

AUTOREFERAT

Dr inż. Anna Komasa

**Synteza, analiza strukturalna i spektroskopowa oraz
modelowanie kwantowo-chemiczne soli i betain
zawierających czwartorzędową grupę amoniową**



Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii

Poznań 2018

Spis treści

Załącznik 1	Informacje o autorze.....	1
1.1	Dane personalne	1
1.2	Wykształcenie i stopnie naukowe.....	1
1.3	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	1
Załącznik 2.	Kopia dyplomu doktorskiego.....	2
Załącznik 3	Autoreferat	3
3.1	Wskazanie osiągnięcia naukowego	3
3.2	Lista artykułów naukowych stanowiących podstawę postępowania	3
3.3	Omówienie osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego	9
3.3.1	Wstęp.....	9
3.3.2	Synteza związków	13
3.3.3	Stosowane metody badawcze.....	14
3.3.4	Synteza i badania strukturalne soli amoniowych.....	19
3.3.5	Podwójne (<i>gemini</i>) czwartorzędowe sole 3-hydroksypirydyniowe i 3-hydroksymetylopirydyniowe.....	43
3.3.6	Terabromometalany(II) bispirydyniowe.....	53
3.3.7	Podsumowanie i wnioski	58
3.3.8	Perspektywy pracy badawczej	63
Załącznik 4	Dorobek naukowy	70
4.1	Publikacje w czasopismach naukowych znajdujących się w bazie JCR.....	70
4.2	Spis publikacji spoza bazy JCR.....	79
4.3	Spis komunikatów	81
4.4	Recenzje wydawnicze	88
4.5	Udział w badaniach naukowych i grantach	88
4.6	Działalność dydaktyczna.....	88
4.7	Nagrody i wyróżnienia.....	89
4.8	Osiągnięcia naukowe dotyczące poszczególnych stopni naukowych oraz pozostałych prac	89
Załącznik 5.	Kopie publikacji składających się na osiągnięcie habilitacyjne.....	91
Załącznik 6	Oświadczenia współautorów	92
Załącznik 7	Dane kontaktowe.....	93

Załącznik 1 Informacje o autorze

1.1 Dane personalne

Imię i nazwisko	Anna Komasa (rodowe Kania)
Dane kontaktowe	Pracownia Chemii Związków Heterocyklicznych Wydział Chemii UAM Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu ul. Umultowska 89b 61-614 Poznań e-mail: aniak@amu.edu.pl tel. 61 8291579
Stanowisko	Adiunkt

1.2 Wykształcenie i stopnie naukowe

Magister inżynier chemii 1989 r.	Politechnika Poznańska Wydział Technologii Chemicznej Uzyskanie tytułu „primus inter pares”
Doktor nauk chemicznych 1997 r.	Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii Rozprawa doktorska pt: “Równowaga prototropowa w kompleksach zasad azotowych i tlenowych z fenolami.” Promotor: prof. dr hab. Mirosław Szafran

1.3 Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.10.1989 – 30.09.1997	asystent, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii Zakład Fizycznej Chemii Organicznej
01.10.1997	adiunkt, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii Zakład Fizycznej Chemii Organicznej
Obecnie	Pracownia Chemii Związków Heterocyklicznych

Urlopy macierzyńskie i wychowawcze:

lipiec 1997 – wrzesień 2000
wrzesień 2002 – luty 2005
maj 2008 – kwiecień 2012

Załącznik 3 Autoreferat

3.1 Wskazanie osiągnięcia naukowego

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

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą postępowania habilitacyjnego jest cykl publikacji naukowych zatytułowany:

Synteza, analiza strukturalna i spektroskopowa oraz modelowanie kwantowo-chemiczne soli i betain zawierających czwartorzędową grupę amoniową

3.2 Lista artykułów naukowych stanowiących podstawę postępowania

Rozprawa habilitacyjna obejmuje cykl czternastu publikacji [H1] – [H14], które zostały opublikowane w czasopiśmie z listy Journal Citation Reports. Publikacje są załączone w wersji drukowanej w **Załączniku 5**. Oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich znajdują się w **Załączniku 6**.

Parametry bibliometryczne dla cyklu czternastu publikacji habilitacyjnych
(IF – Impact Factor z roku wydania, IF* – Impact Factor 5-letni).

Sumaryczny *Impact Factor* wynosi **25.88**, średni na pracę **1.85**.

Sumaryczny *Impact Factor pięcioletni* wynosi **25.68**, średni na pracę **1.83**.

Suma punktów MNiSW wynosi **335**, średnia liczba punktów na pracę **23.9**.

Średni udział habilitanta w tych pracach wynosi **73%**.

Nr	Publikacja	IF IF*	Udział (%)	Punkty MNiSW
[H1]	M. Szafran, A. Komasa , E. Bartoszak-Adamska, Crystal and molecular structure of 4-carboxy-piperidinium chloride (4-piperidinecarboxylic acid hydrochloride), <i>Journal of Molecular Structure</i> 827 (2007) 101-107. <i>Udział własny: synteza, wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, udział w przygotowaniu i korekcie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>	1.486 1.561	30%	20

[H2]	A. Komasa, A. Katrusiak, M. Szafran, P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, Molecular structure, hydrogen bonding and spectroscopic properties of the complex of piperidine-4-carboxylic acid with chloroacetic acid, <i>Journal of Molecular Structure</i> 889 (2008) 112-118. <i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, obliczenia kwantowo-chemiczne, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>	1.594 1.561	75%	20
[H3]	M. Anioła, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, A. Komasa, M. Szafran, Spectroscopic studies of the 1:1 complex of piperydyne-4-carboxylic acid (isonipetric) with 2,6-dichloro-4-nitrophenol, <i>Vibrational spectroscopy</i> 85 (2016) 35-42. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, obliczenia kwantowo-chemiczne, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>	1.740 1.929	70%	25
[H4]	M. Szafran, A. Komasa, M. Anioła, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Structure of the complex of dimethylphenyl betaine with dichloroacetic acid studied by X-ray diffraction, DFT calculations and infrared spectroscopy, <i>Vibrational Spectroscopy</i> 84 (2016) 92-100. <i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związku, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>	1.740 1.929	70%	25
[H5]	M. Szafran, A. Komasa, K. Ostrowska, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Structural, spectroscopic and theoretical studies of dimethylphenyl betaine complex with two molecules of 2,6-dichloro-4-nitrophenol, <i>Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy</i> 136 (2015) 1216-1226. <i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związku, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>	2.536 2.346	65%	30
[H6]	M. Szafran, A. Komasa, Z. Dega-Szafran, Spectroscopic and theoretical studies of bis(dimethylphenyl betaine) hydrochloride monohydrate, <i>Vibrational spectroscopy</i> 79 (2015) 16-23. <i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związku, analiza spektroskopowa, obliczenia kwantowo-chemiczne,</i>	1.740 1.929	80%	25

	<i>interpre-tacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami</i>			
[H7]	A. Komasa , A. Katrusiak, M. Kaźmierczak, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Spectroscopic, structural and theoretical investigation of bis(4-trimethylammonium)benzoate hydroiodide hydrate, <i>Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy</i> 136 (2015) 1149-1156.	2.536 2.346	80%	30
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związku, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem</i>			
[H8]	M. Szafran, A. Komasa , A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, P. Barczyński, X-ray and ab initio studies of the structure, vibrational and NMR spectra of 1-methyl-3-hydroxypyridinium chloride, <i>Journal of Molecular Structure</i> 844-845 (2007) 102-114.	1.486 1.561	70%	20
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związku, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>			
[H9]	P. Barczyński, A. Komasa , A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Molecular structure, hydrogen bonding, basicity and spectroscopic properties of 3-hydroxypyridine betaine hydrochloride monohydrate, <i>Journal of Molecular Structure</i> 832 (2007) 63-72.	1.486 1.561	70%	20
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związku, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami</i>			
[H10]	A. Komasa , M. Anioła, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, Tautomers of N-ethyl-3-oxopyridinium and its adduct with squaric acid in the solid, liquid and gas phases studied by X-ray, Raman, FTIR, NMR and DFT methods, <i>Vibrational Spectroscopy</i> 89 (2017) 102-112.	1.740 1.929	60%	25
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związków, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, przygotowanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami</i>			
[H11]	A. Komasa , P. Barczyński, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Structure, spectroscopy and DFT calculations of 1,2-di(3-hydroxymethylpyridinium)ethane dibromide, <i>Journal of Molecular Structure</i> 1120 (2016) 341-350.	1.753 1.561	75%	25

	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związków, koordynowanie przebiegu pracy, obliczenia kwantowo-chemiczne, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem</i>			
[H12]	A. Komasa , Spectroscopic and DFT studies of bis-3-hydroxypyridinium and bis-3-hydroxymethylpyridinium dibromides with tetramethylene linker, <i>Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy</i> 188 (2018) 456-458.	2.536 2.346	100%	30
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związków, obliczenia kwantowo-chemiczne, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem</i>			
[H13]	A. Komasa , M. Winkiel, P. Kwaśniewska, G. Cofta, Synthesis, spectroscopic, theoretical and antifungal study of gemini 3-hydroxy- and 3-hydroxymethylpyridinium dibromide <i>Journal of Molecular Structure</i> 1171 (2018) 888-897.	1.753 1.561	90%	20
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związków, koordynowanie przebiegu pracy, obliczenia kwantowo-chemiczne, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem</i>			
[H14]	A. Komasa , P. Barczyński, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, Spectroscopic, structural and theoretical investigation of 1,3-bis(3-hydroxymethylpyridinium)propane dibromide, tetrabromozincate and tetrabromocuprate, <i>Journal of Molecular Structure</i> 1163 (2018) 345-356.	1.753 1.561	85%	20
	<i>Udział własny: koncepcja pracy, synteza związków, koordynowanie przebiegu pracy, obliczenia kwantowo-chemiczne, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie i korekta manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem</i>			

Skrócone nazwy związków chemicznych stosowane w ramach autoreferatu

DCA	kwas dichlorooctowy
DCNP	2,6-dichloro-4-nitrofenol
DMPB	dimetylofenylobetaina (<i>N,N</i> -dimetylo- <i>N</i> -fenyloglicyna)
DMPB·DCA (4)	kompleks dimetylofenylobetainy z kwasem dichlorooctowym
DMPB·(DCNP) ₂ (5)	kompleks 1:2 dimetylofenylobetainy z 2,6-dichloro-4-nitrofenolem
DMPB·HCl	chlorowoderek dimetylofenylobetainy
(DMPB) ₂ ·HCl·H ₂ O (6)	monohydrat chlorowodoru bis(dimetylofenylobetainy)
3HOMP(2)Br ₂ (13)	dibromek 1,2-bis(3-hydroksymetylopirydinio)etanu
3HOMP(3)Br ₂ (14)	dibromek 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydinio)propanu
3HOMP(4)Br ₂ (16)	dibromek 1,4-bis(3-hydroksymetylopirydinio)butanu
3HOMP(10)Br ₂ (19)	dibromek 1,10-bis(3-hydroksymetylopirydinio)dekanu
3HOMP(12)Br ₂ (21)	dibromek 1,12-bis(3-hydroksymetylopirydinio)dodekanu
3HOMP(3)·CuBr ₄ (23)	tetrabromomiedzian(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydinio)propanu
3HOMP(3)·ZnBr ₄ (22)	tetrabromocynkan(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydinio)propanu
3HOP(10)BetBr (18)	monobetaina bromowodoru 1,10-bis(3-oksypirydinio)dekanu
3HOP(4)Br ₂ (15)	dibromek 1,4-bis(3-hydroksypirydinio)butanu
3HOP(10)Br ₂ (17)	dibromek 1,10-bis(3-hydroksypirydinio)dekanu
3HOP(12)Br ₂ (20)	dibromek 1,12-bis(3-hydroksypirydinio)dodekanu
3HOPB	betaina <i>N</i> -karboksymetylo-3-hydroksypirydiniowa
(3HOPB) ₂ ·HCl (9)	chlorowoderek bis(<i>N</i> -karboksymetylo-3-hydroksypirydiniowy)
3HOPB·HCl·H ₂ O (10)	hydrat chlorowodoru betainy <i>N</i> -karboksymetylo-3-hydroksypirydiniowej
H ₂ SQ	kwadrowodowy
MCA	kwadrowodowy
3OEP (11)	betaina <i>N</i> -etylo-3-oksypirydiniowa
3OEP·H ₂ SQ (12)	kompleks betainy <i>N</i> -etylo-3-oksypirydiniowej z kwasem kwadrowodowym
3OMP·HCl (8)	chlorowoderek <i>N</i> -metylo-3-hydroksypirydiniowy
P4C	kwadrowodowy 4-piperydynokarboksylowy
P4C·DCNP (3)	2,6-dichloro-4-nitrofenolan 4-karboksypiperydiniowy
P4C·HCl (1)	chlorowoderek kwasu 4-piperydynokarboksylowego
P4C·MCA (2)	monochlorooctan 4-karboksypiperydiniowy
TMAB	4- <i>N,N,N</i> -trimetyloamoniobenzoesan
(TMAB) ₂ ·HI (7)	jodowoderek bis(4- <i>N,N,N</i> -trimetyloamoniobenzoesanu)

Inne skróty stosowane w ramach autoreferatu

COSY	Correlation Spectroscopy
DFT	Density Functional Theory
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
GIAO	Gauge-Independent Atomic Orbitals
ISR	Isotopic Spectroscopic Ratio

HETCOR	Heteronuclear Correlations
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy
MAD	Mean Absolute Deviation
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCM	Polarizable Continuum Model
PED	Potential Energy Distribution
QACs	Quaternary Ammonium Compounds
r.m.s.	root mean square
TD DFT	Time-Dependent Density Functional Theory
UV-Vis	Ultraviolet-Visible Spectroscopy

3.3 Omówienie osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego

3.3.1 Wstęp

Czwartorzędowe związki amoniowe (QACs, ang. Quaternary Ammonium Compounds) są związkami organicznymi o charakterze jonowym. Ich cechą charakterystyczną jest obecność dodatnio naładowanego atomu azotu z czterema podstawnikami alkilowymi bądź alkiloarylowymi lub też będącego fragmentem pierścienia aromatycznego (np. pirydynowego, imidazolowego, chinolinowego) lub alicyklicznego (np. imidazolidynowego, piperidynowego, morfolinowego). Dodatni ładunek czwartorzędowego atomu azotu równoważony jest przez ujemny ładunek przeciwjonu. Otoczenie chemiczne atomu azotu wpływa na właściwości fizykochemiczne QACs decydując o niezwykłym bogactwie i różnorodności strukturalnej, a także aplikacyjnej tej grupy związków.

Czwartorzędowe związki amoniowe zostały po raz pierwszy zsyntezowane w roku 1890 przez N. Menschutkina¹. Od tamtego czasu cieszą się niesłabnącym zainteresowaniem, a swą popularność zawdzięczają wielu użytecznym właściwościom. Już na początku XX wieku opisano ich właściwości bakteriostatyczne². Od tego czasu rosła lawinowo liczba publikacji opisujących ich właściwości biobójcze oraz doskonałe właściwości powierzchniowo czynne. Częsteczki QACs posiadające strukturę kationowego surfaktantu często wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową (bakterie, grzyby, algi, lipofilowe wirusy, w tym HIV)^{3,4,5}. Ponadto są wykorzystywane jako biocydy, herbicydy⁶ oraz w przemyśle chemicznym, kosmetycznym^{7,8} spożywczym⁹, drzewnym (jako środki ochrony drewna)^{10,11}, przemyśle włókienniczym jako środki antyelektrostatyczne, zmiękczające tkaniny¹², stabilizujące barwniki oraz jako czynniki antykorozyjne¹³. W syntezie chemicznej QACs są stosowane jako katalizatory m. in. w reakcjach katalizy międzyfazowej^{14,15,16}. Znanych jest ponad 100 metabolitów zaliczanych do czwartorzędowych soli amoniowych naturalnie występujących w przyrodzie w bardzo szerokim zakresie: od bakterii, poprzez glony, rośliny, bezkręgowce, aż do kręgowców i pełniących w organizmach różnorodne życiowe funkcje¹⁷.

Czwartorzędowy kation amoniowy jest częstym elementem strukturalnym związków zwitterjonowych. Związki zwitterjonowe, zwane również związkami dipolarnymi, jonami obojnaczymi czy solami wewnętrznymi, zawierają w cząsteczce zarówno ładunek dodatni, jak i ujemny, przy czym cała cząsteczka jest obojętna. Najlepszym przykładem tego typu związków jonowych są aminokwasy. Ponieważ zawierają one zarówno grupę kwasową, jak i zasadową, zachodzi w nich wewnątrzcząsteczkowa reakcja kwas–zasada dająca formę zwitterjonową. Szczególnym typem związków zwitterjonowych są betainy. Betainy charakteryzują się występowaniem jedynie struktur jonowych. Nie można dla nich napisać struktury neutralnej, jak w przypadku aminokwasów, gdyż czwartorzędowy atom azotu jest całkowicie podstawiony, ale podstawnikami innymi niż atom wodoru. Nazwa pochodzi od betainy czyli trimetylopochothanej glicyny $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ (*N,N,N*-trimetyloglicyna, *N,N,N*-

trimetyloammoniooctan) wykrytej w XIX wieku w buraku cukrowym. Obecnie nazwa betaina obejmuje wszystkie sole wewnętrzne (jony dwubiegunowe, jony amfoteryczne) zawierające w tej samej cząsteczce kationową grupę amoniową, fosfoniową czy sulfoniową oraz ujemnie naładowaną grupę fenolanową, karboksylanową, fosforanową, siarczanową, siarczynową lub fosfinową^{18,19,20,21}. Betainy jako zwitteriony są związkami elektrycznie neutralnymi, nie posiadającymi formalnego ładunku (nie są jonami), ale zawierają zarówno dodatnie, jak i ujemnie naładowane grupy w tej samej cząsteczce. Najbardziej rozpowszechnione w przyrodzie są betainy będące alkilowymi pochodnymi aminokwasów. Przykładem takiego związku jest, wspomniana już, betaina glicyny, która w organizmach żywych pełni rolę donora grupy metylowej w katabolizmie homocysteiny²² oraz ulega akumulacji w cytoplazmie pełniąc rolę osmoprotektanta²³. Acetylocholina [(2-(acetyloksy)-*N,N,N*-trimetyloetanoamina)] jest najbardziej rozpowszechnionym neurotransmiterem, a karnityna o budowie betainowej (3-hydroksy-4-*N,N,N*-trimetyloamoniobutanian) ułatwia przenoszenia kwasów tłuszczowych przez błony mitochondrialne²⁴. W tego typu betainach przeciwne ładunki, znajdujące się w różnych fragmentach cząsteczki, oddzielone są od siebie przez jeden lub więcej atomów węgla o hybrydyzacji sp^3 . Różne modyfikacje betain, polegające na zamianie grup metylowych na inne podstawniki, przeprowadza się w celu otrzymania związków o nowych właściwościach. Szczególnym rodzajem betain tworzących się poprzez wbudowanie czwartorzędowego atomu azotu w pierścień aromatyczny są betainy mezomeryczne²⁵, w których ładunki ujemny i dodatni są zdelokalizowane w ramach wspólnego układu π -elektronowego i które daje się opisać wyłącznie przez dipolowe struktury graniczne. Homaryna (*N*-metylo-2-pirydyniokarboksylan) i trygonelina (*N*-metylo-3-pirydyniokarboksylan)^{26,27,28} są przykładami naturalnie występujących czwartorzędowych związków amoniowych zbudowanych na bazie pierścienia pirydynowego. Homaryna jest przykładem pseudo-krzyżowo skoniugowanej betainy mezomerycznej (PCCMB – Pseudo-Cross-Conjugated Mesomeric Betaines), a trygonelina przykładem krzyżowo skoniugowanej betainy mezomerycznej (CCMB – Cross-Conjugated Mesomeric Betaines)²⁵. Ostatnio stwierdzono, że trygonelina posiada właściwości hipoglikemiczne i może pomóc w utrzymaniu kontroli glikemii w cukrzycy²⁹. Homaryna występuje w glonach pełniąc funkcje związane z osmoadaptacją w środowisku morskim³⁰. Betainy z grupą fenolanową (O⁻) w pierścieniu pirydyniowym, chinoliniowym czy izochinoliniowym, należą do licznej grupy związków określanymi jako skoniugowane betainy mezomeryczne (CMB – Conjugated Mesomeric Betaines). W ich strukturach granicznych występują wspólne atomy, na których mogą znajdować się zarówno ładunki dodatnie jak i ujemne. Betainy tworzą kompleksy z kwasami nieorganicznymi, organicznymi i fenolami o stechiometrii 1:1, 2:1 oraz 1:2 stabilizowane poprzez wiązania wodorowe o zróżnicowanej mocy i geometrii oraz poprzez oddziaływania elektrostatyczne^{31,32}. Oddziaływania elektrostatyczne są jednym z głównych elementów decydujących o korelacjach pomiędzy strukturą a reaktywnością układów organicznych czy biologicznych. Na przykład, działanie biobójcze czwartorzędowych związków amoniowych jest wynikiem elektrostatycznych oddziaływań pomiędzy kationem amoniowym i ujemnie naładowaną ścianą komórkową³³.

Podwójne (*gemini*) czwartorzędowe sole amoniowe zawierają w swojej strukturze dwa dodatnio naładowane atomy azotu połączone ze sobą m. in. poprzez łącznik alkiłowy lub alkiloaryłowy. Badania wykazały, że sole bis-amoniowe są bardziej aktywne biologicznie niż analogiczne związki monoamoniowe^{34,35,36,37,38,39}. Wśród podwójnych czwartorzędowych soli amoniowych dużym zainteresowaniem cieszą się od około 30 lat sole bispirydyniowe funkcjonalizowane w pierścieniu pirydynowym różnymi podstawnikami (np. grupami karboksylowymi, aminowymi czy hydroksylowymi). W literaturze opisano ich aktywność przeciwdrobnoustrojową (przeciwbakteryjną, przeciwmalaryczną, przeciw boreliozie)^{40,41,42} oraz jako inhibitorów acetylocholinesterazy^{43,44,45}.

Jednym z najważniejszych oddziaływań wpływających na strukturę omawianych związków są wiązania wodorowe. Są one typem specyficznych⁴⁶ oddziaływań między- lub wewnątrzcząsteczkowych powszechnie występujących w naturze, mających duży wpływ na właściwości fizykochemiczne substancji, a także tworzenie struktur asocjacyjnych i supramolekularnych^{47,48}. W wiązaniu wodorowym D-H...A atom wodoru oddziałuje równocześnie z dwoma elektroujemnymi atomami donora (D) i akceptora (A) protonu⁴⁹. Po utworzeniu wiązania wodorowego odległość pomiędzy protonem i atomem akceptora staje się mniejsza od sumy ich promieni van der Waalsa, jednocześnie wzrasta długość wiązania D-H w grupie protonodora. Energia wiązań wodorowych wynosi od kilku do około 40 kJ·mol⁻¹ i jest o rząd wielkości większa od oddziaływań van der Waalsa, ale rząd wielkości mniejsza od średniej energii wiązań kowalencyjnych⁵⁰. Wiązanie wodorowe jest stechiometryczne i ma charakter kierunkowy, co odróżnia je od oddziaływań van der Waalsa, które nie są ukierunkowane, a liczba partnerów jest zmienna.

Cel badań składających się na osiągnięcie habilitacyjne

Głównym celem badań prezentowanych jako osiągnięcie habilitacyjne było otrzymanie związków o zróżnicowanej strukturze i właściwościach fizykochemicznych oraz charakterystyka występujących w nich wiązań wodorowych O-H...O, N-H...O, O-H...X oraz C-H...X (gdzie X=halogen), jak również oddziaływań elektrostatycznych. Betainy i związki zwitterjonowe są doskonałymi układami modelowymi do badania takich oddziaływań. Zrozumienie wpływu wiązań wodorowych na strukturę i aktywność cząsteczek jest istotne przy projektowaniu i modelowaniu układów o znaczeniu biologicznym. Jako obiekt badań wybrałam związki z czwartorzędowym atomem azotu występującym w zróżnicowanym strukturalnie otoczeniu. Są to analogi aminokwasów, betainy będące pochodnymi aminokwasów lub betainy mezomeryczne.

Jednym z badanych przeze mnie związków jest kwas 4-piperidynokarboksylowy, który może być traktowany jako analog γ -aminokwasów i który występuje głównie w formie zwitterjonowej. Zsyntezowałam i scharakteryzowałam jego kompleksy z kwasem chlorowodorowym, kwasem monochlorooctowym oraz z 2,6-dichloro-4-nitrofenolem [H1-H3]. Dimetylofenylobetaina jest pochodną trimetyloglicyny, w której jedną z grup metylowych zastąpiono pierścieniem aromatycznym (fenylowym). Dla tej betainy [H4-H6] oraz dla 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobezoesu [H7] opisałam kompleksy o

zróznicowanej stechiometrii z kwasami nieorganicznymi, karboksylowymi i 2,6-dichloro-4-nitrofenolem. Spośród mezomerycznych betain wybrałam pochodne N-alkilo-3-okspirydyniowe [H8-H10]. W swojej pracy badawczej otrzymałam również dimery 3-hydroksypirydyny i 3-hydroksymetylopirydyny zawierające różnej długości łańcuch węglowy spinający pierścienie pirydyniowe [H11,H12,H13]. Dibromki dimerów 3-hydroksypirydyniowych i 3-hydroksymetylopirydyniowych z 10 i 12 atomami węgla w łączniku polimetylenowym zostały przebadane pod kątem ich właściwości fungistatycznych [H13].

Sole zawierające kationy organiczne, w tym kationy pirydyniowe i dianion tetrahalogenometalanu(II) wykazują ciekawe właściwości magnetyczne oraz biologiczne^{51,52}. Dlatego zsyntezowałam i przeprowadziłam charakterystykę strukturalną tetrabromomiedzianu(II) i tetrabromocynkanu(II) bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu [H14].

W otrzymanych związkach badałam wpływ wiązań wodorowych oraz oddziaływań elektrostatycznych na ich strukturę w kryształach oraz przy przejściu z fazy skondensowanej do roztworu lub do cząsteczki izolowanej. Ma to kluczowe znaczenie w modelowaniu układów biologicznych. Badania eksperymentalne uzupełniałam obliczeniami kwantowo-chemicznymi. Prowadziłam je w celu uzyskania dodatkowych, często niedostępnych innymi metodami, informacji dotyczących struktury, zmian konformacyjnych i dynamiki tworzenia wiązań wodorowych, oraz jako wsparcie przy interpretacji danych spektroskopowych.

Podsumowując, główny cel badań osiągnęłam realizując następujące zadania naukowe:

- ✓ Synteza nowych czwartorzędowych związków amoniowych obejmujących sole monoamoniowe, podwójne sole diamoniowe oraz betainy i ich kompleksy z kwasami.
- ✓ Zbadanie właściwości spektroskopowych otrzymanych związków.
- ✓ Zbadanie oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w fazie skondensowanej i w izolowanych cząsteczkach.
- ✓ Charakterystyka strukturalna i spektroskopowa wiązań wodorowych.
- ✓ Zbadanie równowag tautomerycznych i kwasowo-zasadowych w pochodnych 3-hydroksypirydyny.
- ✓ Pozyskanie dodatkowych informacji o strukturze i oddziaływaniach występujących w badanych układach przy wykorzystaniu obliczeń kwantowo-chemicznych.

Moją pracę naukową rozpoczęłam w Zakładzie Fizycznej Chemii Organicznej pod kierunkiem profesora dra hab. Mirosława Szafrana. Pod jego opieką naukową rozwinęłam swoje zainteresowania dotyczące wiązania wodorowego, lokalizacji protonu w mostku wodorowym oraz oddziaływań o charakterze elektrostatycznym. Podczas realizacji pracy doktorskiej wykorzystywałam różne techniki spektroskopowe stosowane przy badaniu reakcji przeniesienia protonu. Zdobyte na tym etapie umiejętności pozwoliły mi na dalsze samodzielne formułowanie tematów badawczych i rozwijanie nowych metod.

3.3.2 Synteza związków

Szczegóły eksperymentalne syntezy związków są podane w pracach **H1-H14**. Chlorowodorek kwasu 4-piperydynokarboksylowego $P4C \cdot HCl$ (**1**) otrzymałam w wyniku rekrytalizacji kwasu 4-piperydynokarboksylowego (P4C) z 10% roztworu wodnego HCl [**H1**]. Monochlorooctan 4-karboksypiperydyniowy $P4C \cdot MCA$ (**2**) i 2,6-dichloro-4-nitrofenolan 4-karboksypiperydyniowy $P4C \cdot DCNP$ (**3**) zsyntezowałam mieszając P4C odpowiednio z kwasem monochlorooctowym [**H2**] lub 2,6-dichloro-4-nitrofenolem [**H3**] w roztworze metanol-woda.

Dimetylofenylobetainę (DMPB) otrzymałam z jej chlorowodoru, według metodyki opracowanej w naszym zespole badawczym⁵³. Do chlorowodoru dimetylofenylobetainy, zsyntezowanego w reakcji dimetyloaniliny z kwasem monochlorooctowym⁵⁴, rozpuszczonego w gorącym metanolu, dodałam stałego KOH. Powstały osad KCl odsączyłam i pozostałość odparowałam do sucha i krystalizowałam z metanolu. Tak otrzymaną dimetylofenylobetainę (DMPB) użyłam do syntezy jej kompleksów. Kompleks dimetylofenylobetainy z kwasem dichlorooctowym $DMPB \cdot DCA$ (**4**) [**H4**] otrzymałam przez dodanie stechiometrycznej ilości kwasu dichlorooctowego (DCA) rozpuszczonego w acetonitrylu do metanolowego roztworu DMPB, natomiast podczas mieszania w metanolu DMPB z 2,6-dichloro-4-nitrofenolem (DCNP) powstawał tylko kompleks o stechiometrii 1:2 $DMPB \cdot (DCNP)_2$ (**5**) [**H5**]. Mieszając chlorowodorek dimetylofenylobetainy $DMPB \cdot HCl$ z monohydratem dimetylofenylobetainy $DMPB \cdot H_2O$ w roztworze wodnym otrzymałam monohydrat chlorowodoru bis(dimetylofenylobetainy) $(DMPB)_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (**6**) [**H6**]. W tym przypadku nie udało się otrzymać kryształu odpowiedniego do badań krystalograficznych.

Jodowodorek bis(4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu) $(TMAB)_2 \cdot HI$ (**7**) [**H7**] otrzymałam w wyniku zmieszania stechiometrycznych ilości jodku kwasu 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesowego i betainy 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu w metanolu. Jodek otrzymałam w wyniku reakcji kwasu 4-*N,N*-dimetyloamino-benzoesowego z jodkiem metylu według procedury opisanej w literaturze⁵⁵. Betainę 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu uzyskałam z jodku kwasu 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesowego w reakcji z tlenkiem propylenu⁵⁶.

Chlorek *N*-metylo-3-hydroksypirydyniowy $3OMP \cdot HCl$ (**8**) [**H8**] otrzymałam na drodze trójetapowej syntezy. W pierwszym etapie w reakcji 3-hydroksypirydyny z jodkiem metylu (roztwór był ogrzewany przez 8 godzin w *n*-propanolu) otrzymałam jodek *N*-metylo-3-hydroksypirydyniowy⁵⁷, z którego po przepuszczeniu przez Amberlit IRA-401 powstaje higroskopijna betaina *N*-metylo-3-oksypirydyniowa. Betainę tę rozpuściłam w stężonym wodnym roztworze kwasu chlorowodorowego i całość odparowałam do sucha otrzymując $3OMP \cdot HCl$.

Podczas ogrzewania w metanolu stechiometrycznych ilości 3-hydroksypirydyny z kwasem monochlorooctowym otrzymałam chlorowodorek bis(*N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowy) $(3HOPB)_2 \cdot HCl$ (**9**). Następnie do roztworu metanolowego $(3HOPB)_2 \cdot HCl$ (**9**) dodałam stężony kwas chlorowodorowy i całość ogrzewałam w temperaturze wrzenia przez godzinę. Po odparowaniu, suchą pozostałość

rekrytalizowałam otrzymując hydrat chlorowodoru betainy *N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowej $3\text{HOPB}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**10**) [**H9**].

W reakcji 3-hydroksypirydyny z bromkiem etylu powstaje bromek *N*-etylo-3-hydroksypirydyniowy, z którego otrzymałam betainę *N*-etylo-3-oksypirydyniową w postaci trihydratu ($3\text{OEP}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) na drodze wymiany jonowej na Amberlicie IRA 420 (OH)⁵⁸. Betaina ta ogrzewana z kwasem kwadratowym w roztworze woda-metanol daje kompleks betainy *N*-etylo-3-oksypirydyniowej z kwasem kwadratowym $3\text{OEP}\cdot\text{H}_2\text{SQ}$ (**12**) [**H10**].

