie długotrwałej monochemioterapii mogą nabyc oporności na stosowane chemioterapeutiki. To z kolei skutkować może nawrotem choroby nowotworowej i złymi rokowaniami dla pacjentów [89, 91].



Rysunek 6. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa wybranych C1 koniugatów salinomycyny
Figure 6. Synthesis and anticancer activity of selected salinomycin C1 conjugates

W 2017 roku Wu i współpracownicy otrzymali serię 10 koniugatów salinomycyny z kwasami hydroksamowymi połączonych wiązaniem estrowym [93]. Większość z nich, zwłaszcza analogi 17–21, wykazały kilkukrotnie wyższą aktywność od salinomycyny wobec komórek nowotworu jelita grubego (HT-29), żołądka (HGC-27), a zwłaszcza potrójnie negatywnego nowotworu piersi (MDA-MB-231) (Rys. 6). Obserwacja ta została wyjaśniona zdolnością koniugatów do hydrolizy wewnętrz komórek nowotworowych z wytworzeniem salinomycyny oraz odpowiedniego kwasu hydroksamowego, co w następstwie powoduje pojawienie się synergicznego efektu przeciwnowotworowego [93]. Tłumaczy to jednocześnie dużo niższą aktywność cytostatyczną innego rodzaju hybryd salinomycyny z kwasami hydroksamowymi otrzymanych w grupie badawczej Stranda, które połączone zostały wiązaniem amidowym, a nie estrowym. W przeciwieństwie do hybryd opisanych wcześniej, tego typu związki ze względu na enzymatyczną trwałość wiązania amidowego nie

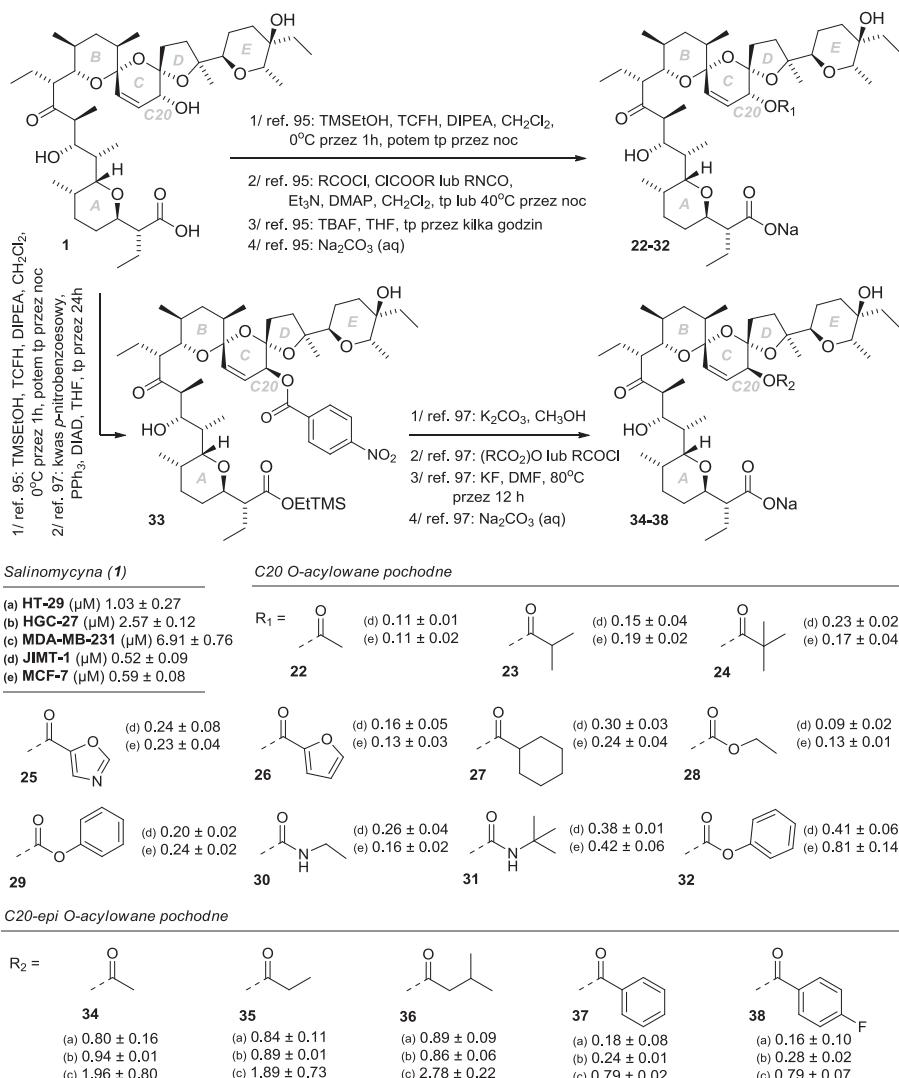
mają możliwości hydrolizy do substancji wyjściowych wewnątrz komórek nowotworowych, przez co wykazują dużo niższą aktywność biologiczną [94].

3.2. MODYFIKACJA GRUP HYDROKSYLowych

Kolejną liczną grupę pochodnych salinomycyny stanowią związki otrzymane w wyniku chemicznej modyfikacji grup hydroksylowych tego jonoforu. W 2013 roku Strand i współpracownicy po raz pierwszy przeprowadzili O-acylowanie wszystkich trzech grup hydroksylowych salinomycyny [95]. Wyniki badań wobec komórek ludzkiego nowotworu piersi (JIMT-1 oraz MCF-7) udowodniły, że regioselektywne O-acylowanie allilowej grupy C20 hydroksylowej skutkuje obniżeniem wartości współczynnika IC_{50} nawet o 20% w porównaniu do niemodyfikowanej chemicznie salinomycyny (Rys. 7, analogi 22, 26, 28 oraz 30) [95]. Wykazano jednocześnie, że najaktywniejsze pochodne w tej grupie związków skutecznie uśmiercają CSCs piersi przy zastosowaniu stężeń nanomolowych, przy których salinomycyna pozostawała nieaktywna [96].

Z kolei w 2016 roku Wu i współpracownicy otrzymali C20-epi-salinomycynę, a następnie jej sześć O-acylowanych analogów [97]. Udowodniono, że inwersja konfiguracji przy atomie węgla C20 możliwa jest jedynie po uprzednim zablokowaniu grupy C1 karboksylowej z wytworzeniem estru trimetyloetylosililowego, jak również przy zastosowaniu podstawionego kwasu benzoesowego o odpowiedniej kwasowości jako czynnika acylującego. Zaproponowana przez tych autorów reakcja Mitsunobu zachodzi efektywnie przy użyciu kwasu *p*-nitrobenzoesowego (pKa 3,43), natomiast produkt przejściowy 33 (Rys. 7) nie został zaobserwowany, gdy użyto kwas benzoesowy (pKa 4,20) lub kwas *p*-brombenzoesowy (pKa 3,97).

Wyniki badań bioaktywności przeprowadzonych na komórkach nowotworowych jelita grubego (HT-29), żołądka (HGC-27), a także potrójnie negatywnego nowotworu piersi (MDA-MB-231) wykazały, że C20-epi-salinomycyna wykazuje zbliżoną aktywność do salinomycyny, natomiast aktywność zsyntezowanych C20 O-acylowanych analogów epi-salinomycyny była nawet 2–10 razy wyższa od salinomycyny (Rys. 7) [97]. Ponadto pochodne 37 oraz 38 charakteryzowały się znacznie wyższą selektywnością działania w porównaniu z niemodyfikowanym chemicznie jonoforem.

