



Uniwersytet  
**ŁÓDZKI**

## Autoreferat

(załącznik 2a)

dr Magdalena Małecka

Katedra Chemii Teoretycznej i Strukturalnej  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Łódzki

2014

## 1. Dane osobowe

1.1. Imię i nazwisko: Magdalena Małecka

### 1.2. Zdobyte wykształcenie i uzyskane stopnie zawodowe

- 1982 – 1987 – studia na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym Uniwersytetu Łódzkiego
- 1987 – tytuł magistra chemii
- 1999 – tytuł doktora nauk chemicznych – specjalizacja krystalografia
- 2012 – wszczęcie postępowania habilitacyjnego w starym trybie,
- 2013 – umorzenie przewodu habilitacyjnego na wniosek habilitanta, po uzyskaniu wszystkich czterech recenzji, w tym trzech pozytywnych z wnioskiem końcowym, sugerującym dopuszczenie do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i jednej negatywnej, wskazującej rozszerzenie materiału, będącego podstawą rozprawy. Umorzenie miało na celu uzupełnienie wniosku habilitacyjnego zgodnie z sugestią jednego z recenzentów i ponowne jego złożenie.

### 1.3. Przebieg pracy zawodowej

- 1987 – uzyskanie tytułu magistra, Uniwersytet Łódzki, Wydział Mat-Fiz-Chem, kierunek Chemia
- 1987 – 1997 – zatrudnienie na stanowisku specjalisty chemika - pracownik naukowo-techniczny
- 1997 – 1999 – zatrudnienie na stanowisku asystenta
- 1999 – uzyskanie stopnia doktora nauk chemicznych, Uniwersytet Łódzki, Wydział Fizyki i Chemii, specjalizacja krystalografia
- 1999 – zatrudnienie na stanowisku adiunkta w Katedrze Krystalografii i Krystalochemii UŁ (obecnie Katedra Chemii Teoretycznej i Strukturalnej UŁ)

### 1.4. Statystyka dorobku naukowo – badawczego

Wynikiem mojej pracy naukowej jest zbiór recenzowanych publikacji w czasopismach specjalistycznych z listy Filadelfijskiego Instytutu Naukowego, wystąpienia konferencyjne oraz inna działalność naukowa. Zestawienia statystyczne, podsumowujące wyniki mojej pracy naukowej przedstawione są poniżej (wg bazy Web of Science, dane z 30 października 2014r.):

- całkowita liczba publikacji: - **57**, w tym:
  - **13** raportów strukturalnych opublikowanych w *Acta Crystallographica E*
  - przed doktoratem **3** publikacje (w tym **2** w czasopismach z listy filadelfijskiej)
  - po doktoracie **54** publikacji (w tym **41** z czasopism z listy filadelfijskiej i **13** raportów strukturalnych)
- całkowity Impact Factor dla wszystkich publikacji: **72,884** ( w tym **71,814** dla publikacji po doktoracie)
- liczba cytowań: **401**; bez autocytowań: **331**
- indeks Hirscha: **12**
- wystąpienia ustne na konferencjach międzynarodowych i krajowych oraz w innych ośrodkach badawczych na zaproszenie: **9**
- wystąpienia posterowe na konferencjach krajowych i zagranicznych: **50**
- liczba recenzji artykułów naukowych: **16** recenzji dla czasopism:  
*New Journal of Chemistry, CrystEngComm, Structural Chemistry, Crystal Growth & Design i inne.*

2. Wskazanie osiągnięcia naukowego 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.):

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Strukturalne i elektronowe aspekty oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w związkach organicznych o potencjalnych właściwościach biologicznych”**

2.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

We wszystkich pracach strukturalnych mój udział w odniesieniu do części krystalograficznej szacuję na 100% z wyjątkiem pracy [H11], gdzie swój udział w odniesieniu do części krystalograficznej szacuję na 70%.

H1. **Magdalena Małecka\***, Elżbieta Budzisz  
*Investigations on benzo[1,2]oxaphosphinane derivatives.*  
**Acta Crystallographica** (2001), **C57**, 929-931.

*\*autor korespondencyjny*

IF(2013) = 0,535, IF<sub>5</sub>(2013) = 0,442

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu eksperymentu oraz obliczeń krystalograficznych, napisaniu manuskryptu (część krystalograficzna) oraz współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy w odniesieniu do całości pracy oceniam, jako: 70%.*

H2. Elżbieta Budzisz, Ewa Nawrot, **Magdalena Małecka**  
*Synthesis, antimicrobial and alkylating properties of 3-phosphonic derivatives of chromone*  
**Archive der Pharmazie** (2001), **334**, 381-387.

IF(2013) = 1,396, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,712

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu eksperymentu krystalograficznego oraz obliczeń, napisaniu części krystalograficznej manuskryptu oraz współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy w odniesieniu do całości pracy oceniam, jako: 30%.*

H3. **Magdalena Małecka**, Sławomir J. Grabowski, Elżbieta Budzisz  
*Crystal and molecular structures of 3-[1-(2-hydroxyethylamino)-ethylidene]-chroman-2,4-dione and 2-methoxy-3-[1-(benzylamino)-ethylidene]-2,3-dihydro-2,4-dioxo-2λ<sup>5</sup>-benzo[e][1,2] oxaphosphinane and DFT study of intramolecular H-bonds of related compounds.*  
**Chemical Physics** (2004), **297**, 235-244.

IF(2013) = 2,028, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,857

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu eksperymentu krystalograficznego oraz obliczeń, opisanie struktur krystalicznych, redagowaniu krystalograficznej części manuskryptu oraz współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy w odniesieniu do całości pracy oceniam, jako: 40%.*

- H4. Elżbieta Budzisz, **Magdalena Małecka**, Magdalena Woźniczka, Aleksander Kufelnicki  
*Crystal structure, protolytic properties and alkylating activity of 3-(1-amino-ethylidene)-2-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-2λ<sup>5</sup>-benzo[e][1,2]oxaphosphinin-4-one*  
**Journal of Molecular Structure** (2005), **753**, 113-118.
- IF(2013) = 1,595, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,585  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu eksperymentu krystalograficznego oraz obliczeń, opisanu struktur krystalicznych, redagowaniu krystalograficznej części manuskryptu oraz współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy w odniesieniu do całości pracy oceniam, jako: 40%.*
- H5. Sławomir J. Grabowski, **Magdalena Małecka**  
*Intramolecular H-Bonds: DFT and QTAIM Studies on 3-(Aminomethylene)pyran-2,4-dione and its Derivatives*  
**Journal of Physical Chemistry A** (2006), **110**, 11847-11854.
- IF(2013) = 2,779, IF<sub>5</sub>(2013) = 2,856  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu obliczeń i współinterpretacji wyników badań. Pomysł i wnioski projektu obejmującego te badania były dyskutowane wspólnie przez autorów. Mój udział procentowy w odniesieniu do całości pracy oceniam, jako: 50%.*
- H6. **Magdalena Małecka\***  
*Intramolecular N-H...O resonance-assisted hydrogen bonds in crystal structures of oxaphosphinanes and chromones—DFT calculations and AIM analysis*  
**Journal of Molecular Structure** (2007), **831**, 135-143.
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 1,595, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,585  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu obliczeń, interpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 100%.*
- H7. **Magdalena Małecka\***  
*DFT studies and AIM analysis of intramolecular N-H...O hydrogen bonds in 3-aminomethylene-2-methoxy-5,6-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-2λ<sup>5</sup>-[1,2]oxaphosphinin-4-one and its derivatives*  
**Structural Chemistry** (2010), **21**, 175-184.
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 1,900, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,622  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu obliczeń, interpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 100%.*
- H8. **Magdalena Małecka\***, Lilianna Chęcińska, Agnieszka Rybarczyk-Pirek, Wolfgang Morgenroth, Carsten Paulmann  
*Electron density studies on hydrogen bonding in two chromone derivatives*  
**Acta Crystallographica** (2010), **B66**, 687-695.
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 2,175, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,889  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu eksperymentu, wykonaniu obliczeń, współinterpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskryptu. Redagowałam również manuskrypt w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.*

- H9. **Magdalena Małecka\***, Lilianna Chęcińska, Carsten Paulmann  
*Electron density studies on hydrogen bonding in chromone derivatives. Part II: Comparative Study*  
**Structural Chemistry** (2012), 23, 801-807
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 1,900, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,622  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu eksperymentu, wykonaniu go, wykonaniu obliczeń, interpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskryptu. Redagowałam również manuskrypt w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 90%.*
- H10. **Magdalena Małecka\***, Stefan Mebs\*, Andrzej Józwiak  
*Electronic Properties of Two Adjacent Intramolecular Hydrogen Bonds and their Effects to the Molecular*  
**Chemical Physics** (2012) 407, 20-28.
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 2,028, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,857  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu eksperymentu krystalograficznego oraz obliczeń kwantowo-chemicznych (z wyjątkiem obliczeń ELI i  $\delta$ ), współinterpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskrypt (z wyłączeniem rozdziału 2.7). Współredagowałam również manuskrypt w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*
- H11. **Magdalena Małecka\***, Swastik Mondal, Sander van Smaalen, Carsten Paulmann  
*Charge density distribution of 3-(1-amino-ethylidene)-2-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-2 $\lambda$ <sup>5</sup>benzo[e][1,2]oxaphosphinin-4-one*  
**Acta Crystallographica**, B69, (2013), 621-628
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 2,175, IF<sub>5</sub>(2013) = 1,889  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu, wykonaniu eksperymentu wysokorozdzielczego, wykonaniu obliczeń współinterpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskryptu. Współredagowałam również manuskrypt w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.*
- H12. **Magdalena Małecka\***, Elżbieta Budzisz  
*Structural framework of biologically active coumarin derivatives. Crystal structures and Hirshfeld surface analysis*  
**CrystEngComm**, (2014), 16, 6654-5553.
- \*autor korespondencyjny*  
IF(2013) = 3,858, IF<sub>5</sub>(2013) = 3,908  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu, wykonaniu eksperymentu oraz obliczeń, interpretacji wyników badań oraz napisaniu manuskryptu (z wyjątkiem rozdziału o lipofilowości). Współredagowałam również manuskrypt w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 90%.*

### 2.3. Omówienie celu naukowego pracy i osiągniętych wyników

#### Najważniejsze stosowane skróty

ChD – pochodna chromonu

OxP- pochodna oksafosfinianu

IHB – izolowane/zwykłe wiązanie wodorowe

RAHB – wiązanie wodorowe wspomagane rezonansem

±CAHB – wiązanie wodorowe wspomagane ładunkiem

PAHB – wiązanie wodorowe wspomagane polaryzacją

NBO – Teoria Orbitali Naturalnych

QTAIM - Kwantowa teoria Atomy w Cząsteczkach

BCP – punkt krytyczny wiązania

RCP – punkt krytyczny pierścienia

CCP – klatkowy punkt krytyczny

SP – obliczenia 'Single Point'

$\rho_{BCP}$  – gęstość elektronowa w punkcie krytycznym wiązania

$\nabla^2\rho_{BCP}$  – Laplasjan gęstości elektronowej

$\varepsilon$  – eliptyczność wiązania

$H_{BCP}$  – gęstość energii całkowitej elektronów w punkcie krytycznym wiązania

$G_{BCP}$  – gęstość energii kinetycznej elektronów w punkcie krytycznym wiązania

$V_{BCP}$  – gęstość energii potencjalnej elektronów w punkcie krytycznym wiązania

SF – funkcja źródła

S(H/D/A) – udział atomów wodoru, donora, akceptora w gęstości elektronowej punktu krytycznego wiązania

#### Wstęp

Celem naukowym przedstawionego cyklu prac, było zbadanie oraz porównanie parametrów geometrycznych i parametrów gęstości elektronowej, które charakteryzowały wewnątrzcząsteczkowe i międzycząsteczkowe oddziaływania w grupie związków o potencjalnych właściwościach biologicznych.

