

Załącznik nr 3A

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA
HABILITACYJNEGO

AUTOREFERAT

Osiągnięcia naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowią monotematyczny cykl 13 publikacji naukowych wydanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Temat cyklu prac:

Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne aminokarboksybetain i ich pochodnych

Dr inż. Iwona Kowalczyk

Poznań 2013

Spis treści

1.	Spis publikacji obejmujących tematykę habilitacji.....	3
2.	Omówienie osiągnięć naukowych zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego.....	5
2.1.	Wprowadzenie.....	5
2.2.	Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne betain aminopirydyny i ich pochodnych.....	7
2.2.1.	Betainy 2-aminopirydyny i ich sole.....	7
2.2.2.	Cykliczne sole pirydyniowe.....	16
2.2.3.	Sole betain 3-amino i 4-aminopirydyny.....	23
2.3.	Ftalimidowe pochodne betain.....	30
2.4.	Alifatyczne aminokarboksybetainy i ich pochodne.....	34
2.5.	Gemini betainy.....	36
2.6.	Podsumowanie i wnioski.....	38
2.7.	Literatura.....	41
3.	Dalsze perspektywy pracy badawczej.....	43

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna pt. „**Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne aminokarboksybetain i ich pochodnych**” obejmuje cykl monotematycznych **13** publikacji (**H1-H13**) zawierających wyniki i interpretację prowadzonych przeze mnie badań eksperymentalnych i teoretycznych. Trzy publikacje (**H11-H13**) są publikacjami monoautorskimi.

Sumaryczny impact factor (IF) dla publikacji (**H1-H13**) wynosi **IF = 21.21** (średni IF na pracę to **1.63**). Łączna liczba punktów MNiSW wynosi **268** (średnia liczba punktów MNiSW na pracę to **21**). Publikacje w wersji elektronicznej stanowią **załącznik 4**, natomiast oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich znajdują się w **załączniku 5**.

Lista publikacji dotyczących habilitacji:

H1. M. Szafran, **I. Kowalczyk**, J. Koput, „DFT studies of the structure, vibrational and NMR spectra of 2-amino-pyridine betaine monohydrate” J. Mol. Struct. 754 (2005) 85.
IF=1.495, Punkty MNiSW 20, Udział własny 89%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, wykonanie badań spektroskopowych, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami

H2. M. Szafran, **I. Kowalczyk**, J. Koput, A. Katrusiak, "X-ray and DFT studies of the structure and vibrational spectra of 2-amino-pyridine betaine hydrochloride" J. Mol. Struct. 744-747 (2005) 59.

IF=1.495, Punkty MNiSW 20, Udział własny 89%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami

H3. M. Szafran, **I. Kowalczyk**, A. Katrusiak, “Crystal and molecular structure of 3-(2-amino-pyridinium)-propionate monohydrate”, J. Mol. Struct. 786 (2006) 25.

IF=1.495, Punkty MNiSW 20, Udział własny 90%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami

H4. M. Szafran, **I. Kowalczyk**, A. Katrusiak, „Prototropic equilibrium between 1-H-2-oxo-pyrido[2,1-*b*][3,4]dihydropyrimidinium chloride and 3-(2-aminopyridinium)-propionate hydrochloride studied by X-ray, FTIR, Raman, NMR and ab initio methods”, J. Mol. Struct. 875 (2008) 244.

IF=1.594, Punkty MNiSW 20, Udział własny 90%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, obliczenia kwantowo chemiczne, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami

H5. M. Szafran **I. Kowalczyk**, E. Bartoszak-Adamska, M. Jaskólski, B. Nowak-Wydra, , „Structure and conformation of 1-methyl-2-oxo-[1,2*b*][3,4]dihydropyrimidinium bromide”, J. Mol. Struct. 843 (2007) 107.

IF=1.486, Punkty MNiSW 20, Udział własny 60%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, analiza spektroskopowa, interpretacja wyników eksperymentalnych i teoretycznych, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami

H6. **I. Kowalczyk**, M. Szafran, “Synthesis and spectral analysis of 1-R-2-oxo-pyrido[2,1*b*][3,4]-dihydropyridinium halides”, Arkivoc, vi (2007) 55.

IF=1.252, Punkty MNiSW 20, Udział własny 95%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, zaplanowanie wszystkich badań, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami

H7. **I. Kowalczyk**, E. Bartoszak-Adamska, Z. Dega-Szafran, M. Jaskólski, M. Szafran „Structure of 1-H-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridine perchlorate studied by X-ray diffraction, FTIR and NMR spectroscopy and DFT calculations”, J. Mol. Struct. 976 (1-3) (2010) 119.

IF=1.599, Punkty MNiSW 20, Udział własny 55%

Udział własny: syntezy, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

H8. I. Kowalczyk, A. Katrusiak, M. Szafran, "Structure of 3-aminopyridine betaine hydrochloride studied by X-ray diffraction, DFT calculations, FTIR and NMR spectroscopy" J. Mol. Struct., 979 (2010) 12.

IF=1.599, Punkty MNiSW 20, Udział własny 90%

Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

H9. I. Kowalczyk, A. Katrusiak, A. Komasa, M. Szafran, „Structure and spectroscopic properties of bis(1-carboxyethyl-3-aminopyridinium) bromide monohydrate”, J. Mol. Struct., 994 (2011) 13.

IF=1.634, Punkty MNiSW 20, Udział własny 85%

Udział własny: koncepcja pracy, synteza, analiza spektroskopowa, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

H10. I. Kowalczyk, A. Katrusiak, M. Szafran, Z. Dega-Szafran, "Unusual hydrogen-bonding aggregation in 4-amino-1-(2-carboxyethyl)pyridinium bromide hemihydrates", J. Mol. Struct., 1026 (2012) 150.

IF=1.634, Punkty MNiSW 20, Udział własny 85%

Udział własny: koncepcja prac, synteza, zaplanowanie i wykonanie badań spektroskopowych, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

H11. I. Kowalczyk, "Study of *N,N*-dimethyl(carboethoxymethyl)-3-phthalimidopropylammonium chloride dihydrate by DFT calculations, NMR and FTIR spectroscopy", J. Mol. Struct., 928 (2009) 12.

IF=1.551, Punkty MNiSW 20, Udział własny 100%

Udział własny: koncepcja pracy, syntezy, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

H12. I. Kowalczyk, "Synthesis, molecular structure and spectral properties of quaternary ammonium derivatives of 1,1-dimethyl-1,3-propylenediamine", Molecules, 13 (2008) 379.

IF=2.679, Punkty MNiSW 28, Udział własny 100%

Udział własny: zaplanowanie i wykonanie syntez i wszystkich badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

H13. I. Kowalczyk, „Spectroscopic studies, molecular structure and hydrogen bonding in hydrates of gemini betaines”, J. Mol. Struct. 973 (1-3) (2010) 163.

IF=1.599, Punkty MNiSW 20, Udział własny 100%

Udział własny: zaplanowanie i wykonanie syntez i badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i korespondencja z edytorem

2. Omówienie osiągnięć naukowych zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego

2.1. Wprowadzenie

Betainy są związkami określanymi jako jony obojnacze, *zwitterions* lub *inner salts*, w których ładunek dodatni jest zlokalizowany na atomach azotu, siarki lub fosforu, znajdujących się w różnych otoczeniach, natomiast ładunek ujemny jest umiejscowiony na atomach tlenu związanych z atomami węgla, siarki lub fosforu [1-3]. Ze względu na umiejscowienie ładunku dodatniego, betainy dzieli się na karboksybetainy, betainy fosfoniowe i betainy sulfoniowe.

W przyrodzie najbardziej rozpowszechnione są karboksylbetainy, których najprostszym przykładem jest *N,N,N*-trimetyloglicyna, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COO}^-$, czyli pochodna naturalnego aminokwasu, glicyny. Betaina glicyny w organizmach żywych jest donorem grup metylowych w katabolizmie homocysteiny [5]. Aminokwas ten, w przypadku kiedy jest przyswajany w nadmiarze, osadza się w naczyniach krwionośnych, prowadząc do ich zwężenia, co w konsekwencji może powodować poważne choroby układu krwionośnego, zawał serca, czy udar mózgu.

Betainy tworzą kompleksy z wieloma kwasami organicznymi i nieorganicznymi w wyniku oddziaływania protonoakceptorowej grupy karboksylanowej z donorami protonu. Zasadowa grupa karboksylanowa betain oddziałuje z kwasami nieorganicznymi i organicznymi oraz fenolami tworząc kompleksy o składzie molowym 1:1, 2:1, 1:2, zawierające zróżnicowane wiązania wodorowe, zarówno pod względem geometrii jak i mocy [6,7]. Wiele kompleksów betain z kwasami wykazuje ferroelastyczne, ferroelektryczne lub antyferroelektryczne przejścia fazowe [8-13].

Betainy, w których grup metylowe zastąpiono długimi podstawnikami alkilowymi, czy też betainy, w których atom azotu wbudowany jest w pierścień aromatyczny lub alicykliczny, jak betainy pirydyny, *N*-metylopiperydyny, *N*-metylopirolidyny i *N*-metylomorfoliny, posiadają bardzo cenne właściwości aplikacyjne [4]. Z uwagi na ich właściwości antyelektrostatyczne stosowane są w przemyśle włókienniczym; w przemyśle papierniczym ułatwiają proces drukowania oraz nadają połysk, również papierom fotograficznym. Betainy powierzchniowo czynne są znakomitymi czynnikami nawilżającymi i kondycjonującymi, służą jako emolienty oraz inhibitory korozji [14].

Spośród związków organicznych zawierających w swojej strukturze atom azotu, zwłaszcza atom azotu z deficytem elektronowym, istotną część wykazuje aktywność biologiczną i jest wykorzystywana zarówno jako mikrobiocydy, jak i środki terapeutyczne. Przykładami tego typu związków są, m.in. pochodne chinoliny, pochodne pirydyny, związki azaalicykliczne, sole tetraalkiloamonioowe oraz aminotlenki alifatyczne [15,16].

Betainy o długich łańcuchach alkilowych posiadają nie tylko bardzo dobre właściwości powierzchniowo czynne ale również bardzo dobrą aktywność przeciwdrobnoustrojową. Długość łańcucha hydrofobowego w betainach ma decydujący wpływ na ich skuteczność biostatyczną i biobójczą. Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) i najmniejsze stężenie bakteriobójcze (MBC_t) posiadają pochodne betain zawierające od 10 do 16 atomów węgla w łańcuchu węglowodorowym.

Narastanie oporności mikroorganizmów na stosowane dotychczas substancje czynne o działaniu przeciwdrobnoustrojowym powoduje wzrost zagrożenia czynnikami patogennymi. Jednym ze sposobów przeciwdziałania temu niebezpieczeństwu jest synteza nowych substancji czynnych oraz opracowywanie nowych kompozycji biobójczych w celu skutecznego ograniczenia populacji drobnoustrojów do poziomu nie stwarzającego zagrożenia dla ludzi i zwierząt, jak również skutecznego przeciwdziałania biodeterioracji materiałów technicznych.

Jak wynika z przeglądu literatury oraz przeglądu aktualnie stosowanych substancji czynnych w grupie soli amoniowych, związki typu betain są dotychczas reprezentowane w niewielkim zakresie jako substancje czynne o działaniu biobójczym.

Dlatego też, postanowiłam zsyntezować nowe betainy – zarówno aromatyczne jak i alifatyczne – zbadać ich właściwości fizykochemiczne i określić czynniki strukturalne, które mogą determinować ich potencjalną skuteczność biobójczą.

Założeniem mojej pracy było otrzymanie i zbadanie właściwości betain o zróżnicowanej strukturze i właściwościach, poczynawszy od betain aminopirydyniowych poprzez betainy ftalimidowe, betainy alifatyczne oraz podwójne betainy. Stosownie do tych założeń, postanowiłam zsyntezować cztery główne grupy związków i poddać je szczegółowym badaniom fizykochemicznym. Szczególnie istotnym zagadnieniem jest poznanie reaktywności grupy aminowej oraz zdolności hydratacyjnych otrzymanych związków.