Dimery $3\text{HOP}(n)\text{Br}_2$ i $3\text{HOMP}(n)\text{Br}_2$, gdzie *n* oznacza liczbę atomów węgla w łańcuchu alkiowym, syntezowałam w reakcjach 3-hydroksypirydyny i 3-hydroksymetylopirydyny z odpowiednimi 1,ω-dibromoalkanami [**H11-H14**]. Monobetaina bromowodoru 1,10-bis(3-oksypirydynio)dekanu $3\text{HOP}(10)\text{BetBr}$ (**18**) powstaje w reakcji dibromku 1,10-bis(3-hydroksypirydynio)dekanu z trietyloaminą, a produktem ubocznym jest bromowodorek trietyloaminy. Sukces metody polega na wykorzystaniu różnicy rozpuszczalności bromowodoru trietyloaminy i betainy w chlorku metylenu. Wielokrotne przemywanie chlorkiem metylenu prowadziło do całkowitego wymycia bromku trimetyloamoniowego i otrzymania czystej betainy $3\text{HOP}(10)\text{BetBr}$ [**H13**], co kontrolowano za pomocą widm w podczerwieni w zakresie 3000 – 2500 cm⁻¹.

Tetrabromocynkan(II) $3\text{HOMP}(3)\cdot\text{ZnBr}_4$ (**22**) i tetrabromomiedzian(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu $3\text{HOMP}(3)\cdot\text{CuBr}_4$ (**23**) otrzymałam dodając do dibromku 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu rozpuszczonego w mieszaninie etanol:woda stechiometrycznych ilości odpowiednio ZnBr_2 i CuBr_2 . Całość mieszałam w temperaturze pokojowej, aż do wypadnięcia produktu w postaci osadu [**H14**].

Każdy z otrzymanych związków był krystalizowany, a dla większości z nich otrzymałam monokryształy, które były poddawane analizie krystalograficznej. Dla wszystkich otrzymanych związków oznaczyłam temperatury topnienia i wykonałam analizy elementarne w celu potwierdzenia ich czystości. Deuterowane odpowiedniki otrzymywałam przez kilkukrotną wymianę wodoru na deuter za pomocą deuterowanego rozpuszczalnika (D_2O lub CH_3OD).

3.3.3 Stosowane metody badawcze

Spektroskopia w podczerwieni

Główną techniką eksperymentalną, którą stosowałam w badaniach była spektroskopia w podczerwieni. Jest to jedna z podstawowych technik badania wiązań wodorowych. Utworzenie wiązania wodorowego w widmach absorpcyjnych przejawia się kilkoma ważnymi cechami. Widmo kompleksu z wiązaniem wodorowym A-H...B różni się znacząco od widm protonodonor (AH) i protonoakceptora (B). Ze wzrostem mocy wiązania wodorowego pasmo drgań rozciągających protonodonor AH przesuwają się w kierunku niższych częstości oraz ulega znacznemu poszerzeniu z jednoczesnym wzrostem intensywności i pojawia się struktura subtelna^{59,60,61}. W przypadku słabych wiązań wodorowych występujących, np. w procesach asocjacji, następuje przesunięcie

pasma absorpcji grup AH o kilkaset cm^{-1} . Silniejsze wiązania wodorowe, powodują powstanie absorpcji ciągłej w przedziale 3000 – 1600 cm^{-1} , często z trzema wyróżnionymi maksimumami, oznaczanymi jako pasma A, B, C. Najsilniejsze wiązania wodorowe charakteryzują się szeroką absorpcją w zakresie niskich częstości poniżej 1600 cm^{-1} rozciągającą się aż do ok. 400 cm^{-1} , określaną jako pasmo D^{62,63}. W widmach niektórych kompleksów z wiązaniem wodorowym pojawia się ciągła absorpcja w zakresie 3000 – 400 cm^{-1} , z centrum ciężkości przy około 1250 cm^{-1} . W tym zakresie można wyróżnić nawet pięć pasm (A > 2800, B ~ 2500, C ~ 1900, D ~ 1100, E ~ 850 cm^{-1})⁶⁴. Struktura i względne intensywności pasm A-E zależą od właściwości protonodonorowych kwasu i protonoakceptorowych zasady. Jedną z przyczyn poszerzenia pasm νAH i powstawania jego struktury subtelnej jest anharmoniczność drgań rozciągających grupy protonodonorowej AH, rosnąca wraz ze wzrostem mocy wiązania wodorowego oraz nakładające się drgania mostka wodorowego czy rezonans Fermiego (np. tzw. okienka Evansa). Parametrem charakteryzującym zmiany w położeniu szerokiego pasma absorpcji ciągłej jest środek ciężkości tego pasma ν_H ⁶⁵:

$$\nu_H = \int \nu \log(I_0/I) d\nu / \int \log(I_0/I) d\nu.$$

Zmiany długości mostka wodorowego mają swoje odzwierciedlenie w widmach w podczerwieni. Parametrem często korelowanym z długością mostka wodorowego jest spektroskopowy efekt izotopowy w podczerwieni (ISR - Isotopic Spectroscopic Ratio, ν_H/ν_D), który określa się jako stosunek częstości drgań rozciągających grupy A-H i A-D^{66,67}. Singh i Wood⁶⁸ obliczyli wpływ tego podstawienia na długość mostka wodorowego R(A···B). Wykazali, że odległość R(A···B) wzrasta po deuterowaniu jeśli funkcja energii potencjalnej zawiera podwójne minimum. Z drugiej strony, odległość R(A···B) maleje po deuterowaniu, jeżeli krzywa energii potencjalnej ma jedno symetryczne minimum. W tym przypadku można spodziewać się nawet braku efektu izotopowego ($\nu_H/\nu_D=1$). Spektroskopowy efekt izotopowy wynikający z zastąpienia atomu wodoru deuterem wynosi w przybliżeniu $\sqrt{2}$. Jednak dla układów z wiązaniem wodorowym określonej mocy obserwuje się odchylenia od tej wartości. Dla słabych wiązań wodorowych ISR mieści się najczęściej w granicach 1.30 – 1.35. Gdy odległość R(A···B) maleje, wartość stosunku izotopowego spada do około 1. Jest to cecha krótkich wiązań wodorowych, które opisuje krzywa energii potencjalnej z niską barierą potencjału i ze zdelokalizowanym protonem. Dla jeszcze krótszych wiązań wodorowych stosunek izotopowy wzrasta gwałtownie, by osiągnąć wartości przewyższające $\sqrt{2}$. Dla niektórych mostków NHN obserwuje się wartości ISR sięgające nawet 2⁶⁹.

Obecność szerokiego pasma absorpcji często utrudnia odczytanie położenia innych pasm absorpcyjnych. Z pomocą przychodzi tu technika drugich pochodnych, d^2 . Widmo drugiej pochodnej charakteryzuje się tym, że położenie minimum pasma w widmie d^2 odpowiada położeniu maksimum pasma w widmie absorbcyjnym, a jego intensywność jest odwrotnie proporcjonalna do szerokości połówkowej tego pasma. Dzięki temu szeroka absorbcja nie występuje w widmie d^2 , co pozwala ustalić położenie innych pasm absorpcji charakteryzujących się niewielką szerokością połówkową^{70,71}.

Spektroskopia NMR

Obok technik spektroskopii w podczerwieni wykorzystywałam różne techniki magnetycznego rezonansu jądrowego. Jest to jedna z ważniejszych metod w badaniach struktury związków organicznych i układów z wiązaniem wodorowym. W badaniach wykorzystywałam obok spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR, również techniki dwuwymiarowe 2D NMR: $^1\text{H},^1\text{H}$ COSY (COrrrelation Spectroscopy), która opiera się na korelacji sprzężeń proton-proton, $^{13}\text{C},^1\text{H}$ HETCOR (HETeronuclear COrrrelations) i HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy) służące do określania korelacji heterojądrowych między atomami węgla i bezpośrednio związanymi z nimi atomami wodoru oraz eksperyment HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), w którym sygnały korelacyjne obrazują oddziaływania spinowo-spinowe dalekiego zasięgu pomiędzy atomami wodoru i atomami węgla oddalonymi o dwa lub trzy wiązania.

Spektroskopia UV-Vis

Widma UV-Vis mierzyłam w ciele stałym i w roztworze. Widma w ciele stałym wykonałam, w celu porównania pasm absorpcji dla tetrabromometalanów. Natomiast elektronowe widma absorpcyjne w roztworach wykorzystywałam głównie do badania równowag kwasowo-zasadowych. W tym celu mierzyłam zmiany w położeniu i intensywności pasm absorpcji wywołane zmianą pH, stężenia czy rozpuszczalnika.

Obliczenia kwantowo-chemiczne

Istotnym uzupełnieniem różnorodnych badań eksperymentalnych były obliczenia kwantowo-chemiczne. Metody teoretyczne dają wgląd w strukturę elektronową i przestrzenną izolowanych cząsteczek co poszerza, pogłębia a także ułatwia interpretację danych eksperymentalnych. W szczególności, modelowanie kwantowo-chemiczne zastosowałam przy analizie widm w podczerwieni, w ultrafiolecie czy jądrowym rezonansie magnetycznym co stanowiło wsparcie w zrozumieniu i interpretacji tych widm. Metody teoretyczne okazały się też przydatne w opisie oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych.

W badaniach teoretycznych stosowałam teorię funkcjonału gęstości (DFT) z wykorzystaniem jednego z najbardziej popularnych funkcjonałów B3LYP^{72,73} oraz standardowych baz funkcyjnych Pople'a⁷⁴. W praktyce korzystałam z licencji, oprogramowania Gaussian oraz zasobów obliczeniowych udostępnionych przez konsorcjum PLGrid oraz Poznańskie Centrum Superkomputerowo-Sieciowe.

Pierwszym etapem obliczeń dla każdego z badanych układów było znalezienie optymalnej pod względem energii elektronowej struktury geometrycznej. Najczęściej punktem wyjścia do takiej optymalizacji były struktury uzyskane z badań krystalograficznych, ale w kilku przypadkach strukturę geometryczną skonstruowałam samodzielnie. Zgodnie z przyjętą regułą każdą zoptymalizowaną geometrię weryfikowałam poprzez sprawdzenie czy wszystkie wartości własne Hessianu, czyli

macierzy drugich pochodnych energii względem przesunięć jąder, są dodatnie. Zoptymalizowane struktury, których parametry geometryczne porównywałam z danymi eksperymentalnymi, stanowiły punkt wyjścia do dalszych obliczeń, np. badania rozkładu gęstości elektronowej czy modelowania widm.

W wielu przypadkach starałam się wyjść poza model izolowanej cząsteczki uwzględniając w uproszczony sposób jej oddziaływanie z rozpuszczalnikiem. W tym celu stosowałam metody typu PCM (Polarizable Continuum Model)⁷⁵, w których cząsteczka umieszczona jest we wnęce przypominającej kształtem sumę sfer van der Waalsa, a obecność rozpuszczalnika jest symulowana poprzez otaczający ją ciągły ośrodek o odpowiednio dobranej stałej dielektrycznej. Cechą charakterystyczną tych metod jest ograniczenie oddziaływań cząsteczka-rozpuszczalnik do niespecyficznych oddziaływań między nimi.

Podstawowym zadaniem przy interpretacji widm w podczerwieni jest przypisanie obserwowanych pasm w widmie eksperymentalnym drganiom normalnym cząsteczki. W wyniku obliczeń teoretycznych możliwe jest wyznaczenie przybliżonych częstości drgań oraz ich intensywności. Na podstawie tych danych uzyskuje się widmo oscylacyjne dla drgań harmonicznym. Przybliżenie harmoniczne powoduje systematyczne przeszacowanie obliczonych wartości częstości w stosunku do wartości eksperymentalnych. Źródłem rozbieżności są również niedoskonałości stosowanych metod kwantowo-chemicznych oraz niezupełność bazy funkcyjnej. Różnice w widmach teoretycznych i eksperymentalnych wynikają też z faktu, że obliczenia przeprowadzane są dla cząsteczki izolowanej i bez uwzględnienia oddziaływania z otoczeniem. Stąd również mogą wynikać różnice w strukturze cząsteczki wyznaczonej teoretycznie (izolowanej) i eksperymentalnie (zaangażowanej w oddziaływania międzycząsteczkowe). Częściową korektę błędów spowodowanych wyżej wymienionymi czynnikami można uzyskać przez zastosowanie odpowiednich współczynników skalujących (charakterystycznych dla danej metody i bazy)⁷⁶ lub analizując metodą najmniejszych kwadratów równania liniowe wiążące częstości obliczone i zmierzone. Przewidywane przy pomocy tych metod skalowane częstości obliczone dają wyraźnie lepszą zgodność z danymi eksperymentalnymi.

Analiza współrzędnych wektora własnego Hessianu odpowiadającego danej częstości pozwala stwierdzić, który atom, grupa atomów lub fragment cząsteczki bierze udział w danym drganiu normalnym i jakiego typu jest to drganie (rozciągające, zginające, kołyszące, szkieletowe itd.). Poza takim przypisaniem częstości, nieco dokładniejsze informacje można uzyskać z analizy rozkładu energii potencjalnej na poszczególne drgania wewnętrzne cząsteczki (ang. PED - Potential Energy Distribution). Pozwala ona m. in. na ustalenie przybliżonego wkładu procentowego poszczególnych modów składających się na drganie złożone. Do przeprowadzenia takiej analizy wykorzystałam program VEDA autorstwa Jamroza⁷⁷.

Piki w widmie otrzymanym z modelu teoretycznego mają wygląd pionowych linii. W ten sposób widma te były prezentowane w pracach **H5**, **H7**, **H8**. Aby upodobnić ich kształt do pasm absorpcyjnych w widmie doświadczalnym można przypisać każdej parze częstość-intensywność (ν_i, I_i) pewien lokalny rozkład energii $I_\omega(\nu)$ w formie krzywej Gaussa, Lorentza lub innej z arbitralnie dobraną szerokością połówkową ω

(ang. full width at half maximum, FWHM). W pracach **H3**, **H4**, **H6**, **H10-H14** stosowałam rozkład Lorentza wyrażający się formułą⁷⁸

$$I_{\omega}(\nu) = \sum_i \frac{I_i}{\left(\frac{\nu - \nu_i}{\omega/2}\right)^2 + 1}$$

z $\omega = 0.15 \text{ cm}^{-1}$.

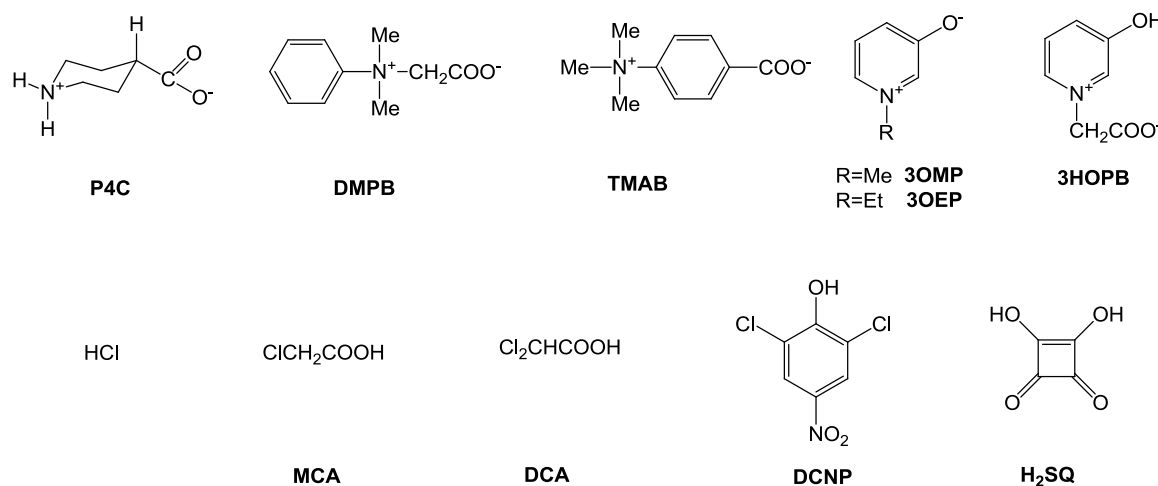
Obliczenia kwantowo-chemiczne mogą też być wsparciem w interpretacji widm eksperymentalnych NMR⁷⁹. W celu obliczenia wartości przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C NMR optymalizowałam strukturę geometryczną cząsteczki z uwzględnieniem wpływu rozpuszczalnika, w którym mierzone było widmo NMR. Dla takiej struktury, obliczałam wartości izotropowych stałych ekranowania (σ_{obl}) metodą GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbitals)⁸⁰. Następnie korzystałam z obserwacji, iż korelacja między obliczonymi stałymi ekranowania (σ_{obl}) i eksperymentalnymi wartościami przesunięć chemicznych (δ_{eksp}) jest liniowa, opisana równaniem: $\delta_{\text{eksp}} = a + b\sigma_{\text{obl}}$. Wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów wartości parametrów a i b pozwalały na obliczenie przewidywanych teoretycznych przesunięć chemicznych δ_{pred} ($\delta_{\text{pred}} = a + b\sigma_{\text{obl}}$).

Elektronowe widma w zakresie ultrafioletu i widzialnym badanych związków modelowałam za pomocą czasowo-zależnej metody DFT (TD-DFT). Stosowałam te same metody i bazy oraz zoptymalizowane struktury geometryczne, które opisałam powyżej. Podobnie, obecność rozpuszczalnika symulowałam za pomocą modelu PCM. Obliczenia takie, obok energii i intensywności wzbudzeń elektronowych, dostarczają informacji o udziale poszczególnych wzbudzeń orbitalnych w badanych przejściach elektronowych. Szczegółowa analiza orbitali molekularnych zaangażowanych w takie wzbudzenia pozwala określić ich typ (np. przejścia $\pi \rightarrow \pi^*$) oraz fragment cząsteczki, który obejmują.

3.3.4 Synteza i badania strukturalne soli amoniowych

Kompleksy betain z kwasami nieorganicznymi, organicznymi i fenolami

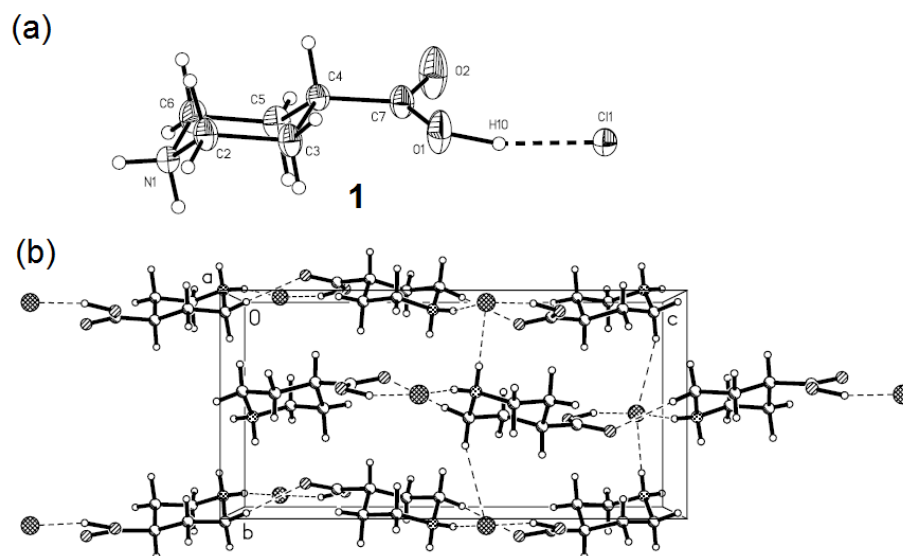
W ramach realizowanych badań zsyntezowałam szereg kompleksów betain z kwasami nieorganicznymi, organicznymi i fenolami. Struktury i stosowane skróty betain i kwasów są przedstawione na Schemacie 1.



Schemat 1. Struktury i stosowane skróty: kwas 4-piperidynokarboksylowy (P4C, forma zwitterjonowa), dimetylofenylobetaina (DMPB), 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesan (TMAB), betaina *N*-metylo-3-oksypirydyniowa (3OMP), betaina *N*-etylo-3-oksypirydyniowa (3OEP), betaina *N*-karboskymetylo-3-hydroksypirydyniowa (3HOPB), kwas monochlorooctowy (MCA), kwasu dichlorooctowy (DCA), 2,6-dichloro-4-nitrofenol (DCNP), kwas kwadratowy (H₂SQ).

Kompleksy kwasu 4-piperidynokarboksylowego

Kwas 4-piperidynokarboksylowy (P4C) może być traktowany jako γ -aminokwas. W fazie gazowej aminokwasy istnieją w neutralnej formie, natomiast w środowisku polarnym, ulegają jonizacji tworząc zwitterjony⁸¹. P4C w formie zwitterjonowej ma dwa aktywne centra: grupę protonodonorową N^+H_2 , której pK_a wynosi 10.33 oraz protonoakceptorową COO^- z pK_a równym 3.86. Dzięki obecności grupy protonoakceptorowej P4C może tworzyć z kwasami kompleksy z wiązaniem wodorowym. W ramach badań kwasu 4-piperidynokarboksylowego otrzymałam jego kompleksy z kwasem chlorowodorowym P4C·HCl (**1**) [**H1**], kwasem monochlorooctowym P4C·MCA (**2**) [**H2**] oraz 2,6-dichloro-4-nitrofenolem P4C·DCNP (**3**) [**H3**]. Chlorowoderek kwasu 4-piperidynokarboksylowego P4C·HCl (**1**) [**H1**] powstaje podczas mieszania P4C z 10% HCl. Pierścień piperidyniowy przyjmuje konformację krzesłową, a protonowany podstawnik karboksylanowy występuje w pozycji ekwatorialnej (Rys. 1).



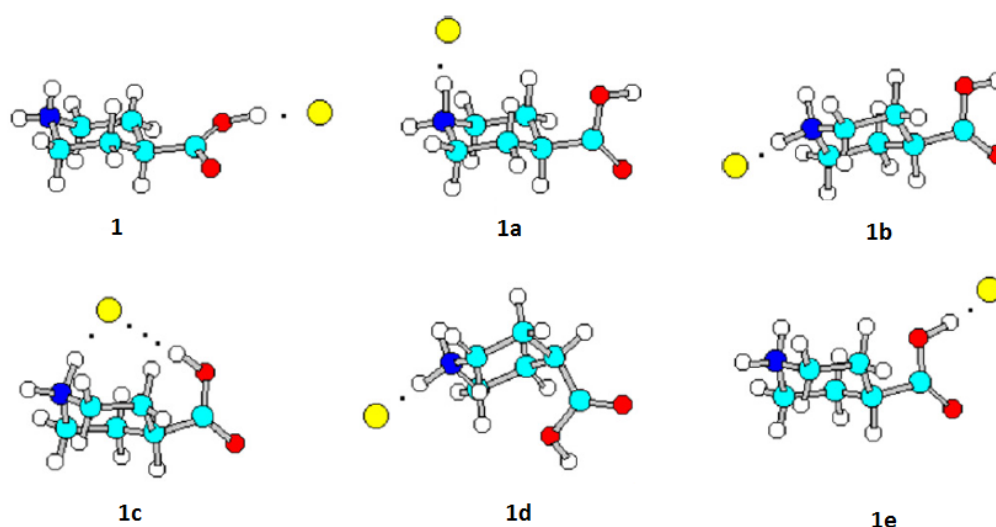
Rysunek 1. P4C·HCl (**1**) (a) struktura w kryształach i (b) struktura trójwymiarowa z zaznaczonymi wiązaniami wodorowymi [H1].

W kompleksie P4C·HCl (**1**) grupa karboksylowa oddziałuje poprzez wiązanie wodorowe O-H···Cl z anionem chlorkowym, w którym odległość O···Cl wynosi 3.022(2) Å, a kąt O-H-Cl 168(4)° (Rys. 1a, Tabela 1). Podobne oddziaływanie występuje w chlorowodorku N,N-dimetyloglicyny⁸², natomiast w chlorowodorku D-fenyloglicyny⁸³ dominujące jest oddziaływanie poprzez wiązanie wodorowe anionu chlorkowego z kationową grupą N⁺-H. W kryształach P4C·HCl (**1**) anion Cl⁻ jest dodatkowo zaangażowany w wiązania wodorowe N⁺-H···Cl z udziałem aksjalnych i ekwatorialnych atomów wodoru przy atomie azotu pierścienia piperydyniowego [N⁺···Cl 3.168(2) Å i 3.186(2) Å] oraz w słabe oddziaływania C(2)-H_(ax)···Cl tworząc trójwymiarową strukturę. Oddziaływania elektrostatyczne N⁺···Cl [4.603(2) Å] i N⁺···O [(4.920(3) Å i 5.140(3) Å] dodatkowo stabilizują strukturę kryształu (Rys. 1b).

Tabela 1. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w kompleksach P4C·HCl, P4C·MCA oraz P4C·DCNP wyznaczone rentgenograficznie.

Związek	Kryształ	d(D-H···A)	[Å]	<(DHA)[°]	Lit.
P4C·HCl (1)	Ortorombowy $P2_12_12_1$	O-H···Cl	3.022(2)	168(4)	[H1]
		N-H _{ax} ···Cl	3.168(2)	177(3)	
		N-H _{eq} ···Cl	3.186(2)	152(3)	
P4C·MCA (2)	Ortorombowy $Pna2_1$	O-H···O	2.604(2)	164(2)	[H2]
		N-H _{eq} ···O	2.753(2)	158(2)	
		N-H _{ax} ···O	2.760(2)	153(2)	
P4C·DCNP (3)	Jednoskośny $P2_1/n$	O-H···O	2.453(16)	165	[H3]
		N-H _{ax} ···O	2.794(17)	174	
		N-H _{eq} ···O	2.727(14)	169	

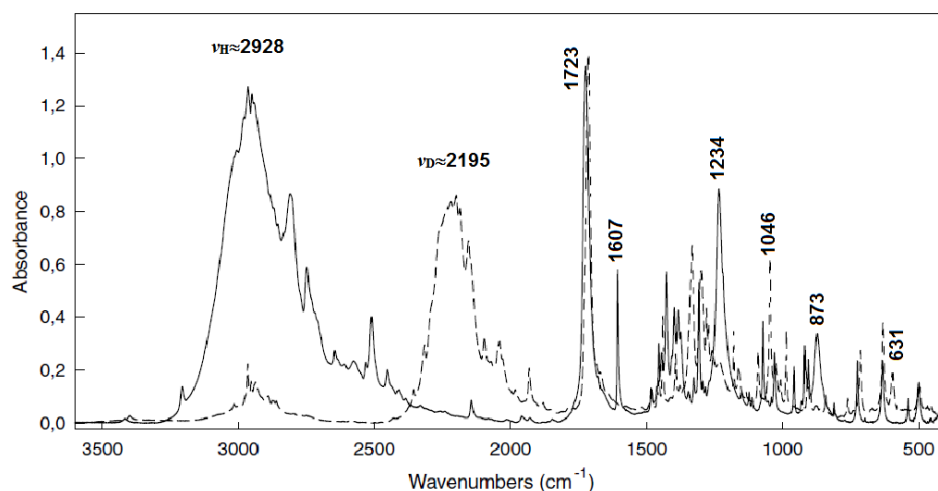
Dla związku $P4C \cdot HCl$ (**1**) zoptymalizowałam metodą B3LYP w bazie 6-31G(d,p) pięć najbardziej stabilnych struktur (Rys. 2). W strukturach **1a**, **1b** i **1d** występuje wiązanie wodorowe $N^+-H \cdots Cl^-$, w strukturze **1c** rozwidlane wiązanie wodorowe z konformacją *trans* grupy karboksylowej, a w strukturze **1e** – wiązanie wodorowe $COOH \cdots Cl^-$. Dla izolowanej cząsteczki konformer z wiązaniem wodorowym $COOH \cdots Cl^-$ (**1e**), który jest najbardziej zbliżony do struktury w kryształach, charakteryzuje się energią wyższą o około 37-39 kcal/mol w porównaniu z energią konformerów **1a** – **1d**. Wskazuje to na istotną rolę oddziaływań międzycząsteczkowych w stabilizacji struktury w kryształach. Stabilność konformerów zależy od kilku czynników: rodzaju wiązań wodorowych, oddziaływań elektrostatycznych grupy karboksylowej z dodatnio naładowanym atomem azotu oraz konformacji (*cis* lub *trans*) grupy karboksylowej.



Rysunek 2. Porównanie struktury występującej w kryształach $P4C \cdot HCl$ (**1**) i struktur obliczonych metodą B3LYP/6-31G(d,p) (**1a-1e**) [H1].

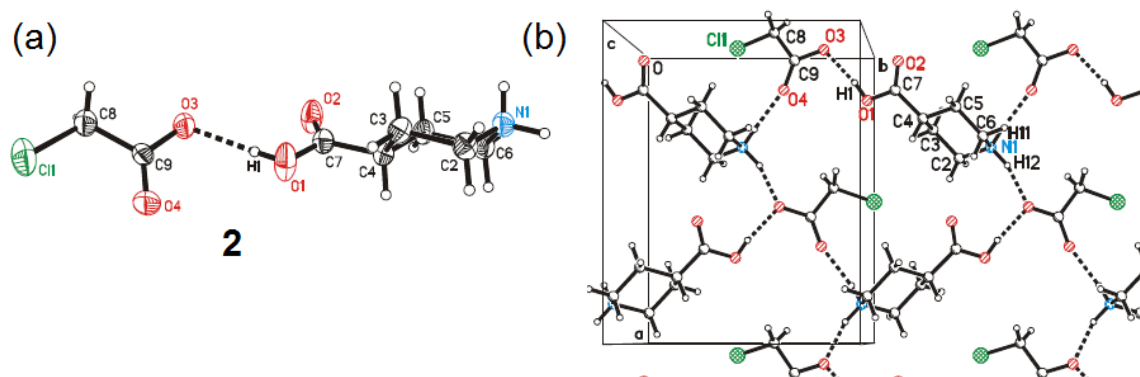
Widma FTIR $P4C \cdot HCl$ (**1**) oraz jego deuterowanego analogu przedstawiono na Rys. 3. Wiązania wodorowe $COOH \cdots Cl^-$ i $N^+-H \cdots Cl^-$, których występowanie potwierdzają badania krystalograficzne, dają szerokie pasmo absorpcji w zakresie $3200 - 2700 \text{ cm}^{-1}$ w, będące efektem nakładania się drgań rozciągających ν_{NH} i ν_{OH} . W paśmie tym, którego środek ciężkości wyznaczono przy 2928 cm^{-1} , występuje pięć lokalnych maksimów przy 3005 , 2965 , 2949 , 2809 i 2747 cm^{-1} . W deuterowanym analogu pasmo związane z drganiami ν_{ND} i ν_{OD} występuje w zakresie $2400 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ ze środkiem ciężkości przy 2195 cm^{-1} . Stosunek izotopowy ν_H/ν_D wynosi 1.33. Pasma drgań zginających w płaszczyźnie i poza płaszczyznę grupy hydroksylowej δ_{OH} i γ_{OH} występują przy 1234 i 873 cm^{-1} i po deuterowaniu ulegają przesunięciu odpowiednio do 1046 i 631 cm^{-1} . Drgania nożycowe grupy NH_2 są obserwowane przy 1607 cm^{-1} . Natomiast silne pasmo przy 1723 cm^{-1} odpowiada drganiom rozciągającym grupy karbonylowej i jego położenie potwierdza przeniesienie protonu z cząsteczki kwasu chlorowodorowego do grupy

karboksylanowej P4C. Po deuterowaniu pasmo to jest tylko nieznacznie przesunięte w kierunku niższych liczb falowych.



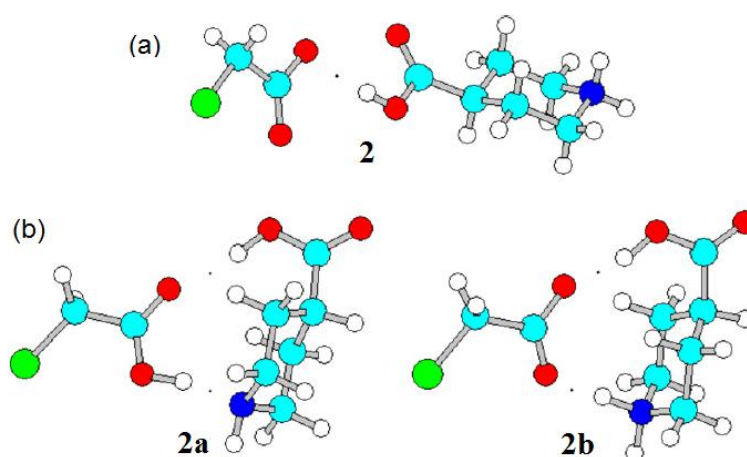
Rysunek 3. Widmo FTIR (nujol/fluorolub) P4C·HCl (**1**) (linia ciągła) i jego deuterowanego analogu (linia przerywana) [H1].

