WYDZIAŁ CHEMII

UNIWERSYTET MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ



AUTOREFERAT

Załącznik 2a

do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Liliana Mazur

Lublin, 2019

1. Imię i Nazwisko: Liliana Agnieszka Mazur

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

2000 - 2005	Studia doktoranckie, Wydział Chemii,						
	Zakład Krystalografii,						
	Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie						
	Tytuł pracy doktorskiej: <i>Rola oddziaływań międzycząsteczkowych</i> w wybranych kryształach molekularnych Promotor: Prof. dr hab. Anna E. Kozioł						
19.12.2005	Stopień naukowy: doktor nauk chemicznych						
1995 – 2000	Studia magisterskie, Wydział Chemii,						
	Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie						
	Kierunek: Chemia						
	Spec. Chemia Podstawowa i Stosowana						
	Tytuł pracy magisterskiej: <i>Kokrystalizacja cząsteczek alkoholi z cząsteczkami olanzapiny</i> Promotor: Prof. dr hab. Anna E. Kozioł						
13.06.2000	Stopień naukowy: magister chemii						
09.2009 - 06.2010	Studia podyplomowe – Zarządzanie projektami badawczymi i pracami rozwojowymi, Wyższa Szkoła Ekonomii i Innowacji, Lublin						
02.2002 - 06.2003	Studia podyplomowe – Nauczanie Informatyki, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Lublin						

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

01.10.2008 – obecnie	adiunkt naukowo-dydaktyczny, Zakład Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin
01.10.2007 - 30.09.2008	asystent naukowo-dydaktyczny, Zakład Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej, Wydział Chemii UMCS, Lublin
12.02.2007 - 15.08.2007	asystent naukowo-dydaktyczny, Zakład Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej, Wydział Chemii UMCS, Lublin
12.09.2005 - 08.09.2006	starszy referent inżtech. (1/2 etatu), Zakład Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej, Wydział Chemii UMCS, Lublin

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Formy krystaliczne biologicznie czynnych pochodnych hydrazydów – badania wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych na geometrię molekuł i stabilność faz na przykładzie odmian polimorficznych, hydratów i kompleksów molekularnych

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

H1. **Mazur L.**, Kozioł* A. E., Modzelewska-Banachiewicz B., **2008**, *2-[4-Phenyl-5-(2-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]nicotinic acid: A case of solvent-dependent polymorphism.* **Acta Crystallogr.** C64, o574-o577.

 $IF_{2008} = 0.561$

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu jej zarysu koncepcyjnego, zaplanowaniu i wykonaniu syntezy monokryształów, wyznaczeniu temperatury topnienia faz, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu, współudziałe w redagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

H2. **Mazur*** L., Kozioł A. E., Modzelewska-Banachiewicz B., Ucherek, M. Zimecki M., Artym J., 2011, 2-(4-Phenyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)cyclohexanecarboxylic acid and its DMSO solvate: Synthesis, crystal structure and biological activity. J. Chem. Cryst. 41, 880-885.

 $IF_{2011} = 0.566$

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu jej zarysu koncepcyjnego, wykonaniu syntezy monokryształów, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej, współudziale w redagowaniu manuskryptu, korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami zawartymi w recenzjach i współredagowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H3. **Mazur*** L., Kozioł A. E., Jarzembska K. N., Paprocka R., Modzelewska-Banachiewicz B., 2017, *Polymorphism and isostructurality of the series of 3-(4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)propenoic acid derivatives*. Cryst. Growth Des. 17, 2104-2115.

 $IF_{2017} = 3.972$

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu doświadczeń, opracowaniu warunków syntezy monokryształów odmian polimorficznych, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej i analizy termicznej (TG-DSC), analizie dyfraktogramów proszkowych i interpretacji danych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu (z wyłączeniem dyskusji wyników obliczeń kwantowo-chemicznych), korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach i zredagowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H4. **Mazur* L.**, Modzelewska-Banachiewicz B., Paprocka R., Zimecki M., Wawrzyniak U. E., Kutkowska J., Ziółkowska G., **2012**, *Synthesis, crystal structure and biological activities of a novel amidrazone derivative and its copper(II) complex – A potential antitumor drug.* **J. Inorg. Biochem.** 114, 55-64.

 $IF_{2012} = 3.197$

Mój wkład w powstanie tej pracy (wykonywanej w ramach projektu MNiSW) polegał na zainicjowaniu tematyki badawczej, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, współplanowaniu i koordynacji prac prowadzonych poza Wydziałem Chemii UMCS, opracowaniu metody syntezy i zsyntezowaniu kompleksu miedzi(II) z nowo otrzymanym amidrazonem, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej, wykonaniu pomiarów spektroskopowych (ATR-FTIR, UV-Vis) i konduktometrycznych, analizie otrzymanych danych i interpretacji wyników, napisaniu wstępnej wersji pracy (oprócz rozdz. 2.4, 3.3, 3.4), współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów, korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 55%.

H5. **Mazur*** L., Sączewski J., Jarzembska K. N., Szwarc-Karabyka K., Paprocka R., Modzelewska-Banachiewicz B., **2018**, *Synthesis, structural characterization and reactivity of new trisubstituted* N¹*acylamidrazones: Solid state and solution studies*. **CrystEngComm**, 20, 4179-4193.

 $IF_{2017} = 3.304$

Mój wkład w powstanie tej pracy (zrealizowanej w ramach projektu MNiSW) polegał na stworzeniu jej zarysu koncepcyjnego, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, współplanowaniu i koordynacji badań prowadzonych poza Wydziałem Chemii UMCS, syntezie monokryształów, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej, pomiarów spektroskopowych ATR-FTIR, analizy termicznej (TG-DSC), analizie i interpretacji dyfraktogramów proszkowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu (oprócz rozdz. 2.2-2.4, 3.1, 3.2), współredagowaniu manuskryptu po recenzji i zredagowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

H6. **Mazur* L.**, Jarzembska K. N., Kamiński R., Woźniak K., Pindelska E., Zielińska-Pisklak M., **2014**, *Substituent and solvent effects on intermolecular interactions in crystals of N-acylhydrazone derivatives: Single-crystal X-ray, solid-state NMR, and computational studies.* **Cryst. Growth Des.** 14, 2263-2281.

 $IF_{2014} = 4.891$

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu tematyki badawczej (kierowałam projektem naukowym obejmującym badania opisane w publikacji), sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i wykonaniu syntezy związków, opracowaniu warunków syntezy monokryształów, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej, wykonaniu pomiarów spektroskopowych ATR-FTIR i analizy termicznej (TG-DSC), przygotowaniu wstępnej wersji pracy (oprócz dyskusji wyników obliczeń kwantowo-chemicznych i badań NMR), zredagowaniu manuskryptu stosownie do uwag zawartych w recenzjach, korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

H7. Mazur* L., Jarzembska K. N., Kamiński R., Hoser A. A., Madsen A. Ø., Pindelska E., Zielińska-Pisklak M., 2016, *Crystal structures and thermodynamic properties of polymorphs and hydrates of selected 2-pyridinecarboxaldehyde hydrazones*. Cryst. Growth Des. 16, 3101-3112.

 $IF_{2016} = 4.055$

Mój wkład w powstanie tej publikacji (zrealizowanej w ramach projektu MNiSW), polegał na stworzeniu jej zarysu koncepcyjnego, współplanowaniu doświadczeń i koordynacji prac prowadzonych poza Wydziałem Chemii UMCS, zsyntezowaniu związków, opracowaniu i optymalizacji warunków syntezy monokryształów, wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej, wykonaniu pomiarów spektroskopowych ATR-FTIR, analizy termicznej (TG-DSC), przygotowaniu wstępnej wersji pracy (z wyłączeniem dyskusji wyników obliczeń kwantowo-chemicznych i badań NMR), współredagowaniu manuskryptu po recenzjach i odpowiedzi na uwagi recenzentów, korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 55%.

H8. **Mazur*** L., Materek I., Bond A. D., Jones W., **2019**, *Multicomponent crystal forms of a biologically* active hydrazone with some dicarboxylic acids: Salts or co-crystals? Cryst. Growth Des. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b01795

 $IF_{2017} = 3.972$

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu jej zarysu koncepcyjnego, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, współplanowaniu doświadczeń, wykonaniu syntez adduktów metodą krystalizacji z roztworu, współudziale w syntezie mechanochemicznej i pomiarach PXRD (częściowo zrealizowanych podczas pobytu badawczego na Uniwersytecie Cambridge), wykonaniu rentgenowskiej analizy strukturalnej, pomiarów spektroskopowych ATR-FTIR, analizy termicznej (TG-DSC), przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu (oprócz rozdz. 2.7 i 3.4), korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami zawartymi w recenzjach, korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

* Autor do korespondencji,

Sumaryczny *impact factor* (IF) czasopism, w których zostały opublikowane prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego (liczony zgodnie z rokiem opublikowania, a w przypadku prac z 2018 i 2019 r. zgodnie z punktacją z roku 2017), wynosi **24.518**, sumaryczna liczba punktów MNiSW – **250**, liczba cytowań bez autocytowań – **48** (wg WoS – stan z dn. 15.04.2019). Oświadczenia współautorów dotyczące wkładu w przygotowanie publikacji umieszczono w Załączniku 5.

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 8 powiązanych tematycznie prac [H1 – H8] opublikowanych w latach 2008 – 2019 w czasopismach z listy JCR. Komentarz do publikacji zawarty w przedłożonym autoreferacie jest podsumowaniem najważniejszych wyników stanowiących osiągnięcie naukowe i nie zawiera pełnego omówienia prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego. Oryginalne wersje artykułów wraz z materiałami uzupełniającymi zostały zamieszczone w Załączniku 4.

4.3.1. Wstęp i cel naukowy prac

Głównym celem badań było poszukiwanie wielorakich form krystalicznych (odmian polimorficznych, hydratów/ solwatów, ko-kryształów) dla związków biologicznie czynnnych, pochodnych hydrazydów. Wielość grup funkcyjnych, a tym samym potencjalnych donorów i akceptorów wiązań wodorowych skłoniła mnie do analizy preferowanych sposobów asocjacji i oddziaływań międzycząsteczkowych, poszukiwania głównych syntonów supramolekularnych i ich hierarchizacji w kontekście energii stabilizacji dimerów i powstających z ich udziałem dalszych motywów strukturalnych. Kolejnym celem była próba powiązania sposobów uporządkowania przestrzennego cząsteczek ze stabilnością termiczną i termodynamiczną faz krystalicznych.

Od wielu lat obserwuje się stale rosnące zapotrzebowanie przemysłu na nowe funkcjonalne materiały molekularne. Wspomniany trend motywuje nie tylko do syntezy kolejnych związków, ale również do poszukiwania i badania stabilnych w określonych warunkach form stałych znanych substancji chemicznych. Celem podejmowanych działań jest identyfikacja optymalnej dla danego produktu fazy stałej. Kluczowym elementem pracy jest wówczas proces krystalizacji związku. Kontrola nad przebiegiem krystalizacji, stosowanej jako metoda oczyszczania lub syntezy materiału o odpowiedniej morfologii kryształów, daje możliwość otrzymania produktu o ściśle określonych, powtarzalnych właściwościach fizykochemicznych. Stabilność fazowa jest fundamentalnym warunkiem w procesie produkcji leków, barwników, materiałów wybuchowych i dodatków do żywności. Odmiany fazowe mogą różnić się rozpuszczalnością, gęstością, morfologią kryształów i ich właściwościami mechanicznymi.

Wybór formy krystalicznej jest jednym z kluczowych etapów badań nad nowym lekiem. Udoskonalanie określonych właściwości substancji aktywnej, istotnych z punktu widzenia biodostępności leku, jego produkcji i komercjalizacji, z równoczesną charakteryzacją wszystkich możliwych do osiągnięcia form stałych związku, jest priorytetowym celem prac pionów badawczych przemysłu farmaceutycznego. Stąd zarówno duże koncerny farmaceutyczne, jak też firmy generyczne kierują wiele uwagi i środków na poszukiwanie i identyfikację wielorakich form krystalicznych badanych substancji aktywnych. Najczęściej stosowaną strategią rozwoju nowych form leku o pożądanych właściwościach fizykochemicznych i farmakodynamicznych jest synteza odmian polimorficznych, soli lub hydratów (Schemat 1).



Schemat 1. Typy form krystalicznych substancji leczniczych [1].

Wiele właściwości fizykochemicznych ciał stałych jest funkcją ich struktury krystalicznej. Struktura krystaliczna aktualnie jest postrzegana jako element zbioru różnych, wzajemnie powiązanych ze sobą jednostek strukturalnych, które w fazie stałej lub w roztworze mogą ulegać wzajemnej transformacji [2]. Elementami wspomnianego zbioru mogą być metastabilne odmiany polimorficzne, solwaty czy struktury o większej liczbie cząsteczek w części symetrycznie niezależnej (Z' > 1), które mogą pojawiać się w procesie krystalizacji, zanim zostanie otrzymana "końcowa" forma stabilna termodynamicznie lub dostatecznie stabilna forma kinetyczna. Badania "przestrzeni krystalicznej"¹ związku, którymi zajmuje się współczesna inżynieria krystaliczna, oznaczają w praktyce analizę wzajemnie powiązanych ze sobą możliwych do otrzymania metodami eksperymentalnymi lub metodami chemii obliczeniowej struktur krystalicznych.

Kryształy molekularne wykazują szczególne właściwości fizyczne i chemiczne, których nie posiadają kryształy żadnego innego typu. Wspomniane cechy wynikają nie tylko z rodzaju atomów wchodzących w skład cząsteczki, schematu i sposobu ich wiązania, ale również struktury periodycznej kryształu, sposobu aranżacji molekuł i ich wzajemnych oddziaływań. W ogólności, w ten sam sposób, w jaki molekuły są zbudowane z atomów połączonych za pomocą wiązań kowalencyjnych, kryształy molekularne są zbudowane z cząsteczek stabilizowanych za pomoca oddziaływań niekowalencyjnych. Powyższa koncepcja wynika z ogólnej filozofii chemii supramolekularnej, nazywanej "chemią ponad cząsteczką", która zakłada, iż zbiór cząsteczek (kryształ molekularny) wykazuje strukturę i właściwości, które są więcej niż sumą właściwości indywidualnych molekuł. Chemia supramolekularna jest nakierowana na synteze wysoce złożonych materiałów funkcjonalnych zbudowanych z prostych jednostek, połączonych w sposób selektywny za pomocą oddziaływań międzycząsteczkowych [3]. Głównym kluczem do selektywnego wiazania iednostek (rozpoznanie molekularne) i samoorganizacji molekuł jest tworzenie charakterystycznych sieci wiązań wodorowych. Doniosła rola, jaka odgrywaja wiazania wodorowe w chemii, biologii, medycynie wynika z ich szczególnych właściwości kinetycznych i termodynamicznych. W układach supramolekularnych są one w stanie kontrolować powstawanie stabilnych i odtwarzalnych agregatów supramolekularnych, ponieważ są dostatecznie mocne i wystarczająco kierunkowe, co gwarantuje selektywność procesów rozpoznania molekularnego. Z drugiej strony, ze względu na stosunkowo niewielką energię, mogą być stosunkowo łatwo rozrywane pod wpływem działania czynników zewnetrznych (wzrost ciśnienia, temperatury, obecność rozpuszczalnika), umożliwiając oddalenie i zmianę orientacji molekuł. To właśnie te cechy wiązań wodorowych powodują, że pełnią one kluczową rolę zarówno w stabilizacji struktur statycznych, jak również pośredniczą w procesach dynamicznych [4-6].

Jeszcze większego znaczenia roli wiązania wodorowego nadaje efekt kooperatywności, inaczej nazywany nieaddytywnością. W ogólności, efekt ten stosuje się do wszystkich typów wiązań wodorowych i sprowadza się do tego, iż całkowita energia sekwencyjnego systemu wiązań jest większa od sumy energii indywidualnych oddziaływań [6]. Ta dodatkowa energia jest nazywana energią rezonansu lub delokalizacji. Nieaddytywność wiązań wodorowych wynika z mechanizmów opartych na polaryzacji grup uczestniczących w tworzeniu oddziaływań. Oddziaływania wspomagane przez polaryzację, łacznie z wiązaniami wodorowymi wspomaganymi przez ładunek, stanowią grupę najmocniejszych znanych wiązań wodorowych [7, 8].

Każda struktura krystaliczna jest wynikiem kompromisu pomiędzy wieloma oddziaływaniami o różnej energii i preferowanej geometrii. Mocne i średniej mocy wiązania wodorowe, takie jak O–H···O, N–H···O, są w mniejszym stopniu modyfikowane przez pozostałe oddziaływania. Stąd też na ogół są bardziej liniowe, a ich odległości mieszczą się w węższym zakresie w stosunku do wiązań słabych, takich jak C–H···O, C–H··· π , które często wykazują niespecyficzną geometrię, zarówno pod względem wartości kąta θ , jak i długości wiązania. W przypadku cząsteczek z wieloma potencjalnymi grupami protonodonorowymi i akceptorowymi, sposób asocjacji będzie w pierwszej kolejności podyktowany energią możliwych wiązań wodorowych, tj. najlepszy donor będzie wiązał się z najlepszym akceptorem, drugi donor z drugim akceptorem itd. [9]. Odstępstwa od wspomnianej reguły są obserwowane w przypadku (i) braku równowagi w liczbie donorów i akceptorów mocnych wiązań wodorowych, (ii) zawady sterycznej lub bezpośredniego sąsiedztwa grup

¹ Termin "przestrzeń krystaliczna" jest używany jako odpowiednik ang. zwrotu "crystal structure landscape", który nie został jeszcze jednoznacznego zdefiniowany w j. polskim.

donorowych i akceptorowych w cząsteczce oraz (iii) związków skłonnych do tworzenia odmian polimorficznych. W przypadku tych ostatnich, hierarchiczność wiązań wodorowych oparta na energii wiązań jest charakterystyczna dla form kinetycznych. W warunkach krystalizacji termodynamicznej aspekt energetyczny wiązań wodorowych może nie być przeważający [10].

Wielość i różnorodność możliwych wiązań wodorowych wzbogaconych o oddziaływania hydrofobowe, stanowi obszerny zbiór cennych narzędzi, możliwych do wykorzystania w inżynierii krystalicznej. Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Desiraju w roku 1989: "*Inżynieria krystaliczna polega na zrozumieniu oddziaływań międzycząsteczkowych w kontekście upakowania cząsteczek w krysztale i wykorzystaniu tej wiedzy do projektowania nowych ciał stałych o pożądanych właściwościach fizycznych i chemicznych"* [11]. Obecnie inżynieria krystaliczna bazuje na trzech typach działań, tj. (i) badaniach oddziaływań międzycząsteczkowych, (ii) analizie sposobu upakowania molekuł w kontekście charakteru oddziaływań, celem opracowywania strategii projektowania struktur krystalicznych oraz (iii) badaniach własności kryształów [10]. Jak sugerował Desiraju w swoich pracach [11, 12] inżynieria krystaliczna jest formą syntezy supramolekularnej, a odmiana polimorficzna związku organicznego jest odpowiednikiem izomeru w chemii molekularnej. Idąc tym tropem, krystalizacja jest reakcją supramolekularną, a zarodek krystalizacyjny może być porównywany z formą pośrednią w klasycznej syntezie chemicznej [13].

Podstawą chemii molekularnej jest grupa funkcyjna. Niemniej jednak, jakość i ilość grup funkcyjnych w cząsteczce jest słabym wyznacznikiem właściwości supramolekularnych struktury krystalicznej. Dlatego przewidywnie struktur wymaga bardziej zaawansowanej analizy. Ten wyższy poziom analizy strukturalnej jest możliwy dzięki koncepcji syntonów supramolekularnych – jednostek strukturalnych w obrębie kryształu, które mogą powstawać z udziałem różnorodnych oddziaływań międzycząsteczkowych [12]. Syntony, które są obecne w przeważającej liczbie struktur związków z określonymi grupami funkcyjnymi, niezależnie od obecności innych grup funkcyjnych w molekule, noszą nazwę dobrych lub mocnych syntonów. Stanowią one zasadniczy element struktury krystalicznej, a ich powstawanie – istotę rozpoznania molekularnego [14]. Do opisu schematu wiązań wodorowych w syntonach stosuje się matematyczną teorię grafów [9]. Koncepcja syntonów supramolekularnych, teorii grafów i systematyczna analiza znanych struktur krystalicznej i mogą być wykorzystywane jako prototypowe narzędzia w projektowaniu krystalicznych ciał stałych.

Syntony supramolekularne, chociaż stosowane jako statyczne deskryptory jednostek budulcowych i motywów strukturalnych, są manifestacją czynników kinetycznych w procesie krystalizacji. Powtarzające się w strukturach krystalicznych danej grupy związków asocjaty są dowodem na to, że istnieją preferowane mocne i/lub słabe wiązania wodorowe, które służą jako kinetyczne "drogi" w kierunku określonej struktury krystalicznej. Często nie są to jednak najbardziej stabilne fazy, które charakteryzują się globalnym minimum energetycznym, optymalnym upakowaniem i największą gęstością. Tak więc istnieje kompromis pomiędzy strukturą, którą cechuje najlepsze upakowanie (forma termodynamiczna) i tymi, które charakteryzują się najsilniejszymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi (formy kinetyczne) [14]. Systemy, dla których możliwe jest wyizolowanie obydwu typów struktur są na ogół polimorficzne.

Odmiana polimorficzna jest definiowana jako "*krystaliczna faza stała danego związku, wynikająca z możliwości co najmniej dwóch różnych sposobów ułożenia molekuł w ciele stałym*" [16]. Główne źródła polimorfizmu to zmiana sposobu upakowania lub zmiana konformacji molekuł (Schemat 2). W pierwszym przypadku sztywne konformacyjnie cząsteczki mogą tworzyć kryształy o różnej strukturze, w związku z występowaniem odmiennych syntonów supramolekularnych lub mogą być oparte na tych samych syntonach, lecz upakowanych w odmienny sposób. W przypadku polimorfizmu konformacyjnego w kryształach obecne są różne konformery, a zmiana konformacji wiąże się z koniecznością pokonania bariery energii potencjalnej [17]. Jako formy polimorficzne można także uznać kryształy odmian tautomerycznych, ze względu na równowagę tautomeryczną, jaka ma na ogół miejsce w roztworze w temperaturze krystalizacji [18].



Schemat 2. Źródła polimorfizmu w kryształach molekularnych.

W procesie krystalizacji związku należy rozważyć dwie możliwości. W pierwszym przypadku produkty kinetyczne i termodynamiczne są identyczne. Innymi słowy, forma, która powstaje jako pierwsza jest jednocześnie najbardziej stabilna, a pod ciśnieniem atmosferycznych nie obserwuje się odmian polimorficznych. W drugim przypadku, odmiany kinetyczne są różne od formy termodynamicznej i, w określonych warunkach, możliwe jest wyizolowanie odmian polimorficznych. Tylko poprzez systematyczne badania układów polimorficznych możliwe jest rozróżnienie ścieżek kinetycznych i termodynamicznych. Formy kinetyczne, chociaż posiadają lepsze (bardziej stabilne) schematy oddziaływań i, na ogół, mocniejsze syntony, w określonych warunkach mogą ulegać transformacji do form termodynamicznych. Stąd też, identyfikacja form termodynamicznych i ustalenie warunków eksperymentalnych syntezy takiej formy jest jednym z ważniejszych wyzwań inżynierii krystalicznej i chemii materiałowej związków organicznych [19].

Krystalizacja jest złożonym procesem, w którym można wyróżnić kilka stadiów. Dwa podstawowe etapy to zarodkowanie i wzrost kryształów. Zarodkowanie może przebiegać w sposób spontaniczny lub być sztucznie indukowane (zmiana steżenia, temperatury, dodatek antysolwentu). Krystalizacja przebiega z obniżeniem energii swobodnej układu. Wraz ze wzrostem przesycenia roztworu w sposób spontaniczny pojawia się faza stała. Przesycenie oznacza, że energia swobodna wyjściowego roztworu jest większa od sumy energii wytraconych kryształów i roztworu. Z molekularnego punktu widzenia krystalizacja jest procesem samoorganizacji molekuł, w trakcie którego jednostki strukturalne ulegają porządkowaniu i agregacji z wykorzystaniem sił rozpoznania molekularnego. Gdy w układzie polimorficznym szybkość zarodkowania jest taka sama, prawdopodobieństwo wystąpienia określonej formy jest podyktowane energia swobodna możliwych struktur krystalicznych. W przypadku, gdy są to struktury niemal energetycznie ekwiwalentne, możliwe jest otrzymanie dwóch faz (ang. concomitant polymorphs) w jednym eksperymencie [16]. Niemniej jednak warunkiem pojawienia się odmian jednocześnie krystalizujących jest korzystny bilans warunków termodynamicznych i oddziaływań substancja rozpuszczona – rozpuszczalnik. Zjawisko równoczesnej krystalizacji odmian polimorficznych, chociaż ciekawe z punktu widzenia krystalografii (ponieważ daje możliwość uzyskania wiekszej ilości informacji strukturalnych na podstawie wyników jednego eksperymentu krystalizacji) bywa problematyczne z punktu widzenia przemysłu. Chociaż w wielu przypadkach zmiana warunków krystalizacji umożliwia osiągnięcie jednej, ściśle określonej formy, to jednak kontrola nad procesem krystalizacji takich układów bywa dosyć skomplikowana.

Poznanie mechanizmu krystalizacji jest ostatecznym celem inżynierii krystalicznej. Analiza zbioru dostępnych dla danego związku struktur krystalicznych (odmian polimorficznych, solwatów, ko-kryształów) może być źródłem koncepcji dotyczących potencjalnych ścieżek krystalizacji. Pośrednich informacji na temat przebiegu pocesu krystalizacji mogą dostarczać badania struktur z więcej niż jedną cząsteczką w jednostce asymetrycznej kryształu (Z' > 1). Z punktu widzenia przebiegu procesu krystalizacji można założyć, że są to kinetyczne formy pośrednie, w których molekuły zostały włączone do sieci, zanim zdążyły osiagnąć finalną orientację, z utworzeniem bardziej stabilnej struktury o wyższej symetrii (Z'=1). Struktura takiego kryształu, nazywanego "reliktem" [20] lub "migawką" [21] reakcji krystalizacji, może nieść wiele cennych informacji na temat budowy zarodka krystalizacyjnego [22]. Warunkiem powstania solwatu jest istotna różnica entalpii kryształu w stosunku do formy niesolwatowanej, przewyższająca przyrost entropii układu, powodowany oddawaniem molekuł rozpuszczalnika do roztworu. Niemniej jednak tylko ok. 15% wszystkich kryształów molekularnych to solwaty [15].