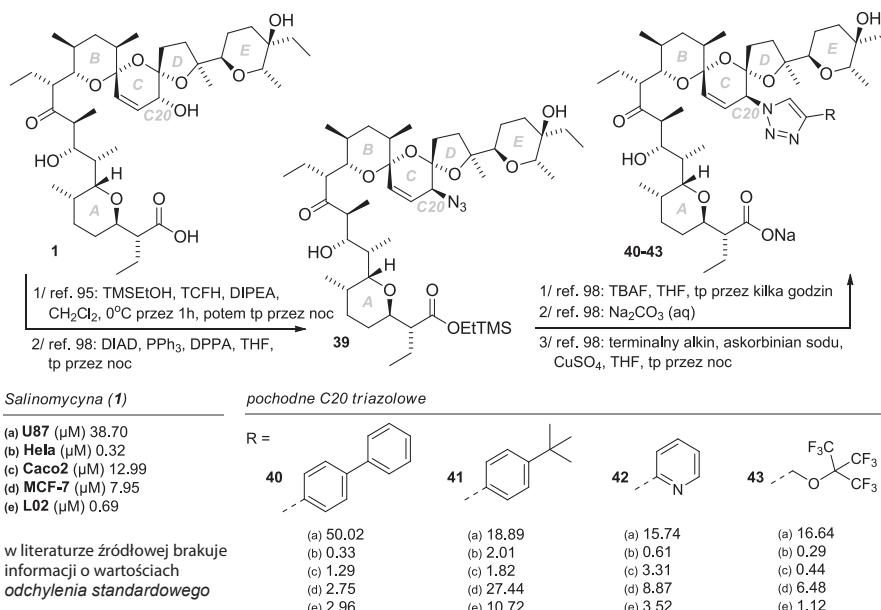


Rysunek 7. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa wybranych C20 O-acylowanych pochodnych salinomycyny oraz epi-salinomycyny

Figure 7. Synthesis and anticancer activity of selected C20 O-acylated derivatives of salinomycin and epi-salinomycin

W reakcji Mitsunobu możliwe jest wprowadzenie grupy azydkowej o odwróconej konfiguracji w pozycji C20 z wykorzystaniem DPPA w roli nukleofila. Grupa badawcza Jianga udowodniła po raz pierwszy, że inwersja konfiguracji przy atomie węgla C20 stwarza dogodne miejsce dla chemicznej modyfikacji salinomycyny, zwłaszcza przez sterycznie objętościowe reagenty. C20 azydek salinomycyny **39** posłużył do otrzymania kilkudziesięciu pochodnych jonoforu z różnorodnymi alfa-tycznymi, alifatyczno-aromatycznymi oraz aromatycznymi terminalnymi alkinami

(Rys. 8) przy zastosowaniu 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena katalizowanej jonami miedzi(I) (chemia „klik”) [98].



Rysunek 8. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa wybranych pochodnych C20 triazolowych salinomycyny

Figure 8. Synthesis and anticancer activity of selected C20 triazole derivatives of salinomycin

Zsyntezowane C20 triazolowe pochodne poddane zostały badaniom na ich aktywność wobec komórek glejaka (U87), nowotworu szyjki macicy (Hela), piersi (MCF-7) oraz gruczolakoraka nabłonkowego jelita grubego (Caco2), jak również wobec prawidłowych ludzkich komórek wątrobowych (L02) celem sprawdzenia ich toksyczności (selektywności działania). Cztery analogi **40–43** charakteryzowały się kilku-, a w niektórych przypadkach nawet kilkudziesięciokrotnie wyższą aktywnością cytostatyczną od salinomycyny. W grupie tej wyróżniał się przede wszystkim związek **43**. Jednocześnie, pochodne C20 triazolowe były mniej toksyczne wobec prawidłowych komórek organizmu od substancji wyjściowej (Rys. 8) [98].

Grupę C20 hydroksylową salinomycyny można chemoselektywnie utlenić z wysoką wydajnością do grupy C20 ketonowej przy użyciu aktywowanego tlenku manganu(IV) [99]. W 2017 roku Rodriguez i współpracownicy opisali procedurę syntezy serii aminowych pochodnych salinomycyny otrzymanych w wyniku stereo-selektywnego redukcyjnego aminowania grupy C20 ketonowej. Wśród tych związków najbardziej interesującą pochodną okazała się C20-propargyloaminosalinomycyna. Analog ten, nazwany przez badaczy ironomycyną, wykazał blisko 10-krotnie wyższą aktywność oraz znacznie lepszą selektywność działania wobec CSCs piersi (HMLER CD24^{low}) od salinomycyny zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*. Wyni-

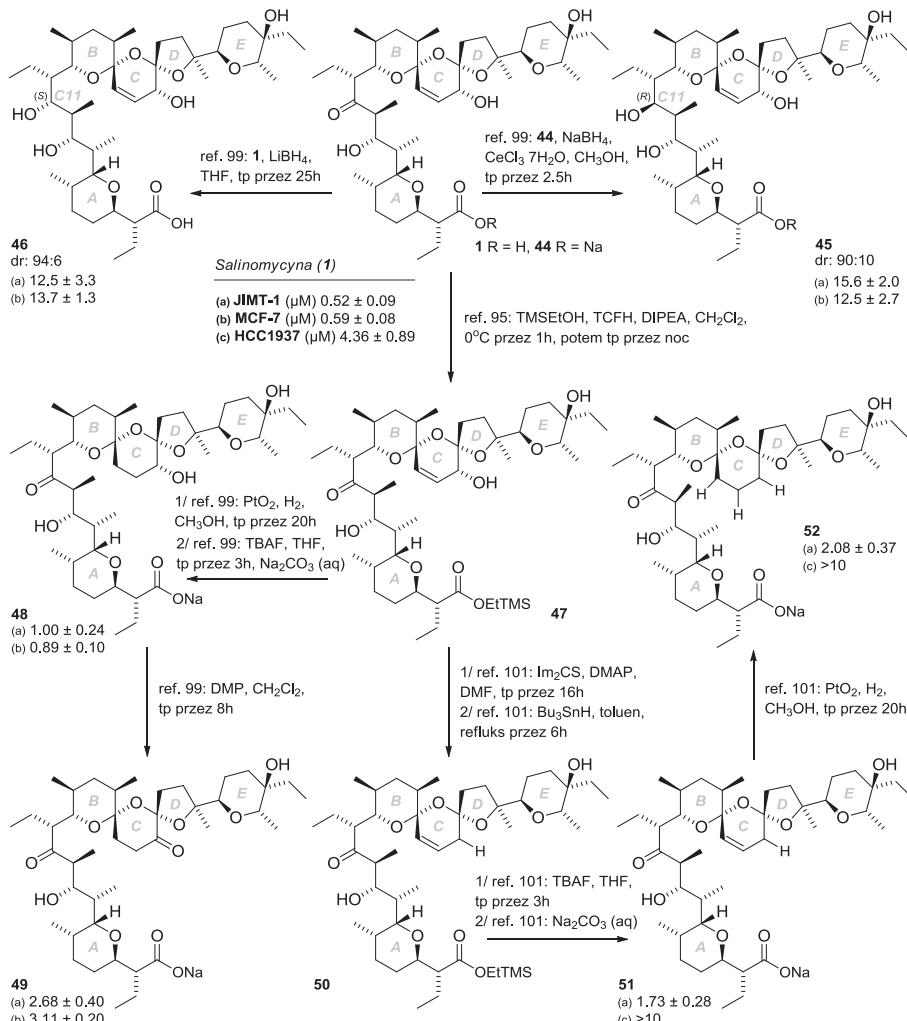
kało to ze szczególnej właściwości aminowej pochodnej jonoforu do gromadzenia oraz sekwestracji (wiązania) kationów żelaza w lizosomach. W odpowiedzi na następującą w ten sposób cytoplazmatyczną deplecję wspomnianych jonów, CSCs powodowały degradację ferrityny w lizosomach, co z kolei prowadziło do akumulacji kationów żelaza w tych organellach. W następstwie tego procesu dochodziło do wytworzenia ROS skutującym zwiększeniem przepuszczalności (permeabilizacją) błony lizosomalnej oraz aktywacją szlaku śmierci komórki nowotworowej. Badania te udowodniły, że wpływ na homeostazę kationów żelaza w CSCs piersi stanowić może potencjalny cel w zwalczaniu tego typu komórek [100].