W kolejnym badanym kompleksie kwasu 4-piperydynokarboksylowego z kwasem chlorooctowym P4C·MCA (**2**) [H2] (Rys. 4, Tabela 1), cząsteczka P4C jest protonowana i grupa COOH występująca w pozycji ekwatorialnej jest związana poprzez wiązanie wodorowe O(1)-H(1)···O(3) o długości 2.604(2) Å z anionem chlorooctanowym (Rys. 4). Ponadto oba protony przy atomie azotu pierścienia piperydynowego są zaangażowane w wiązania wodorowe N-H···O o długościach 2.753(2) i 2.760(2) Å z dwoma sąsiadującymi anionami chlorooctanowymi. Struktura w kryształach jest stabilizowana dodatkowo poprzez kontakty pomiędzy atomami chloru (najmniejsza odległość chlor-chlor wynosi 4.602(1) Å) oraz międzycząsteczkowe kontakty Cl···H, których odległość jest mniejsza niż suma promieni van der Waalsa. Dane te potwierdzają istotną rolę jaką mogą odgrywać międzycząsteczkowe oddziaływania Cl···H w stabilizacji struktury w kryształach.



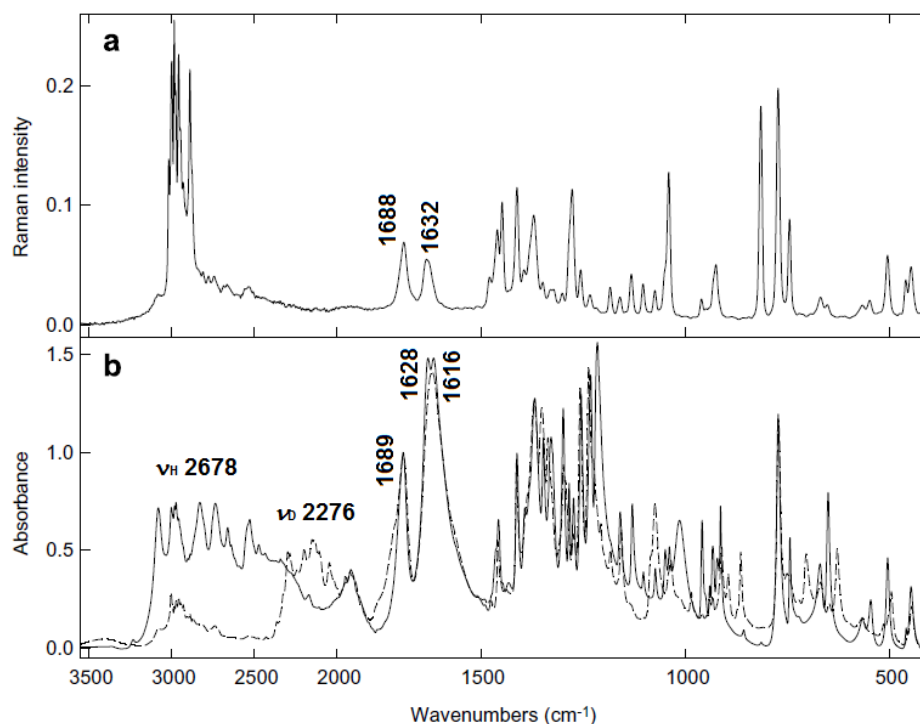
Rysunek 4. Kompleks P4C·MCA (**2**): (a) struktura w kryształach; (b) struktura trójwymiarowa z zaznaczonymi wiązaniami wodorowymi [H2].

Struktura izolowanej cząsteczki kompleksu P4C z kwasem monochlorooctowym obliczona metodą B3LYP w bazie 6-31G(d,p) (**2a**) różni się istotnie od struktury w kryształach (Rys. 5). Cząsteczka P4C w formie neutralnej tworzy z kwasem chlorooctowym cykliczną strukturę (**2a**) zawierającą dwa wiązania wodorowe. Jedno O-H...N występuje pomiędzy grupą COOH kwasu monochlorooctowego i atomem azotu pierścienia piperydynowego o długości 2.658 Å, a drugie O-H...O (2.860 Å) pomiędzy grupą karboksylową cząsteczki kwasu 4-piperydynokarboksylowego a karboksylowym atomem tlenu drugiego komponentu. W strukturze (**2b**) obliczonej przy symulacji obecności rozpuszczalnika (wody) proton jest przeniesiony od cząsteczki kwasu monochlorooctowego do cząsteczki P4C i cykliczny kompleks jest stabilizowany również poprzez dwa, ale innego rodzaju wiązania wodorowe N-H...O i O-H...O o długości odpowiednio 2.690 i 2.611 Å, w których akceptorem protonów są oba atomy tlenu reszty chlorooctanowej.



Rysunek 5. Porównanie struktur kompleksu P4C·MCA: (a) struktura w kryształach (**2**) i struktury wyznaczone metodą B3LYP/6-31G(d,p): (b) dla cząsteczki izolowanej (**2a**) oraz przy symulacji obecności roztworu wodnego (**2b**) [H2].

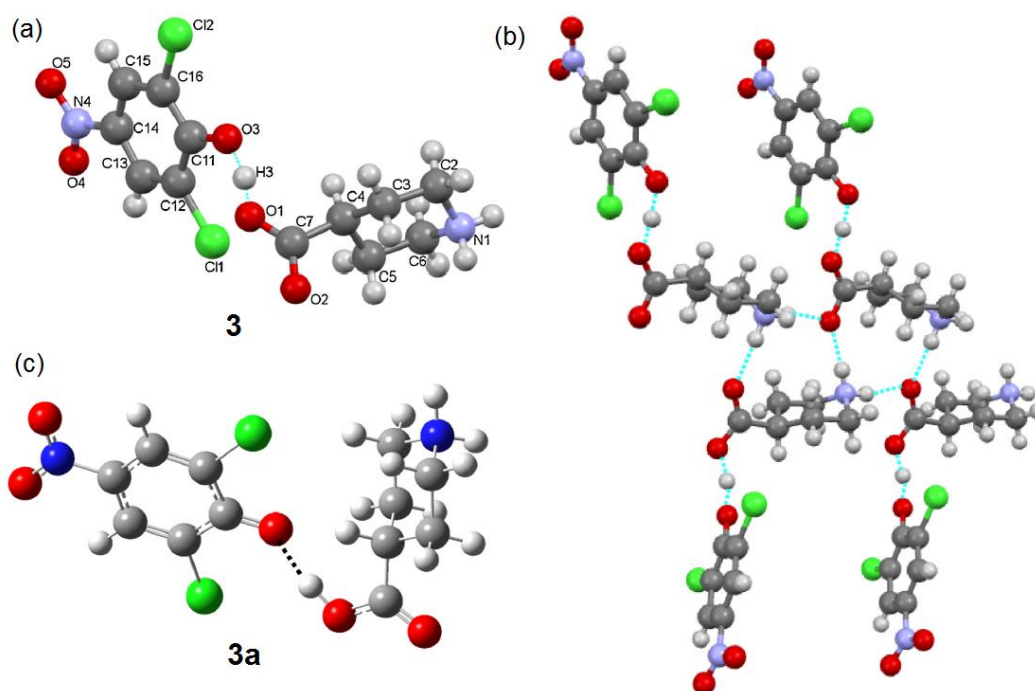
W widmie w podczerwieni kompleksu P4C·MCA (**2**) (Rys. 6b) obecność wiązań wodorowych O-H...O i N-H...O jest manifestowana przez szeroką absorpcję w zakresie 3200 – 2100 cm⁻¹ ze środkiem ciężkości przy 2678 cm⁻¹, która jest wynikiem nakładania się drgań rozciągających grup NH₂ i OH. W widmie związku deuterowanego szeroka absorpcja jest przesunięta do zakresu 2400 – 2000 cm⁻¹ ze środkiem ciężkości przy 2276 cm⁻¹, a stosunek izotopowy $\nu_{\text{H}}/\nu_{\text{D}}$ wynosi 1.2. Ponadto obserwujemy dwa intensywne pasma przy 1628 i 1616 cm⁻¹, które pochodzą od drgań rozciągających grupy karboksylanowej $\nu_{\text{as}}\text{COO}$ w anionie chlorooctanowym oraz pasmo przy 1689 cm⁻¹ pochodzące od drgań rozciągających grupy COOH w protonowanej cząsteczce P4C. W widmie Ramana pasma grupy karboksylanowej i karboksylowej wstępują odpowiednio przy 1632 i 1688 cm⁻¹ (Rys. 6a).



Rysunek 6. Widma kompleksu P4C·MCA (2) (a) Ramana; (b) FTIR (nujol/fluorolub) (linia przerywana odnosi się do widma deuterowanego analogu) [H2].

Kolejnym badanym układem był kompleks P4C z 2,6-dichloro-4-nitrofenolem P4C·DCNP (3) [H3]. 2,6-Dichloro-4-nitrofenol, którego pK_a wynosi 3.70 należy do fenoli o najsilniejszych właściwościach kwasowych⁸⁴. Tworzy kompleksy krystaliczne z betainami i związkami zwitterjonowymi o zróżnicowanej strukturze^{85,86,87,88}. W kompleksach z karboksybetainami: betainą (BET) ($Me_3N^+CH_2COO^-$)⁸⁵ i betainą pirydyny (PBET) ($C_5H_5N^+CH_2COO^-$)⁸⁶ tworzą się krótkie, silne wiązania wodorowe $O \cdots O$ 2.424(3) Å i 2.419(3) Å. W badanym kompleksie P4C·DCNP (3) proton z grupy fenolowej DCNP jest przeniesiony do cząsteczki P4C, a atom wodoru w wiązaniu wodorowym jest usytuowany prawie w środku mostka wodorowego $O-H \cdots O$ o długości 2.453(16) Å (Rys. 7a). Tego typu wiązanie może być zaklasyfikowane jako krótkie, silne wiązanie wodorowe wspomagane ładunkiem (ang. charge-assisted hydrogen bonding, $\pm CAHB$)⁸⁹ i opisuje je krzywa energii potencjalnej z niską barierą energetyczną. Dodatkowo struktura kompleksu (3) jest stabilizowana przez sieć wiązań wodorowych $N(1)^+-H_{ax} \cdots O(2)$ i $N(1)^+-H_{eq} \cdots O(2)$ o długościach odpowiednio 2.794(17) i 2.727(14) Å (Tabela 1).

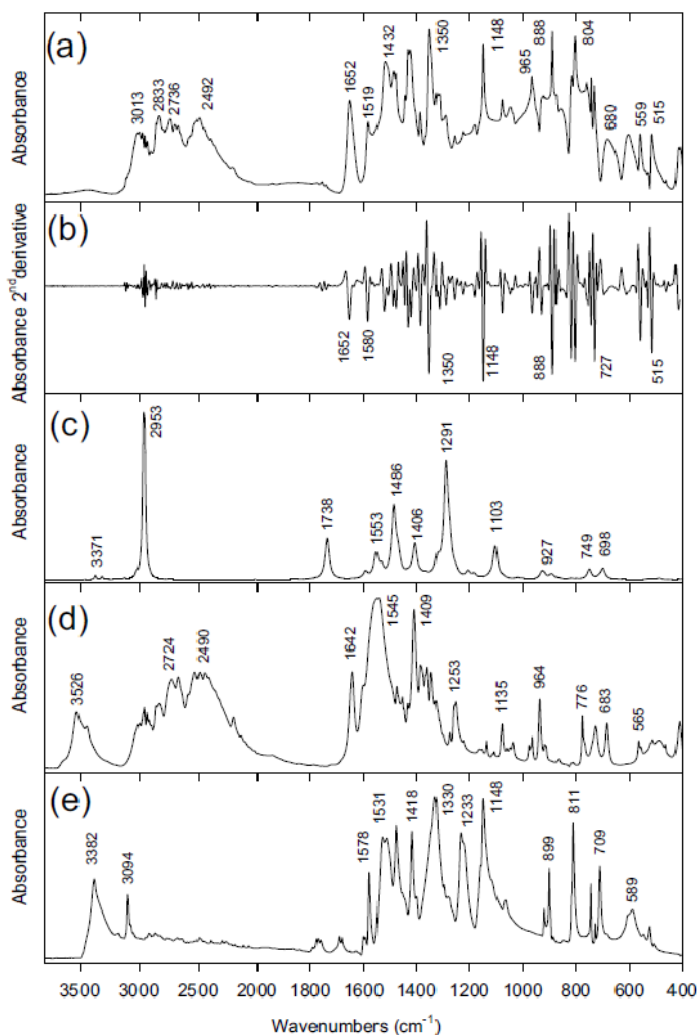
Struktura cząsteczki izolowanej kompleksu P4C·DCNP 3a zoptymalizowanej metodą B3LYP w bazie 6-311++G(d,p) znacząco różni się od struktury w kryształach (Rys. 7c). Wiązanie wodorowe $O-H \cdots O$ w cząsteczce izolowanej jest znacznie dłuższe (2.640 Å) i asymetryczne w porównaniu z analogicznym wiązaniem w kryształach (2.453 Å). Różnice te wynikają z faktu, że w kryształach występują dodatkowe oddziaływania międzycząsteczkowe (Tabela 1, Rys. 7b), których nie ma w cząsteczce izolowanej.



Rysunek 7. Struktura kompleksu P4C·DCNP: (a) w kryształach (**3**); (b) struktura supramolekularna z zaznaczoną siecią wiązań wodorowych; (c) wyznaczona metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla cząsteczki izolowanej (**3a**) [H3].

Widmo FTIR kompleksu P4C·DCNP (**3**), jego druga pochodna i widmo obliczone oraz eksperymentalne widma komponentów, tj. kwasu 4-piperydynokarboksyłowego i 2,6-dichloro-4-nitrofenolu, są przedstawione na Rys. 8. Szeroka i intensywna absorpcja w zakresie $1600 - 500 \text{ cm}^{-1}$ ze środkiem ciężkości przy 1090 cm^{-1} odpowiada drganiom $\nu_{\text{as}}(\text{OHO})$ i $\gamma_{\text{as}}(\text{OHO})$ dla układów z krótkim i silnym wiązaniem wodorowym (Rys. 8a). Tego typu absorpcja występuje w widmach IR kwaśnych soli kwasów karboksylowych typu A⁹⁰. W tej szerokiej absorpcji występują pasma ujemne przy 936 i 830 cm^{-1} , zwane okienkami Evansa⁹¹. Podobna szeroka absorpcja z okienkami Evansa była obserwowana w widmach IR kompleksów fenoli z N-tlenkiem pirydyny⁹², betainą glicyny⁸⁵, betainą pirydyny⁸⁶ i z kwasem 1-piperydynooctowym⁹³, w których występują krótkie, silne wiązania OHO o długości $2.42 - 2.45 \text{ \AA}$. Absorpcja w zakresie $3100 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ ze środkiem ciężkości przy około 2500 cm^{-1} odpowiada drganiom ν_{NH} w wiązaniu wodorowym N-H \cdots O. Zastosowanie widma drugich pochodnych umożliwiło określenie położenia pasm odpowiadających drganiom rozciągającym grup CH i CH₂ zakrytych poprzez szeroką absorpcję w zakresie $3100 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ (Rys. 8b). Na Rys. 8c przedstawiono widmo teoretyczne dla izolowanego kompleksu **3a**. Obliczone i skalowane wartości częstości dla drgań grup CH, CH₂, C=C, C-O, NO₂ i C-Cl korelują bardzo dobrze z wartościami eksperymentalnymi. Wyjątek stanowią drgania związane z grupami OH, NH i COO, biorącymi udział w tworzeniu wiązań wodorowych, dla których obliczone i eksperymentalne częstości znacząco od siebie odbiegają. Widmo FTIR kompleksu (Rys. 8a) nie jest superpozycją widm substratów: kwasu 4-piperydynokarboksyłowego i 2,6-dichloro-4-nitrofenolu (Rys. 8d,e). Najistotniejszymi

oddziaływaniami odpowiedzialnymi za strukturę badanego kompleksu w kryształach są międzycząsteczkowe wiązania wodorowe.



Rysunek 8. Widma IR P4C·DCNP (**3**): (a) eksperymentalne (nujol/fluorolub); (b) jego druga pochodna; (c) obliczone dla izolowanego kompleksu **3a**; (d) eksperymentalne dla P4C; (e) eksperymentalne dla DCNP [**H3**].

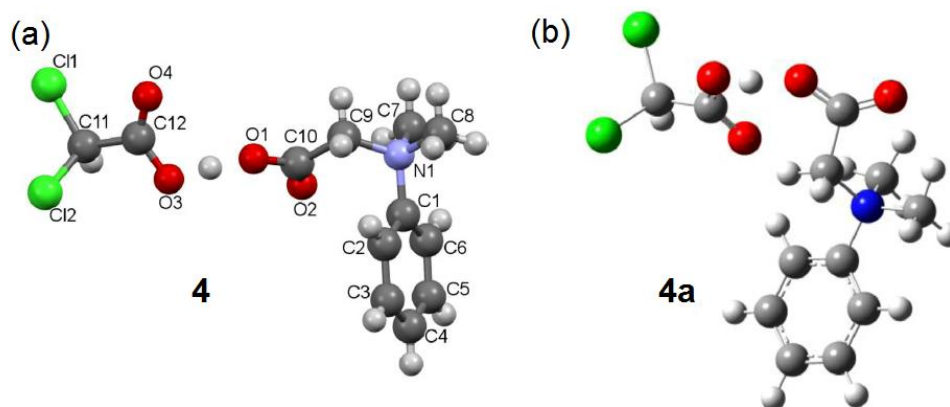
Kompleksy dimetylofenylobetainy

Dimetylofenylobetaina (DMPB) jest pochodną *N,N,N*-trimetyloglicyny, w której jedną z grup metylowych zastąpiono pierścieniem aromatycznym. DMPB tworzy z kwasem dichlorooctowym (DCA) krystaliczny kompleks DMPB·DCA (**4**) z krótkim, asymetrycznym wiązaniem wodorowym O(3)-H···O(1), w którym odległość O···O wynosi 2.480(2) Å, a kąt O·H·O 173.0(2) Å (Rys. 9a, Tabela 2). Proton znajduje się bliżej atomu tlenu O(3) reszty DCA, a odległości O(3)-H i H···O(1) wynoszą odpowiednio 1.179(3) i 1.306(3) Å. Oprócz krótkiego wiązania wodorowego pomiędzy grupami karboksylowymi, występuje kilka oddziaływań typu CH···O. W obliczonej metodą B3LYP/6-311++G(d,p) strukturze kompleksu (**4a**) (Rys. 9b) odległość O(3)-H···O(1) wynosi 2.491 Å.

Tabela 2. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w kompleksach DMPB·DCA, DMPB·(DCNP)₂, (DMPB)₂·HCl·H₂O i (TMAB)₂·HI wyznaczone rentgenograficznie.

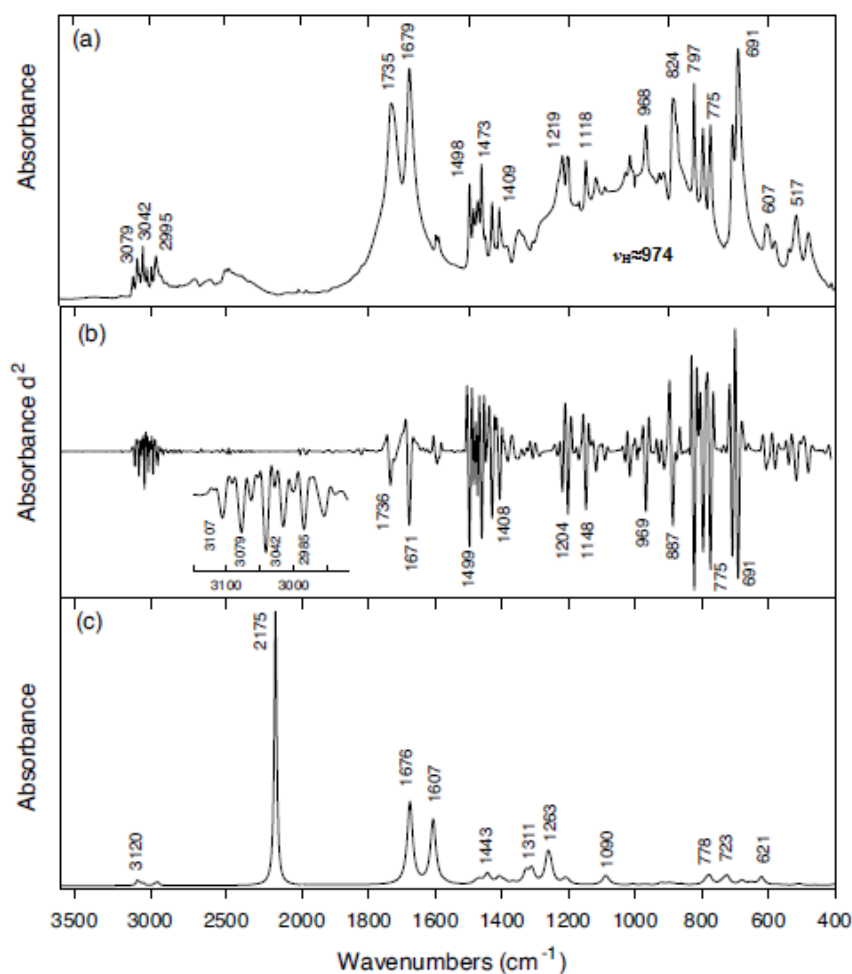
Związek	Kryształ	d(D-H...A)	[Å]	<(DHA)[°]	Lit.
DMPB·DCA (4)	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁	O-H...O	2.480(2)	173.0(2)	[H4]
DMPB·(DCNP) ₂ (5)	Jednoskośny <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	O-H...O	2.473(5)	151(6)	[H5]
		O-H...O	2.688(4)	153(5)	
(DMPB) ₂ ·HCl·H ₂ O ^a (6)	-	O-H...O	2.439	166.9	[H6]
		O-H...O	3.099	152.5	
		O-H...Cl	3.167	170.9	
(TMAB) ₂ ·HI (7)	Jednoskośny <i>C</i> <i>c</i>	O-H...O	2.45(2)	169(31)	[H7]
		O-H...O	2.70(3)	168(20)	
		O-H...I	3.51(1)	163(10)	

^a parametry obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p)

**Rysunek 9.** Struktura kompleksu DMPB·DCA: (a) w kryształach (**4**); (b) obliczona metodą B3LYP/6-311++G(d,p) (**4a**) [H4].

Widmo FTIR kompleksu DMPB·DCA (**4**) charakteryzuje się typową dla związków z krótkim asymetrycznym wiązaniem wodorowym szeroką absorpcją w zakresie 1500 – 400 cm⁻¹ ze środkiem ciężkości przy 974 cm⁻¹ (Rys. 10a). Pasma drgań ν C=O grupy karboksylowej i ν_{as} COO⁻ grupy karboksylanowej występują odpowiednio przy 1735 i 1679 cm⁻¹. W widmach składowych kompleksu obserwowano dla DCA pasmo grupy karbonylowej przy 1740 cm⁻¹, natomiast w hydracie DMPB pasmo ν COO⁻ przy 1679 cm⁻¹⁵³. Częstości teoretyczne (Rys. 10c) obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) charakteryzuje wysoki współczynnik korelacji ($r=0.9993$) z częstościami eksperymentalnymi wyznaczonymi z widma drugiej pochodnej.

Zgodnie z klasyfikacją Speakmana⁹⁴ można wyróżnić dwa typy kompleksów z silnym międzycząsteczkowym wiązaniem wodorowym. Typ A, gdy obie jednostki kompleksu są równoważne (A·H·A)⁺X⁻, i w takim układzie wiązanie wodorowe jest symetryczne oraz typ B, gdy składniki kompleksu są krystalograficznie różne (A·H·B), a wiązanie wodorowe jest asymetryczne. Zgodnie z takim podziałem, kompleks DMPB·DCA (**4**) można zaklasyfikować jako typu B, w którym występuje krótkie, asymetryczne wiązanie wodorowe.

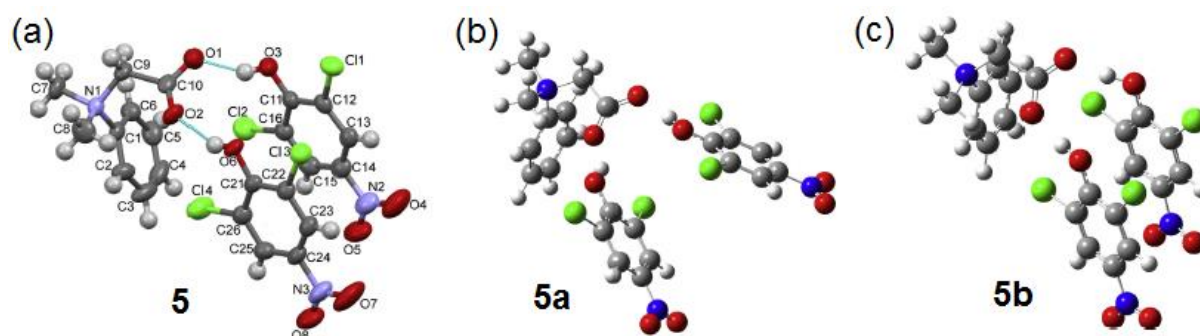


Rysunek 10. Widma IR kompleksu DMPB·DCA: (a) eksperymentalne (nujol/fluorolub) (**4**); (b) jego druga pochodna; (c) obliczone dla kompleksu **4a** metodą B3LYP/6-311++G(d,p) [**H4**].

Dimetylofenylobetaina (DMPB) z 2,6-dichloro-nitrofenolem (DCNP) tworzy tylko kompleks o stechiometrii 1:2 DMPB·(DCNP)₂ (**5**) [**H5**]. Grupa karboksylanowa DMPB, jako podwójny akceptor protonu, uczestniczy w dwóch niezależnych wiązaniach wodorowych O-H···O o długościach 2.473(5) i 2.688(4) Å (Rys. 11a, Tabela 2). Długości wiązań C(10)-O(1) i C(10)-O(2) w grupie karboksylanowej wynoszą odpowiednio 1.257(5) i 1.230(5) Å. W kompleksie 1:2 betainy pirydyny (PBET) z DCNP występują również dwa nierównoważne wiązania wodorowe O-H···O [O···O 2.452(4) i 2.623(4) Å], z tą różnicą, że cząsteczka betainy pirydyny jest protonowana⁸⁶. W kompleksie DMPB·(DCNP)₂ (**5**) pierścienie fenolowe są prawie równoległe ułożone względem siebie, a kąt między płaszczyznami obu pierścieni wynosi 3.6°.

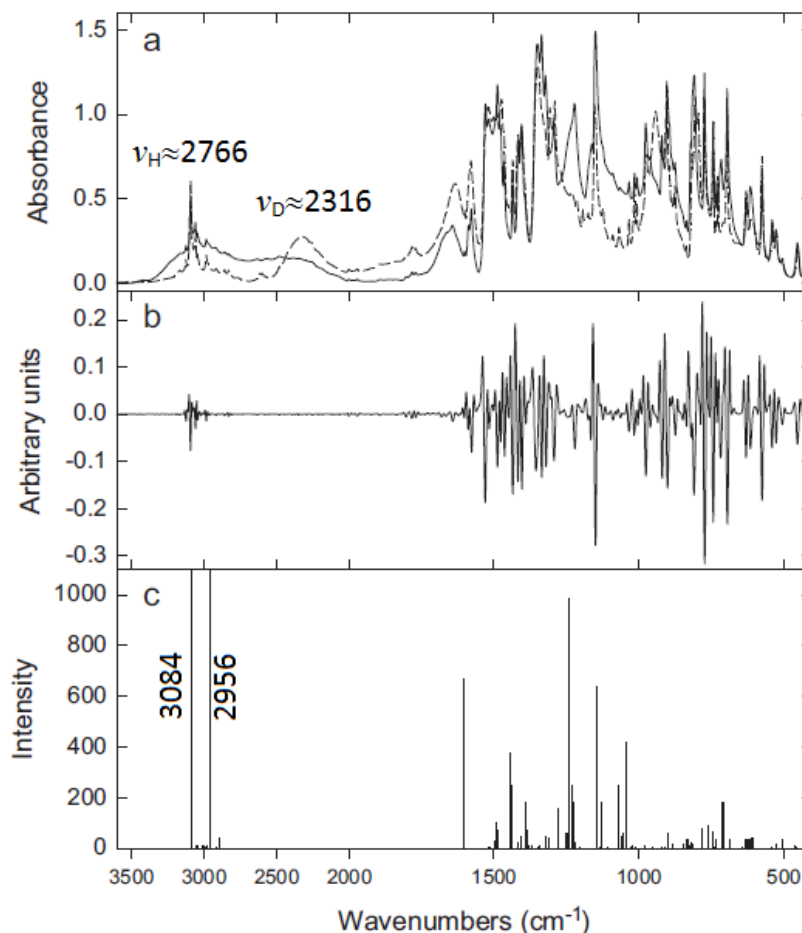
W zoptymalizowanej strukturze kompleksu obliczonej metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla cząsteczki izolowanej **5a** (Rys. 11b) ułożenie pierścieni fenolowych nie jest równoległe jak w kryształach, a kąt pomiędzy ich płaszczyznami wynosi 29°. Przeprowadzając optymalizację z zastosowaniem funkcjonału zawierającego poprawkę dyspersyjną (B3LYP-D3) otrzymałam strukturę **5b** (Rys. 11c), z kątem między

płaszczyznami pierścieni fenolowych wynoszącym 7.5° . Obliczone tą metodą długości wiązań i kąty są, z wyjątkiem parametrów wiązania wodorowego, zgodne z badaniami krystalograficznymi. W obliczonych strukturach **5a** i **5b**, protony obu fenolowych grup OH, podobnie jak w kryształach, nie są przeniesione do cząsteczki betainy. Natomiast długości $O\cdots O$ obu wiązań $O-H\cdots O$ są podobne i wynoszą 2.629 i 2.611 Å w **5a** oraz 2.611 i 2.617 Å w **5b**, co pokazuje, że zoptymalizowane struktury są bardziej symetryczne w porównaniu ze strukturą w kryształach.



Rysunek 11. Kompleks $DMPB \cdot (DCNP)_2$: (a) struktura w kryształach (**5**); struktury zoptymalizowane dla cząsteczki izolowanej: (b) metodą B3LYP/6-311++G(d,p) (**5a**) i (c) z zastosowaniem poprawki dyspersyjnej (D3) (**5b**) [H5].

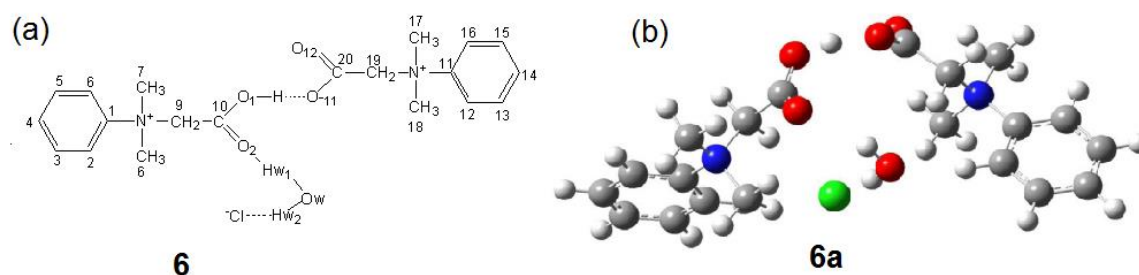
W widmie FTIR kompleksu $DMPB \cdot (DCNP)_2$ (Rys. 12a) szeroka absorpcja w zakresie $3400 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ (ze środkiem ciężkości przy 2766 cm^{-1}) odpowiada drganiom rozciągającym fenolowej grupy ν_{OH} zaangażowanej w dłuższe wiązanie wodorowe z jednym z atomów tlenu grupy karboksylanowej DMPB. Po deuterowaniu pasmo to ulega przesunięciu do 2316 cm^{-1} ($\nu_H/\nu_D=1.19$). Natomiast szeroka absorpcja w zakresie $1800 - 500 \text{ cm}^{-1}$ (ze środkiem ciężkości przy 1121 cm^{-1}) pochodzi od drgań ν_{OH} drugiej cząsteczki fenolu i jest charakterystyczna dla układów z krótkim wiązaniem wodorowym ($\nu_H/\nu_D \approx 1$). Najbardziej intensywne linie w widmie obliczonym metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla **5a** (Rys. 12c) występują przy 3084 i 2956 cm^{-1} i odpowiadają drganiom ν_{OH} . Przeszacowanie obliczonych wartości częstości w stosunku do eksperymentalnych zostało skorygowane przez zastosowanie odpowiedniego równania skalującego. Liniowe korelacje między eksperymentalnymi i obliczonymi częstościami dla kompleksu $DMPB \cdot (DCNP)_2$ i jego deuterowanego analogu charakteryzują się bardzo dobrym współczynnikiem korelacji ($r=0.9982$ i 0.9986 dla analogu deuterowanego).