Solwaty są kompleksami molekularnymi, w których w sieci krystalicznej obecne są molekuły (jednego lub więcej) rozpuszczalnika, włączane w ilościach stechiometrycznych. Jeśli w sieci krystalicznej obecna jest woda, mamy do czynienia z *hydratem*. Hydraty stanowią ponad 10% struktur kryształów związków organicznych, zdeponowanych w bazie CSD [23]. Co więcej, uważa się, że ok. 33% wszystkich związków organicznych może tworzyć hydraty [24]. Silna tendencja do inkluzji wody wynika zarówno z niewielkich rozmiarów jej cząsteczki (czynniki steryczne), jak też szczególnych zdolności do tworzenia wiązań wodorowych. Woda jest świetnym wypełniaczem wolnych przestrzeni w sieci krystalicznej, niemniej jednak bardzo rzadko jest "biernym" uczestnikiem w strukturze. Ze względu na swoją budowę może pełnić funkcję co najmniej jednokrotnego akceptora i podwójnego donora wiązań wodorowych. Stąd też uważa się, że tworzenie hydratów jest szczególnie korzystne energetycznie w przypadku związków z deficytem grup protonodonorowych [24]. Chociaż analiza statystyczna struktur związków organicznych zdeponowanych w bazie CSD nie wskazuje na istnienie bezpośrednich zależności pomiędzy liczbą grup donorowych i akceptorowych w cząsteczce, a tendencją do hydratacji, jednak potwierdza, iż obecność polarnych grup funkcyjnych, np. –COOH, C–O–C, C=O, –OH, –NH₂ zwiększa prowdopodobieństwo wystąpienia hydratów [25].

W ciągu ostatniego ćwierćwiecza nastąpił ogromny postęp w badaniach nad samoorganizacją molekuł, procesem zarodkowania i wzrostu kryształów. Pomimo ogromnej ekspansji wiedzy i doświadczenia, nadal nie brakuje zaskakujących (i bardzo kosztownych) doświadczeń, związanych z nieprzewidzianym pojawieniem się nowej fazy, często na etapach zaawansowanych badań technologicznych czy produkcji przemysłowej. Świetnym przykładem są znane z przemysłu farmaceutycznego przypadki ritonawiru, chlorowodorku ranitydyny, paroksetyny, rotygotyny, aspiryny [26], które dowodzą, iż nadal pozostaje wiele do zrobienia, aby zdobyć wiedzę dotyczącą mechanizmów krystalizacji i reakcji w fazie stałej, która pozwoli stworzyć narzędzia niezbędne dla zachowania pełnej kontroli nad procesem krystalizacji.

Od pierwszych lat pracy jako krystalograf zajmuję się rentgenowską analizą strukturalną związków o znaczeniu biologicznym. Wśród nich znaczącą grupę stanowiły cząsteczki z ugrupowaniem hydrazydowym i hydrazonowym oraz ich cykliczne pochodne triazolowe. Moją uwagę zwróciła częstość występowania wspomnianych związków w postaci odmian polimorficznych lub hydratów, co skłoniło mnie, aby postawić pytanie, jakie cechy budowy molekularnej mogą odpowiadać za taką tendencję. Do bardziej szczegółowych badań wytypowałam trzy serie związków, tj. trójpodstawione N¹-acylowe pochodne amidrazonów (N³–C²=N²– N¹–C¹(=O)–R¹) i ich cykliczne pochodne 1,2,4-triazolowe oraz dwupodstawione pochodne z grupy N¹-acylohydrazonów (C²=N²–N¹–C¹(=O)–R¹). Cechą wspólną budowy molekularnej badanych związków jest obecność grupy 2-pirydylowej (w przypadku pochodnych triazolowych alternatywnie zastąpionej fenylem lub 4-pirydylem) na azometinowym atomie węgla (Schemat 3). Związki cechuje wielość możliwych donorów i akceptorów wiązań wodorowych (z przewagą tych drugich), co wynika z obecności grupy karboksylowej, amidowej lub aromatycznych atomów azotu triazolu i podstawników pirydylowych. Taka kombinacja grup funkcyjnych teoretycznie stwarza możliwość występowania zróżnicowanych schematów wiązań wodorowych i potencjalnych syntonów supramolekularnych.

Cel i zadania badawcze, będące przedmiotem prezentowanego osiągnięcia miały charakter wielowątkowy i zmierzały do opracowania sposobu syntezy odmian polimorficznych i hydratów/solwatów oraz wskazania oddziaływań międzycząsteczkowych, kluczowych dla stabilizacji określonej formy krystalicznej. W przypadku N¹-acylohydrazonów badania przestrzeni krystalicznej zostały rozszerzone o syntezę kokryształów. Szczególną uwagę w swoich pracach zwróciłam na tworzenie hydratów i rolę wody w stabilizacji sieci krystalicznej. Innym celem badań było sprawdzenie możliwości sterowania parametrami syntezy kryształów w kierunku tworzenia określonych (homogennych) faz. Poszukiwałam warunków korzystnych do formowania specyficznych dla danej fazy syntonów lub zaburzenia procesu nukleacji (zmiana temperatury, stężenia, rodzaju rozpuszczalnika, substancji towarzyszących), co mogło przekierować ścieżki zarodkowania w kierunku wzrostu odmiennnej fazy (krystalizacja faz kinetycznych i termodynamicznych).

Do realizacji tak postawionego zadania wykorzystałam (a) metody klasycznej syntezy kryształów z roztworu i techniki syntezy mechanochemicznej, (b) metody dyfrakcyjne (rentgenowską analizę strukturalną monokryształów i rentgenografię proszkową), (c) metody analizy termicznej (TG-DSC), (d) obliczenia

periodyczne DFT energii sieci krystalicznej oraz (e) obliczenia DFT energii stabilizacji głównych dimerów/ motywów supramolekularnych.

Otrzymane wyniki pozwoliły na analizę parametrów geometrycznych, dających opis stereo-chemiczny pojedynczych molekuł, jak i całego kryształu, opisujących układ supramolekularny. Zestawienie danych dyfrakcyjnych z wynikami obliczeń teoretycznych pozwoliło wskazać główne syntony oraz umożliwiło poszukiwanie korelacji pomiędzy konformacją molekuł, a charakterem i energią oddziaływań niekowalencyjnych. Zestawienie obliczonych energii kohezji sieci krystalicznej z wynikami analizy DSC i zmiennotemperaturowej dyfraktometrii proszkowej zostało wykorzystane do stabilności termicznej i wzajemnych relacji termodynamicznych faz krystalicznych.

a) $R3$ N_1 N_2 $R1$ $R2$			b)	N ₂ -N ₁ H N ₃ H R1	c) N_2 N_1 R_1 H		
Podst./ związek	R1	R2	R3	Podst./ związek	R1	Podst./ związek	R1
(1)*	3-СООН-2-	C ₆ H ₅	$2-C_5H_4N$	(7)	2-COOH-C ₆ H ₈	(13)†	Н
	C ₅ H ₄ N			(8)	2-COOH-C ₆ H ₁₀	(14)	CH ₃
(2)†	2-COOH-C ₆ H ₁₀	C ₆ H ₅	$2-C_5H_4N$	(9)	2-COOH-C ₆ H ₄	(15)†	C ₆ H ₅
(3)	C ₂ H ₂ -COOH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(10)	3-COOH-2-C ₅ H ₃ N	(16)†	2-Cl-C ₆ H ₄
(4)*	C ₂ H ₂ -COOH	$2-C_5H_4N$	$2-C_5H_4N$	(11)	3-COOH-4-C ₅ H ₃ N	(17)†	$2-NH_2-C_6H_4$
(5)*	C ₂ H ₂ -COOH	C ₆ H ₅	2-C ₅ H ₄ N	(12)†	C ₂ H ₄ -COOH	(18)*†	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄
(6)*	C ₂ H ₂ -COOH	C ₆ H ₅	$4-C_5H_4N$			(19)*†	CH ₂ -C ₆ H ₅

Schemat 3. Stuktura badanych związków z grupy pochodnych: (a) 1,2,4-triazolu; (b) N¹-acyloamidrazonów; (c) N¹-acylohydrazonów. (*) oznaczono związki występujące w postaci odmian polimorficznych, (†) zaznaczono związki w formie solwatów/hydratów.

4.3.2. Omówienie najważniejszych wyników

a) Diarylowe pochodne 4H-1,2,4-triazolu

W toku badań nad 4.5-diarylowymi pochodnymi triazolu wyznaczyłam dotychczas struktury ponad 30 faz, z czego 12 zostało opisanych w publikacjach H1, H2 i H3, a 6 w pracach P6, P7, P8, P12, P21, P31 (Załącznik 3). Badania są efektem wieloletniej współpracy z prof. dr hab. B. Modzelewską-Banachiewicz z UMK, Coll. Med. w Bydgoszczy, nawiazanej w trakcie trwania studiów doktoranckich. Tematyka prac prowadzonych w zespole prof. Modzelewskiej dotyczy syntezy i charakterystyki strukturalnej produktów reakcji N³podstawionych amidrazonów z bezwodnikami kwasowymi (Schemat 4). Jak wykazano w kilku wcześniej opublikowanych pracach [27, 28], przebieg reakcji jest uzależniony zarówno od rodzaju bezwodnika i typu chemicznego podstawników (R1, R2) w wyjściowych amidrazonach, jak też użytego do syntezy rozpuszczalnika (eter dietylowy, toluen), temperatury mieszaniny reakcyjnej i czasu trwania reakcji. Ciekawym przykładem jest reakcja z bezwodnikiem cis-cykloheksano-1,2-dikarboksylowym, prowadzona w środowisku eterowym w temperaturze pokojowej. Zależnie od rodzaju podstawników R1, R2 otrzymywano trzy rodzaje produktów: liniowe acyloamidrazony, cykliczne pochodne triazolu lub pochodne heksahydro-1H-izoindolo-1,3-dionu (Schemat 4) [27]. Wzrost temperatury reakcji, jak również użycie innych bezwodników sprzyja powstawaniu cyklicznych triazoli. Pochodne 1,2,4-triazolu można również otrzymać w stosunkowo łatwy sposób poprzez ogrzewanie produktów liniowych w środowisku zasadowym (Schemat 4) [29]. Związki badano pod kątem aktywności antybakteryjnej, przeciwwirusowej, przeciwzapalnej i przeciwbólowej [27 - 32].



Schemat 4. Schemat reakcji N³-podstawionych amidrazonów z bezwodnikiem *cis*-cykloheksano-1,2-dikarboksylowym.

Pierwotnym celem prowadzonych przeze mnie badań rentgenograficznych było potwierdzenie struktury związków, a spodziewane wyniki miały pomóc w opracowaniu jakościowego wpływu warunków syntezy na rodzaj produktów reakcji N³-podstawionych amidrazonów z bezwodnikami kwasowymi o zróżnicowanej budowie chemicznej [H3, H5]. Ponieważ większość przekazanych do badań substancji miała postać mikrokrystaliczną podjęłam próbę ich rekrystalizacji, wykorzystując w tym celu dłuższą serię rozpuszczalników o zróżnicowanej polarności. Wyniki wstępnych analiz strukturalnych wskazywały na wielopostaciowość pochodnych triazolu [H1 - H3], a w przypadku liniowych amidrazonów ujawniły tendencję niektórych pochodnych do cyklizacji po rozpuszczeniu w gorących roztworach rozpuszczalników organicznych o wyższych momentach dipolowych (DMF, DMSO, acetonitryl) [H5]. W grupie pochodnych 1,2,4-triazolu do bardziej szczegółowych badań strukturalnych wybrałam 6 związków (Schemat 3). Cechą wspólną budowy molekularnej wszystkich wytypowanych układów jest obecność dwóch podstawników arylowych w pozycji N4 i C5 triazolu, a parametrem zmiennym podstawnik na atomie C3, którym był odpowiednio 3-karboksy-2-pirydyl (1), kwas 2-cykloheksanokarboksylowy (2) oraz kwas propenowy (3 – 6).

Efektem rekrystalizacji związku 1 (Rys. 1a), w zależności od rodzaju użytego rozpuszczalnika, były dwie odmiany polimorficzne o różnej barwie i morfologii kryształów [H1]. Żółte kryształy formy 1a o pokroju płytek ($T_t = 260 \text{ °C}$) można otrzymać z roztworu w bezwodnym metanolu, acetonie lub acetonitrylu, natomiast pryzmatyczne kryształy formy **1b** o barwie intensywnie pomarańczowej ($T_t = 268 \text{ °C}$) wzrastają z roztworu w etanolu lub z mieszaniny metanol/propan-2-ol (1:1). Pierwsza z form, która krystalizuje w polarnej grupie przestrzennej P2₁, charakteryzuje się wyraźnie mniejszą gestością ($d = 1.310 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$) w stosunku do odmiany pomarańczowej, krystalizującej w grupie Cc (d = 1.366 g·cm⁻³). Analiza geometrii molekuł wskazuje na istnienie wyraźnych różnic konformacyjnych, głównie związanych z rotacją wokół wiązań pojedynczych C3-C12 i C1–C13 (Rys. 1b). Dowodem jest zamiana orientacji anti pirydylowego atomu azotu N11 względem atomu N1 pierścienia triazolu, obserwowanej w krysztale **1a** na orientację syn w strukturze **1b**. Co więcej, struktury charakteryzują się odmienną orientacją grupy karboksylowej, o czym świadczy pozycja anti (1a) i syn (1b) hydroksylowego atomu tlenu O1 względem atomu N11 pirydylu. Opisane zmiany wskazują na przypadek polimorfizmu konformacyjnego [17]. Różnice w orientacji grupy karboksylowej są podyktowane zmianą charakteru powstających z ich udziałem oddziaływań międzycząsteczkowych, co skutkuje odmiennym sposobem upakowania molekuł w kryształach. W krysztale formy 1a dominującym motywem strukturalnym sa helikalne łańcuch molekularne, opisane grafem C(8) [9], realizowane z udziałem wiązań wodorowych karboksyl-triazol O1-H10...N2 (Fig. 1c). Pierwszorzędowym motywem architektonicznym w strukturze odmiany **1b** są wstęgi o motywie C(10), które tworzą powiązane działaniem płaszczyzny c molekuły, stabilizowane za pomocą wiązań O1-H10···N21 (synton karboksyl-pirydyl) (Rys. 1d). Na uwagę zasługują krótkie, kierunkowe kontakty karbonyl-triazol (Rys. 1d) [4]. Brak innych donorów mocnych wiązań wodorowych powoduje, iż sieć trójwymiarowa (3D) w obydwu przypadkach



Rysunek 1. (a) Widok perspektywiczny cząsteczki związku w strukturze **1a**; (b) dopasowanie molekularne konformerów **1a** (linia ciągła) i **1b** (linia pusta); (c) helikalne łańcuchy w krysztale **1a**; (d) wstęgi molekularne w krysztale **1b**, (e, f) fragment upakowania molekuł w kryształach **1a** i **1b**. Linią przerywaną zaznaczono wiązania wodorowe.

jest stabilizowana wyłącznie za pomocą słabych wiązań wodorowych C–H…N lub C–H…O (Rys. 1e, 1f), przy czym w strukturze odmiany pomarańczowej są one bardziej liczne i wyraźniej kierunkowe, co może wynikać z lepszego upakowania molekuł w krysztale i co wpływa korzystnie na stabilność termiczną układu. Podsumowując, można przypuszczać, iż żółta forma **1a** krystalizuje w warunkach kontroli kinetycznej, a pomarańczowa forma **1b** w warunkach kontroli termodynamicznej.

Wyniki badań przedstawionych w pracy **H1** wskazują, że odpowiedni dobór rozpuszczalnika daje możliwość sterowania procesem agregacji molekuł na etapie zarodkowania, co prowadzi do syntezy odmian polimorficznych o wyraźnie różnej gęstości, barwie i stabilności termicznej.

W pracy H2 skupiłam się na analizie własności strukturalnych, aktywności antyproliferacyjnej i przeciwzapalnej kwasu 2-(4-fenylo-5-(2-pirydylo)-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)cykloheksanokarboksylowego (2) (Rys. 2a). Podobnie, jak w przypadku pochodnej 1 związek został poddany systematycznym badaniom przesiewowym pod kątem poszukiwania wielorakich form krystalicznych. Przeprowadzone próby rekrystalizacji nie potwierdziły istnienia odmian polimorficznych, niemniej jednak skutkowały otrzymaniem solwatu z dimetylosulfotlenkiem (1:1), 2. DMSO. Zamiana płaskiego podstawnika 3-karboksy-2-pirydylowego (1) na objętościową grupę cykloheksanokarboksylową (2) w sposób zasadniczy wpływa na właściwości strukturalne molekuły i kryształu. Najbardziej istotne zmiany, to wzrost powierzchni hydrofobowej cząsteczki, ograniczenie zakresu rotacji wokół wiazania C3-C12 i wzrost zawady sterycznej podstawników, co skutkuje mniej efektywnym upakowaniem molekuł w krysztale $2 (d = 1.277 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3})$ i mniej korzystną geometrią wiązań wodorowych. Czysty związek, jak i jego solwat z DMSO krystalizują w niecentrosymetrycznych grupach przestrzennych, odpowiednio $Pca2_1$ i $P2_12_12_1$. Część symetrycznie niezależną kryształu **2** stanowią dwie różne konformacyjnie cząsteczki (2-A i 2-B), z istotną różnicą wartości kątów dwuściennych, jakie tworzą płaszczyzny pierścieni arylowych z pierścieniem triazolu. Niemniej jednak najbardziej istotne zmiany konformacyjne dotyczą orientacji grupy karboksylowej, z atomem O1 zorientowanym odpowiednio anti (2-A) i syn (2-B) względem atomu C12 (Rys. 2b). Zasadniczym elementem struktury 2 są łańcuchy molekularne, powstałe z udziałem cząsteczek o tej samej geometrii, stabilizowanych za pomocą podobnego schematu oddziaływań międzycząsteczkowych, wśród których główną rolę odgrywają wiązania wodorowe O1-H10...N1, całość opisana grafem C(8) (Rys. 2c). Warto dodać, iż molekuły 2-A tworzą homochiralne katemery, zorientowane wokół osi 21, natomiast przekształcone działaniem płaszczyzny c cząsteczki 2-B tworza łańcuchy racemiczne.



Rysunek 2. (a) Widok perspektywiczny cząsteczki **2-A**; (b) dopasowanie molekularne konformerów **2-A** (linia pusta), **2-B** (linia ciągła) i **2·DMSO** (linia przerywana); (c) dwa typy łańcuchów molekularnych w krysztale **2** w rzucie wzdłuż osi *b*; (d) fragment upakowania molekuł w krysztale **2·DMSO** wraz ze schematem oddziaływań międzycząsteczkowych.

Obecność dwóch symetrycznie niezależnych molekuł, wraz ze specyficzną budową kryształu pozwala przypuszczać, iż otrzymana faza 2 jest metastabilną, kinetyczną formą pośrednią, powstałą "na drodze" do bardziej stabilnych termodynamicznie, enancjomerycznie czystych faz krystalicznych. Teorię tą wydaje się potwierdzać przypadek solwatu 2·DMSO. Otrzymane kryształy były bliźniakami racemicznymi, z jednym enancjomerem (odpowiednio 11*S*, 12*R* lub 11*R*, 12*S*) w jednostce symetrycznie niezależnej. Krystalizacja związku 2 z roztworu w DMSO, połączona z inkluzją rozpuszczalnika jest przykładem spontanicznego rozdziału racemicznego i tworzenia domen homochiralnych w solwatowanym krysztale. Opisane zjawisko można tłumaczyć istnieniem w roztworze stabilnych agregatów supramolekularnych triazol-DMSO, powstałych z udziałem poszczególnych enancjomerów. Podobne przypadki rozdziału racematu przy udziale czynnika achiralnego zostały opisane m.in. w pracach [33, 34].

Kolejnych ciekawych informacji na temat właściwości asocjacyjnych trójpodstawionych 1,2,4-triazoli dostarczyła analiza struktur związków I, II (Rys. 3a, 3b) z fragmentem kwasu metakrylowego w pozycji C3 triazolu [35]². Pomimo analogicznego składu chemicznego związki charakteryzują się różną strukturą molekularną i krystaliczną, co wynika z różnic w sposobie podstawienia kwasu. W przypadku związku I, cząsteczka przybiera konformację zgiętą, powodowaną rotacją wokół wiązań C2–C4 i C2–C1, natomiast w krysztale II podstawnik metakrylowy pozostaje w płaszczyźnie triazolu, z niewielkim wychyleniem grupy karboksylowej z płaszczyzny pozostałych atomów fragmentu alifatycznego. Efektem wspomnianych zmian konformacyjnych jest odmienny sposób agregacji molekuł. W krysztale I rozpoznanie molekularne zachodzi z udziałem cyklicznych syntonów karboksyl-pirydyl (Rys. 3c), powstałych na bazie wiązań wodorowych O1–H10···N3, C11–H11···O2. W przypadku drugiej pochodnej dążenie do utworzenia sieci krystalicznej o minimalnej energii, przy braku możliwości tworzenia mocnych syntonów karboksyl-pirydyl lub karboksyl-triazol (najprawdopodobniej powodowanym zawadą steryczną) skutkuje inkluzją wody. Cząsteczki wody stają się swoistym "łącznikiem" supramolekularnym, pośrednicząc w oddziaływaniach pomiędzy grupą karboksylową i triazolem (Rys. 3d).

² Powstała z moim udziałem publikacja [35] nie została włączona do cyklu habilitacyjnego, gdyż jest nakierowana na badania ścieżek reakcji i była koordynowana przez dr R. Paprocką.



Rysunek 3. (a, b) Rzut perspektywiczny cząsteczek I i II; (c, d) schematy oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach I i II [35].

Kolejną grupą scharakteryzowanych strukturalnie 4,5-diarylowych pochodnych 1,2,4-triazolu były związki z fragmentem kwasu propenowego (akrylowego) w pozycji C3 triazolu (Schemat 3, Rys. 4). Jak przedstawiłam w pracy H3, związki wykazują szczególną tendencję do polimorfizmu, a analiza ich struktur dostarczyła wielu interesujących informacji, dotyczących zależności pomiędzy konformacją molekuł, sposobem ich rozpoznania molekularnego i stabilnością termodynamiczną faz. Warto zaznaczyć, iż opublikowane przeze mnie struktury stanowią aktualnie jedyną grupę pochodnych kwasu (1,2,4-triazol-3-ilo)-propenowego, dla których dane zostały zdeponowane w bazie CSD.

Rentgenowska analiza strukturalna otrzymanych faz krystalicznych (**3** - **6**), poprzedzona wieloma próbami syntezy nowych faz wykazała, iż trzy spośród czterech wytypowanych do badań pochodnych to związki polimorficzne. Największą różnorodność strukturalną zaobserwowano w przypadku kwasu (*Z*)-3-[4-fenylo-5-(2-pirydylo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo]propenowego (**5**), dla którego wyizolowano kryształy trzech odmian polimorficznych (Rys. 4). Warto dodać, iż był to pierwszy opisany w literaturze przypadek trimorfizmu 3,4,5-trójpodstawionego 1,2,4-triazolu. Formy **5a**, **5b** i **5c** krystalizują w układzie jednoskośnym, grupie przestrzennej odpowiednio $P2_1/n$, C2/c i $P2_1/c$.



Rysunek 4. Dopasowanie konformerów: (a) 4a (linia pełna) i 4b (linia pusta); (b) 5a (linia pełna), 5b (linia pusta) i 5c (linia przerywana); 6a (linia pełna), 6b-A (linia pusta), 6b-B (linia przerywana).

Na szczególną uwagę zasługuje fakt jednoczesnej krystalizacji faz 5a, 5b oraz 5b i 5c. Niezależnie od rodzaju użytego rozpuszczalnika, powolne jego odparowanie w temperaturze pokojowej prowadzi do mieszaniny fazowej 5a, 5b. Brak bezpośrednich zależności pomiędzy polarnościa rozpuszczalnika, temperatura otoczenia lub obecnością zanieczyszczeń, a udziałem procentowym faz w powstałych próbkach. Wspomniane czynniki maja jedynie wpływ na tempo wzrostu i morfologie kryształów. Mieszanine faz 5b i 5c otrzymano poprzez gwałtownie schłodzenie zatężonego roztworu w etanolu, ogrzanego do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Stad można wnioskować, iż forma 5c powstaje w warunkach kontroli kinetycznej. Fakt równoczesnej krystalizacji faz 5a, 5b i 5b, 5c pozwalał przypuszczać, iż struktury będa charakteryzować się zbliżoną architektura i energia sieci krystalicznej. Celem sprawdzenia tej hipotezy badania strukturalne zostały wsparte periodycznymi obliczeniami kwantowo-chemicznymi energii kohezji kryształów, całkowitej energii układu (przypadającej na komórkę elementarną) oraz obliczeniami DFT energii stabilizacji izolowanych dimerów/ motywów supramolekularnych. Podobne obliczenia wykonano również dla dimorficznych związków 4 i 6. W przypadku pochodnej 6, powolne odparowanie dowolnego rozpuszczalnika organicznego z roztworu prowadzi na ogół do syntezy żółtych, pryzmatycznych kryształów formy jednoskośnej **6a** ($P2_1/n$). Rekrystalizacja związku $\mathbf{6}$ z mieszaniny metanol: woda (3:1 v/v) skutkowała otrzymaniem pomarańczowych kryształów fazy **6b** o pokroju bloków (grupa przestrzenna *Pca2*₁), w towarzystwie kryształów formy **6a**. Kryształ **6b**, pomimo niższej temperatury topnienia i obecności dwóch czasteczek w części symetrycznie niezależnej ma większą gęstość.

Analiza parametrów geometrycznych molekuł w kryształach **3** – **6** wykazała, iż wszystkie posiadają zbliżoną geometrię. W każdej ze struktur fragment kwasu propenowego przyjmuje konfigurację *cis*, co umożliwia tworzenie krótkiego, wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego O1–H10···N2 ($d_{D...A}$: 2.559(4) – 2.609(2) Å). W efekcie powstaje siedmioczłonowy pierścień, opisany grafem S(7), niemal współpłaszczyznowy z pierścieniem triazolu. Zarówno parametry geometryczne wiązania karboksyl-triazol, jak też koplanarność większych fragmentów molekularnych sugerują delokalizację elektronów π , indukowaną wiązaniem wewnątrzcząsteczkowym. Efektem sprzężenia elektronów są nieznaczne zmiany odległości międzyatomowych w obrębie grupy karboksylowej i wiązania N2–C3 w triazolu, w odniesieniu do wartości obserwowanych w strukturach **1** i **2**.

Jak wynika z obrazu dopasowania molekuł (Rys. 4) konformery obecne w kryształach odmian polimorficznych związków 4, 5 i 6 różnią się orientacją fragmentów arylowych, powodowaną rotacją wokół wiązań C5–C6 i N4–C11. Wyniki obliczeń teoretycznych wskazują, iż najkorzystniejszą energetycznie konformację będzie posiadać cząsteczką, w której podstawniki arylowe są wzajemnie prostopadłe. Stąd, porównując wartości eksperymentalne odpowiednich kątów torsyjnych, stabilność energetyczna konformerów maleje w szeregu 5c > 5a > 5b. Istotne zmiany konformacyjne i różnice energii molekuł, które w przypadku form 5b, 5c są rzędu 6 - 8 kJ·mol⁻¹, wskazują na przypadek polimorfizmu konformacyjnego.