Jak wykazały dotychczasowe badania obecność wolnej grupy aminowej w czwartorzędowych solach amoniowych (QAC) podwyższa ich skuteczność biobójczą, co wynika, m.in. z faktu kompleksowania kationów biorących udział w procesach metabolicznych komórki drobnoustrojowej. Rozszerzenie spektrum mechanizmu biobójczego działania powoduje zmniejszenie ryzyka narastania oporności drobnoustrojów. Mając na uwadze powyższy fakt, jako przedmiot swoich badań wybrałam aminobetainy heterocykliczne i alifatyczne, które w swojej strukturze zawierają zarówno kation amoniowy odpowiedzialny za adsorpcję na ścianie komórkowej, jak również grupę aminową oraz grupę karboksylową lub karboksylanową, które wskutek sekwestrującego działania podwyższają skuteczność biobójczą.

W grupie betain heterocyklicznych skupiłam się na betainach aminopirydyn oraz ich halogenowodorkach i cyklicznych produktach powstałych w wyniku czwartorzędowania aminopirydyn [H1-H10].

Oprócz wspomnianych czwartorzędowych soli amoniowych, do środków o działaniu biobójczym i terapeutycznym, które w ostatnich latach zyskują coraz większe znaczenie, zalicza się pochodne ftalimidów, w szczególności *N*-podstawione ftalimidy. Dlatego też, kolejną grupą związków, które stanowiły przedmiot moich badań, są pochodne betain z grupą ftalimidową [H11]. Dalszą grupę stanowią betainy alifatyczne zawierające łańcuch alkilowy [H12].

Ponieważ czynnikiem warunkującym biobójcze działanie czwartorzędowych soli amoniowych jest elektrostatyczne oddziaływanie kationu amoniowego z ujemnie naładowaną ścianą komórkową, dlatego też, im więcej jest w cząsteczce dodatnio naładowanych atomów azotu, tym oddziaływanie jest silniejsze i tym samym związek wykazuje skuteczniejsze działanie biobójcze. Mając na uwadze taki mechanizm działania, od kilku lat prowadzi się intensywne badania nad podwójnymi i wielokrotnymi solami amoniowymi, zawierającymi co najmniej dwa dodatnio naładowane atomy azotu w cząsteczce. Dlatego też, do dalszego etapu badań wybrałam aminodiamoniowe betainy, tzw. gemini surfactants [H13].

Głównym celem naukowym moich badań była:

- synteza nowych karboksybetain oraz określenie ich struktury
- zbadanie oddziaływań wewnątrz i międzycząsteczkowych
- określenie wpływu wiązań wodorowych na struktury otrzymanych związków
- analiza geometrii wiązań wodorowych i określenie ich wpływu na widma absorpcyjne
- zbadanie właściwości spektroskopowych badanych związków

Badania te zostały wykonane przy wykorzystaniu pomiarów rentgenostrukturalnej, spektroskopii w podczerwieni, spektroskopii Ramana, magnetycznego rezonansu jądrowego. Badania eksperymentalne zostały wsparte obliczeniami kwantowo chemicznymi.

W pierwszym etapie mojej pracy naukowej, przed uzyskaniem stopnia doktora, pracowałam w Zakładzie Fizycznej Chemii Organicznej kierowanym przez Pana Profesora dra hab. Mirosława Szafrana. Podstawowe zadania badawcze, które realizował Profesor Szafran wraz z zespołem, dotyczyły natury i właściwości wiązań wodorowych typu N-H...N, N-H...O i O-H...O, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji przeniesienia protonu. Uzyskane w zespole Profesora Mirosława Szafrana doświadczenie, w tym również pierwsze zetknięcie się z betainami, służącymi jako układy modelowe do badania wiązań wodorowych, pozwoliły mi na sformułowanie swojego odrębnego tematu badawczego, którego rdzeniem są aminokarboksybetainy, ich synteza, struktura oraz właściwości spektroskopowe.

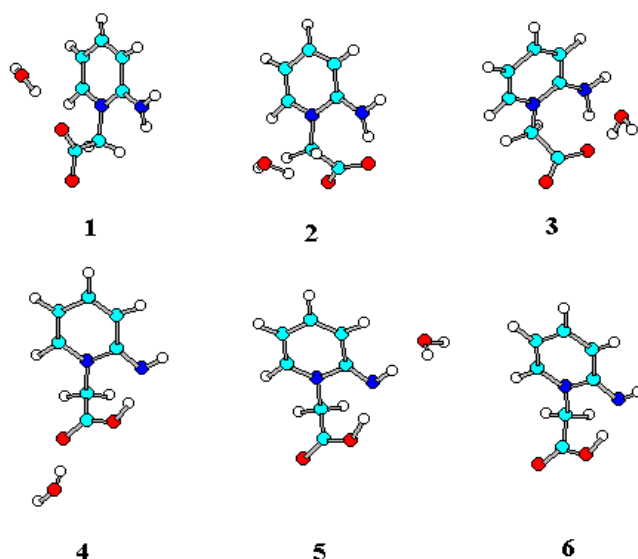
2.2. Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne betain aminopirydyny i ich soli

2.2.1 Betainy 2-aminopirydyny i ich sole

W betainach i ich kompleksach obok wiązań wodorowych występują oddziaływania elektrostatyczne (Coulombowskie) pomiędzy przeciwnie naładowanymi ugrupowaniami. Obydwa te oddziaływania wpływają na strukturę i konformację związków zwitterjonowych. W grupie jonów obojnych, szczególnie interesujące są pochodne aminopirydyny, które mają zastosowanie nie tylko w chemii analitycznej, ale również jako środki terapeutyczne. Niektóre spośród nich wykazują właściwości znieczulające, jak również stosowane są jako leki w chorobach mózgu [17]. Grupa aminowa ma istotny wpływ na właściwości pirydyny, stąd też, jako pierwszą grupę badanych układów wybrałam pirydyny z podstawnikiem aminowym w pozycji 2. Grupa aminowa w pozycji 2 wpływa na tautomerię aminowo-iminową, wiązania wodorowe, oddziaływania elektrostatyczne, reaktywność i możliwość reakcji cyklizacji [18].

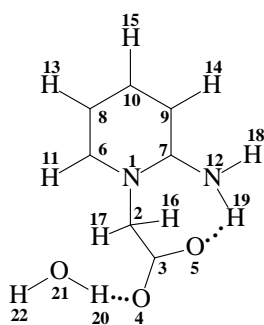
W ramach założonego przeze mnie celu przeprowadziłam syntezę betainy 2-aminopirydyny (2-NH₂PB) w jednoetapowej reakcji 2-aminopirydyny z chlorooctanem sodu.

Betaina 2-aminopirydyny krystalizuje w postaci monohydratu. Struktura związku w kryształach i najbardziej trwale konformery dla formy bezwodnej i uwodnionej, obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p), przedstawione są na Rysunku 1.



Rysunek 1. Struktury 2-NH₂PB.H₂O i 2-NH₂PB w kryształach (1) i obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p) (2-6) [H1].

Długość wiązania C(7)-N(12) w kryształach 2-NH₂PB.H₂O (Rysunek 2) i w zoptymalizowanych strukturach (2-3) zmienia się od 1,330 do 1,339 Å. Wartości te są zbliżone do średnich wartości długości pojedynczego wiązania C-N (1,46 Å) i podwójnego C=N (1,15 Å). Podobne długości wiązań stwierdzono w kilku kompleksach 2-aminopirydyny z kwasami karboksylowymi, zawierającymi protonowaną 2-aminopirydynę [19]. W 2-amino-4-metylopirydynie wiązanie C-NH₂ wynosi 1,364 Å [20] a po protonowaniu ulega skróceniu do 1,329 Å. [21].



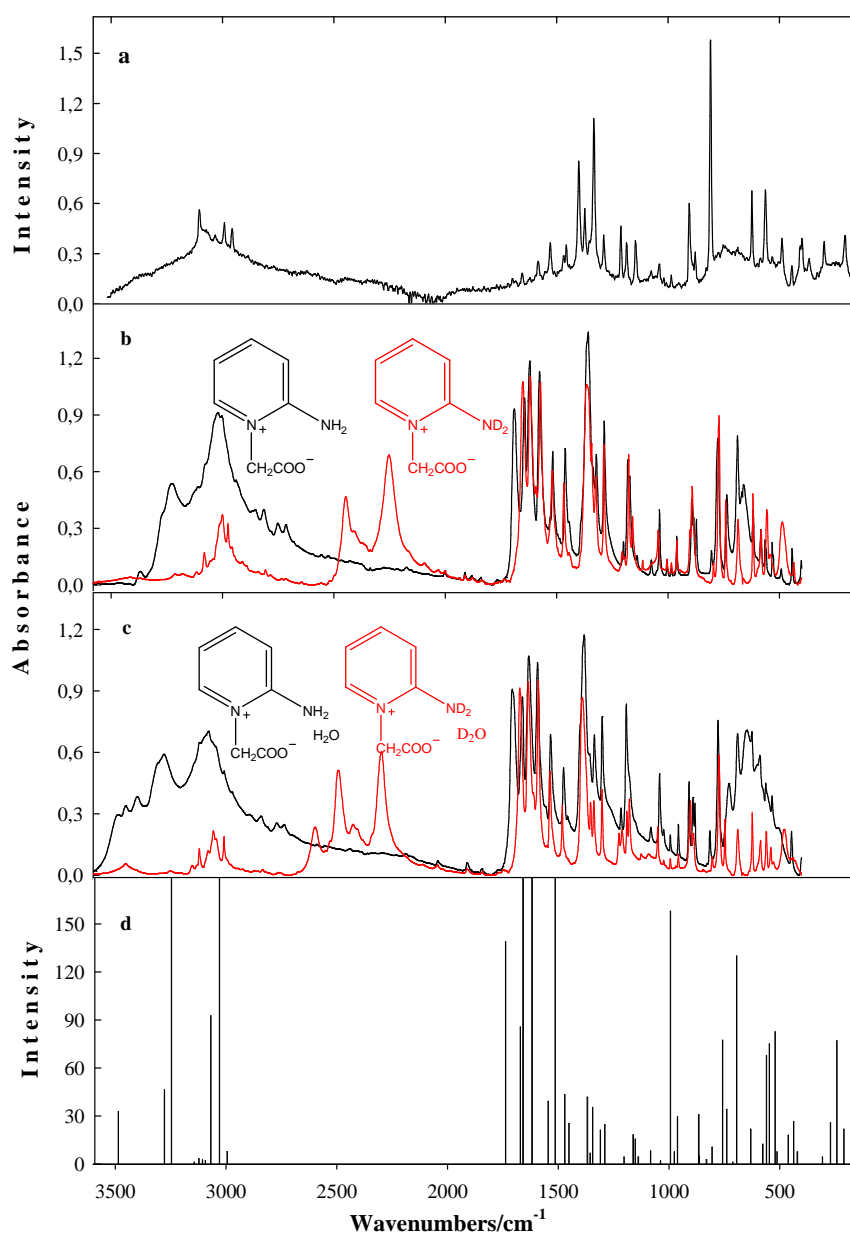
Rysunek 2. Numeracja protonów i atomów węgla dla 2-NH₂PB.H₂O.

Świadczy to o tym, że w betainie 2-aminopirydyny występuje równowaga mezomeryczna $H_2N-C \leftrightarrow H_2N^+=C$, a ładunek dodatni zlokalizowany jest także na grupie NH₂ i dodatkowo wspierany jest przez wydłużenie wiązań C(7)-C(9) i C(8)-C(10). Natomiast w konformerach (3-6), protony z grupy NH₂ przeniesione są do grupy COO⁻ i wiązanie C(7)-N(12) skraca się (1,304 - 1,306 Å). W globalnym minimum znajduje się konformer 2 i obydwa wiązania wodorowe (N(12)H...O(4)C i HOH...OC) są krótsze w porównaniu z wiązaniami w konformerach 3-6.

Istotnym faktem są odległości pomiędzy dodatnio naładowanym atomem azotu N(1) a atomami tlenu z grupy COOH lub COO oraz cząsteczkami wody, odzwierciedlające

oddziaływanie elektrostatyczne. Dla konformera **2** średnia odległość $N^+(1)\cdots O$ jest mniejsza w porównaniu do odległości w konformerach **4-6**. W optymalizowanych konformerach istnieją dwa typy wiązań wodorowych, $COO\cdots H_2N$ lub $COOH\cdots NH$. Rodzaj wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w $2-NH_2PB\cdot H_2O$ zależy od odległości cząsteczki wody do atomu $N^+(1)$. W konformerach **2** i **3** odległości $N^+(1)\cdots OH_2$ są pomiędzy 3,5 i 3,8 Å i występuje grupa NH_2 , natomiast w konformerach **4** i **5** odległość ta wzrasta powyżej 5 Å i następuje przeniesienie protonu do grupy COO^- .