Rysunek 12. Widma IR DMPB·(DCNP)₂: (a) eksperymentalne (nujol/fluorolub) dla **5** (linia ciągła) i jego deuterowanego analogu (linia przerywana); (b) drugiej pochodnej; (c) obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla **5a** [H5].

Kompleksy z jonami homokoniugowanymi

Zsyntezowałam dwa kompleksy betain z kwasami o stechiometrii 2:1, kompleks dimetylofenylobetainy (DMPB) z HCl [H6] oraz 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu (TMAB) z HI [H7]. Mieszając chlorowodorek dimetylofenylobetainy DMPB·HCl⁵⁴ z monohydratem dimetylofenylobetainy DMPB·H₂O⁵³ w roztworze wodnym otrzymałam monohydrat chlorowodoru bis(dimetylofenylobetainy) (DMPB)₂·HCl·H₂O (**6**). Nie udało się otrzymać kryształu odpowiedniego do badań krystalograficznych, gdyż podczas prób rekrytalizacji kompleks 2:1 ulegał rozpadowi do wyjściowych komponentów. Z tego powodu strukturę kompleksu (DMPB)₂·HCl·H₂O (**6a**) zoptymalizowałam metodą B3LYP/6-311++G(d,p) (Rys. 13b, Tabela 2) wychodząc z geometrii homokoniugowanego kationu występującego w hydracie jodowodoru bis(4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu) [H7].

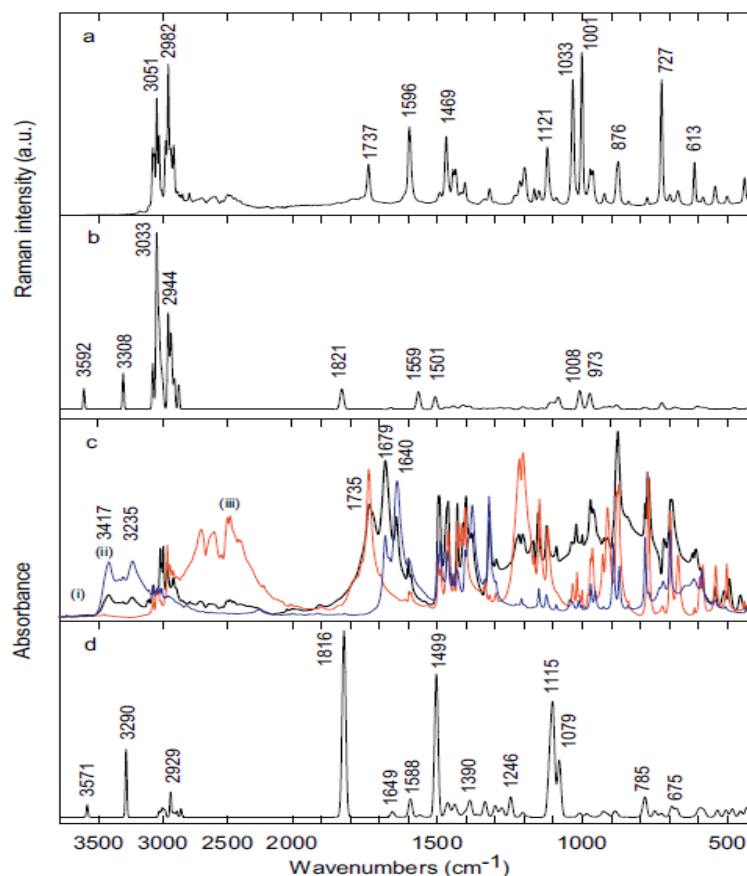


Rysunek 13. (DMPB)₂·HCl·H₂O (6): (a) wzór strukturalny kompleksu i numeracja atomów; (b) zoptymalizowana struktura (6a) [H6].

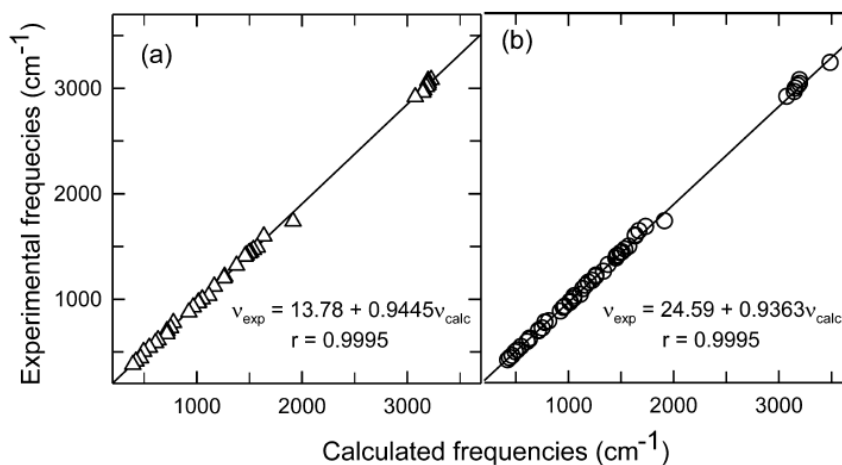
W strukturze zoptymalizowanej dwie cząsteczki betajiny DMPB połączone są mostkiem wodorowym O(1)-H···O(11) o długości 2.439 Å i tworzą homokoniugowany jon [(DMPB)₂H]⁺. Wiązanie O-H···O jest nawet nieco krótsze niż w kryształach monohydratu chlorowodoru bis(betajiny pirydyny) [2.454(1) Å]⁹⁵. W kompleksie 6 cząsteczka wody jest podwójnym donorem protonu i wiąże atom tlenu grupy karboksylowej i anion Cl⁻ poprzez wiązania wodorowe O_w-H_w(1)···O(2) i O_w-H_w(2)···Cl⁻ o długościach O···O 3.099 Å i O···Cl 3.167 Å (Rys. 13, Tabela 2).

Widma FTIR monohydratu chlorowodoru bis(dimetylofenylobetajiny) (6) (kompleks 2:1), chlorowodoru dimetylofenylobetajiny (kompleks 1:1) i hydratu dimetylofenylobetajiny zostały porównane na Rys. 14c. Drgania rozciągające wiązań OH cząsteczki wody występują przy 3417 cm⁻¹ i 3235 cm⁻¹ analogicznie jak w widmie hydratu dimetylofenylobetajiny⁵³. Pasma drgań zginających grup OH cząsteczki wody w widmach kompleksu 2:1 i hydratu dimetylofenylobetajiny występuje przy 1640 cm⁻¹. Pasma drgań rozciągających grupy karboksylowej i karboksylanowej znajdują się przy 1735 i 1679 cm⁻¹ i ich położenie jest porównywalne z położeniem pasma νCOOH w widmie kompleksu 1:1 (1736 cm⁻¹)⁵⁴ i ν_{as}COO w widmie hydratu betajiny (1679 cm⁻¹). Szeroka absorpcja pochodząca od drgań ν_{as}(OHO) i ν_s(OHO) w zakresie 1500 – 500 cm⁻¹ jest typowa dla układów z krótkim i silnym, strukturalnie symetrycznym wiązaniem wodorowym O···H···O występującym m. in. w homokoniugowanych kationach (BHB)⁺ lub homokoniugowanych anionach (AHA)⁻ ^{96,97,98,99,100} i kwaśnych soli kwasów karboksylowych typu A, w których długość mostka wodorowego nie przekracza 2.45 Å. Ten typ wiązania wodorowego może być opisany za pomocą krzywej energii potencjalnej z pojedynczym minimum. Taka szeroka absorpcja nie jest obserwowana w widmie Ramana (Rys. 14a) i w widmach obliczonych (Rys. 14b,d), jak również w widmie kompleksu o stechiometrii 1:1⁵⁴ i w hydracie dimetylofenylobetajiny⁵³ (Rys. 14c).

Dla widm IR i Ramana kompleksu 6 eksperymentalnych oraz obliczonych metodą B3LYP/6-311++G(d,p) otrzymałam liniową zależność pomiędzy danymi eksperymentalnymi i teoretycznymi, która charakteryzowała się w obu przypadkach wysokim współczynnikiem korelacji r=0.9995 (Rys. 15).



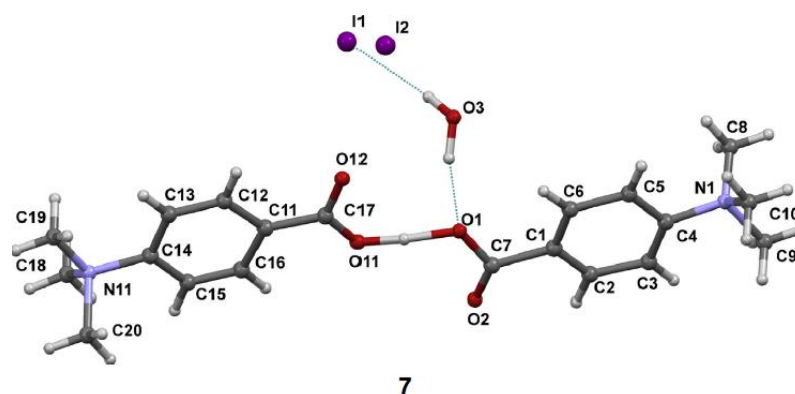
Rysunek 14. Widma $(\text{DMPB})_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**6**): (a) Ramana; (b) Ramana obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla (**6a**); (c) FTIR (nujol/fluorolub) (czarna linia), chlorowodoru dimetylofenylobetainy (czerwona linia), monohydratu dimetylofenylobetainy (niebieska linia); (d) IR obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla (**6a**) [H6].



Rysunek 15. Korelacje liniowe między doświadczalnymi i obliczonymi wartościami liczb falowych dla $(\text{DMPB})_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**6a**): (a) widmo Ramana; (b) widmo IR [H6].

Trimetyloamoniobenzoesyany (-orto, -meta, -para) (zwane benz-betainami [H7], $\text{Me}_3\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$) wykazują wysoką zasadowość w fazie gazowej (GB – gas basicity wynosi od 248.4 - 267.5 kcal/mol)¹⁰¹. Produktem czwartorzędowania kwasu 4-*N,N,N*-dimetylaminobezoesowego jodkiem metylu jest jodowoderek 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu (Me₃N⁺-C₆H₄-COO⁻·HI). Dalsze ogrzewanie¹⁰² prowadzi do jego przekształcenia w jodowoderek *N,N*-dimetyloaminobenzoesu metylu (Me₂N-C₆H₄-COOMe·HI) w wyniku transferu grupy metylowej od atomu azotu do atomu tlenu grupy karboksylanowej. Kompleksy *N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu i *N,N*-dimetyloaminobenzoesu metylu tworzą w kryształach struktury o różnym układzie wiązań wodorowych i oddziaływań elektrostatycznych^{103,104,105}.

Zsyntezowany kompleks jodowodoru bis(4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu) (TMAB)₂·HI (7) o stechiometrii betaina:kwas 2:1 [H7] jest częściowo uwodniony i tworzy ciekawy i raczej rzadki przykład kryształu, w którym homokoniugowany kation [(TMAB)₂H]⁺ i anion jodkowy oddziałują ze sobą bezpośrednio lub przy udziale cząsteczki wody. Anion jodkowy nie zaangażowany w wiązanie wodorowe znajduje się w pozycji I(2), natomiast w hydracie, anion jodkowy jest w położeniu I(1) i tworzy wiązania wodorowe z cząsteczką wody (Rys. 16).

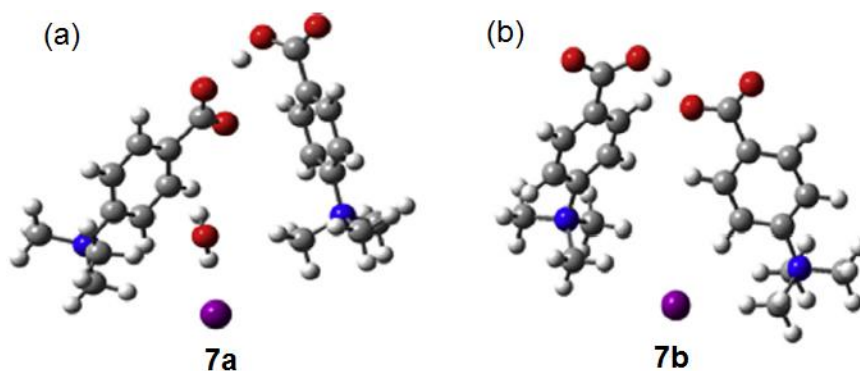


Rysunek 16. Struktura w kryształach (TMAB)₂·HI (7). Aniony jodkowe znajdują się w dwóch pozycjach, w zależności od występowania lub braku cząsteczki wody w strukturze [H7].

Dwie cząsteczki betainy (TMAB) połączone krótkim, asymetrycznym mostkiem wodorowym O-H···O z odległością O···O 2.45(2) Å tworzą jon homokoniugowany. Proton w wiązaniu wodorowym jest położony bliżej tej reszty benz-betainowej, która charakteryzuje się bliższym kontaktem z anionem jodkowym. Cząsteczka wody łączy grupę karboksylanową homokoniugowanego jonu z anionem jodkowym poprzez wiązania wodorowe O_w(3)-H(1)···O(1) (O_w···O 2.70(3) Å) i O_w(3)-H(2)···I(1) (O_w···I 3.51(1) Å) (Tabela 2). Ponieważ związane mostkiem wodorowym reszty betainowe nie są równoważne, struktura homokoniugowanego jonu [(TMAB)₂H]⁺ odpowiada strukturze kwasów karboksylowych typu pseudo-A⁹⁴. Wiązania wodorowe typu A, np. w kwaśnych solach aromatycznych kwasów monokarboksylowych⁹⁴ i w kompleksach 2:1 betain pirydyny z kwasami mineralnymi, są nawet nieznacznie krótsze⁹⁵.

W kryształach kompleksu (7) homokoniugowane jony są niemal płaskie. Dwie grupy karboksylanowe połączone są mostkiem wodorowym, a kąt dwuścienny pomiędzy nimi

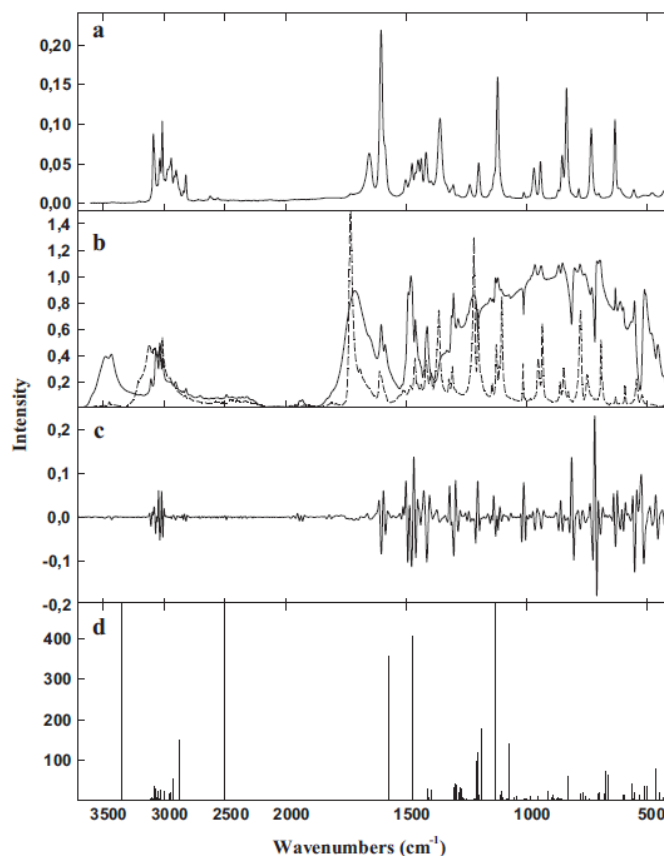
wynosi 18.98° . Kąt dwuścienny pomiędzy płaszczyznami pierścieni benzenowych wynosi 0.45° , natomiast kąty dwuścienne pomiędzy pierścieniami i grupami karboksylanowymi wynoszą odpowiednio 13.82° i 5.38° . W modelu izolowanej cząsteczki tego kompleksu jony bis(benz-betainy) nie są płaskie. W obu zoptymalizowanych strukturach homokoniugowane jony są zgięte w kształcie litery „V”, a kąty dwuścienne pomiędzy płaszczyznami pierścieni benzenowych wynoszą odpowiednio 70.9° dla zoptymalizowanej struktury **7a** (z udziałem cząsteczki wody) i 51.5° dla **7b** (Rys. 17). Kształt i stabilność zoptymalizowanych struktur jest zdeterminowana przez wewnątrzcząsteczkowe przyciąganie elektrostatyczne pomiędzy dodatnio naładowanymi atomami azotu N(1) i N(11) i anionem I⁻. Ponadto oba wiązania wodorowe O(11)-H \cdots O(1) i O_w(3)-H \cdots O(1) są nieco dłuższe niż w kryształach. Struktura homokoniugowanych kompleksów zależy zatem od wiązań wodorowych oraz oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy czwartorzędowym atomem azotu N⁺ a przeciwjonami (X⁻)^{56,104,105} [H4].



Rysunek 17. Struktury optymalizowane metodą B3LYP/6-311G(d,p) (TMAB)₂·HI (a) hydrat (**7a**), (b) kompleks bezwodny (**7b**) [H7].

W widmie FTIR kompleksu (**7**) występuje szeroka absorpcja w zakresie $1500 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ze środkiem ciężkości przy 944 cm^{-1} odpowiadająca drganiom $\nu_{\text{as}}(\text{OHO})$ i $\gamma(\text{OHO})$. Podobna szeroka absorpcja była obserwowana w widmach IR kompleksów 2:1 homaryny¹⁰⁶, trygoneliny¹⁰⁷, 1-metyloizonikotynianu¹⁰⁸. W widmie Ramana oraz w widmie IR kompleksu 1:1 (TMAB·HI) szeroka absorpcja nie występuje (Rys. 18a,b).

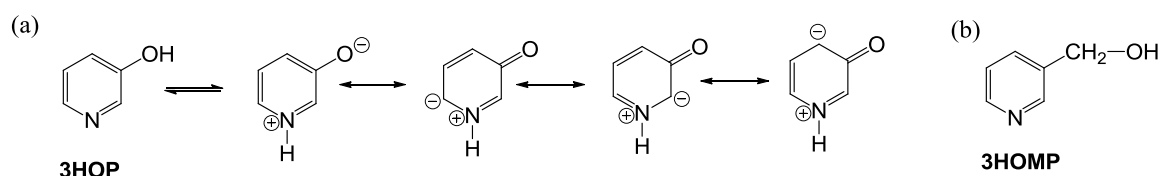
Obliczone częstości dla hydratu jodowodoru bis(4-*N,N,N*-trimetyloamonio-benzoenu) (**7a**) były korygowane względem widma FTIR drugich pochodnych na dwa sposoby: za pomocą równania liniowego ze współczynnikiem korelacji, $r=0.9926$, oraz z zastosowaniem dwóch oddzielnych czynników skalujących odpowiednio 0.946 dla częstości powyżej 2000 cm^{-1} i 0.839 dla częstości poniżej 2000 cm^{-1} . Zgodność obliczonych wartości częstości z częstościami uzyskanymi z widm drugich pochodnych wskazuje, że teoria poprawnie odtwarza drgania występujące w cząsteczce z wyjątkiem częstości związanych z szeroką absorpcją (Rys. 18c,d).



Rysunek 18. Widma $(\text{TMAB})_2 \cdot \text{HI}$ (7) (a) Ramana; (b) FTIR (nujol/fluorolub) (linia przerywana dla kompleksu 1:1); (c) drugiej pochodnej oraz (d) obliczone metodą B3LYP/6-311G(d,p) dla struktury 7a [H7].

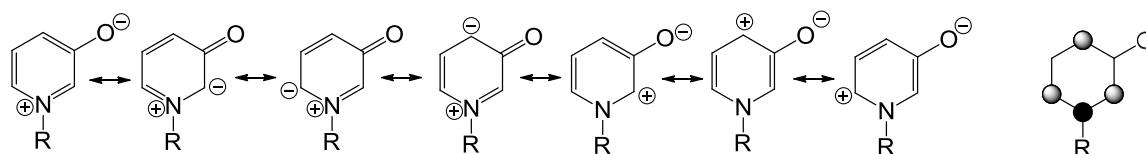
Kompleksy betainy *N*-alkilo-3-oksypirydyniowej i *N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowej

3-Hydroksypirydyna (3-pirydynol) (3HOP) i 3-hydroksymetylopirydyna (3HOMP) (Schemat 2) są uproszczonymi wspólnymi ugrupowaniami występującymi w grupie sześciu organicznych związków chemicznych wchodzących w skład witaminy B₆ i były wykorzystywane jako związki modelowe w badaniach biologicznych i chemicznych. 3HOP wzbudza również zainteresowanie ze względu na podobieństwo strukturalne z cząsteczkami leków o różnych funkcjach farmakologicznych^{109,110}. 3-Hydroksypirydyna, zawiera centrum kwasowe (fenolowa grupa hydroksylowa) oraz centrum zasadowe (atom azotu pierścienia pirydynowego) i występuje w równowadze tautomerycznej ze swoją formą zwitterjonową (formą jonu obojnaczego), która jest stabilizowana przez struktury rezonansowe (Schemat 2). Położenie równowagi tautomerycznej zależy od rozpuszczalnika i w roztworze wodnym dominująca jest forma dipolarna, natomiast w alkoholu i w DMSO forma hydroksylowa (neutralna)¹¹¹.



Schemat 2. Struktura (a) 3-hydroksypirydyny (3HOP) i jej tautomeru i (b) 3-hydroksymetylopirydyny (3HOMP).

W reakcji 3HOP z halogenkami alkiłowymi powstają sole N-alkilo-3-hydroksypirydyniowe. Niektóre sole N-alkilo- i N-alkoksy-3-hydroksypirydyniowe wykazują właściwości elektrostatyczne i antybakteryjne¹¹², a betajny N-alkilo-3-oksypirydyniowe są substratami w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji¹¹³. Betajna N-metylo-3-oksypirydyniowa jest przykładem heterocyklicznej, mezomerycznej betajny, w której ładunek dodatni i ujemny są delokalizowane w obrębie wspólnego układu π -elektronowego (Schemat 3).



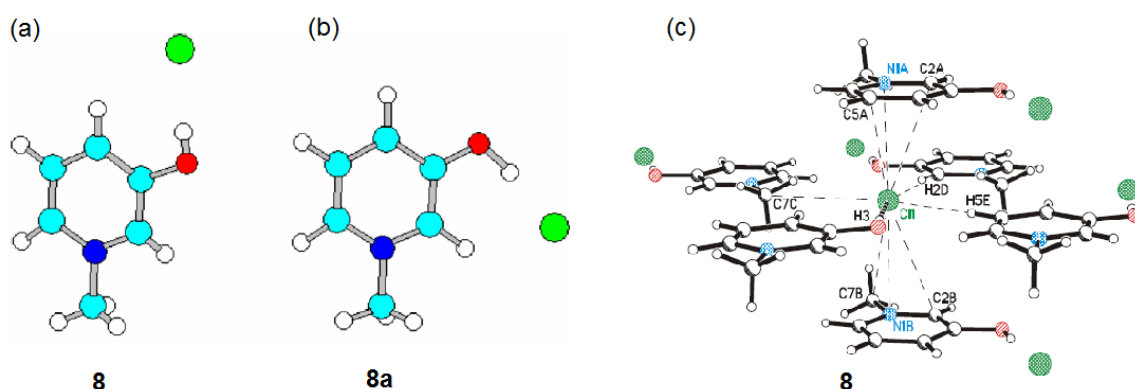
Schemat 3. Struktury rezonansowe betajny mezomerycznej N-alkilo-3-oksypirydyniowej (● - ładunki dodatnie, ○ - ładunki ujemne, ◐ - ładunki dodatnie i ujemne).

W celu lepszego zrozumienia właściwości betain 3-oksypirydyniowych zsyntezowałam i scharakteryzowałam ich sole: chlorek N-metylo-3-hydroksypirydyniowy (3OMP·HCl) (8) [H8], hydrat chlorowodoru betajny N-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowej (3HOPB·HCl·H₂O) (10) [H9] oraz kompleks betajny N-etylo-3-oksypirydyniowej z kwasem kwadratowym (3OEP·H₂SQ) (12) [H10]. Parametry wiązań wodorowych występujących w strukturach tych kompleksów zostały przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w kompleksach 3OMP·HCl, 3HOPB·HCl·H₂O, 3OEP·H₂SQ wyznaczone rentgenograficznie.

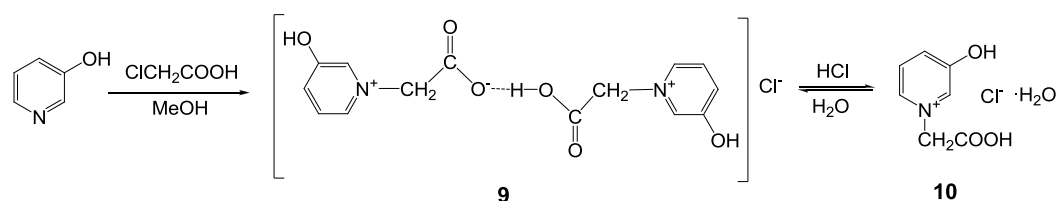
Związek	Kryształ	d(D-H...A) [Å]	<(DHA)[°]	Odn.
3OMP·HCl (8)	Ortorombowy <i>Pnma</i>	O-H...Cl 2.985(2)	176(2)	[H8]
3HOPB·HCl·H ₂ O (10)	Ortorombowy <i>Pbca</i>	O-H...Cl 2.993(2)	175(2)	[H9]
		O-H...O 2.566(2)	167(2)	
3OEP·H ₂ SQ (12)	Jednoskośny <i>P2₁/c</i>	O-H...O 2.514(1)	160.7(2)	[H10]
		O-H...O 2.514(1)	160.1(2)	
		C-H...O 3.362(2)	174.0(1)	

Na Rys. 19a,b przedstawiłam strukturę chlorku *N*-metylo-3-hydroksypirydyniowego (3OMP·HCl) [H8] zoptymalizowaną z wykorzystaniem metody B3LYP/6-31G(d,p) (8a) i porównałam ze strukturą w kryształach (8). Grupa OH w cząsteczce izolowanej występuje w konformacji *cis* (syn) natomiast w kryształach w konformacji *trans* (anti). Różnica ta jest wynikiem przede wszystkim zmiany oddziaływań elektrostatycznych międzycząsteczkowych w kryształach na wewnątrzcząsteczkowe w cząsteczce izolowanej. Jak przedstawiono na Rys. 19c, anion Cl⁻ w kryształach tworzy wiązania wodorowe z grupą OH (o długości O···Cl⁻ 2.985(2) Å) oraz oddziałuje elektrostatycznie z dodatnio naładowanymi atomami azotu trzech sąsiednich cząsteczek (odległości trzech najbliższych kontaktów N⁺···Cl⁻ wynoszą 3.402, 4.174, 4.768 Å). Międzycząsteczkowe oddziaływania elektrostatyczne obecne w kryształach są zastąpione w cząsteczce izolowanej przez oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe N⁺···Cl⁻. Wymusza to konformację *cis* grupy OH. Podobny efekt można zaobserwować w innych kompleksach betain z halogenowodorami.



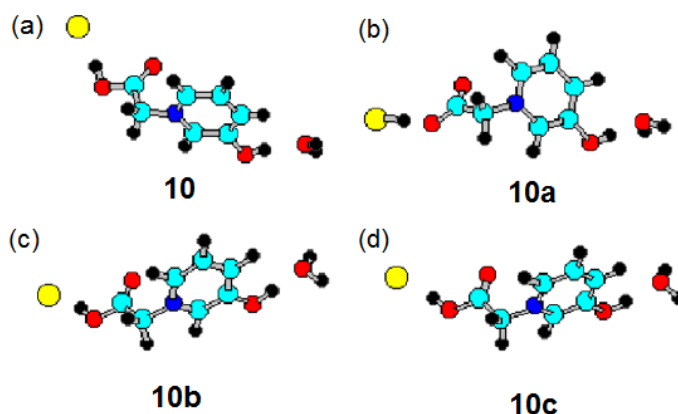
Rysunek 19. Struktura 3OMP·HCl: (a) występująca w kryształach (8); (b) zoptymalizowana metodą B3LYP/6-31G(d,p) (8a); (c) struktura w kryształach z zaznaczonymi kontaktami N⁺···Cl⁻ [H8].

Podczas ogrzewania 3-hydroksypirydyny (3HOP) z kwasem chlorooctowym zachodzi czwartorzędowanie pirydynowego atomu azotu, ale nieoczekiwanie powstaje kompleks o stechiometrii 2:1 tj. chlorowodorek bis(*N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowy) (3HOPB)₂·HCl (9) [H9]. Dopiero dalsze ogrzewanie w obecności nadmiaru 36% kwasu solnego prowadzi do utworzenia kompleksu o stechiometrii 1:1 tj. chlorowodoru betainy *N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowej w postaci hydratu 3HOPB·HCl·H₂O (10), który podczas rekrytalizacji z wody stopniowo przechodzi ponownie w trwalszy kompleks 2:1 (Schemat 4) [H9]. Podobna tendencja do tworzenia kompleksów o stechiometrii 2:1 była opisana dla kompleksów homaryny z HCl, HBr, HI, HNO₃ i HClO₄¹¹⁴.

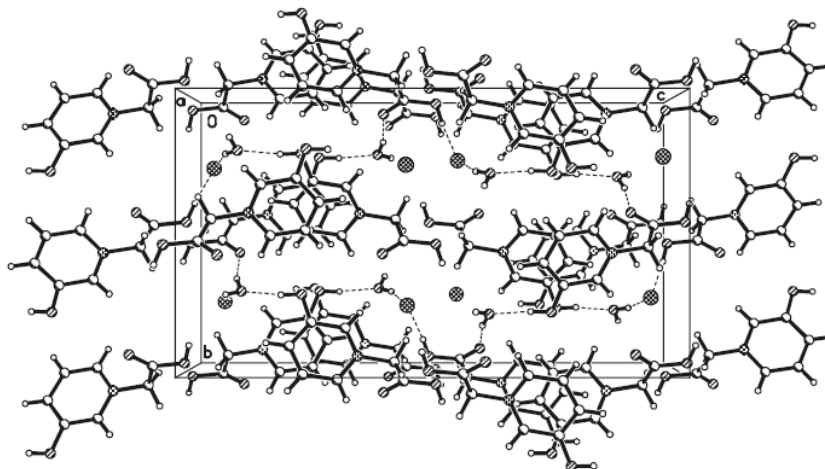


Schemat 4. Synteza kompleksów $(3\text{HOPB})_2 \cdot \text{HCl}$ (**9**) i $3\text{HOPB} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**10**) [H9].

Na Rys. 20 przedstawiłam strukturę występującą w kryształach chlorowodoru betainy *N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowej $3\text{HOPB} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**10**) i struktury obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p) dla cząsteczki izolowanej (**10a**) oraz z symulacją na obecność rozpuszczalnika (**10b**, **10c**). W kryształach grupa karboksylowa sprotonowanej betainy tworzy z anionem chlorkowym wiązanie wodorowe O-H \cdots Cl o długości 2.993(2) Å (Tabela 3). Cząsteczka wody uczestniczy w czterech wiązańach wodorowych: jako akceptor protonu z grupą 3-OH (O \cdots O 2.566(2) Å) oraz jako donator protonu z dwoma sąsiadującymi anionami Cl $^-$ (O \cdots Cl 3.111(1) Å i 3.578(1) Å) i z atomem tlenu grupy karboksylowej (O \cdots O 2.888(3) Å), łącząc cząsteczki betain w struktury dwu- i trójwymiarowe (Rys. 21).