Obiektem moich badań były cząsteczki pochodnych chromonu i oksafosfinianu, które zostały zsyntezowane w ramach projektu poszukiwania nowych połączeń o właściwościach przeciwnowotworowych, prowadzonego przez prof. Elżbietę Budzisz. Zbadanie struktur krystalicznych nowo powstałych związków wydało się celowe, biorąc pod uwagę fakt, że związki te były poddane badaniom aktywności przeciwnowotworowej. Dodatkowo, niejednoznaczne obserwacje na widmach NMR, wskazujące na istnienie równowagi tautomerycznej w roztworach badanych związków, dały kolejny argument do podjęcia badań strukturalnych.

Wspólną cechą strukturalną tych związków jest występowanie w sieci krystalicznej wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, oraz słabych oddziaływań międzycząsteczkowych.

Strukturę krystaliczną poszczególnych związków ustaliłam na podstawie badań krystalograficznych, w oparciu o dyfrakcję promieni rentgenowskich na kryształach. W wybranych przypadkach, tam gdzie okazało się to możliwe, ze względu na wysoką jakość monokryształu, dodatkowo wykorzystałam wysokorozdzielcze badania gęstości elektronowej. Ponadto, wykonałam szereg obliczeń kwantowo-chemicznych dla układów modelowych, co dało również możliwość analizy funkcji gęstości elektronowej.

Zastosowane techniki badawcze pozwoliły mi na scharakteryzowanie wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych w badanych pochodnych poprzez określenie parametrów geometrycznych i energetycznych.

## Wiązanie wodorowe

Wiązanie wodorowe to najbardziej popularny temat w światowej literaturze naukowej, który jest przedmiotem intensywnych badań, zarówno eksperymentalnych jak i teoretycznych. Liczne publikacje dowodzą, jak ogromną rolę odgrywa wiązanie wodorowe w różnych układach biologicznych, między innymi warunkuje wiązanie łańcuchów polipeptydowych, decyduje o strukturze trzeciorzędowej białek, wpływa na sposób łączenia się par zasadowych w kwasach nukleinowych.<sup>1</sup> W krystalochemii wiązania wodorowe należy do najważniejszych oddziaływań, które wpływają na rozmieszczenie cząsteczek w kryształach.<sup>2</sup>

Nie można przypisać jednemu badaczowi odkrycia wiązania wodorowego, ale warto podkreślić, że pionierskie prace, w których zauważono tego typu oddziaływanie, ukazały się ponad 100 lat temu i zostały opublikowane przez niemieckich chemików<sup>3,4</sup>. W 1912 roku Moore i Winmill<sup>5</sup> wspomnieli o atomie wodoru, który jest pośrednikiem oddziaływania pomiędzy dwoma atomami, a w 1920 roku, w pracy Latimera i Rodebusha,<sup>6</sup> po raz pierwszy pojawił się termin 'wiązanie wodorowe' (*hydrogen nucleus held between 2 octets constitutes a weak bond*).

Różnorodność wiązań wodorowych pozwala na wiele klasyfikacji tych oddziaływań. Przede wszystkim można rozróżnić dwa typy wiązań wodorowych:

- i. wiązania międzycząsteczkowe, utworzone pomiędzy dwoma niezależnymi cząsteczkami,
- ii. wiązania wewnątrzcząsteczkowe, które powstaje wówczas, gdy atom donora i akceptora stanowią integralną część tej samej cząsteczki, a geometria układu pozwala na powstanie mostka wodorowego.

W zależności od rodzaju atomów donorowych i akceptorowych, można wyróżnić wiązania homojądrowe (gdy donor i akceptor są atomami tego samego pierwiastka) oraz heterojądrowe (gdy donor o akceptor są atomami różnych pierwiastków).

Innym kryterium klasyfikacji wiązań wodorowych jest energia tych oddziaływań. Pozwala to wyróżnić następujące wiązania wodorowe:

- i. bardzo silne i silne wiązania wodorowe o energii powyżej 24 kcal/mol, których natura zbliżona jest do wiązań kowalencyjnych,
- ii. wiązania średniej mocy, częściowo kowalencyjne, o energii w zakresie 12 kcal/mol – 24 kcal/mol),
- iii. słabe wiązania wodorowe o naturze elektrostatycznej o energii poniżej 12 kcal/mol.

W pracach Gilliego i jego współpracowników,<sup>7</sup> wiązania wodorowe zostały podzielone na 4 typy, gdzie kryterium są różne efekty wspomagające:

- i. zwykłe/izolowane wiązania wodorowe (ang. isolated-hydrogen bonds, IHB) o słabym elektrostatycznym charakterze oddziaływań,
- ii. wiązania wodorowe wspomagane ładunkiem (ang. charge-assisted hydrogen bonds, ( $\pm$ CAHB)), które należą do silnych oddziaływań,
- iii. wiązania wodorowe wspomagane rezonansem (ang. resonance-assisted hydrogen bonds, RAHB),
- iv. wiązania wodorowe wspomagane polaryzacją ładunków (ang. polarization-assisted hydrogen bonds, PAHB), które należą do oddziaływań średniej mocy.

<sup>1</sup> a) T. Steiner, *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 48-76; G.A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford, University Press, New York, 1997; b) S. Scheiner, *Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, 1997; c) M. Nomura, S. Kinoshita, H. Satoh, T. Maeda, K. Murakami, M. Tsunoda, H. Miyachi, K. Awano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 533-538; d) W. G. Harter, H. Albrecht, K. Brady, B. Caprathé, J. Dunbar, J. Gilmore, S. Hays, C. R. Kostlan, B. Lunneya, N. Walker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 809-812; e) M. C. Van Zandt, E. O. Sibley, E. E. McCann, K. J. Combs, B. Flam, D. R. Sawicki, A. Sabetta, A. Carrington, J. Sredy, E. Howard, A. Mitschler, A. D. Podjarny, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 5661-5675.

<sup>2</sup> G. R. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*, Oxford University Press, New York, 1999.

<sup>3</sup> A. Werner, *Liebigs Ann.*, 1902, 322, 261- 297.

<sup>4</sup> A. Hantzsch, *Chemische Berichte*, 1910, 43, 3049- 71.

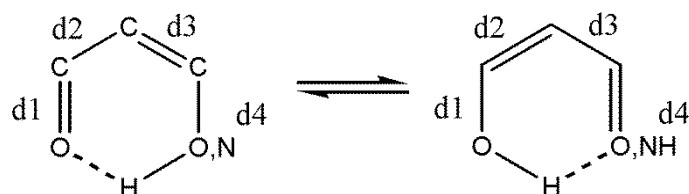
<sup>5</sup> T. S. Moore, T. F. Winmill, 1912, *J. Chem. Soc.*, 101, 1635-1676.

<sup>6</sup> W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* 1920, 42, 1419-1433.

<sup>7</sup> G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.*, 2000, 552, 1-15.

## Wiązanie wodorowe wspomagane rezonansem

Koncepcja wiązań wodorowych wspomaganych rezonansem została zaproponowana przez Gilliego i jego współpracowników w pracy, opisującej naturę wewnątrzcząsteczkowych wiązań typu O-H...O w enolowych formach  $\beta$ -diketonów i dotyczyła układów homojądrowych. Jeffrey i Saenger<sup>8</sup> określali ten typ wiązania, jako wiązanie kooperatywne z udziałem elektronów  $\pi$  (ang.  $\pi$ - bond cooperative H-bond). Cechą charakterystyczną takich wiązań jest układ naprzemiennych wiązań pojedynczych i podwójnych pomiędzy atomem donorowym (D), a akceptorowym (A), gdzie możliwa jest delokalizacja elektronów  $\pi$ . Towarzyszy temu skrócenie formalnie pojedynczych wiązań C-C(d2) i C-O/N(d4) z jednoczesnym wydłużeniem formalnie podwójnych wiązań C=C(d3) i C=O(d1) (Schemat 1). Dodatkowo dla homojądrowych wiązań wodorowych obserwuje się przesunięcie protonu do środka odległości pomiędzy donorem a akceptorem oraz skrócenie odległości d(H...O) i d(O...O).



Schemat 1. Schemat graficzny modelu RAHB dla układów homo i hetero-jądrowych (schemat przedstawia dwie możliwe formy tautomeryczne).

## Metoda badawcza

Źródłem informacji o wiązaniu wodorowym jest geometria molekuł, którą najczęściej pozyskuje się w oparciu o dyfrakcyjne pomiary promieni rentgenowskich lub neutronów na kryształach.

Pod koniec lat siedemdziesiątych XX w. w literaturze pojawiły się prace o tematyce wiązania wodorowego, gdzie do badań wykorzystano zarówno dyfrakcyjne pomiary rentgenowskie jak i neutronograficzne<sup>9</sup>. Dla silnego wiązania wodorowego typu O-H...O atom wodoru został zlokalizowany pośrodku dwóch atomów O, dokładnie na osi obrotu 2- krotnego. Na mapach gęstości elektronowej widoczna jest akumulacja gęstości elektronowej pomiędzy atomem H i atomami O, co świadczy o kowalencyjnym charakterze tego wiązania. Późniejsze prace Flensburga, w oparciu o eksperymentalną gęstość elektronową, potwierdziły również kowalencyjny charakter wiązań wodorowych w cząsteczce wodoroburzsztynianu metyloamoniowego.<sup>10</sup>

W celu scharakteryzowania wiązania wodorowego coraz częściej korzysta się też z obliczeń kwantowo chemicznych. Metody te pozwalają na określenie struktury geometrycznej i wyznaczenie energii wiązań wodorowych. Ponadto metody te w połączeniu z nowymi teoriami, takimi jak: NBO (ang. Natural Bond Orbital)<sup>11</sup> czy QTAIM (ang. Quantum Theory Atoms in Molecules),<sup>12</sup> umożliwiają otrzymanie różnych parametrów, charakteryzujących wiązania takie jak: gęstość elektronowa ( $\rho_{BCP}$ ), Laplasjan gęstości elektronowej ( $\nabla^2\rho_{BCP}$ ), gęstość energii elektronowej w punkcie krytycznym wiązania ( $H_{BCP}$ ) i eliptyczność wiązania ( $\epsilon$ ). W oparciu o koncepcję QTAIM, Koch i Popelier<sup>13</sup> zaproponowali osiem niezależnych kryteriów topologicznych, które dowodzą istnienia wiązań wodorowych i są obecnie wykorzystywane.

<sup>8</sup> G.A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag, Berlin, 1990.

<sup>9</sup> E. D. Stevens, S. C. Lehmann, P. Coppens, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 99, 2829–2831.

<sup>10</sup> C. Flensburg, S. Larsen, R. F. Stewart, *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 10130–10141.

<sup>11</sup> F. Weinhold, C.R. Landis, *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective*, Cambridge University Press: Cambridge, 2005.