3.3. MODYFIKACJA GRUPY KETONOWEJ I PIERŚCIENIA C

Jak już wyżej napisano, wysoka aktywność biologiczna salinomycyny wynika z jej zdolności do kompleksowania kationów i przenoszenia ich w poprzek błon biologicznych, co w konsekwencji powoduje programowaną śmierć komórki (apoptozę) [17]. Grupa C11 ketonowa, obok między innymi grupy C1 karboksylowej, jest bezpośrednio zaangażowana w wiązanie kationów i dlatego interesującym kierunkiem badań są wszelkie modyfikacje chemiczne tej grupy, które mogłyby wpłynąć na właściwości kompleksotwórcze uzyskanych związków, a tym samym na ich bioaktywność. W 2017 roku Strand i współpracownicy zaproponowali dia-stereoselektywną metodę redukcji grupy C11 ketonowej jonoforu. W warunkach redukcji Luche'a ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4) zaobserwowano wysoce *syn*-selektywną redukcję (w odniesieniu do grupy C10 metylowej), natomiast w obecności LiBH_4 wysoce anti-selektywną redukcję (Rys. 9, analogi odpowiednio **45** oraz **46**), dzięki czemu możliwe było wyizolowanie nowych pochodnych w stereochemicznie czystej postaci. Jednakże wyniki testów wykonanych wobec komórek nowotworu piersi (JIMT-1 oraz MCF-7) udowodniły znacznie niższą aktywność cytostatyczną obydwu C11 alkoholi niż związku macierzystego [99].

Charakterystyczna dla salinomycyny jest obecność trójcyklicznego 6-6-5 bis-spiroketalowego systemu pierścieni o izomerii *cis* usztywniającego strukturę czaszeczki tego jonoforu. Z tego powodu interesujące są wszelkiego rodzaju manipulacje w pierścieniu C salinomycyny, centralnym miejscu wspomnianego układu. W podrozdziale 3.2 opisano już chemoselektywne utlenienie grupy C20 hydroksylowej do grupy C20 ketonowej za pomocą aktywowanego MnO_2 [99]. Ta sama grupa badawcza (Strand) z powodzeniem przeprowadziła również uwodornienie wiązania podwójnego C18=C19 przy użyciu katalizatora Adamsa, jak również chemoselektywne utlenienie otrzymanego w ten sposób związku **48** za pomocą nadjodanu Dessa-Martina, co doprowadziło do wygenerowania pochodnej diketonowej **49** (Rys. 9). Jednak wykonane badania aktywności cytostatycznej wobec komórek nowotworu piersi (JIMT-1 i MCF-7) udowodniły kilkukrotnie niższą aktywność tych pochodnych w porównaniu do salinomycyny [99].

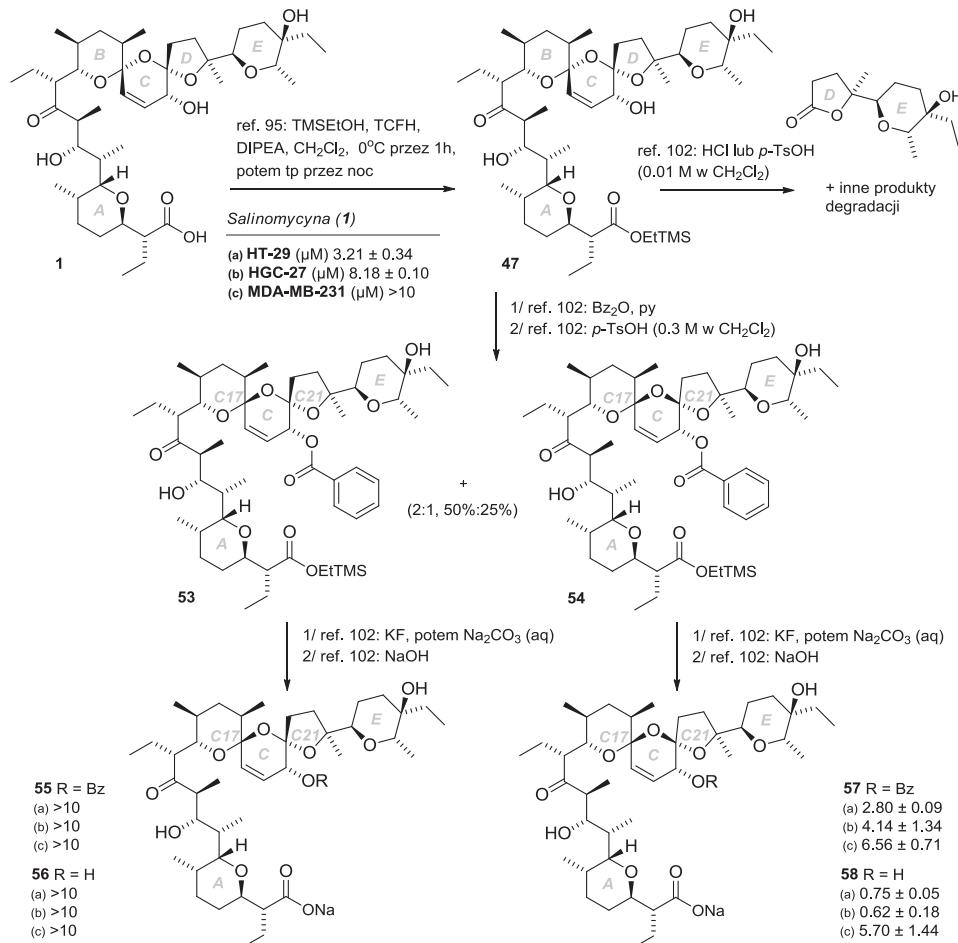
Strand i współpracownicy opracowali również efektywną strategię syntezy C20-deoksy salinomycyny 51, a także jej nasyconego analogu, czyli C18,C19-dihydro salinomycyny 52 (Rys. 9), celem porównania aktywności biologicznej tych analogów do aktywności jonoforu macierzystego. Testy wykonane wobec komórek nowotworu piersi (JIMT-1 oraz HCC1937) wyraźnie wskazały, że w przypadku obydwu pochodnych trzeba było zastosować wyższe stężenia niż salinomycynę do wywołania podobnych efektów komórkowych. Z drugiej strony, analogi 51 i 52, podobnie do związku wyjściowego, powodowały redukcję proporcji CSCs piersi ($CD44^+/CD24^-$) [101].