W strukturach faz **4** - **6** udział grupy karboksylowej w tworzeniu wiązania wewnątrzcząsteczkowego, przy braku innych klasycznych donorów wiązań wodorowych oraz obecność licznych akceptorów (atomy N triazolu, pirydylu) i spolaryzowanych grup C–H sprzyja tworzeniu słabych wiązań wodorowych. Co więcej, obecność płaskiego fragmentu kwasu 1,2,4-triazol-3-ilo-propenowego i podstawników aromatycznych sprzyja występowaniu oddziaływań stakingowych. Dominującym motywem strukturalnym w kryształach **5b** i **5c** są stosy molekularne (Rys. 5e, 5f), zbudowane z centrosymetrycznych dimerów o różnej geometrii. W przypadku struktury **5b** w pierwszym z motywów wzajemna orientacja cząsteczek umożliwia tworzenie krótkich kontaktów triazol-triazol i aryl-karboksyl, a w drugim triazol-karboksyl (Rys. 5b). Powstałe asocjaty, o energii stabilizacji odpowiednio rzędu -72.4 i -85.3 kJ·mol⁻¹ są wzmacniane za pomocą słabych wiązań wodorowych C–H···N lub C–H···O. Podobny sposób asocjacji występuje również w strukturze odmiany **5c**, przy czym dimery typu II powstają poprzez nakładanie się płaskich fragmentów triazolowo-akrylowych i pierścieni pirydylu (Rys. 5c). Wzrost odległości międzyatomowych skutkuje istotną zmianą całkowitej energii oddziaływania komponentów dimeru, która tym razem jest rzędu -62.1 kJ·mol⁻¹. W odróżnieniu, sieć krystaliczna fazy **5a** jest zbudowana z podwójnych warstw molekularnych (Rys. 5b). W obrębie każdej z warstw przekształcone działaniem płaszczyzny *n* cząsteczki są stabilizowane za pomocą



Rysunek 5. Centrosymetryczne dimery stabilizowane za pomocą oddziaływań C–H···O/N i π ··· π w strukturze: (a) **5a**, (b) **5b**, (c) **5c**; rzut upakowania molekuł w krysztale: (d) **5a**, (e) **5b**, (f) **5c**.

stosunkowo krótkich kontaktów C_{aryl}–H···O_{carboxyl}. Rozpatrując rodzaj sił międzycząsteczkowych, które mogą być kluczowe dla stabilizacji dwuwarstwy, dominującą rolę odgrywają oddziaływania aromatyczne, wynikające z nakładania się pierścieni triazolu, oddziaływań triazol-aryl i pirydyl-karboksyl (Rys. 5a). Teorię wydaje się potwierdzać wartość (-69.1 kJ·mol⁻¹) całkowitej energii oddziaływania cząsteczek w możliwych do wyodrębnienia centrosymetrycznych dimerach. Do innych, istotnych dla stabilizacji sieci kryształu **5a** oddziaływań mogą również należeć antyrównoległe kontakty C=O....C=O (Rys. 5a).

Względną stabilność termodynamiczną faz krystalicznych określiłam stosując różne metody analizy termicznej, tj. termograwimetrię (TG), różnicową kalorymetrię skaningową (DSC) oraz zmiennotemperaturową dyfraktometrię proszkową (VT PXRD). Dodatkową weryfikację danych dyfrakcyjnych przeprowadziłam, zestawiając dyfraktogramy proszkowe, wygenerowane z danych strukturalnych uzyskanych dla monokryształu, z dyfraktogramami otrzymanymi eksperymentalnie.

Jak wynika z analizy TG-DSC najlepszą stabilność termiczną wykazują formy **3** i **5a**. Podczas ogrzewania próbek **4a**, **4b**, **5b**, **6a** i **6b** na krzywych DSC zaobserwowano występowanie bardzo szerokich, słabych pików związanych z efektami endotermicznymi, w zakresie temperatury 60 - 110 °C. W przypadku faz **4b** i **6b** zaobserwowano dodatkowe efekty endotermiczne w zakresie odpowiednio 160 - 170 °C i 160 - 185 °C. W odniesieniu do form **4a**, **5b** i **6b**, analiza PXRD nie potwierdziła występowania przejść fazowych w temperaturze poniżej 120 °C. Dla odmiany, w przypadku **4b** zaobserwowano zanik pików charakterystycznych dla tej fazy i pojawienie się nowych, charakterystycznych dla formy **4a**. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku formy **6b**, która w zakresie temperatury 120 - 160 °C ulega konwersji do formy **6a**. Z kolei, po ogrzaniu mieszaniny faz **5a** i **5b** do 180 °C następuje spadek intensywności lub całkowity zanik pików charakterystycznych dla odmiany **5b**, przy zachowanej intensywności i pozycji pików formy **5a** (Rys. 6). Analiza DSC homogenicznej fazowo próbki **5b** nie potwierdziła występowania żadnych efektów energetycznych w zakresie temperatury 120 - 180 °C, co może sugerować, iż podczas ogrzewania mieszaniny faz, **5b** ulega transformacji typu "kryształ-kryształ" do wysokotemperaturowej formy **5a**.

Podsumowując wyniki badań termicznych, można stwierdzić, iż związki 4, 5 i 6 występują w postaci enancjotropowych odmian polimorficznych. W przypadku trimorficznego związku 5, stabilność termiczna maleje w szeregu 5a > 5b > 5c. Jak wykazałam w pracy H3 forma 5b charakteryzuje się najkorzystniejszą energią kohezji, a 5c posiada najbardziej stabilny konformer. Niemniej jednak względną stabilność faz



Rysunek 6. Dyfraktogramy proszkowe mieszaniny faz **5a**, **5b**, rejestrowane w temperaturze 40, 120 i 180 °C wraz z dyfraktogramami wygenerowanymi na podstawie struktury krystalicznej **5a** i **5b**.

najlepiej oddają wartości całkowitej energii układu, która w przypadku **5a** jest korzystniejsza o około 15 kJ·mol⁻¹ (w przeliczeniu na komórkę elementarną) w stosunku do energii dwóch pozostałych faz. Podobny trend zaobserwowałam również dla dimorficznego systemu **4a** i **4b**. Szczególnie interesujący przypadek stanowią odmiany polimorficzne związku **6**. Forma **6b** (Z' = 2) pomimo większej gęstości i energii kohezji w wyższych temperaturach ulega transformacji do **6a**. Warto dodać, iż w przypadku tego systemu, różnica całkowitej energii komórek elementarnych wynosi tylko około 3.8 kJ·mol⁻¹, stąd też istotnym dla stabilności termicznej faz wydaje się być czynnik entropowy.

Charakterystycznym elementem budowy sieci krystalicznej związków 3 - 6 są centrosymetryczne dimery o znaczącej energii, głównie stabilizowane za pomocą oddziaływań π -stakingowych. Niemniej jednak, brak specyficznych syntonów supramolekularnych, opartych na silnych, kierunkowych wiązaniach wodorowych, w połączeniu z dużą labilnością konformacyjną molekuł sprzyjają różnicowaniu asocjacji molekuł na wyższych poziomach organizacji, co może tłumaczyć szczególną tendencję związków do występowania w postaci odmian polimorficznych i przejść fazowych. W przypadku pochodnej **3** brak odmian polimorficznych może wynikać z ograniczonej rotacji wokół wiązań triazol-aryl, w związku z zawadą steryczną pomiędzy podstawionymi grupami fenylowymi.

b) Diarylowe pochodne N¹-acyloamidrazonów

Równolegle do badań nad strukturą pochodnych 1,2,4-triazolu prowadziłam badania nad ich liniowymi prekursorami, tj. diarylowymi pochodnymi N¹-acyloamidrazonów. Wyniki zostały opisane w publikacjach **H4**, **H5** i **32**³. Jak wcześniej wspomniano, ogrzewanie zasadowych roztworów N^1 -acyloamidrazonów jest stosunkowo prostą metodą syntezy cyklicznych triazoli.

Amidrazony, znane również jako karbohydrazonamidy, to związki, które w swojej strukturze zawierają liniowy fragment R–C(–NH₂)=N–NH₂ lub R–C(=NH)–NH–NH₂ (Schemat 5). Większość amidrazonów to ciecze lub ciała stałe o niskich temperaturach topnienia. W roztworach wodnych wykazują charakter zasadowy, a w reakcjach z kwasami nieorganicznymi tworzą sole [36]. Atomy azotu w ugrupowaniu amidrazonowym są potencjalnym miejscem ataku odczynników elektrofilowych, natomiast amidrazonowy atom węgla, ze względu na zmniejszoną gęstość elektronową, może reagować z odczynnikami nukleofilowymi. W przypadku N³-podstawionych amidrazonów uprzywilejowanym miejscem ataku odczynników elektrofilowych iest atom N¹, a w drugiej kolejności N³ [36]. Amidrazony, w tym w szczególności ich N¹-acylowe

³ Artykuł [32], którego jestem współautorem, nie został uwzględniony w cyklu habilitacyjnym, gdyż jest nakierowany na badania aktywności biologicznej związków.



Schemat 5. Formy tautomeryczne amidrazonów.

pochodne są znane w organicznej syntezie chemicznej jako grupa wygodnych reagentów w syntezie 3,4,5trójpodstawionych 1,2,4-triazoli, 1,3,4-tiadiazoli, 1,2,4-triazolo-5-tionów i 1,2,4-oksadiazoli. Są również wykorzystywane do otrzymywania pochodnych 1,2,4-triazyny i 1,2,4,5-tetrazyny [37-39]. Niemniej jednak właściwości fizykochemiczne i reaktywność tej klasy związków w znacznej mierze jest uzależniona od sposobu podstawienia, liczby i rodzaju podstawników.

Amidrazony z co najmniej jednym atomem wodoru na atomie azotu N³ w roztworach mogą istnieć w postaci dwóch form tautomerycznych – hydrazonamidowej (A) lub imidohydrazydowej (B) (Schemat 5), z których każda może dodatkowo występować w postaci izomerów geometrycznych *Z/E*. Postać tautomeryczna związku zależy w głównej mierze od sposobu podstawienia – obecność podstawnika na atomie N² stabilizuje formę B, w innym razie dominuje forma A [36]. Konfiguracja wokół wiązania C=N zależy natomiast od liczby i rodzaju podstawników na atomach N¹ i N³ [40]. Jeszcze większą złożoność i różnorodność strukturalną wykazują N¹-acylamidrazony (Schemat 6). Ze względu na częściowo zahamowaną rotację wokół amidowego wiązania C–N możliwe jest występowanie konformerów *syn/anti* [40].



Schemat 6. Proponowane formy izomeryczne związku 10 w roztworze DMSO w temperaturze pokojowej.

Pomimo mnogości informacji na temat roli i zastosowań N¹-acyloamidrazonów w chemii, medycyne, farmacji, informacje na temat ich struktury w fazie stałej sa nadal bardzo ograniczone. W aktualnej wersji krystalograficznej bazy danych (CSD, ver. 5.40) zdeponowanych jest zaledwie 11 struktur N¹-acylowych pochodnych amidrazonów, 8 kolejnych to układy opisane przez mnie w pracach H5 i 32. Wyniki analizy dostępnych struktur wskazują, iż związki z niepodstawionym atomem N² krystalizują w formie hydrazonamidu, a ich molekuły przyjmują na ogół konformację Z-anti. Niemniej jednak ilość danych jest zbyt mała, aby wnioskować na temat wpływu sposobu podstawienia i rodzaju podstawników na strukturę molekularną i krystaliczną amidrazonów. Pierwsze systematyczne badania to praca H5, w której przeprowadziłam analizę wpływu rodzaju podstawnika R1 (Schemat 3) na geometrię fragmentu funkcyjnego związków w fazie stałej i roztworze. Innym celem badań było ustalenie sposobu asocjacji molekuł, głównych syntonów supramolekularnych oraz powiązanie wspomnianych parametrów ze stabilnością termiczną faz. Mając na uwadze wielopostaciowość cyklicznych pochodnych acyloamidrazonów, przeprowadziłam również systematyczne poszukiwanie form krystalicznych. W tym celu wszystkie pochodne poddałam rekrystalizacji z wykorzystaniem dłuższej serii rozpuszczalników organicznych o zróżnicowanej polarności. Osobny watek stanowia badania nad synteza, struktura i aktywnościa antyproliferacyjna kompleksu miedzi(II) z pochodna 7, opisane w pracy H4.

Aby zrealizować tak postawione cele, przeanalizowałam strukturę 7 związków, tworzących 9 faz krystalicznych [H4, H5, 32]. Cechą wspólną serii jest obecność dwóch podstawników 2-pirydylowych w pozycji C^2 i N³, a parametrem zmiennym podstawnik na acylowym atomie węgla C^1 (Schemat 3, Rys. 7).

Jedną z pierwszych obserwacji, poczynionych podczas syntezy i rekrystalizacji liniowych amidrazonów, była tendencja niektórych pochodnych do cyklizacji w gorących roztworach DMSO, DMF czy acetonitrylu. Skłonność do cyklizacji (do pochodnych 1,2,4-triazolu) okazała się być ściśle powiązana z rodzajem podstawnika na atomie C¹. Dlatego można było przypuszczać, iż poprzez efekty steryczne i/lub elektronowe podstawnik może mieć wpływ na formy rezonansowe związków. Aby ustalić postać tautomeryczną i ogólną konformację amidrazonów przeprowadzono systematyczne badania NMR w roztworze DMSO- d_6 (komplety widm NMR ¹H, ¹³C, COSY, NOESY, ROESY dla pochodnych amidrazonów **8** – **12**) [**H5**].

Badane amidrazony w roztworze DMSO występują w postaci co najmniej dwóch, pozostajacych w równowadze dynamicznej izomerów, o czym świadczy zwielokrotnienie większości sygnałów w widmach ¹H NMR. Na podstawie analizy efektów NOE na widmach ROESY pochodnych **8** i **9** stwierdzono obecność dwóch izomerów konformacyjnych *Z-anti i Z-syn* (6:2). Dwie chemicznie rozróżnialne konformacje są efektem oddziaływania wolnej pary elektronowej atomu azotu N¹ z elektronami π wiązania podwójnego C²=N², co skutkuje ograniczeniem rotacji wokół wiązania amidowego C¹–N¹, które przybiera charakter wiązania częściowo podwójnego. W widmach ¹H NMR związków **10** i **11** widoczne są trzy komplety sygnałów. Oprócz dwóch podstawowych konformerów (**A**, **B**) w roztworze DMSO występuje dodatkowo izomer (**C**) (Schemat 6), a wszystkie trzy formy pozostają w stosunkowo szybkiej równowadze dynamicznej. Bardziej szczegółowe badania ¹H NMR, przeprowadzone w temperaturze -40 °C w roztworze DMF-*d*₇, ujawniły obecność formy ylidowej (Schemat 6). Związki, dla których zaobserwowano występowanie form ylidowych (**10, 11**) wykazują silniejszą tendencję do cyklizacji.

Poza fazą **8-en** i solwatem **12·CH₃OH** (Rys. 7) pochodne 7 – **12** krystalizują w jednoskośnej grupie przestrzennej $P2_1/n$. Jak opisano w pracy **H5**, użycie izomeru *trans* lub *cis* bezwodnika kwasu 1,2-cykloheksanodikarboksylowego, jako reagenta w syntezie (Schemat 4) prowadzi do otrzymania racematu **8-rac** lub enancjomerycznie czystej fazy **8-en**. W części symetrycznie niezależnej chiralnego kryształu **8-en** ($P2_1$) obecne są dwa konformery, przy czym najbardziej isotne różnice geometryczne dotyczą orientacji grupy karboksylowej. Wielokrotne próby rekrystalizacji związków 7 – **12** nie potwierdziły występowania odmian polimorficznych. Nową fazę zaobserwowano jedynie w przypadku pochodnej **12**, która z roztworu w metanolu krystalizuje w rombowej grupie przestrzennej *Pca2*₁ jako solwat (1:1) (Rys. 7b).

Na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej ustaliłam, iż wszystkie pochodne występują w formie karbohydrazonamidu, a ich cząsteczki (z wykluczeniem struktury **12**) przyjmują konformację *Z-anti*. Inną wspólną cechą struktury molekularnej jest orientacja *syn* pirydylowych atomów azotu N4 i N5 względem atomów N1 i N3 amidrazonu. Taka konformacja umożliwia tworzenie dwóch krótkich wewnątrzcząsteczko-wych wiązań wodorowych N1–H1n···N4 i N3–H3···N5, generując zamknięte układy, opisane odpowiednio grafem S(7) i S(5). Wspomniane oddziaływania stabilizują podstawniki pirydylowe w płaszczyźnie fragmentu O1>>N3. Centralny fragment funkcyjny jest niemal płaski, z możliwą niewielką rotacją (±10°) wokół wiązań N1–N2 i C1–N1. Grupa karboksylowa podstawnika R1 jest na ogół skręcona względem płaszczyzny jednostki centralnej. Odmienna sytuacja ma miejsce w krysztale **10** (Rys. 7a), gdzie grupa OH jest uwikłana w tworzenie bardzo krótkiego, wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego O2–H20···O1 ($d_{D...A} = 2.431(2)$ Å). Efekt rezonansu indukowanego wiązaniem wodorowym znajduje odzwierciedlenie w geometrii nie tylko grupy karboksylowej i amidowej, ale również dalszych fragmentów cząsteczki.

Szczególnie interesujący strukturalnie przypadek stanowi faza **12**. W części symetrycznie niezależnej niesolwatowanego kryształu obecne są dwie cząsteczki o różnej geometrii, obie o konformacji *Z-syn*. W obrębie jednej z molekuł ma miejsce przeniesienie protonu z karboksylowego atomu O2 na pirydylowy atom N4 (Rys. 7c). Zawada steryczna, powodowana protonacją atomu N4, wymusza reorientację podstawnika R3 (N4a>>C7a). Warto dodać, iż w obydwu molekułach podstawnik R3 jest zasadniczo skręcony względem płaszczyzny fragmentu hydrazonamidowego. Inne istotne różnice w geometrii molekuł dotyczą podstawnika alifatycznego, który przyjmuje odpowiednio konformację wyprostowaną (A) lub zgiętą (B), z atomem C15 zorientowanym

synklinalnie i *antiperiplanarnie* względem atomu C1. Różnice konformacyjne wynikają z odmiennego schematu oddziaływań międzycząsteczkowych (Rys. 8e, 8f).

W racemicznych kryształach 7, 8-rac sąsiadujące cząsteczki, przekształcone działaniem osi 2₁ tworzą helikalne łańcuchy supramolekularne o motywie C(7). Wśród oddziaływań odpowiedzialnych za stabilizację systemu pierwszorzędową rolę odgrywają krótke, kierunkowe wiązania wodorowe karboksyl-amid O2– H20···O1 (Fig. 8a, 8b), całość wspomagana za pomocą słabych oddziaływań C_{aryl}–H···O_{carb}. Sąsiadujące, antyrównolegle zorientowane, homochiralne łańcuchy molekularne są stabilizowane za pomocą licznych wiązań wodorowych C–H···O i C–H···N, tworząc racemiczną, trójwymiarową sieć supramolekularną. Podobny sposób asocjacji występuje również w chiralnej strukturze 8-en, przy czym każdy z konformerów tworzy osobną helisę, a bardziej istotne różnice dotyczą schematu słabych oddziaływań międzycząsteczkowych. Zastąpienie 2-karboksycykloheksanu (8-rac) 2-karboksyfenylem (9) lub 3-karboksy-4-pirydylem (11) nie powoduje istotnej przebudowy sieci krystalicznej, której zasadniczym elementem pozostają łańcuchy C(7). Obecność dodatkowego fragmentu aromatycznego skutkuje jedynie wzrostem udziału oddziaływań π -stakingowych w ogólnej liczbie kontaktów. Stąd można wnioskować, iż w przypadku konformerów *Z-anti* synton karboksyl-amid jest 'mocnym syntonem', który determinuje sposób asocjacji molekuł w kryształach. Podobny schemat oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach 8-en, 8-rac, 9 i 11



Rysunek 7. Widok perspektywiczny cząsteczek obecnych w kryształach: (a) 10, (b) 12·CH₃OH i (c) 12.



Rysunek 8. Schemat oddziaływań międzycząsteczkowych i fragment upakowania molekuł w kryształach: (a, b) **8-rac**, (c, d) **10**, (e, f) **12**. Molekuły **12-A** i **12-B** zaznaczono odpowiednio kolorem szarym i niebieskim.

znajduje odzwierciedlenie w zbliżonych wartościach energii kohezji **[H5]**. Wyniki obliczeń periodycznych DFT jednoznacznie wskazują, iż najmniej korzystną energię sieci posiada kryształ **10**. Wzrost energii kohezji⁴ rzędu 35 kJ·mol⁻¹ (tj. z -223.6 kJ·mol⁻¹ do -189.2 kJ·mol⁻¹) w stosunku do fazy **9** jest konsekwencją braku mocnych międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Uwikłanie grupy karboksylowej w wiązanie wewnątrzcząsteczkowe skutkuje tworzeniem struktury opartej wyłącznie na słabych kontaktach C–H…O i oddziaływaniach stakingowych (Rys. 8d, 8e). Warto jednak zaznaczyć, iż kryształ **10** charakteryzuje się największą gęstością w serii **7** – **12**, co sugeruje wzrost kryształów w warunkach kontroli termodynamicznej i tłumaczy dobrą stabilność termiczną fazy.

W odróżnieniu od pozostałych układów struktura kryształu 12 jest oparta na gestej sieci mocnych wiązań wodorowych. Dwie symetrycznie niezależne cząsteczki (A i B) o konformacji Z-syn są stabilizowane za pomoca wiazań N1–H1n···O1a (Rys. 8f) tworzac cykliczny motyw $R_{2}^{2}(8)$. Obok homosyntonu amid-amid, istotne znaczenie dla sposobu agregacji molekuł odgrywa heterosynton karboksyl-pirydyl (Rys. 8e). Co więcej, zdeprotonowana grupa karboksylowa molekuły B jest akceptorem w mocnym wiązaniu wodorowym O2-H2o···O2a. Omówiona sekwencja wspomaganych ładunkiem wiązań wodorowych skutkuje tworzeniem wysoce stabilnej sieci krystalicznej, na co wskazuje spadek energii kohezji średnio o ponad 150 kJ·mol⁻¹ w stosunku do innych niesolwatowanych faz w serii. Sieć supramolekularną kryształu 12 można traktować jako zbiór helikalnych łańcuchów, złożonych z dimerów A···B (na bazie syntonu amid-amid), powiązanych oddziaływaniami karboksyl-karboksyl. W przeciwieństwie do formy niesolwatowanej, w krysztale 12·CH₃OH, cząsteczka przyjmuje konformację Z-anti. Sieć krystaliczna solwatu jest zbudowana z łańcuchów molekularnych, stabilizowanych za pomoca mocnych wiązań wodorowych karboksyl...hydroksyl. Stabilizacje sieci 3D zapewniają liczne kontakty C-H···O i oddziaływania stakingowe. Inkluzja cząsteczki metanolu w sieci krystalicznej, w której pełni ona rolę 'supramolekularnego łącznika', skutkuje spadkiem energii kohezji o ok. 40 kJ·mol⁻¹ w stosunku do form 8-rac, 9 i 11. Chociaż różnica energii kohezji kryształów 12 i 12·CH₃OH i całkowitej energii układów jest znacząca (na korzyść formy niesolwatowanej), można przypuszczać, iż konformer Z-anti obecny w solwacie posiada korzystniejszą energię całkowitą cząsteczki. Konformacja Z-syn obserwowana w strukturze 12 wydaje się być podyktowana oddziaływaniami międzycząsteczkowymi. Obecność objętościowych grup na atomie C¹ i związana z tym zawada steryczna podstawników R1 i R2 powoduje, iż pozostałe pochodne w fazie stałej przyjmują konformację Z-anti.

Jak wynika z analizy TG-DSC, z wyłączeniem form 8-rac i 12·CH₃OH, związki są stabilne w szerokim zakresie temperatur i nie ulegają żadnym przemianom aż do temperatury topnienia. W przypadku 8-rac, przebieg krzywej DSC wskazuje na występowanie przemiany fazowej, połaczonej z rekrystalizacją, która zachodzi tuż przed rozpoczęciem topnienia. Kryształy formy 12·CH₃OH, przechowywane w temperaturze pokojowej ulegają powolnej desolwatacji. Analiza TG-DSC wykazała, iż proces desolwatacji rozpoczyna się już w temperaturze ok. 55 °C, czemu towarzyszy szeroki pik endotermiczny, z maksimum ok. 75 °C (Rys. 9). Podczas dalszego ogrzewania, na krzywej DSC widoczny jest sekwencyjny ciąg dwóch bezpośrednio następujących po sobie silnych efektów energetycznych (endo- i egzotermiczny) w zakresie temperatury 130 - 160 °C. Wspomniane efekty wskazuja na przemiane fazowa, której towarzyszy topnienie i rekrystalizacja związku. Za pomocą zmiennotemperaturowej dyfraktometrii proszkowej ustalono, iż powstały produkt to cykliczna pochodna triazolu. Proces cyklizacji może rozpoczynać się już w temperaturze desolwatacji i przebiega z utworzeniem częściowo amorficznej formy pośredniej. W przypadku ogrzewania niesolwatowanej fazy 12 nie zaobserwowano żadnych efektów energetycznych (DSC) oraz ubytku masy (TG) przed rozpoczęciem topnienia związku. Stąd można wnioskować, iż metanol obecny w strukturze 12·CH₃OH pełni funkcję katalityczna w procesie cyklizacji amidrazonu. Jest to prawdopodobnie pierwszy opisany w literaturze przykład reakcji cyklizacji N¹-acyloamidrazonu w fazie stałej.

⁴ Ponieważ ujemna wartość energii kohezji oznacza, że układ jest bardziej stabilny, niż pojedyncze indywidua, z których jest zbudowany, termin "wzrost energii", tj. zmiana w kierunku bardziej dodatnich wartości oznacza zmniejszenie stabilności. Ten termin będzie wykorzystywany w dalszej części tekstu.



Rysunek 9. Krzywe DSC (linia ciągła) i TG (linia przerywana) zarejestrowane dla faz **12** (linia niebieska) i **12** ·CH₃OH (linia czerwona) w atmosferze powietrza.

Poza syntezą organiczną N¹-acyloamidrazony stanowią interesującą chemicznie grupę związków jako ligandy w syntezie zwiazków koordynacyjnych metali. Ze wzgledu na obecność wielu heteroatomów oraz możliwość podwójnej deprotonacji cząsteczki, mogą one tworzyć kompleksy o zróżnicowanych sposobach koordynacji, ładunku jednostki, liczbach koordynacyjnych i budowie otoczenia koordynacyjnego, co tym samym prowadzi do produktów o szerokim spektrum potencjalnych zastosowań [41, 42]. Jak wykazałam w pracy H4 N^1 acyloamidrazony posiadaja trójpunktowy układ chelatujący O1, N2, N4. Na przykładzie pochodnej 7 udowodniłam, iż w reakcji z octanem miedzi(II), prowadzonej w roztworze etanolu powstaje stabilny związek kompleksowy (Rys. 10). Kompleks ma strukturę dyskretną i krystalizuje w centrosymetrycznej grupie przestrzennej $P2_1/c$. Użyty do syntezy ligand jest chiralny, a oba enancjomery są obecne w jednostce asymetrycznej kryształu. Efektem "nakładania się" enencjomerów w tej samej pozycji krystalograficznej jest nieporządek podstawnika R1 i fragmentu hydrazydowego O1>>N2 liganda oraz jonu centralnego. Jednostka strukturalna ma postać centrosymetrycznego dimeru (Rys. 10) i jest zbudowana z 2 jonów Cu(II), 2 podwójnie zdeprotonowanych cząsteczek liganda oraz 4 cząsteczek wody. W sferze koordynacyjnej jonu metalu o LK = 4 poza atomami O1 i N2 hydrazydu oraz atomem N4 pirydylu obecny jest atom tlenu grupy karboksylanowej sąsiedniego liganda. Deprotonacji grupy amidowej towarzyszy przegrupowanie elektronów w obrębie fragmentu hydrazonamidowego, połączone ze zmianą konfiguracji atomów wokół azometinowego wiązania C2=N2.