<sup>12</sup> R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1990

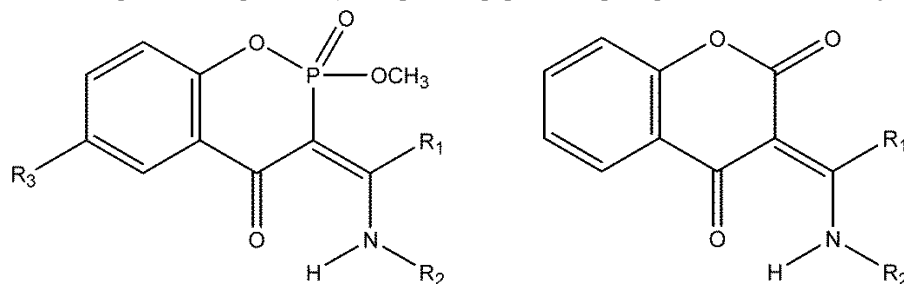
<sup>13</sup> U. Koch, P. Popelier, *J. Phys. Chem.*, 1995, 99, 9747-9754.



W moich badaniach posłużyłam się większością tych metod, a w niektórych przypadkach wykonałam również eksperyment dyfrakcyjny o wysokiej rozdzielczości, co dało możliwość otrzymania eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej.

### Badania strukturalne pochodnych oksafosfinianu i chromonu

Punktem wyjścia do badania oddziaływań wewnątrz i międzycząsteczkowych w strukturach pochodnych oksafosfinianu (OxP) i chromonu (ChD) (Schemat 2), było wykonanie rentgenowskich badań strukturalnych, które opisałam w publikacjach: [H1-H4], [H8-H12] i raportach strukturalnych [P42-P44].



	R1	R2	R3
OxP1 [H2]	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>
OxP2 [H2]	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	H
OxP3 [P42]	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H
OxP4 [H1]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H
OxP5 [H1]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>
OxP6 [H3]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	H
OxP7 [H4, H11]	CH <sub>3</sub>	H	H
ChD1 [H9, P43]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	-
ChD2 [H3]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-
ChD3 [H8]	CH <sub>3</sub>	H	-
ChD4 [H8]	Ph	CH <sub>3</sub>	-
ChD5 [H12]	Ph	CH <sub>2</sub> Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-
ChD6 [H12]	H	CH <sub>2</sub> Ph(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-
ChD7 [H12]	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	-

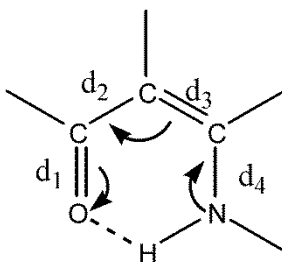
Schemat 2. Wzory strukturalne badanych pochodnych oksafosfinianu (OxP) i chromonu (ChD).

W cząsteczkach pochodnych oksafosfinianu (OxP) można wyróżnić szesściocłonowy pierścień benzenowy i szesściocłonowy pierścień oksafosfinianowy oraz różne podstawniki aminometylenowe podstawione w pozycji 3 pierścienia oksafosfinianowego. Pierścień oksafosfinianowy nie jest płaski i przyjmuje najczęściej konformację półłodziową lub półkrzesłową. Wyjątkiem jest jedna struktura [związek **OxP2**, H2], dla której parametr pofałdowania jest bliski zera i świadczy o planarności tego pierścienia. Konsekwencją tego jest najmniejszy kąt dwuścienny pomiędzy płaszczyznami pierścienia benzenowego i oksafosfinianowego. W pracy [H2] zwróciłam uwagę na podobieństwo strukturalne badanych cząsteczek do cząsteczek kwasu nalidyksowego, znanego chemioterapeutyku, który został użyty jako związek referencyjny w celu zbadania aktywności biologicznej. Płaski pierścień oksafosfinianowy wydaje się być cechą strukturalną odpowiedzialną za aktywność biologiczną badanych związków, polegającą na zaburzeniu replikacji DNA.

Atom fosforu, wbudowany w szesściocłonowy pierścień, jest czterowiązalny i posiada zawsze hybrydyzację sp<sup>3</sup>. Wielościan koordynacyjny, wokół atomu fosforu, można opisać jako zdeformowany tetraedr, z wydłużonym wiązaniem P-C (atom C z pierścienia oksafosfinianowego).

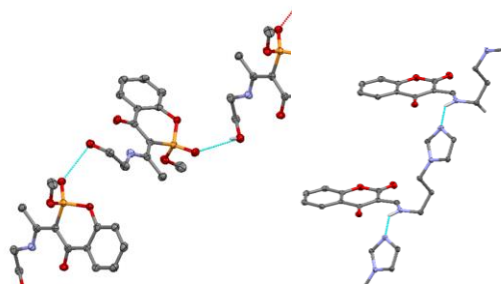
Głównym motywem strukturalnym w cząsteczkach pochodnych chromonu (ChD) są dwa skondensowane ze sobą pierścienie: benzenowy i piranowy, które są koplanarne oraz różne podstawniki w pozycji 3 pierścienia piranowego.

W pochodnych oksafosfinianu i chromonu, w pozycji 3 pierścienia oksafosfinianowego lub piranowego, wprowadzone zostały różne podstawniki aminometylenowe, co umożliwiło utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N-H...O z atomem tlenu grupy karbonylowej (w pozycji 4). Wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie zamyka sześciocząłowy pierścień O=C-C=C-N-H dla którego, zgodnie z nomenklaturą opartą na metodzie grafów,<sup>14</sup> można przypisać motyw strukturalny S(6). Pomiedzy atomem donorowym (atom N), a akceptorowym (atom O) występuje układ naprzemiennych wiązań pojedynczych i podwójnych. Zaobserwowałam wydłużenie długości wiązań podwójnych (d3 i d1) oraz skrócenie długości wiązań pojedynczych (d2 i d4), w porównaniu do referencyjnych długości odpowiednich wiązań pojedynczych i podwójnych.<sup>15</sup> Przyczyną tego zjawiska jest delokalizacja elektronów  $\pi$  w obrębie sześciocząłowego pierścienia (Schemat 3). Pozwoliło to na zaklasyfikowanie wiązania wodorowego jako wiązania wspomaganego rezonansem (RAHB) [H1-H4, H8-H12].



Schemat 3. Schemat delokalizacji elektronów  $\pi$  w zamykającym się sześciocząłowym pierścieniu.

Zróznicowane podstawniki w pozycji 3 spowodowały również utworzenie się innych połączeń wewnątrzcząsteczkowych w sieci krystalicznej. Obecność grup etoksylowych w pochodnych 1 i 2 [H1], wraz ze sprzyjającymi warunkami przestrzennymi, zdeterminowała utworzenie się wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych N-H...O, gdzie zamyka się pierścień pięciocząłowy. Dodatkowo, atom O podstawnika etoksylowego odgrywa rolę donora dla konwencjonalnych międzycząsteczkowych wiązań wodorowych typu O-H...O (związek 1 i 2, [H1]). W przypadku struktury krystalicznej związku 3 [H12], obecność podstawnika imidazolowego dała możliwość do utworzenia międzycząsteczkowego wiązania wodorowego typu N-H...N, gdzie akceptorem jest atom N z tego podstawnika (Rysunek 1).

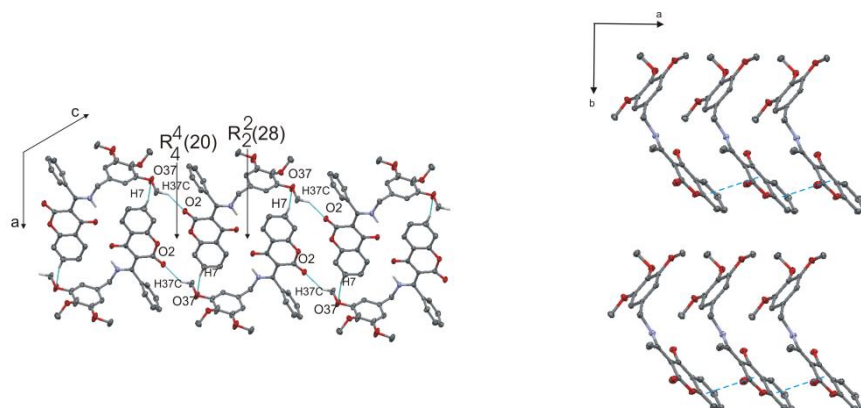


Rysunek 1. Przykłady międzycząsteczkowych wiązań wodorowych w strukturach krystalicznych oksafosfinianu i chromonu. Po lewej wiązanie wodorowe typu O-H...O (donor protonu to atom O z grupy etoksylowej), po prawej wiązanie wodorowe typu N-H...O (donorem protonu jest grupa N-H z podstawnika aminowego).

<sup>14</sup> M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 120–125.

<sup>15</sup> F. H. Allen, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *International Tables for X-ray Crystallography*, 2009, Vol. C, ch. 9.5, pp. 790–811. Amsterdam: Kluwer Academic Publishers. Acta B

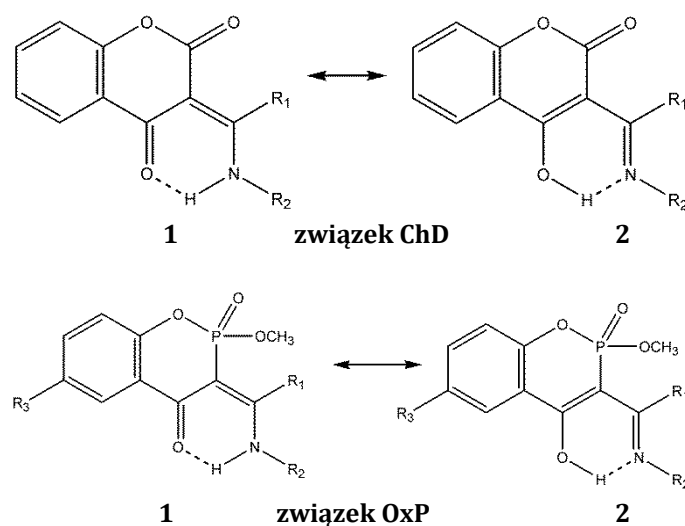
Ponadto w strukturach, w których nie ma silnych donorów protonu zwiększa się rola niekonwencjonalnych wiązań wodorowych typu C-H...O, C-H... $\pi$  i  $\pi$ ... $\pi$ , tworzących różnorakie motywy strukturalne w sieciach krystalicznych wszystkich omawianych pochodnych (Rysunek 2).



Rysunek 2. Przykładowe motywy strukturalne w sieciach krystalicznych pochodnych chromonu. Po lewo warstwy cząsteczek z motywami pierścieniowymi  $R^4_4(20)$  i  $R^2_2(28)$  utworzonymi przez wiązanie wodorowe typu C-H...O. Po prawo dwie wstęgi cząsteczek stabilizowanych poprzez oddziaływania  $\pi$ ... $\pi$ .

### Charakterystyka wewnątrzcząsteczkowych i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych w strukturach pochodnych oksafosfinianu i chromonu

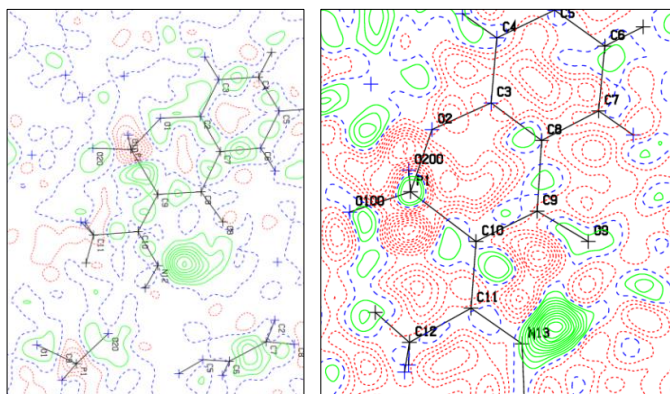
Z badań widm spektroskopowych NMR, wykonanych dla roztworów badanych pochodnych, wynikało, że możliwe było istnienie innej formy tautomerycznej tych związków [H1, H3, H4]. Struktury tautomerów 1 i 2 tworzą wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, zamykając sześciocząłowy pierścień, dzięki wiązaniom typu N-H...O i O-H...N (struktura 1 - tautomer enaminoketonowy, struktura 2 - tautomer iminoenolowy).