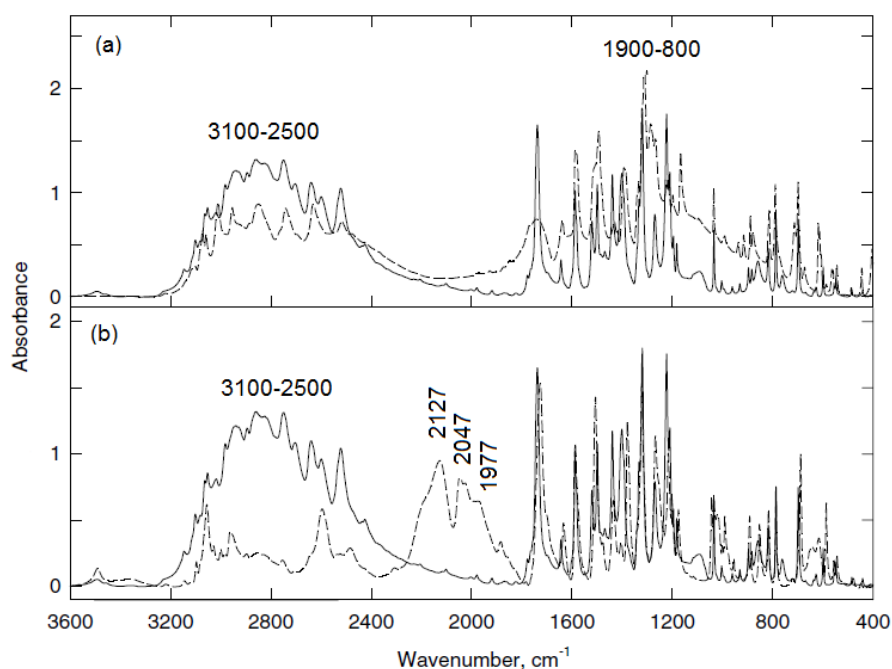
Rysunek 20. Struktura $3\text{HOPB} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (a) w kryształach (**10**) oraz struktury obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p): (b) dla cząsteczki izolowanej (**10a**) i z symulacją na obecność rozpuszczalnika: (c) DMSO (**10b**), (d) H $_2$ O (**10c**) [H9].



Rysunek 21. Struktura supramolekularna $3\text{HOPB} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**10**) [H9].

Ponadto w kryształach występują oddziaływania o charakterze elektrostatycznym między dodatnio naładowanym atomem azotu i anionami chlorkowymi oraz atomami tlenu grup karboksylowych, hydroksylowych i cząsteczek wody. W obliczonej strukturze dla cząsteczki izolowanej (**10a**) (Rys. 20b) proton pozostaje przy atomie chloru, natomiast w strukturach zoptymalizowanych przy zastosowaniu symulacji na obecność rozpuszczalnika (**10c**, **10d**), podobnie jak w kryształach, proton jest przeniesiony do atomu tlenu grupy karboksylanowej. Parametry geometryczne (długości wiązań, kąty walencyjne i kąty torsyjne) obliczone dla cząsteczek z symulacją polarnego otoczenia spowodowanego obecnością rozpuszczalnika (**10c**, **10d**) dają lepszą zgodność z danymi krystalograficznymi [H9].

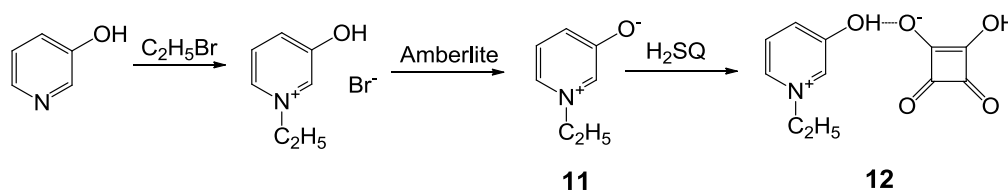
Widma FTIR kompleksu $3\text{HOPB}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**10**) i kompleksu o stechiometrii 2:1 $(3\text{HOPB})_2\cdot\text{HCl}$ (**9**) znacząco się różnią (Rys. 22a). W widmie kompleksu 2:1 (**9**) intensywna szeroka absorpcja w zakresie $3100 - 2500\text{ cm}^{-1}$ odpowiada drganiom rozciągającym grup 3-OH zaangażowanych w wiązanie wodorowe z anionami Cl^- , a w zakresie $1900 - 800\text{ cm}^{-1}$ pochodzi od drgań $\nu_{\text{as}}(\text{OHO})$ i $\gamma(\text{OHO})$ krótkiego mostka wodorowego łączącego grupy karboksylanowe. W widmie FTIR kompleksu 1:1 $3\text{HOPB}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**10**) brak jest absorpcji w regionie niskich częstości, występuje natomiast absorpcja w podobnym zakresie jak w kompleksie 2:1 ($3100 - 2500\text{ cm}^{-1}$) związana z drganiami karboksylowej grupy OH oddziaływującej poprzez wiązanie wodorowe z anionem Cl^- . Po deuterowaniu (Rys. 22b) ta absorpcja jest przesunięta do niższych liczb falowych i rozdzielona na trzy pasma 2127 , 2047 i 1977 cm^{-1} . Pasma drgań rozciągających grupy karbonylowej w widmie FTIR kompleksu (**10**) występuje przy 1741 cm^{-1} , a po deuterowaniu przesuwa się do 1728 cm^{-1} (Rys. 22b).



Rysunek 22. Widma FTIR (nujol/fluorolub) $3\text{HOPB}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**10**) (linia ciągła) z nałożonymi widmami (a) kompleksu 2:1 $(3\text{HOPB})_2\cdot\text{HCl}$ (**9**) (linia przerywana) i (b) deuterowanego analogu kompleksu (**10**) (linia przerywana) [H9].

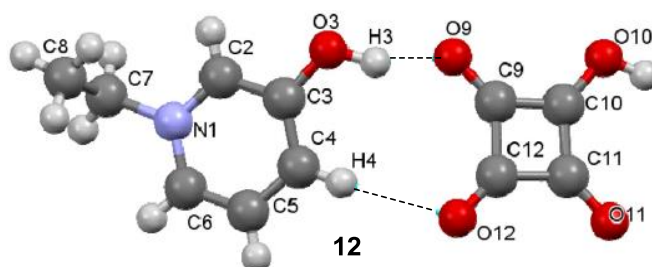
Dla 3HOPB·HCl·H₂O (**10**) na podstawie pomiarów potencjometrycznych zostały wyznaczone dwie wartości p*K*_a 1.41 i 5.08. Pierwsza wartość p*K*_a odpowiada jonizacji grupy karboksylowej w kationie *N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowym, która jest nieco bardziej kwasowa niż w niepodstawionym grupą hydroksylową chlorowodorku betainy *N*-karboksymetylopirydyniowej (p*K*_a=1.73)¹¹⁵. Druga wartość p*K*_a odpowiada deprotonacji grupy hydroksylowej i jest zbliżona do kwasowości grupy OH w kationie *N*-metylo-3-hydroksypirydyniowym (p*K*_a=4.96)¹¹⁶.

Na Schemacie 5 przedstawiłam syntezę betainy *N*-etylo-3-oksypirydyniowej 3OEP (**11**) i jej kompleksu z kwasem kwadratowym 3OEP·H₂SQ (**12**). Betaina *N*-etylo-3-oksypirydyniowa 3OEP (**11**) jest związkiem dipolarnym z dodatnio naładowanym atomem azotu i ładunkiem ujemnym na atomie tlenu. Kwas kwadratowy (3,4-dihydroksy-3-cyklobuten-1,2-dion, H₂SQ) zawiera dwie grupy protonodonorowe OH i dwie grupy protonoakceptorowe C=O i może oddać jeden lub dwa protony, tworząc odpowiednio anion HSQ⁻ lub dianion SQ²⁻. Jest stosunkowo mocnym kwasem, z p*K*₁ = 1.5 dla jonizacji pierwszej i p*K*₂ = 3.4 dla jonizacji drugiej grupy OH. Z akceptorami protonu tworzy kompleksy o zróżnicowanej strukturze supramolekularnej.

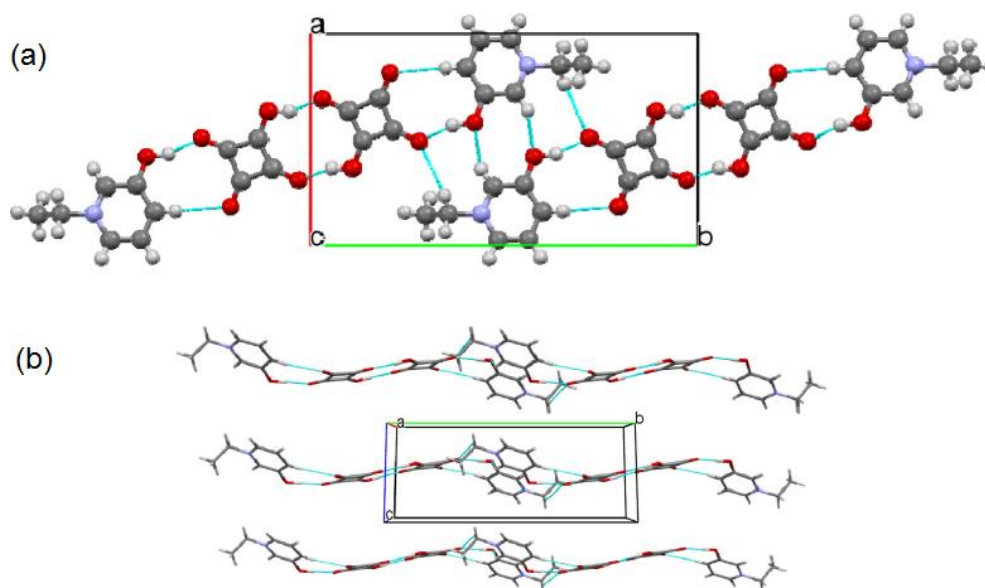


Schemat 5. Synteza betainy *N*-etylo-3-oksypirydyniowej 3OEP (**11**) i jej kompleksu z kwasem kwadratowym 3OEP·H₂SQ (**12**) [**H10**].

W utworzonym kompleksie o stechiometrii 1:1 3OEP·H₂SQ (**12**) proton jednej z grup OH kwasu kwadratowego jest przeniesiony do atomu O(3) betainy (**11**) w konsekwencji czego powstaje kation *N*-etylo-3-hydroksypirydyniowy i anion kwasu kwadratowego HSQ⁻ (Rys. 23), które łączą się poprzez krótkie wiązanie wodorowe O(3)-H(3)···O(9) o długości 2.514(1) Å i dodatkowo przez znacznie dłuższe oddziaływanie C(4)-H(4)···O(12) o odległości C···O 3.362(2) Å (Tabela 3). Podobnie jak w chlorku *N*-metylo-3-hydroksypirydyniowym (**8**) [**H8**] konformacja grupy OH w kationie jest *anti*. Cząsteczki kompleksu **12** (3OEP·H₂SQ) są połączone w centrosymetryczne dimery (typu α) poprzez dwa wiązania wodorowe O(10)-H(10)···O(11) o długości 2.514(1) Å (Tabela 3). Tworzenie dimeru typu α przez aniony HSQ⁻ z dwoma krótkimi wiązaniami O-H···O=C jest jednym z najczęściej obserwowanych rodzajów agregacji anionów HSQ⁻ ¹¹⁷. Takie dimery łączą się dalej w warstwy poprzez trzy wiązania C-H···O o długości 3.185(1), 3.320(1) i 3.378(1) Å. W kryształach pomiędzy tymi warstwami występują oddziaływania van der Waals'a (Rys. 24).



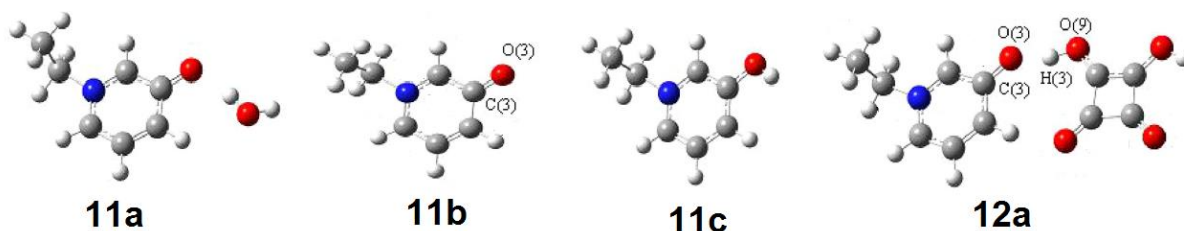
Rysunek 23. Struktura w kryształach 3OEP·H₂SQ (**12**) [H10].



Rysunek 24. Struktura 3OEP·H₂SQ (**12**) (a) centrosymetryczne tetrametry, (b) struktura trójwymiarowa [H10].

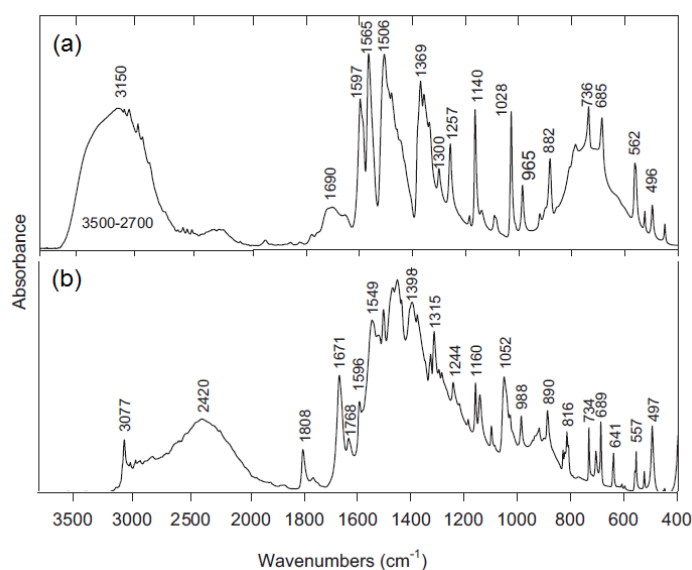
Porównałam zoptymalizowane metodą B3LYP/6-311++G(d,p), struktury hydratu *N*-etylo-3-oksypirydynowego (**11a**), jego bezwodnej formy (**11b**), kationu *N*-etylo-3-hydroksypirydynowego (**11c**) i soli 1:1 *N*-etylo-3-oksypirydynowej z kwasem kwadratowym (**12a**) (Rys. 25). Długości wiązań C-O obliczone dla 2-, 3- (jako struktury graniczne) i 4-pirydonów (odpowiednio 1.203, 1.222 i 1.206 Å) znacznie różnią się od długości wiązań C-O dla 2-, 3- i 4-hydroksypirydyn (1.335, 1.350 i 1.340 Å)^{118,119}. W optymalizowanej strukturze długość wiązania C(3)-O(3) dla dipolarniej cząsteczki *N*-etylo-3-oksypirydynowej (**11b**) wynosi 1.242 Å, a w hydracie *N*-etylo-3-oksypirydynowym (**11a**) 1.255 Å, co sugeruje przewagę pirydonowych form granicznych (Schemat 3). Podobne długości wiązań uzyskano dla obliczonych struktur izolowanej cząsteczki *N*-etylo-3-pirydonu (1.242 Å)⁵⁸ i *N*-metylo-3-pirydonu (1.25 Å)¹²⁰. W również obliczonej strukturze **12a**, w której betaina *N*-etylo-3-oksypirydynowa wiąże się z kwasem kwadratowym i nie zachodzi przeniesienia protonu do cząsteczki betainy, długość wiązania C(3)-O(3) wynosi 1.268 Å i ma charakter wiązania podwójnego. Utworzenie wiązania wodorowego powoduje nieznaczne wydłużenie wiązania C-O w granicznej formie pirydonowej w izolowanym kompleksie **12a**. Obliczona długość wiązania C(3)-O(3) w kationie *N*-etylo-3-hydroksypirydynowym (**11c**) ma charakter wiązania pojedynczego (1.338 Å) i jest porównywalna z długością tego wiązania w

strukturze kryształu **12** (1.338(1) Å). Reasumując, wykazałam, że w strukturach cząsteczek izolowanych **11a**, **11b** i **12a** dominuje forma graniczna 3-pirydonu. Natomiast w strukturze obliczonej kationu **11c**, tak jak w kryształach kompleksu **12** występuje forma 3-hydroksypirydyniowa.



Rysunek 25. Struktury obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) dla hydratu 3OEP (**11a**), formy bezwodnej 3OEP (**11b**), kationu 3HOEP⁺ (**11c**), kompleksu 3OEP·H₂SQ (**12a**) [H10].

W widmie FTIR hydratu *N*-etylo-3-oksypirydyniowego (**11**) (Rys. 26a) szerokie pasmo absorpcji w zakresie 3500 – 2700 cm⁻¹ z maksimum przy 3150 cm⁻¹ odpowiada drganiom rozciągającym grupy OH cząsteczki wody zaangażowanej w wiązanie wodorowe z atomem tlenu betainy. Drgania deformacyjne δ_{O_wH} dają pasmo przy 1690 cm⁻¹. W widmie FTIR kompleksu 3OEP·H₂SQ (**12**) (Rys. 26b) występuje intensywna szeroka absorpcja w dwóch regionach: 3000 – 2000 cm⁻¹, ze środkiem ciężkości przy 2420 cm⁻¹, oraz 1600 – 800 cm⁻¹. Pierwsze pasmo odpowiada drganiom νOH grupy 3-hydroksylowej w protonowanej cząsteczce betainy 3HOEP⁺, która tworzy wiązanie wodorowe z anionem HSQ⁻. Wartość obliczona dla tego pasma wynosi 2457 cm⁻¹ [H10]. Natomiast pasmo poniżej 1600 cm⁻¹ pochodzi od grup OH tworzących wiązanie wodorowe OH···O=C w dimerach anionów kwasu kwadratowego (Rys. 26b). Podobną szeroką absorpcję w tym zakresie obserwowano w widmie kwasu kwadratowego.



Rysunek 26. Widmo FTIR (nujol/fluorolub) (a) hydratu 3OEP (**11**); (b) kompleksu 3OEP·H₂SQ (**12**) [H10].

Tautomeria 3-hydroksypirydyny (3HOP) była badana za pomocą różnych metod, w tym metod spektroskopowych ^1H , ^{13}C i ^{14}N NMR i stwierdzono, że w roztworze 3HOP występuje głównie w formie hydroksylowej (fenolowej). Wartości przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C dla 3-hydroksypirydyny, betainy *N*-metylo-3-oksypirydyniowej (3OMP) i *N*-etylo-3-oksypirydyniowej (3OEP, **11**) oraz chlorowodoru *N*-metylo-3-oksypirydyniowego 3OMP·HCl (**8**) i kompleksu betainy *N*-etylo-3-oksypirydyniowej z kwasem kwadratowym 3OEP·H₂SQ (**12**) zostały zestawione w Tabeli 4. Czwartorzędowanie 3-hydroksypirydyny (3HOP) powoduje efekt przesłaniania protonów pierścienia pirydynowego. Jest to efekt odwrotny do obserwowanego przy czwartorzędowaniu niepodstawionej pirydyny. Natomiast utworzenie soli 3OMP·HCl (**8**) powoduje z kolei efekt odsłaniania. W widmach ^{13}C NMR czwartorzędowanie 3HOP, podobnie jak w pirydynie, daje efekt przesłaniania atomów węgla α i odsłanianie pozostałych atomów węgla w pozycji β i γ (Tabela 4)¹²¹. Przesunięcia chemiczne ^1H NMR dla 3OEP (**11**) zależą od rozpuszczalnika. Przeniesienie protonu od cząsteczki kwasu do atomu tlenu O(3) w 3OMP·HCl (**8**) i w 3OEP·H₂SQ (**12**) powoduje odsłanianie protonów pierścieniowych w kompleksie, a największe zmiany występują dla protonów H(2) i H(6). W widmie ^{13}C obserwuje się silne przesłanianie sygnałów węgla C(3).

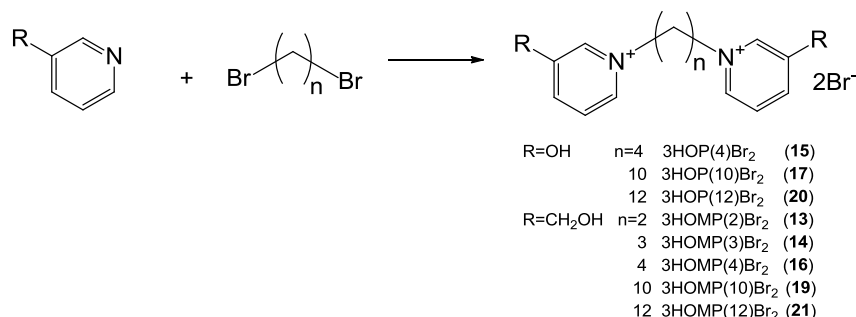
Tabela 4. Wartości przesunięć chemicznych w widmach ^1H i ^{13}C NMR(ppm).

	3HOP ¹²²	3OMP ^[H8]	3OEP (11)		3OMP·HCl (8)	3OEP·H ₂ SQ (12)
	DMSO- <i>d</i> ₆	DMSO- <i>d</i> ₆	D ₂ O ^[H10]	DMSO- <i>d</i> ₆ ⁵⁸	DMSO- <i>d</i> ₆ ^[H8]	D ₂ O ^[H10]
H(2)	8.36	7.37	7.80	7.47	8.62	8.40
H(4)	7.31	6.90	7.53	6.92	8.11	7.86
H(5)	7.26	7.18	7.41	7.28	7.91	7.93
H(6)	8.15	7.31	7.71	7.43	8.54	8.37
H(7)	-	4.00	4.37	4.21	4.29	4.57
H(8)	-	-	1.57	1.44	-	1.62
C(2)	137.8	134.4	136.23		133.45	135.18
C(3)	153.5	168.8	169.09		156.79	159.62
C(4)	121.4	131.7	130.59		130.67	134.51
C(5)	123.8	126.3	130.26		127.87	131.54
C(6)	140.0	121.4	136.23		135.92	138.37
C(7)	-	46.3	58.12		47.77	60.37
C(8)	-	-	18.65		-	18.63

3.3.5 Podwójne (*gemini*) czwartorzędowe sole 3-hydroksypirydyniowe i 3-hydroksymetylopirydyniowe

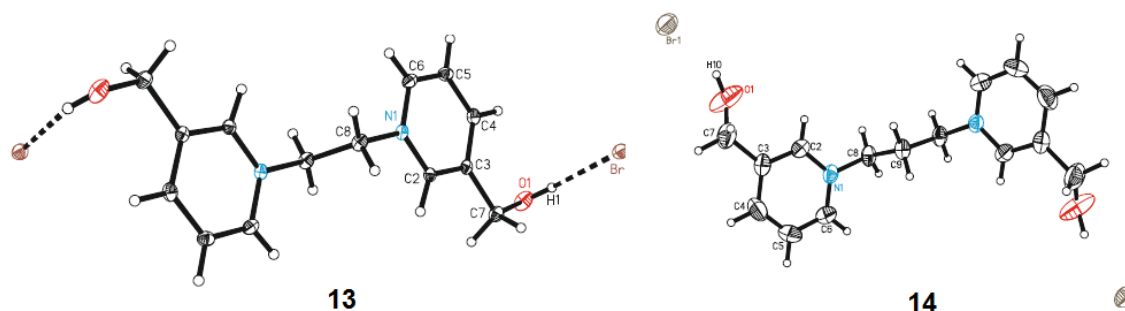
Podwójne (*gemini*) czwartorzędowe związki amoniowe mogą mieć inne właściwości fizykochemiczne w porównaniu ze związkami monoamoniowymi. Obecność w cząsteczce dwóch czwartorzędowych atomów azotu wpływa zarówno na obniżenie wartości krytycznego stężenia micelizacji (cmc) jak i na wzrost aktywności przeciwdrobnoustrojowej¹²³. W wyniku reakcji 3-hydroksypirydyny i 3-hydroksymetylopirydyny z 1, ω -dibromoalkanami powstają dibromki 1, ω -bis(3-hydroksypirydyniowe) i 1, ω -bis(3-hydroksymetylopirydyniowe)^{57,124}[**H13**,**H14**]. Zsyntezowałam

dibromki 1,ω-bis(3-hydroksypirydyniowe) 3HOP(n)Br₂, (gdzie n oznacza liczbę grup metylenowych w łączniku alkilowym) i n=4, 10 i 12 (**15,17,20**) oraz 1,ω-bis(3-hydroksymetylopirydyniowe) (3HOMP(n)Br₂) z n=2, 3, 4, 10 i 12 (**13,14,16,19,21**) (Schemat 6).



Schemat 6. Synteza dibromków 1,ω-bis(3-hydroksypirydyniowych) (3HOP(n)Br₂) i 1,ω-bis(3-hydroksymetylopirydyniowych) (3HOMP(n)Br₂) [**H11-H14**].

Struktury w kryształach dibromków 1,2-bis(3-hydroksymetylopirydynio)etanu, 3HOMP(2)Br₂ (**13**) i 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu, 3HOMP(3)Br₂ (**14**) zostały przedstawione na Rys. 27.



Rysunek 27. Struktura w kryształach 3HOMP(2)Br₂ (**13**) [**H11**] i 3HOMP(3)Br₂ (**14**) [**H14**].

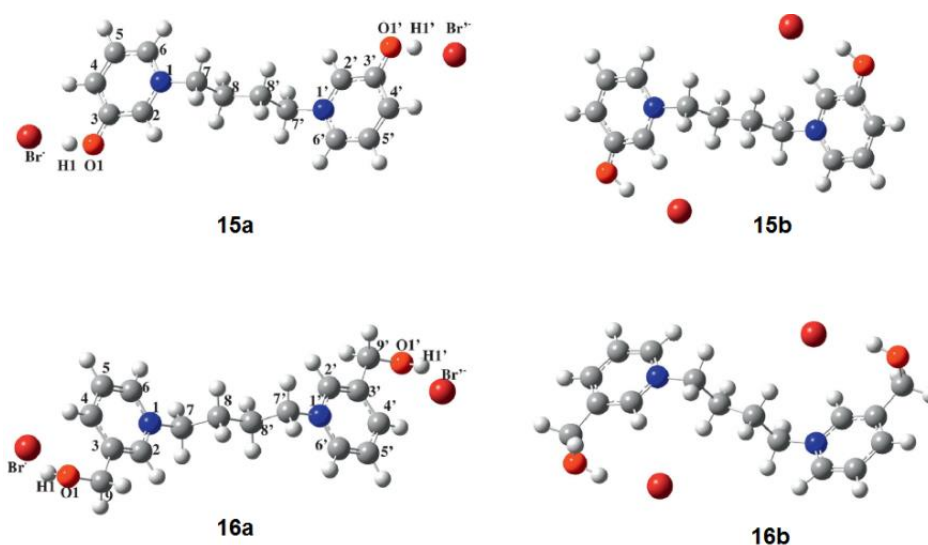
Cząsteczki obu badanych związków wykazują symetrię. Związek 3HOMP(2)Br₂ (**13**) krystalizuje w układzie jednoskośnym w grupie przestrzennej C₂/c i jest centrosymetryczny, natomiast związek 3HOMP(3)Br₂ (**14**) krystalizuje w układzie rombowym w grupie przestrzennej Fdd₂ i jego cząsteczki mają symetrię osi dwukrotnej, a zatem połowa dimeru dikationowego i jeden anion Br⁻ stanowią część symetrycznie niezależną. Płaszczyzny pierścieni pirydynowych w 3HOMP(3)Br₂ (**14**) są nachylone względem siebie pod kątem 64.7(2)°, natomiast w cząsteczce 3HOMP(2)Br₂ (**13**) pierścienie pirydynowe są niemal równoległe względem siebie. W kryształach kompleksów **13** i **14** oraz 3HOP(2)Br₂¹²⁴ występują wiązania wodorowe typu O-H...Br pomiędzy grupami hydroksylowymi i anionami bromu. Parametry geometryczne wiązań wodorowych wyznaczone dla kompleksów **13**, **14** i 3HOP(2)Br₂¹²⁴ przedstawione są w Tabeli 5. Kryształ 3HOMP(2)Br₂ (**13**) jest izostrukuralny z dibromkiem 1,2-bis(3-hydroksypirydynio)etanu 3HOP(2)Br₂¹²⁴, ponieważ oba związki krystalizują w tej samej grupie przestrzennej, a parametry komórek elementarnych są podobne. Aniony Br⁻

dotatkowo oddziałują z wiązaniami C-H grup metylenowych i pierścienia pirydynowego ($d(\text{C}\cdots\text{Br})$ 3.413 – 3.761 Å). Parametry geometryczne (długości wiązań i kąty) pierścienia pirydynowego w obu kompleksach są bardzo podobne (różnią się zaledwie setnymi częściami Å i dziesiątymi stopnia).

Na Rys. 28 porównałam zoptymalizowane struktury dibromków 1,4-bis(3-hydroksypirydynio)butanu, 3HOP(4)Br₂ (**15a,b**) i 1,4-bis(3-hydroksymetylopirydynio)butanu, 3HOMP(4)Br₂ (**16a,b**). Rozważyłam dwa różne modele przy optymalizowaniu struktur tych soli. W pierwszym (**15a** i **16a**) jako wyjściową przyjąłam strukturę w kryształach ich analogów z łącznikiem etylenowym. W drugim modelu (**15b**, **16b**) aniony Br⁻ zostały przesunięte bliżej dodatnio naładowanych pirydyniowych atomów azotu, tak aby zwiększyć oddziaływania elektrostatyczne N⁺⋯Br⁻ oraz usztywnić położenie jonu bromkowego poprzez oddziaływania C-H⋯Br⁻. Efektem tej dodatkowej stabilizacji jest obniżenie energii całkowitej o 69 i 90 kJ/mol, odpowiednio dla struktur **15b** i **16b** w stosunku do **15a** i **16a**. Momenty dipolowe dla wszystkich czterech obliczonych struktur wynoszą zero, co świadczy o zachowaniu ich symetrii w procesie optymalizacji geometrii. Długości wiązań O-H⋯Br⁻ w obliczonych strukturach przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Długości (Å) i kąty (°) wiązań wodorowych O-H⋯Br⁻ wyznaczonych rentgenograficznie dla 3HOMP(2)Br₂ (**13**), 3HOP(2)Br₂¹²⁴, 3HOMP(3)Br₂ (**14**) oraz obliczonych dla 3HOP(4)Br₂ (**15a** i **15b**) i 3HOMP(4)Br₂ (**16a** i **16b**).

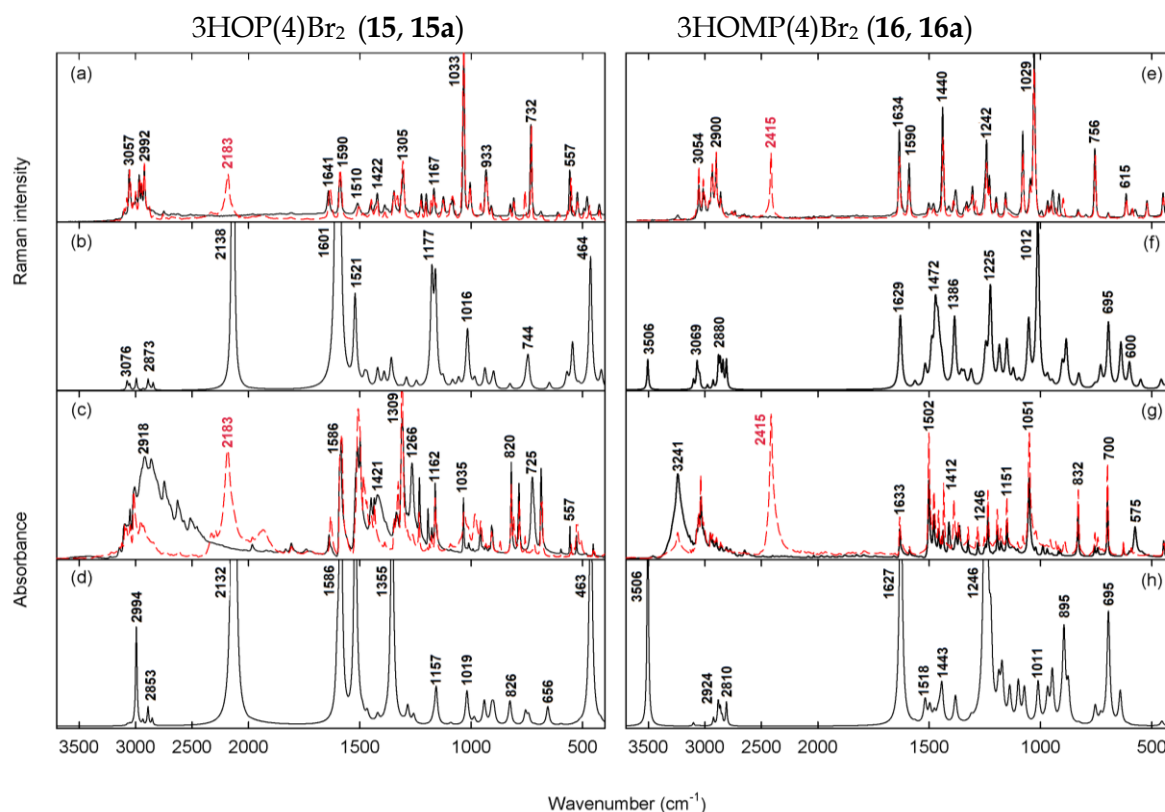
	D-H⋯A	$d(\text{D-H})$	$d(\text{D}\cdots\text{H})$	$d(\text{D}\cdots\text{A})$	$\angle(\text{DHA})$	Lit.
3HOP(2)Br ₂	O-H⋯Br ⁻	0.79(4)	2.31(4)	3.094(2)	178(4)	¹²⁴
3HOMP(2)Br ₂ (13)	O-H⋯Br ⁻	0.84(4)	2.53(4)	3.289(2)	151(4)	[11]
3HOMP(3)Br ₂ (14)	O-H⋯Br ⁻	0.89(9)	2.43(9)	3.268(6)	158(7)	[H14]
3HOP(4)Br ₂ (15a)	O-H⋯Br ⁻	1.060	1.940	2.999	171	[H12]
3HOP(4)Br ₂ (15b)	O-H⋯Br ⁻	1.013	2.171	3.154	163	[H12]
3HOMP(4)Br ₂ (16a)	O-H⋯Br ⁻	0.980	2.406	3.285	149	[H12]
3HOMP(4)Br ₂ (16b)	O-H⋯Br ⁻	0.982	2.413	3.350	159	[H12]



Rysunek 28. Struktury 3HOP(4)Br₂ (**15a** i **15b**) i 3HOMP(4)Br₂ (**16a** i **16b**) zoptymalizowane metodą B3LYP/6-311++G(d,p) [**H12**].