Obiecujące wyniki prac dotyczących właściwości antyproliferacyjnych i bakteriostatycznych cyklicznych pochodnych 1,2,4-triazolu [H2, 35] skłoniły mnie do podjęcia badań nad możliwością zastosowania liniowych amidrazonów jako potencjalnych związków o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej. Wpływ ligandów amidrazonowych 7 - 12 i ich kompleksów z jonami miedzi(II) na wzrost bakterii referencyjnych i izolatów klinicznych testowano *in vitro* w zespole dr hab. J. Kutkowskiej



Rysunek 10. Widok perspektywiczny jednostki kompleksu [Cu₂(L7)₂]·4H₂O.

w Zakładzie Genetyki i Mikrobiologii UMCS. Aktywność antyproliferacyjną związków w warunkach *in vitro* badano w ramach współpracy z prof. dr hab. M. Zimeckim i prof. dr hab. J. Wietrzyk z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. Badania były finansowane w ramach projektu MNiSW (N N204 546839). Wyniki uzyskane dla liganda 7 i jego kompleksu Cu(II) zostały opisane w pracy **H4**. Ze względu na bardzo niską toksyczność ogólną i wyraźną aktywność antyproliferacyjną kompleks [Cu₂(L7)₂]-4H₂O może być interesujący jako potencjalny lek przeciwnowotworowy, w szczególności w leczeniu raka jelita grubego. Obiecujące, chociaż jeszcze nie opublikowane wyniki otrzymano również dla kompleksów Cu(II) z ligandami **8**, **9** i **10**.

Praca **H4** została zauważona przez międzynarodowe środowisko naukowe, co zaowocowało wytypowaniem artykułu do powtórnej publikacji na brytyjskim portalu LeadDiscovery (http://www.leaddiscovery.co.uk/ articles/22694858) oraz zaproszeniem do wygłoszenia wykładu podczas 5th Annual International Congress of Medichem, Szanghaj, 2014.

c) N¹-acylohydrazony pirydyno-2-karbaldehydu

Systematyczne badania struktury N^1 -acyloamidrazonów w fazie stałej i roztworze ukazały różnorodność strukturalno-geometryczną i asocjacyjną układów, jednak nie dały jednoznacznych informacji odnośnie roli fragmentu hydrazydowego w rozpoznaniu molekularnym związków. Ze względu na specyficzną geometrię molekuł oraz wielość grup protonodonorowych i akceptorów wiązań wodorowych, w tym grupy karboksylowej, udział atomów fragmentu N¹–N²=C² w oddziaływaniach międzycząsteczkowych okazał się być mniej istotny. Znacznie więcej informacji na temat charakteru rozpoznania molekularnego w układach z ww. ugrupowaniem dostarczyły badania acylowych pochodnych hydrazonów z pojedynczym podstawnikiem na azometinowym atomie węgla C² (Schemat 7). Analogicznie do grupy acyloamidrazonów wspólnym elementem budowy molekularnej badanej serii jest obecność podstawnika pirydylowego na atomie C², a parametrem zmiennym rodzaj podstawnika na atomie węgla C¹.

 N^1 -acylohydrazony stanowią dosyć zróżnicowaną pod względem chemicznym i fizycznym grupę związków iminowych o wzorze ogólnym R1–C(=O)–N¹H–N²=C–R2. Podobnie jak inne związki azometinowe, można je otrzymać w reakcji kondensacji hydrazydów z aldehydami lub ketonami (Schemat 7) [43, 44]. Atomy azotu N¹, N² mają charakter nukleofilowy. Miejscem ataku odczynników nukleofilowych jest azometinowy atom C², który stanowi najbardziej reaktywne miejsce w cząsteczce. Obecność wiązania podwójnego C=N powoduje, iż związki mogą występować w formie izomerów geometrycznych Z/E. Ze względu na sprzężenie wolnej pary elektronowej atomu azotu N¹ z elektronami π grupy azometinowej dochodzi do delokalizacji elektronów, rozszerzonej 'sąsiedztwem' karbonylu na dalsze fragmenty cząsteczki. Skutkiem rezonansu są niestandardowe (uśrednione) odległości międzyatomowe i częściowo zahamowana rotacja wokół wiązań N1– N2 i C1–N1. Stąd każdy ze związków może teoretycznie występować w postaci co najmniej czterech izomerów. Często obserwowanym w fazie stałej efektem rezonansu, przy braku zawady sterycznej podstawników, jest płaska konformacja fragmentu O1>>C3.



Schemat 7. Schemat syntezy badanych acylohydrazonów (R1: -H (13), -CH₃ (14), -C₆H₅ (15), 2-Cl-C₆H₄ (16), 2-NH₂-C₆H₄ (17), 3-OCH₃-C₆H₄ (18), -CH₂-C₆H₅ (19).

Zdecydowana większość dotychczas opublikowanych danych strukturalnych acylowych pochodnych hydrazonów dotyczy związków o bardziej złożonej budowie chemicznej. Do czasu opublikowania pracy **H6** w bazie CSD zdeponowano jedynie 31 struktur N^1 -aroilohydrazonów pirydyno-2-karbaldehydu z pojedynczym podstawnikiem na atomie C², z czego 9 stanowiły ko-kryształy izonikotynoilohydrazonu pirydyno-2-karbaldehydu [45]. Brak było natomiast doniesień na temat budowy tak prostych układów, jak pochodne

formylo- czy acetylohydrazydu (13, 14) (Schemat 7). Analiza dostępnych danych strukturalnych wykazała, iż w ciele stałym N^1 -aroilohydrazony przyjmują konformację *E-anti* (uwzględniając konfigurację wokół wiązania podwójnego C=N i konformację grupy amidowej). Jednocześnie warto zaznaczyć, iż dane literaturowe wskazują na możliwość współistnienia konformerów *E-syn* i *E-anti* oraz tautomerii keto-enolowej w roztworach [46, 47]. Pierwsze systematyczne badania dotyczace wpływu rodzaju podstawnika R1 na geometrię fragmentu centralnego (O1>>C2) w cząsteczkach ww. grupy związków w ciele stałym to prawdopodobnie dane opisane w pracach H6 i H7. Badania były finansowane w ramach grantu MNiSW (N N204 546839).

Dobór podstawników w wykorzystanych do badań związkach umożliwił poszukiwanie korelacji pomiędzy konformacją molekuł a charakterem i energią głównych wiązań wodorowych i powstałych z ich udziałem syntonów supramolekularnych. W tym celu, poza analizą geometrii kontaktów, uzyskanych na podstawie pomiarów dyfrakcji rentgenowskiej na monokryształach wykonano obliczenia kwantowo-chemiczne energii kohezji sieci krystalicznej i energii stabilizacji głównych dimerów. Dodatkowym źródłem informacji strukturalnych była analiza spektroskopowa NMR w fazie stałej. Ze względu na fakt, iż większość układów krystalizuje zarówno w formie niesolwatowanej, jak i w postaci hydratów, inne pytania, na które starałam się znaleźć odpowiedź, to wpływ warunków syntezy na rodzaj otrzymanej fazy oraz udział cząsteczek wody w stabilizacji sieci krystalicznej. Podjęłam również próbę korelacji stabilności termicznej faz z energią kohezji sieci krystalicznej, charakterem i energią stabilizacji głównych dimerów (syntonów) molekularnych. W badaniach stabilności termodynamicznej odmian polimorficznych związków 18 i 19, poza analizą DSC, wykorzystano metody chemii obliczeniowej. Osobny wątek stanowią badania nad syntezą i strukturą kompleksów molekularnych benzoilohydrazonu ($15 \cdot H_2O$) z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi [H8].

Użyte do badań acylohydrazony otrzymałam w reakcji odpowiedniego hydrazydu z pirydyno-2karbaldehydem w roztworze bezwodnego metanolu, postępując według procedury opisanej w literaturze [43, 44]. Związki **13 - 19** (Schemat 7) krystalizują z roztworu macierzystego w postaci faz homogennych o dobrze wykształconej morfologii kryształów. Dalsze próby rekrystalizacji, stosowanej zarówno jako metoda oczyszczania próbki, jak też metoda poszukiwania nowych faz, skutkowały syntezą kilku nowych form krystalicznych. Szczegóły dotyczące warunków rekrystalizacji i produktów syntezy kryształów zostały omówione w pracach **H6** i **H7**.

Cechą wspólną badanej serii jest tendencja do krystalizacji w postaci hydratów. Co więcej, woda jest jedynym włączanym do sieci "gościem", niezależnie od rodzaju użytego rozpuszczalnika. Podobne obserwacje poczyniono dla innych aroilohydrazonów [44, 45]. Chociaż krystalizacja w postaci solwatów jest na ogół podyktowana dążeniem do tworzenia najkorzystniejszych energetycznie sieci krystalicznych, większość analizowanych przeze mnie hydrazonów może również wzrastać w formie kryształów niesolwatowanych. W grupie związków 13 – 19, wyłącznie w postaci bezwodnej otrzymano pochodną 14, natomiast jako hydraty 15 i 16. Związki 13, 17, 18 i 19 mogą tworzyć zarówno kryształy niesolwatowane, jak i monohydraty. Co więcej, w przypadku dwóch ostatnich zaobserwowałam dimorfizm faz bezwodnych (18a, 18b, 19a, 19b) (Rys. 12). Warto dodać, iż monohydraty 18·H₂O i 19·H₂O zostały otrzymane "w towarzystwie" form niesolwatowanych, odpowiednio 18a i 19b. Chociaż równoczesna krystalizacja odmian polimorficznych nie należy do rzadkości, i jak wspomniano w podr. 4.3.1. dotyczy na ogół faz o zbliżonej energii kohezji [16], to jednak wspólna krystalizacja solwatu i fazy niesolwatowanej jest swoistym ewenementem. Obecność hydratu można w tym przypadku traktować jako dowód "niekompletnej" lub "przerwanej" krystalizacji [22, 48, 49].

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów rekrystalizacji można wnioskować, iż rodzaj rozpuszczalnika ma istotny wpływ na rodzaj otrzymanej formy, co daje możliwość dosyć łatwego sterowania parametrami syntezy w kierunku wzrostu pożądanej fazy. Z drugiej strony jednak pokazuje, iż obecność wody w roztworze nie jest warunkiem koniecznym syntezy hydratu. Co więcej, istotne znaczenie dla wyniku syntezy (forma bezwodna *vs.* hydrat) mogą mieć również warunki atmosferyczne panujące w laboratorium, na co wskazują wyniki prób rekrystalizacji, prowadzonych w okresie letnim (wyższy poziom wilgotności powietrza) oraz zimą (niska wilgotność, niższa temperatura otoczenia). Poczynione obserwacje, chociaż nie poparte systematycznymi badaniami, skłaniają do stawiania kolejnych pytań odnośnie przebiegu procesu krystalizacji hydrazonów i możliwości sterowania kinetyką krystalizacji.

Po wstępnym udokładnieniu struktur **13** – **19** (dla których dane zostały zebrane do standardowej rozdzielczości 0.77 Å) z użyciem modelu niezależnych atomów (*ang.* Independent Atom Model, IAM), dalsze udokładnienie przeprowadzono stosując model TAAM⁵, korzystając z banku pseudoatomów UBDB (University at Buffalo Databank) [53]. Na potrzeby realizacji badań opisanych w pracach **H6** i **H7** bank UBDB został rozszerzony o dane specyficzne dla atomów występujących w cząsteczkach acylohydrazonów. Obliczenia zostały wykonane we współpracy z dr Katarzyną Jarzembską i dr Radosławem Kamińskim z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Opisane w pracach H6 i H7 związki krystalizują w centrosymetrycznych grupach przestrzennych, a jedynym wyjątkiem jest hydrat $18 \cdot H_2O$, który krystalizuje w chiralnej strukturze o symetrii P_{2_1} . Najwyższą symetrię posiada kryształ $16 \cdot 2H_2O$ (*R*-3). Z wykluczeniem faz 18b i $18 \cdot H_2O$, w części symetrycznie niezależnej komórki elementarnej obecne są pojedyncze cząsteczki hydrazonu. Co więcej, kryształy $15 \cdot H_2O$ i $16 \cdot H_2O$ okazały się być izostrukturalne.

Rentgenowska analiza strukturalna potwierdziła, iż wszystkie pochodne w fazie stałej występuja w formie keto-iminowej, z konfiguracją trans (E) wokół azometinowego wiązania C1=N1 i łącznika N1–N2 (Rys. 11 - 13). Kolejna wspólna cecha struktury molekularnej czasteczek 13 - 19 jest orientacja anti atomów azotu N3 pirydylu względem iminowego atomu N2. Jak wynika z analizy kątów torsyjnych, skręcenie pierścienia pirydylu względem atomu N2 nie przekracza ±7°. Aby sprawdzić swobodę rotacji wokół wiązania C2–C3 dla struktury 13 (wybranej jako układ modelowy) wykonano skan energij czasteczki wzgledem kata torsyjnego N2-C2–C3–N3, uzyskując zależność energii całkowitej cząsteczki względem tego kata [H6]. Dwa znalezione minima energetyczne, które odpowiadają konformacji anti i syn, różnią się energetycznie o około 22 kJ mol⁻¹. Co więcej, bariera rotacji jest rzędu 40 kJ·mol⁻¹. Stąd, ze względu na potencjalną zawadę steryczną atomów wodoru na atomach C4 i C2 oraz znaczące różnice energii konformacyjnej, orientacja anti jest jedyną obserwowana we wszystkich analizowanych strukturach. Nieznaczne wychylenie pirydylu z płaszczyzny fragmentu azometinowego, obserwowane np. w kryształach 13, $16 \cdot H_2O$, wynika z działania sił pola krystalicznego. Najbardziej istotne różnice w geometrii cząsteczek dotyczą konformacji grupy hydrazydowej [H6]. W przypadku struktur pochodnych acylowych (13, $13 \cdot H_2O$, 14) grupa amidowa przyjmuje konformację syn, podczas gdy w pozostałych związkach konformację anti. Obecność wody w sieci krystalicznej nie powoduje istotnych zmian w geometrii fragmentu hydrazydowego. Warto dodać, iż analogiczna konformację E-syn przyjmuje 80% (24/30) acetylohydrazonów z dowolnym podstawnikiem arylowym w pozycji C^2 (baza CSD, ver. 5.40). Dlatego można przypuszczać, iż w przypadku N-acylohydrazonów w fazie stałej uprzywilejowanym energetycznie izomerem jest konformer E-syn, w przeciwieństwie do Naroilohydrazonów, które poza nielicznymi przypadkami (E-syn: 1.7%; 17/1005) występuja w formie izomerów E-anti. Zmiany całkowitej energii cząsteczki, towarzyszące rotacji wokół wiązania N1-C1 sprawdzano metodami chemii obliczeniowej. Dla pochodnych 13 i 15 (wybranych jako układy modelowe) znaleziono dwa minima energetyczne, przy kacie torsyjnym O1–C1–N1–N2 odpowiednio 0° i 180° (13) oraz -165.4° i 2.7°

⁵Aby uzyskać dokładne wartości energii kohezji, całkowitej energii dimerów, czy poprawnie oszacować entropię kryształu, niezbędna jest znajomość dokładnych pozycji atomów wodoru oraz parametrów drgań termicznych atomów (ADPs). W stosowanym w standardowej rentgenografii małych czasteczek modelu IAM bazuje się na założeniu, że gestość elektronowa kryształu jest zdominowana przez gestość skupioną wokół jąder atomów. Stosując model IAM, udokładnienie struktury polega na udokładnieniu średnich pozycji atomów w komórce elementarnej oraz parametrów opisujących odchylenie atomów z tych pozycji (ADPs). Niestety model nie oddaje zmian w rozkładzie gęstości elektronowej powodowanych tworzeniem i polaryzacją wiązań, przepływem ładunku czy obecnością wolnych par elektronowych. Efektem są często obserwowane na różnicowych mapach resztkowych Fouriera maksima w pozycjach wiązań czy wolnych par elektronowych, które świadczą o nieopisanej gęstości elektronowej. Modelem, który uwzględnia asferyczność atomów w cząsteczce i pozwala opisać zmiany gęstości elektronowej, związane z powstawaniem wiązań chemicznych jest, między innymi, model multipolowy gęstości elektronowej [50]. Dostarcza on ilościowych informacji o rozkładzie gęstości elektronowej kryształu i dokładnych parametrach pozycyjnych atomów. Jednak, aby można było go zastosować, konieczne jest zebranie danych dyfrakcyjnych do wysokiej rozdzielczości ($d \le 0.45$ Å). Niestety większość kryształów nie rozprasza wystarczająco dobrze promieniowania rentgenowskiego w zakresie wysokokątowym, istnieje również cały szereg ograniczeń aparaturowych, które limitują ilość danych wysokorozdzielczych. W przypadku atomów znajdujących się w podobnym otoczeniu chemicznym, wartości parametrów gęstościowych pseudoatomów, otrzymane z danych eksperymentalnych po udokładnieniu multipolowym, są na ogół bardzo zbliżone [51]. Stąd powstała idea tworzenia banku tzw. pseudoatomów [52], które mogą być wykorzystane do tworzenia modelu przenaszalnych asferycznych atomów (ang. Transferable Aspherical Atom Model, TAAM). Model TAAM może być stosowany zarówno do udokładniania danych makromolekuł, jak i standardowych danych dyfrakcyjnych małych molekuł organicznych. Takie podejście prowadzi do uzyskania bardziej dokładnych pozycji atomowych i danych geometrycznych.

(15). W przypadku obydwu związków korzystniejszą energię posiada konformer *E-syn*, niemniej jednak, o ile w przypadku związku 13 różnica energii izomerów jest rzędu 12 - 16 kJ mol⁻¹ (zależnie od poziomu użytej teorii), dla pochodnej 15 wynosi ona 5 – 9 kJ mol⁻¹. Warto zaznaczyć, iż w strukturze $15 \cdot H_2O$, kąt O1–C1–N1–N2 przyjmuje wartość -1.70(2)°. Obecność mniej uprzywilejowanego energetycznie konformera można wytłumaczyć wzrostem energii kohezji, związanej z tworzeniem licznych wiązań wodorowych z udziałem ugrupowania hydrazydowego i cząsteczek wody, a które prawdopodobnie nie mogłyby powstać przy odmiennej konformacji grupy amidowej.

Inne istotne zmiany konformacyjne dotycza orientacji podstawnika R1. Jak wcześniej wspomniano, cząsteczki acylohydrazonów (13, 14) są niemal płaskie, podczas gdy w strukturach aroilohydrazonów pierścień fenylowy jest na ogół skręcony względem płaszczyzny fragmenu hydrazydowego. W grupie struktur 15·H₂O – 17·H₂O kąt rotacji wokół wiązania C1–C8 zależy od obecności i rodzaju podstawnika w pozycji orto fenylu, przy czym jest on zawsze zorientowany syn względem acylowego atomu O1. W przypadku benzoilohydrazonu 15·H₂O kąt torsyjny O1–C1–C8–C9 wynosi ok. 22.5(1)°, podczas gdy w obecności grupy chlorofenylowej jego wartość wzrasta do -42.7(1) (16·H₂O) i 68.2(1)° (16·2H₂O). To dodatkowe odkształcenie wynika z zawady sterycznej i oddziaływań elektrostatycznych atomów tlenu i chloru, a w przypadku struktury 16·2H₂O jest dodatkowo wynikiem adaptacji cząsteczki, związanej z tworzeniem sieci krystalicznej o budowie kanałowej. Mniej istotne zmiany występuja w przypadku struktur 17 i $17 \cdot H_2O$, gdzie ww. kat przyjmuje odpowiednio wartości -32.5(2)° i -23.4(1)°. Grupa aminowa w obydwu strukturach jest uwikłana w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N4-H4n...O1, które stabilizuje pozycję fenylu. Analiza eksperymentalnych i teoretycznych wartości kąta torsyjnego O1-C1-C8-C9 wskazuje, iż w kryształach 15·H₂O, 17 i 17·H₂O cząsteczki przyjmują niemal optymalną (najkorzystniejszą energetycznie) konformację. W przypadku odmian polimorficznych związku 18 [H7], różnice konformacyjne sprowadzają się również do zmian w orientacji podstawnika R1 (Rys. 11). W rombowej formie 18a kąt rotacji fenylu wokół wiązania C1-C8 wynosi 31.7(2)°, a obecna w pozycji *meta* grupa metoksy jest usytuowana syn względem acylowego atomu O1. Każda z dwóch symetrycznie niezależnych cząsteczek, obecnych w komórce elementarnej jednoskośnej formy 18b charakteryzuje się nieco innym ułożeniem fenylu względem grupy amidowej, o czym świadczą wartości kąta torsyjnego O1–C1–C8–C9 równe 179.7(2)° (molekuła A) i -156.0(1)° (molekuła B). Co więcej, podstawnik -OCH₃, który w krysztale **18b** znajduje się po przeciwnej stronie cząsteczki (anti względem atomu O1/O3), w każdej z molekuł przyjmuje odmienną orientację względem atomów fenylu (Rys. 11). Opisane zmiany geometryczne wskazuja na przypadek polimorfizmu konformacyjnego.



Rysunek 11. Widok perspektywiczny molekuł w kryształach odmian polimorficznych i hydratów związków 18 i 19.

W odróżnieniu od form niesolwatowanych, w obydwu symetrycznie niezależnych cząsteczkach, obecnych w krysztale hydratu **18**·**H**₂**O** pierścień fenylowy jest niemal współpłaszczyznowy z grupą amidową, natomiast grupa -OCH₃ w jednej z molekuł (**A**) pozostaje w płaszczyźnie aromatu, a w drugiej (**B**) jest skręcona o kąt ok. 27°. Obecność grupy metylenowej, jako łącznika pomiędzy fragmentem amidowym i fenylem powoduje, iż cząsteczka **19** przyjmuje konformację zgiętą (Rys. 11). Wzrost "giętkości" molekuły, wynikający z możliwej równoczesnej rotacji wokół wiązań metylen-amid i metylen-fenyl skutkuje krystalizacją związku w postaci dwóch odmian polimorficznych (**19a, 19b**) i monohydratu (**19·H**₂**O**).

Sposób asocjacji molekuł w kryształach związków **13** - **19** jest podyktowany tworzeniem sieci mocnych wiązań wodorowych typu N–H···O, N–H···N, O–H···N i O–H···O. Głównym donorem wiązań wodorowych jest grupa amidowa oraz, w przypadku hydratów, cząsteczka wody, a akceptorami amidowy atom tlenu O1, atom azotu pirydylu N3 i atomy tlenu cząsteczek wody. Ze względu na zawadę steryczną, wynikającą z budowy molekuł, iminowy atom azotu N2 rzadko uczestniczy w oddziaływaniach międzycząsteczkowych, a jego udział ogranicza się do roli drugiego akceptora w rozwidlonym wiązaniu wodorowym O1w–H···O1,N2 (synton IV, Schemat 8). Ilość i różnorodność grup akceptorowych, a w przypadku hydratów również protonodonorów, sprzyja różnorodności asocjacyjnej i strukturalnej kryształów.

Chociaż pierwszorzędową rolę w rozpoznaniu molekularnym i agregacji molekuł w serii kryształów **13 - 19** odgrywają mocne wiązania wodorowe i powstałe z ich udziałem syntony, niemniej jednak istotny wkład w stabilizację struktur 3D wnoszą również oddziaływania stakingowe. Waga oddziaływań stakingowych wynika z dwóch podstawowych faktów: obecności jednego lub dwóch układów aromatycznych oraz, na ogół płaskiej budowy cząsteczki. Warto również zwrócić uwagę na planarność fragmentu acylohydrazonowego i obecność elektronów π wiązań podwójnych, przez co oddziaływania π -stakingowe nie są ograniczone wyłącznie do fragmentów aromatycznych cząsteczki.



Schemat 8. Motywy supramolekularne obserwowane w kryształach hydrazonów 13 - 19.

Jak wcześniej wspomniano, poza związkami 14, 15 i 16, pozostałe pochodne mogą krystalizować zarówno w postaci hydratów, jak i faz bezwodnych. Inkluzja cząsteczek wody ma niewątpliwy związek z deficytem grup protonodonorowych, a jej obecność w strukturze wiąże się z wkładem do energii kohezji, rzędu 50 - 65 kJ mol⁻¹, w przeliczeniu na jednostkę asymetryczną kryształu. Z drugiej strony, krystalizacja faz bezwodnych wskazuje, iż cząsteczki mogą utworzyć efektywną sieć wiązań wodorowych i dostatecznie stabilną sieć krystaliczną również bez udziału wody. Teoretycznie, w przypadku anhydratów deficyt energetyczny, związany z mniej korzystną energią oddziaływań może być częściowo równoważony korzystniejszą energią konformeru, co wydaje się potwierdzać w przypadku faz 17, 17·H₂O czy 18a, 18·H₂O.

Wpływ obecności cząsteczek wody na sposób agregacji molekuł świetnie oddają przykłady form niesolwatowanych i hydratów związków **13** i **17**. W przypadku kryształów bezwodnych dominującym motywem strukturalnym są helikalne łańcuchy supramolekularne o motywie C(6) (Rys. 12b), realizowane z udziałem międzycząsteczkowych wiązań wodorowych amid-pirydyl N1–H1n···N3 oraz hydrazon-pirydyl C2– H2···N3 (Rys. 12a, Schemat 8). Energia stabilizacji cząsteczek w tak powstałym dimerze mieści się w zakresie od -34 do - 38 kJ mol⁻¹. Warto dodać, iż w przypadku struktury **13** jest to dimer o najkorzystniejszej energii. Dodatkowym źródłem stabilizacji helikalnych łańcuchów są oddziaływania stakingowe (Rys. 12b) oraz słabe

wiązania wodorowe typu C–H…O i C–H…N (Rys. 12a), które powstają pomiędzy cząsteczkami sąsiadujących, antyrównolegle zorientowanych łańcuchów supramolekularnych. Obecność grupy aminowej w pozycji *orto* fenylu w cząsteczce 17 sprzyja tworzeniu mocnych wiązań wodorowych N_{amina}–H…O_{amid}, które powstają zarówno w obrębie tego samego, helikalnego łańcucha, jak również sąsiadujących, antyrównoległych motywów supramolekularnych. Zmiana energii kohezji, rzędu -58 kJ mol⁻¹ w stosunku do fazy 13 wskazuje na istotną rolę ww. wiązań w stabilizacji sieci krystalicznej fazy 17.