Schemat 4. Możliwe formy tautomeryczne dla pochodnych chromonu (ChD) i oksafosfinianu (OxP); struktura 1 - tautomer enaminoketonowy, struktura 2 - tautomer iminoenolowy.

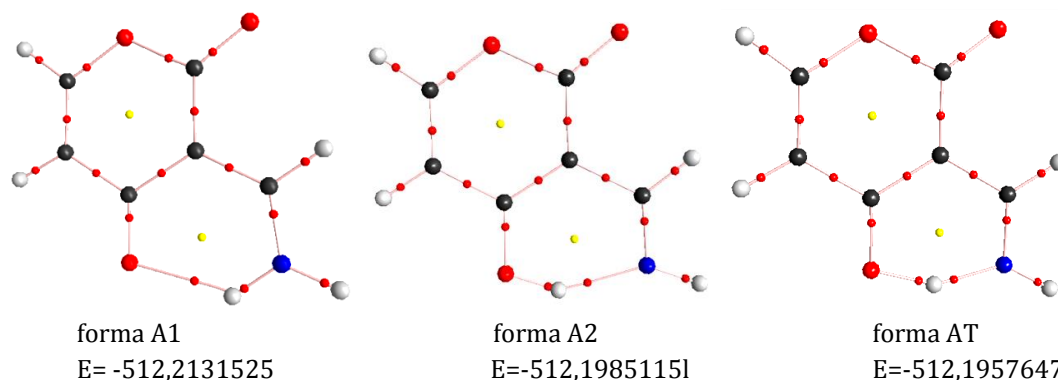
Przegląd krystalograficznej bazy danych CSD potwierdza, że często w sieci krystalicznej obserwuje się również tautomer O-H...N, który jest bardziej trwały dla aromatycznych zasad Schiffa.<sup>16</sup>

Potwierdzeniem istnienia formy enaminketonowej są różnicowe mapy Fouriera, wykonane w obszarze wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych (Rysunek 3). Dla pochodnej oksafosfinianu OxP7 [H4] pik maksimum gęstości elektronowej na mapie różnicowej przy atomie donorowym N12, nie jest tak wyraźnie oddzielony od atomu akceptora O8, jak w przypadku innych pochodnych, co może dowodzić częściowego udziału formy iminoenolowej.



Rysunek 3. Mapy różnicowe Fouriera w obszarze wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych obliczone dla związku OxP7 (po lewo) i OxP6 (po prawo). Zielone obszary w pobliżu atomów N12 i N13 obrazują położenie atomów wodoru. Pik maksimum gęstości elektronowej na mapie różnicowej przy atomie N12 nie jest tak wyraźnie oddzielony od atomu akceptora O8, jak w przypadku pochodnej OxP6. Mapy wykonano w rzutach prostopadłych do płaszczyzny pierścienia chelatowego. Kontury przedstawione są co  $0,05eA^{-3}$ .

Stąd też powstała koncepcja szerszej charakterystyki wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań dla układów modelowych możliwych tautomerów i cząsteczek, znajdujących się w stanie przejściowym. Analizowałam układy modelowe, o budowie zbliżonej do pochodnych chromonu i oksafosfinianu, dla których były też prezentowane struktury krystaliczne (Rysunek 4).



Rysunek 4. Przykładowe grafy molekularne dla możliwych form tautomerycznych wraz z energią układów wyrażoną w Hartree Forma A1- tautomer enaminketonowy, A2- tautomer iminoenolowy, AT- stan przejściowy

<sup>16</sup> a) A. Filarowski, A. Koll, T. Głowiak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2. 2002, 835-842. b) M.Z. Zgierski, *J. Chem. Phys.*, 2001, 115, 8351-8358. c) P.M. Dominiak, E. Grech, G. Barr, S. Teat, P. Mallinson, K. Woźniak, *Chem. Eur. J.* 2003, 9(4), 963-970. d) I. Król-Starzomska, A. Filarowski, M. Rospenk, A. Koll, *J. Phys. Chem. A*, 108, 2004, 2131-2138. e) S. Bilge, Z. Kiliç, Z. Hayvali, T. Hökelek, S. Safran, *J. Chem. Soc.* 2009, 121, 989-1001, f) M. Sebastian, V. Arun, P.P. Robinson, P. Leeju, D. Varghese, G. Varsha, K.K. Mohammed Yusuff, *J. Coord. Chem.*, 2010, 63(2), 307-314, g) K. Pyta, P. Przybylski, K. Klich, W. Schilf, B. Kamieński, E. Grech, B. Kołodziej, A. Szady-Chelmieniecka, B. Brzezinski, *Struct. Chem.*, 2014, in press

Na podstawie energii całkowitej układów stwierdziłam, że najbardziej stabilne tautomery, to tautomery enaminketonowe z wiązaniem typu N-H...O i tautomery enolowe z wiązaniem typu O-H...O. Uzyskane parametry geometryczne pozwoliły stwierdzić, że wiązania wodorowe typu O-H...N z donorową grupą hydroksylową są silniejsze niż wiązania wodorowe z aminową grupą donorową N-H...O. Jest to zgodne z postulatem Hammonda,<sup>17</sup> który mówi, że silniejsze wiązanie wodorowe obserwuje się dla mniej stabilnej formy tautomerycznej, ponieważ energetycznie jest ona bliższa stanowi przejściowemu i ma większy udział w jego strukturze. Analiza parametrów geometrycznych wewnątrz sześciocząłowego pierścienia chelatowego wykazała największe wyrównanie długości wiązań dla układów modelowych, będących w stanie przejściowym. Powyższe wyniki opublikowałam w pracy [H3].

Dotychczasowe badania strukturalne pochodnych oksafosfinianu i chromonu [H1, H2, H3, H4, P42, P43] wskazywały na to, że wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe typu N-H...O można zaklasyfikować, jako wiązania wodorowe wspomagane rezonansem (RAHB). Wiadomo, że dla tego typu wiązań, większa delokalizacja elektronów  $\pi$  koreluje z siłą wiązania RAHB.<sup>18</sup> Podjęłam próbę potwierdzenia uzyskanych wcześniej parametrów geometrycznych z parametrami energetycznymi poprzez analizę gęstości elektronowej i parametrów topologicznych z wykorzystaniem teorii QTAIM.

Teoria QTAIM opiera się na badaniu funkcji gęstości elektronowej ( $\rho(\mathbf{r})$ ), m.in. w ekstremach tej funkcji czyli tzw. punktach krytycznych (ang. *critical points*, CP). Wyróżniamy cztery typy punktów krytycznych: atraktor (ang. *attractor*, NA), punkt krytyczny wiązania (ang. *bond critical point*, BCP), punkt krytyczny pierścienia (ang. *ring critical point*, RCP) oraz klatkowy punkt krytyczny (ang. *cage critical point*, CCP). Na podstawie wartości gęstości elektronowej w punktach krytycznych wiązania ( $\rho_{BCP}$ ) i parametrów topologicznych takich jak np. Laplasjan gęstości elektronowej ( $\nabla^2\rho_{BCP}$ ) w punktach krytycznych, można wnioskować o naturze wiązań chemicznych i oddziaływań. Dla oddziaływań otwartopowłokowych takich jak wiązania kowalencyjne i spolaryzowane Laplasjan jest ujemny, natomiast dla oddziaływań zamknięto-powłokowych takich jak oddziaływanie van der Waalsa, wiązania jonowe, wiązania wodorowe Laplasjan jest dodatni. Jednak zdarza się, że dla silnych wiązań wodorowych obserwuje się ujemny Laplasjan co jest dowodem na kowalencyjny charakter takich oddziaływań.

W oparciu o parametry geometryczne wewnątrz sześciocząłowego pierścienia stwierdziłam, że dla struktury ChD1 efekt delokalizacji elektronów  $\pi$  jest najsilniejszy, odległość pomiędzy donorem (atom N), a akceptorem jest (atom O) jest najkrótsza. Dla wszystkich pochodnych wykonałam obliczenia 'Single Point' (SP), na podstawie których przeprowadziłam analizę topologiczną gęstości elektronowej. Oszacowałam wartości energii wiązań wodorowych, w oparciu o gęstość energii potencjalnej ( $V(r_{BCP})$ )<sup>19</sup> punktu krytycznego wiązania i potwierdziłam, że w strukturze ChD1 istnieje najsilniejsze wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe i towarzyszy temu najsilniejszy efekt delokalizacji elektronów  $\pi$  w pierścieniu chelatowym. Dodatkowo uzyskane dane (takie jak wartości całkowitej energii elektronów ( $H_{BCP}$ ) i wartości Laplasjanu  $\nabla^2\rho(r_{BCP})$  w punkcie krytycznym wiązania) wskazują, że wiązania wodorowe, w większości rozpatrywanych przypadków, można zgodnie z teorią Rozas i współpracowników<sup>20</sup> zaklasyfikować do wiązań wodorowych średniej mocy o częściowo kowalencyjnym charakterze tego oddziaływania.<sup>21</sup> Wyjątek stanowi struktura OxP7, gdzie delokalizacja elektronów  $\pi$  jest najmniejsza, obserwuje się najsłabsze wiązanie wodorowe o elektrostatycznym charakterze oddziaływania (Rysunek 5).

Analiza możliwych korelacji pomiędzy parametrami geometrycznymi i topologicznymi pokazała, że istnieje zależność pomiędzy odległością kontaktu H...O bądź długością wiązania N-H, a gęstością elektronową odpowiedniego punktu krytycznego wiązania. Ponadto większa delokalizacja elektronów  $\pi$  jest odzwierciedlona w większych wartościach punktu krytycznego pierścienia. Wykazałam, że dla

<sup>17</sup> G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 334-338.

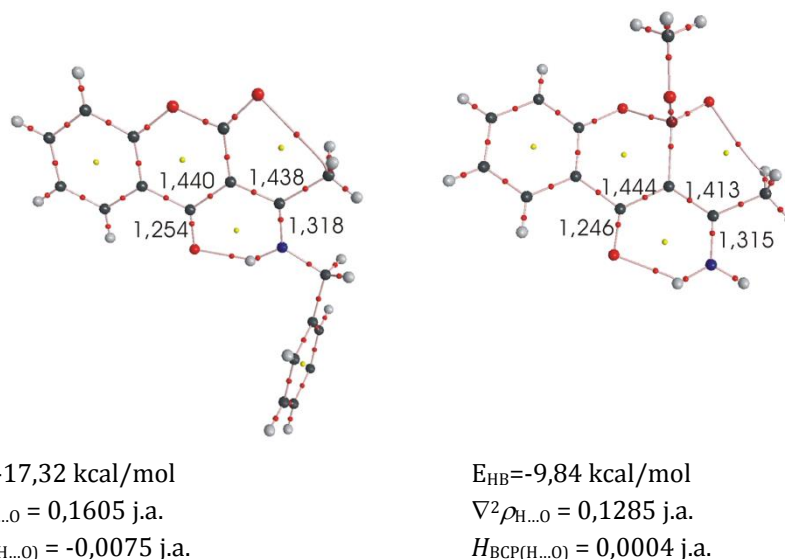
<sup>18</sup> G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 1023-1028.