Przypisania pasm absorpcji w widmach w podczerwieni i Ramana kompleksów **15** i **16** do odpowiednich częstości dokonałam na podstawie analizy rozkładu energii potencjalnej (PED). Początkowa korelacja między eksperymentalnymi i obliczonymi (nieskalowanymi) wartościami częstości (z pominięciem drgań grupy OH) była obarczone błędem $MAD=60\text{ cm}^{-1}$ (MAD - Mean Absolute Deviation, tj. średnie odchylenie bezwzględne). Dopiero zastosowanie skalowania wykorzystującego zależności liniowe pomiędzy eksperymentalnymi dla **15** i **16** i obliczonymi częstościami dla **15a** i **16a** dało wartość $MAD=27\text{ cm}^{-1}$. Jeszcze lepszą zgodność pomiędzy danymi eksperymentalnymi i teoretycznymi (z obniżoną do 18 cm^{-1} wartością MAD) uzyskałam dzieląc drgania na trzy grupy i stosując osobne korelacje liniowe dla każdej z nich.

Na Rys. 29 zostały przedstawione zmierzone widma Ramana i IR dla dibromków $3\text{HOP}(4)\text{Br}_2$ (**15**) i $3\text{HOMP}(4)\text{Br}_2$ (**16**) i ich deuterowanych analogów oraz widma obliczone dla izolowanych cząsteczek **15a** i **16a**. Pasma drgań rozciągających grupy OH zaangażowanej w wiązanie wodorowe z anionem bromkowym w widmie FTIR $3\text{HOMP}(4)\text{Br}_2$ (**16**) występuje przy 3241 cm^{-1} (Rys. 29g), a w widmie $3\text{HOP}(4)\text{Br}_2$ (**15**) jako znacznie szersze pasmo absorpcji w zakresie $3200 - 2200\text{ cm}^{-1}$ z maksimum przy 2918 cm^{-1} (Rys. 29c). Zaobserwowałam znaczną różnicę w położeniu pasma νOH przy 2918 cm^{-1} w widmie FTIR $3\text{HOP}(4)\text{Br}_2$ (**15**) a częstością 2132 cm^{-1} obliczoną dla modelu **15a** (Rys. 29c,d). Przyczyną tych rozbieżności może być większa labilność anionu bromkowego w izolowanej cząsteczce kompleksu **15a**, gdy anion bromkowy jest pozbawiony oddziaływań typu $\text{C-H}\cdots\text{Br}$, które występują w strukturze krystalicznej i usztywniają jego położenie. Aby potwierdzić tę hipotezę wykonałam obliczenia dla modelu **15b**, w których usztywnienie położenia jonu bromkowego osiągnęłam zastępując oddziaływania międzycząsteczkowe oddziaływaniami wewnątrzcząsteczkowymi $\text{C-H}\cdots\text{Br}$ (Rys. 28). Optymalizacja struktury geometrycznej, która odbiega od tej obserwowanej w kryształach, a następnie analiza wibracyjna wykazała, że w modelu **15b** obliczone drgania grupy OH występują przy 2900 cm^{-1} , podczas gdy pozostałe częstości uległy tylko nieznacznym zmianom. Wynik ten potwierdza przypuszczenie o silnym wpływie oddziaływań międzycząsteczkowych na pozycję pasma absorpcji w widmie w podczerwieni odpowiadającego drganiom grup OH zaangażowanych w wiązanie wodorowe. Tłumaczy to również dotychczasowe niepowodzenia w odtwarzaniu drgań grup protonodonorowych dla izolowanych cząsteczek, które w konformacji zbliżonej do struktury w kryształach są pozbawione zarówno oddziaływań międzycząsteczkowych, jak i wewnątrzcząsteczkowych.

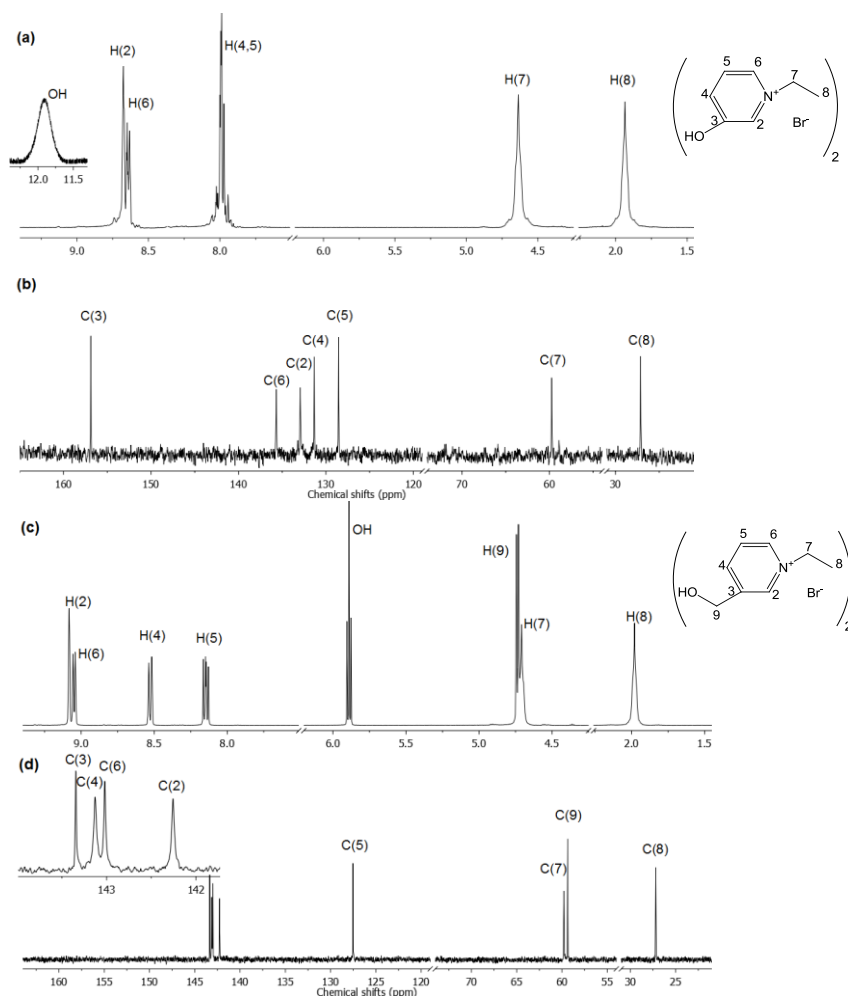


Rysunek 29. Widma IR i Ramana (a-d) 3HOP(4)Br₂ i (e-h) 3HOMP(4)Br₂; (a,e) widma Ramana dla **15** i **16** oraz ich deuterowanych analogów (linia czerwona); (b,f) obliczone widma Ramana dla **15a** i **16a**; (c,g) widma FTIR (nujol/fluorolub) dla **15** i **16** oraz ich deuterowanych analogów (linia czerwona); (d,h) obliczone widma IR dla **15a** i **16a** [H12].

Po zastąpieniu atomu wodoru atomem deuteru następuje przesunięcie pasma ν_{OH} z 3241 cm^{-1} do wartości 2415 cm^{-1} dla 3HOMP(4)Br₂ (**16**) (Rys. 29g) i z wartości 2918 cm^{-1} do 2183 cm^{-1} dla 3HOP(4)Br₂ (**15**) (Rys. 29c). Wartości stosunku izotopowego $\nu_{\text{H}}/\nu_{\text{D}}$ wyznaczone dla środków ciężkości pasm przed i po deuterowaniu, wynoszące 1.34 dla **16** i 1.26 dla **15** potwierdzają, że wiązanie wodorowe O-H \cdots Br⁻ jest silniejsze w pochodnej 3HOP(4)Br₂ z fenolową grupą OH. Fenolowa^{116,125} grupa hydroksylowa w **15** jest znacznie bardziej kwasowa (pK_{a} 4.96 dla kationu *N*-metylo-3-hydroksypirydyniowego [**H9**]) niż grupa hydroksymetylowa (pK_{a} dla alkoholu benzyłowego 15.4)¹²⁶. W widmach Ramana pasma odpowiadające drganiom rozciągającym grupy OH są bardzo słabe, ale dla deuterowanych analogów obserwuje się intensywne pasma drgań ν_{OD} przy 2183 cm^{-1} i 2415 cm^{-1} odpowiednio dla pochodnej hydroksylowej (**15**) i hydroksymetylowej (**16**) (Rys. 29a,e).

Cząsteczki badanych dibromków są symetrycznymi dimerami co potwierdza między innymi analiza widm NMR. Interesujące jest porównanie widm ¹H i ¹³C NMR dimerów 3-hydroksy- i 3-hydroksymetylo-bispirydyniowych ze względu na różnicę kwasowości ich grup OH (Rys. 30). Sygnał protonu grupy hydroksylowej w dimerze 3-hydroksypirydyny (**15**) jest silnie odsłaniany i występuje przy 11.91 ppm podczas gdy w grupie 3-hydroksymetylowej (**16**) jest obserwowany jako tryplet przy ok. 5.90 ppm. Jest to wynikiem różnych protonodonorowych właściwości obu grup hydroksylowych (fenolowej i typowego alkoholu). Najbardziej odsłaniane w widma ¹H NMR obu

dimerów są protony H(2) i H(6) występujące w sąsiedztwie pirydynowego dodatnio naładowanego atomu azotu. W widmie ^{13}C NMR dimeru **16** (Rys. 30d) sygnały atomów węgla pierścienia pirydynowego, z wyjątkiem C(5), występują w zakresie 142.25 – 143.33 ppm, natomiast w widmie **15** ich położenie jest bardziej zróżnicowane. Sygnał atomu C(3) jest silnie odsłaniany (156.88 ppm), a sygnały pozostałych atomów węgla pierścienia pirydynowego są przesłaniane i występują w zakresie 128.56 – 135.67 ppm. Sygnały protonów i atomów węgla łącznika alkilowego występują przy podobnych wartościach przesunięć chemicznych w widmach obu dimerów.



Rysunek 30. Widma NMR w DMSO-*d*₆ 3HOP(4)Br₂ (**15**) (a) ^1H i (b) ^{13}C oraz 3HOMP(4)Br₂ (**16**) (c) ^1H i (d) ^{13}C .

Wsparciem do interpretacji widm eksperymentalnych były obliczenia kwantowo-chemiczne. W celu obliczenia przewidywanych przesunięć chemicznych (δ_{pred}) optymalizowałam strukturę geometryczną cząsteczek 3HOP(4)Br₂ (**15**) i 3HOMP(4)Br₂ (**16**) bez lub z uwzględnieniem wpływu rozpuszczalnika. Dla takich optymalizowanych struktur obliczałam wartości izotropowych stałych ekranowania (σ_{obl}). Korelacje liniowe między obliczonymi stałymi ekranowania i eksperymentalnymi wartościami przesunięć chemicznych (δ_{eksp}) pozwalają na wyznaczenie parametrów równań liniowych i przewidywanych wartości przesunięć chemicznych (δ_{pred}) (Tabela 6). Średni błąd (MAD)

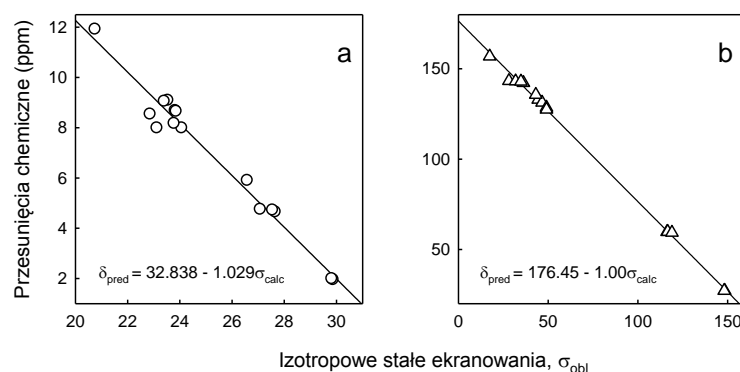
między wartościami eksperymentalnymi i przewidywanymi z obliczeń teoretycznych był około trzykrotnie mniejszy, zarówno dla protonów jak i atomów węgla, przy uwzględnieniu obecności rozpuszczalnika niż dla izolowanych cząsteczek. Na Rys. 31 są przedstawione zależność liniową między wartościami przesunięć chemicznych i izotropowymi stałymi ekranowania po uwzględnieniu wpływu rozpuszczalnika (DMSO). Podobne obliczenia przeprowadziłam również dla innych badanych związków [H2,H5,H7,H8,H9,H11]. Stwierdziłam, że zgodność pomiędzy danymi eksperymentalnymi i obliczonymi jest wyraźnie lepsza dla atomów węgla, niż dla protonów. Położenie protonów na obrzeżach cząsteczki powoduje ich większą wrażliwość na oddziaływania międzycząsteczkowe i efekty solwatacyjne. Uwzględnienie w obliczeniach wpływu rozpuszczalnika znacząco poprawia jakość korelacji.

Tabela 6. Parametry równań liniowych $\delta_{\text{pred}}=a+b\sigma_{\text{calc}}$ stosowanych do obliczenia przesunięć chemicznych protonów i atomów węgla (ppm) dla cząsteczek izolowanych i z symulacją obecności rozpuszczalnika DMSO (wspólne dla **15** i **16**) [H12].

	¹ H		¹³ C	
	Cząsteczka izolowana	DMSO	Cząsteczka izolowana	DMSO
a	22.528	32.838	181.892	176.451
b	-0.623	-1.029	-1.018	-1.000
r	0.866	0.987	0.990	0.999
MAD	1.17	0.37	5.0	1.5

r – współczynnik korelacji dla równania: $\delta_{\text{pred}} = a + b \sigma_{\text{calc}}$

MAD – średnie odchylenie bezwzględne

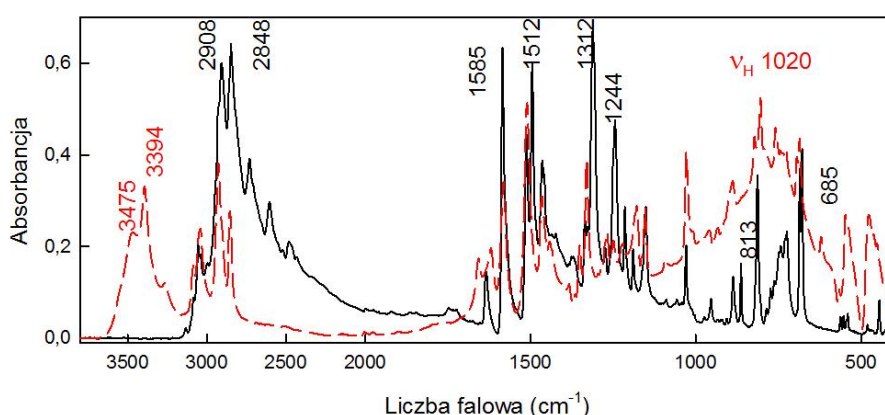


Rysunek 31. Wykres zależności liniowej między wartościami przesunięć chemicznych i izotropowymi stałymi ekranowania obliczonymi metodą GIAO/B3LYP/6-311++G(d,p) dla 3HOP(4)Br₂ (**15a**) i 3HOMP(4)Br₂ (**16a**) z uwzględnieniem wpływu rozpuszczalnika (DMSO).

Kolejnym etapem badań była synteza dimerów 3-hydroksy- i 3-hydroksymetylopirydyniowych z łącznikiem alkilowym zawierającym 10 i 12 grup metylenowych: 3HOP(10)Br₂ (**17**), 3HOP(12)Br₂ (**20**), 3HOMP(10)Br₂ (**19**) i 3HOMP(12)Br₂ (**21**). Są to związki o potencjalnych właściwościach przeciwgrzybiczych. Dibromek 1,10-

bis(3-hydroksypirydynio)dekanu (**17**) w reakcji z trietyloaminą przekształciłam w monobetainę bromowodoru 1,10-bis(3-okspirydynio)dekanu 3HOP(10)BetBr (**18**).

Widmo FTIR 3HOP(10)Br₂ (**17**) jest podobne do widma 3HOP(4)Br₂ (**15**) z krótszym łańcuchem alkilowym i oba charakteryzują się szeroką absorpcją w zakresie 3200 – 2200 cm⁻¹ (Rys. 32). Natomiast w widmie monobetainy 3HOP(10)BetBr (**18**) dominuje szeroka i intensywna absorpcję w zakresie 1500 – 400 cm⁻¹ (określana jako pasmo D) ze środkiem ciężkości przy około 1020 cm⁻¹. Ten typ absorpcji występuje również w widmie omawianego wcześniej monohydratu chlorowodoru bis(dimetylofenylobetainy) (DMPB)₂·HCl·H₂O (**6**) [H6]. Na podstawie widma w podczerwieni, można wywnioskować, że w monobetainie (**18**) występują krótkie, silne wiązania wodorowe O-H···O między grupami fenolowymi i fenolanowymi łączące reszty bispirydyniowe w długie łańcuchy.

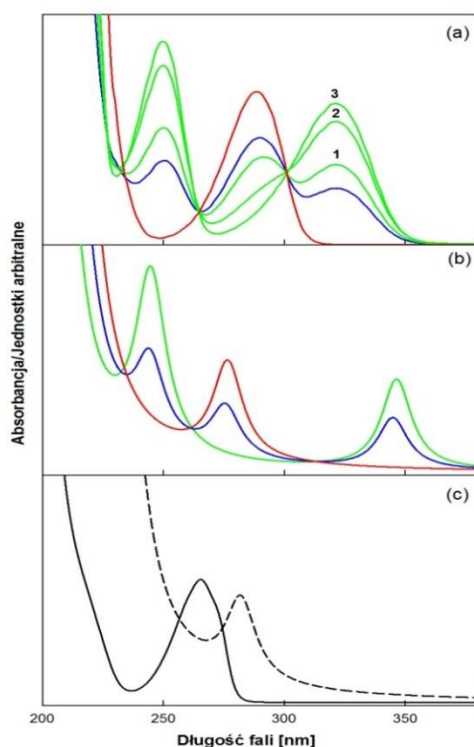


Rysunek 32. Widma FTIR (nujol/fluorolub) (a) 3HOP(10)Br₂ (**17**) (linia czarna) i 3HOP(10)BetBr (**18**) (linia czerwona) [H13].

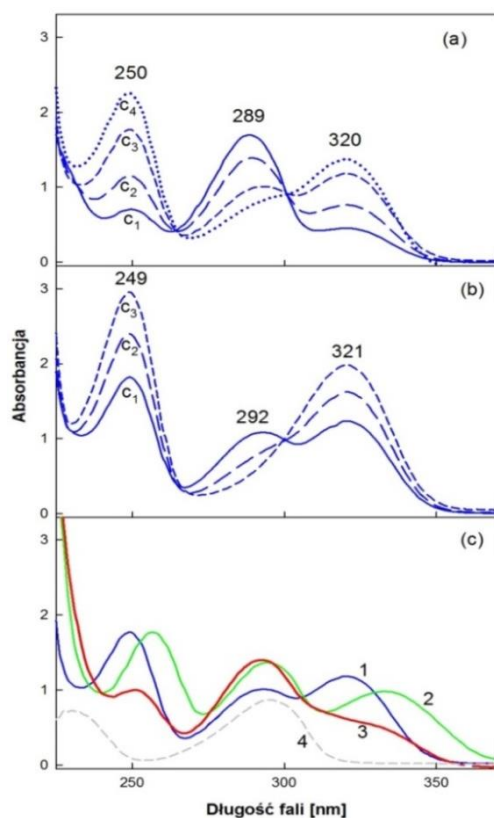
Badania równowag kwasowo-zasadowych przeprowadziłam z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis dla dibromków 3HOP(4)Br₂ (**15**) i 3HOMP(4)Br₂ (**16**) oraz 3HOP(10)Br₂ (**17**) i monobetainy 3HOP(10)BetBr (**18**). Zmierzyłam widma UV-Vis dla 3HOP(4)Br₂ (**15**) i 3HOMP(4)Br₂ (**16**) w wodzie w szerokim zakresie pH (Rys. 33) oraz dla 3HOP(10)Br₂ (**17**) i jego monobetainy (**18**) w różnych stężeniach. Ponadto, 3HOP(10)Br₂ (**17**) zbadalam w czterech różnych rozpuszczalnikach (woda, etanol, acetonitryl i dichlorometan) przy stałym stężeniu związku (Rys. 34). W widmie 3HOP(4)Br₂ (**15**) (Rys. 33a) i 3HOP(10)Br₂ (**17**) (Rys. 34a) w roztworze wodnym występują trzy pasma przy ok. 250 nm, 290 nm i 320 nm. W celu wyjaśnienia pochodzenia tych pasm, zmierzyłam widmo 3HOP(4)Br₂ (**15**) z dodatkiem HBr (linia czerwona) oraz wykonałam serię pomiarów w roztworach ze zwiększającym się stężeniem KOH (linie zielone) (Rys. 33a). Zaobserwowałam, że w środowisku kwaśnym występuje tylko jedno pasmo przy 290 nm. Z drugiej strony, w miarę wzrostu stężenia KOH, pojawiają się pasma przy 250 i 320 nm, a zanika pasmo przy 290 nm. Podobny efekt zauważyłam przy zmianie stężenia roztworu wodnego 3HOP(10)Br₂ (**17**) (Rys. 34a). Wraz z rozcieńczaniem roztworu od 2·10⁻⁴ do 1·10⁻⁵ pasmo przy około 290 nm powoli zanika, a znacząco wzrasta intensywność pasm przy 250 i 320 nm. Takie zmiany można wytłumaczyć występowaniem równowagi pomiędzy formą diprotonowaną (dikation, pasmo 290 nm),

mono-deprotonowaną (monobetaina, wszystkie trzy pasma) i całkowicie deprotonowaną (dibetaina, z pasmami przy 250 i 320 nm) (Schemat 7). Potwierdzeniem istnienia tych równowag jest występowanie punktów izobestycznych. Widmo UV-Vis monobetainy 3HOP(10)BetBr (**18**) składa się z trzech pasm przy 249, 292 i 321 nm (Rys. 34b). Występowanie tych pasm potwierdza obecność monodeprotonowanej postaci (monobetainy) w roztworze. Pasma przy 292 nm jest jednak dość słabe i zanika wraz z rozcieńczaniem roztworu. Można to interpretować znaczącą dysocjacją monobetainy do dibetainy w rozcieńczonych roztworach wodnych. Forma dibetainowa może występować tylko w roztworze. W kryształach monobetaina tworzy łańcuchy reszt bispirydyniowych połączone poprzez silne wiązania wodorowe O-H \cdots O. Stąd próby oderwania cząsteczki HBr i wyizolowania dibetainy kończyły się niepowodzeniem. W widmie UV-Vis wodnego roztworu pochodnej hydroksymetylowej 3HOMP(4)Br₂ (**16**) ($c=1\cdot 10^{-4}$ M) obserwujemy tylko jedno pasmo przy 264 nm (Rys. 33c). Grupa hydroksylowa w (**16**) jest znacznie słabszym kwasem niż fenolowa w (**15**) i w roztworze wodnym nie ulega dysocjacji. Stąd dibromek (**16**) występuje jedynie w formie dikationowej, a próby oderwania cząsteczki HBr za pomocą silnych zasad okazały się bezskuteczne.

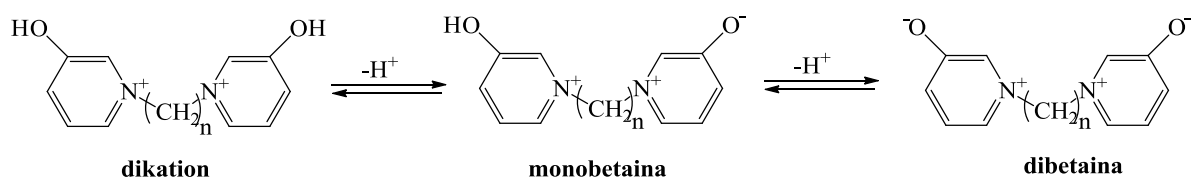
Wpływ rozpuszczalnika na równowagi kwasowo-zasadowo został przedstawiony na Rys. 32c dla 3HOP(10)Br₂ (**17**). W widmie UV-Vis w etanolu występują podobnie jak w wodzie (linia niebieska) trzy pasma, ale udział formy dikationowej jest nieco większy. W acetonitrylu pasma przy około 250 nm i 320 nm są znacznie słabsze niż pasmo przy 290 nm. Tak więc dominująca jest forma dikationowa. W dichlorometanie (linia szara), obserwowane jest tylko jedno pasmo przy 295 nm, odpowiadające formie dikationowej.



Rysunek 33. Widma UV-Vis 3HOP(4)Br₂ (**15**) $c=1\cdot 10^{-4}$ M: (a) linia niebieska – roztwór wodny; linia czerwona – roztwór HBr ($c_{\text{HBr}}=2\cdot 10^{-4}$ M); linia zielona – roztwór KOH: (1) $c_{\text{KOH}}=5\cdot 10^{-5}$ M; (2) $c_{\text{KOH}}=1\cdot 10^{-4}$ M; (3) $c_{\text{KOH}}=2\cdot 10^{-4}$ M; (b) widma obliczone dla form równowagowych **15a**: linia czerwona – dikationowa; linia niebieska – forma monobetainowa; linia zielona – forma dibetainowa; (c) 3HOMP(4)Br₂ (**16**) $c=1\cdot 10^{-4}$ M i jego widmo obliczone (linia przerywana) [H12].



Rysunek 34. Widma UV-Vis w wodzie (a) 3HOP(10)Br₂ (17) i (b) 3HOP(10)BetBr (18): c₁=2·10⁻⁴ M, c₂=1·10⁻⁴ M, c₃=2·10⁻⁵ M, c₄=1·10⁻⁵ M (c·l=const); (c) 3HOP(10)Br₂ (17) (c=2·10⁻⁵ M, l=1cm) w różnych rozpuszczalnikach: (1) roztwór wodny (linia niebieska), (2) etanol (linia zielona), (3) acetonitryl (linia czerwona), (4) dichlorometan (linia szara) [H13].

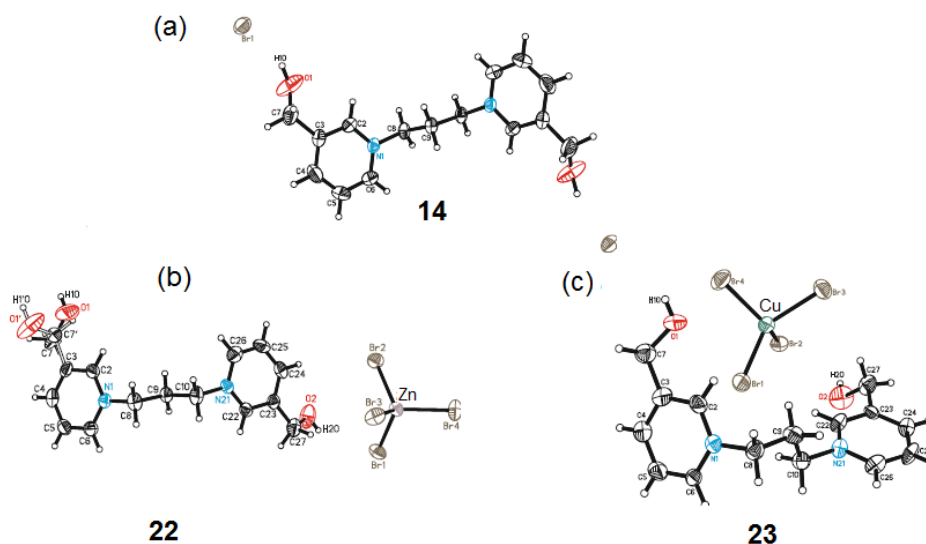


Schemat 7. Równowagi występujące w roztworach 3HOP(n)Br₂ pomiędzy formą dikationową, monobetainą i dibetainą (gdzie n oznacza liczbę grup metylenowych w łączniku alkilowym).

W celu wsparcia interpretacji wyników eksperymentalnych i obserwowanych równowag kwasowo-zasadowych w widmach UV-Vis przeprowadziłam obliczenia kwantowo-chemiczne z użyciem przybliżenia TD-DFT B3LYP/6-311++G(d,p) oraz z zastosowaniem metody PCM (Polarizable Continuum Model)⁷⁵, w celu symulowania obecności rozpuszczalnika – wody. Widmo UV-Vis było obliczone dla cząsteczki dikationowej 15a oraz jej formy monobetainowej i dibetainowej. Uzyskałam dobrą zgodność pomiędzy widmem eksperymentalnym i przewidywanym na podstawie obliczeń (Rys. 33b). Podobne obliczenia przeprowadziłam dla optymalizowanej struktury 16a i porównałam widmo eksperymentalne z obliczonym na Rys. 33c. Jednocześnie obliczenia te pozwoliły scharakteryzować obserwowane pasma jako wzbudzenia typu $\pi \rightarrow \pi^*$ oraz wskazać fragmenty cząsteczek mające dominujący udział w redystrybucji gęstości elektronowej podczas tych wzbudzeń.

3.3.6 Terabromometalany(II) bispirydyniowe

Sole składające się z kationów organicznych i anionów tetrahalogenometalanów wykazują dużą zmienność strukturalną i wiele interesujących właściwości, w tym magnetycznych, katalitycznych, elektrochromowych i biologicznych. Ogólny wzór dla tych soli to A_2MX_4 , w którym A oznacza kation organiczny, M oznacza dwuwartościowy jon metalu przejściowego, a X oznacza halogen (Cl lub Br). Wiele doniesień literaturowych dotyczy związków, w których kationem organicznym jest pochodna pirydyniowa, a przeciwjonem dianion $([MX_4]^{2-})$ ^{127,128,129,130}. Niewiele jest badań dotyczących kompleksów koordynacyjnych powstających ze związków bispirydyniowych i halogenków metali. Architektura kryształów takich układów organiczno-nieorganicznych zależy od różnych rodzajów oddziaływań międzycząsteczkowych, takich jak wiązanie wodorowe, oddziaływania między jonami, wiązania halogenowe, van der Waalsa i oddziaływania elektrostatyczne. Stąd też w zsyntezowałam sole Zn(II) i Cu(II) jednego z dibromków 1,ω-bis(3-hydroksymetylopirydinio)alkanów z trzema grupami metylenowymi w łączniku alkilowym. Na Rys. 35 porównałam struktury w kryształach dibromku 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydinio)propanu, 3HOMP(3)Br₂ (**14**) oraz jego tetrabromocynkanu(II) (3HOMP(3)·ZnBr₄, (**22**) i tetrabromomiedzianu(II), 3HOMP(3)·CuBr₄ (**23**). Oba wiązania wodorowe O-H···Br w **14** ze względu na symetrię związku są równoważne, podczas gdy w strukturach **22** i **23** tylko jedna z grup OH tworzy wiązanie wodorowe O-H···Br-MBr₃ (M=Zn, Cu), a druga grupa OH nie bierze udziału w tworzeniu wiązań wodorowych. Jest to prawdopodobnie przyczyną nieuporządkowania jednej z grup hydroksymetylowych w kryształach kompleksu **22**. Ponadto w strukturach **22** i **23** występuje siedem słabych oddziaływań CH···Br o długości od 3.493(5) do 3.919(8) Å, a w **14** pięć takich oddziaływań o długości 3.737(6) – 3.897(6) Å. Konformacje dikationów bispirydyniowych w solach **14**, **22** i **23** są znacząco różne. W strukturze krystalicznej **14** dikation przyjmuje konformację w kształcie litery „Z” tj. z dwoma pierścieniami pirydynowymi w układzie *trans* w odniesieniu do łącznika alkilowego (Rys. 35a). Ta sama konformacja jest zachowana w soli Zn(II) (**22**) (Rys. 35b), jednakże w soli Cu(II) (**23**) obecna jest konformacja „V” z pierścieniami pirydynowymi *cis* w stosunku do łącznika trimetylenowego (Rys. 35c). W **22** kąty wiązania Br-Zn-Br w dianionie ZnBr₄²⁻ wynoszą od 107.55(3)° do 112.85(4)°, dając średni kąt 109.45°, który jest bliski idealnemu kątowi tetraedrycznemu (Tabela 7). Dianion CuBr₄²⁻ jest znacznie bardziej zniekształconym tetraedrem. Dianion MX₄²⁻ wykazuje zmienną geometrię, od struktury niemal płaskiego kwadratu do tetraedrycznej. Stopień zniekształcenia tetraedru zależy od struktury kationów i wpływa na właściwości fizyczne i chemiczne kompleksów. W solach Cu(II) jednym z powodów zniekształcenia jest efekt Jahn-Tellera, co powoduje rozwarcie dwóch kątów Br-Cu-Br¹³¹. Stopień zniekształcenia tetraedru można opisać za pomocą kąta *trans*, który jest średnią wartością dwóch największych kątów Br-Cu-Br. Jon CuBr₄²⁻ w **23** jest spłaszczony ze średnim kątem *trans* wynoszącym 131.30° (Tabela 7). Wartość ta jest podobna do wartości obserwowanych dla tetrabromomiedzianów pirydyniowych.