Rysunek 9. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa C11 alkoholi oraz pochodnych otrzymanych w wyniku modyfikacji pierścienia C salinomycyny

Figure 9. Synthesis and anticancer activity of C11 alcohols and derivatives obtained by chemical modification of salinomycin C-ring

Także Rodriguez i współpracownicy wykonali ostatnio skuteczną funkcjonalizację wiążania podwójnego C18=C19 salinomycyny. Przeprowadzili reakcję [π 2s + π 2s] fotocykloaddycji, która skutkowała wygenerowaniem apolarnej pochodnej alkinowej. Związek ten wykazał jednak w testach umiarkowaną aktywność przeciwnowotworową [100].



Rysunek 10. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa C17-epi-salinomycyny, C17,C21-di-epi-salinomycyny oraz ich pochodnych benzoilowych

Figure 10. Synthesis and anticancer activity of C17-epi-salinomycin, C17,C21-di-epi-salinomycin and their benzoylated derivatives

Z kolei Wu i współpracownicy zsyntezowali, a następnie sprawdzili aktywność przeciwnowotworową C17-epi-salinomycyny 56, C17,C21-di-epi-salinomycyny 58, a także ich pochodnych benzoilowych 55 oraz 57 (Rys. 10). Wyniki tych testów wykazały, że 56 i jej analog 55 niemalże całkowicie utraciły aktywność cytostatyczną, natomiast 58 oraz jej O-acylowana pochodna 57 wykazały znacznie wyższą aktyw-

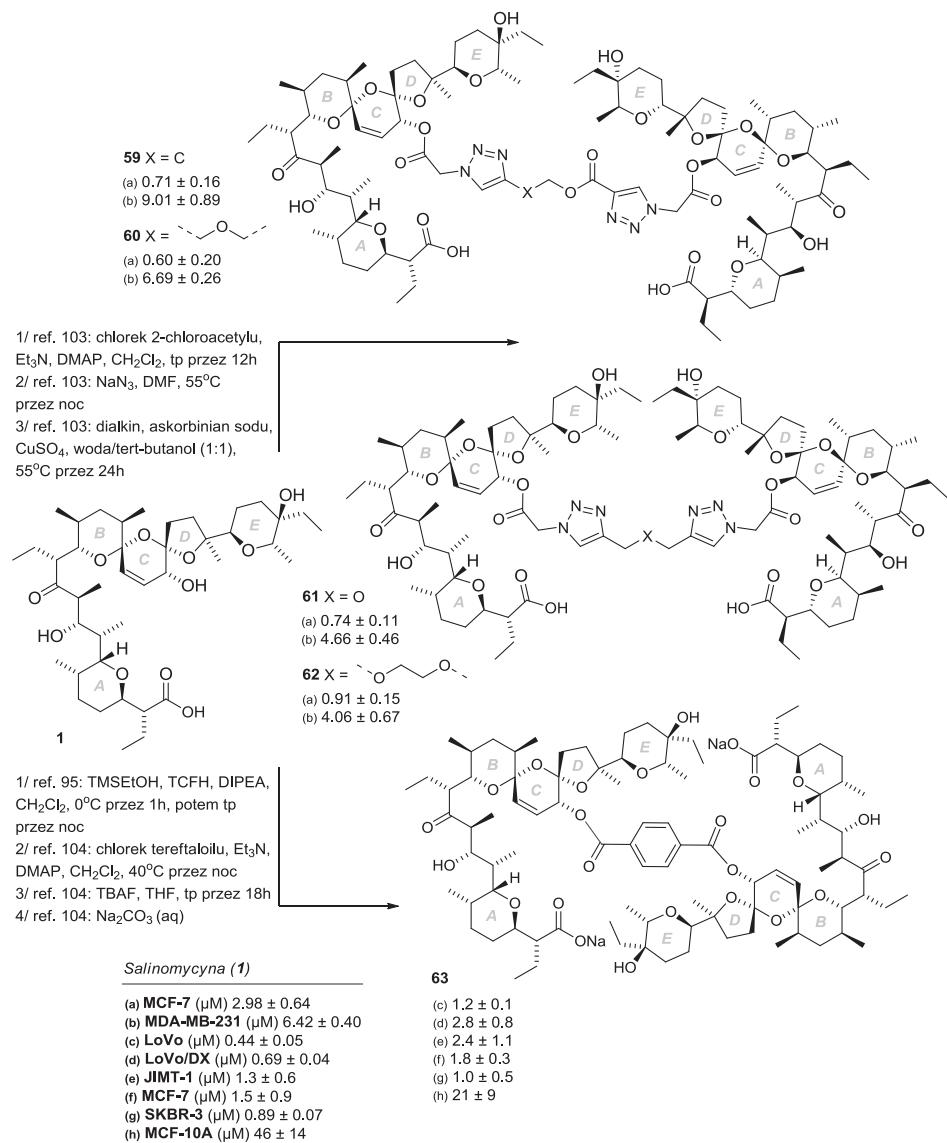
ność wobec komórek nowotworu okrężnicy (HT-29), żołądka (HGC-27) i potrójnie negatywnego nowotworu piersi (MDA-MB-231) od salinomycyny. Pochodne **57** i **58** charakteryzowały się wysoką selektywnością działania, co udowodniło, że konfiguracja atomów spiro C17 oraz C21 ma kluczowe znaczenie dla bioaktywności pochodnych tego jonoforu [102].

3.4. DIMERYZACJA SALINOMYCYNY

Dotychczas mało przebadaną grupą pochodnych antybiotyków jonoforowych są różnego rodzaju pochodne multiwalentne. Otrzymanie tego typu struktur jest niezwykle interesujące ze względu na potencjalnie znaczne zmiany właściwości kompleksotwórczych tego rodzaju związków, a tym samym ich aktywności biologicznych.

W literaturze naukowej opisane są procedury syntezy oraz wyniki aktywności biologicznej 12 dimerów salinomycyny [83, 103, 104]. W 2014 roku Huczyński oraz współpracownicy otrzymali 3 dimery, w których cząsteczki jonoforu połączone zostały ze sobą wiązaniemami amidowymi poprzez linker *n*-butylowy, fenylowy oraz bifenylowy. Jednakże wyniki testów wykonanych na komórkach ludzkiej białaczki promielocytowej wrażliwej oraz opornej na działanie winkryptyny (odpowiednio HL-60 i HL-60/vinc), a także gruczołakoraka okrężnicy wrażliwego oraz opornego na działanie doksorubicyny (odpowiednio LoVo i LoVo/DX) nie wykazały znaczącej aktywności cytostatycznej tych związków [83].