<sup>19</sup> E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.*, 1998, 285, 170-173.

<sup>20</sup> I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 11154-11161.

<sup>21</sup> D. Cremer, E. Kraka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 627-628.

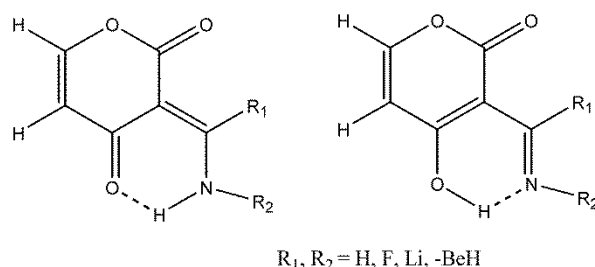
analizowanych pochodnych istnieje zależność pomiędzy gęstością elektronową pierścienia a gęstością w punkcie krytycznym wiązania. Powyższe wyniki zostały przedstawione w pracy [H6].



Rysunek 5. Grafy molekularne wraz z parametrami geometrycznymi wewnątrz sześciocłonowego pierścienia zamykającego się poprzez wiązanie N-H...O. Po lewo graf molekularny struktury ChD1, po prawo – struktury OxP7 z podanymi odległościami d1, d2, d3, d4 [Å]. Poniżej rysunku podane znajdują się parametry topologiczne wiązania H...O.

W pracach Gilliego,<sup>22</sup> poświęconych wewnątrzcząsteczkowemu wiązaniu wodorowemu, autorzy zwrócili uwagę na fakt, że efekt wspomaganie rezonansem jest najsilniejszy, gdy atomy donorowy i akceptorowy posiadają zbliżone powinowactwo do protonu. Zatem można się spodziewać, że poprzez wprowadzenie podstawników elektrono-donorowych i elektrono-akceptorowych obie formy rezonansowe staną się izoenergetyczne i możliwa będzie większa delokalizacja elektronów  $\pi$ . W konsekwencji będzie to wpływać na parametry geometryczne, energetyczne i topologiczne gęstości elektronowej wiązania wodorowego.

W ramach kolejnego projektu postanowiłam zbadać wpływ podstawników elektrono-donorowych i elektrono-akceptorowych na delokalizację elektronów  $\pi$  w sześciocłonowym pierścieniu modelowego układu 3-(aminometyleno)piran2,4-dionu. W tym celu przeprowadziłam obliczenia kwantowo chemiczne na poziomie DFT i, w oparciu o teorię QTAIM, przeanalizowałam parametry geometryczne oraz topologiczne dla możliwych form tautomerycznych i dla stanu przejściowego (Schemat 5).

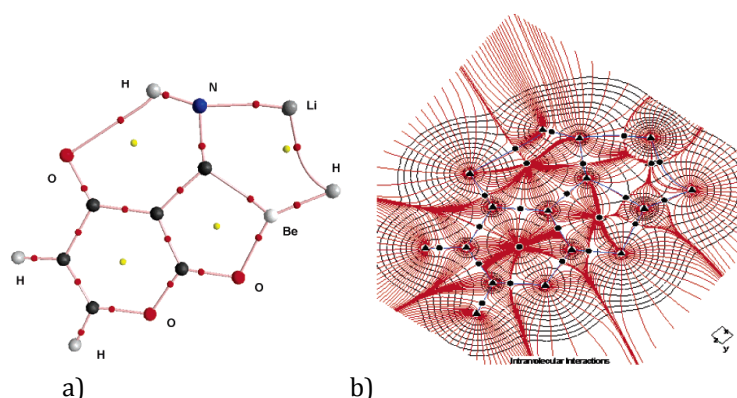


Schemat 5. Możliwe formy tautomeryczne 3-(aminometyleno)piran2,4-dionu: forma A – z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym typu N-H...O; forma B – z wiązaniem wodorowym typu O-H...N.

<sup>22</sup> V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. J. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 4917-4925.

Atom F, podstawiony w pozycji R2, jako podstawnik elektrono-akceptorowy, powinien zmniejszać powinowactwo atomu N do protonu, co sprawia wzmocnienie wiązania wodorowego. Taka sytuacja byłaby zgodna z wnioskiem zaproponowanym przez Gilliego.<sup>21</sup> Jednakże, przeprowadzone przeze mnie obliczenia wykazały, że nie ma istotnych zmian w długościach wiązań pierścienia sześciocząłowego, nawet dla układów z podstawnikami elektrono-akceptorowymi, dla których zarówno parametry geometryczne i energetyczne wskazywały na istnienie najsilniejszych wiązań wodorowych. Jednak nie można w tym przypadku wykluczyć wpływu innych oddziaływań, również zaobserwowanych. Ponadto, ze względu na heterojądrowy charakter rozpatrywanych oddziaływań ważną rolę mogą odgrywać inne efekty.

Wyniki obliczeń dla modelowych układów wykazały zależność pomiędzy parametrami energetycznymi ( $H$ ,  $G$ ,  $V$ ) a odległością kontaktu  $H\dots N/O$ , jak również pomiędzy gęstością elektronową w punkcie krytycznym pierścienia i gęstością elektronową oddziaływania  $H\dots N/O$ . Okazało się, że gęstość elektronowa w punkcie krytycznym pierścienia zwiększa się wraz ze wzrostem gęstości elektronowej oddziaływań, natomiast maleje, gdy rośnie gęstość elektronowa wiązania kowalencyjnego. Wartości gęstości elektronowej dla stanów przejściowych łączą harmonijnie obydwie zależności. Korelacje te pokazują, że wiązania wodorowe z jednej strony graniczą płynnie z kowalencyjnymi wiązaniami, zaś z drugiej strony kontinuum z oddziaływaniami van der Waalsa. Jak wspomniałam wyżej, oprócz wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w analizowanych układach, zaobserwowałam inne dodatkowe oddziaływania, takie jak  $Be^{\delta+}\dots^{\delta-}O$ ,  $Li^{\delta+}\dots^{\delta-}O$ ,  $Li^{\delta+}\dots^{\delta-}F$  i  $Li^{\delta+}\dots^{\delta-}H$ , z których  $Be^{\delta+}\dots^{\delta-}O$  jest najsilniejsze z wartością gęstości elektronowej z przedziału 0,0728-0,0910au (dla porównania w dimerze wody, dla którego energia oddziaływania została oszacowana na 5 kcal/mol, gęstość elektronowa oddziaływania  $H\dots O$  wynosi 0,024 j.a.<sup>23</sup>). Takie oddziaływanie to wiązanie wodorkowe (odwrotne wiązanie wodorowe), symbolicznie opisane jako  $X-H\dots Y$ , gdzie atomy X i Y są atomami elektrododatnimi, a atom H atomem obdarzonym cząstkowym ładunkiem ujemnym (Rysunek 6). Wyniki tych badań opisano w pracy [H5].



Rysunek 6. a) Graf molekularny układu modelowego z  $R1=BeH$  i  $R2=Li$ . Atomy węgla, oznaczono czarnym kolorem (niepodpisane), pozostałe atomy z symbolami. b) Mapa konturowa gęstości elektronowej (czarne linie) dla tego samego układu (zachowano to samo ustawienie). Trójkąty odpowiadają atraktorom, kółka punktom krytycznym wiązania i pierścienia.

W kolejnym projekcie badawczym do obliczeń wybrałam układy modelowe, zbliżone do pochodnych oksafosfinianu. Badałam wpływ różnych podstawników na efekt delokalizacji elektronów  $\pi$  w sześciocząłowym pierścieniu oraz na moc wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Analizowałam parametry geometryczne i topologiczne, ze szczególnym uwzględnieniem eliptyczności wiązania. Wyniki wskazały, że wartości eliptyczności dla wiązania formalnie pojedynczego (d2) są zawsze podwyższone w stosunku do referencyjnej wartości i ich średnia wartość wynosi 0,168, natomiast w przypadku wiązania formalnie podwójnego (d3) w większości przypadków są obniżone, a średnia wartość wynosi 0,217 (eliptyczność  $\varepsilon = 0,014$  dla C-C w butanie,  $\varepsilon = 0,298$  dla C=C w etenie<sup>24</sup>). Uzyskane dane

<sup>23</sup> M. Domagała, S. J. Grabowski, *J. Phys. Chem. A*, 2005, 109, 5683-5688.

<sup>24</sup> P. Popelier, *Atoms in Molecules An Introduction*, 2000, Harlow, England: Pearson Education Limited,

geometryczne dowodzą, że wydłużeniu wiązania d3 towarzyszy spadek eliptyczności wiązania, natomiast skróceniu wiązania d2 towarzyszy wzrost wartości eliptyczności. Pozwala to przypuszczać, że niektóre rozpatrywane układy wykazują delokalizację elektronów  $\pi$  wewnątrz *quasi*-pierścienia, nie mniej jednak interpretacja eliptyczności dla tych modelowych układów nie jest jednoznaczna.

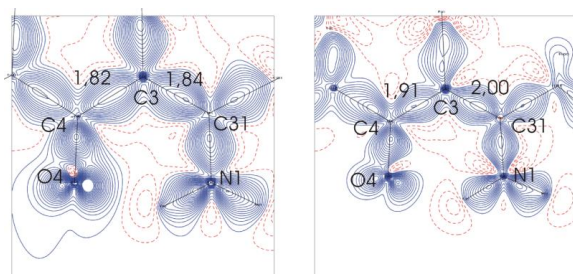
Sprawdziłam również, wpływ podstawników elektrono-donorowo akceptorowych na moc wiązania. Otrzymane dane wskazały, że najmocniejsze wiązanie wodorowe jest określone dla układu OxP\_FNBeH, z kombinacją podstawnika elektronoakceptorowego oraz elektrondonorowego. Parametry topologiczne i energetyczne wskazały, że większość analizowanych wiązań wodorowych można zaliczyć do słabych wiązań wodorowych. W przypadku pochodnych oksafosfinowych, przeciwie do modelowych układów chromonowych, opisanych wcześniej w pracy [H5], istotny wpływ na moc wiązania wodorowego ma kondensacja pierścienia, powstającego przez wiązanie wodorowe z pierścieniem oksafosfinianowym o niearomatycznym charakterze. Wyniki badań dla modelowych układów oksafosfinianowych przedstawione były w pracy [H7].

### Eksperymentalne badania rozkładu gęstości elektronowej w wiązaniach wodorowych

Informacje o rozkładzie gęstości elektronowej w cząsteczce można wyznaczyć na dwa sposoby: z obliczeń kwantowo-chemicznych i eksperymentalnie, w oparciu o wysokorozdzielcze pomiary rentgenowskie.