W kryształach $2-NH_2PB\cdot H_2O$ protony NH_2 są zaangażowane w dwa różne wiązania wodorowe z grupami COO^- sąsiednich cząsteczek [H1,22]. Podobnie, cząsteczka wody również oddziałuje za pomocą dwóch różnych wiązań wodorowych z grupą COO^- i z sąsiednią cząsteczką wody. Widma FTIR, Ramana i widmo obliczone badanego związku przedstawiono na Rysunku 3.



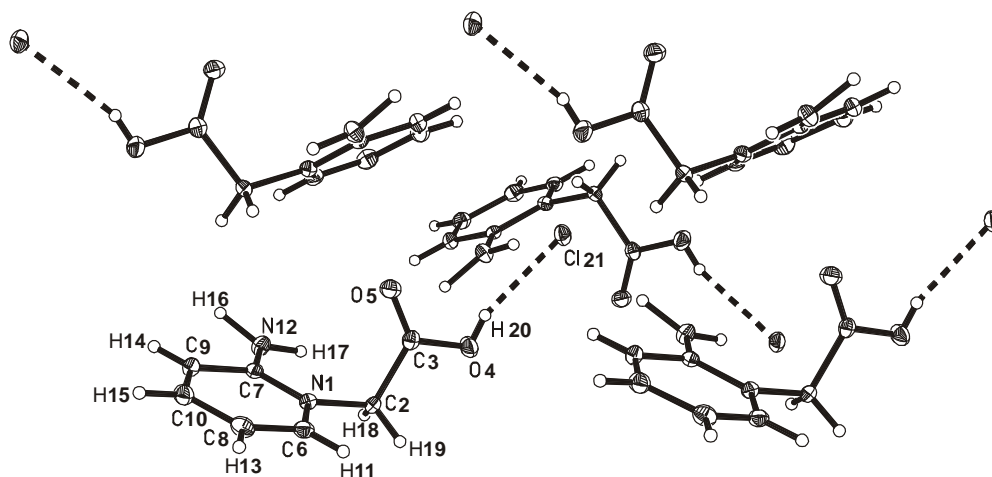
Rysunek 3. Widmo Ramana dla $2-NH_2PB\cdot H_2O$ w fazie stałej a); widmo FTIR w nujolu i fluorolubie dla $2-NH_2PB$ b) i dla $2-NH_2PB\cdot H_2O$ c) widmo obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p) d) czerwonym kolorem oznaczone są widma po deuterowaniu.

Silna absorpcja w zakresie 3500-2900 cm^{-1} odpowiada nakładającym się drganiom rozciągającym νOH i νNH . Efekt izotopowy deuteru pozwala zweryfikować przypisanie drgań rozciągających i deformacyjnych grup OH i NH. Po deuterowaniu absorpcja ta przesuwa się do niższych liczb falowych tworząc cztery wyraźne pasma. Dwa pasma przy 2585 i 2414 cm^{-1} odpowiadają cząsteczce D_2O , a grupie ND_2 odpowiadają pasma przy 2482 i 2287 cm^{-1} (Rysunek 3b). Silne pasmo przy 1698 cm^{-1} odpowiada drganiom δNH_2 i przesuwa się po deuterowaniu do 1385 cm^{-1} . Drgania rozciągające $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ i $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ występują odpowiednio przy 1653 i 1467 cm^{-1} . Powyższe dane spektroskopowe zgadzają się ze strukturą krystalograficzną [22]. W hydracie betainy glicyny z D_2O drgania νOD leżą przy 2510 i 2420 cm^{-1} a pasmo asymetrycznych drgań rozciągających $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ przy 1635 cm^{-1} [23]. W widmie bezwodnej betainy 2-aminopirydyny dwa pasma drgań rozciągających νNH_2 są przy 3246 i 3037 cm^{-1} i przesuują się po deuterowaniu odpowiednio do 2460 i 2266 cm^{-1} (Rysunek 3c). Niższe częstości drgań grupy NH_2 w 2- NH_2PB wskazują na fakt, że grupa NH_2 w bezwodnej betainie tworzy silniejsze wiązania wodorowe niż w monohydracie (2- $\text{NH}_2\text{PB}\cdot\text{H}_2\text{O}$). Znamienna jest również różnica między drganiami $\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$ i $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$. Typowa różnica między ich częstościami wynosi $\Delta\nu = 65\text{-}120 \text{ cm}^{-1}$ [24,25]. Dla 2- $\text{NH}_2\text{PB}\cdot\text{H}_2\text{O}$ różnica jest większa i wynosi 195 cm^{-1} , co związane jest z obecnością dwóch różnych wiązań wodorowych $\text{NH}\cdots\text{O}$ (Rysunek 2-konformer 1).

Teoretyczne obliczanie widm ma istotne znaczenie w badaniu związków zarówno znanych jak i nieznanymi, i stało się ważną częścią spektroskopii i badań w chemii kwantowej. Aby stosować widma obliczone jako źródło informacji o strukturze i siłach pola, niezbędne jest porównanie obliczonego widma z doświadczalnym widmem izolowanej cząsteczki. Przyjmuje się, że cząsteczki uwięzione w stałej matrycy argonowej posiadają bardzo zbliżone właściwości do cząsteczek w fazie gazowej [24,26]. Widma otrzymane w takich matrycach mogą być porównywane z teoretycznie przewidywanymi widmami. Należy również zauważyć, że, gdy pomiar widma pojedynczej cząsteczki jest niemożliwy, co ma miejsce w przypadku betain, które rozkładają się po odparowaniu i są nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach stosowanych w spektroskopii IR, obliczone widma mogą być porównywane z odpowiednimi widmami w stanie stałym [27]. Liczby falowe obliczone metoda DFT są z reguły wyższe niż wartości eksperymentalne, stąd też konieczne jest ich korygowanie przez wprowadzanie metod skalowania. Wyliczone liczby falowe w konformerze 2, skalowane są przez trzy czynniki skalujące i odzwierciedlają eksperymentalne widmo w stanie stałym z r.m.s. 24 cm^{-1} , a zależność jest liniowa i $r^2 = 0,999$. Obliczenia DFT przeprowadzono dla czterech najbardziej stabilnych konformerów 2- $\text{NH}_2\text{PB}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i dla formy bezwodnej. Trwałość konformerów jest kontrolowana przez oddziaływanie betainy z cząsteczką wody. Można wyróżnić dwa rodzaje zoptymalizowanych konformerów: (a) grupami NH_2 i COO^- i (b) iminowy tautomer z grupami NH i COOH . Wspólną cechą zoptymalizowanych cząsteczek są wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe między grupami COO^- i H_2N lub grupami COOH i HN . W kryształach obie grupy NH_2 i COO^- uczestniczą w międzycząsteczkowych wiązaniach wodorowych.

Ze względów strukturalnych, czwartorzędowe amoniowe i pirydynowe halogenki zawierające grupę $-\text{COOH}$ mogą być uważane za związki dwufunkcyjne. Siły spójności w kryształach tych związków są zdominowane przez wiązania wodorowe $\text{COOH}\cdots\text{X}$,

oddziaływania elektrostatyczne $N^+ \dots X^-$ i $N^+ \dots O^-$ i kontakty $CH \dots X^-$ [H1,4]. Oddziaływanie elektrostatyczne zależy od liczby grup metylenowych łączących dodatnio naładowany atom azotu z grupami COO^- lub grupami $COOH$, od natury przeciwnonu, a także od dodatkowych podstawników. Dlatego też kolejnym modelowym związkiem został chlorowoderek betainy pirydyny. Struktura krystalograficzna chlorowodoru betainy 2-aminopirydyny została przedstawiona na Rysunku 4.



Rysunek 4. Struktura krystalograficzna chlorowodoru betainy pirydyny (2-NH₂PB.HCl)[H₂].

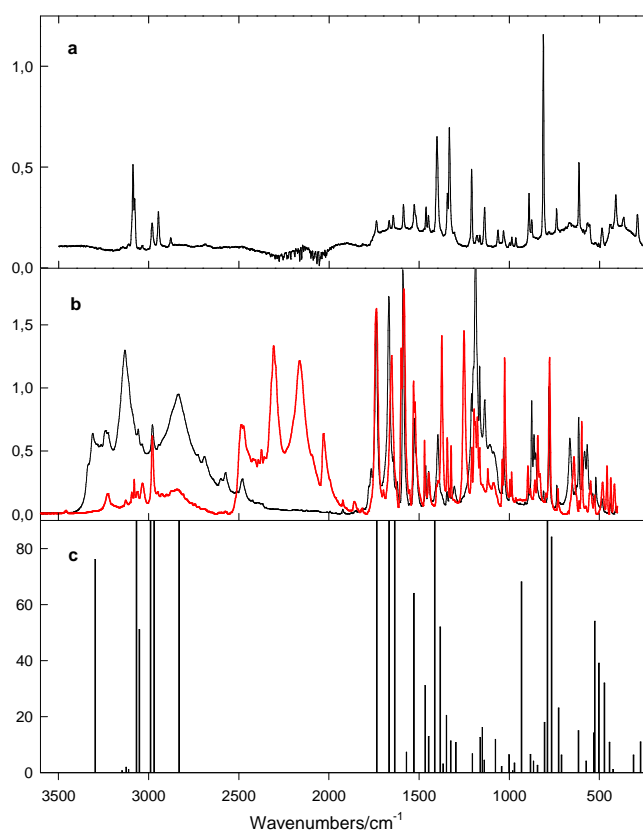
W kryształach anion Cl^- jest związany ze sprotonowaną betainą tworząc wiązania wodorowe $O(1)H \dots Cl = 2.975(2) \text{ \AA}$, 160° , dwa wiązania międzycząsteczkowe $N(2)-H \dots Cl [3.243(1) \text{ \AA} (1+x,y,z)]$ i $3.234(2) \text{ \AA} (0.5+x,1.5-y,1-z)]$, jedno wiązanie wewnątrzcząsteczkowe $N(12)H \dots O(5) = 3.320(3) \text{ \AA}$ i dwa wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania elektrostatyczne $N(1) \dots Cl^-$. Wyzaczyłam geometrię badanego chlorowodoru metodą B3LYP/6-31G(d,p) i otrzymałam dwa minima 2-NH₂PBH \dots Cl i 2-NH₂PB \dots HCl. W 2-NH₂PBH \dots Cl anion Cl^- jest zaangażowany w krótkie wiązanie wodorowe ($O-H \dots Cl = 2.904(2) \text{ \AA}$) i jeden rodzaj wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań elektrostatycznych. Grupa NH_2 tworzy wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z grupą $COOH$.

W obliczonej strukturze protonowanego konformera, odległość $N(1) \dots O(4)$ jest o 0.23 \AA krótsza w porównaniu z kryształem gdzie odległość $N(1) \dots Cl$ jest krótsza o 1.338 \AA w stosunku do średniej odległości $N(1) \dots Cl$ oddzielającej sfery koordynacyjne w kryształach ($5.125 \pm 0.744 \text{ \AA}$). Odległość $N(1) \dots O(5)$ jest około 0.359 \AA dłuższa w porównaniu z odległością w kryształach. W nieprotonowanym kompleksie odległości $N(1) \dots Cl$ i $N(1) \dots O(4)$ są nieznacznie krótsze podczas gdy odległość $N(1) \dots O(5)$ jest dłuższa w porównaniu z danymi krystalograficznymi. Odchylenie od płaszczyzny wynosi ok. 70° dla kąta torsyjnego $N(1)-C(2)-C(3)-O$ i jest interpretowane jako wynik oddziaływań elektrostatycznych.

Gdy 2-NH₂-PBH \dots Cl dysocjuje do kationu, 2-NH₂-PBH, zmieniają się oddziaływania elektrostatyczne. Zgodnie z oczekiwaniami w 2-NH₂-PBH skraca się odległość $N(1) \dots O(5)$ w porównaniu do 2-NH₂-PBH \dots Cl. To skrócenie jest odwrotnie proporcjonalne do odległości $N(1) \dots Cl$, co jest w zgodzie z równaniem Coulomba [$E = - (Z_1^+ Z_2^-) / (\epsilon r^2)$]. W 2-NH₂-PB \dots HCl, odległość $O(4) \dots Cl$ jest nieznacznie dłuższa w porównaniu do tej odległości w PB \dots HCl (2.945 \AA) [28].