Z kolei w 2017 roku Liu i współpracownicy otrzymali serię kilkunastu triazolowych pochodnych salinomycyny, w tym jej 4 dimerów połączonych w pozycji C20 (Rys. 11, związki **59–62**). Należy podkreślić, że w tej grupie związków najaktywniejsze w badaniach wobec komórek nowotworu piersi (MCF-7 oraz MDA-MB-231) okazały się właśnie struktury dimeryczne, które wykazały kilkukrotnie wyższą aktywność od salinomycyny wobec komórek MCF-7 oraz porównywalną do jonoforu wyjściowego aktywność wobec komórek MDA-MB-231 [103]. Należy zaznaczyć, że aktywność ta była porównywalna z tą wykazaną przez proste O-acylowane w pozycji C20 pochodne salinomycyny opisane szerzej w podrozdziale 3.2 (Rys. 7, analogi **22–32**) [95]. W oparciu o opisane wcześniej wyniki analizy rentgenostrukturalnej oraz modelowania molekularnego salinomycyny ukazujących, że grupa hydroksylowa w pozycji C20 nie bierze udziału w kompleksowaniu kationów [95, 98] wyciągnięto wnioski, że wysoka aktywność biologiczna otrzymanych triazolowych C20 dimerów salinomycyny **59–62** związana jest z brakiem wpływu użytych C20 linkerów na zakłócanie procesu kompleksowania kationów przez połączone cząsteczki jonoforu [103].



Rysunek 11. Synteza i aktywność przeciwnowotworowa wybranych dimerów salinomycyny
Figure 11. Synthesis and anticancer activity of selected salinomycin dimers

W tym samym roku Strand i współpracownicy przedstawili efektywne metody syntezy dimerów salinomycyny wykazujących symetrię C₂, zarówno w pozycji C1, jak i C20, bazując na reakcji sprzągania Glasera. Badania przeprowadzone na komórkach gruczolakoraka okrężniczy wrażliwego oraz opornego na działanie doksorubicyny (odpowiednio LoVo i LoVo/DX), jak również nowotworu piersi (JIMT-1, MCF-7, SKBR-3) wykazały, że dimer C20-O-tereftalowy **63** jest aktywny w stężeniach mikromolowych względem użytej serii nowotworowych linii komór-

kowych, a aktywność ta była porównywalna z aktywnością salinomycyny (Rys. 11). Dodatkowo związek **63** okazał się mniej toksyczny wobec normalnych komórek gruczołu sutkowego (MCF-10A), udowadniając wysoki potencjał terapeutyczny tej pochodnej. Z drugiej strony, dimery salinomycyny połączone w pozycji C1 okazały się praktycznie nieaktywne w tych badaniach [104].

UWAGI KOŃCOWE

Otwarty został nowy rozdział w chemicznych i w biologicznych badaniach struktury oraz właściwości antybiotyków jonoforowych. W trakcie zaledwie kilku lat udowodniono niezwykle obiecującą aktywność przeciwnowotworową salinomycyny i jej pochodnych wobec szeregu typów nowotworów. Szczególnie interesująca wydaje się wysoka efektywność salinomycyny wobec komórek nowotworowych wykazujących oporność wielolekową, jak również wobec macierzystych komórek nowotworowych. Na uwagę zasługuje także zdolność salinomycyny do uwrażliwiania komórek nowotworowych leczonych metodą chemio- oraz radioterapii. Jesteśmy przekonani, że w następnych kilku latach pojawi się wiele artykułów naukowych traktujących o kolejnych odkryciach w dziedzinie aktywności cytostatycznej tego jonoforu. Wiele wskazuje również na to, że w niedalekiej przyszłości związek ten stanie się powszechnie stosowanym, skutecznym lekiem w terapii onkologicznej.

Wyniki dotychczasowych badań zachęcają naukowców z całego świata do wykonywania chemicznych modyfikacji salinomycyny zmierzających do otrzymania pochodnych o większej aktywności biologicznej oraz mniejszej toksyczności, czyli związków o wyższym indeksie terapeutycznym od jonoforu macierzystego. Nasza grupa badawcza prowadzi obecnie intensywne badania kolejnych nowych pochodnych salinomycyny. Spodziewamy się, że dociekliwość badawcza, wytrwałość i upór w dążeniu do celu doprowadzą do przełomowych odkryć w tej dziedzinie.

PODZIĘKOWANIA

Dr Michał Antoszczak dziękuje Narodowemu Centrum Nauki za finansowe wsparcie badań udzielone w ramach grantu *Sonata 12* (2016/23/D/ST5/00242). Prace dotyczące nowych pochodnych antybiotyków jonoforowych zostały wykonane w ostatnich latach w grupie badawczej dr. hab. Adama Huczyńskiego dzięki wsparciu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach projektów *Iuventus Plus* (IP2012013272 i 0179/IP3/2011/71), a także Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu *Sonata* (2011/03/D/ST5/05884).

PIŚMIENIĘTWO CYTOWANE

- [1] World Health Organization – Cancer, [dostęp: 2017-06-09]. Dostępny w Internecie: <http://www.who.int/cancer/en/>
- [2] The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy – reports, [dostęp: 2017-06-09]. Dostępny w Internecie: <http://www.cddep.org>
- [3] A. Huczyński, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, **22**, 7002.
- [4] G.F. Gause, M.G. Brazhnikova, Nature, 1944, **154**, 703.
- [5] G.F. Gause, M.G. Brazhnikova, Lancet, 1944, **244**, 715.
- [6] C. Moore, B.C. Pressman, Biochim. Biophys. Res. Commun., 1964, **15**, 562.
- [7] C.J. Dutton, B.J. Banks, C.B. Cooper, Nat. Prod. Rep., 1995, **12**, 165.
- [8] J.W. Westley, *Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores*, Vol. 1, Marcel Dekker, New York 1982, str. 120.
- [9] J.W. Westley, *Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York 1983, str. 51.
- [10] J. Stefańska, A. Huczyński, Biul. Wydz. Farm. WUM, 2008, **2**, 12.
- [11] G. Schroeder, B. Gierczyk, *Syntetyczne receptory jonowe – jonofony*, [w:] G. Schroeder (Red.), seria Chemia Supramolekularna, Wyd. Betagraf P.U.H., Poznań 2005.
- [12] G. Schroeder, B. Łęska, B. Gierczyk, K. Eitner, G. Wojciechowski, B. Różalski, F. Bartl, B. Brzezinski, J. Mol. Struct., 1999, **508**, 129.
- [13] R. Pankiewicz, D. Remlein-Starosta, G. Schroeder, B. Brzezinski, J. Mol. Struct., 2006, **783**, 136.
- [14] R.V. Antonio, L.P. da Silva, A.E. Vercesi A.E., Biochim. Biophys. Acta Bioenerg., 1991, **1056**, 250.
- [15] A. Huczyński, Chem. Biol. Drug Des., 2012, **79**, 235.
- [16] L. Stryer, *Biochemia*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 1997, str. 290.
- [17] M. Antoszczak, J. Rutkowski, A. Huczyński A., *Structure and biological activity of polyether ionophores and their semi-synthetic derivatives*, [w:] *Bioactive Natural Products. Chemistry and Biology*, G. Brahmachari (Red.), 1st Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2015, str. 107.
- [18] Y.N. Antonenko, T.I. Rokitskaya, A. Huczyński, Biochim. Biophys. Acta (BBA) Biomembr., 2015, **1848**, 995.
- [19] A. Huczyński, J. Janczak, D. Łowicki, B. Brzezinski, Biochim. Biophys. Acta (BBA) Biomembr., 2012, **1818**, 2108.
- [20] O. Warburg, Science, 1956, **123**, 309.
- [21] Y. Miyazaki, M. Shibuya, H. Sugawara, O. Kawaguchi, C. Hirsoe, J. Antibiot., 1974, **27**, 814.
- [22] H. Kinashi, N. Otake, H. Yonehara, S. Sato, Y. Saito, Acta Cryst., 1975, **31**, 2411.
- [23] Y. Kishi, S. Hatakeyama, M.D. Lewis, *Total synthesis of narasin and salinomycin*, [w:] *Frontiers of Chemistry*, K.J. Laidler (Red.), Oxford 1982.
- [24] P.J. Kocieński, R.C.D. Brown, A. Pommier, M. Procter, B. Schmidt, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 9.
- [25] M.E. Yurkovich, P.A. Tyrakis, H. Hong, Y. Sun, M. Samborskyy, K. Kamiya, P.F. Leadlay, Chem. Bio. Chem., 2012, **13**, 66.
- [26] D.H. Berg, R.L. Hamill, J. Antibiot., 1978, **30**, 610.
- [27] J.W. Westley, J.F. Blount, R.H. Evans Jr., C. Liu, J. Antibiot., 1977, **30**, 610.
- [28] J. Tone, R. Shibakawa, H. Maeda, K. Inoue, S. Ishiguro, W.P. Cullen, J.B. Routien, L.R. Chappel, C.E. Moppett, M.T. Jefferson, W.D. Celmer, Abstract 171, 18th ICACC Meeting, Atlanta, Georgia, 1978.
- [29] M. Suzuki, R. Ueoka, K. Takada, S. Okada, S. Ohtsuka, Y. Ise, S. Matsunaga, J. Nat. Prod., 2012, **75**, 1192.