Wysokorozdzielcze badania eksperymentalnej gęstości elektronowej są dalekie od standardowego podejścia i mają określone wymagania eksperymentalne, wykraczające poza standardowe pomiary: wysoką rozdzielczość pomiaru dyfrakcyjnego na poziomie subatomowym ( $0,45\text{\AA}$ ), bardzo dobrej jakości monokryształ, niską temperaturę pomiaru, stabilność wiązki promieniowania ze względu na wydłużony czas pomiarowy, staranną redukcję danych, by maksymalnie zredukować statystyczne błędy, wynikające z absorpcji ekstynkcji i skalowania obrazów dyfrakcyjnych. Takie warunki eksperymentalne zapewniał ośrodek synchrotronowy Hasylab/DESY w Hamburgu, gdzie zostały zrealizowane wysokorozdzielcze pomiary dla pochodnych: ChD1, ChD3, ChD4 i OxP7 w ramach 3 projektów badawczych (realizowanych wspólnie z dr Lilianną Chęcińską). Eksperymentalne badania rozkładu gęstości elektronowej opisałam w pracach [H8, H9, H11] i omówiłam w niniejszym podrozdziale.

Porównałam rozkład gęstości elektronowej w punktach krytycznych wiązań sześciocłonowego pierścienia chelatowego oraz w punktach krytycznych wiązań w pierścieniu aromatycznym. Stwierdziłam, że wiązania te charakteryzują się podwyższoną wartością gęstości elektronowej i są zbliżone do siebie i do wartości charakterystycznych dla wiązań  $C_{ar}-C_{ar}$ . Wyjątek stanowi struktura OxP7, gdzie różnica w gęstościach elektronowych na wiązaniu formalnie pojedynczym (C4-C3) i formalnie podwójnym (C3=C31) wynosi około  $0,1 e/\text{\AA}^3$  (Rysunek 7). Ponadto zbadalam eliptyczność tych wiązań, która jest podwyższona dla wiązań formalnie pojedynczych i wyrównana z eliptycznością wiązań formalnie podwójnych. Pozwoliło to wnioskować o częściowym charakterze  $\pi$  wiązań wewnątrz zamykającego się pierścienia dla cząsteczek struktur ChD1, ChD3, ChD4.



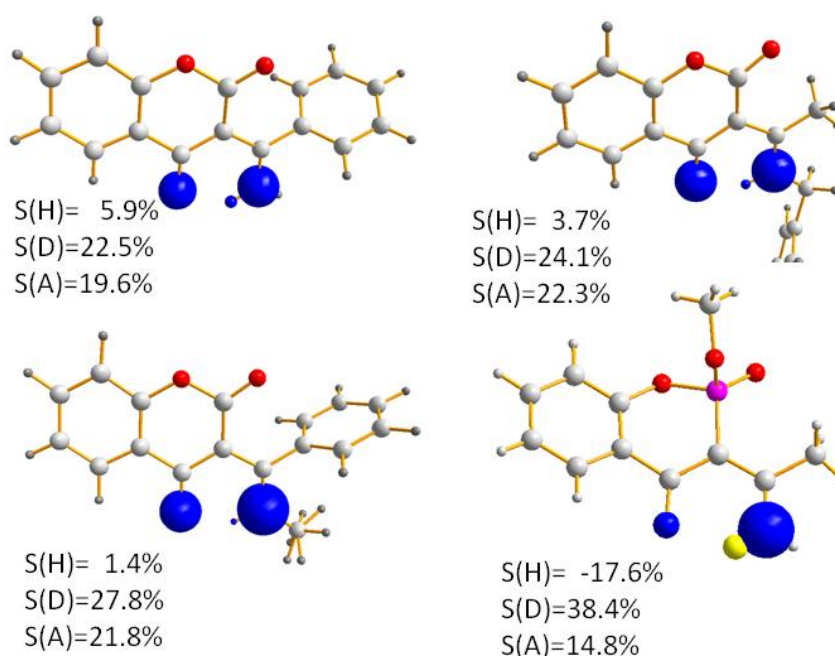
Rysunek 7. Mapa gęstości deformacyjnej dla struktury ChD1 (po lewo) i OxP7 (po prawo) z naniesionymi wartościami gęstości elektronowej (w  $e/\text{\AA}^3$ ) na wiązaniach C4-C3 i C3=C31 (formalnie pojedynczych i podwójnych). Wartość gęstości elektronowej w BCP wiązania  $C_{ar}-C_{ar}$  wynoszą odpowiednio:  $1,90 e/\text{\AA}^3$  dla ChD1 i  $2,09 e/\text{\AA}^3$  dla OxP7.



Stało się jasne, że w przypadku struktury OxP7, gdzie charakter  $\pi$  wiązań w chelatowym pierścieniu nie jest oczywisty, wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe należy dodatkowo scharakteryzować innymi parametrami topologicznymi. W tym celu przeanalizowałam funkcję źródła (ang. *Source Function, SF*), wprowadzoną przez Badera i Gattiego.<sup>25</sup> Wartość atomowej funkcji źródła  $S(\mathbf{r}, \Omega)$ , pochodzącej od atomu  $\Omega$  w dowolnym punkcie  $\mathbf{r}$ , najczęściej wyrażana jest jako udział w gęstości elektronowej w punkcie  $\mathbf{r}$ :

$$S\%(r, \Omega) = \left[ \frac{S(r, \Omega)}{\rho(r)} \right] 100\%$$

Gatti zastosował badanie procentowych udziałów atomowych  $S(\%)$ , pochodzących od atomu donora (D), wodoru (H) i akceptora (A) w gęstości elektronowej wiązania wodorowego (D-H...A) do klasyfikacji różnych typów wiązań i oddziaływań, w szczególności wiązań wspomaganych różnymi efektami.<sup>26</sup> Analiza wkładów gęstości elektronowej, pochodzących od atomów donora, akceptora i wodoru, potwierdziła w trzech przypadkach, że rozpatrywane wiązania wewnątrzcząsteczkowe należały do wiązań wodorowych wspomaganych rezonansem (ChD1, ChD3, ChD4), natomiast w przypadku struktury OxP7 wiązanie to zaklasyfikowałam do izolowanego wiązania wodorowego (Rysunek 8).



Rysunek 8. Procentowy udział atomów wodoru  $S(\text{H})$ , donora  $S(\text{D})$  i akceptora  $S(\text{A})$  w gęstości elektronowej punktu krytycznego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Udziały przedstawione są jako kule wielkości proporcjonalnej do wartości udziałów atomowych. Udziały dodatnie – kolor niebieski, udziały ujemne – kolor żółty.

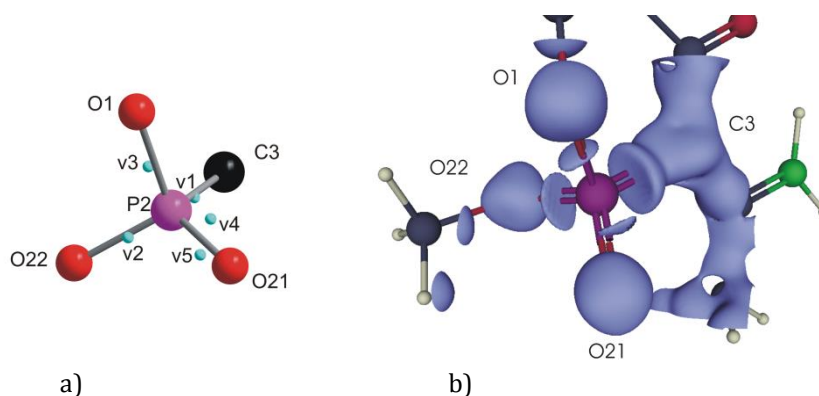
Obecność ugrupowań C=O i P=O oraz różnych podstawników w pozycji 3, w badanych pochodnych, spowodowała utworzenie licznych połączeń międzycząsteczkowych typu N-H...O lub C-H...O. W oparciu o model multipolowy stało się możliwe oszacowanie odpowiednich funkcji z wyrażenia Abramowa<sup>27</sup> i przeprowadzenie analizy topologicznej, która wskazała, że oddziaływania międzycząsteczkowe należą do słabych oddziaływań o charakterze elektrostatycznym ( $H_{\text{BCP}} > 0, \nabla^2 \rho(r_{\text{BCP}})$ ).

<sup>25</sup> R. F. W. Bader, C. Gatti, *Chem. Phys. Lett.*, 1998, 287, 233-238.

<sup>26</sup> a) C. Gatti, L. Bertini, *Acta Cryst.*, 2004, A60, 438-449; b) C. Gatti, F. Cargnoni, L. Bertini, *J. Comput. Chem.*, 2003, 24, 422-436; c) C. Gatti, D. Lasi, *Faraday Discuss.*, 2007, 135, 55-78; d) C. Gatti, *Struct. Bond.*, 2012, 147, 193-285.

<sup>27</sup> Yu. A. Abramov, Yu. A., *Acta Cryst.*, 1997, A53, 264-272.

W cząsteczce oksafosfinianu atom P ma cztery różne połączenia: P-C<sub>pierścień</sub>, P-O<sub>pierścień</sub>, P-O<sub>Me</sub>, P=O. Obecna koncepcja odnosząca się do modelu wiązań atomu P głosi, że wiązania te można opisywać jako: jedno wiązanie  $\sigma$  i trzy wiązania zwrotne  $\pi$  (ang.  $\pi$ -back bonds), jedno wiązanie  $\sigma$  i dwa wiązania zwrotne  $\pi$  oraz trzy zgięte wiązania (ang. *banana bonds* or *bent bonds*, tzw. wiązania bananowe).<sup>28</sup> Analiza rozkładu ładunku na powłokach walencyjnych i dodatnia wartość Laplasjanu wskazuje na częściowo jonowy charakter tego wiązania P=O. Dodatkowo przeprowadziłam analizę rozmieszczenia maksimów ujemnej wartości Laplasjanu na powłokach walencyjnych (Rysunek 9). Brak jest maksimum na ścieżce wiązania P=O, natomiast widoczne są dwa maksima w pobliżu wiązania P=O. Wskazuje to na model wiązania zgiętego (ang. *bent bond*)



Rysunek 9. a) Graficzna reprezentacja maksimów ujemnego Laplasjanu na powłokach walencyjnych wokół atomu P; b) izopowierzchnia ujemnego Laplasjanu na powłokach walencyjnych.

Dla trzech pochodnych chromonu porównałam parametry topologiczne, tj. gęstość elektronową i jej Laplasjan w punktach krytycznych wiązań w obszarze wspólnego fragmentu cząsteczek. Uzyskane dane wskazują na dużą zdolność przenoszenia/transferowalność (ang. *transerability*) własności atomowych dla poszczególnych atomów, znajdujących się w określonym chemicznym sąsiedztwie. Przenoszenie własności elektronowych atomów lub submolekularnych fragmentów jest narzędziem, za pomocą którego z tych fragmentów lub atomów można opisać addytywną strukturę elektronową makrocząsteczek, takich jak np. białka lub oligo/polinukleotydy. Takie wyniki są bardzo istotne dla aplikacji własności atomowych w bazach danych, których opracowywanie rozpoczęto w ostatniej dekadzie.<sup>29</sup>

### Analiza oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych w oparciu o wskaźniki przestrzenne

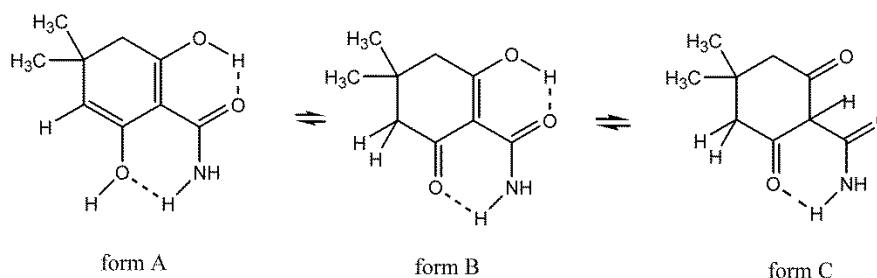
Zastosowanie funkcji źródła do opisu wiązań wewnątrzcząsteczkowych w pracach [H8, H9, H11] zainspirowało mnie do poszukiwania kolejnych deskryptorów, które mogą stać się następnym argumentem na istnienie wiązania wodorowego wspomaganego rezonansem.