W krysztale hydratu **13**·**H**₂**O** cząsteczka wody, pełniąc rolę donora i akceptora wiązań wodorowych, staje się "mostkiem supramolekularnym" w oddziaływaniu pomiędzy grupą amidową i pirydylem dwóch jednostek hydrazonu przekształconych działaniem środka symetrii (Rys. 12c). Tak powiązane molekuły tworzą cykliczny tetramer (V, Schemat 8) opisany grafem R₄⁴(16). Drugi z atomów wodoru cząsteczki wody jest zaangażowny w mocne wiązanie wodorowe O_{woda}–H···O_{amid} z udziałem następnej cząsteczki "gospodarza" ulokowanej wokół kolejnego środka symetrii, co pozwala wyodrębnić w sieci kolejny centrosymetryczny tetramer (Rys. 12c). Pomimo średnich wartości energii oddziaływań woda-pirydyl, amid-woda, które w przypadku struktury **13**·**H**₂**O** są rzędu 20 - 27 kJ mol⁻¹, całkowita energia stabilizacji tetrameru V wynosi ok. - 128 kJ mol⁻¹. Cząsteczki powiązane za pomocą opisanej kombinacji wiązań wodorowych tworzą podwójne łańcuchy molekularne. Istotną rolę w dalszej stabilizacji sieci kryształu odgrywają słabe wiązania C_{aryl}–H···O_{amid} (Rys. 12d) i oddziaływania π -stakingowe.

Centrosymetryczny tetamer V jest również pierwszorzędowym elementem architektonicznym w strukturze kryształów **15·H₂O**, **16·H₂O** i **17·H₂O** (Rys. 12e). Pomimo nieco różnego składu chemicznego molekuł i całkowitej symetrii sieci kryształy charakteryzują się bardzo podobnym schematem oddziaływań międzycząsteczkowych i budową agregatów supramolekularnych, co znajduje odzwierciedlenie w zbliżonych wartościach energii kohezji. Zasadnicza różnica w budowie ww. kryształów wobec fazy **13·H₂O** pojawia się na etapie asocjacji centrosymetrycznych tetramerów V (Rys. 12e). Zmiana konformacji grupy amidowej skutkuje "otwarciem" molekuły na dalsze oddziaływania. Atomy O1 i N2 grupy hydrazydowej służą jako akceptory wiązań wodorowych O_{woda}–H···O,N_{hydrazyd} z udziałem cząsteczki wody, która staje się "supramoleku-larnym łącznikiem" pomiędzy sąsiednimi, nakładającymi się tetramerami V. Tak powiązane molekuły tworzą różnie zorientowane warstwy molekularne (Rys. 12f). Oddziaływania międzywarstwowe są realizowane przy udziale kontaktów C_{aryl}–H····Cl/N/ π .

Włączenie dodatkowej cząsteczki wody do sieci kryształu **16**·**2H**₂**O** skutkuje zasadniczą zmianą symetrii sieci (*R*-3) i schematu wiązań wodorowych. Wzrost liczby wiązań wodorowych przekłada się na spadek energii kohezji o blisko 70 kJ mol⁻¹ w porównaniu z energią sieci **16**·**H**₂**O**. Jak pokazano na Rys. 13a, struktura charakteryzuje się obecnością dwóch typów kanałów równoległych do osi *c*. Ściany pierwszego (o charakterze hydrofobowym) tworzą atomy podstawnika chlorofenylowego. Drugi z kanałów, którego ściany są zbudowane z hydrofilowym fragmentów molekuł "gospodarza" są wypełnione cząsteczkami wody. Powiązane gęstą siecią wiązań wodorowych molekuły wody tworzą strukturę łańcuchową zorientowaną wokół osi 3₁, o całkowitej energii stabilizacji ok. -65.8 kJ mol⁻¹ (w przeliczeniu na dwie symetrycznie niezależne cząsteczki wody). Wydaje się, że łańcuchy wody stanowią swoistą matrycę, dookoła której ułożone są spiralnie cząsteczki hydrazonu (Rys. 13a-c).

Najbardziej odmienną strukturę w serii badanych związków posiada kryształ 14. Obecność konformera *E-syn* umożliwia tworzenie cyklicznego syntonu amid-amid (Schemat 8, Rys. 14a) o całkowitej energii stabilizacji ok. -65.5 kJ·mol⁻¹. Należy dodać, że jest to najsilniej stabilizowany dimer wśród znalezionych w kryształach badanej serii. Co więcej, jest on stałym elementem struktury N¹-acylowych pochodnych hydrazonów o konformacji *E-syn* (CSD, ver. 5.40). Innym, wartym podkreślenia wnioskiem, wyciągniętym na podstawie analizy dotychczas opublikowanych struktur N¹-acylohydrazonów, jest krystalizacja konformerów *E-syn* wyłącznie w formie niesolwatowanej. Zaangażowanie grupy amidowej w tworzenie cyklicznego syntonu I oraz brak wody w sieci wyklucza istnienie innych mocnych wiązań wodorowych. Nierównowagowa liczba donorów i akceptorów wiązań wodorowych, wraz z planarną budową cząsteczki sprzyjają powstawaniu krótkich kontaktów $\pi \cdots \pi$, które wspólnie z oddziaływaniami C–H···O i C–H··· π (Rys. 14b) odgrywają dominującą rolę w stabilizacji 3D sieci kryształu 14.



Rysunek 12. Schemat oddziaływań międzycząsteczkowych i fragment upakowania molekuł w kryształach: (a, b) **13**, (c, d) **13**·H₂O, (e, f) **16**·H₂O.



Rysunek 13. (a) Rzut upakowania molekuł wykonany wzdłuż osi c oraz (b, c) schemat oddziaływań międzycząsteczkowych w krysztale **16·2H₂O**.



Rysunek 14. Schemat oddziaływań międzycząsteczkowych w krysztale 14.

Jak wykazałam w pracy H7, jeszcze inny sposób agregacji molekuł występuje w kryształach pochodnych 18 i 19. Chemiczna modyfikacja, polegająca na wymianie podstawnika R1, poszerza spektrum możliwych oddziaływań międzyczasteczkowych, co znajduje odzwierciedlenie w korzystniejszych wartościach energii kohezji. Pierwszorzędowym motywem strukturalnym w kryształach form polimorficznych 18a, 18b i **19a**, **19b** sa łańcuchy molekularne powstałe z udziałem wiazań wodorowych amid-amid N1–H1n···O1 (synton II, Schemat 8), dodatkowo wzmacniane za pomocą słabych oddziaływań hydrazon-amid C2–H2···O1 (Rys. 15a, 15c). Całkowita energia stabilizacji dimeru II (62 - 65 kJ mol⁻¹) jest porównywalna z energią stabilizacji cyklicznego syntonu amid-amid (I), obecnego w strukturze 14. W przeciwieństwie do faz niesolwatowanych 13 i 16 atom azotu pirydylu staje się drugorzędowym akceptorem, uczestnicząc wyłącznie w słabych wiązaniach wodorowych typu C-H···N. Zarówno w kryształach odmian polimorficznych związków 18, 19, jak i ich hydratach atomy podstawnika R1 uczestniczą wyłącznie w słabych oddziaływaniach międzycząsteczkowych. Powyższy fakt może tłumaczyć swobodę orientacji terminalnego fragmentu czasteczki i wynikający stad polimorfizm. Pomimo obecności tych samych głównych syntonów supramolekularnych kryształy odmian polimorficznych różnią się symetrią. Różnice w budowie i symetrii sieci ujawniają się już na poziomie 1D asocjatów. W przypadku form 18b i 19a niemal wzajemnie prostopadłe cząsteczki tworzą spiralne łańcuchy zorientowane wokół osi 21. W kryształach 18a i 19b odpowiadający motyw powstaje z udziałem molekuł przekształcanych działaniem płaszczyzny ślizgowej (odpowiednio b i c), przy czym sasiadujące cząsteczki są zorientowane pod mniejszym kątem (18a) (Rys. 15a) lub niemal antyrównolegle (19b). W strukturze 18b w obrębie katemeru obecne są naprzemiennie ulokowane konformery A i B (Rys. 15c). Różnice w budowie pierwszorzędowych motywów architektonicznych pociągają za sobą dalsze zmiany w budowie sieci 3D (Rys. 15b, 15d). Sąsiadujące łańcuchy supramolekularne są połączone za pomocą zróżnicowanych kombinacji słabych wiązań wodorowych C–H···O/N/ π i oddziaływań stakingowych.

W odróżnieniu od faz niesolwatowanych istnieje szereg podobieństw w strukturze kryształów $18 \cdot H_2O$ i $19 \cdot H_2O$ oraz pozostałych hydratów. Analogicznie, każda z cząsteczek wody, jako podwójny donor i pojedynczy akceptor wiązań wodorowych, pełni rolę łącznika pomiędzy trzema cząsteczkami hydrazonu (Rys. 15e).



Rysunek 15. Schemat oddziaływań międzycząsteczkowych i fragment upakowania molekuł w kryształach: (a, b) **18a**, (c, d) **18b**, (e, f, g) **18**·H₂**O**.

Obecność dwóch konformerów w krysztale **18**·H₂**O** ma związek z nieco odmiennym schematem ich oddziaływań międzycząsteczkowych. Każdy z konformerów tworzy osobną wstęgę molekularną o motywie hydrazon-woda-hydrazyd (IV, Schemat 8). W obrębie każdego z łańcuchów zorientowane "głowa-do-ogona" cząsteczki hydrazonu są spięte za pomocą wiązań wodorowych z udziałem pojedynczej molekuły wody. Nakładające się na siebie, równolegle zorientowane wstęgi **A**···O1w i **B**···O2w są stabilizowane za pomocą silnych wiązań wodorowych z udziałem cząsteczek wody, przy czym molekuła O1w oddziałuje z atomem tlenu O1 (**B**), natomiast O2w z atomem azotu N3 (**A**). Atom azotu pirydylu molekuły **B** nie uczestniczy w mocnych wiązaniach wodorowych. Opisany schemat oddziaływań stabilizuje podwójną wstęgę molekularną. Za stabilizację sieci 3D odpowiadają oddziaływania C–H···O/ π i π ··· π (Rys. 15f, 15g). Podwójne wstęgi molekularne występują również w krysztale **19·H**₂**O**, przy czym tworzą je antyrównolegle zorientowane cząsteczki, połączone za pomocą oddziaływań hydrazon-woda-hydrazyd (motyw IV) oraz hydrazon-woda-pirydyl (motyw V, Schemat 8).

Poza rentgenowską analizą strukturalną monokryształów do badań struktury faz niesolwatowanych i hydratów związków **13 - 19** wykorzystałam spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej (SS NMR) [**H6**, **H7**]. Badania zostały wykonane we współpracy z dr hab. Edytą Pindelską i dr Moniką Zielińską-Pisklak z Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zasadniczym celem prac była analiza, na podstawie różnic w przesunięciach chemicznych sygnałów pochodzących od atomów węgla-13 i azotu-15, wpływu podstawnika R1 i oddziaływań międzycząsteczkowych na strukturę molekularną związków. Co więcej, technika SS NMR została wykorzystana do monitorowania stabilności i jednorodności fazowej próbek. W interpretacji widm ¹³C i ¹⁵N NMR w ciele stałym bardzo pomocne okazały się techniki obliczeniowe chemii kwantowej, szczególnie te, które uwzględniają periodyczność sieci krystalicznej. Bardzo dobra zgodność teoretycznych stałych ekranowania z eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi potwierdziła prawidłowe przypisanie sygnałów. Mając do dyspozycji bardzo dobrej jakości widma ¹³C i ¹⁵N CP/MAS NMR, wraz z prawidłowo przypisanymi sygnałami można było wyciągać wnioski dotyczące oddziaływań występujących w sieci krystalicznej analizowanych struktur. Jak wykazałam w pracach **H6 i H7** informacje uzyskane na podstawie analizy widm SS NMR są w pełnej zgodności z wynikami badań dyfrakcyjnych.

Kryształy form bezwodnych i hydratów 13 - 19 są na ogół trwałe i nie ulegają rozpadowi nawet po kilku miesiącach przechowywania w temperaturze pokojowej. Wyjątek stanowi faza 19·H₂O, w przypadku której proces dehydratacji rozpoczyna się natychmiast po wyjęciu kryształów z roztworu. W celu sprawdzenia stabilności termicznej analizowanych faz (z wykluczeniem 19·H2O) oraz śledzenia przebiegu procesu dehydratacji i ewentualnych przejść fazowych, próbki poddałam analizie termicznej metodami TG-DSC. Analiza potwierdziła, iż fazy bezwodne są stabilne w szerokim zakresie temperatury i nie ulegają żadnym przemianom fazowym aż do momentu rozpoczęcia procesu topnienia. Proces dehydratacji faz $16 \cdot H_2O_1$ 16·2H₂O, 17·H₂O i 18·H₂O zachodzi jednoetapowo i rozpoczyna sie już w temperaturze ok. 55 °C. Szczególnie ciekawy przebieg procesu dehydratacji zaobserwowałam w przypadku faz 13·H₂O i 15·H₂O. Zależnie od zastosowanej szybkości grzania, na krzywych DSC można wyróżnić co najmniej dwa słabe piki endotermiczne, poprzedzające pik topnienia, rozdzielone słabym efektem egzotermicznym. Ubytek masy na krzywych TG, obserwowany w zakresie temperatury odpowiadającej wspomnianym efektom energetycznym, wskazuje na tworzenie krystalicznych semihydratów, jako form pośrednich. Dodatkowych dowodów, potwierdzających poprawność zaproponowanego schematu dehydratacji, połączonego z przejściem fazowym, dostarczyły obserwacje poczynione podczas badań termomikroskopowych (ang. Hot-Stage Microscopy, HSM) formy 15·H₂O (Rys. 18) [H8]. Jak wynika z analizy HSM, procesowi desolwatacji towarzyszy topnienie kryształu, po czym w temparaturze ok. 85 °C rozpoczyna się wzrost kryształów nowej fazy, która finalnie topi sie temperaturze 124 - 130 °C.

Przebieg krzywych DSC faz **18a**, **18b** oraz **19a**, **19b** sugeruje występowanie monotropowych odmian polimorficznych. W przypadku pierwszego układu częściej obserwowana forma **18a** charakteryzuje się nie tylko wyższą temperaturą topnienia ($\Delta T_t = 12 \ ^{\circ}C$) i gęstością, ale również korzystniejszą wartością energii kohezji sieci krystalicznej ($\Delta E_{koh} = -2.0 \ \text{kJ mol}^{-1}$). W przypadku odmian polimorficznych **19a** i **19b**, chociaż pierwsza z nich posiada zdecydowanie wyższą temperaturę topnienia ($\Delta T_t = 11 \ ^{\circ}C$) i gęstość kryształu, to jednak **19b** posiada lepszą energię kohezji ($\Delta E_{koh} = -5.6 \text{ kJ mol}^{-1}$), co wskazuje, iż w niskich temperaturach bardziej stabilna jest forma **19b**. Niemniej jednak należy pamiętać, że stabilność odmian polimorficznych zależy nie tylko od entalpii (energii "zamrożonej" struktury) ale również członu entropowego, który pochodzi od drgań termicznych molekuł i całej sieci krystalicznej. Jak wykazali Nyman i Day [54], szacowanie względnej stabilności faz w temperaturze pokojowej wyłącznie w oparciu o wartości energii kohezji, z pominięciem czynnika entropowego może prowadzić do błędnych wniosków.

Średnie wartości izotropowych czynników temperaturowych (*U*_{iso}) atomów, które w przypadku układów **18a/18b** i **19a/19b** wynosiły odpowiednio 0.017/0.016 Å² i 0.021/0.017 Å², wskazują, iż ruch cieplny, i w konsekwencji, czynnik entropowy może mieć istotny wpływ na stabilność faz **19a** i **19b**. Stąd też, wykorzystując podejście zaproponowane przez Madsena i Larsen [55] dla układów **18a**, **18b**, **19a** i **19b** wykonano obliczenia entropii⁶ w temperaturze 90 i 298 K. Obliczenia teoretyczne i analiza TLS zostały wykonane we współpracy z dr A. Ø. Madsenem z Wydziału Chemii Uniwersytetu w Kopenhadze oraz dr A. A. Hoser z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Jak przedstawiłam w pracy [H7], obliczone wartości entropii dla kryształów polimorfów 18a i 18b są porównywalne, stąd czynnik entropowy, niezależnie od temperatury nie wpływa na względną stabilność faz. Zdecydowanie odmienny przypadek stanowią formy 19a i 19b. Częściej występującą i bardziej stabilną w temperaturze pokojowej jest odmiana 19b. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czynnik entropowy, powyżej 65 °C, następuje odwrócenie stabilność form na korzyść odmiany 19a, co wyjaśnia wyższą temperaturę topnienia fazy 19a. Brak eksperymentalnych dowodów przejścia fazowego można tłumaczyć istnieniem przeszkody kinetycznej, utrudniającej przemianę, a której nie można uwzględnić w obliczeniach teoretycznych.

Podsumowując wyniki badań przeprowadzonych dla grupy hydrazonów **13** – **19** należy podkreślić, iż chociaż związki wykazują wyraźną tendencję do krystalizacji w postaci hydratów, a inkluzja wody powoduje wzrost energii kohezji sieci krystalicznej, to jednak większość z nich może krystalizować również w formie niesolwatowanej. Obecność wielu grup funkcyjnych w cząsteczce umożliwia powstawanie stabilnej sieci krystalicznej zarówno z udziałem, jak i bez udziału molekuł wody. Z drugiej strony wyniki wskazują, iż tendencja do inkluzji wody zależy od formy izomerycznej związku i całkowitej powierzchni hydrofobowej. Obecność izomerów *Z-syn* oraz objętościowych podstawników R1, o bardziej wyraźnym charakterze hydrofobowym zmniejsza prawdopodobieństwo otrzymania hydratów. W strukturze hydratów dominują oddziaływania z udziałem molekuł wody, która uczestniczy w tworzeniu motywów hydrazon-woda-pirydyna i hydrazon-woda-hydrazyd. Sieć krystaliczna faz bezwodnych mniejszych cząsteczek (**13**, **17**) jest oparta na motywach hydrazon-pirydyl. W przypadku izomerów *Z-syn* (**14**) lub obecności przestrzennego podstawnika na acylowym atomie węgla C¹ (**18**, **19**) dominują motywy amid-amid.

W warunkach krystalizacji z roztworu użycie rozpuszczalników bezwodnych nie eliminuje syntezy hydratów. Brak jest bezpośrednich zależności pomiędzy polarnością rozpuszczalnika, a tendencją do tworzenia hydratów.

O ile każdy związek teoretycznie może występować w postaci odmian polimorficznych, o tyle zdolność do tworzenia solwatów i soli zależy od obecności określonych grup funkcyjnych w cząsteczce. Alternatywnym rozwiązaniem może być synteza ko-kryształów – homogenicznych faz wieloskładnikowych, których neutralne komponenty, obecne w ilościach stechiometrycznych, są stabilizowane za pomocą oddziaływań niekowalencyjnych [56]. W odróżnieniu od solwatów, izolowane składniki ko-kryształu w temperaturze pokojowej są ciałami stałymi. Każdego roku pojawiają się dziesiątki nowych zgłoszeń patentowych oraz setki publikacji (ponad 1000 w roku 2018, Scopus) dotyczących ko-kryształów. Stosunkowo słabo przebadanym zagadnieniem pozostaje jednak nadal: a) polimorfizm ko-kryształów, b) tworzenie form o różnej stechiometrii oraz c) zjawisko przenoszenia protonu pomiędzy jednostkami komponentów i równowagi

⁶ Entropia związana z drganiami niskiej częstości w danej temperaturze została obliczona na podstawie częstości drgań otrzymanych poprzez analizę TLS (ang. *translation-libration-screw analysis*) [55]. Do analizy TLS wykorzystano wartości parametrów przemieszczenia atomów (ADPs), otrzymane po udokładnieniu struktur z zastosowaniem modelu przenaszalnych asferycznych atomów (TAAM). Drgania wysokiej częstości zostały obliczone za pomocą programu CRYSTAL na poziomie teorii DFT/B3LYP/6-31G**. Kombinacja wartości teoretycznych, otrzymanych na podstawie obliczeń teoretycznych z wynikami analizy TLS, pozwala w sposób wiarygodny oszacować całkowitą entropię układów. Drgania niskiej częstości otrzymane z obliczeń teoretycznych zostały zastąpione przez wartości otrzymane z analizy TLS.

sól-kokryształ. Szczególnie złożonym i ważnym z punktu widzenia praw ochrony własności intelektualnej problemem jest równowaga sól-kokryształ. Zgodnie z rekomendacją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*ang.* Food and Drug Administration, FDA) [57] wniosek o rejestrację nowego leku (*ang.* New Drug Application, NDA), komercjalizowanego w postaci ko-kryształu, powinien zawierać dokładne informacje na temat stopnia przeniesienia protonu (w przypadku obecności grup jonizowalnych w cząsteczkach substancji aktywnej i ko-formeru). Generalnie uważa się, iż forma, w jakiej będą występować składniki adduktu, zależy od różnicy wartości ich stałych dysocjacji (ΔpK_a) [58]. Niemniej jednak, poza różnicą wartości stałych jonizacji istnieje cały szereg dodatkowych czynników, które mogą wpływać na pozycję protonu i ładunek komponentów. Wśród tych, w pierwszej kolejności należy uwzględnić wpływ temperatury, otoczenia krystalicznego i oddziaływań międzycząsteczkowych [58]

Do syntezy adduktów, jako układ modelowy wytypowałam fazę $15 \cdot H_2O$, a jako potencjalne komponenty użyłam kwas malonowy, bursztynowy, glutarowy i mezakonowy. Wybór pochodnej 15 wynikał zarówno z ciekawych właściwości biologicznych substancji, jak też jednorodności i stabilności fazowej próbek, szczególnie istotnej w przypadku syntezy mechanochemicznej ko-kryształów. Dobór ko-formerów umożliwił z kolei śledzenie wpływu polarności i geometrii cząsteczki na sposób wiązania z molekułą hydrazonu i budowę powstałej sieci krystalicznej. Celem ogólnym badań opisanych w pracy H8 było sprawdzenie zdolności układu do tworzenia kompleksów molekularnych a) o identycznym składzie lecz różniących się strukturą krystaliczną (odmian polimorficznych), b) o zmiennym składzie stechiometrycznym, ze szczególnym uwzględnieniem faz o różnym stopniu protonacji komponentów (ko-kryształy *vs* sole). Cele szczegółowe obejmowały ustalenie warunków eksperymentalnych, kluczowych dla występowania określonej formy oraz analizę wpływu sił pola krystalicznego na stopień przeniesienia protonu pomiędzy składnikami kompleksu. Skład i struktura komleksów były korelowane ze stabilnością termiczną faz.

W przypadku syntezy wieloskładnikowych kompleksów supramolekularnych podejście oparte wyłącznie na krystalizacji z roztworu jest niewystarczające. Co więcej, ze względu na często spotykaną różnicę rozpuszczalności związków, przy braku dostatecznie silnych wiązań wodorowych pomiędzy czasteczkami komponentów w roztworze, skutkuje krystalizacją rozseparowanych faz i może prowadzić do błędnych wniosków. Znacznie lepszym podejściem do syntezy ko-kryształów jest zastosowanie metody mechanochemicznej [56, 59]. Dwie najczęściej stosowane techniki to ucieranie składników "na sucho" (ang. neat grinding, NG) lub z dodatkiem katalitycznej ilości rozpuszczalnika (ang. liquid-assisted grinding, LAG). Przewaga technik mechanochemicznych nad syntezą z roztworu polega nie tylko na niwelacji różnicy rozpuszczalności składników, ale również większej kontroli nad przebiegiem procesu syntezy adduktów [56, 60]. Do niewatpliwych zalet syntezy mechanochemicznej należy również mniejsze zużycie rozpuszczalników, krótszy czas eksperymentu i większa wydajność. NG i LAG może prowadzić do syntezy produktów o różnej stechiometrii lub różnym typie sieci krystalicznej. Wynika to z nieco odmiennych mechanizmów kokrystalizacji w obecności rozpuszczalnika oraz bez jego udziału [59]. Ponieważ ucieranie na sucho skutkuje na ogół otrzymaniem faz termodynamicznych, a dodatek ropuszczalnika sprzyja syntezie faz kinetycznych, zastosowanie obydwu technik może dostarczyć ciekawych informacji odnośnie relacji termodynamicznych i stabilności faz. Jak wykazali Hasa i Jones [61] jeszcze więcej informacji można uzyskać, stosując dodatek zmiennych ilości rozpuszczalników o różnej polarności. Niemniej jednak, zestawienie wyników syntezy mechanochemicznej z wynikami klasycznej syntezy z roztworu daje bardziej kompletny obraz możliwych do wyizolowania dla danego układu faz wieloskładnikowych i stabilności faz. Korelacja danych z wynikami analizy struktur krystalicznych pozwala ustalić dominujące oddziaływania międzycząsteczkowe i formułować hipotezy dotyczące mechanizmów krystalizacji poszczegolnych faz. Takie też podejście zastosowałam w swoich badaniach. Znaczną część eksperymentów opisanych w pracy H8 wykonałam podczas pobytu badawczego w grupie prof. Williama Jonesa na Uniwersytecie Cambridge. Zarówno podczas prób mechanochemicznej syntezy ko-kryształów jak i syntezy z roztworu testowałam wpływ stosunków stechiometrycznych i rodzaju użytego rozpuszczalnika na rodzaj otrzymywanych produktów. W przypadku syntezy mechanochemicznej (NG i LAG) sprawdziłam również wpływ czasu mielenia i ilości użytego rozpuszczalnika na skład i postać fazową produktów. Identyfikację próbek otrzymanych po mieleniu przeprowadziłam za pomocą metod dyfrakcji proszkowej, zestawiając dyfraktogramy eksperymentalne z

wygenerowanymi z danych strukturalnych, uzyskanych dla monokryształów.

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wykazały w sposób jednoznaczny, iż bardziej uniwersalną metoda syntezy adduktów $15 \cdot H_2O$ z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi jest metoda mechanochemiczna. Jak wykazałam w pracy H8, stechiometria komponentów, rodzaj czy ilości użytego rozpuszczalnika pozostają bez wpływu na skład i postać fazowa adduktów. Jedyne istotne różnice dotyczyły produktów mielenia $15 \cdot H_2O$ z kwasem mezakonowym. W przypadku tej pary związków NG i LAG prowadzi do syntezy krystalicznych faz dwuskładniowych (odpowiednio 15-4b i 15-4a) o różnym stosunku stechiometrycznym (Rys. 16). Zarówno dyfraktometria proszkowa, jak i DSC potwierdziły jednorodność fazowa próbek. W przypadku równomolowej mieszaniny hydrazonu z kwasem malonowym lub bursztynowym krystalizacja z roztworu i metody mechanochemiczne skutkuja otrzymaniem tych samych produktów. W odróżnieniu, próby współkrystalizacji z kwasem glutarowym prowadziły do fazy amorficznej. Dopiero poprzez rekrystalizację próbki powstałej po zmieleniu składników można było otrzymać nadające się do badań dyfrakcyjnych monokryształy adduktu 15-3. Z kolei, po rozpuszczeniu równomolowych ilości hydrazonu i kwasu mezakonowego w metanolu i odparowniu rozpuszczalnika wyizolowałam z próbki monokryształy solwatu 15-4c. Warto zaznaczyć, iż mielenie z dodatkiem katalitycznej ilości metanolu skutkowało synteza fazy 15-4a. Dalsze próby syntezy solwatowanych ko-kryształów z użyciem innych rozpuszczalników organicznych prowadziły na ogół do otrzymania fazy 15-4b lub mieszaniny 15-4a i 15-4b. Wieksze prawdopodobieństwo otrzymania fazy 15-4b z roztworu oraz wysoce selektywna synteza tej fazy podczas mielenia na sucho wskazuja, iż jest ona bardziej uprzywilejowana termodynamicznie. Dalsze mielenie homogenicznych próbek15-4a i 15-4b z dodatkiem i bez dadatku rozpuszczalnika nie powoduje przemiany fazowej lub rozkładu adduktów.