Rysunek 35. Struktury w kryształach (a) 3HOMP(3)Br₂ (**14**); (b) 3HOMP(3)·ZnBr₄ (**22**); (c) 3HOMP(3)·CuBr₄ (**23**) [H14].

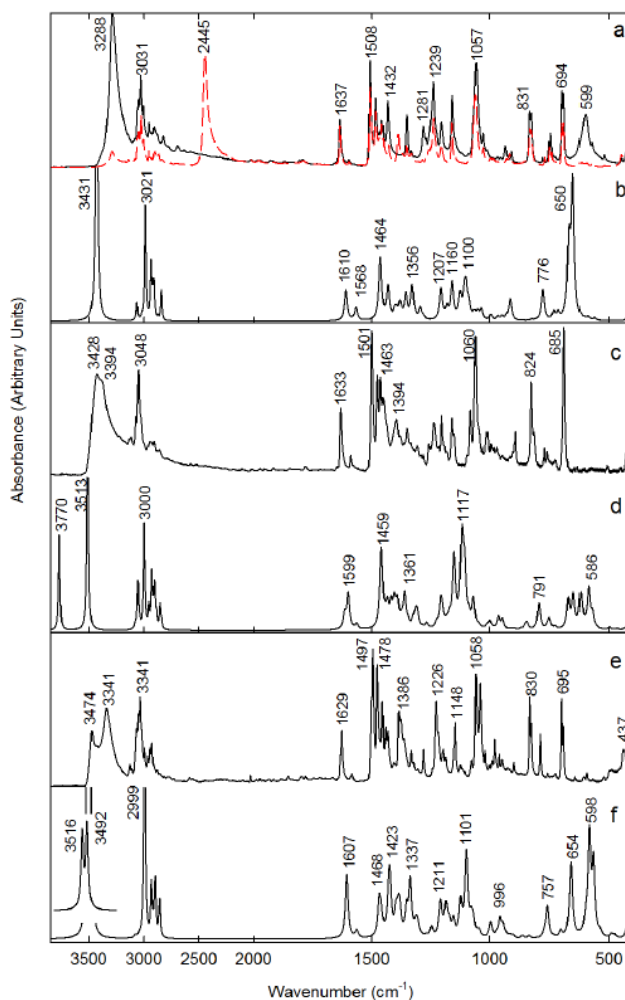
Struktury soli cynku(II) (**22**) i miedzi(II) (**23**) zoptymalizowałam z użyciem funkcjonału gęstości M06 rekomendowanego dla związków metaloorganicznych. Dla atomów węgla, tlenu i azotu zastosowałam bazę 6-311++G(d,p), natomiast dla cynku i miedzi bazę SDD [H14]. Obliczona wartość średniego odchylenia bezwzględnego (MAD) między danymi XRD i obliczonymi długościami wiązań w dikationie organicznym wynosi maksymalnie 0.023 Å, natomiast pomiędzy eksperymentalnymi i obliczonymi kątami wiązań 1.7°. W strukturach zoptymalizowanych wiązania O-H···Br są nieznacznie dłuższe niż w kryształach. Natomiast bardziej znaczące różnice między obliczonymi i eksperymentalnymi parametrami geometrycznymi występują dla anionów ZnBr₄²⁻ i CuBr₄²⁻. Obliczone parametry lepiej odwzorowują strukturę w kryształach organicznego dikationu niż dianionów ZnBr₄²⁻ i CuBr₄²⁻ (Tabela 7).

Tabela 7. Parametry geometryczne anionów MBr₄²⁻ w związkach **23** i **24** [H14].

Parameter	3HOMP(3)·ZnBr ₄ (22)		3HOMP(3)·CuBr ₄ (23)	
	X-Ray	M06	X-Ray	M06
<i>Długości wiązań(Å)</i>				
M(1)-Br(2)	2.3917(9)	2.533	2.4262(15)	2.358
M(1)-Br(4)	2.3999(9)	2.381	2.3517(13)	2.406
M(1)-Br(1)	2.4155(8)	2.401	2.3702(14)	2.536
M(1)-Br(3)	2.4220(8)	2.509	2.3782(14)	2.426
<i>Kąty(deg)</i>				
Br(2)-M(1)-Br(4)	112.85(4)	107.7	129.25(6)	141.8
Br(2)-M(1)-Br(1)	110.13(3)	107.3	100.69(5)	97.9
Br(4)-M(1)-Br(1)	109.65(3)	121.1	100.83(5)	100.9
Br(2)-M(1)-Br(3)	108.04(3)	108.2	98.30(5)	98.9
Br(4)-M(1)-Br(3)	107.55(3)	107.5	99.21(5)	98.0
Br(1)-M(1)-Br(3)	108.49(3)	107.7	133.35(6)	123.1

W widmach FTIR najbardziej widoczne zmiany po utworzeniu soli tetrabromocynkanu(II) i tetrabromomiedzianu(II) obserwuje się dla pasm

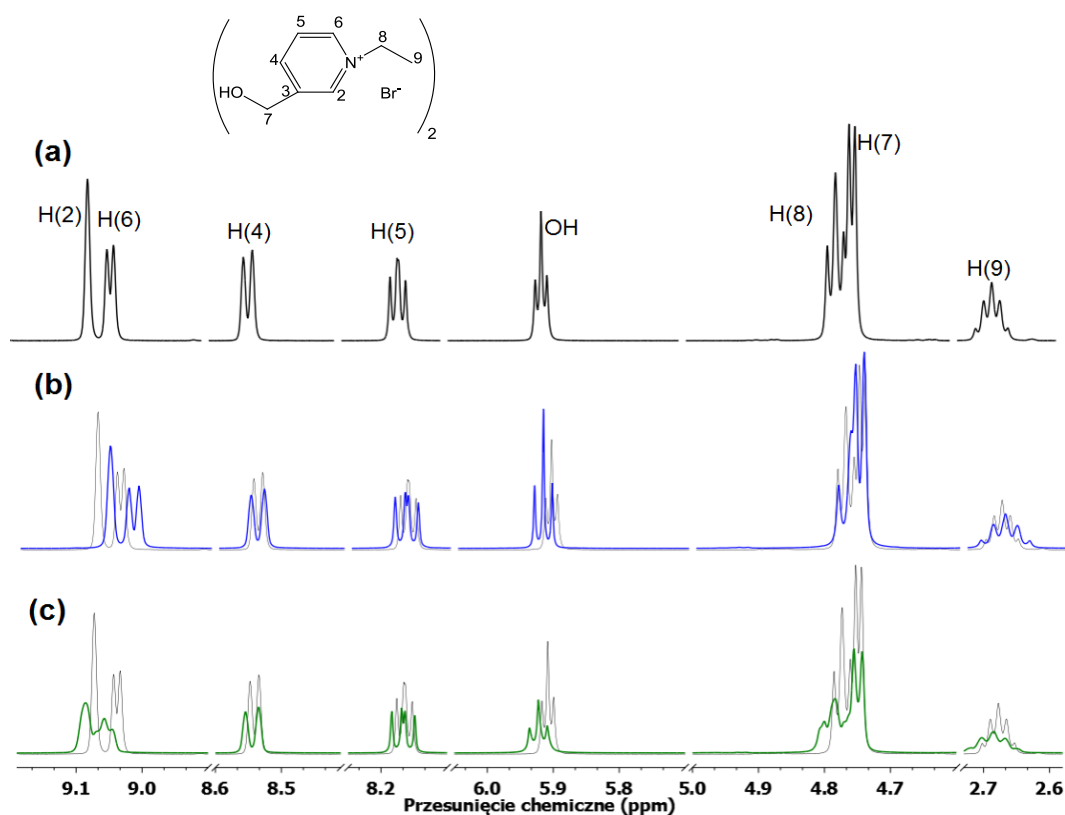
odpowiadających drganiom grup hydroksylowych (Rys. 36). W widmie IR 3HOMP(3)Br₂ (**14**), pasmo drgań rozciągających grupy OH zaangażowanej w wiązanie wodorowe z jonem bromkowym występuje przy 3288 cm⁻¹, natomiast w solach Zn(II) i Cu(II) jest przesunięte do wyższych liczb falowych i daje dwa pasma przy 3428 cm⁻¹ i przy 3394 cm⁻¹ (jako przegięcie) dla **22** oraz przy 3474 cm⁻¹ i 3341 cm⁻¹ dla **23**. W badanych solach Zn(II) (**22**) i Cu(II) (**23**) jedna z grup OH nie tworzy wiązania wodorowego, natomiast druga grupa OH bierze udział w wiązaniu wodorowym O-H...Br-ZnBr₃ lub O-H...Br-CuBr₃, które jest słabsze w porównaniu z wiązaniem wodorowym O-H...Br w **14** (Rys. 36a,c,e). Pasma przypisane do drgań zginających w płaszczyźnie grupy OH przy 1432 cm⁻¹ i 1281 cm⁻¹ dla **14**, w tetrabromometalanach zanikają częściowo lub całkowicie, a pojawia się nowe pasmo z maksimum przy 1394 cm⁻¹ dla **22** i przy 1386 cm⁻¹ dla **23**. Pasma przypisane drganiom zginającym OH poza płaszczyznę występuje przy 599 cm⁻¹ w widmie dibromku **14** i zanika dla **22** i **23** (Rys. 36c,e). Te różnice w widmach FTIR dibromku **14** i soli Zn(II) **22** i Cu(II) **23** odzwierciedlają zmiany w mocy i strukturze wiązań wodorowych O-H...Br po zastąpieniu anionu bromkowego dianionem, MBr₄²⁻.



Rysunek 36. Widma w podczerwieni (a) 3HOMP(3)Br₂ (**14**) i jego deuterowanego analogu (czerwona linia); (b) jego widmo obliczone; (c) 3HOMP(3)·ZnBr₄ (**22**) i (d) jego widmo obliczone; (e) 3HOMP(3)·CuBr₄ (**23**) i (f) jego widmo obliczone [H14].

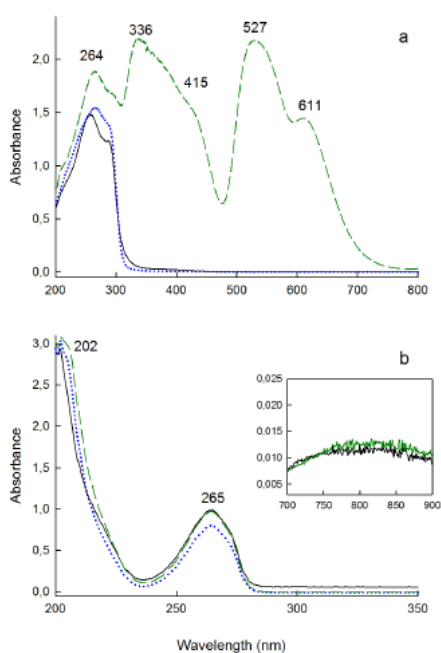
Widma IR obliczone dla kompleksów **14**, **22** i **23** pokazano na Rys. 36b,d,f. Analiza PED posłużyła mi jako przewodnik do interpretacji pasm absorpcji w widmach eksperymentalnych. Obliczone wartości liczb falowych zostały przemnożone przez współczynnik 0.96. Współczynnik ten został znaleziony poprzez zminimalizowanie średniego modułu różnicy między odpowiednimi danymi teoretycznymi i eksperymentalnymi.

W widmach ^1H NMR różnice w przesunięciach chemicznych protonów i atomów węgla tetrabromometalanów **22**, **23** i soli dibromkowej **14** nie są duże, gdyż wynoszą tylko 0 – 0.02 ppm dla ^1H NMR oraz 0.1 – 0.11 ppm dla ^{13}C NMR, ale stają się widoczne po nałożeniu widma dibromku (linia szara) na widma tetrabromometalanów (Rys. 37b,c). Najbardziej zauważalne przesunięcia obserwuje się dla protonów H(2), H(6) i grupy OH. Ze względu na właściwości paramagnetyczne jonu Cu(II), widma ^1H i ^{13}C NMR soli tetrabromomiedzianu(II) (**23**) zmierzono po zmieszaniu **14** z **23** w stosunku 100:1. Sygnały przypisane protonom H(2), H(6) i H(8), tj. w sąsiedztwie czwartorzędowego atomu azotu są poszerzone, wskazując na prawdopodobne miejsce oddziaływania anionu CuBr_4^{2-} z kationem organicznym. Proton grupy 3-hydroksymetylowej występuje jako tryplet i w tetrabromometalanach **22** i **23** jest nieco przesunięty w stronę niższego natężenia pola w porównaniu z jego położeniem w widmie dibromku **14**.



Rysunek 37. Widma ^1H NMR w $\text{DMSO-}d_6$ (a) $3\text{HOMP}(3)\text{Br}_2$ (**14**); (b) $3\text{HOMP}(3)\cdot\text{ZnBr}_4$ (**22**); (c) $3\text{HOMP}(3)\cdot\text{CuBr}_4$ (**23**) z nałożonym widmem ^1H NMR dibromku **14** (szara linia) [H14].

Widma elektronowe wszystkich trzech związków (**14,22,23**) rejestrowałam zarówno w stanie stałym, jak i w roztworze wodnym (Rys. 38). W widmach w fazie stałej dla wszystkich trzech związków (Rys. 38a) występuje pasmo przy około 264 nm (ze zboczem przy około 291 nm). Pasma to powstaje głównie z powodu przeniesienia elektronów wewnątrz ligandu. W widmie w fazie stałej soli miedzi **23** występują ponadto dodatkowe intensywne pasma. Pasma przy 336 nm ze zboczem przy około 415 nm można przypisać wzbudzeniu z przeniesieniem ładunku od ligandu do metalu (LMCT), podczas gdy dwa pasma w zakresie widzialnym (527 i 611 nm) odpowiadają przejściom typu d-d. Te trzy intensywne pasma nie są obserwowane w widmie UV-Vis w fazie stałej ani dibromku (**14**) ani soli cynku (**22**) (który charakteryzuje się zamkniętymi powłokami elektronowymi). W roztworze wodnym (Rys. 38b) wszystkie trzy związki (**14,22,23**) wykazują prawie identyczne widma z dwoma pasmami przy 202 i 265 nm. Potwierdza to, że każda z soli w wyniku dysocjacji daje w roztworze wodnym wspólny dla wszystkich trzech związków dikation organiczny $[3\text{HOMP}(3)]^{2+}$. W widmach UV-Vis tetrachlorometalanów ($M=\text{Co}, \text{Cu}$) α,α' -bis(3-hydroksymetylo-pirydynio)-p-ksylenu obserwuje się podobne pasma absorpcji w fazie stałej i w roztworze¹³². W kompleksie soli Cu(II) (**23**) występuje dodatkowo bardzo słabe pasmo przy około 800 nm (Rys. 38b). Pasma to można przypisać absorpcji jonu Cu^{2+} w roztworze wodnym^{133,134}.



Rysunek 38. Widma absorpcyjne UV-Vis dibromku $3\text{HOMP}(3)\text{Br}_2$ (**14**) (linia czarna); $3\text{HOMP}(3)\cdot\text{ZnBr}_4$ (**22**) (linia niebieska); $3\text{HOMP}(3)\cdot\text{CuBr}_4$ (**23**) (linia zielona); (a) widma w fazie stałej; (b) w roztworze wodnym $c=5\cdot 10^{-4}$ M (w ramce $1\cdot 10^{-3}$ M roztwór wodny soli (**23**) (zielona linia) i CuBr_2 – linia czarna) [**H14**].

3.3.7 Podsumowanie i wnioski

Zadaniem naukowym, którego realizacji podjęłam się, była synteza, zbadanie właściwości fizykochemicznych oraz charakterystyka metodami spektroskopii FTIR, Ramana, NMR i UV-Vis zróżnicowanych strukturalnie związków zawierających czwartorzędowy atom azotu: w pochodnych piperidyniowych, aniliniowych, pirydyniowych oraz bispirydiniowych. Ze względu na obecność w ich strukturze czwartorzędowego atomu azotu, związki te będąc analogami aminokwasów i betainami mogą być układami modelowymi do badań chemicznych, fizykochemicznych i biochemicznych, a także czynnikami o potencjalnych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych.

Poniżej przedstawiłam najważniejsze wyniki zawarte w pracach składających się na osiągnięcie habilitacyjne:

1. Opracowałam metody syntezy soli i betain zawierających czwartorzędową grupę amoniową, w tym soli pirydyniowych i bispirydiniowych oraz ich kompleksów.

- 1) Kompleksy kwasu 4-piperidynokarboksylowego z kwasami i fenolem [H1,H2,H3],
- 2) Kompleksy dimetylofenylobetainy i 4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu z kwasami i fenolem o zróżnicowanej stechiometrii kwas : zasada [H4,H5,H6,H7],
- 3) Kompleksy betain pochodnych 3-hydroksypirydiny z kwasami mineralnymi i organicznymi [H8-H10]
- 4) Podwójne sole 3-hydroksy- i 3-hydroksymetylopirydyniowe z łącznikiem polimetylenowym [H11-H13],
- 5) Sole związków bispirydiniowych z halogenkami metali(II) [H14].

Wykaz zsyntezowanych związków:

1. chlorowodrek kwasu 4-piperidynokarboksylowego,
2. monochlorooctan 4-karboksypiperidyniowy,
3. 2,6-dichloro-4-nitrofenolan 4-karboksypiperidyniowy,
4. kompleks dimetylofenylobetainy z kwasem dichlorooctowym,
5. kompleks 1:2 dimetylofenylobetainy z 2,6-dichloro-4-nitrofenolem,
6. monohydrat chlorowodoru bis(dimetylofenylobetainy),
7. jodowodrek bis(4-*N,N,N*-trimetyloamoniobenzoesu),
8. chlerek *N*-metylo-3-hydroksypirydiniowy,
9. hydrat chlorowodoru betainy *N*-karboksymetylo-3-hydroksypirydiniowej
10. betaina *N*-etylo-3-oksypirydiniowa,
11. kompleks betainy *N*-etylo-3-oksypirydiniowej z kwasem kwadratowym,
12. dibromek 1,2-bis(3-hydroksymetylopirydynio)etanu,
13. dibromek 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu,
14. dibromek 1,4-bis(3-hydroksypirydynio)butanu,
15. dibromek 1,4-bis(3-hydroksymetylopirydynio)butanu,
16. dibromek 1,10-bis(3-hydroksypirydynio)dekanu,

17. *monobetaina bromowodoru 1,10-bis(3-oksypirydynio)dekanu,*
18. *dibromek 1,10-bis(3-hydroksymetylopirydynio)dekanu,*
19. *dibromek 1,12-bis(3-hydroksypirydynio)dodekanu,*
20. *dibromek 1,12-bis(3-hydroksymetylopirydynio)dodekanu,*
21. *tetrabromocynkan(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu,*
22. *tetrabromomiedzian(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu.*

2. Dla otrzymanych związków zostały wyznaczone struktury krystalograficzne.

Po raz pierwszy zostały wyznaczone i wpisane do bazy danych struktur związków organicznych CCDC (Cambridge Crystallographic Data-base Centre) struktury krystalograficzne trzynastu związków:

1. *chlorowodoru kwasu 4-piperydynokarboksylowego*
2. *monochlorooctanu 4-karboksypiperydyniowego*
3. *2,6-dichloro-4-nitrofenolanu 4-karboksypiperydyniowego*
4. *kompleksu dimetylofenylobetainy z kwasem dichlorooctowym*
5. *kompleksu 1:2 dimetylofenylobetainy z 2,6-dichloro-4-nitrofenolem*
6. *jodowodoru bis(4-N,N,N-trimetyloamoniobenzoenu)*
7. *chlorku N-metylo-3-hydroksypirydyniowego*
8. *hydratu chlorowodoru betainy N-karboksymetylo-3-hydroksypirydyniowej*
9. *kompleksu betainy N-etylo-3-oksypirydyniowej z kwasem kwadratowym*
10. *dibromku 1,2-bis(3-hydroksymetylopirydynio)etanu*
11. *dibromku 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu*
12. *tetrabromocynkanu(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu*
13. *tetrabromomiedzianu(II) 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu*

Komentarz: Zasadniczym celem prezentowanego cyklu prac było modelowanie i badanie układów tworzących wiązania wodorowe o różnej mocy i geometrii, które decydują o różnorodności strukturalnej oraz właściwościach fizykochemicznych, a zatem i aplikacyjnych tych związków. Ta sama cząsteczka kwasu 4-piperydynokarboksylowego może tworzyć z partnerami kwasowymi słabe wiązania wodorowe [H1], wiązania wodorowe średniej mocy [H2] lub bardzo silne wiązania wodorowe [H3], które różnią się odpowiednio charakterystyką spektroskopową w widmach FTIR. Związki z silnymi i krótkimi wiązaniami wodorowymi mogą być modelami dla systemów biologicznych i materiałów, w których zachodzą procesy przeniesienia protonu. Krótkie wiązania wodorowe ($O \cdots O < 2,5 \text{ \AA}$) dają szeroką, intensywną absorpcję w zakresie $1600 - 400 \text{ cm}^{-1}$ i występują w kryształach również kilku innych badanych przez mnie kompleksów [H4-H7]. Towarzyszą im zwykle liczne słabsze kontakty, które odgrywają ważną rolę w tworzeniu struktur dwu- i trójwymiarowych [H1,H2,H10,H11]. Nie można pominąć również oddziaływań elektrostatycznych (najczęściej $N^+ \cdots Cl^-$, $N^+ \cdots Br^-$, $N^+ \cdots O^-$) [H1,H8,H11], które mogą występować na krótkich odległościach, jak w kryształach chlorku N-metylo-3-hydroksypirydyniowego (najkrótsze odległość 3.402 \AA), wpływając np. na konformację grupy 3-OH [H8]. Najczęściej tworzą się kompleksy o stechiometrii 1:1, ale nierzadkie są przypadki, w których jeden z komponentów występuje w dwukrotnym nadmiarze

molowym [H5,H7,H9,H10], oraz gdy dodatkowym komponentem jest cząsteczka wody [H6,H7,H9].

3. Opisałam typy oddziaływań determinujących strukturę cząsteczek w badanych związkach w fazie skondensowanej i gazowej.

- Badania wskazują na istotną rolę międzycząsteczkowych wiązań wodorowych na stabilizację struktury molekularnej w kryształach.
- Oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy przeciwnie naładowanymi fragmentami cząsteczki mają znaczący wpływ na strukturę i konformację badanych kompleksów.
- Obliczenia kwantowo-chemiczne przeprowadzone dla izolowanych cząsteczek pozwoliły na zrozumienie i zobrazowanie oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych.

4. Wykazałam, że eksperymentalne widma w podczerwieni dobrze odzwierciedlają typ i moc wiązań wodorowych występujących w badanych kompleksach.

Komentarz: Często stosowanymi przeze mnie sposobami analizy widm w podczerwieni było porównywanie widm związków z wiązaniem wodorowym przed i po ich deuterowaniu. Deuterowanie przesunęło pasmo grupy protono-donorowej w stronę niższych częstości. Wartość stosunku izotopowego $\nu_{\text{H}}/\nu_{\text{D}}$ wskazuje na moc wiązania wodorowego. Ponadto deuterowanie pomaga zidentyfikować pasma drgań zginających grupy protono-donorowej [H1,H2,H5,H6,H8,H9,H11,H12].

W widmach FTIR szeroka absorpcja związana z drganiami grup protono-donorowych tworzących wiązanie wodorowe zakrywa często inne wąskie pasma absorpcji (odpowiadające drganiom szkieletowym czy grup C-H). Odczytanie ich położenia jest możliwe po zastosowaniu techniki drugich pochodnych, d^2 . Minima w widmie d^2 mają te same wartości częstości co maksima w widmie absorpcyjnym, natomiast szerokie pasma absorpcji nie są obserwowane w widmie d^2 [H3-H7,H10].

W większości prac rejestrowałam również widma Ramana badanych kompleksów. W widmach tych nie występuje poszerzona absorpcja grup protono-donorowych obserwowana w widmach FTIR. Znaczące różnice obserwowałam również w innych zakresach częstości widm FTIR i Ramana, ponieważ techniki te różnią się między sobą, a jednocześnie wzajemnie się uzupełniają rejestrując poszczególne rodzaje drgań jako przejścia dozwolone bądź niedozwolone [H2-H8, H10-H12].

5. Opisałam równowagi kwasowo-zasadowe dla dibromków 1,ω-bis(3-hydroksypirydynio)alkanów oraz kompleksy z jonami Cu(II) i Zn(II).

Komentarz: Elektronowe widma absorpcyjne wykorzystałam do badania równowag kwasowo-zasadowych występujących w roztworach dimerów 3-hydroksypirydyny z łącznikami alkiłowymi. Zmiany w położeniu i intensywności pasm absorpcji wywołane zmianą pH, stężenia czy rozpuszczalnika, obecność punktów izobestycznych oraz dokonane symulacje teoretyczne widm UV-Vis potwierdzają założone równowagi oraz właściwe przypisanie przejść elektronowych poszczególnym indywidualom [H12-H14].

Dibromek 1,3-bis(3-hydroksymetylopirydynio)propanu, i jego tetrabromo-miedzian(II) oraz terabromocynkan(II) tworzą różne struktury suparmolekularne mimo, że posiadają wspólny dikation. W kompleksie Cu(II) zmienia się struktura dikationu z konformacji wydłużonej, w kształcie litery „Z” w zgiętą w kształcie litery „V”. Wiązanie wodorowe O-H···Br w dibromku jest krótsze niż O-H···Br-MBr₃ (M = Zn, Cu) w kompleksach Zn(II) i Cu(II), w których tylko jedna grupa OH uczestniczy w tworzeniu wiązania wodorowego, co potwierdza analiza widm FTIR. Ponadto struktura dianionu [ZnBr₄]²⁻ jest bliższa idealnemu tetraedrowi niż dianionu [CuBr₄]²⁻. Widmo UV-Vis kompleksu Cu(II) rejestrowane w fazie stałej wykazuje dodatkowe pasma absorpcji w zakresie widzialnym związane z przejściami *d-d*. W roztworze wodnym wszystkie trzy sole dysocjują dając prawie identyczne widma związane z występowaniem wspólnego dikationu. Dla soli Cu(II) dodatkowe pasmo absorpcji przy ok. 800 nm, można przypisać solwatowanemu jonowi Cu²⁺ [H14].

6. Scharakteryzowałam wpływ kwasowości grup hydroksylowych w dimerach 3-hydroksy- i 3-hydroksymetylopirydyniowych na ich strukturę.

Komentarz: Kwasowość grup hydroksylowych w dimerach 3-hydroksy- i 3-hydroksymetylo- pirydiniowych jest znacząco różna. Grupa 3-hydroksymetylowa zachowuje właściwości typowego alkoholu (np. alkoholu benzyłowego, pK_a 15.4). Natomiast obecność ładunku dodatniego na pirydynowym atomie azotu zwiększa kwasowość fenolowej grupy 3-OH o kilka rzędów wielkości (do pK_a 4.96) [H9] w porównaniu z 3-hydroksypirydyną (pK_a 8.72) lub fenolem (9.44). W konsekwencji tego grupa 3-OH tworzy znacznie silniejsze wiązania wodorowe z jonami bromkowymi (szerokie pasmo absorpcji z maksimum przy 2700 cm⁻¹) [H12] niż grupa 3-CH₂OH (pasma przy 3333 cm⁻¹ lub 3241 cm⁻¹ w widmach FTIR dimerów z łącznikiem alkilowym zawierającym dwa lub cztery atomy węgla) [H11,H12]. Sygnał protonu grupy hydroksylowej w dimerze 3-hydroksypirydiny jest silnie odsłaniany i występuje przy 11.91 ppm (w DMSO-*d*₆) podczas gdy w grupie 3-hydroksymetylowej jest obserwowany jako tryplet przy ok. 5.90 ppm [H11,H12]. Ponadto równowagi kwasowo-zasadowe, które występują w roztworach dimerów 3-hydroksypirydiniowych, nie są obserwowane dla ich analogów z podstawnikiem 3-hydroksymetylowym [H12,H14].

7. Zastosowałam obliczenia kwantowo-chemiczne do modelowania widm IR, ¹H i ¹³C NMR oraz UV-Vis.

- Na podstawie analizy wartości i wektorów własnych Hessianu dokonałam przypisań obserwowanych pasm w widmie eksperymentalnym IR odpowiednim drganiom. Bardziej szczegółowe informacje o udziale poszczególnych modów wibracyjnych w danym drganiu uzyskałam na podstawie analizy PED.
- Przetestowałam różne warianty skalowania obliczonych częstości w przybliżeniu harmonicznym. W bardziej złożonych przypadkach korelowałam za pomocą osobnych równań liniowych różne grupy drgań obserwując znaczące obniżenie błędu dopasowania częstości obliczonych do eksperymentalnych.

- Zaobserwowałam znacznie lepszą zgodność wyznaczonych teoretycznie i eksperymentalnie przesunięć chemicznych po uwzględnieniu w obliczeniach obecności rozpuszczalnika. Ponadto, lepszą zgodność z eksperymentem dają przesunięcia chemiczne obliczone dla atomów węgla w widmach ^{13}C NMR niż dla protonów w widmach ^1H NMR.
- Jednoznacznie potwierdziłam na podstawie obliczonych widm UV-Vis istnienie równowag kwasowo-zasadowych w dibromkach 1, ω -bis(3-hydroksypirydynio)alkanów. Poszczególnym pasmom absorpcji przypisałam odpowiednie typy przejść elektronowych i scharakteryzowałam związaną z nimi redystrybucję gęstości elektronowej.

Komentarz: Decydujące rozstrzygnięcie dotyczące przypisania pasm absorpcji odpowiednim drganiom zarówno w widmach IR jak i Ramana dokonywałam metodami obliczeniowymi wykorzystując metodę rozkładu energii potencjalnej (PED) dla drgań wibracyjnych rekomendowaną przez Keresztury i Jalsovszky⁷⁸ oraz program VEDA 4⁷⁷. Jednocześnie ze względu na ograniczenia wynikające z metod obliczeniowych, porównanie częstości obliczonych i uzyskanych z pomiarów wymagało odpowiedniego dopasowania. W tym celu stosowałam różne procedury skalowania oparte na równaniu liniowym korelującym oba zestawy danych [H4,H5,H8,H11], bądź mnożąc częstości obliczone przez jeden [H3,H7,H10,H14] lub kilka czynników skalujących [H7,H8,H12] obejmujących cały obszar lub tylko pewne regiony widma. O sukcesie tych procedur skalujących świadczą wysokie współczynniki korelacji i niskie wartości błędów przy odtwarzaniu częstości eksperymentalnych [H3-H14].

Największe różnice między obliczonymi i eksperymentalnymi wartościami częstości obserwuje się zwykle dla położenia pasm absorpcji grupy OH zaangażowanej w wiązanie wodorowe. W kryształach wiązania wodorowe są najczęściej międzycząsteczkowe, dodatkowo stabilizowane przez oddziaływania elektrostatyczne. W cząsteczce izolowanej nie zawsze struktura, która najlepiej odzwierciedla strukturę w kryształach jest najbardziej korzystna energetycznie i nie zawsze wystarczająco dobrze odtwarza częstości drgań grup uczestniczących w wiązaniach wodorowych. Przyczyną tych rozbieżności może być większa labilność anionu X⁻, np. bromkowego czy chlorkowego w izolowanej cząsteczce, gdy anion jest pozbawiony oddziaływań typu C-H \cdots X⁻ oraz elektrostatycznych, które występują w strukturze krystalicznej i usztywniają jego położenie. Aby potwierdzić tę hipotezę wykonałam obliczenia dla modeli, w których usztywnienie położenia anionu osiągnięto zastępując oddziaływania międzycząsteczkowe wewnątrzcząsteczkowymi. Optymalizacja struktury geometrycznej prowadzi wtedy do konformacji innej niż w kryształach. Jednocześnie analiza wibracyjna wykazała, że obliczone częstości drgań grupy protono-donorowej znacznie lepiej odtwarzają wartości eksperymentalne, podczas gdy częstości pozostałych drgań ulegają tylko nieznacznym zmianom [H12].