- [30] M. Mitani, T. Yamanishi, Y. Miyazaki, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, **66**, 1231.
- [31] M. Antoszczak, J. Janczak, B. Brzezinski, A. Huczyński, J. Mol. Struct., 2017, **1130**, 719.
- [32] J. Guyot, G. Jeminet, M. Prudhomme, M. Sancelme, R. Meinier, Lett. Appl. Microbiol., 1993, **16**, 192.
- [33] National Cancer Institute, [dostęp: 2017-06-09]. Dostępny w Internecie: <http://www.cancer.gov/>
- [34] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Cell, 2000, **100**, 57.
- [35] T. Reya, S.J. Morrison, M.F. Clarke, I.L. Weissman, Nature, 2001, **414**, 105.
- [36] J.P. Medema J.P., Nature Cell Biology, 2013, **15**, 338.
- [37] J. Kaiser, Science, 2015, **347**, 226.
- [38] P.B. Gupta, T.T. Onder, G. Jiang, K. Tao, C. Kuperwasser, R.A. Weinberg, E.S. Lander, Cell, 2009, **138**, 645.
- [39] C. Naujokat, D. Fuchs, G. Opelz, Mol. Med. Rep., 2010, **3**, 555.
- [40] Y. Wang, Med. Chem., 2011, **7**, 106.
- [41] K. Arafat, R. Iratni, T. Takahashi, K. Parek, Y. Al Dhaheri, T.E. Adrian, S. Attoub, PLoS One, 2013, **8**, e66931.
- [42] K.Y. Kim, S.N. Yu, S.Y. Lee, S.S. Chun, Y.L. Choi, Y.M. Park, C.S. Song, B. Chatterjee, S.C. Ahn, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2011, **413**, 80.
- [43] D. Wu, Y. Zhang, J. Huang, Z. Fan, F. Shi, S. Wang, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2014, **443**, 712.
- [44] Y. Al Dhaheri, S. Attoub, K. Arafat, S. Abuqamar, A. Eid, N. Al Faresi, R. Iratni, Biochim. Biophys. Acta, 2013, **1830**, 3121.
- [45] H. An, J.Y. Kim, N. Lee, Y. Cho, E. Oh, J.H. Seo, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2015, **466**, 696.
- [46] J. Klose, M.V. Stankov, M. Kleine, W. Ramackers, D. Panayotova-Dimitrova, M.D. Jager, J. Klempnauer, M. Winkler, H. Bektas, G.M.N. Behrens, F.W.R. Vondran, PLoS One, 2014, **9**, e95970.
- [47] M. Schenk, B. Aykut, C. Teske, N.A. Giese, J. Weitz, T. Welsch, Cancer Lett., 2015, **358**, 161.
- [48] K.H. Koo, H. Kim, Y.K. Bae, K. Kim, B.K. Park, C.H. Lee, Y.N. Kim, Cell Death Dis., 2013, **4**, e693.
- [49] B. Zhang, X. Wang, F. Cai, W. Chen, U. Loesch, J. Bitzer, X.Y. Zhong, Tumor Biol., 2012, **33**, 1855.
- [50] A. Huczyński, J. Markowska, R. Ramlau, S. Sajdak, S. Szubert, K. Stencel, Curr. Gynecol. Oncol., 2016, **14**, 156.
- [51] S.-H. Kim, Y.-J. Choi, K.-Y. Kim, S.-N. Yu, Y.-K. Seo, S.-S. Chun, K.-T. Noh, J.-T. Suh, S.-C. Ahn, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2016, **473**, 607.
- [52] L.Q. Zhu, Y.F. Zhen, Y. Zhang, Z.X. Guo, J. Dai, X.D. Wang, PLoS One, 2013, **8**, e84175.
- [53] T. Lieke, W. Ramackers, S. Bergmann, J. Klempnauer, M. Winkler, J. Klose, BMC Cancer, 2012, **12**, 466.
- [54] F. Wang, L. He, W.Q. Dai, Y.P. Xu, D. Wu, C.L. Lin, S.M. Wu, P. Cheng, Y. Zhang, M. Shen, C.F. Wang, J. Lu, Y.Q. Zhou, X.F. Xu, L. Xu, C.Y. Guo, PLoS One, 2012, **7**, e50638.
- [55] B. Zhang, X. Wang, F. Cai, W. Chen, U. Loesch, X.Y. Zhong, Oncol. Rep., 2013, **29**, 1371.
- [56] S. Kusunoki, K. Kato, K. Tabu, T. Inagaki, H. Okabe, H. Kaneda, S. Suga, Y. Terao, T. Taga, S. Takeda, Gynecol. Oncol., 2013, **129**, 598.
- [57] Q.L. Tang, Z.Q. Zhao, J.C. Li, Y. Liang, J.Q. Yin, C.Y. Zou, X.B. Xie, Y.X. Zeng, J.N. Shen, T. Kang, J. Wang, Cancer Lett., 2011, **311**, 113.
- [58] C. Naujokat, R. Steinhart, J. Biomed. Biotechnol., 2012, 2012:950658, 17 stron.
- [59] S.H. Park, X. Wang, R. Liu, K.S. Lam, R.H. Weiss, Cancer Biol. Ther., 2008, **7**, 2015.
- [60] M. Idogawa, Y. Sasaki, H. Suzuki, H. Mita, K. Imai, Y. Shinomura, T. Tokino, Clin. Cancer Res., 2009, **15**, 3725.
- [61] J.H. Kim, M.J. Chae, W.K. Kim, Y.J. Kim, H.S. Kang, H.S. Kim, S. Yoon, Br. J. Pharmacol., 2011, **162**, 773.
- [62] G. Rai, S. Suman, S. Mishra, Y. Shukla, Biomed. Pharmacother., 2017, **89**, 1142.