W widmie w podczerwieni tego związku zauważalna jest struktura słabej absorpcji drgań ν_{OH} i ν_{OD} co może świadczyć o występowaniu mechanizmu anharmonicznych sprzężeń, w których główną rolę odgrywa wysoka częstość drgań rozciągających ν_{A-H} , anharmonicznie sprzężonych z niską częstością wiązań wodorowych $A-H \cdots B$ drgań rozciągających $\nu(A-H \cdots B)$ [29,30] (Rysunek 5). Dalszy wkład w kształt absorpcji wynika z rezonansu Fermiego pomiędzy overtonami i drganiami ν_{AH} [31]. W widmie 2-NH₂-PBH \cdots Cl drgania deformacyjne (β_{OH}) przy 1447 cm⁻¹ i (γ_{OH}) przy 960 cm⁻¹ po deuterowaniu przesuwiają się odpowiednio do 1040 i 598 cm⁻¹. Pasma grupy karbonylowej przy 1738 cm⁻¹ potwierdza, że cząsteczka betainy jest sprotonowana, co jest zgodne z danymi krystalograficznymi.

Pasma przy 3310 and 3131 cm⁻¹ odpowiadają drganiom ν_{NH} grupy NH₂ zaangażowanej w wiązania wodorowe. Podobna absorpcja w podczerwieni występuje w kompleksie 2-aminopirydyny z kwasem oksalowym [32]. Typowe różnice częstości ($\Delta\nu$) pomiędzy drganiami $\nu_{as}NH_2$ i ν_sNH_2 wynoszą $\Delta\nu = 65-120$ cm⁻¹ [24,25]. Wzrost różnicy pomiędzy tymi dwoma pasmami ($\Delta\nu = 179$ cm⁻¹) w 2-NH₂-PBH \cdots Cl potwierdza obecność dwóch różnych wiązań wodorowych N-H.

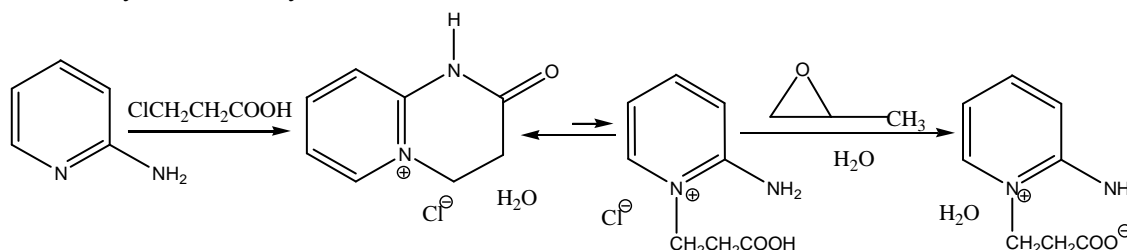


Rysunek 5. Widma a) Ramana; b) FTIR (deuterowany analog- czerwona linia); c) obliczone widmo dla 2-NH₂PB.HCl.

Ograniczeniem doświadczalnej spektroskopii oscylacyjnej jest brak bezpośredniego związku pomiędzy strukturą a widmem. To zawęża zastosowanie spektroskopii oscylacyjnej do wykrywania charakterystycznych grup funkcyjnych (grupa karbonylowa, amidowa, aminowa, itp.) i identyfikacji znanych cząsteczek. Uzupełnienie widm eksperymentalnych metodami obliczeniowymi w istotny sposób rozszerza możliwości interpretacyjne.

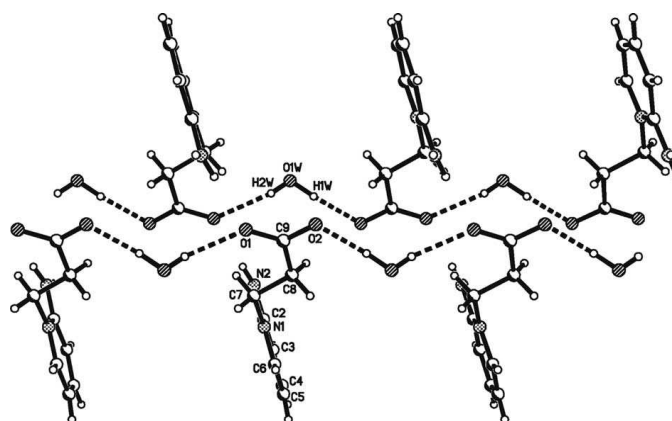
Jednoznaczne przyporządkowanie doświadczalnych pasm w podczerwieni zostało wykonane w oparciu o bazę rozkładu energii potencjalnej (PED). Obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p) częstości zostały zeskalowane przez trzy czynniki skalujące i widmo eksperymentalne odtworzono z r.m.s. równym 32 cm^{-1} , nachylenie krzywej jest liniowe i $r^2 = 0.9989$. Biorąc pod uwagę wskaźniki $v(\text{obs})/v(\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}(\text{d}, \text{p}))$ dla 2-NH₂PBH...Cl (c), widoczny jest klaster w trzech różnych grupach: (a) dla drgań rozciągających CH i C=O, dla której średni wskaźnik wynosi 0,97, (b) w odniesieniu do drgań rozciągających OH i OD wskaźnik wynosi 1,14, (c) dla drgań rozciągających NH są odpowiednio 0,9 i 0,99 i (d) dla pozostałych drgań, dla których średni współczynnik wynosi 0,97. W zoptymalizowanej strukturze 2-NH₂PBH...Cl wiązanie wodorowe O(4)H...Cl jest krótsze (0,071 Å) niż w kryształach, i jest odpowiedzialne za wyjątkowo duży współczynnik błędów (1,14). Zgodność pomiędzy obliczonymi liczbami falowymi (skalowane przez trzy czynniki: Q1 0,9 i 0,92 dla deuterowanej cząsteczki; Q9 równe 1,14, a pozostałe pasma absorpcji przez 0,97) i eksperymentalnymi liczbami falowymi jest liniowa. Średnia różnica między doświadczalnymi i skalowanymi częstościami zależy od ilości czynników skalowania, podczas gdy r.m.s. i współczynniki a i b są porównywalne.

Odrębną technikę umożliwiającą analizę strukturalną badanego związku jest magnetyczny rezonans jądrowy. Stałe ekranowania, σ_{calc} , dla obu zoptymalizowanych cząsteczek zostały obliczone metodą GIAO/B3LYP/6-31G(d,p). Liniową korelację między obliczonymi i eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi ¹H posiada tylko 2-NH₂PB...HCl (c). Brak takiej korelacji dla NH₂PBH...Cl oznacza, że ten konformer nie jest obecny w roztworze D₂O. Na oddziaływanie elektrostatyczne zdecydowany wpływ ma odległość pomiędzy dodatnio naładowanym atomem azotu i grupą COO. Dlatego też kolejnym modelowym związkiem został hydrat 3-(2-aminopiryniowy) propionianu (2-NH₂PB.H₂O). Schemat syntezy związku przedstawiony został na Rysunku 6.



Rysunek 6. Schemat syntezy hydratu 3-(2-aminopiryniowy) propionianu (**H3**).

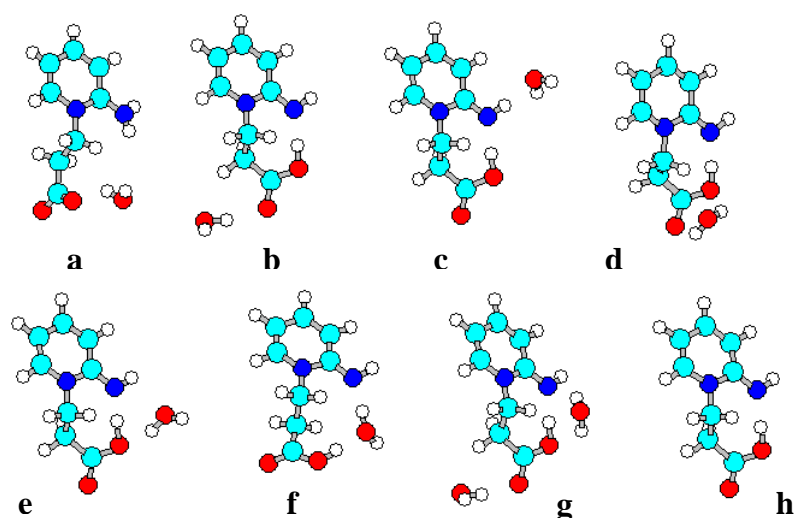
Hydrat 3-(2-aminopiryniowy) propionianu krystalizuje w układzie jednoskośnym w grupie przestrzennej $P2_1/c$. Na podstawie badań ustaliłam, że w kryształach hydratu 3-(2-aminopiryniowy) propionianu każda cząsteczka wody łączy cząsteczki betainy przez dwa nieznacznie różniące się wiązania wodorowe O(w)H...O-C o długościach 2.818 i 2.886 Å tworząc płaski zygzakowaty łańcuch wzdłuż osi *b* (Rysunek 7). Grupa NH₂ jest dodatkowo zaangażowana w dwa wiązania wodorowe o długościach 2.859 i 2.822 Å z grupami COO⁻ sąsiednich cząsteczek betainy. Kąt pomiędzy płaszczyzną pierścienia pirydyny a grupą COO⁻ wynosi 76.27(9)°. W hydracie 2-amino-pyridyniowego octanu (2-NH₂PB.H₂O) wiązania wodorowe pomiędzy grupami NH₂ i COO⁻ są nieznacznie dłuższe [**H3**,22].



Rysunek 7. Struktura krystalograficzna łańcuchów monohydratu 3-(2-aminopiryniowy) propionianu. Wiązania wodorowe są przedstawione linią przerywaną [H3].

Długości wiązań C-O w badanej betainie są zbliżone, jakkolwiek w 2-amino-pyridyniowym octanie długości tych wiązań różnią się [22]. W kryształach badanego związku cząsteczki wody związane są wodorowo z dwoma cząsteczkami betainy tworząc dwa różne wiązania wodorowe O(w)H··O-C o długościach 2.818 i 2.886 Å. Długość wiązania pomiędzy grupą NH₂ a pierścieniem pirydynowym wynosi 1.315(3) Å i jest nieznacznie dłuższa w porównaniu z hydratami octanu 2-aminopirydydy (1.329(2) Å) [22] i jej chlorowodorkiem (1.330(3) Å) [H2]. Wartości te zawierają się w zakresie długości pojedynczego wiązania C-N (1.46 Å) i podwójnego C=N (1.15 Å). Dla 2-amino-4-metylo pirydyny odległość C-NH₂ wynosi 1.363 Å [20] i staje się krótsza (1.329 Å) po protonowaniu [33]. Dane te potwierdzają fakt, że w obu betainach 2-aminopirydydy, grupa NH₂ jest w formie pośredniej pomiędzy aminowymi a iminowymi tautomerami (C-NH₂ ⇌ C=NH) [H1,H3].

Dla badanego związku zoptymalizowałam metodą B3LYP/6-31G(d,p) 7 izolowanych cząsteczek (Rysunek 8, struktury **b-h**) różniących się rodzajem wiązań wodorowych, pięć konformerów monohydratu 3-(2-amino-pirydyniowego)-propionianu (**b-f**), jeden dihydrat (**g**) i jedną formę bezwodną (**h**). We wszystkich zoptymalizowanych strukturach jeden proton z grupy aminowej jest przeniesiony do grupy karboksylanowej tworząc wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe HN··HO o długościach w przedziale 2.580–2.700 Å (Rysunek **b-e** i **g,h**). W konformerze **f** cząsteczka wody przyłącza się do grup COOH i NH tworząc strukturę quasi cykliczną.



Rysunek 8. Struktury 2-NH₂PB2 w kryształach (a) i obliczone metodą B3LYP/6-31 G(d,p) (b-h).