W innym projekcie badawczym analizowałam strukturę krystaliczną z dwoma wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi, sąsiadującymi ze sobą (Schemat 6). Związek ten może występować w różnych formach tautomerycznych (Schemat 6), a badania krystalograficzne i

<sup>28</sup> D. G. Gilheany, *Chem. Rev.*, 1994, 94, 1339–1374; b) E. Denehy, J. M. White, S. J. Williams, *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 8871–8886.

<sup>29</sup> a) Bank ELMAM: B. Zarychta, V. Pichon-Pesme, B. Guillot, C. Lecomte, C. Jelsch, *Acta Cryst.*, 2007, A 63, 108–125; b) S. Domagała, B. Fournier, D. Liebschner, B. Guillot, C. Jelsch, *Acta Cryst.*, 2012, A 68, 337–351; c) baza Invariom: B. Dittrich, T. Koritsanszky, P. Luger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2004, 43, 2718–2721; d) B. Dittrich, C. Hübschle, P. Luger M. A. Spackman, *Acta Cryst.*, 2006, D 62, 1325–1335; e) bank UBDB: T. Koritsanszky, A. Volkov, P. Coppens, *Acta Cryst.*, 2002, A 58, 464–472; f) A. Volkov, X. Li, T. Koritsanszky, P. Coppens, *J. Phys. Chem.*, 2004, A 108, 4283–4300; g) P. Dominiak, A. Volkov, X. Li, M. Messerschmidt, P. Coppens, *J. Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 232–247; h) K. Jarzemska, P. Dominiak, *Acta Cryst.*, 2012, A68, 139–147.

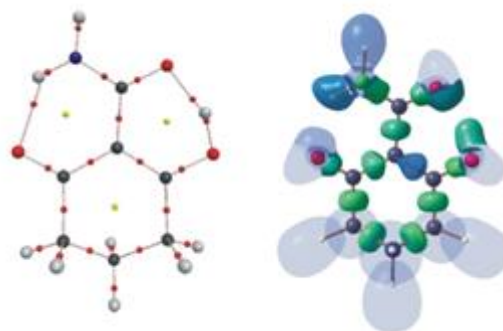
obliczenia kwantowo-chemiczne potwierdziły istnienie formy B, która odpowiada formie występującej w ciele stałym.



Schemat 6. Możliwe formy tautomeryczne związku B (2-hydroksy-4,4-dimetylo-6-oksocykloheks-1-enokarboksyamid (forma B)).

W oparciu o strukturę krystaliczną zaproponowałam sześć różnych układów modelowych, z podwójnym wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym. Dla wszystkich modeli wygenerowane zostały teoretyczne czynniki struktury (program TONTO<sup>30</sup>), które były podstawą do multipolowego udoładnienia. Następnie przeprowadziłam analizę QTAIM, funkcji źródła, indeksu lokalizacji elektronów (ang. *Electron Localizability Index*, ELI) i indeksu delokalizacji (ang. *delocalization index*,  $\delta$ ), (Rysunek 10).<sup>31</sup>

Wartości udziałów atomowych donora, wodoru i akceptora (ujemne wartości S(H)) potwierdzają brak delokalizacji elektronów  $\pi$  w pierścieniu, który jest zamykany przez wiązanie N-H...O i takie wiązania wodorowe mogą być zaklasyfikowane, jako izolowane wiązania wodorowe (IHB). Natomiast wiązania typu O-H...O, klasyfikują się, jako wiązania wodorowe wspomagane rezonansem (RAHB). Obliczenia funkcji źródła dla układów N-H...O<sup>32</sup> wzbogaciły bibliotekę prototypowych wartości udziałów atomowych, która wprawdzie jest ciągle wzbogacana, jednak głównie dotyczy to wiązań typu O-H...O.<sup>33</sup>



Rysunek 10. Graf molekularny (po lewo) i populacja elektronowa ELI-D basenu dla jednej modelowej struktury (po prawo). Kolory basenów są następujące: małe baseny – kolor zielony, duże baseny – kolor niebieski i przezroczysty. Na rysunku widoczny jest wyraźnie większy basen na wiązaniu C=C, który obrazuje podwójny charakter tego wiązania.

<sup>30</sup> D. Jayatilaka, D. J. Grimwood, TONTO: A Fortran Based Object-Oriented System for Quantum Chemistry and Crystallography, User Manual, The University of Western Australia, Perth, Australia, 2003.

<sup>31</sup> a) M. Kohout, *Int. J. Quant. Chem.*, 2004, 97, 651-658, b) R.F.W. Bader, M.E. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 7391-7399.

<sup>32</sup> M. Schmidtman, L.J. Farrugia, D.S. Middlemiss, M.J. Gutmann, G.J. McIntyre, C.C. Wilson, *J. Phys. Chem.*, 2009, A113, 13985-13997.

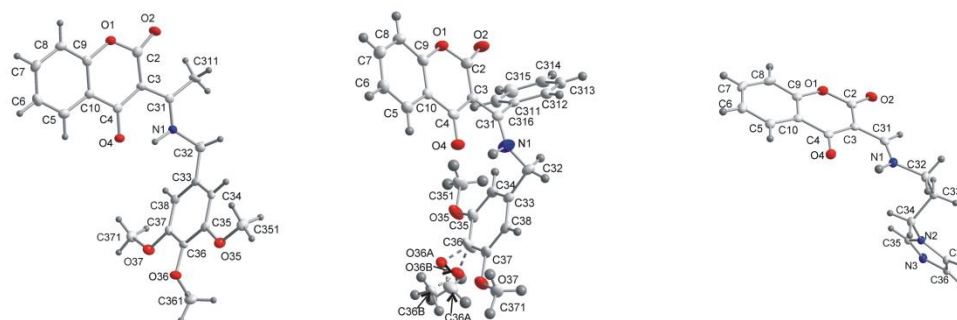
<sup>33</sup> a) J. Overgaard, B. Schiott, F.K. Larsen, B.B. Iversen, *Chem. Eur. J.*, 2001, 17, 3756-3767; b) D.E. Hibbs, J. Overgaard, R.O. Piltz, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1191-1198; c) J. Sorensen, H.F. Clausen, R.D. Poulsen, J. Overgaard, B. Schiott, *J. Phys. Chem.*, 2007, A111, 345-351; d) C. Gatti, *Struct. Bond.*, 2012, 147, 193-286.

Obliczone wartości ELI-D pokazują, że gęstość elektronowa jest nierównomiernie rozłożona na wiązaniach w powstających *quasi* pierścieniach. We wszystkich przypadkach jest większa w porównaniu do pierścienia alifatycznego i zawsze przyjmuje większe wartości dla pierścieni/układów homojądrowych. Uzyskane indeksy delokalizacji również wskazują, że efekt rezonansowy jest bardziej wyraźny w pierścieniu zamykającym się poprzez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie O-H...O.

Wszystkie rozpatrywane wskaźniki przestrzenne korelują ze sobą i są dobrym narzędziem do opisu stopnia delokalizacji wiązań w pierścieniach, zamykanych przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Wyniki zostały opisane w pracy [H10].

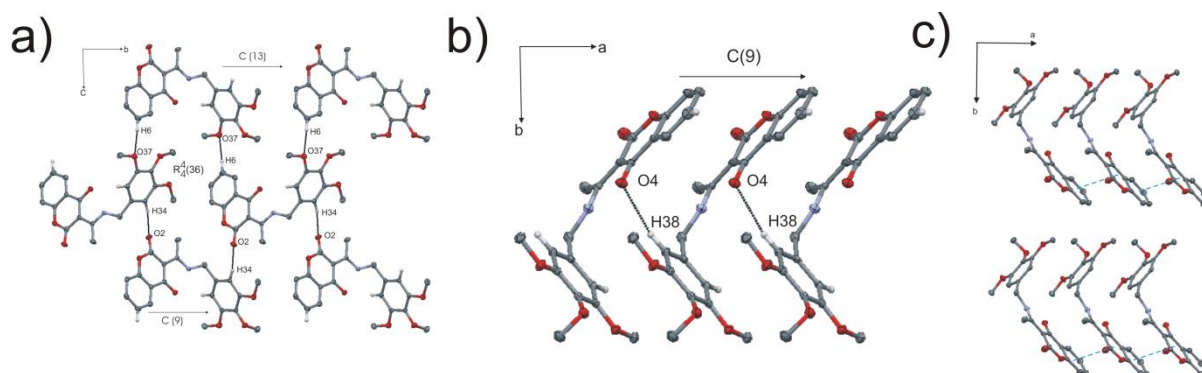
### Organizacja cząsteczek w kryształach pochodnych chromonu

Słabe oddziaływania międzycząsteczkowe odgrywają dużą rolę w rozmieszczeniu cząsteczek w kryształach.<sup>2</sup> Kolejne trzy pochodne chromonu badałam pod kątem aranżacji cząsteczek w sieci krystalicznej, w wyniku słabych oddziaływań międzycząsteczkowych (Rysunek 11).



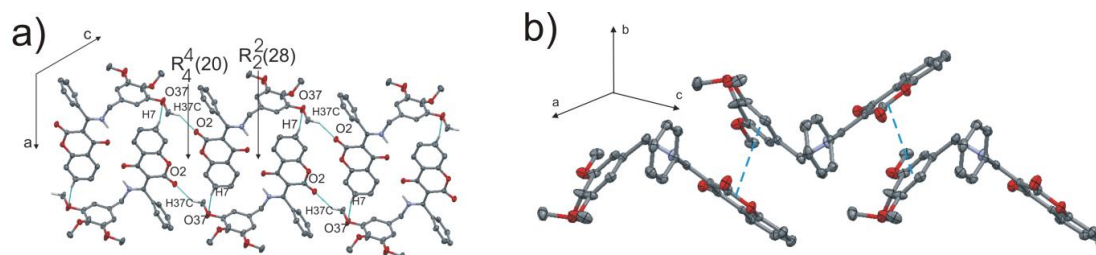
Rysunek 11. Struktury krystaliczne pochodnych chromonu ChD5, ChD6 i ChD7 (związek I, II, III).

W sieci krystalicznej związku I (ChD5) można wyróżnić warstwy cząsteczek oddziałujących ze sobą wiązaniami C-H...O, układających się na płaszczyźnie (100). Oddziaływania C-H...O tworzą motywy pierścieniowe, oraz łańcuchowe. Tak utworzone warstwy cząsteczek wzmacniane są dodatkowymi oddziaływaniami C-H...O i  $\pi$ ... $\pi$ , tworząc łańcuchy dwuwymiarowych wstęg rozciągających się wzdłuż kierunku [100] (Rysunek 12).