- [63] R. Venkatadri, A.K.V. Iyer, V. Kaushik, N. Azad, *Pharmacol. Rep.*, 2017, DOI: 10.1016/j.pharep.2017.03.024
- [64] J.H. Kim, H.I. Yoo, H.S. Kang, J. Ro, S. Yoon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, **418**, 98.
- [65] C.-L. Tung, J.-C. Chen, C.-H. Wu, Y.-S. Peng, W.-C. Chen, H.-Y. Zheng, Y.-J. Jian, C.-L. Wei, Y.-T. Cheng, Y.-W. Lin, *Exp. Cell Res.*, 2017, DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.026
- [66] J.-C. Ko, H.-Y. Zheng, W.-C. Chen, Y.-S. Peng, C.-H. Wu, C.-L. Wei, J.-C. Chen, Y.-W. Lin, *Biochem. Pharmacol.*, 2016, **122**, 90.
- [67] G.N. Zhang, Y. Liang, L.J. Zhou, S.P. Chen, G. Chen, T.P. Zhang, T. Kang, Y.P. Zhao, *Cancer Lett.*, 2011, **313**, 137.
- [68] M.R. Bardsley, V.J. Horvath, D.T. Asuzu, A. Lorincz, D. Redelman, Y. Hayashi, L.N. Popko, D.L. Young, G.A. Lomberk, R.A. Urrutia, G. Farrugia, B.P. Rubin, T. Ordog, *Gastroenterology*, 2010, **139**, 942.
- [69] F. Wang, W. Dai, Y. Wang, M. Shen, K. Chen, P. Cheng, Y. Zhang, C. Wang, J. Li, Y. Zheng, J. Lu, J. Yang, R. Zhu, H. Zhang, Y. Zhou, L. Xu, C. Guo, *PLoS One*, 2014, **9**, e97414.
- [70] A. Calzolari, E. Saulle, M.L. De Angelis, L. Pasquini, A. Boe, F. Pelacchi, L. Ricci-Vitiani, M. Baiocchi, U. Testa, *PLoS One*, 2014, **9**, e94438.
- [71] M. Antoszczak, A. Huczyński, *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2015, **15**, 575.
- [72] D. Fuchs, A. Heinold, G. Opelz, V. Daniel, C. Naujokat, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, **390**, 743.
- [73] D. Lu, M.Y. Choi, J. Yu, J.E. Castro, T.J. Kipps, D.A. Carson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2011, **108**, 13253.
- [74] R. Riccioni, M.L. Dupuis, M. Bernabei, E. Petrucci, L. Pasquini, G. Mariani, M. Cianfriglia, U. Testa, *Blood Cells Mol. Dis.*, 2010, **45**, 86.
- [75] H. Chung, Y.H. Kim, M. Kwon, S.J. Shin, S.H. Kwon, S.D. Cha, C.H. Cho, *Obstet. Gynecol. Sci.*, 2016, **59**, 261.
- [76] B. Parajuli, S.-J. Shin, S.-H. Kwon, S.-D. Cha, R. Chung, W.-J. Park, H.-G. Lee, C.-H. Cho, *Anticancer Res.*, 2013, **33**, 1457.
- [77] B. Parajuli, H.-G. Lee, S.-H. Kwon, S.-D. Cha, S.-J. Shin, G.-H. Lee, I. Bae, C.-H. Cho, *Cancer Epidemiol.*, 2013, **37**, 512.
- [78] F. Kaplan, F. Teksen, *Tumour Biol.*, 2016, **37**, 3897.
- [79] G. Zhong, W. Wang, C. Yao, J. Ren, S. Zhang, M. Han, *Biomed. Pharmacother.*, 2017, **91**, 147.
- [80] A. Huczyński, J. Janczak, J. Stefańska, M. Antoszczak, B. Brzezinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 4697.
- [81] A. Huczyński, J. Janczak, M. Antoszczak, J. Stefańska, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.*, 2012, **1022**, 197.
- [82] A. Huczyński, J. Janczak, M. Antoszczak, J. Wietrzyk, E. Maj, B. Brzezinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 7146.
- [83] M. Antoszczak, E. Maj, J. Stefańska, J. Wietrzyk, J. Janczak, B. Brzezinski, A. Huczyński, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 1724.
- [84] M. Antoszczak, K. Popiel, J. Stefańska, J. Wietrzyk, E. Maj, J. Janczak, G. Michalska, B. Brzezinski, A. Huczyński, *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **76**, 435.
- [85] M. Antoszczak, E. Maj, A. Napiórkowska, J. Stefańska, E. Augustynowicz-Kopeć, J. Wietrzyk, J. Janczak, B. Brzezinski, A. Huczyński, *Molecules*, 2014, **19**, 19435.
- [86] J. Stefańska, M. Antoszczak, K. Stępień, M. Bartoszcze, T. Mirski, A. Huczyński, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 2082.
- [87] D. Steverding, M. Antoszczak, A. Huczyński, *Parasit. Vectors*, 2016, **9**, 409.
- [88] I. Skiera, M. Antoszczak, J. Trynda, J. Wietrzyk, P. Boratyński, K. Kacprzak, A. Huczyński, *Chem. Biol. Drug. Des.*, 2015, **86**, 911.

- [89] A. Huczyński, M. Antoszczak, N. Kleczewska, M. Lewandowska, E. Maj, J. Stefańska, J. Wietrzyk, J. Janczak, L. Celewicz, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **93**, 33.
- [90] M. Antoszczak, G. Klejborowska, M. Kruszyk, E. Maj, J. Wietrzyk, A. Huczyński, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2015, **86**, 1378.
- [91] M. Antoszczak, M. Sobusiak, E. Maj, J. Wietrzyk, A. Huczyński, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 3511.
- [92] M. Antoszczak, E. Maj, N. Kleczewska, J. Wietrzyk, L. Celewicz, A. Huczyński, *Med. Chem.*, 2017, **13**, 127.
- [93] B. Li, J. Wu, W. Zhang, Z. Li, G. Chen, Q. Zhou, S. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, **27**, 1624.
- [94] B. Borgström, X. Huang, E. Chygorin, S. Oredsson, D. Strand, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, **7**, 635.
- [95] B. Borgström, X. Huang, M. Pošta, C. Hegardt, S. Oredsson, D. Strand, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 9944.
- [96] X. Huang, B. Borgström, S. Kempengren, L. Persson, C. Hegardt, D. Strand, S. Oredsson, *BMC Cancer*, 2016, **16**, 145.
- [97] W. Zhang, J. Wu, B. Li, J. Xia, H. Wu, L. Wang, J. Hao, Q. Zhou, S. Wu, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 41885.
- [98] Q. Shi, Y. Li, S. Bo, X. Li, P. Zhao, Q. Liu, Z. Yang, H. Cong, H. Deng, M. Chen, S. Chen, X. Zhou, H. Ding, Z.-X. Jiang, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 5136.
- [99] B. Borgström, X. Huang, C. Hegardt, S. Oredsson, D. Strand, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 2232.
- [100] T.T. Mai, A. Hamaï, A. Hienzsch, T. Cañequé, S. Müller, J. Wicinski, O. Cabaud, C. Leroy, A. David, V. Acevedo, A. Ryo, C. Ginestier, D. Birnbaum, E. Charafe-Jauffret, P. Codogno, M. Mehrpour, R. Rodriguez, *Nature Chem.*, 2017, DOI: 10.1038/nchem.2778.
- [101] X. Huang, B. Borgström, L. Måansson, L. Persson, S. Oredsson, C. Hegardt, D. Strand, *ACS Chem. Biol.*, 2014, **9**, 1587.
- [102] W. Zhang, J. Wu, B. Li, H. Wu, L. Wang, J. Hao, S. Wu, Q. Zhou, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 2840.
- [103] M. Huang, Z. Deng, J. Tian, T. Liu, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **127**, 900.
- [104] M. Antoszczak, E. Maj, B. Borgström, S. Oredsson, A. Huczyński, D. Strand, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 2396.