Różnice pomiędzy strukturami w kryształach a strukturami obliczonymi występują również w kątach torsyjnych N(1)-C(7)-C(8)-C(9) i C(7)-C(8)-C(9)-O(1/2). W strukturach obliczonych konformacja N(1)-C(7)-C(8)-C(9) jest antyklinalna natomiast w kryształach konformacja N(1)-C(7)-C(8)-C(9) jest w niektórych betainach antiperiplanalna (trans) bądź w innych synklinalna (gauche) (Tabela 1). W optymalizowanej strukturze **f** cząsteczka wody jest zaangażowana w dwa wiązania wodorowe, w jednym z grupą COOH jako protonoakceptor (O=C-O-H···OH₂, 2.657 Å) i w drugim z grupą NH₂ jako protonodonor (H-O-H···N-H, 2.731 Å). Konformer ten ma najniższą energię, co jest najprawdopodobniej związane z oddziaływaniami elektrostatycznymi pomiędzy dodatnio naładowanym atomem azotu N⁺(1) i N⁺(2) z trzema atomami tlenu (dwa tleny z grupy COO⁻ i jeden z cząsteczki wody); średnia odległość pomiędzy tymi przyciągającymi grupami w tym konformerze jest najmniejsza i wynosi 3.977 Å.

Tabela 1. Konformacja grupy N⁺CH₂CH₂COO(H) w betainach i ich kompleksach określona badaniami krystalograficznymi [H3].

Związek	ω(1)	ω(2)	ω(3)	ω(4)	N ⁺ ···O(1)	N ⁺ ···O(2)
2-NH ₂ -C ₅ H ₄ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COO-H ₂ O	-179.3(2)	-8.9(3)	173.4(2)		4.208	4.801
2-Br-C ₅ H ₄ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COOH Br	179.9(6)	170.3(6)	-11.8(11)	2.5	4.761	4.273
(C ₅ H ₅ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COO) ₂ H Br	-63.0 -74.4	166.1 165.4	-13.9 -16.1	-2.8 0.3	3.045 4.108	4.202 3.279
(C ₅ H ₅ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COOH) ₂ SO ₄ ²⁻	68.0(3) -66.3(3)	179.8(3) -175.8(3)	1.0 4.0	9.7 6.2	4.280 4.302	3.076 3.017
C ₅ H ₅ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COOH Cl	63.1	-97.1	80.4	2.4	3.193	3.757
2-(HOCH ₂)-C ₅ H ₄ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COOH Br	-159.3(3)	172.7(3)	-6.6(5)	47	4.791(4)	4.224(4)
2-(HOCH ₂ CH ₂)-C ₅ H ₄ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COOH Br	179.5(2)	179.5(3)	-1.6(5)	7	4.828(4)	4.213(4)
[(C ₅ H ₅ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COO) ₂ Ag ₂] _n (ClO ₄) _{2n}	78.9(4)	-175.2(3)	8.3(4)		4.493	3.312
[(C ₅ H ₅ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COO) ₂ Ag ₂ (NO ₃) ₂] _n	77.6(6)	-179.5(5)	3.6(7)		4.363	3.210
[(Me ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COO) ₂ Ag ₂ ·H ₂ O][ClO ₄] ₂	-169.9 170.8	173.6 60.1	-6.9 -120.1		4.858 4.647	4.216 4.351
Me ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ COOH·H ₂ O·Br	180.0	-0.0	180.0	-0.0	4.191	4.900

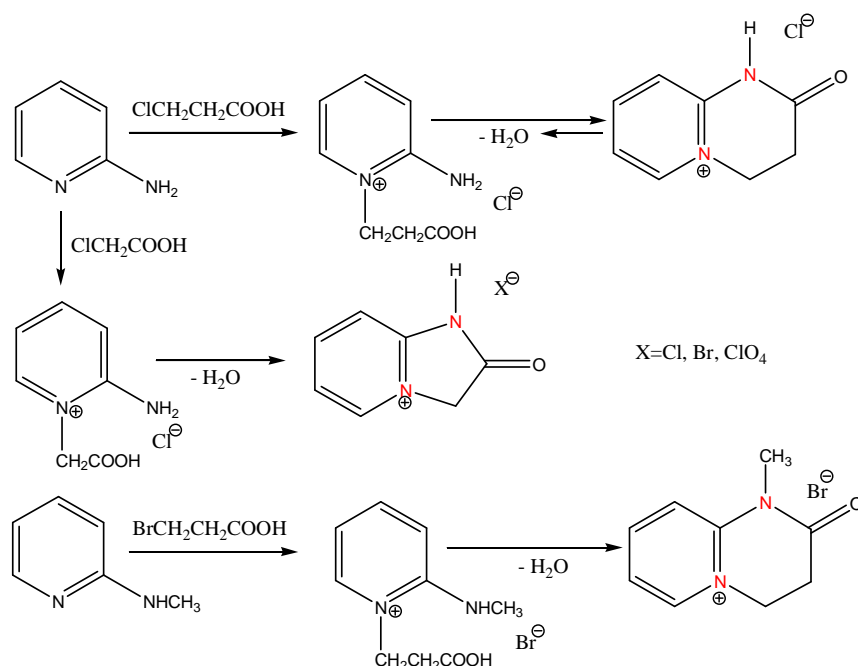
Kąty torsyjne: ω(1) = N⁺-C(7)-C(8)-C(9); ω(2) = C(7)-C(8)-C(9)-O(1); ω(3) = C(7)-C(8)-C(9)-O(2); ω(4) = O(2)-C(9)-O(1)-H

Analizując widmo w podczerwieni badanego związku można zauważyć właściwe odniesienie danych spektralnych do struktury w kryształach. Intensywna szeroka absorpcja występuje w zakresie $3500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ i odpowiada nakładającym się drganiom νOH i νNH cząsteczki wody i grupy NH_2 . W wyniku deuterowania pasmo to przesunęło się w stronę niższych częstości tworząc cztery pasma przy 2603 , 2467 , 2405 i 2223 cm^{-1} . Pierwsze dwa pasma odpowiadają cząsteczce D_2O natomiast dwa pozostałe grupie ND_2 . W badanej betainie grupy NH_2 są zaangażowane w krótsze wiązania wodorowe z grupą COO^- natomiast cząsteczka wody tworzy dłuższe wiązania wodorowe w porównaniu do tych w monohydracie 2-aminopirydynowego octanu. Różnice w drganiach νND i νOD dla tych dwóch betain odzwierciedlają różnice w długości tworzonych przez nie wiązań wodorowych. Ciekawą kwestię stanowi różnica pomiędzy drganiami $\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$ i $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$ w aminach. Typowa różnica pomiędzy tymi częstościami mieści się w granicach $\Delta\nu = 65\text{-}130\text{ cm}^{-1}$ [24]. Występowanie większej różnicy [$\Delta\nu=182\text{ cm}^{-1}$] w badanych betainach potwierdza obecność dwóch różnych wiązań wodorowych. Pasma drgań $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ i $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ znajdują się przy 1648 i 1386 cm^{-1} . W porównaniu z betainą pirydyny [34] i betainą glicyny [35,36] znajdują się przy wyższych liczbach falowych. Przesunięcie tych pasm do wyższych liczb falowych związane jest z występowaniem silniejszych wiązań wodorowych w monohydracie 3-(2-aminopirydynowego) propionianu. Pasma przy 1684 cm^{-1} , przesunęło się po deuterowaniu do 1319 cm^{-1} i odpowiada drganiom δNH_2 . W 2-aminopirydynie pasmo to w roztworze znajduje się przy 1650 cm^{-1} natomiast w fazie gazowej występuje przy 1635 cm^{-1} [37]. Pasma βNH_2 jest przy 1169 cm^{-1} i po deuterowaniu przesunęło się do 895 cm^{-1} .

Zależności pomiędzy eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi (δ_{exp}) protonów ^1H i atomów węgla ^{13}C a obliczonymi metodą GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals) stałymi ekranowania (σ_{calc}), wyrażone są zazwyczaj zależnością liniową i opisane równaniem $\delta_{\text{exp}}=a+b\sigma_{\text{calc}}$. Zaobserwowane różnice pomiędzy przesunięciami chemicznymi ^1H i ^{13}C w niepodstawionych betainach pirydyny [38] i w ich 2-aminopochodnych [H3] są zgodne z regułą podstawnika NH_2 [24].

2.2.2. Cykliczne sole pirydynowe

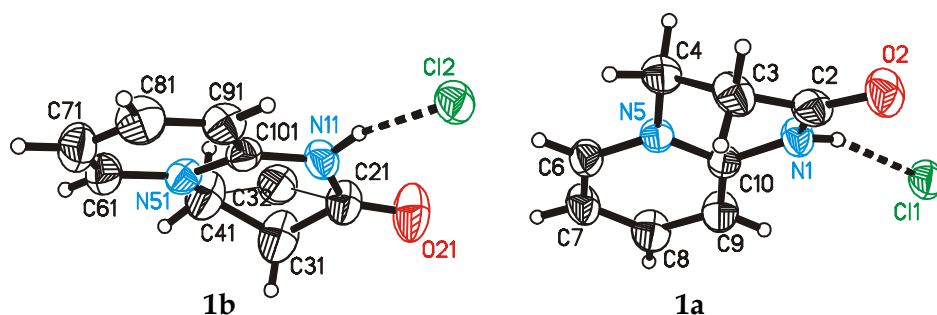
Niezmiernie interesującą właściwością pochodnych 2-NHR-pirydyn jest możliwość cyklizacji w wyniku reakcji czwartorzędowania. Reakcje 2-NHR-pirydyn z kwasami lub estrami, w zależności od warunków, prowadzą do powstania odpowiednich halogenowodorków betain albo do utworzenia cyklicznych czwartorzędowych soli, w których zachowana jest aromatyczność pierścienia pirydynowego. Schematy reakcji otrzymywania cyklicznych czwartorzędowych soli przedstawiono na Rysunku 9.



Rysunek 9. Schematy syntez cyklicznych czwartorzędowych soli pirydynowych [H4-H7].

W reakcji 2- NH_2 -pirydyny z kwasem β -chloropropionowym powstały chlorowoderek betainy ulega szybkiej cyklizacji z wydzielaniem cząsteczki wody i powstaje chlorek 1-*H*-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydiminiowy [H4].

Związek ten krystalizuje w grupie przestrzennej *P*-1 z czterema cząsteczkami w komórce i dwoma, symetrycznie niezależnymi cząsteczkami, **1a** i **1b**. Kation 1-*H*-2-oxo-pirydo-[2,1-*b*][3,4]dihydropirydiminiowy występuje w formie ketonowej. Na Rysunku 10 przedstawione są dwa symetrycznie niezależne kationy, uporządkowany **1a** i nieuporządkowany **1b**.

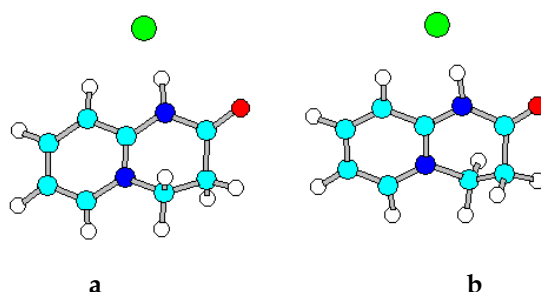


Rysunek 10. Struktura krystalograficzna chloroku 1-*H*-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydiminiowego [H4].

Pierścień aromatyczny i atom N(1) są płaskie, a pierścień pirymidonowy ma konformację półkrzesłową. W kationie **1a** ten dihydropirymidonowy pierścień jest uporządkowany natomiast w kationie **1b** jest nieuporządkowany, tzn. atom C(3) znajduje się po przeciwnej stronie płaszczyzny cząsteczki. Tak więc nieuporządkowany pierścień jest w dwóch konformacjach półkrzesłowych ale endocykliczne kąty torsyjne mają przeciwne znaki. W

związku z tym, w kryształach wszystkie aniony Cl są w pobliżu środka kationu **1b**, podczas gdy żaden z nich nie występuje w kationie **1a**, zwłaszcza w pobliżu atomu N⁺(5).

W zoptymalizowanych dwóch izolowanych konformerach wiązania wodorowe są krótsze niż w kryształach. W przeciwieństwie do kryształu, optymalizowane konformery **a** i **b** mają takie same długości wiązań i kąty oraz kąty torsyjne o przeciwnych znakach. (Rysunek 11).