Widma ^1H i ^{13}C NMR potwierdzają strukturę związków, ich różnice konformacyjne oraz wpływ środowiska na przesunięcia chemiczne protonów i atomów węgla. Przypisywanie wartości przesunięć chemicznych poszczególnym atomom wodoru i węgla dokonywałam wykorzystując techniki 2D-NMR oraz obliczenia teoretyczne z uwzględnieniem modeli symulujących efekty solwatacyjne [H2,H5,H7-H11,H12,H14].

8. Dibromki 3-hydroksy- (17,20) i 3-hydroksymetylopirydyniowe (19,21) oraz monobetaina (18) zostały przebadane pod kątem właściwości fungistatycznych. Związki te wykazały silniejsze działanie inhibicyjne względem niektórych grzybów pleśniowych niż substancja referencyjna - chalkon [H13].

3.3.8 Perspektywy pracy badawczej

Doświadczenie, które zdobyłam w trakcie dotychczasowej pracy, zamierzam wykorzystać w badaniach nad nowymi grupami związków. Obecnie kontynuuję prace związane z syntezą i charakterystyką strukturalną dimerów hydroksypirydyny z łączykiem alkiloarylowym, eterowym oraz alkenylowym. Planuję przebadanie wpływu różnych przeciwjonów, w tym metalanów Cu(II) i Zn(II) na właściwości strukturalne, spektroskopowe oraz biobójcze tej grupy związków.

W najbliższej przyszłości chciałabym również poszerzyć moje badania o nowe dimery i trimery oparte na pirydoksynie i 8-hydroksychinolinie. Pirydoksyna (4,5-di(hydroksymetylo)-2-metylo-3-hydroksypirydyna) jest jedną z form witaminy B₆. Natomiast pochodne chinoliny są prekursorami wielu biologicznie aktywnych związków, wzbudzających zainteresowanie ze względu na ich szerokie spektrum działania, (przeciwmalaryczne, przeciwpierwotniakowe, przeciwgrzybiczne czy przeciwbakteryjne). Otrzymane nowe związki zostaną przebadane z wykorzystaniem technik spektroskopowych (¹H i ¹³C NMR, FTIR i UV-Vis) oraz metod obliczeniowych chemii kwantowej, a także będą wyznaczone ich struktury w kryształach. Przeprowadzone zostaną również badania ich aktywności biobójczej w stosunku do grzybów. Pracując na odpowiednio dużej grupie pokrewnych cząsteczek uzyskane wyniki eksperymentalne mogą być w dalszej perspektywie podstawą analizy korelacyjnej z wykorzystaniem metody QSPR, którą zajmowałam się już wcześniej¹³⁵. Podsumowując, proponowane badania pozwolą na opracowanie optymalnych warunków syntezy, szczegółową charakterystykę spektroskopową oraz oddziaływań molekularnych występujących w cieple stałym i w fazie gazowej. Mogą również posłużyć do wyłonienia nowych związków o właściwościach biobójczych.



Literatura

- ¹ N. Menschutkin, Über die Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der Amine, *Z. Phys. Chem.* **6** (1890) 41.
- ² W.A. Jacobs, M. Haidelberger, H.L. Amoss, The bactericidal properties of the quaternary salts of hexamethylenetetraamine: II. The relation between constitution and bactericidal action in the substituted benzylhexamethylenetetraminium salts, *J. Exp. Med.* **23** (1916) 569-576.
- ³ J.Y. Maillard, Bacterial target sites for biocide action, *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* **31** (2002) 16S-27S.
- ⁴ K. Hegstad, S. Langsrud, B.T. Lunestad, A.A. Scheie, M. Sunde, S.P. Yazdankhah, Does the wide use of quaternary ammonium compounds enhance the selection and spread of antimicrobial resistance and thus threaten our health?, *Microb. Drug. Resist.* **16** (2010) 91-104.

- ⁵ A.N. Petrocci, Surface-active agents: quaternary ammonium compounds. S.S. Block (red.) „Disinfection, sterilization and preservation”, Lea and Febiger. Philadelphia. (1983), 309-329.
- ⁶ J. Pernak, M. Niemczak, K. Materna, K. Marcinkowska, T. Praczyk, Ionic liquids as herbicides and plant growth regulators, *Tetrahedron* **69** (2013) 4665-4669.
- ⁷ D. Myers, Surfactant science and technology, 3rd ed.; Wiley: Hoboken, NJ, USA; New York, NY, USA, (2006).
- ⁸ L.D. Rhein, Surfactants in personal care products and decorative cosmetics, 3rd ed.; CRC Press Boca Raton, FL, USA, 2007.
- ⁹ D.R. Karsa, What are surfactants? w: Farn, R. J. (ed.) Chemistry and Technology of Surfactants, Blackwell Publishing, Oxford (2006) 1-23.
- ¹⁰ T.P. Schultz, D.D. Nicolas, A.F. Preston, A brief review of the past, present and future of wood preservation, *Pest. Manag. Sci.* **63** (2007) 784-788.
- ¹¹ A. Koziróg, K. Rajkowska, A. Otlewska, M. Piotrowska, A. Kunicka-Styczyńska, B. Brycki, P. Nowicka-Krawczyk, M. Kościelniak, B. Gutarowska, Protection of historical wood against microbial degradation – selection and application of microbiocides, *Int. J. Mol. Sci.* **17** (2016) 1364.
- ¹² T. Igarashi, N. Morita, Y. Okamoto, K. Nakamura, Elucidation of softening mechanism in rinse cycle fabric softeners. Part 1: Effect of hydrogen bonding, *J. Surfactants Deterg.* **19** (2015) 183-192.
- ¹³ L. Niu, H. Zhang, F. Wei, S. Wu, X. Cao, P. Liu, Corrosion inhibition of iron in acidic solutions by alkyl quaternary ammonium halides: Correlation between inhibition efficiency and molecular structure, *Appl. Surf. Sci.* **252** (2005) 1634-1642.
- ¹⁴ R. Zieliński, Surfaktanty, towaroznawcze i ekologiczne aspekty ich stosowania, Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej w Poznaniu, Poznań (2000) 22-23.
- ¹⁵ D.Y. Kim, S.Ch. Huh, S.M. Kim, Enantioselective Michael reaction of malonates and chalcone by phase-transfer catalysis using chiral quaternary ammonium salts, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 6299-6301.
- ¹⁶ B. Niess, K.A. Jorgensen, The asymmetric vinylogous Mannich reaction of dicyanoalkylidenes with α -amido sulfones phase-transfer conditions, *Chem. Commun.* (2007) 1620-1622.
- ¹⁷ U.A.C. Christophersen, L. Hougaard, P.H. Nielsen, *Comp. Biochem. Physiol.* **99B** (1991) 1-18.
- ¹⁸ M. Szafran, Z. Dega-Szafran, Betainy i ich kompleksy z kwasami, *Na Pograniczu Chemii i Biologii*, XVIII (2007) 255-274.
- ¹⁹ M. Szafran, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, P. Barczyński, Synteza, struktura i właściwości betain oraz ich zastosowania, *Przemysł Chemiczny* **89** (2010) 1189-1194.
- ²⁰ I. Kowalczyk, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Betainy w kosmetykach i środkach czystości, *Postępy kosmetyologii* **2**(2) (2010) 2-5.
- ²¹ Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Betainy jako akceptory protonu, *Wiad. Chem.* **71** (9-10) (2017) 558-577.
- ²² Y. Goldberg, E. Ábele, G. Bremanis, P. Trapenciers, A. Gaukhman, J. Popelis, A. Gomtsyan, I. Kalvinš. M. Shymanska, E. Lukevics, Betaines derived from amino and hydrazino acids as phase transfer catalysts, *Tetrahedron* **46** (1990) 1911-1922.
- ²³ M. Eklund, E. Bauer, J. Wamatu, R. Mosenthin, Potential nutritional and physiological functions of betaine in livestock, *Nutr. Res. Rev.* **18** (2005) 31-48.
- ²⁴ S.H. Yalkowsky, G. Zografi, Potentiometric titration of monomeric and micellar acylcarnitines. *J. Pharm. Sciences* **59** (1970) 798-802.
- ²⁵ A. Schmidt, Heterocyclic mesomeric betaines and analogs in neutral product chemistry. Betainic alkaloids and nucleobases, *Adv. Heterocycl. Chem.* **85** (2003) 61-171.
- ²⁶ F.A. Hoppe-Seyler, Homarine, a hitherto unknown animal base, *Z. Physiol. Chem.* **222** (1933) 105-115.
- ²⁷ J.R. Cannon, J.S. Edmonds, K.A. Francesconi, C.L. Raston, J.B. Saunders, B.W. Skelton, A.H. White, Isolation, crystal structure and synthesis of arsenobetaine, a constituent of the western rock lobster, the dusky shark, and some samples of human urine, *Aust. J. Chem.* **34** (1981) 787-789.
- ²⁸ S. Brodzicki, Homaryna, jej działanie i występowanie u zwierząt, *Kosmos* **16** (1967) 431-438.

- ²⁹ G.G. Adams, S. Imran, S. Wang, A. Mohammad, M.S. Kok, D.A. Gray, G.A. Channell, S.E. Harding, The hypoglycemic effect of pumpkin seeds, Trigonelline (TRG), Nicotinic acid (NA), and D-Chiro-inositol (DCI) in controlling glycemic levels in diabetes mellitus, *Crit. Rev. Food Sci.* **54** (2014) 1322–1329.
- ³⁰ B. Gebser, G. Pohnert, Synchronized regulation of different zwitterionic metabolites in the osmoadaptation of phytoplankton, *Mar. Drugs*, **11** (2013) 2168–2182.
- ³¹ M. Szafran, I. Kowalczyk, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, X-ray and B3LYP structures and vibrational spectra of pyridine betaine perchlorate monohydrate and conformation of $\geq N^+CH_2COO$ moiety in crystalline betaines, *J. Mol. Struct.* **651–653** (2003) 621–634.
- ³² D. Godzisz, M.M. Ilczyszyn, M. Ilczyszyn, Classification and nature of hydrogen bonds to betaine. X-ray, ¹³C CP MAS and IR description of low barrier hydrogen bonds, *J. Mol. Struct.* **606** (2002) 123–137.
- ³³ H. Kourai, T. Yabuhara, A. Shirai, T. Maeda, H. Nagamune, Synthesis and antimicrobial activities of a series of new bis-quaternary ammonium compounds, *Eur. J. Med. Chem.* **41** (2006) 437–444.
- ³⁴ H. Kourai, T. Yabuhara, Syntheses and antimicrobial activities of a series of new bis-quaternary ammonium compounds, *Eur. J. Med. Chem.* **41** (2006) 437–444.
- ³⁵ D. Shukla, V.K. Tyagi, Cationic gemini surfactants: a review, *J. Oleo Sci.* **50** (2006) 381–390.
- ³⁶ A. Piecuch, E. Obłąk, K. Guz-Regner, Antibacterial activity of alanine-derived gemini Quaternary Ammonium Compounds, *J. Surfact. Deterg.* **19** (2016) 275–282.
- ³⁷ B. Brycki, I. Kowalczyk, A. Koziróg, Synthesis, molecular structure, spectral properties and antifungal activity of polymethylene- α,ω -bis(N,N-dimethyl-Ndodecyloammonium bromides, *Molecules* **16** (2011) 319–335.
- ³⁸ B. Brycki, M. Waligórska, A. Szulc, The biodegradation of monomeric and dimeric alkylammonium surfactants, *J. Hazard. Mater.* **280** (2014) 797–815.
- ³⁹ M.T. Garcia, O. Kaczerewska, I. Ribosa, B. Brycki, P. Materna, M. Drgas, Hydrophilicity and flexibility of the spacer as critical parameters on the aggregation behavior of long alkyl chain cationic gemini surfactants in aqueous solution, *J. Mol. Liq.* **230** (2017) 453–460.
- ⁴⁰ V. Gómez-Pérez, J.I. Manzano, R. García-Hernández, S. Castanys, J.M. Campos Rosa, F. Gamarro, 4-Amino Bis-Pyridinium Derivatives as Novel Antileishmanial Agents, *Antimicrob. Agents Ch.* **58** (2014) 4103–4112.
- ⁴¹ V. Gómez-Pérez, J.I. Manzano, R. García-Hernández, S. Castanys, F. Gamarro, J.M. Campos, Design, synthesis and anti-leishmanial activity of novel symmetrical bispyridinium cyclophanes, *Eur. J. Med. Chem.* **89** (2015) 362–369.
- ⁴² M. Yoshikawa, K. Motoshima, K. Fujimoto, A. Tai, H. Kakuta, K. Sasaki, Pyridinium cationic-dimer antimalarials, unlike chloroquine, act selectively between the schizont stage and the ring stage of *Plasmodium falciparum*, *Bioorgan. Med. Chem.* **16** (2008) 6027–6033.
- ⁴³ M. Alkondon, E.X. Albuquerque, The nonoxime bispyridinium compound SAD-128 alters the kinetic properties of the nicotinic acetylcholine receptor ion channel: a possible mechanism for antidotal effects, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250** (1989) 842–852.
- ⁴⁴ J. Kassa, Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents, *Clin. Toxicol.* **40** (2002) 803–816.
- ⁴⁵ A. Ring, B.O. Strom, S.R. Turner, Ch.M. Timperley, M. Bird, A.Ch. Green, J.E. Chad, F. Worek, J.E.H. Tattersall, Bispyridinium compounds inhibit both muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors in human cell lines, *PLOS One* (2015) 1–16.
- ⁴⁶ P.L. Huyskens, W.A.P. Luck, Th. Zeegers-Huyskens, *Intermolecular forces*, Springer-Verlag, Berlin, (1991).
- ⁴⁷ W. Saenger, G. Jefferey, *Hydrogen bonding in biological structures*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany, (1991).
- ⁴⁸ J.-M. Lehn, Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99** (2002) 4763–4768.
- ⁴⁹ G.R. Desiraju, Hydrogen Bridges in Crystal Engineering: Interactions without Borders, *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 565–573.
- ⁵⁰ L. Sobczyk, Wiązanie wodorowe – wybrane zagadnienia, *Wiadomości Chemiczne* **649–650** (2001) 593–627.

- ⁵¹ C.P. Landee, M.M. Turnbull, C. Galeri, J. Giantsidis, F.M. Woodward, Magnetic properties of a molecular-based spin-ladder system: $(5IAP)_2CuBr_4 \cdot 2H_2O$, *Phys. Rev. B* **63** (2001) 100402-4.
- ⁵² A. Luque, J. Sertucha, O. Castillo, P. Román, Crystal packing and physical properties of pyridinium tetrabromocuprate(II) complexes assembled via hydrogen bonds and aromatic stacking interactions, *New J. Chem.* **25** (2001) 1208-1214.
- ⁵³ M. Szafran, K. Ostrowska, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Spectral and structural studies of dimethylphenyl betaine hydrate, *Spectrochim. Acta A* **128** (2014) 844-851.
- ⁵⁴ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, Structure of dimethylphenyl betaine hydrochloride studied by X-ray diffraction DFT calculation, NMR and FTIR spectra, *J. Mol. Struct.* **1031** (2013) 49-55.
- ⁵⁵ J. Picha, R. Cibulka, F. Liska, P. Parik, O. Pytela, Reparametrization and/or determination of Hammett, inductive, mesomeric and aise substituent constants for five substituents: $N^+(CH_3)_3$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, CH_2Py^+ , $CH_2SO_2CH_3$ and $PO(OCH_3)_2$, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **69** (2004) 2239-2252.
- ⁵⁶ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, The structure of 4-(trimethylammonium)benzoic acid chloride studied by X-ray diffraction, DFT calculations, NMR and FTIR spectroscopy, *J. Mol. Struct.* **996** (2011) 75-81.
- ⁵⁷ S.L. Shapiro, K. Weinberg, L. Fredman, N-Substituted-3-oxypyridyl Betaines, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5140-5145.
- ⁵⁸ A. Komasa, M. Szafran, Theoretical and experimental 1H and ^{13}C NMR spectra of 3-hydroxypyridine, 3-methoxypyridine, and N-ethyl-3-oxypyridinium betaine, *Comput. Method. Sci. Technol.* **10** (2004) 47-56.
- ⁵⁹ C. Pimental, A.L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco (1960).
- ⁶⁰ E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza et. al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011), *Pure Appl. Chem.* **83** (2011) 1637-1641.
- ⁶¹ S. Bratos, Profiles of hydrogen stretching IR bands of molecules with hydrogen bonds: A stochastic theory. I. Weak and medium strength hydrogen bonds, *J. Chem. Phys.* **48** (1975) 3499-3509.
- ⁶² D. Hadži, Infrared spectra of strongly hydrogen-bonded systems, *Pure Appl. Chem.* **11** (1965) 435-453.
- ⁶³ A. Novak, Hydrogen bonding in solids. Correlation of spectroscopic and crystallographic data, *Struct. Bond.* **18** (1974) 177-216.
- ⁶⁴ J. Emsley, Very strong hydrogen bonding, *Chem. Soc. Rev.* **9** (1980) 91-124.
- ⁶⁵ D.G. Cameron, J.K. Kauppinen, D.J. Moffatt, H.H. Mantsch, Precision in condensed phase vibrational spectroscopy, *Appl. Spectrosc.* **36** (1982) 245-250.
- ⁶⁶ Z. Dega-Szafran, Efekt izotopowy w widmach IR, *Wybrane problem spektroskopii oscylacyjnej, Chemia*, **44**, (1983).
- ⁶⁷ Y. Guissani, H. Ratajczak, Theoretical study on an anomalous isotopic effect on the position and integrated intensity of the ir stretching vibration band for medium-strong and strong hydrogen bonds, *Chem. Phys.* **62** (1981) 319-331.
- ⁶⁸ T.R. Singh, J.L. Wood, Isotope effect on the hydrogen-bond length, *J. Chem. Phys.* **50** (1969) 3572-3576.
- ⁶⁹ S.E. Odinkov, A.A. Mashkovsky, V.P. Glazunov, A.V. Iogannsen, B.V. Rassadin, Spectral manifestation of intermolecular and interionic hydrogen bonding in adducts of various acids with pyridine, *Spectrochim. Acta A* **32** (1976) 1355-1363.
- ⁷⁰ W.F. Maddams, M.J. Southon, The effect of band width and band shape on resolution enhancement by derivative spectroscopy, *Spectrochim. Acta A* **38** (1982) 459-466.
- ⁷¹ G. Talski, *Derivative Spectrophotometry*, Wiley-VCH, Weinheim (1994).
- ⁷² A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals, *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 8554-8560.
- ⁷³ C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785-789.
- ⁷⁴ W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, (1989).

- ⁷⁵ J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum Mechanical Continuum Solvation Models, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2999–3093.
- ⁷⁶ NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database Number 101, Release 19, April 2018, Editor: Russell D. Johnson III, <http://cccbdb.nist.gov/>
- ⁷⁷ M.H. Jamróz, Vibrational Energy Distribution Analysis; VEDA 4 Program (Warszawa, Polska) 2004.
- ⁷⁸ G. Keresztury, G. Jalsovszky, An alternative calculation of the vibrational potential energy distribution, *J. Mol. Struct.* **10** (1971) 304–305.
- ⁷⁹ M.L. Lodewyk, M.R. Siebert, D.J. Tantillo, Computational prediction of ¹H and ¹³C chemical shifts: A useful tool for natural product, mechanistic, and synthetic organic chemistry, *Chem. Rev.* **112** (2012) 1839–1862.
- ⁸⁰ K. Wolinski, J. F. Hilton, and P. Pulay, Efficient implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR chemical shift calculations, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 8251–60.
- ⁸¹ E. Tajkhorshid, K.J. Jalkanen, S. Suhai, Structure and vibrational spectra of the zwitterion L-Alanine in the presence of explicit water molecules: A Density Functional Analysis, *J. Phys. Chem.* **102** (1998) 5899–5913.
- ⁸² B.D. Santarsiero, R.E. Marsh, N,N-Dimethylglycine hydrochloride, *J. Crystallogr. Res.* **13** (1983) 245–251.
- ⁸³ S. Ravichandran, J.K. Dattagupta, C. Chakrabarti, D-phenylglycine hydrochloride, *Acta Crystallogr. C* **54** (1998) 499–501.
- ⁸⁴ E.P. Serjeant, B. Dempsey, Ionization Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, Pergamon, Oxford (1979).
- ⁸⁵ Z. Dega-Szafran, A. Komasa, M. Grundwald-Wyspińska, M. Szafran, G. Buczak, A. Katrusiak, Hydrogen bonding and proton localization in complexes of carboxybetaines with phenols and carboxylic acids, *J. Mol. Struct.* **404** (1997) 13–23.
- ⁸⁶ M. Szafran, Z. Dega-Szafran, G. Buczak, A. Katrusiak, M.J. Potrzebowski, A. Komasa, Molecular structures and hydrogen bonding in the 1 : 1 and 1 : 2 complexes of pyridine betaine with 2,6-dichloro-4-nitrophenol; an example of strongly coupled hydrogen bonds, O-H...O=C-O-H...O-, *J. Mol. Struct.* **416** (1997) 145–160.
- ⁸⁷ M. Anioła, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, A. Komasa, M. Szafran, Synthesis, spectroscopic and theoretical studies of (R/S)-piperidinium-3-carboxylic acid 2,6-dichloro-4-nitrophenolate, *Vibr. Spectr.* **83** (2016) 46–56.
- ⁸⁸ Z. Dega-Szafran, G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz, M. Petryna, M. Szafran, Crystal and molecular structure of the 1:1 complex of 1-piperidineacetic acid with 2,6-dichloro-4-nitrophenol studied by X-ray diffraction and B3LYP calculation, *J. Mol. Struct.* **741** (2005) 115–120.
- ⁸⁹ P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding.4. Covalent nature of the strong homonuclear hydrogen bond. Study of the O-H-O systems by crystal structure correlation methods, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 909–915.
- ⁹⁰ J.C. Speakman, Structure and bonding, 12, Springer-Verlag, Berlin (1972) 141–199.
- ⁹¹ J.C. Evans, Narrow transmission regions within broad infrared absorption bands in solids, *Spectrochim. Acta* **18** (1962) 507–512.
- ⁹² E. Tykarska, Z. Dega-Szafran, M. Grundwald-Wyspińska, M. Szafran, Molecular structure of pyridine N-oxide complex with 2,6-dichloro-4-nitrophenol, *Polish J. Chem.* **72** (1998) 470–479.
- ⁹³ Z. Dega-Szafran, M. Petryna, Spectroscopic studies of 1-piperidineacetic acid complexes with phenols, *J. Mol. Struct.* **744-747** (2005) 801–807.
- ⁹⁴ J.C. Speakman, Acid salts of carboxylic acids, crystals with some "very short" hydrogen bonds, *Struct. Bond* **12** (1972) 141–199.
- ⁹⁵ X.-M. Chen, T.C.W. Mak, Crystal structure of bis(pyridine betaine) hydrochloride monohydrate, *J. Mol. Struct.* **221** (1990) 265–269.
- ⁹⁶ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Crystal and molecular structure, hydrogen bonding and electrostatic interactions of bis(homarine) hydrogen perchlorate studied by X-ray diffraction, DFT calculations, FTIR and Raman spectroscopies, *J. Mol. Struct.* **839** (2007) 99–106.

- ⁹⁷ M. Szafran, A. Katrusiak, J. Koput, Z. Dega-Szafran, Conformational analysis of bis(trigonelline) hydrochloride, perchlorate and their monohydrates by the B3LYP calculations, X-ray diffraction and vibrational spectra, *J. Mol. Struct.* **784** (2006) 98–108.
- ⁹⁸ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Hydrogen bonds and conformational analysis of bis(1-methylisonicotinate) hydrochloride monohydrate by X-ray diffraction, vibrational spectra and B3LYP calculations, *J. Mol. Struct.* **794** (2006) 46–53.
- ⁹⁹ P. Barczyński, A. Komasa, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski, X-ray and spectroscopic studies of the molecular structure of bis(8-oxy-1-methylquinolinium) hydroiodide, *J. Mol. Struct.* **800** (2006) 135–138.
- ¹⁰⁰ W.W. Vleeland, Low-barrier hydrogen bonds and low fractionation factor bases in enzymatic reactions, *Biochemistry* **31** (1992) 317–319.
- ¹⁰¹ E.F. Strittmatter, R.W. Wong, E.R. Williams, Gas-phase basicity of $(\text{CH}_3)\text{CN}^+-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$ zwitterions: a new class of organic super bases, *J. A. Chem. Soc.* **12** (2000) 1247–1248.
- ¹⁰² W. Tadras, A.B. Sakla, Quaternary ammonium salts. Part IV. Hydrolysis of the nitrile group before decomposition of the quaternary ammonium group. Preparation and decomposition of some quaternary ammonium salts, *J. Chem. Soc.* (1954) 1116–1119.
- ¹⁰³ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, The structure of 4-(trimethylammonium)benzoic acid chloride studied by X-ray diffraction, DFT calculations, NMR and FTIR spectroscopy, *J. Mol. Struct.* **996** (2011) 75–81.
- ¹⁰⁴ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, A. Komasa, I. Kowalczyk, Structure of methyl 4-(trimethylammonium)benzoate iodide studied by X-ray diffraction, DFT calculations, NMR and FTIR spectra, *J. Mol. Struct.* **1006** (2011) 330–336.
- ¹⁰⁵ M. Szafran, A. Katrusiak, I. Kowalczyk, A. Komasa, Z. Dega-Szafran, Structure of methyl 3-(trimethylammonium)benzoate iodide studied by X-ray diffraction, DFT calculations, NMR and FTIR spectra, *J. Mol. Struct.* **1017** (2012) 115–122.
- ¹⁰⁶ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Crystal and molecular structure, hydrogen bonding and electrostatic interactions of bis(homarine) hydrogen perchlorate studied by X-ray diffraction, DFT calculations, FTIR and Raman spectroscopies, *J. Mol. Struct.* **839** (2007) 99–106.
- ¹⁰⁷ M. Szafran, A. Katrusiak, J. Koput, Z. Dega-Szafran, Conformational analysis of bis(trigonelline) hydrochloride, perchlorate and their monohydrates by the B3LYP calculations, X-ray diffraction and vibrational spectra, *J. Mol. Struct.* **784** (2006) 98–108.
- ¹⁰⁸ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Hydrogen bonds and conformational analysis of bis(1-methylisonicotinate) hydrochloride monohydrate by X-ray diffraction, vibrational spectra and B3LYP calculations, *J. Mol. Struct.* **794** (2006) 46–53.
- ¹⁰⁹ S. El Gezawi, N. Omar, N. El Rabbat, H. Ueda, J.H. Perrin, Microcalorimetric and chromatographic investigations of the binding of some pyridine derivatives to cyclodextrins, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **6** (1988) 399–406.
- ¹¹⁰ O.K. Abou-Zied, O.I.K. Al-Shihi, Characterization of Subdomain IIA binding site of human serum albumin in its native, unfolded, and refolded states using small molecular probes, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 10793–10801.
- ¹¹¹ A.R. Katritzky, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, New York, 1985, 47–50.
- ¹¹² J. Pernak, M. Branicka, The properties of 1-alkoxymethyl-3-hydroxypyridinium and 1-alkoxymethyl-3-dimethylaminopyridinium chlorides, *J. Surfactant Deterg.* **6** (2003) 119–123.
- ¹¹³ V.K. Aggarwal, R. S. Grainger, G.K. Newton, P.L. Spargo, A.D. Hobson, H. Adams, Highly diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of trans-2-methylene-1,3-dithiolane 1,3-dioxide with 3-oxidopyridinium and 3-oxidopyrylium betaines: a route to the tropane skeleton, *Org. Biomol. Chem.* **1** (2003) 1884–1893.
- ¹¹⁴ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Hydrogen bonds and electrostatic interactions in 1:1 and 2:1 complexes of homarine with mineral acids studied by NMR, FTIR, DFT and X-ray diffraction, *J. Mol. Struct.* **827** (2007) 56–66.
- ¹¹⁵ P. Barczyński, Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Aqueous basicity and proton affinity of flexible carboxybetaines, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$, *Polish. J. Chem.* **72** (1998) 277–283.

- ¹¹⁶ A. Albert, J.N. Phillips, Ionization constants of heterocyclic substances. Part II. Hydroxy-derivatives of nitrogenous six-membered ring-compounds, *J. Chem. Soc.* (1956) 1294-1304.
- ¹¹⁷ G. Gilli, P. Gilli, The Nature of the Hydrogen Bond, Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory, Oxford University Press (2009) 251-253.
- ¹¹⁸ J. Wang, R.J. Boyd, Tautomeric equilibria of hydroxypyridines in different solvents: An ab Initio Study, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 16141-16146.
- ¹¹⁹ H.B. Schlegel, P. Gund, E.M. Fluder, Tautomerization of formamide, 2-pyridone, and 4-pyridone: an ab initio study, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5347-5351.
- ¹²⁰ J. Fabian, G.A. Rosquete, L.A. Montero-Cabrera, Single configuration interaction study on conjugated betainic chromophores based on DFT optimized geometries, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **469** (1999) 163-176.
- ¹²¹ A.J. Boulton, A. McKillop, w A.R. Katritykz, C.W. Rees (Eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 2, Pergamon Press, Oxford (1984) 2A.
- ¹²² U. Vögeli, W. von Philipsborn, ¹³C and ¹H NMR spectroscopic studies on the structure of N-methyl-3-pyridone and 3-hydroxypyridine, *Org. Magnet. Res.* **5** (1973) 551.
- ¹²³ A. Koziróg, B. Brycki, Monomeric and gemini surfactants as antimicrobial agents – influence on environmental and reference strains, *Acta Biochim. Polonica* **62** (2015) 879.
- ¹²⁴ M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, Experimental and theoretical studies of 1,2-di(3-hydroxypyridinium)ethylene dibromide, *J. Mol. Struct.* **1032** (2013) 222-228.
- ¹²⁵ M.M. Fickling, A. Fischer, B.R. Mann, J. Packer, J. Vaughan, Hammett Substituent Constants for electron-withdrawing substituents: dissociation of phenols, anilinium ions and dimethylanilinium ions, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 4226-4230.
- ¹²⁶ J. Murto, Nucleophilic reactivity of alkoxide ions towards 2,4-dinitrofluorobenzene and the acidity of alcohols, *Acta Chem. Scand.* **18** (1964) 1043-1053.
- ¹²⁷ A. Luque, J. Sertucha, O. Castillo, P. Román, Crystal packing and physical properties of pyridinium tetrabromocuprate(II) complexes assembled *via* hydrogen bonds and aromatic stacking interactions, *New J. Chem.* **25** (2001) 1208-1214.
- ¹²⁸ M.B. Nasr, F. Lefebvre, Ch.B. Nasr, Synthesis, crystal structure and infrared characterization of bis(4-dimethylaminopyridinium) tetrachlorocuprate, *Am. J. An. Chem.* **6** (2015) 446-456.
- ¹²⁹ B.F. Ali, R. Al-Far, S.F. Haddad, Hydrogen bonded, $\pi \cdots \pi$ Stacked and $X \cdots \pi$ framework structures in bis(2,6-lutidinium) tetrahalocuprate(II) complexes, *J. Chem. Cryst.* **40** (2010) 696-701.
- ¹³⁰ R. Kefi, F. Lefebvre, Z. Matthias, C. Ben Nasr, Bis[4-(dimethylamino)pyridinium] tetrachloridozincate, *Acta Cryst. E* **67** (2011) pm343-m343.
- ¹³¹ M. M. Turnbull, Ch. P. Landee, B. M. Wells, Magnetic exchange interactions in tetrabromocuprate compounds, *Coord. Chem. Rev.* **249** (2005) 2567-2576.
- ¹³² K.K. Bisht, A.Ch. Kathalikkattil, S. Eringathodi, Exploring supramolecular interactions between inorganic tetrachlorometallate and organic pyridinium dication: Synthesis, characterization and structural investigations, *J. Mol. Struct.* **1013** (2012) 102-110.
- ¹³³ B. Jasiewicz, M. Hoffmann, A. Gąsowska, R. Jastrząb, K. Malczewska-Jaskóła, Spectroscopic, potentiometric and quantum-mechanical studies of S-(-)-nicotine complexes with Cu(II) Ion, *Acta Chim. Slov.* **61** (2014) 137-144.
- ¹³⁴ L. Łomozik, R. Jastrząb, Interference of Copper(II) ions with non-covalent interactions in uridine or uridine 5'-monophosphate systems with adenosine, cytidine, thymidine and their monophosphates in aqueous solution, *J. Solution Chem.* **36** (2007) 357-374.
- ¹³⁵ A. Komasa, Prediction of boiling points of ketones using a quantitative structure-property relationship treatment", *Polish J. Chem.* **77** (2003) 1491-1499.