Rysunek 16. Schemat syntezy i struktura molekularna faz wieloskładnikowych 15-1 – 15-4.

Cel i zakres pozostałych badań zawartych w pracy H8 najlepiej oddaje zdanie zaczerpnięte z recenzji artykułu: "This manuscript is an excellent example of a comprehensive study on a central question in multi-component complexes, that of whether proton transfer occurred and how the crystal structure responds to these changes."

Wszystkie otrzymane addukty krystalizują w centrosymetrycznych grupach przestrzennych. Jak można przewidywać na podstawie liczby grup donorowych i akceptorowych w cząsteczkach, stosunek stechiometryczny składników wynosi na ogół 1:1. Wyjątek stanowi kryształ **15-4b**, gdzie na dwie jednostki hydrazonu przypadają trzy cząsteczki kwasu oraz solwat **15-4c**, gdzie w jednostce asymetrycznej kryształu obecna jest dodatkowo jedna cząsteczka metanolu. Analiza parametrów geometrycznych molekuł wykazała, iż addukty **15-1** i **15-2** można klasyfikować jako sole, a fazy **15-3** i **15-4a** i **15-4c** jako ko-kryształy. Dodatkowych dowodów potwierdzających lokalizację protonów dostarczyła spektroskopia ATR-FTIR. W krysztale soli **15-2** obecne są dwie różne jednostki kwasu bursztynowego, przy czym dwuujemny anion jest ulokowany na osi 2-krotnej, a obojętna cząsteczka na środku symetrii. Bardziej złożony przypadek stanowi kryształ **15-4b**, w którego strukturze obecne są zarówno obojętne cząsteczki kwasu, ulokowane w pozycji ogólnej, jak również jednostki częściowo zdeprotonowane, usytuowane na środku symetrii. Ponieważ cząsteczka kwasu ma budowę asymetryczną, efektem jest tworzenie struktury z nieuporządkiem w sieci. Biorcą protonu jest atom azotu pirydylu.

Badania eksperymentalne zostały wsparte periodycznymi obliczeniami kwantowo-chemicznymi DFT. Przedmiotem zainteresowania była pozycja atomu H wzdłuż wiązania wodorowego $O_{carb} \cdots H \cdots N_{pirydyl}$. W celu ustalenia optymalnej pozycji protonu przeprowadzono analizę względnej energii sieci krystalicznej w funkcji odległości $N_{pirydyl}$ –H. Generalnie, wyniki obliczeń teoretycznych są w zgodzie z danymi krystalograficznymi, tym samym potwierdzając poprawność przypisania adduktów 15-1, 15-2 do grupy soli oraz 15-3, 15-4a i 15-4c do grupy ko-kryształów. W przypadku układu 15-4b po minimalizacji struktury w grupie przestrzennej *P*1, koniec C(H) jednej z cząsteczek kwasu wskazywał na tworzenie ko-kryształu, a koniec C(Me) na tworzenie soli, co tym samym tłumaczy nieporządek protonu obserwowany po udokładnieniu struktury w grupie *P*-1.

W kryształach adduktów cząsteczka benzoilohydrazonu wykazuje zbliżoną geometrię, porównywalną z geometrią molekuły w hydracie **15·H**₂**O**. Niewielkie zmiany konformacyjne dotyczą względnej orientacji podstawników aromatycznych, związanej z rotacją wokół wiązań C1–C8 i C2–C3. Wspomniane zmiany są najprawdopodobniej podyktowane dążeniem układu do najlepszego upakowana w krysztale. Brak jednoznacznych relacji pomiędzy stopniem przeniesienia protonu i charakterem oddziaływań międzycząsteczkowych, a konformacją molekuł.

We wszystkich strukturach jednostki hydrazonu i kwasu karboksylowego sa połaczone za pomoca mocnych wiazań wodorowych typu O-H···N, N-H···O i O-H···O, wspomaganych licznymi, słabymi oddziaływaniami C-H···O i C-H···N. Co ważne, z wykluczeniem solwatu 15-4c klasyczne wiązania wodorowe są ograniczone do oddziaływań hydrazon w ko-former i ko-former w ko-former, natomiast sąsiadujące cząsteczki hydrazonu są połączone wyłącznie za pomocą słabych wiązań wodorowych i oddziaływań stakingowych. Pierwszorzędowym akceptorem wiązań wodorowych w cząsteczce hydrazonu jest pirydylowy atom azotu N3, który każdorazowo uczestniczy w oddziaływaniach z grupą karboksylową kwasu. Stąd można wnioskować, iż oddziaływania O_{carb}–H···N_{pirydyl}/ N⁺_{pirydyl}–H···O⁻_{carb}, i powstałe z ich udziałem cykliczne lub liniowe syntony karboksyl-pirydyl determinują sposób asocjacji molekuł w kryształach adduktów. Oddziaływania z udziałem hydrazydowego atomu tlenu O1 i azotu N2 pełnią role drugorzedowa i są obserwowane wyłącznie w strukturach ko-kryształów. Funkcje donorowe grupy amidowej są wysycane poprzez oddziaływania Namid-H····Ocarboxyl z udziałem grup karbonylowych kwasów (Rys. 17). Obecność dodatkowej jednostki ko-formera (15-2, 15-4b) lub rozpuszczalnika (15-4c) sprzyja tworzeniu kryształów z rejonem czasteczek kwasów i rejonem hydrazonów (Rys. 17b) lub kwasów i adduktów hydrazon-kwas/ hydrazon-metanol (17e, 17f). Oddziaływania karboksyl-pirydyl mogą być realizowane z udziałem jednego lub dwóch atomów tlenu grupy karboksylowej. W pierwszym przypadku powstaje cykliczny synton o motywie $R_2^2(7)$, przy czym grupa karboksylowa nie uczestniczy w innych mocnych wiązaniach wodorowych. Tego typu syntony występują w strukturach 15-1, 15-3 i 15-4c (Rys. 17a, 17c, 17f). Inny przypadek stanowia liniowe syntony karboksylpirydyl, obserwowane w pozostałych trzech układach. Tym razem drugi z atomów tlenu grupy karboksylowej



Rysunek 17. Schemat oddziaływań międzycząsteczkowych i fragment upakowania molekuł w kryształach: (a) 15-1, (b) 15-2, (c) 15-3, (d) 15-4a, (e) 15-4b (f) 15-4c. Kolorem zielonym zaznaczono obojętne cząsteczki kwasu karboksylowego, niebieskim cząsteczki częściowo lub całkowicie zdeprotonowane lub molekuły rozpuszczalnika.

jest akceptorem w mocnym wiązaniu wodorowym z udziałem amidowego fragmentu N1-H sąsiadującej cząsteczki (Rys. 17b, 17d). W ten sposób grupa COOH/COO⁻ pełni rolę supramolekularnego "mostka". Kryształy 15-2, 15-3 i 15-4b mają wyraźną budowę warstwową, podczas gdy w strukturach 15-4a i 15-4c połączone za pomocą mocnych wiązań wodorowych cząsteczki tworzą wstęgi supramolekularne. Najmniej zróżnicowany schemat wiązań wodorowych występuje w strukturze kryształu 15-1. Charakterystycznym elementem sieci są centrosymetryczne tetramery hydrazon-kwas, które układają się w stosy molekularne. Pojedynczo zdeprotonowana cząsteczka kwasu pełni rolę łącznika pomiędzy grupą pirydylową i amidową dwóch jednostek hydrazonu (Rys. 17a). Amidowy atom tlenu O1 uczestniczy wyłącznie w słabych wiązaniach wodorowych C_{pirydyl}-H···O. Centrosymetryczne tetramery na bazie oddziaływań karboksyl-pirydyl i amidkarboksyl można znaleźć również w strukturze 15-4a, przy czym zawada steryczna fragmentów alifatycznych cząsteczek kwasu powoduje, iż są one ustawione prostopadle względem płaszczyzny hydrazonu, co tym samym daje możliwość oddziaływania jednej z grup karboksylowych z fragmentem hydrazydowym sąsiadującej molekuły hydrazonu (Rys. 17d). Połączone za pomocą opisanej kombinacji wiązań wodorowych cząsteczki tworzą podwójną wstęgę molekularną. Pewną modyfikację opisanego schematu oddziaływań hydrazon-kwas stanowia motywy obserwowane w kryształach 15-2 i 15-4b. Tym razem dwie jednostki hydrazonu są powiązane za pomocą jednej całkowicie lub częściowo zdeprotonowanej cząsteczki kwasu, ulokowanej w pozycji szczególnej. Każda z grup karboksylowych/ karboksylanowych służy jako donor i akceptor wiązań wodorowych z udziałem atomów azotu pirydylu i grupy amidowej sąsiadującej, przekształconej translacyjnie molekuły (Rys. 17b, 17e). Tak powiązane jednostki tworzą łańcuchy molekularne o architekturze śrubowej. Cząsteczki obojętnego kwasu pełnią funkcję stabilizacyjną, służąc jako łącznik pomiędzy łańcuchami soli. Warto zaznaczyć, iż cząsteczka kwasu bursztynowego w krysztale 15-2 jest powiązana za pomocą mocnych wiązań wodorowych O-H···O⁻ z anionami kwasu i nie uczestniczy w

klasycznych oddziaływaniach z jednostkami hydrazonu. Zgięta konformacja, jaką przyjmuje kwas glutarowy w strukturze **15-3**, umożliwia dopełnienie funkcji donorowo-akceptorowych hydrazonu przez grupy karboksylowe kwasu. Jedna z grup karboksylowych o konformacji *anti* pełni rolę "mostka supramolekularnego" pomiędzy grupą hydrazydową i amidową najbliższych cząsteczek hydrazonu (Rys. 17c), tym samym naśladując rolę molekuły wody w strukturze **15·H**₂**O**. Druga z grup karboksylowych oddziałuje wodorowo z grupą pirydylową kolejnej, przekształconej działaniem środka symetrii jednostki hydrazonu. W efekcie powstaje podwójna warstwa molekularna. Pewną analogię do struktury hydratu **15·H**₂**O** można również odnaleźć analizując sieć kryształu **15-4c**. Kryształ solwatu jest zbudowany z łańcuchów, jakie tworzą przekształcone przez translację cząsteczki hydrazonu, spięte za pomocą wiązań wodorowych N1–H···O–H···O1,N2 z udziałem grupy hydroksylowej metanolu. Funkcję mostka pomiędzy sąsiadującymi łańcuchami pełnią dimery kwasu mezakonowego (Rys. 17f).

Badane kompleksy są stabilne w temperaturze pokojowej. Poza solwatem **15-4c** fazy nie ulegają żadnym przemianom przed rozpoczęciem procesu topnienia (Rys. 18). Z wykluczeniem form **15-4a** i **15-4c** proces topnienia przebiega jednoetapowo, a temperatura topnienia adduktów mieści się na ogół pomiędzy wartościami T₁ komponentów. W grupie kompleksów benzoilohydrazonu z kwasem mezakonowym, największą stabilnością termiczną charakteryzuje się forma **15-4b**. W przypadku solwatu **15-4c** proces uwalniania metanolu zachodzi w zakresie temperatury 58 - 95 °C. Tuż po zakończeniu desolwatacji na krzywej DSC widoczny jest niewielki pik egzotermiczny z maksimum ok. 101 °C. Jak ustaliłam na podstawie badań termomikroskopowych, procesowi desolwatacji towarzyszy topnienie kryształu, a w temperaturze ok. 95 °C rozpoczyna się wzrost kryształów nowej fazy (Rys. 18), która finalnie topi się w zakresie 124 - 132 °C. Dobra zgodność zakresu temperatury topnienia faz **15-4c** i **15-4c**, jak i przebieg procesu topnienia sugerują, iż podczas ogrzewania, po uprzedniej desolwatacji, **15-4c** ulega transformacji do formy **15-4a**. Wartości temperatur topnienia wskazują, iż pomimo mniejszej gęstości kryształów forma **15-4b** jest bardziej stabilna od **15-4a**, co można tłumaczyć częściowym przeniesieniem ładunku i prawdopodobnie większą energią sieci krystalicznej **15-4b**.



Rysunek 19. Mikrografie wysokotemperaturowe faz **15**·**H**₂**O**, **15-4c**, **15-4a**, zarejestrowane w atmosferze powietrza, przy szybkości ogrzewania 2 °C·min⁻¹.

Podsumowując, badania nad syntezą i strukturą kompleksów molekularnych benzoilohydrazonu (15) z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi, chociaż przeprowadzone z użyciem stosunkowo wąskiej grupy ko-formerów, wskazują na dużą różnorodność chemiczną i strukturalną możliwych do otrzymania faz. Tym

samym zebrane wyniki potwierdzają, iż nie można w sposób jednoznaczny przewidzieć produktów współkrystalizacji związków wielofunkcyjnych, bazując na różnicy wartości ich stałych dysocjacji ($\Delta p K_a$) [58] czy analizie komplementarności grup funkcyjnych. W przypadku badanych przeze mnie układów poza różnicą kwasowości związków, stopień przeniesienia protonu, a tym samym charakter chemiczny otrzymywanych faz wieloskładnikowych zależy od najbliższego otoczenia chemicznego i schematu wiązań wodorowych z udziałem grup karboksylowych, zaangażowanych w oddziaływania karboksyl-pirydyl. Sole są jedynymi produktami w przypadku kompleksów **15** z kwasem malonowym i bursztynowym, współkrystalizacja z kwasem glutarowym skutkuje syntezą ko-kryształu. Na uwagę zasługuje fakt, iż w strukturach soli, oprócz wiązań wodorowych N⁺–H···O⁻ atomy tlenu grupy karboksylanowej są uwikłane w inne, mocne wiązania wodowe typu O–H···O⁻. W strukturze ko-kryształu **15-3** wspomniana grupa karboksylowa nie uczestniczy w lateralnych, klasycznych wiązaniach wodorowych. Bardziej skomplikowany układ stanowią kompleksy z kwasem mezakonowym. W odróżnieniu od pozostałych kwasów, cząsteczka posiada asymetryczny łącznik alifatyczny, który poprzez efekty steryczne i elektronowe różnicuje zdolności donorowo-akceptorowe grup karboksylowych. Stąd, większa różnorodność możliwych do otrzymania faz wieloskładnikowych i bardziej istotny wpływ warunków syntezy na skład i strukturę adduktów.

Literatura

- 1. N. Schultheiss, A. Newman, Cryst. Growth Des. 9 (2009) 2950-2967.
- 2. G. R. Desiraju, Acta Crystallogr. B 73 (2017) 775-778.
- 3. J.-M. Lehn, Chem. Soc. Rev. 36 (2007) 151-160.
- 4. T. Steiner, Angew. Chem. Int. Ed. 41 (2002) 48-76.
- 5. G. R. Desiraju, T. Steiner, The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology, Oxford University Press, 1999.
- 6. G. R. Desiraju, Angew. Chem. Int. Ed. 50 (2011) 52-59.
- 7. G. A. Jeffrey, W. Saenger, An introduction to hydrogen bonding, Oxford University Press, 1997.
- 8. G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 1023-1028.
- 9. M. C. Etter, J. Phys. Chem. 95 (1991) 4601-4610.
- 10. G. R. Desiraju, J. Chem. Soc. 122 (2010) 667-675.
- 11. G. R. Desiraju, Crystal engineering: The design of organic solids, Elsevier, 1989.
- 12. G. R. Desiraju, Angew. Chem. Int. Ed. 34 (1995) 2311-2327.
- 13. R. Banerjee, P. M. Bhatt, M. T. Kirchner, G. R. Desiraju, Angew. Chem. Int. Ed. 44 (2005) 2515-2520.
- 14. G. R. Desiraju, J. Am. Chem. Soc. 135 (2013) 9952-9967.
- 15. F. H. Allen, Acta Crystallogr. B 58 (2002) 380-388.
- 16. J. Bernstein, R. J. Davey, J.-O. Henck, Angew. Chem. Int. Ed. 38 (1999) 3440-3461.
- 17. A. J. Cruz-Cabeza, J. Bernstein, Chem. Rev. 114 (2014) 2170-2191.
- 18. P. M. Bhatt, G. R. Desiraju, Chem. Commun. (2007) 2057-2059.
- 19. J. Bernstein, Cryst. Growth Des. 11 (2011) 632-650.
- 20. J. W. Steed, CrystEngComm 5 (2003) 169-179.
- 21. V. S. S. Kumar, A. Addlagatta, A. Nangia, W. T. Robinson, C. K. Broder, R. Mondal, I. R. Evans, J. A. K. Howard,
- F. H. Allen, Angew. Chem. Int. Ed. 41 (2002) 3848-3851.
- 22. G. R. Desiraju, Angew. Chem. Int. Ed. 46 (2007) 8342-8356.
- 23. G. R. Desiraju, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991) 426-428.
- 24. A. L. Gillon, N. Feeder, R. J. Davey, R. A. Storey, Cryst. Growth Des. 3 (2003) 663-673.
- 25. L. Infantes, L. Fabian, W. D. Sam Motherwell, CrystEngComm, 9 (2007) 65-71.
- 26. D.-K. Bučar, R. W. Lancaster, J. Bernstein, Angew. Chem. Int. Ed. 54 (2015) 6972-6993.
- 27. B. Modzelewska-Banachiewicz, M. Ucherek, M. Zimecki, J. Kutkowska, T. Kamińska, B. Morak-Młodawska, R.

Paprocka, M. Szulc, G. Lewandowski, J. Marciniak, T. Bobkiewicz-Kozłowska, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 345 (2012) 486-494.

28. M. Ziegler-Borowska, M. Ucherek, J. Kutkowska, L. Mazur, B. Modzelewska-Banachiewicz, D. Kędziera, A. Kaczmarek-Kędziera, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 2951-2955. (P23)

29. R. Paprocka, M. Wiese, A. Eljaszewicz, A. Helmin-Basa, A. Gzella, B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Michałkiewicz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25 (2015) 2664-2667.

30. B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Banachiewicz, A. Chodkowska, E. Jagiełło-Wójtowicz, L. Mazur, *Eur. J. Med. Chem.* 39 (2004) 873-877. (P6)

- 31. B. Modzelewska-Banachiewicz, B. Michalec-Wawiórka, T. Kamińska, L. Mazur, A. E. Kozioł, J. Banachiewicz,
- M. Ucherek, M. Kandefer-Szerszeń, Monatsh. Chem. 140 (2009) 439-444. (P21)
- 32. R. Paprocka, M. Wiese-Szadkowska, A. Helmin-Basa, L. Mazur, J. Kutkowska, J. Michałkiewicz, B.
- Modzelewska-Banachiewicz, L. Pazderski, Monatsh. Chem. 149 (2018) 1493-1500. (P47)
- 33. B. Jagadish, M. D. Carducci, C. Bosshard, P. Gunter, J. I. Margolis, L. J. Williams, E. A. Mash, *Cryst. Growth Des.* 3 (2003) 811-821.
- 34. R. Bishop, G. A. Downing, D. C. Craig, M. L. Scudder, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 31 (1998) 145-160.
- 35. B. Modzelewska-Banachiewicz, R. Paprocka, L. Mazur, J. Sączewski, J. Kutkowska, D. K. Stępień, M. Cyrański, *J. Mol. Struct.* 1022 (2012) 211-219. (P31)
- 36. A. A. Aly, A. M. Nour-El-Din, ARKIVOC, i (2008) 153-194.
- 37. A. A. Aly, M. Ramadan, H. M. Fatthy, Adv. Heterocycl. Chem. 122 (2017) 115-139.
- 38. J. H. Boyer, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, Vol. 7, 1961, p. 384.
- 39. P. M. Hergenrother, T. J. Pratt, J. Heterocycl. Chem. 6 (1969) 965-968.
- 40. S. Ianelli; G. Pelosi, G. Ponticelli, M. T. Cocco, V. Onnis, J. Chem. Cryst. 31 (2001) 149-154.
- 41. M. T. Cocco, V. Onnis, G. Ponticelli, B. Meier, D. Rohder, E. Garribba, G. Micera, J. Inorg. Biochem. 101 (2007) 19-29.
- 42. G. Ponticelli, Transit. Met. Chem. 31 (2006) 703-707.
- 43. J. Patole, U. Sandbhor, S. Padhye, D. N. Deobagkar, C. E. Anson, A. Powell, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 51-55.
- 44. D. R. Richardson, E. Becker, P. V. Bernhardt, Acta Crystallogr. C 55 (1999) 2102-2105.
- 45. C. B. Aakeröy, S. Forbes, J. Desper, CrystEngComm, 14 (2012) 2435-2443.
- 46. G. Palla, G. Predieri, P. Domiano, C. Vignali, W. Turner, Tetrahedron, 42 (1986) 3649-3654.
- 47. N. Galic, A. Dijanosic, D. Kontrec, S. Miljanic, Spectrochim. Acta, A 95 (2012) 347-353.
- 48. A. Nangia, G. R. Desiraju, Chem. Comm. (1999) 605-606.
- 49. S. Boothroyd, A. Kerridge, A. Broo, D. Buttar, J. Anwar, Cryst. Growth Des. 18 (2018) 1903-1908.
- 50. N. K. Hansen, P. Coppens, Acta Crystallogr. A 34 (1978) 909-921.
- 51. C. Brock, J. Dunitz, F. Hirshfeld, Acta Crystallogr. B 47 (1991) 789-797.
- 52. V. Pichon-Pesme, C. Lacomte, H. Lachekar, J. Phys. Chem. 99 (1995) 6242-6250.
- 53. K. N. Jarzembska, P. M. Dominiak, Acta Crystallogr. A 68 (2012) 139-147.
- 54. J. Nyman, G. M. Day, CrystEngComm, 17 (2015) 5154-5165.
- 55. A. Ø. Madsen, S. Larsen, Angew. Chem. Int. Ed. 46 (2007) 8609-8613.
- 56. J. Wounters, L. Quéré, Pharmaceutical Salts and Co-crystals, Chapt. 2, RSC, Cambridge, 2012.
- 57. Guide for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals; U.S. Department of Health and

Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research: New Hampshire, 2016.

- 58. A. J. Cruz-Cabeza, CrystEngComm, 14 (2012) 6362-6365.
- 59. T. Friščić; W. Jones, Cryst. Growth Des. 9 (2009) 1621-1637.
- 60. S. Karki; T. Friščić, W. Jones, CrystEngComm, 11 (2009) 470-481.
- 61. D. Hasa, E. Miniussi, W. Jones, Cryst. Growth Des. 16 (2016) 4582-4588.

4.3.3. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć badawczych w cyklu prac habilitacyjnych

Badania przedstawione w cyklu prac stanowiących podstawę wniosku miały charakter badań podstawowych i były nakierowane na poszukiwanie wielorakich form krystalicznych biologicznie czynnych pochodnych hydrazydów, analizę struktury molekularnej i krystalicznej oraz korelację właściwości strukturalnych ze stabilnością termiczną faz. Prace prowadziłam dla trzech klas związków: (a) diarylowych pochodnych 4*H*-1,2,4-triazolu, (b) liniowych N¹-acylowych pochodnych amidrazonów, (c) N¹-acylowych pochodnych hydrazonów i ich kompleksów molekularnych z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi.

Istotą badań było opracowanie warunków syntezy krystalicznych odmian polimorficznych i hydratów. Na podstawie przeprowadzonych prób rekrystalizacji wykazałam możliwość dosyć prostego sterowania warunkami syntezy (poprzez zmianę rozpuszczalnika, stężenia lub temperatury roztworu) w kierunku krystalizacji określonej fazy. W oparciu o wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, w niektórych przypadkach skorelowanych z wynikami SS NMR, określiłam dominujące sposoby asocjacji molekuł (główne syntony supramolekularne). Sprawdziłam również wpływ podstawników i otoczenia krystalicznego na geometrię fragmentów funkcyjnych i ogólną konformację molekuł. Zestawiając wyniki analiz strukturalno-geometrycznych z wartościami energii stabilizacji odpowiednich dimerów molekularnych

ustaliłam, jakie oddziaływania/schematy oddziaływań determinują sposób asocjacji molekuł w kryształach danej grupy związków lub są kluczowe dla wystąpienia jednej, ściśle określonej fazy. Poprzez porównanie konformacji molekuł w krysztale z optymalną geometrią wynikającą z obliczeń teoretycznych przeanalizowałam charakter i zakres zmian konformacyjnych indukowanych siłami pola krystalicznego. Na podstawie analizy termicznej (TG-DSC) i zmiennotemperaturowej dyfraktometrii proszkowej sprawdziłam stabilność termiczną i termodynamiczną faz. Wyniki badań termicznych korelowałam z energią kohezji sieci krystalicznej i strukturą krystaliczną faz.

W ramach badań opisanych w cyklu artykułów H1 - H8:

- otrzymałam kryształy odmian polimorficznych serii diarylowych pochodnych 4*H*-1,2,4-triazolu i określiłam względną stabilność faz. Na podstawie badań termicznych ustaliłam, iż pochodne kwasu 1,2,4-triazol-3-ilo-propenowego występują w postaci enancjotropowych odmian polimorficznych. Wskazałam na labilność konformacyjną molekuł, związaną z możliwością rotacji wokół wiązań triazol-aryl oraz brak mocnych międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, jako źródła polimorfizmu związków;
- ustaliłam postać tautomeryczną i konformację serii diarylowych pochodnych N¹-acyloamidrazonów w fazie stałej i roztworze. Przedstawiłam zależności pomiędzy rodzajem podstawnika na acylowym atomie węgla a konformacją grupy amidowej i charakterem oddziaływań międzycząsteczkowych. Wykazałam, iż charakter ww. podstawnika ma wpływ na formy izomeryczne związków w roztworach oraz reaktywność chemiczną;
- na przykładzie solwatu z metanolem udowodniłam, iż liniowe N¹-acyloamidrazony mogą ulegać indukowanej temperaturą cyklizacji do pochodnych 1,2,4-triazolu. Obecny w sieci krystalicznej metanol pełni najprawdopodobniej funkcję katalityczną;
- 4. otrzymałam serię krystalicznych faz niesolwatowanych i hydratów N¹-acylo i N¹-aroilohydrazonów. Wykazałam istnienie zależności pomiędzy formą izomeryczną związku i udziałem powierzchni hydrofobowych w cząsteczkach, a tendencją do inkluzji wody do sieci krystalicznej. Przedstawiłam sposoby asocjacji i główne motywy supramolekularne w kryształach tych faz oraz rolę wody w stabilizacji sieci krystalicznej. Wykazałam, iż wzrost swobody konformacyjnej cząsteczek, związany z wykluczeniem podstawników aromatycznych z udziału w mocnych wiązaniach wodorowych sprzyja występowaniu polimorfizmu konformacyjnego;
- 5. otrzymałam serię kompleksów supramolekularnych N¹-benzoilohydrazonu pirydylo-2-karboksyaldehydu z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi. Wykazałam wpływ rodzaju oddziaływań międzycząsteczkowych na stopień przeniesienia protonu w układzie kwas-zasada i charakter chemiczny otrzymywanych adduktów. Na przykładzie syntezy mechanochemicznej (NG i LAG) kompleksów molekularnych z kwasem mezakonowym wykazałam możliwość selektywnej syntezy faz o różnym stosunku stechiometrycznym komponentów i stopniu przeniesienia protonu.

Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań dostarczyły informacji na temat przestrzeni krystalicznej związków, przez co stanowią interesujący materiał do dalszych badań nad mechanizmami rozpoznania molekularnego i procesu krystalizacji. Mogą być również przydatne w racjonalnym projektowaniu syntezy określonych form krystalicznych. Szczegółowa analiza strukturalno-geometryczna molekuł w fazie stałej, a w przypadku amidrazonów również w roztworze, dostarcza wiedzy, która może być pomocna w opracowaniu warunków syntezy kolejnych acylowych pochodnych hydrazonów i amidrazonów. Poza aspektem poznawczym, wyniki badań mają również potencjał aplikacyjny. Ze względu na zdolności chelatujące pochodne liniowe stanowią wygodne ligandy w syntezie związków koordynacyjnych. Dotychczas przeprowadzone testy biologiczne wskazują, iż niektóre otrzymane przez mnie kompleksy miedzi(II) mogą znaleźć zastosowanie jako preparaty antybakteryjne i przeciwnowotworowe.

4.3.4. Dalsze plany badawcze

Obecnie moja tematyka badawcza rozwija się w trzech głównych kierunkach. Pierwszy to kontynuacja prac nad syntezą odmian polimorficznych i hydratów nowych diarylowych pochodnych 4*H*-1,2,4-triazolu. Związki są równolegle testowane pod kątem aktywności antybakteryjnej i przeciwzapalnej. Badania strukturalne i fizykochemiczne będą uzupełnione o obliczenia teoretyczne energii kohezji sieci krystalicznej i energii stabilizacji dimerów. Dla kryształów zdolnych do wysokokątowego rozpraszania promieni rentgenowskich planowane są eksperymentalne pomiary gęstości elektronowej. Wyniki posłużą do analizy zmian rozkładu gęstości elektronowej cząsteczek w funkcji podstawnika R1 i charakteru oddziaływań międzycząsteczkowych. Informacje będą korelowane z wartościami indeksów terapeutycznych. Takie podejście umożliwi wytypowanie najlepszych ligandów dla danej grupy receptorów oraz wskazanie faz o najlepszych parametrach fizykochemicznych.

Drugi kierunek dotyczy syntezy i badań strukturalnych ko-kryształów benzoilohydrazonu (15) z alifatycznymi i aromatycznymi kwasami dikarboksylowymi. Temat jest rozwinięciem badań podjętych przeze mnie podczas pobytu na Uniwersytecie Cambridge. Pierwsza część badań zostanie wykonana w trakcie pobytu badawczego w University College London, UK. Zaplanowany do realizacji temat, który uzyskał finansowanie w ramach konkursu MINIATURA 2 (*Polimorfizm kompleksów molekularnych N¹-benzoilohydrazonu pirydylo-2-karboksyaldehydu z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi*, Nr projektu: 2018/02/X/ST5/01417) dotyczy mechanizmów krystalizacji oraz stabilności termodynamicznej odmian polimorficznych i faz o różnej stechiometrii komponentów. Poza klasyczną syntezą z roztworu i syntezą mechanochemiczną planowane jest zastosowanie alternatywnych technik krystalizacji, tj. liofilizacji, krystalizacji ze stopów oraz krystalizacji z roztworów nadkrytycznych. W ramach tego kierunku w dalszej kolejności zamierzam zająć się problemem równowag 'sól-kokryształ', rozszerzając badania strukturalne o dyfrakcję neutronów na monokryształach oraz spektroskopię NMR w ciele stałym. Wspomniane metody dają możliwość uzyskania dokładnych informacji na temat pozycji atomów wodoru, co jest szczególnie istotne w badaniach nad migracją protonów.

Równolegle prowadzę prace nad syntezą i strukturą kompleksów miedzi z pochodnymi z grupy hydrazonów i amidrazonów. Badania mają charakter multidyscyplinarny i są kontynuacją tematyki rozpoczętej podczas realizacji projektu badawczego własnego MNiSW (więcej informacji w Rozdz. 5). W ramach tego kierunku zamierzam podjąć próby syntezy kompleksów z mieszanymi ligandami. Takie podejście daje ogromne możliwości modyfikacji struktury, a tym samym udoskonalania właściwości fizykochemicznych dotychczas otrzymanych związków.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Pierwsze samodzielne zaplanowane eksperymenty chemiczne wykonywałam już w szkole podstawowej w ramach zajęć szkolnego koła biologiczno-chemicznego i olimpiad przedmiotowych, w których zajmowałam wysokie lokaty. Po ukończeniu I Liceum Ogólnokształcącego w Janowie Lub. w klasie z rozszerzonym kursem biologii i chemii w roku 1995 rozpoczęłam studia na Wydziale Chemii UMCS w Lublinie. Od początku studiów moje zainteresowania naukowe oscylowały wokół chemii związków biologiczne czynnych i makromolekuł, jednak moją szczególną uwagę zwróciła chemia supramolekularna, z którą miałam okazję zapoznać się w trakcie kursu Krystalografii. Wtedy też wybrałam Zakład Krystalografii jako miejsce wykonywania pracy magisterskiej. Ostatnie trzy semestry studiów spędziłam zgłębiając literaturę naukową oraz zdobywając wiedzę i umiejętności praktyczne z zakresu rentgenografii strukturalnej i inżynierii krystalicznej, w której tajniki wprowadzała mnie Pani prof. dr hab. Anna Kozioł. Swój pierwszy projekt naukowy, dotyczacy syntezy i badań strukturalnych solwatów olanzapiny (leku psychotropowego z grupy trankwilizerów) wykonywałam pod opieką dr I. Wawrzyckiej i prof. dr hab. A. Kozioł. Wynikiem badań była praca magisterska pt. "Kokrystalizacja cząsteczek alkoholi z cząsteczkami olanzapiny", obroniona z wyróżnieniem w czerwcu 2000 r., jak również dwie współautorskie prace opublikowane w *Acta Crystallogr. Sect. E* [P3] i *J. Mol. Struct.* [P11] oraz dwa komunikaty posterowe [K2, K4] (Załącznik 3).

W październiku 2000 r. rozpoczęłam studia doktoranckie na Wydziale Chemii UMCS pod kierunkiem prof. dr hab. A. Kozioł. Podjęte przeze mnie badania były kontynuacją tematyki z okresu studiów magisterskich i koncentrowały się na poszukiwaniu i identyfikacji nowych form krystalicznych substancji leczniczych, począwszy od badań czystości fazowej próbki, poprzez opracowanie warunków oczyszczania i rekrystalizacji zwiazków, aż do pomiarów dyfrakcyjnych i rozwiązania struktur oraz korelacji parametrów strukturalnych z wynikami analizy spektralnej. W tym czasie, w ramach współpracy naukowej prof. A. Kozioł z grupa prof. J. Cybulskiego z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie do Zakładu trafiły próbki kolejnych substancji biologicznie czynnych, m.in. Bikalutamidu – niesteroidowego inhibitora receptorów androgennych (preparat stosowany m.in. w leczeniu raka gruczołu krokowego) oraz 5-(morfolinometylo)-3-[(4chlorobenzylideno)amino]-2-oksazolidynonu (analog Furaltadonu – antybiotyku stosowanego w weterynarii). Celem podjętych przeze mnie badań było poszukiwanie nowych form stałych substancji, w tym przede wszystkim odmian polimorficznych lub solwatów. Poza klasyczna synteza monokryształów poprzez powolne odparowanie rozpuszczalnika z roztworu wykorzystałam inne, alternatywne metody syntezy kryształów, takie jak dyfuzja par, krystalizacja na granicy faz, gwałtowne schładzanie zatężonych roztworów czy dodatek przeciwrozpuszczalnika. Po kilku tygodniach pracy dysponowałam kryształami semi- i dihydratu pochodnej oksazolidynonu w komplecie z solwatem DMF. Jak ustaliłam, poza solwatem z DMF pochodna oksazolidynonu nie wykazuje zdolności wiązania innych rozpuszczalników organicznych, a zmiana rodzaju użytego rozpuszczalnika może jedynie powodować zmianę stopnia uwodnienia otrzymanych kryształów. Na podstawie danych strukturalnych przeanalizowałam wpływ protonacji atomu N morfoliny na geometrię cząsteczki i charakter oddziaływań międzycząsteczkowych [P2, K1]. Z kolei badania nad Bikalutamidem (Bic) doprowadziły do syntezy solwatu z DMSO. Otrzymane monokryształy doskonale rozpraszały promieniowanie rentgenowskie, niestety okazały się zbyt nietrwałe, aby przetrwać czas pomiaru dyfrakcyjnego w temperaturze pokojowej, stad, ze względu na ograniczony dostęp do rentgenografii niskotemperaturowej, badania zakończyły się wyznaczeniem parametrów komórki elementarnej kryształu. Struktura Bic DMSO została opublikowana przez grupę rosyjskich naukowców w roku 2013⁷ i, jak dotychczas, jest to jedyny solwat Bikalutamidu opisany w literaturze.

Kolejny zrealizowany przeze mnie temat dotyczył własności strukturalnych chlorowodorku *L*ornityny z *N*-końcem blokowanym za pomocą grupy 9-fluorenylometoksykarbonylowej (Fmoc). Celem badań było ustalenie wpływu *N*^{α}-podstawnika (Fmoc) na geometrię alifatycznego łańcucha bocznego *L*-ornityny. Blokada *N*-końca za pomocą przestrzennych podstawników, takich jak grupa *tert*-butyloksy-karbonylowa (Boc) czy (Fmoc) jest często stosowaną metodą w syntezie modyfikowanych polipeptydów. Chlorowodorek pochodnej *L*-ornityny (Fmoc-*L*-ornit·HCl) został wykrystalizowany z eteru dietylowego w formie solwatu (1:1), a struktura określona na podstawie danych dyfrakcyjnych. Na podstawie otrzymanych parametrów geometrycznych, w zestawieniu z geometrią obserwowaną w strukturach soli ornityny [P1, P5] ustaliłam, że obecność grupy protekcyjnej nie powoduje zasadniczych zmian w konformacji szkieletu cząsteczki. Warto wspomnieć, że była to pierwsza opublikowana struktura *N*^{α}-podstawionej pochodnej ornityny, a temat był realizowany we współpracy z prof. dr hab. B. Rzeszotarską z Instytutu Chemii Uniwersytetu Opolskiego.

Następny projekt, który rozpoczęłam na II roku studiów doktoranckich, dotyczył dłuższej serii związków z grupy 4,5-diarylowych pochodnych 1,2,4-triazolu i powstał w ramach nowo nawiązanej współpracy z dr hab. B. Modzelewską-Banachiewicz z Wydziału Farmacji UM w Lublinie (obecnie prof. dr hab. B. Modzelewską-Banachiewicz, Coll. Med. UMK, Bydgoszcz). Dostarczone do badań związki były testowane pod kątem aktywności antybakteryjnej i przeciwzapalnej. Pierwotnym problemem, który podjęłam się rozwiązać, było wyjaśnienie przyczyny zmian temperatury topnienia pochodnych kwasu 3-(3,4-diarylo-1,2,4-triazol-5-ilo)propenowego po ogrzewaniu w kwasie octowym. Wstępne wyniki nie potwierdzały naszej hipotezy, która zakładała występowanie odmian polimorficznych, wykazały natomiast obecność dwóch izomerów geometrycznych (Z/E). Zmiana temperatur topnienia po ogrzewaniu w roztworze okazała się być

⁷ G. L. Perlovich, S. V. Blokhina, N. G. Manin, T. V. Volkova, V. V. Tkachev, J. Therm. Anal. Calorim. 111 (2013) 655-662.

spowodowana jednokierunkowym procesem izomeryzacji Z-E. Ponieważ własności strukturalne tej grupy związków były praktycznie nieznane, dalsze prace były ukierunkowane na analizę wpływu podstawników na geometrię triazolu oraz analizę sposobu asocjacji cząsteczek, wzorów i motywów oddziaływań międzycząsteczkowych. Do najważniejszych osiągnięć tej części badań należało ustalenie, iż związki w formie izomerów *E* wykazują wyraźniejszy charakter hydrofilowy (przejawiający się większą ilością mocnych wiązań wodorowych), co mogło tłumaczyć ich lepszą aktywność biologiczną, posiadają również tendencję do tworzenia hydratów. Izomery Z, z grupą karboksylową uwikłaną w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, tworzą centrosymetryczne dimery i stosy cząsteczkowe stabilizowane głównie za pomocą oddziaływań stakingowych. Otrzymane wyniki zostały opisane w mojej pracy doktorskiej pt. '*Rola oddziaływań międzycząsteczkowych w wybranych kryształach molekularnych*'. Były również prezentowane w formie artykułów [P6-P8, P12, P21] i komunikatów [K8-K10, K13].

Poza główną tematyką badawczą dotyczącą di- i trójpodstawionych pochodnych triazolu w dalszej części studiów doktoranckich zajmowałam się kilkoma innymi projektami. Jednym z nich były badania nad strukturą kwercetyno-5'-sulfonianu [P4]. Tym razem zasadniczym problemem w badaniach strukturalnych okazał się sam proces krystalizacji związku. Jak wiadomo, pomimo cennych właściwości biologicznych kwercetyny i moryny – dwóch najbardziej znanych naturalnych flawonoidów, poważnym problemem, ograniczającym ich zastosowania medyczne (i nie tylko) jest słaba rozpuszczalność w wodzie. Rozwiązaniem może być na przykład synteza pochodnych sulfonowych. Takiego zadania podjęła się dr hab. Maria Kopacz z Politechniki Rzeszowskiej. O ile synteza pochodnych sulfonowych nie nastręcza większych trudności, o tyle synteza monokryształów okazała się być nie lada wyzwaniem. Wielokrotne próby rekrystalizacji związków z zastosowaniem rozpuszczalników o zróżnicowanej polarności nie przynosiły spodziewanych efektów. Mój wkład w realizację tego projektu polegał na opracowaniu i wykonaniu syntezy soli amonowej, która z roztworu formamidu krystalizuje w postaci solwatu. Struktura soli amonowej kwercetyno-5'-sulfonianu oraz podejścia eksperymentalne do syntezy soli i jej solwatu zostały opisane w pracy [P4]. Temat jest aktualnie kontynuowany przez mgr Urszulę Maciołek, doktorantkę w Zakładzie Krystalografii UMCS.

Kolejnym projektem, o którym chciałabym wspomnieć, były badania nad pochodnymi z grupy tiosemikarbazonów, realizowane we współpracy z Zakładem Chemii Organicznej Wydziału Farmacji UM w Lublinie. Badania krystalograficzne podjęto celem ustalenia wpływu warunków syntezy na rodzaj produktów reakcji cyklizacji tiosemikarbazonów w zależności od sposobu podstawienia fragmentu funkcyjnego. Powodem tak szeroko zakrojonych badań strukturalnych były interesujące właściwości biologiczne związków, w tym działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Rentgenowska analiza strukturalna potwierdziła, że tiosemikarbazony w rozcieńczonych roztworach H₂SO₄ i NaOH ulegają cyklizacji, dając odpowiednio pochodne 1,3,4-tiadiazolu lub 1,2,4-triazolo-3(2H)-tionu, a wymiana podstawników nie wpływa na przebieg reakcji cyklizacji [P9]. W grupie pochodnych 1,2,4-triazolo-3(2H)-tionu zaobserwowano występowanie form polimorficznych. Obecne w kryształach odmian polimorficznych cząsteczki różniły się wzajemną orientacją pierścieni triazolu (polimorfizm konformacyjny) [P10, K12]. Badania nad struktura molekularna oraz wpływem podstawników na sposoby agregacji cząsteczek i charakter oddziaływań międzyczasteczkowych w kryształach pochodnych 1,3,4-tiadiazolu, 1,2,4-triazolo-3(2H)-tionu, 1,2,4-triazolo-3-tioli i tiosemikarboazonów kontynuowałam jeszcze po doktoracie, a wyniki zostały zaprezentowane w formie 8 artykułów powstałych w latach 2008 - 2014 [P18, P19, P22, P24, P26, P28, P36, P38] oraz 6 doniesień konferencyjnych [K27, K61, K62, K64, K65, K69]. Efektem współpracy są również 2 raporty strukturalne [P14, P51].

Po ukończeniu studiów doktoranckich, ale jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora zostałam zatrudniona w Zakładzie Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej UMCS w grupie badawczej dr hab. Z. Rzączyńskiej, prof. UMCS, początkowo na stanowisku referenta inżynieryjno-technicznego (wrzesień 2005), w wymiarze pół etatu, a następnie jako asystent (luty 2007), a wreszcie adiunkt naukowo-dydaktyczny (październik 2008 – obecnie). Znaczną część swojego czasu w pierwszych latach pracy poświęciłam na działalność organizacyjną, związaną z przygotowaniem i rozwojem Pracowni Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej po zakupie dyfraktometru monokrystalicznego Xcalibur (Oxford Diffraction). Równolegle z uruchamianiem pomiarów zajmowałam się organizacją laboratorium syntezy kryształów, które zostało wyposażone w odpowiedni sprzęt do krystalizacji oraz mikroskopy i narzędzia do wyboru i obróbki

kryształów, a także komputery z oprogramowaniem do rozwiązywania i analizy struktur. W roku 2009 dyfraktometr został doposażony o kamerę CCD, a rok później dzięki uzyskaniu dofinansowania ze środków UE w ramach Programu Operacyjnego Rozwój Polski Wschodniej 2007 – 2013 zestaw został uzupełniony o przystawkę temperaturową Cobra Plus (Oxford Cryosystems). Warto wspomnieć, że był to pierwszy zestaw do rentgenografii niskotemperaturowej w Lublinie. Z uwagi na fakt, iż byłam i pozostaję do chwili obecnej jedynym krystalografem w grupie Chemii Koordynacyjnej brałam udział w przygotowaniu wniosków aparaturowych, organizacji zakupu i instalacji kolejnych elementów aparatury, sprawuję również opiekę nad istniejącą pracownią.

Pierwsze lata pracy w ZChOiK były okresem rozszerzania współpracy naukowej z zespołem Chemii Koordynacyjnej, ale również czasem intensywnej nauki, związanej z opanowaniem i doskonaleniem nowego dla mnie warsztatu badawczego. W trakcie realizacji kolejnych projektów zakładowych zgłębiałam problematykę syntezy związków koordynacyjnych oraz tajniki analizy termicznej i spektroskopowej. Mając bezpośredni dostęp do aparatury mogłam poszerzyć swój warsztat badawczy o takie techniki jak analiza termiczna TGA-DSC oraz spektroskopię ATR-FTIR i UV-Vis, które aktualnie wykorzystuję we własnych badaniach. Z uwagi na charakter prac prowadzonych w Zakładzie, również moje zostały rozszerzone o tematy z zakresu chemii i krystalochemii związków koordynacyjnych, w tym polimerów koordynacyjnych.

Pierwszym nowym projektem, w którym uczestniczyłam po podjęciu pracy w ZChOiK były badania nad kompleksami Na i K z kwasem ferulowym, α - i γ -rezorcynowym [P13, P15, P16]. Naturalne pochodzenie, niska toksyczność, dobra rozpuszczalność w wodzie stanowia główne źródło zainteresowania fenolokwasami, jako ligandami w syntezie związków kompleksowych. Co więcej, kwasy fenolowe znane są ze swoich właściwości antybakteryjnych i antyoksydacyjnych⁸, co sprawia, że tego rodzaju badania, poza aspektem poznawczym mają duży potencjał aplikacyjny. Struktura fenolokwasów stwarza możliwość ich wykorzystania w inżynierii krystalicznej i chemii materiałowej. Ze względu na płaską budowę cząsteczki i obecność szkieletu aromatycznego z wieloma podstawnikami o zróżnicowanych zdolnościach donorowo-akceptorowych mogą one tworzyć jedno- lub wielowymiarowe połączenia koordynacyjne o zmiennym składzie, a tym samym różnych właściwościach fizykochemicznych. Współudział wiązań o charakterze kowalencyjnym oraz słabszych oddziaływań elektrostatycznych, tj. wiązań wodorowych i oddziaływań stakingowych w stabilizacji sieci krystalicznej, daje większe możliwości modyfikacji struktury. W przypadku polimerów koordynacyjnych może prowadzić do tworzenia związków o mniej sztywnej sieci i lepszej rozpuszczalności9. Podobne właściwości biologiczne do wolnych fenolokwasów moga wykazywać również ich kompleksy z biometalami, co w połaczeniu z dobra rozpuszczalnościa i biodegradowalnościa powoduje, że znajduja zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym czy kosmetycznym⁸. Stad dużym zaskoczeniem był brak danych strukturalnych w bazie CSD dla kompleksów lub soli metali grup głównych ze wspomnianymi kwasami. Ze względu na problemy z krystalizacją związków, na jakie napotkaliśmy we wczesnych etapach pracy, można było przypuszczać, iż właśnie ten fakt jest źródłem braku informacji strukturalnych. Mój wkład do projektu, poza wykonaniem rengenowskiej analizy strukturalnej, polegał na optymalizacji warunków syntezy i wzrostu kryształów, dzieki czemu otrzymano krystaliczne, jednorodne fazowo próbki. Na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej ustalono skład i strukturę zsyntezowanych kompleksów, a dane strukturalne zestawiono z wynikami analizy spektralnej i termicznej. Zgromadzone wyniki potwierdziły, że wszystkie kompleksy mają budowe polimeryczna. Za najważniejsze osiagniecia tego projektu, poza sama synteza kompleksów, uważam znalezienie nowego sposobu koordynacji kwasu γ -rezorcynowego, który w kompleksie z jonami potasu (LK=7) wykazuje charakter ligandu heptadentnego [P15]. W przypadku kompleksu sodu z kwasem ferulowym, w którym obecne sa dwa różne centra koordynacyjne o LK 5 i 6, zarówno grupa metoksy, jak również podstawnik hydroksylowy uczestniczą w koordynacji jonów metalu [P13]. We wcześniejszych doniesieniach literaturowych, dotyczących kompleksów kwasu ferulowego brak informacji na temat udziału wspomnianych grup w koordynacji metalu. W przypadku kompleksów Cu(II) wolne pozycje w sferze koordynacyjnej zajmują

⁸ (a) U. Y. Shahen, Free Rad. Antiox., 1 (2011) 23-27; (b) S. F. Bodini, S. Manfredini, M. Epp, S. Valentini, F. Santori, *Lett. Appl. Microbiol.*, 49 (2009) 551-555.

⁹ J.-P. Zhang, H.-L. Zhou, D.-D. Zhou, P.-Q. Liao, S. Kitagawa, Comprehensive Supramlecular Chemistry II, 7 (2017) 425-474.

atomy azotu cząsteczek rozpuszczalnika lub ko-ligandu¹⁰. Kolejne ciekawe obserwacje poczyniono podczas analizy struktury kompleksu kwasu α -rezorcynowego z sodem (LK=6) [P16]. Jest to stosunkowo rzadki przypadek związku koordynacyjnego, w którym jon metalu jest skoordynowany z dwoma atomami tlenu grup karboksylowych, pochodzących od dwóch obojętnych cząsteczek liganda, a wolne pozycje w sferze koordynacyjnej uzupełniają molekuły wody. Ładunek jonu centralnego jest zobojętniany przez cząsteczkę zdeprotonowanego kwasu, ulokowanego poza wewnętrzną sferą koordynacyjną. Grupa karboksylowa i karboksylanowa sąsiadujących jednostek uczestniczą w tworzeniu mocnego wiązania wodorowego O–H…O⁻ stabilizowanego ładunkiem. Powstały addukt supramolekularny jest zbudowany z jednowymiarowych łańcuchów polimeru koordynacyjnego, anionów kwasu rezorcynowego i wody, całość stabilizowana za pomocą licznych wiązań wodorowych z udziałem grup hydroksylowych, karboksylowej, karboksylanowej, jak również cząsteczek wody, które wypełniają kanały obecne w strukturze kryształu. Nasze dane były pierwszymi i są nadal jedynymi danymi strukturalnymi kompleksów kwasów ferulowego, α - i γ -rezorcynowego z Na i K, zdeponowanymi w bazie CSD. Zgromadzone wyniki zostały zaprezentowane w postaci 3 artykułów [P13, P15, P16] oraz 4 komunikatów konferencyjnych [K19, K53-55].

Kontynuacją tego tematu były badania nad kompleksem Zn(II) z kwasem *p*-kumarowym oraz dwoma kompleksami Ca(II) z kwasem gentazynowym, przeprowadzone we współpracy z dr Moniką Kalinowską z Wydziału Budownictwa i Inżynierii Środowiska Politechniki Białostockiej. Badania były współfinansowane w ramach projektu naukowego MNiSW:

"Nowe bezpieczne dla człowieka i środowiska naturalnego substancje przeciwdrobnoustrojowe uzyskane z ekstraktów jabłek odmian Gold Milenium i Melfree. Badania fizykochemiczne i mikrobiologiczne" (nr projektu: N N305 384538),

realizowanego przez dr M. Kalinowską w latach 2010 - 2013, w którym pełniłam rolę wykonawcy.

Celem ogólnym projektu było poszukiwanie nowych, bezpiecznych dla człowieka i środowiska naturalnego związków przeciwdrobnoustrojowych pochodzenia roślinnego o potencjalnym zastosowaniu w przemyśle spożywczym i farmaceutycznym. Aby osiągnąć tak postawiony cel testowano aktywność bakteriostatyczną *in vitro* większej grupy możliwych do wyizolowania z ekstraktów jabłek kwasów fenolowych i ich kompleksów metali. Otrzymane związki poddano szczegółowej analizie strukturalnej, wykorzystując w tym celu, poza metodami dyfrakcji rentgenowskiej dla próbek poli- i monokrystalicznych, spektroskopię w podczerwieni (FT-IR), spektroskopię ramanowską (FT-Raman) i absorpcyjną spektroskopię elektronową. Badania eksperymentalne były wspomagane obliczeniami kwantowo-mechanicznymi. Analiza uzyskanych wyników pozwoliła wyciągnąć wiele ciekawych wniosków, dotyczących zależności między strukturą molekularną, a aktywnością mikrobiologiczną wolnych ligandów i ich kompleksów. Za pomocą metod DPPH, FRAP i CUPRAC sprawdzano aktywność przeciwrodnikową kwasu gentazynowego i jego kompleksu wapnia. Zarówno kompleks, jak i sam kwas wykazały silniejsze właściwości antyrodnikowe od kwasu *L*-askorbinowego i innych, wykorzystywanych w przemyśle przeciwutleniaczy [P48]. Otrzymane w ramach współpracy wyniki zostały przedstawione w postaci 3 artykułów [P35, P43, P48] i 3 doniesień konferencyjnych [K26, K40, K68].