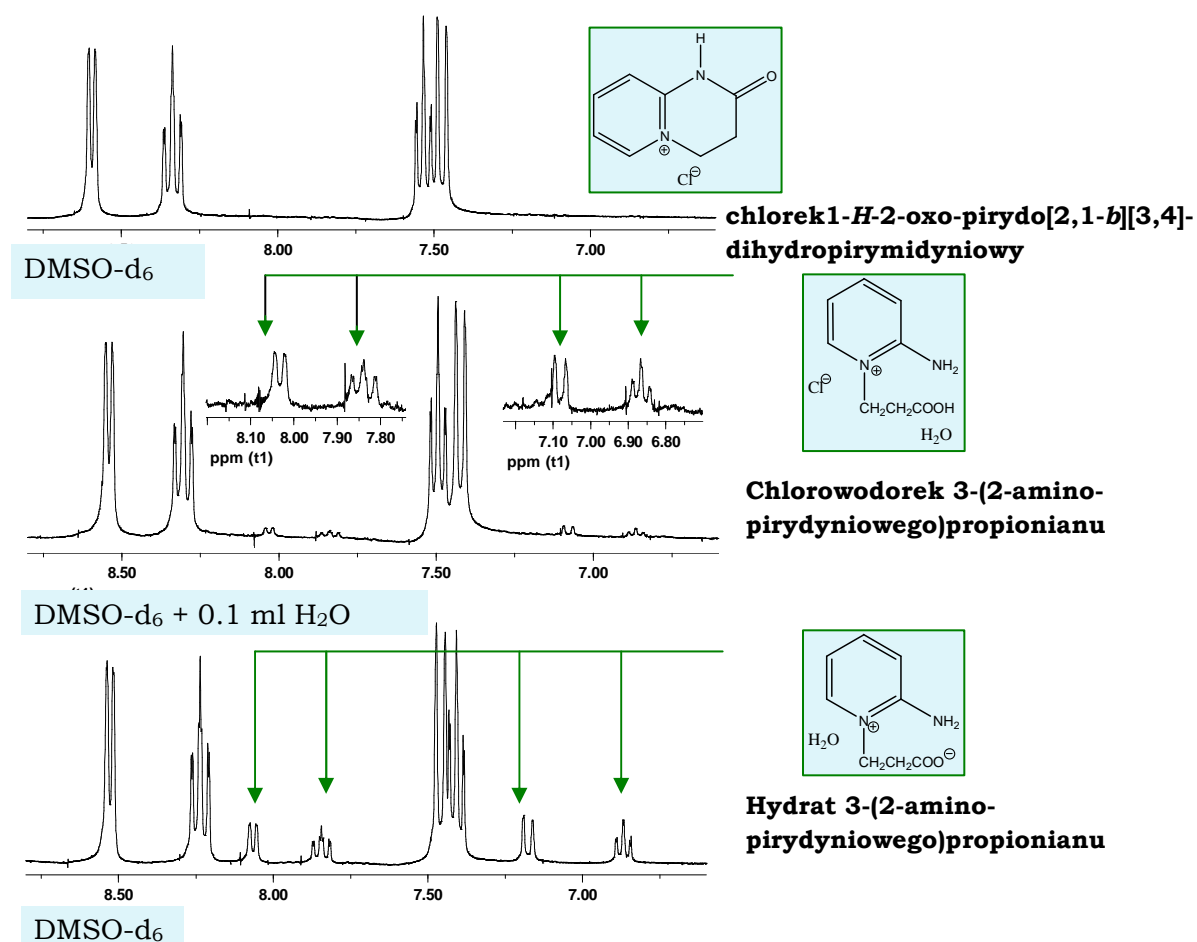


Rysunek 11. Optymalizowane metodą B3LYP/6-31G(d,p) struktury chlorku 1–*H*-2-oxo-pirydo-[1,2-*b*][3,4]dihydropirydiminowego.

Barierę rotacji pomiędzy wiązaniami C(3)-C(4) wynoszącą 1.75 kcal/mol obliczyłam stosując metodę PM3 na podstawie geometrii obliczonej metodą B3LYP/6-31G(d,p).

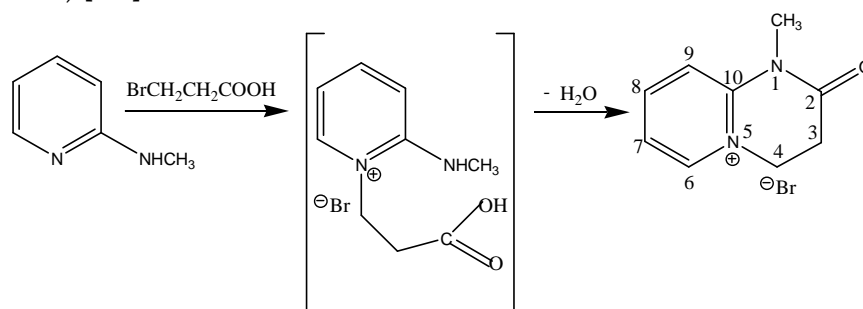
Występujące w podczerwieni szerokie pasmo z maksimum przy 2657 cm⁻¹ odpowiada drganiom rozciągającym NH. W widmie Ramana absorpcja ta jest niewielka. Po deuterowaniu drgania ν_{ND} występują przy 2148 i 2081 cm⁻¹. Dwa pasma drgań grupy karbonylowej ν_{C=O} przy 1724 i 1708 cm⁻¹ potwierdzają obecność bicyklicznej struktury w kryształach. Obliczone widma dla dwóch konformerów są zbliżone.

Wpływ śladowych ilości wody w DMSO-*d*₆ w protonowym magnetycznym rezonansie jądrowym dla chlorku 1–*H*-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydiminowego jest przedstawiony na Rysunku 12. W obecności śladowych ilości wody cykliczna cząsteczka przekształca się w otwarty chlorowodorek 3-(2-amino-pirydyniowego)propionianu. Dodatek monohydratu 3-(2-amino-pirydyniowego)propionianu powoduje wzrost intensywności sygnałów odpowiadających otwartej cząsteczce. Fakt równowagi prototropowej z chlorowodorkiem 3-(2-aminopirydyno)propionowym potwierdza jego reakcja z tlenkiem propylenu prowadząca do powstania hydratu 3-(2-amino-pirydyniowego)propionianu (**H3**). Położenia protonów i atomów węgla dla wszystkich otrzymanych związków zostały porównane z wartościami magnetycznych stałych ekranowania i wykazują zależność liniową.



Rysunek 12. Widma ^1H NMR dla chlorku 1-*H*-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydimidyniowego a) DMSO-d_6 , b) DMSO-d_6 +1 kropla D_2O , c) 20 mg chlorku 1-*H*-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydimidyniowego + 3 mg hydratu 3-(2-amino-pirydyniowego)propionianu.

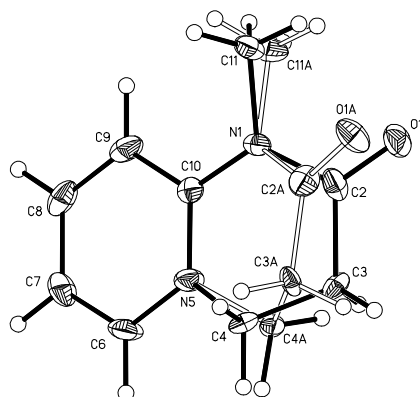
Czwartorzędowa cykliczna sól pirydyniowa tworzy się również w reakcji 2-aminometylopirydyny z kwasem β -bromopropionowym. Powstały bromowodorek betainy ulega szybkiej cyklizacji z wydaleniem cząsteczki H_2O i powstaje bromek 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydimidyniowy w postaci dwóch enencjomorficznych konformerów (Rysunek 13) [H5].



Rysunek 13. Schemat syntezy bromku 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2-*b*][3,4]dihydropirydimidyniowego.

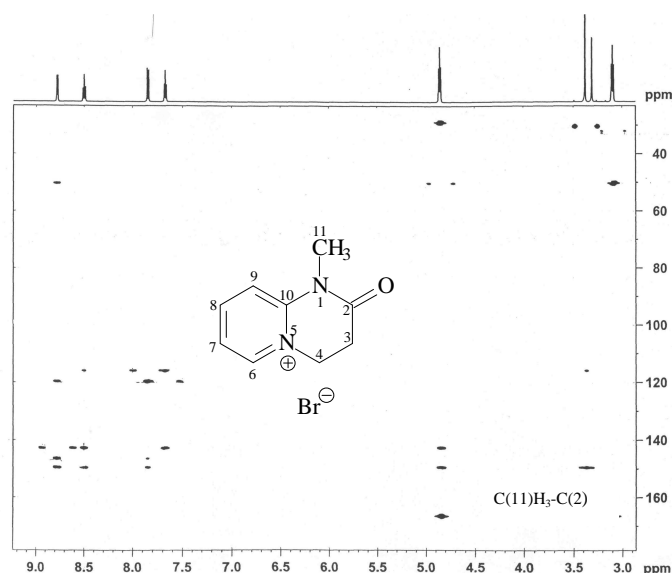
Bromek 1-metylo-2-oxo-pirydo[2,1-*b*][3,4]dihydropirydimidyniowy zarówno w kryształach jak i izolowanej cząsteczce składa się w kationu 1-metylo-2-oxo-pirydo[2,1-*b*][3,4]dihydropirydimidyniowego w formie ketonowej i z anionu bromkowego.

Kation, zawierający ładunek dodatni zlokalizowany głównie na atomie azotu nie jest płaski i występuje w kryształach w formie dwóch lustrzanych konformerów (Rysunek 14), dla których bariera rotacji pomiędzy wiązaniami C(4)-C(3) obliczona metodą PM3 wykorzystując geometrię B3LYP/6-31G(d,p) wynosi 4.9 kcal/mol.



Rysunek 14. Struktura krystalograficzna kationu 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2b][3,4]dihydro-pirymidyniowego [H5].

Pasma drgań $\nu_{\text{C=O}}$ przy 1714 cm^{-1} w podczerwieni i przy 1705 cm^{-1} w widmie Ramana potwierdza obecność pirymidyniowego tautomeru. Brak pasma ν_{NH} około 2000 cm^{-1} potwierdza bicykliczną strukturę związku. Również widmo FTIR w roztworze potwierdza cykliczną strukturę badanego związku. Przyporządkowania protonów dokonałam na podstawie 2D NMR wykorzystując, m.in. metodę NOESY, gdzie widoczne są oddziaływania pomiędzy protonami H4, H6, i H9, CH₃, co potwierdza cykliczną strukturę związku. Dodatkowo widmo ¹ przedstawia trzy korelacje pomiędzy protonami N-CH₃ i atomami węgla C=O (Rysunek 15) [H6].



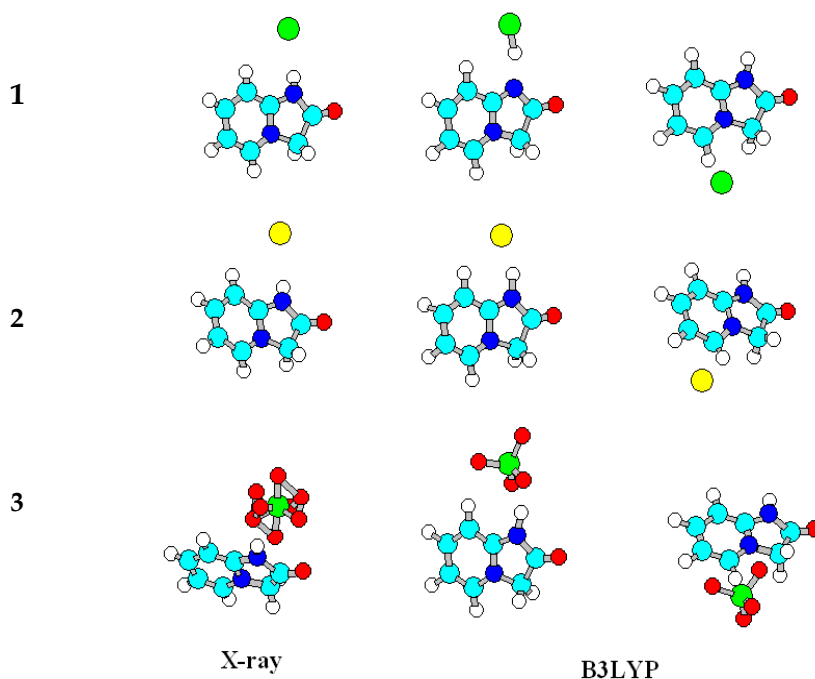
Rysunek 15. Widmo ¹H¹³C HMBC w DMSO-d₆ dla bromku 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2b][3,4]dihydro-pirymidyniowego.

