

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.:

**„Krystalochemiczne badania wieloskładnikowych kryształów
związków organicznych”**

Możliwość modyfikacji właściwości substancji chemicznych poprzez ich współkryształizację z innymi składnikami powoduje wzrost zainteresowania układami wieloskładnikowymi. Poczynione w ostatnim okresie postępy w poznaniu procesów rozpoznania molekularnego czy też procesu kryształizacji w znacznym stopniu ułatwiają projektowanie układów wieloskładnikowych, jednak nadal ze względu na złożoność procesów determinujących powstawanie tych układów zadanie to jest niezwykle trudne i wymagające wielu eksperymentów. Podstawowym celem rozprawy doktorskiej było zbadanie zdolności do współkryształizacji trzech znanych związków organicznych: rifampicyny – antybiotyku używanego w terapii przeciwko gruźlicy, gossypolu – związku o znanych zdolnościach inkluzyjnych oraz kwasu glicyretynowego – związku szeroko stosowanego w przemyśle kosmetycznym.

Dla 17 nowych solwatów rifampicyny określiłam strukturę kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej. 12 z tych solwatów zawiera w swoim składzie cząsteczki wody. Otrzymałam również kryształy polimorfu I rifampicyny i wyznaczyłam jego strukturę w 293 K. Pokazałam również, że poniżej 230 K w polimorfie I zachodzi przemiana fazowa II rodzaju. Struktury krystaliczne form solwatowanych i polimorfu I pokazały, że rifampicyna w kryształach może występować zarówno w formie obojętnej jak i jonu obojnaczego. Forma cząsteczki rifampicyny w kryształach zależy od tego czy w roztworze kryształizacyjnym był obecny rozpuszczalnik protyczny - jego obecność prowadzi do kryształizacji rifampicyny w formie jonu obojnaczego nawet wtedy, gdy w kryształ wbudowują się tylko cząsteczki rozpuszczalnika aprotycznego.

W polimorfie I i trzech solwatach zawierających cząsteczkę rifampicyny w formie obojętnej pojawiają się dwa powtarzalne motywy strukturalne: symetryczny dimer poprzez oddziaływania π - π układów naftohydrochinonowych oraz łańcuchy cząsteczek połączonych wiązaniem wodorowym między grupą hydroksylową na łańcuchu *ansa* oraz piperazynowym atomem azotu. W solwatach, w których cząsteczka rifampicyny ma formę jonu obojnaczego, powtarzającym się motywem strukturalnym są gęsto upakowane warstwy cząsteczek rifampicyny o symetrii warstwowej $\rho 12_1 1$. Ułożenie warstw rifampicyny w kryształach

dostosowywane jest głównie do wymagań przestrzennych cząsteczek rozpuszczalnika i w zależności od jego rodzaju między warstwami tworzą się wąskie lub szerokie kanały.

Badania wykorzystujące metody termogravimetryczne oraz rentgenografię polikryształów dla dwóch form solwatowanych zawierających rifampicynę w formie jonu obojnaczego pokazały, że rozkład solwatów przebiega stopniowo a produktem desolwatacji jest forma polimorficzna II rifampicyny. Badania te pokazują, że otrzymanie solwatu i jego rozkład może być w pewnych warunkach drogą do przekształcenie termodynamicznie stabilnej formy substancji w jej formę metastabilną.

Dla gossypolu otrzymałam piętnaście nowych związków inkluzyjnych, dla których określiłam strukturę kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Wszystkie te związki należą do V typu strukturalnego i są wśród nich zarówno związki dwu- jak i trójskładnikowe. Otrzymałam związki inkluzyjne gossypolu z benzenem (4:3), chloroformem (2:1), dichlorometanem (2:1) i p-ksylenem (4:1) o innej stechiometrii H:G niż dla znanych związków inkluzyjnych z tymi cząsteczkami. W oparciu o struktury kryształów z grup Va, Vb, Vc i Vd zaproponowałam mechanizm stopniowej transformacji związku inkluzyjnego z grupy Va o stechiometrii H:G 1:1 do związku inkluzyjnego z grupy Vd o stechiometrii 4:1.

Otrzymałam trójskładnikowe związki inkluzyjne o stechiometrii H:G1:G2 4:2:1 oraz 4:4:1. Związki o stechiometrii 4:2:1 mają budowę analogiczną do związków z grupy Vb, z tą różnicą, że w związkach trójskładnikowych dwie symetrycznie niezależne luki wypełnione są różnymi cząsteczkami, a w związkach dwuskładnikowych tymi samymi.

Trójskładnikowe związki inkluzyjne o stechiometrii H:G1:G2 4:4:1 otrzymywałam, gdy krystalizację prowadziłam z mieszaniny zawierającej chloroform oraz prosty związek aromatyczny. Dla tych związków, które mają cechy budowy zarówno związków z grupy Va jak i Vd, utworzyłam w ramach typu V dwie nowe grupy izostrukuralne Ve oraz Vf.

Dla kwasu glicyretynowego otrzymałam sześć nowych kryształów wieloskładnikowych oraz jego dwie formy polimorficzne. Przypadkowo, podczas próby wykrywania solwatu z kwasem mrówkowym, otrzymałam produkt estryfikacji, mrówczan kwasu glicyretynowego, w formie niesolwatowanej oraz jako solwat z kwasem mrówkowym. Cząsteczki kwasu glicyretynowego w solwatach wykazują tendencję do łączenia się 'głowa do ogona' poprzez wiązanie wodorowe między grupą hydroksylową i grupą karboksylową. Kształt utworzonych asocjacji może być bardzo różny. Tylko w przypadku krystalizacji z silnie polarnych rozpuszczalników takich jak kwas octowy, dimetyloformamid czy dimetylosulfotlenek tworzą się kryształy izostrukuralne. Otrzymałam dwa typy kryształów zbudowanych z kwasu glicyretynowego i chinoksaliny, w których

cząsteczki kwasu nie oddziałują ze sobą lecz łączą się wiązaniami O-H...N z cząsteczkami zasady aromatycznej. Upakowanie w tych kryształach jest w dużej mierze dyktowane przez oddziaływanie π - π cząsteczek chinoksaliny.

Bardzo ciekawe okazały się struktury krystaliczne dwóch form polimorficznych kwasu glicyretynowego. Forma trójskośna zbudowana jest z warstw o symetrii niekrystalograficznej **c121**. W formie jednoskośnej, C2, tworzą się dwa agregaty warstwowe, obydwie o krystalograficznej symetrii **c121** oraz tej samej sieci translacyjnej co w polimorfie trójskośnym, jednak różnią się one budową.

Szybki proces krystalizacji z roztworu promuje powstawanie formy trójskośnej, natomiast przy powolnej krystalizacji z reguły powstaje mieszanina form polimorficznych. Rozkład solwatów kwasu glicyretynowego przebiegał stopniowo i prowadził zawsze do otrzymania polimorfu trójskośnego.