Kontynuując wątek zastosowania związków biologicznie czynnych pochodzenia naturalnego w syntezie kompleksów metali o znaczeniu farmakologicznym wspólnie z dr A. Dziewulską-Kułaczkowską podjęłam badania nad pochodnymi 3-formylochromonu. Badania były częścią projektu dotyczącego syntezy i analizy strukturalnej kompleksów metali przejściowych z ligandami z grupy pochodnych benzopiranu. Celem realizowanego przeze mnie zadania było ustalenie struktury 4-okso-4*H*-benzopirano-3-karboksy-aldehydu (3-formylochromonu) oraz produktów jego reakcji z aniliną i 6-amino-1,4-benzodioksanem. Chociaż 3-formylochromon jest znany i wykorzystywany w syntezie układów heterocyklicznych od ponad 50 lat, jego struktura krystaliczna nie była wcześniej określona. Po kilku miesiącach pracy i wielu nieudanych próbach krystalizacji komercyjnie dostępnego 3-formylochromonu, pierwsze nadające się do badań dyfrakcyjnych monokryształy wyizolowałam z roztworu wodnego z dodatkiem soli cynku. Niedługo później udało się otrzymać tą samą fazę po rekrystalizacji związku z DMF. Wyniki badań zostały opisane w pracy [P25].

¹⁰ N. Kitanovski, A. Pevec, B. Kozlevcar, *Polyhedron*, 28 (2009) 3642-3646.

Warto również nadmienić o współpracy z dr hab. O. Demchukiem z Zakładu Chemii Organicznej UMCS, w ramach projektu dotyczącego syntezy monofosfinowych ligandów C,P-donorowych z rdzeniem biarylowym i ich kompleksów Pd(II). Otrzymany przez dr Demchuka związek kompleksowy [Pd(symphos)Cl₂] o strukturze dyskretnej okazał się być odpornym na działanie powietrza, wysokowydajnym i wysoce selektywnym katalizatorem w reakcjach sprzęgania krzyżowego Suzuki-Miyaury. Badania potwierdziły, że posiada on zdolności katalityczne zarówno w środowisku bezwodnym, jak i w roztworach wodnych, w tym również w warunkach podwyższonej temperatury. Fakt C,P-kompleksowania palladu przez ligand fosfinowy został potwierdzony za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształu, a szczegóły dotyczące syntezy i struktury kompleksu zostały opublikowane w 2016 [P44].

Równocześnie z rozwojem własnej tematyki badawczej, od początku pracy w Zakładzie Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej UMCS uczestniczę w projektach dotyczących własności strukturalnych związków koordynacyjnych metali grup głównych i lantanowców z aromatycznymi kwasami polikarboksylowymi. Chemia związków koordynacyjnych lantanowców pozostaje głównym obszarem zainteresowania grupy Chemii Koordynacyjnej od ponad 40 lat, a realizowane w ostatniej dekadzie tematy były w głównej mierze ukierunkowane na syntezę nowych, porowatych polimerów koordynacyjnych o pożądanych właściwościach sorpcyjnych i/lub luminescencyjnych.

Znaczna część znanych z literatury polimerów koordynacyjnych lantanowców została otrzymana z użyciem aromatycznych ligandów polikarboksylanowych. Duża różnorodność sposobów koordynacji grup karboksylanowych daje możliwość syntezy wielowymiarowych sieci o zróżnicowanej strukturze, uwarunkowanej rodzajem wykorzystanego metalu, liczbą i rozmieszczeniem grup funkcyjnych w jednostce ligandu, czy rodzajem rozpuszczalnika włączonego do sieci krystalicznej. Różnorodność strukturalna i funkcjonalna tego typu materiałów powoduje, że badania nad polimerami koordynacyjnymi mają duży potencjał naukowy, przez co stanowią atrakcyjny kierunek badawczy. W projektach "zakładowych" moja praca polegała najczęściej na wykonaniu pomiarów dyfrakcyjnych, redukcji danych, rozwiązaniu i udokładnieniu struktur oraz współudziale w opracowaniu i interpretacji wyników. Wykorzystując swoją wiedzę oraz wcześniejsze doświadczenie zdobyte podczas krystalizacji związków organicznych, pomagałam również w dopracowaniu parametrów syntezy (poprzez dobór rozpuszczalnika, stężenia reagentów, temperatury reakcji) w celu ustalenia optymalnych warunków dla procesu zarodkowania i wzrostu kryształów. Takie podejście niejednokrotnie skutkowało otrzymaniem nowych form krystalicznych.

Celem ogólnym badań krystalograficznych było określenie wpływu warunków syntezy (ciśnienie, temperatura) oraz rodzaju użytego rozpuszczalnika (woda, DMF) na skład i strukturę otrzymywanych związków kompleksowych. Cele szczegółowe obejmowały ustalenie sposobu koordynacji metal – ligand organiczny, budowy sfery koordynacyjnej metalu, rodzaju i liczby cząsteczek rozpuszczalnika oraz sposobu ich wiązania w sieci krystalicznej. Jako ligandy stosowano aromatyczne kwasy polikarboksylowe, różniące się a) liczbą lub położeniem podstawników karboksylowych [P17, P34; P45], b) typem szkieletu aromatycznego [P29, P30, P32] lub c) budową podstawników [P37, P41, P46]. Korelacja struktury krystalicznej i charakterystyki spektroskopowej kompleksów różnych metali z określonym ligandem organicznym, w oparciu o dłuższe serie związków i scharakteryzowanych motywów strukturalnych, pozwalała wnioskować o preferowanych sposobach koordynacji.

Zebrane wyniki potwierdziły, iż poza rodzajem substratów i użytego w syntezie rozpuszczalnika, czynnikami, które w największym stopniu wpływają na skład i strukturę badanej grupy kompleksów są warunki syntezy (ciśnienie, temperatura, pH roztworu). Interesującym przykładem były kompleksy lantanowców z kwasem 1,2,4benzenotrikarboksylowym, otrzymane metodą wytrąceniową i solwotermalną. Stosując syntezę solwotermalną uzyskano związki o mniejszej liczbie cząsteczek wody i odmiennym sposobie koordynacji metalu [P32]. Z kolei, w przypadku syntezy solwotermalnej kompleksów Nd(III), Er(III) i Tm(III) z kwasem 4,4'-oksybis(benzoesowym) niewielka zmiana pH środowiska reakcyjnego prowadziła do otrzymania związków o różnych sposobach koordynacji jonów metalu [P29], wynikających z różnicy stopnia deprotonacji liganda. Wiele interesujących wniosków wyciągnięto również na podstawie analizy struktur soli sodowych z kwasami polikarboksylowymi [P17, P33, P41, P46]. Badania rentgenograficzne potwierdziły występowanie wiązań koordynacyjnych pomiędzy jonem sodu, a karboksylanowymi atomami tlenu we wszystkich analizowanych przez nas strukturach. Otrzymane związki miały postać polimerów koordynacyjnych, często z wieloma symetrycznie niezależnymi centrami koordynacyjnymi [P17, P41].

Podsumowując mój udział w badaniach nad polimerami koordynacyjnymi, efektem prac jest 10 współautorskich artykułów opublikowanych w latach 2008 – 2018 oraz 25 komunikatów konferencyjnych.

Jako jedyny krystalograf w zespole wykonywałam pomiary dyfrakcyjne, rozwiązywałam i interpretowałam struktury wielu innych związków otrzymanych na Wydziale. Były wśród nich aromatyczne kwasy mono- i dikarboksylowe, zsyntezowane przez dr B. Tarasiuka, a których właściwości termiczne i spektroskopowe bada dr J. Sienkiewicz-Gromiuk [39, 42], czy ko-kryształy 2-amino-4,6-dimetylopirymidyny z kwasem *p*-ksylyleno-bis(tiooctowym), otrzymane przez dr A. Ostasz, którą interesował wpływ warunków syntezy na skład i stechiometrię adduktów [P40].

W okresie 01.10.2009 - 23.12.2009 r. odbyłam staż naukowy w Laboratorium Badań Strukturalnych Wydziału Chemii UW, w grupie prof. dr hab. Krzysztofa Woźniaka, podczas którego zapoznałam się z metodologia wykonywania pomiarów wysokorozdzielczych oraz procesowaniem danych na potrzeby analizy rozkładu gęstości elektronowej. Prowadząc własne badania, a także poprzez codzienny kontakt z grupą mogłam zdobywać w praktyce wiedzę na temat udokładnienia multipolowego danych rentgenowskich (przy użyciu formalizmu Hansena-Coppensa zaimplementowanego w pakiecie XD i MoPro) oraz analizy topologicznej gęstości elektronowej w świetle teorii QTAIM Badera. Udział w cotygodniowych seminariach pozwolił mi zapoznać się z tematyką badawczą zespołu, a codzienna praca w grupie była świetną okazją do nawiązania współpracy naukowej, którą kontynuuję do chwili obecnej. Ponieważ okres mojego pobytu na Wydziale Chemii UW zbiegł się w czasie z wizytą wielu znakomitych zagranicznych naukowców, m.in. prof. R. W. F. Badera, prof. P. Coppensa, prof. C. Lacomte'a, dr A. Ø. Madsena, dr B. Dittricha, słuchając wykładów oraz podczas indywidualnych rozmów miałam okazję zapoznać się z najnowszymi trendami w krystalografii i aplikacyjnej chemii obliczeniowej. Zdobyta w trakcie stażu wiedza, umiejętności i świadomość naukowa wpłyneły na rodzaj i jakość prowadzonych przeze mnie prac badawczych, powodujac ich ukierunkowanie na konkretne, nawiązujące do światowych trendów w krystalografii, problemy naukowe. W trakcie kolejnego, krótszego pobytu badawczego w Laboratorium Badań Strukturalnych UW w okresie 12 - 27.05.2011 r. brałam udział w szkoleniu z oprogramowania Crystal, prowadzonym przez dr B. Civalleriego z Uniwersytetu Turyńskiego.

Nowe narzędzia badawcze, zdobyte podczas pierwszych lat pracy w ZChOiK oraz stażu na Wydziale Chemii UW, w połączeniu z wiedzą i umiejętnościami w zakresie rentgenografii strukturalnej i technik krystalizacji zdobyte w trakcie wykonywania pracy doktorskiej, pozwoliły w rezultacie na rozwijanie własnej tematyki badawczej. W latach 2010 – 2013 jako **kierownik** i główny wykonawca realizowałam projekt badawczy własny MNiSW:

"Właściwości strukturalne i elektronowe a aktywność biologiczna kompleksów Fe, Cu i Zn z pochodnymi hydrazonów i amidrazonów" (nr projektu: N N204 546839).

Zaproponowane badania miały charakter multidyscyplinarny i były prowadzone **we wpółpracy** z naukowcami z 4 krajowych i 2 zagranicznych jednostek naukowych.

Zasadniczym celem projektu było poszukiwanie zależności pomiędzy strukturą krystaliczną i molekularną oraz określonymi cechami rozkładu gęstości elektronowej *N*-acylowych pochodnych hydrazonów i amidrazonów i ich kompleksów z metalami przejściowymi, a aktywnością cytostatyczną związków. Założone cele projektu zostały osiągnięte poprzez rentgenowską analizę strukturalną monokryształów, analizę eksperymentalnych rozkładów gęstości elektronowych, badania spektroskopowe i elektrochemiczne oraz badania aktywności antyproliferacyjnej i bakteriostatycznej dłuższej serii (87 faz krystalicznych, 66 związków) pochodnych organicznych i ich związków kompleksowych z Cu(II) i Zn(II). Duża różnorodność w doborze podstawników gwarantowała dużą zmienność konformacji i sposobu upakowania molekuł. Takie podejście umożliwiło śledzenie zmian w strukturze molekuł i kryształów zarówno w funkcji rodzaju podstawnika, jak też oddziaływań międzycząsteczkowych. Geometria molekuł wolnych ligandów, wraz z analizą struktury kryształów, energetyki sieci, stabilności termicznej i termodynamicznej faz zostały opisane w pracach [H4 - H7].

W trakcie realizacji projektu opracowałam skuteczną metodę syntezy związków koordynacyjnych Cu(II) i Zn(II) z ww. ligandami, co w przypadku kompleksów z amidrazonami nie było łatwym zadaniem, z uwagi na tendencję amidrazonów do cyklizacji, której sprzyja obecność jonów Cu(II) w roztworze. Wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej potwierdziły, że acylowe pochodne hydrazonów i amidrazonów w obecności jonów Cu(II) i Zn(II) tworzą związki kompleksowe o strukturze dyskretnej. Skład i struktura kompleksów mogą być modyfikowane poprzez zmianę rodzaju użytej do syntezy soli nieorganicznej, odpowiedni dobór rozpuszczalnika i pH mieszaniny reakcyjnej. Inne parametry syntezy, tj. stosunek stechiometryczny i stężenie reagentów w roztworze, temperatura roztworu, wzrost ciśnienia nie mają wpływu na skład otrzymywanych produktów. Niemniej jednak istotnie wpływają na przebieg procesu krystalizacji związków i jakość otrzymywanych kryształów [K32, K36].

Badania aktywności bakteriostatycznej pozwoliły ustalić, iż po związaniu jonów Cu(II) i Zn(II) związki wykazują lepszą aktywność antybakteryjną w stosunku do wolnych ligandów. Co więcej, niektóre spośród przebadanych kompleksów są interesujące jako potencjalne preparaty antybakteryjne i mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zakażeń wywoływanych przez szczepy *S. aureus, Mycobacterium* i oporny na antybiotyki *P. aeruginosa*. Niemniej jednak, konieczne są dalsze badania, które pozwolą ustalić mechanizm ich aktywności bakteriostatycznej. Wyniki badań mikrobiologicznych prezentowano podczas *XXVII Zjazdu PTM "Drobnoustroje bez granic"*, Lublin, 2012 [K70]. Część wyników została również opisana w pracy magisterskiej p. Natalii Marcyniuk: "*Działanie antybakteryjne pirydylohydrazonów i ich kompleksów z jonami Cu i Zn*", wykonanej w Zakładzie Genetyki i Mikrobiologii UMCS.

Większość przebadanych hydrazonów jak i amidrazonów w formie nieskoordynowanej wykazała raczej niską aktywność antyproliferacyjną. Jedynym związkiem o istotnej aktywności cytostatycznej był benzoilohydrazon [**H6**]. Koordynacja metalu powoduje wyraźny wzrost aktywności cytostatycznej *in vitro* - w przypadku niektórych kompleksów miedzi do poziomu porównywalnego z aktywnością cisplatyny, stosowanej w testach jako związek referencyjny. Najwyższy stopień zahamowania proliferacji komórek nowotworowych zaobserwowano w przypadku kompleksów Cu(II) o LK = 5, z 1 lub 2 jonami Cl⁻ w bezpośrednim otoczeniu jonu metalu. Wartym zaakcentowania wynikiem jest niska lub bardzo niska toksyczność zarówno ligandów, jak i kompleksów względem komórek prawidłowych. Wątek aktywności cytostatycznej był kontynuowany po zakończeniu projektu we współpracy z prof. dr hab. J. Wietrzyk. Dla najbardziej aktywnych związków wykonano testy wpływu na cykl komórkowy. Wyniki wskazują, iż wolne ligandy i kompleksy Cu(II) są fazowo specyficzne, niemniej jednak wykazują tendencję do różnicowania liczebności komórek w różnych fazach cyklu komórkowego, co może sugerować różny mechanizm ich aktywności biologicznej. Dla wybranych związków planowane są testy *in vivo*, na które to badania zamierzamy ubiegać się o finansowanie w ramach kolejnego projektu.

Zebrane wyniki prezentowano podczas 5th International Conference on Drug Discovery & Therapy, Dubaj, U.A.E, 2013 [K32], 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 2013 [K35], 56 Zjazdu Naukowego PTChem i SITPChem, Siedlce, 2013 [K72] oraz BIT's 5th Annual International Congress of Medichem, Szanghaj, 2014 [K36]. Fragment badań omówiono w pracy [**H4**] a kolejne dwa artykuły poświęcone aktywności antyproliferacyjnej amidrazonów i ich kompleksów Cu(II) są aktualnie w trakcie redagowania.

W trakcie trwania grantu wykonano 6 zakończonych sukcesem wysokorozdzielczych rentgenowskich pomiarów dyfrakcyjnych na potrzeby eksperymentalnych badań rozkładu gęstości elektronowej, z czego 4 zestawy danych zostały zebrane w LBS UW, natomiast 2 na Wydziale Chemii UMCS. Warto dodać, że były to pierwsze tego typu pomiary wykonane na Wydziale Chemii UMCS.

Pomiary dyfrakcji neutronów na monokryształach jednego z hydrazonów i jego kompleksu Zn(II) przeprowadzono w marcu 2012 w Rutherford-Appleton Laboratory (Chilton, UK) w ramach sprzężonego z projektem **neutronowego grantu pomiarowego**:

"Combined neutron and X-ray single-crystal diffraction studies of selected 2-pyridinecarbox-aldehyde hydrazones and their derivatives" (nr aplikacji: RB1210192),

w którym byłam **kierownikiem** i głównym wykonawcą. Celem tego etapu badań było otrzymanie dokładnych współrzędnych atomów wodoru i ich anizotropowych czynników temperaturowych (ADPs), wykorzystywanych w procesie udokładnienia multipolowego.

Wyniki eksperymentalnych pomiarów gęstości elektronowej prezentowałam w formie komunikatów podczas *Gordon Research Conference on Crystal Engineering*, South Hadley, Boston, USA, 2010 [K25] oraz 6th *European Charge Density Meeting*, Štrbske Pleso, Słowacja, 2012 [K28].

Zebrane w ramach grantu wyniki nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy istnieje możliwość przewidywania aktywności cytostatycznej związków w oparciu o określone cechy rozkładu gęstości elektronowej ich molekuł. Wynikało to w głównej mierze ze złożonych właściwości chemicznych i fizycznych związków. Niemniej jednak, przeprowadzone badania wskazują na istnienie bezpośrednich zależności pomiędzy składem chemicznym i geometrią wolnych ligandów i ich kompleksów Cu(II) i Zn(II), a aktywnością cytostatyczną związków. Co więcej, w przypadku kompleksów hydrazonów można w stosunkowo prosty sposób sterować syntezą kompleksów, tak aby prowadziła do produktów o pożądanym składzie i strukturze. Daje to ogromne możliwości w kontekście syntezy kolejnych, bardziej aktywnych związków. Interesującym wątkiem, który pojawił się w trakcie realizacji projektu, jest synteza heteroligandowych kompleksów miedzi(II) z udziałem fenantroliny, sacharyny czy kwasu salicylowego, jako drugiego liganda. Obecnie planowane są kolejne eksperymenty, mające na celu modyfikację składu dotychczas otrzymanych kompleksów miedzi(II), poprzez wprowadzenie do ich struktury dodatkowych heteroaromatycznych ligandów N-donorowych.

Równolegle z syntezą związków koordynacyjnymi hydrazonów rozpoczęłam prace nad syntezą ich ko-kryształów z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi. W trakcie realizacji tego tematu w roku 2013 nawiązałam **współpracę** z prof. Williamem Jonesem z Wydziału Chemii Uniwersytetu Cambridge, w zakresie syntezy mechanochemicznej adduktów supramolekularnych. Pierwszym efektem współpracy był dwukrotnie składany w latach 2014 i 2015 wniosek o finansowanie projektu: *"Multiple crystal forms of pharmaceutical co-crystals*" w ramach programu Maria Skłodowska-Curie Actions, Horyzont 2020 (H2020-MSCA-IF-2014, H2020-MSCA-IF-2015; numery wniosków: 659192 i 702232). Pomimo bardzo dobrych ocen eksperckich (83.2% i 85.8%), ze względu na brak środków wniosek nie został zakwalifikowany do finansowania. Fragment zaproponowanych badań został zrealizowany podczas mojego 2-miesięcznego **pobytu badawczego** w grupie Chemii Materiałowej Uniwersytu Cambridge w roku 2016. Pobyt na Uniwersytecie Cambridge był świetną okazją do zapoznania się z tematyką badawczą grupy prof. W. Jonesa, praktycznymi aspektami syntezy mechanochemicznej ko-kryształów i najnowszymi rozwiązaniami stosowanymi w charakteryzacji wieloskładnikowych materiałów farmaceutycznych, ale także sposobem organizacji pracy dużych, międzynarodowych zespołów badawczych. Zebrane w trakcie pobytu stażowego wyniki zostały zamieszczone w pracy opublikowanej w *Cryst. Growth Des.* w roku 2019 [**H8**].

Efektem współpracy z prof. W. Jonesem oraz nowo nawiązanej podczas pobytu na Uniwersytecie Cambridge współpracy z dr D.-K. Bučarem z University College London, UK, jest kolejny **projekt**, finansowany w ramach konkursu NCN MINIATURA 2:

"Polimorfizm kompleksów molekularnych N^l -benzoilohydrazonu pirydylo-2-karboksyaldehydu z alifatycznymi kwasami dikarboksylowymi" (nr projektu: 2018/02/X/ST5/01417),

który będę realizować podczas planowanego w roku bieżącym 4-miesięcznego **pobytu badawczego** w grupie badawczej dr Bučara na Wydziale Chemii UCL.

W roku 2018 brałam udział jako 'Secondary Proposer' w aplikacji OC-2018-2-23446: 'Establishing Quantum Crystallography" w ramach Europejskiego Programu Współpracy Naukowo-Technicznej (European Cooperation in Science and Technology), the COST Open Call OC-2018-2. Wniosek, który jest aktualnie w trakcie oceny eksperckiej, powstał w wyniku współpracy 64 naukowców z 23 krajów, a rolę głównego wnioskodawcy pełni w nim prof. Piero Macchi z Wydziału Chemii i Biochemii Uniwersytetu w Bernie.

6. Sumaryczne zestawienie dorobku naukowego i wskaźniki dokonań naukowych (w oparciu o załącznik 3)

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje:

- 58 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Report (JCR), w tym po doktoracie 49,
- 1 publikacja w czasopiśmie anglojęzycznym spoza listy JCR po uzyskaniu stopnia doktora,
- 2 patenty (Urząd Patentowy RP) po uzyskaniu stopnia doktora,
- 90 doniesień konferencyjnych, w tym na konferencjach międzynarodowych 39 (4 wystąpienia ustne, 35 posterów), na konferencjach krajowych 51 (7 wystąpień ustnych, 44 postery).

Wskaźniki dokonań naukowych:

- Sumaryczny impact factor (IF), według bazy JCR, zgodnie z rokiem opublikowania: 98.271,
- Sumaryczna liczba punktów MNiSW, zgodnie z rokiem opublikowania: 1280,
- Łączna liczba cytowań (stan z dn. 15.04.2019 r.)
 - wg bazy Web of Science (WoS): 465 (wszystkich), 421 (bez autocytowań),
 - wg bazy Scopus: 522 (wszystkich), 474 (bez autocytowań)
- Indeks Hirsha (stan z dn. 15.04.2019 r.)
 - wg bazy WoS: 14 (bez autocytowań),
 - wg bazy Scopus: 14 (bez autocytowań)

Swoje badania realizuję **we współpracy** z grupami badawczymi z kilkunastu krajowych i zagranicznych jednostek naukowych, takich jak Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego; Wydział Farmaceutyczny, Coll. Med. UMK w Bydgoszczy; Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu; Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej; Wydział Budownictwa i Inżynierii Środowiska Politechniki Białostockiej; Wydział Biologii i Biotechnologii UMCS; Wydział Chemii Uniwersytetu Kopenhaskiego, Dania; Wydział Chemii Kolegium Uniwersyteckiego w Londynie, UK; Wydział Chemii Uniwersytetu Cambridge, UK.

Prowadzone przeze mnie **badania były finansowane** w ramach **3** grantów MNiSW/ NCN. Od roku 2001 **uczestniczyłam** w **15** międzynarodowych i **8** krajowych konferencjach naukowych, podczas których **wygłosiłam 1** wykład na zaproszenie i **2** komunikaty oraz zaprezentowałam **20** posterów. Od roku 2007, na zaproszenie edytorów 5 czasopism z listy JCR **przygotowałam 19 recenzji** artykułów dotyczących badań strukturalnych i fizykochemicznych nowych związków organicznych i metaloorganicznych.

Typ publikacji	P	Przed doktoratem			Po doktoracie		
	Liczba	MNiSW*	IF*	Liczba	MNiSW*	IF*	
Czasopisma z bazy JCR	9	118	7.475	49	1122	90.796	
Recenzowane czasopisma anglojęzyczne spoza bazy JCR	-	-	-	1	-	-	
Patenty (UPRP)	-	-	-	2	40	-	
RAZEM	9	118	7.475	52	1162	90.796	

Tabela 6.1. Liczbowe zestawienie dorobku naukowego

Doniesienia konferencyjne	ustne	postery	uczestnik	ustne	postery	uczestnik
Konferencje międzynarodowe	-	3	2	4	32	10
Konferencje krajowe	1	9	6	6	35	5
RAZEM	1	12	8	10	67	15

· liczba punktów, zgodnie z rokiem opublikowania

Tabela 6.2. Zestawienie czasopism, w których opublikowano prace naukowe

	Punkty	IF5*	Liczba prac		Suma	Suma
Czasopismo	MNISW*		Przed	Ро	pkt.	pkt.
	(lista A)		doktoratem	doktoracie	MNiSW***	IF
Eur. J. Med. Chem.	40	4.527	1	1	40	4.942
J. Anal. Appl. Pyrol.	40	4.324		2	75	6.538
Cryst. Growth Des.	40	3.880		4	145	16.890
J. lnorg. Biochem.	35	3.263		1	35	3.197
CrystEngComm	35	3.222		2	70	7.338
J. Saudi Chem. Soc.	30	2.912		1	30	2.456
Tetrahedron	30	2.255		1	30	2.651
J. Solid State Chem.	30	2.130		1	30	2.179
Polyhedron	30	1.870		2	55	3.921
Tetrahedron Lett.	25	1.954		1	27	2.618
J. Therm. Anal. Cal.	25	1.917		1	20	1.587
Inorg. Chim. Acta	25	1.889		1	25	1.846
lnorg. Chem. Commun.	25	1.506		2	45	3.870
J. Inorg. Organomet. Polym.	25	1.407		2	50	2.251
Mater.						
J. Coord. Chem.	25	1.390		4	70	5.606
Cent. Eur. J. Chem.	25	1.192		1	25	1.167
Monatsh. Chem.	25	1.188		2	40	2.597
Heteroatom. Chem.	25	1.057		1	20	1.044
Med. Chem.	20	1.930		1	20	1.496
J. Pept. Sci.	20	1.905	1		20	1.652
J. Mol. Struct	20	1.784	1	6	127	10.911
Med. Chem. Res.	20	1.554		1	20	1.612
J. Heterocycl. Chem.	20	1.003		2	35	2.119
Ads. Sci. Technol.	20	0.820		1	15	0.609
Collect. Czech. Chem. C.	20	0.761	1		20	0.949
J. Chin. Chem. Soc.	20	0.736		1	20	0.648
J. Chem. Cryst.	20	0.470		2	30	1.140
Acta Crystallogr. C	15	2.956		1	15	0.561
Lett. Pept. Sci./	15	1.028	1		6	0.216
Int. J. Pept. Res. Ther.						
Z. Kristallogr. NCS	15	0.196		1	10	0.269
Acta Crystallogr. E	-	0.278	4	3	70	3.391
Anal. Sci. X-ray Struct. Anal.	-	-		1	-	-
Online						
RAZEM			9	50	1240	98.271

*Punktacja na podstawie ujednoliconego wykazu czasopism MNiSW z dnia 26.01.2017 r. (lata 2013 - 2016)

**Średni 5-letni IF czasopisma z 2017 r. (wg bazy JCR)

***wg punktacji MNiSW zgodnie z rokiem opublikowania
*** IF wg bazy JCR zgodnie z rokiem opublikowania (dla publikacji z 2018 i 2019 r. wg danych z 2017 r.)

diliana Mazur 25.04.20181.