W Tabeli 2 zestawione zostały charakterystyczne parametry konformerów dla bromku 1-metylo-2-oxo-pirydo[2,1b][3,4]dihydropirydimyniowego (**1a-b**) i chlorku 1-H-2-oxo-pirydo[2,1b][3,4]-dihydropirydimyniowego (**2a-b**) określone metodą B3LYP/6-31G(d,p) [H6]. Wynika z nich, że konformery a i b mają bardzo zbliżoną energię, nieznacznie różnią się momentami dipolowymi i przeciwnym znakiem kątów torsyjnych N(5)-C(4)-C(3)-C(2).

Tabela 2. Wybrane parametry dla konformerów **1a-b** and **2a-b** oszacowane przez obliczenia metodą B3LYP/6-31G(d,p).

Parametr	Konformer			
	1a	1b	2a	2b
Energy (a.u)	-3106.042687	-3106.042688	-952.221649	-952.221649
Dip. Moment (D)	7.8254	7.8206	15.2888	15.2873
C(2)=O(1) (Å)	1.215	1.215	1.210	1.210
N(1)··Br/Cl	4.843	4.843	2.893	2.893
N-H			1.135	1.135
H··Cl			1.777	1.777
N-H Cl (deg.)			166.6	166.6
N(5)··Br/Cl (Å)	3.165	3.165	4.887	4.887
N(5)-C(4)-C(3)-C(2) (deg)	56.12	-56.12	53.04	-53.04
C(10)-N(5)-C(4)-C(3)	-36.91	36.94	-38.46	38.44
C(6)-N(5)-C(4)-C(3)	129.07	-129.00	146.10	-146.10
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-35.67	35.53	-36.53	36.52

Kolejną grupą czwartorzędowych cyklicznych soli pirydyniowych są halogenki 1-H-2-okso-2,3-dihydroimidazo [1,2-*a*] pirydynowe [H7]. Podczas ogrzewania betainy 2-aminopyridyny z HCl, HBr i HClO₄, (2-NH₂PBH·X), przez 5 godzin w etanolu, zachodzi cyklizacja odpowiednio do 1-H-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowego chlorku, bromku i nadchloranu (Rysunek 9). Nadchloran 1-H-2-okso-2,3-dihydroimidazo [1,2-*a*] pirydyniowy krystalizuje w układzie ortorombowym o grupie przestrzennej *Pna2*₁. Kation 1-H-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowy jest w formie ketonowej z atomem wodoru przy azocie N(1) i ładunkiem dodatnim na atomie N⁺(4) [H7]. Oba pierścienie kationu są płaskie. Teoretycznie możliwe są trzy formy tautomeryczne: jedna keto i dwie formy enolowe. Porównanie struktur krystalograficznych halogenków 2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyny [39,40] wskazuje, że tworzą się ketonowe tautomery. W kryształach anion ClO₄⁻ jest nieuporządkowany i zaangażowany w dwa wiązania wodorowe z kationem 1-H-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowym. Nieuporządkowanie grupy ClO₄⁻ uniemożliwia jej dokładną geometryczną charakterystykę i wskazuje na fakt, że jej oddziaływania muszą być słabe. Geometrię kationu 1-H-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowego w kompleksach z anionami chlorkowymi, bromkowymi i nadchloranowymi zoptymalizowałam metodą B3LYP/6-31G(d,p) i otrzymałam dwa minima (Rysunek 16). Trzy typy związków cyklicznych zostały zoptymalizowane metodą B3LYP/6-31G(d,p), jeden z nich (typ A) z wiązaniem wodorowym N(1)-H··X, typ B z wiązaniem wodorowym N(1)··H-X i typ C, w którym występuje oddziaływanie elektrostatyczne pomiędzy dodatnio naładowanym atomem azotu (N⁺(4)) a przeciwjonem.



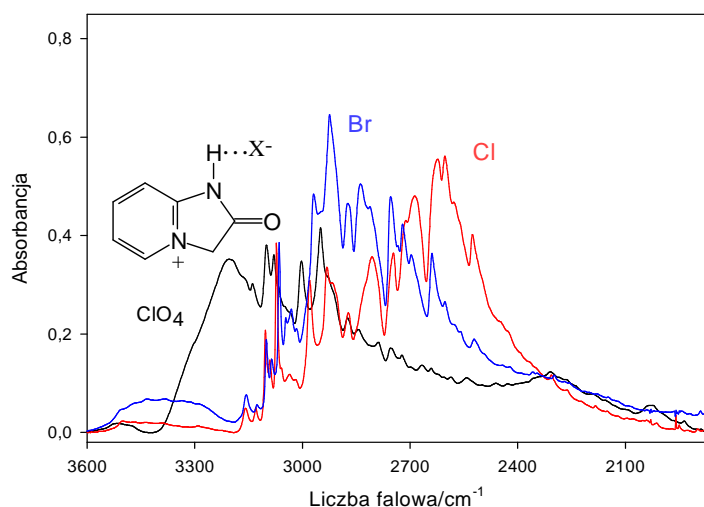
Rysunek 16. Struktury krystalograficzne i zoptymalizowane metodą B3LYP/6-31G(d,p) halogenków 1-*H*-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowych: 1-chlorek, 2 -bromek, 3 -nadchloran [H7].

Cząsteczki typu C mają nieznacznie wyższą energię w porównaniu do cząsteczek typu A i B. Energie cząsteczek typu A i B są tylko nieznacznie niższe od cząsteczki typu C (Tabela). Dane te sugerują, że struktury krystalograficzne chlorku, bromku i nadchloranu 1-*H*-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowego są stabilizowane zarówno przez N(1)·H·X-wodorowe (typ A i B) i oddziaływania elektrostatyczne, N⁺(4)···X⁻ między dodatnio naładowanym atomem azotu i przeciwjonem (typ C).

Tabela 3. Porównanie eksperymentalnych i obliczonych parametrów strukturalnych dla halogenków 1-*H*-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydyniowych: 1-chlorek, 2 -bromek, 3 -nadchloran; A-struktura z wiązaniem wodorowym N-H···X; C-struktura z oddziaływaniem elektrostatycznym N(4)⁺···X⁻.

	E(Hartree)	Erel	N-H···X	< N-H···X	N(1)···X	N(4)···X
1A X-ray	-	-	3.045	171	3.045	5.025
1A B3LYP	-915.906198	0	3.005	168.6	3.005	5.069
1C	-915.894170	7.55	-	-	4.932	3.329
2A X-ray	-	-	3.221	161	3.221	5.179
2A B3LYP	-3017.413826	0	2.994	159.2	2.994	4.914
2C	-3027.410791	1.90	-	-	4.618	3.074
3A X-ray	-	-	3.304(av)	153(av)	2.612	3.008
				3.145	3.958	
3A B3LYP	-1216.425869	0	2.619	173.1	2.619	4.421
				3.132	4.723	
3C	-1216.420659	3.27	-	2.981	2.990	3.043
				4.425	3.394	

Przestawione w widmie FTIR pasmo szerokiej absorpcji w zakresie 3400-2400 cm^{-1} odpowiadające drganiom rozciągającym grupy νNH są zgodne ze zmianami długości wiązań wodorowych określonych w badaniach krystalograficznych (Rysunek 17).



Rysunek 17. Widmo FTIR halogenków 1-*H*-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydynowych.

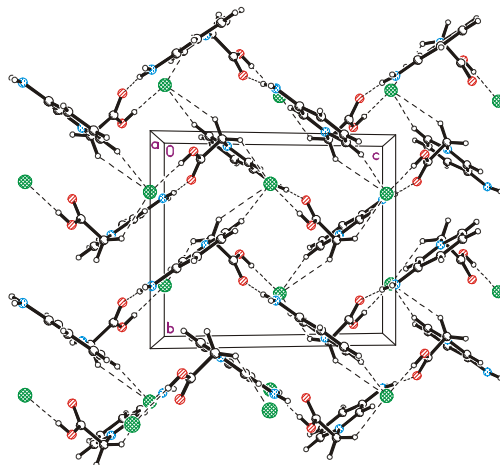
Stwierdziłam, że obliczone długości wiązań wodorowych w kompleksach 1-*H*-2-okso-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pirydynowych są krótsze niż w przypadku kryształów podobnie jak w betainie 2-aminopirydyny [**H1**] i jej chlorowodoru [**H2**]. Rozbieżność ta stworzyła pewne problemy w procedurze skalowania. Jednakże wyniki wskazują, że stosowana metoda może pomóc w interpretacji oscylacyjnego widma badanej cząsteczki w fazie stałej.

2.2.3. Sole betain 3-amino i 4-aminopirydyny

W celu dokładnego określenia wpływu dodatkowej grupy aminowej na właściwości karboksybetain pirydyny, jako kolejną grupę związków wybrałam sole betain pirydyny zawierające grupę aminową w pozycji 3 i 4.

Część betainowa $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{COO}^-$ w chlorowodoru betainy 3-aminopirydyny (3- $\text{NH}_2\text{PBH}\cdot\text{Cl}$) [**H8**] jest bardzo podobna pod względem struktury do 2- $\text{NH}_2\text{PBH}\cdot\text{Cl}$ [**H2**], chlorowodoru betainy pirydyny, $\text{PBH}\cdot\text{Cl}$ [41] i chlorowodoru betainy chinoliny, $\text{QBH}\cdot\text{Cl}$ [42]. W kryształach anion Cl^- jest związany wodorowo ze sprotonowaną betainą poprzez wiązanie wodorowe $\text{O-H}\cdots\text{Cl}^- = 2.946(3)$ Å. Obydwa protony z grupy NH_2 są związane wodorowo z sąsiednimi cząsteczkami: $\text{N-H}\cdots\text{O} = 2.905(6)$ i $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^- = 3.324(3)$ Å (Rysunek 18). Metodą B3LYP/6-311G(d,p) obliczyłam 5 najbardziej trwałych konformerów z czego wynika, że najniższą energię posiada cząsteczka w wodzie, a najwyższą w próżni, bez przeniesienia protonu. Obliczona geometria pierścienia pirydyny nieznacznie zmienia jej strukturę, ale dobrze zgadza się z danymi rentgenowskimi. Różnice dotyczą długości wiązań wodorowych $\text{O}(1)\text{-H}\cdots\text{Cl}(1)$, $\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{Cl}(1)$, odległości $\text{N}(1)\cdots\text{Cl}$ i $\text{N}(1)\cdots\text{O}(2)$ oraz konformacji grupy COOH [**H8**]. Konformacja badanych cząsteczek jest określana głównie przez wiązania wodorowe i oddziaływania elektrostatyczne między przeciwnie naładowanymi grupami. W kryształach oddziaływania elektrostatyczne są zarówno wewnątrzcząsteczkowe jak i

międzycząsteczkowe, podczas gdy w zoptymalizowanych cząsteczkach (pojedynczych) międzycząsteczkowe oddziaływania nie występują ale wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania są silniejsze. Dlatego też, zmiany oddziaływań międzycząsteczkowych przy przejściu od kryształu do zoptymalizowanych cząsteczek są odpowiedzialne za powyżej opisane różnice.



Rysunek 18. Struktura supramolekularna chlorowodoru betainy 3-aminopirydyny.

W podczerwieni występują intensywne pasma drgań rozciągających N-H przy 3414 i 3303 cm^{-1} . Po deuterowaniu pasma te przesuwają się odpowiednio do 2564 i 2401 cm^{-1} . Obecność silnej absorpcji w przedziale 2750-2400 cm^{-1} (z centrum grawitacji przy 2548 cm^{-1}) odpowiada drganiom rozciągającym νOH . Pasma te przesuwają się po deuterowaniu do przedziału 2100-1850 cm^{-1} (z centrum grawitacji przy 1979 cm^{-1}). W 2-NH₂PBH-Cl drgania rozciągające NH i OH pokrywają się i pojawiają w zakresie 3350-2600 cm^{-1} [H2]. Drgania deformacyjne są przy 1403 (δOH) i 845 cm^{-1} (νOH) po deuterowaniu przesuwają się odpowiednio do 1052 i 588 cm^{-1} .