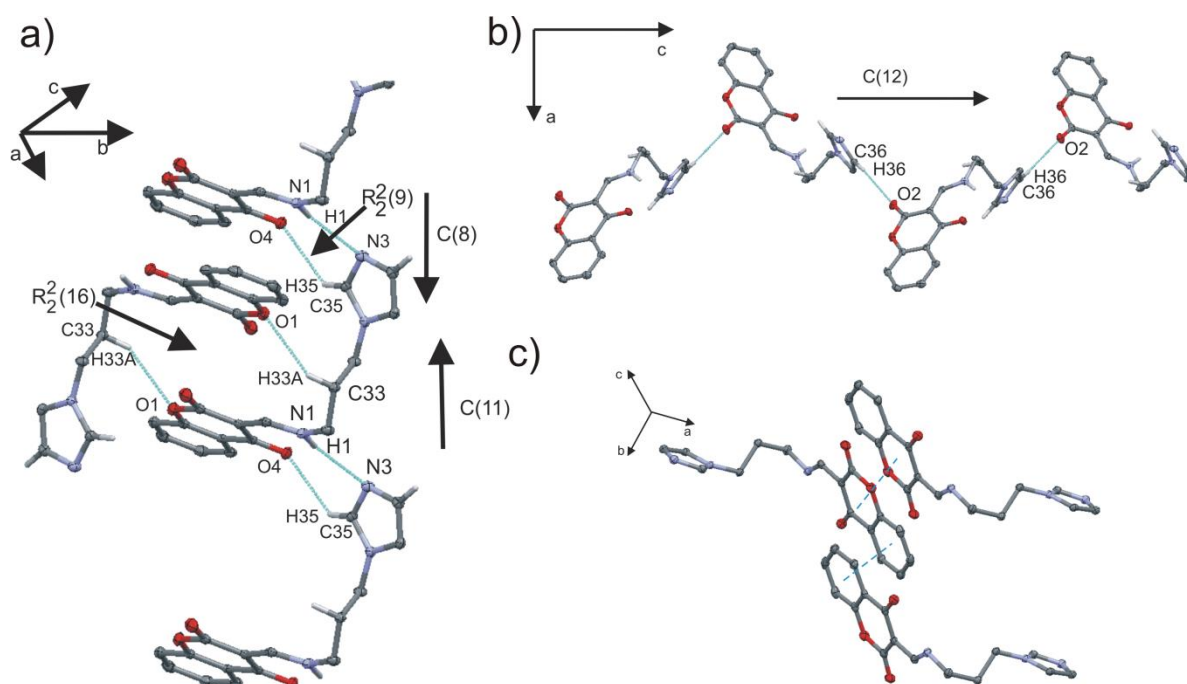
Rysunek 12. Aranżacja cząsteczek związku I (ChD5) w sieci krystalicznej: a) warstwy cząsteczek, układających się na płaszczyźnie (100), połączonych wiązaniami wodorowymi C-H...O, które tworzą motywy  $R^4_2(36)$ , C(13) i C(9); b) wstęgi tworzące motyw C(9); c) podwójne wstęgi formujące się dzięki oddziaływaniu  $\pi$ ... $\pi$ .

W upakowaniu cząsteczek związku II (ChD6) wyróżniłam dwie główne podstruktury (Rysunek 13). Jedną z nich to warstwy powstałe dzięki oddziaływaniom C-H...O, generując motywy pierścieniowe układające się na płaszczyźnie (010). Kolejne warstwy połączone są oddziaływaniami typu  $\pi$ ... $\pi$ .



Rysunek 13. Rozmieszczenie cząsteczek w sieci krystalicznej związku II (ChD6); a) warstwa utworzona przez wiązania C-H...O; b) oddziaływania  $\pi$ ... $\pi$  łączące warstwy.

W cząsteczce związku III (ChD7) obecne jest silne ugrupowanie donorowe N-H (Rysunek 14). W konsekwencji tego sieć krystaliczna, stabilizowana jest poprzez oddziaływania N-H...N, C-H...O,  $\pi$ ... $\pi$  i C-H... $\pi$ . W wyniku oddziaływań N-H...N i C-H...O tworzą się motywy łańcuchowe, ale kombinacja tych oddziaływań powoduje utworzenie pierścienia R<sub>2</sub><sup>2</sup>(9). Kolejny motyw pierścieniowy R<sub>2</sub><sup>2</sup>(16) powstaje dzięki oddziaływaniu C-H...O. Inne oddziaływanie C-H...O powoduje powstanie jednowymiarowego zygzakowatego łańcucha, rozciągającego się wzdłuż osi Z. Dodatkowo strukturę stabilizują wiązania  $\pi$ ... $\pi$ .



Rysunek 14. Podstruktury wyróżniające się w sieci krystalicznej związku III (ChD7); a) dwa motywy łańcuchowe C(8) i C(11), których kombinacja powoduje tworzenie się łańcucha R<sub>22</sub>(16); b) łańcuch C(12) utworzony przez oddziaływanie C-H...O; c) oddziaływania typu  $\pi$ ... $\pi$ .

Badane pochodne należą do grupy związków o potwierdzonej aktywności biologicznej.<sup>34</sup> Poszukując zależności pomiędzy cechami strukturalnymi, a aktywnością biologiczną, zbadalam korelację

<sup>34</sup> a) E. Budzisz, E. Brzezińska, U. Krajewska and M. Różalski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38, 597-603; b) K. V. Sashidara, S. Avula, K. Sharna, G. R. Palanti and S. R. Bathula, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 60, 120-127; c) S. Y. Park, M. Ebiara, Y. Kubota, K. Fuabiki and M. Matsui, *Dyes Pigm.*, 2009, 82, 258-267.

między lipofilowością pochodnych chromonu i różnymi oddziaływaniami w sieci krystalicznej. Do grupy badanych pochodnych dołączyłam również pochodną chromonu ChD2 [H3], dla której były dostępne dane o lipofilowości. W oparciu o analizę powierzchni Hirshfelda<sup>35</sup> obliczyłam procentowy udział poszczególnych typów kontaktów. Badania wykazały, że log P (miara lipofilowości związków biologicznie czynnych) koreluje wprost proporcjonalnie do procentowego udziału oddziaływań C...H w powierzchni Hirshfelda.

Kompletny opis oddziaływań, wraz z parametrami geometrycznymi i reprezentacją kontaktów na powierzchni Hirshfelda, przedstawiony jest w pracy [H12].

## Podsumowanie

W opisanym cyklu prac habilitacyjnych przedstawione są badania strukturalne i elektronowe oddziaływań wewnątrz – i międzycząsteczkowych w pochodnych oksafosfinianu i chromonu. Podczas ich realizacji wykonałam badania rentgenograficzne, w tym również o wysokiej rozdzielczości, analizę struktur wybranych pochodnych i obliczenia kwantowo-chemiczne dla wybranych układów modelowych. Pozwoliło to na wyciągnięcie ogólnych obserwacji:

- dla serii struktur krystalicznych pochodnych chromonu i oksafosfinianu zostały potwierdzone zmiany w parametrach geometrycznych, w zamykającym się sześcioczłonowym pierścieniu chelatowym świadczące o tym, że obserwowane wiązanie wodorowe można zaliczyć do wiązań wodorowych wspomaganych rezonansem,
- na podstawie parametrów topologicznych oszacowano wartość energii wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego i zaklasyfikowano te wiązania do wiązań wodorowych średniej mocy o częściowym charakterze kowalencyjnym tego oddziaływania,
- na podstawie badań rentgenograficznych i obliczeń kwantowo-chemicznych stwierdzono, że układy z wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami N-H...O są bardziej stabilne niż układy z oddziaływaniami O-H...N,
- dla badanych układów modelowych istnieje zależność pomiędzy odległością kontaktu H...O bądź długością wiązania N-H, a gęstością elektronową odpowiedniego punktu krytycznego wiązania wodorowego
- większa delokalizacja elektronów  $\pi$ , w zamykającym się sześcioczłonowym pierścieniu, odzwierciedlona jest w większych wartościach gęstości punktu krytycznego pierścienia,
- dla układów modelowych pochodnych chromonu z różnymi podstawnikami elektrono donorowymi i elektrono akceptorowymi istnieją zależności pomiędzy parametrami energetycznymi ( $H$ ,  $G$ ,  $V$ ) a odległością kontaktu H...N/O oraz pomiędzy gęstością elektronową w punkcie krytycznym pierścienia i gęstością elektronową oddziaływania H...N/O,
- dla wyżej wymienionych układów nie obserwuje się istotnych zmian w długościach wiązań sześcioczłonowego pierścienia, nawet dla układów o najsilniejszych wiązaniach wodorowych, co może być efektem, pojawiających się dodatkowych oddziaływań,
- eliptyczność wiązania jest dobrą miarą delokalizacji elektronów  $\pi$  w zamykającym się pierścieniu, w przypadku wyników otrzymanych w oparciu o rozkład eksperymentalnej gęstości elektronowej,
- wiązania w sześcioczłonowym pierścieniu chelatowym charakteryzują się podwyższoną wartością realnej gęstości elektronowej,
- wyniki uzyskane z badań nad eksperymentalną gęstością elektronową pozwoliły na zastosowanie funkcji źródła i w sposób jednoznaczny, potwierdziły, że w trzech przypadkach wiązania wodorowe należą do wiązań wodorowych wspomaganych rezonansem,
- wiązanie P=O w strukturze oksafosfinianu wykazuje częściowo jonowy charakter a model tego wiązania można opisać jako wiązanie zgięte (ang. *bent bond*),

<sup>35</sup> a) M. A. Spackman and P. G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.*, 1997, 267, 215-220; b) M. A. Spackman and D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 2009, 11, 19-32; c) M. A. Spackman, J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 2008, 10, 377-388; d) F. L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta*, 1977, 44, 129-138.

- uzyskane dane wskazują na dużą zdolność przenoszenia/transferowalność (ang. *transferability*) własności atomowych dla poszczególnych atomów, znajdujących się w określonym chemicznym sąsiedztwie, co jest istotne przy opracowywaniu nowych baz danych własności atomowych,
- w układach modelowych z dwoma, sąsiadującymi ze sobą wiązaniami wodorowymi, wiązania typu N-H...O klasyfikują się jako izolowane wiązania wodorowe, a wiązania typu O-H...O jako wiązania wodorowe wspomagane rezonansem,
- powyższy wniosek został sformułowany w oparciu o analizę funkcji źródła dla prototypowych układów,
- indeks lokalizacji elektronów (ELI) i indeks delokalizacji ( $\delta$ ), wraz z parametrami topologicznymi, otrzymanymi w oparciu o teorię QTAIM oraz parametrami, otrzymanymi z analizy funkcji źródła są dobrymi deskryptorami, opisującymi stopień delokalizacji elektronów  $\pi$  w pierścieniach chelatowym,
- badanie aktywności biologicznej niektórych pochodnych wykazały, że związki te posiadają właściwości alkilujące i są interesujące jako potencjalne środki przeciwbakteryjne,
- wykazano, że lipofilowość związków koreluje z procentowym udziałem kontaktów C...H w powierzchni Hirshfelda.

Moim celem przy podejmowaniu badań przedstawionych we wniosku było wniesienie własnego wkładu w poszerzenie wiedzy o wiązaniu wodorowym. Przeprowadziłam charakterystykę tych wiązań w oparciu o badania eksperymentalne i obliczenia teoretyczne, wykraczając poza standardową metodykę – badania eksperymentalnej gęstości elektronowej. Zastosowanie eliptyczności, funkcji źródła, deskryptorów ELI-D oraz indeksu delokalizacji zwiększyło spektrum parametrów opisujących wiązanie wodorowe wspomagane rezonansem. Uzyskane wyniki mogą okazać się bardzo przydatne z punktu widzenia poznawczego i aplikacyjnego np. poprzez zastosowanie, jako wartości prototypowe dla wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych typu N-H...O.

M. Małecka