INFORMACJE

PODZIĘKOWANIE

Komitet Redakcyjny „Wiadomości Chemicznych” pragnie złożyć słowa podziękowania Pani Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, prof. dr hab. Annie Trzeciak, za wsparcie finansowe tej publikacji ze środków finansowych KNOW (Krajowego Naukowego Ośrodka Naukowego) na lata 2014–2018 dla Wrocławskiego Centrum Biotechnologii.

PATRONAT MEDIALNY

„Wiadomości Chemiczne” objęły patronatem medialnym ostatnie publikacje książkowe Wydawnictwa Naukowego PWN SA, które mogą być niezwykle interesujące i przydatne dla społeczności polskich chemików:

Wiktor Kubiński

„Wybrane metody badania materiałów. Badanie metali i stopów.”

Praca zbiorowa pod redakcją Kamilli Małek

„Spektroskopia oscylacyjna. Od teorii do praktyki.”

Zdzisław Migaszewski, Agnieszka Gałuszka

„Geochemia środowiska”

Robert J. Whitehurst, Marten Van Oort

„Enzymy w technologii spożywczej”

Jan F. Rabek

„Współczesna wiedza o polimerach. Tom 1. Budowa strukturalna polimerów i metody badawcze.”

Jan F. Rabek

„Współczesna wiedza o polimerach. Tom 2. Polimery naturalne i syntetyczne, otrzymywanie i zastosowania.”

Praca zbiorowa pod redakcją Anny Swiderskiej-Środy, Witolda Wojkowskiego, Małgorzaty Lewandowskiej i Krzysztofa J. Kurzydłowskiego

„Świat nanocząstek”

Praca zbiorowa pod redakcją Kamili Żelechowskiej

„Nanotechnologia w praktyce”

Gottfried W. Ehrenstein, Żaneta Brocka-Krzemińska

„Materiały polimerowe. Struktura, właściwości, zastosowanie”

Witold M. Lewandowski, Robert Aranowski

„Technologie ochrony środowiska w przemyśle i energetyce”

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPISMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne **wartościowe** materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowi seria „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, gdzie publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesyłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” wydawane są zarówno w wersji drukowanej jak i elektronicznej. Wersja elektroniczna udostępniana jest bezpłatnie w Internecie.

Czasopismo jest indeksowane/abstraktowane w kilku bazach danych: Chemical Abstracts, Polska Bibliografia Naukowa, BazTech, Polska Bibliografia Lekarska, Index Copernicus, Baza ARIANTA.

2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przesyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wynierane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/20110216_MNiSW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czasopisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.
- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwriting” (któro wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamania i naruszania zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostatecznego wyboru anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. **stron nadliczbowych** tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stronę jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”. Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również **za strony drukowane w kolorze** (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszować nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).
- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.
- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginami z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, **nie numerujemy działów: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane. Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych).**
- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczenymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).
- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.
- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).
- **Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:**
 - tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
 - pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
 - spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:
Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Tytuł rozdziału
1.1. Tytuł podrozdziału itp.
Uwagi końcowe
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane
- **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**
 - **notki o autorach** pracy wraz z tytułem naukowym (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji)),

- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy hasel przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
– dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.
- **Tabele, rysunki, fotografie**
Tabele i rysunki powinny być zamieszczone w przesyłanym tekście oraz dodatkowo (po zatwierdzeniu pracy do druku, na etapie przygotowywania szczotki) dołączone w postaci osobnych plików zapisanych w formacie pdf, doc, jpg, tiff.
Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).
Wszystkie fotografie – należy przesyłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielcości co najmniej 300 dpi.
- **Piśmiennictwo cytowane**
Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.
W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: iniciały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.
[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.
[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.
W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: iniciały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.
[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.
[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999
W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: iniciały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.
[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie:
<http://www.....>

4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy do druku w celu oceny merytorycznej należy przesyłać jeden plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

Po uzyskaniu pozytywnej recenzji i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesyłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowanego zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);
- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesyłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szczotki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie stron, które w formie druku mają być kolorowe. Brak tej czynności będzie skutkował **czarno-białym wydrukiem wersji papierowej**. W przypadku zmian w wersji drukowanej kolorowych rysunków na czarno-białe, prosimy o przesyłanie dostosowanych do tego celu rysunków.

Prace prosimy przesyłać pocztą elektroniczną na adres: *beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl* lub *wchem@chem.uni.wroc.pl*, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Kazimierz ORZECHOWSKI: W dziewięćdziesiątą rocznicę urodzin Profesora Lucjana Sobczyka	423
Poul Erik HANSEN: Tautomeryzm i aktywność biologiczna β -diketonów, triketonów, β -ketoestrów i β -ketoamidów. Mini przegląd	427
Stanisław Janusz GRABOWSKI: Borowce jako centra kwasów Lewisa w oddziaływaniach międzyczas-teczkowych – porównanie z wiązaniem wodorowymi	447
Aneta JEZIERSKA, Jarosław J. PANEK: Zastosowanie metod dynamiki molekularnej w badaniach nad układami z wiązaniem wodorowymi	473
Halina SZATYŁOWICZ, Tadeusz M. KRYGOWSKI: Nowe spojrzenie na efekt podstawnikowy	497
Jan JADŻYN, Jolanta ŚWIERGIEL: Molowa entropia orientacyjna i struktura cieczy zasocjowanych	517
Magdalena ROK, Grażyna BATOR, Lucjan SOBCZYK: Struktura a nieelastyczne rozpraszanie neutro-nów przez kryształy molekularne z wiązaniem wodorowym	533
Maria ROSPENK, Aleksander KOLL, Monika OBRZUD: Równowagi asocjacyjne alkilopochodnych mocznika i tiomocznika	559
Zofia DEGA-SZAFRAN, Mirosław SZAFRAN: Betainy jako akceptory protonu	609
Michał ANTOSZCZAK, Adam HUCZYŃSKI, Bogumił BRZEZINSKI: Synteza i aktywność biologiczna pochodnych salinomycyny	629
Informacje	663

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Barbara SZCZĘŚNIAK, Jerzy CHOMA, Mietek JARONIEC: Materiały kompozytowe MOF-grafen
Wojciech LIPIŃSKI, Beata KOLESIŃSKA: Modulowanie właściwości peptydów penetrujących do komórek