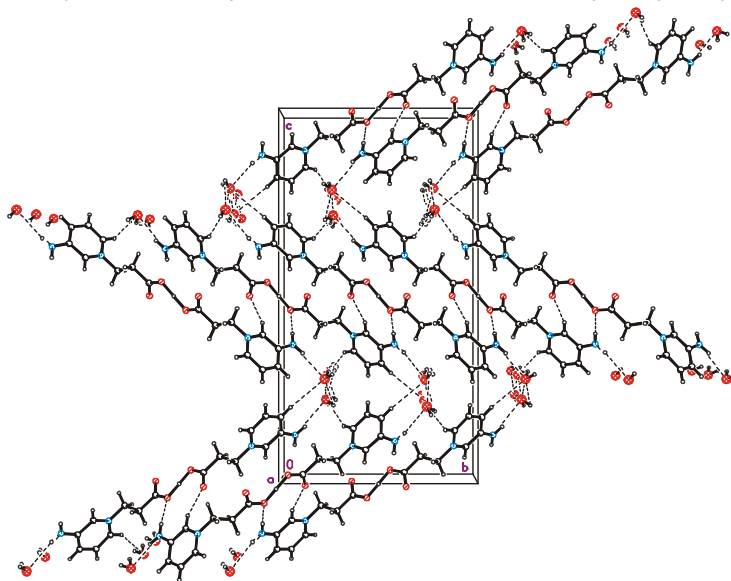
Porównując obliczone i eksperymentalne częstości zauważa się duże różnice. Można wyodrębnić dwa czynniki, które są odpowiedzialne za rozbieżności pomiędzy eksperymentalnymi a obliczonymi widmami dla badanego związku. Pierwszym czynnikiem jest fakt, iż widmo eksperymentalne jest mierzone dla kompleksu w fazie stałej natomiast widmo obliczone dotyczy izolowanej cząsteczki w fazie gazowej. Drugim czynnikiem jest fakt, że wartości eksperymentalne odpowiadają drganiom anharmonicznym natomiast wartości obliczone dotyczą drgań harmonicznym. Podobne rozbieżności pomiędzy obliczonymi i eksperymentalnymi częstościami zostały już wcześniej odnotowane dla monohydratu betainy 2-aminopirydyny [H1] i dla jej chlorowodoru [H2].

Przeszacowanie obliczonych liczb falowych jest bardzo systematyczne i może być korygowane przez zastosowanie odpowiednich współczynników skalowania lub równań skalowania [43-51]. Otrzymałam liniową zależność między doświadczalnymi i obliczonymi częstościami z dobrym współczynnikiem korelacji i tę procedurę skalowania, zgodnie z zaleceniami Alcolea Palafox [46], wykorzystałam do uzyskania przewidywanych częstości. Skalowanie harmonicznym częstości drgań odwzorowało eksperymentalne częstości FTIR w fazie stałej z błędem r.m.s. wynoszącym 42 cm^{-1} . Jednoznaczne przyporządkowanie doświadczalnych pasm w podczerwieni zostało wykonane w oparciu o bazę rozkładu

energii potencjalnej (PED) podobnie jak dla monohydratu betainy 2-aminopirydyny [**H1**] i jej chlorowodoru [**H2**].

W przypadku magnetycznego rezonansu jądrowego korelacje pomiędzy przesunięciami chemicznymi a obliczonymi izotopowymi stałymi ekranowania są lepsze dla atomów węgla ^{13}C niż dla protonów. Protony znajdują się na obrzeżach cząsteczki, i w znacznie większym stopniu ulegają efektom rozpuszczalnikowym w porównaniu do atomów węgla, które są bardziej osłonięte i tym samym mniej wrażliwe na interakcje z rozpuszczalnikiem [52].

Homokoniugowane kationy tworzące silne wiązania wodorowe OHO i są bardzo interesującą grupą związków, dlatego też jako kolejny związek modelowy otrzymałam monohydrat chlorowodoru bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydyniowego), $(3\text{-NH}_2\text{PB}_2)_2\text{HBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$ [**H9**]. Związek ten krystalizuje w układzie ortorombowym o grupie przestrzennej *Pbca*. Dwie 1-karboksyetylo-3-aminopirydyniowe betainy połączone są przez proton tworząc homokoniugowany kation z krótkim wiązaniem wodorowym O-H-O o długości 2.462(7) Å. Anion bromkowy i cząsteczka wody są nieuporządkowane w ten sposób, że Br(1) i O(1w) znajdują się w tym samym położeniu ze średnią 0.5. Wiązania OH \cdots Br tworzą zygzakowaty łańcuch wzdłuż osi [100] gdzie kąty Br \cdots O(1w) \cdots Br i O(1w) \cdots Br \cdots O(1w) wynoszą 121.0(3)°. Łańcuchy te są połączone z kationami O(1) \cdots H(1) \cdots O(1) przez wiązania N \cdots Br i N \cdots O(1w). Dwie aminopirydynowe części są równocenne podobnie jak w kwaśnych solach kwasów karboksylowych typu A [53].

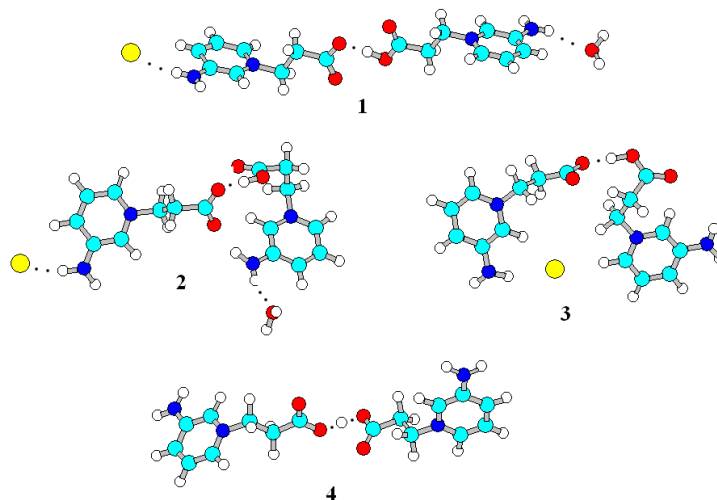


Rysunek 20. Struktura supramolekularna monohydratu chlorowodoru bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydyniowego) [**H9**].

W celu potwierdzenia, charakteru zaburzenia anionu Br i cząsteczki wody w strukturze krystalicznej związek poddałam badaniom kalorymetrii różnicowej (DSC). Nie zaobserwowałam przemian fazowych w przeciwieństwie do zmian obserwowanych dla $(\text{PB})_2\text{H}\cdot\text{ClO}_4$ i $(\text{PB-d}_5)_2\text{H}\cdot\text{ClO}_4$ [54]. Wynika stąd, że w $(3\text{-NH}_2\text{PB}_2)_2\text{HBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$ aniony Br i cząsteczki wody są statystycznie nieuporządkowane w badanym zakresie temperatur.

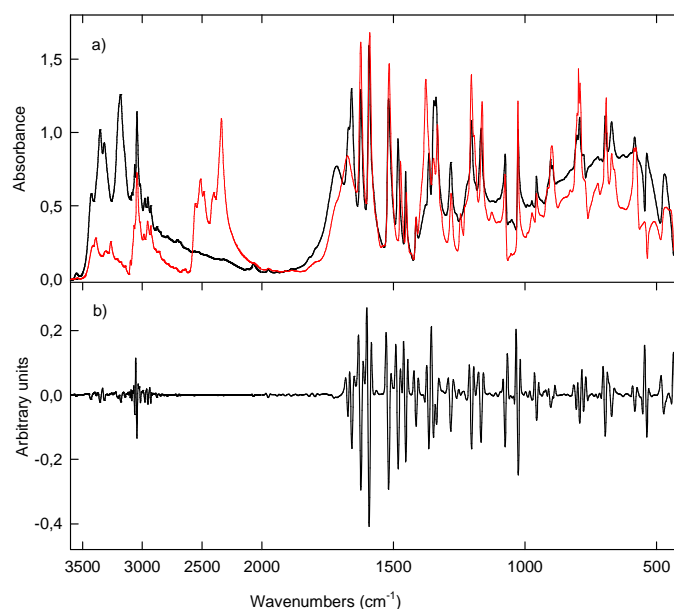
Na Rysunku 21 przedstawione są struktury bromowodoru bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydyniowego) w kryształach (**1**) i obliczone metodą B3LYP/6-311G(d,p) (**2-4**).

Konformacja badanych cząsteczek jest określona przez wiązania wodorowe i oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy przeciwnie naładowanymi grupami i zmienia się przechodząc od kryształu do zoptymalizowanych cząsteczek. Za powstałe różnice odpowiedzialne są zmiany w oddziaływaniach międzycząsteczkowych.



Rysunek 21. Porównanie struktur bromowodoru bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydynowego) w kryształach (1) i obliczonych metodą B3LYP/6-311G(d,p) (2-4).

Widmo w podczerwieni monohydratu bromowodoru bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydynowego), (3-NH₂PB₂)₂·HBr·H₂O (1) i jego deuterowanego analogu jest przedstawione na Rysunku 22. Szeroka i intensywna absorpcja w zakresie 1500-400 cm⁻¹ odpowiada drganiom $\nu_{as}(\text{OHO})$ i $\gamma(\text{OHO})$ dla układów z krótkim, silnym wiązaniem wodorowym [53-55] z centrum grawitacji około 1000 cm⁻¹.

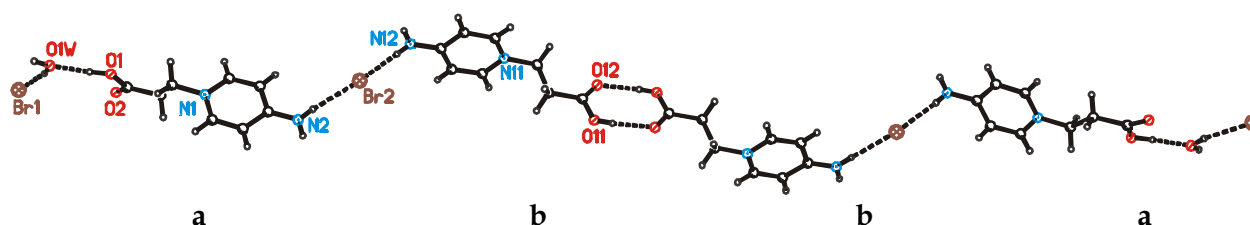


Rysunek 22. Widmo FTIR (deuterowany analog-czerwona linia) (a); i drugie pochodne (b); dla monohydratu bromowodoru bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydynowego).

Zbliżona absorpcja występuje w widmach IR dla kwaśnych soli kwasów karboksylowych typu A [53] oraz w kompleksach 2:1 betajny pirydyny [54]. Absorpcja ciągła zasłania pasma drgań zginających CH₃ i CH oraz szkieletowych, dlatego też aby je wyodrębnić wykonałam

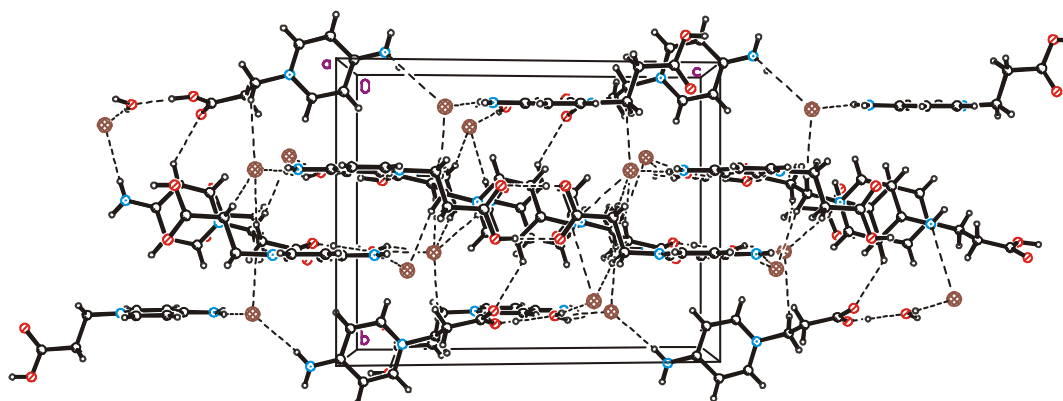
widma drugich pochodnych (Rysunek 22b). Spektrometria drugich pochodnych została również zastosowana do określenia częstotliwości wąskich pasm objętych szeroką absorpcją odpowiadającą rozciągającym i zginającym drganiom OHO. Pasma przy 1716 i 1671 cm^{-1} zinterpretowałam jako drgania rozciągające grupy karbonylowej. Różnica częstotliwości jest związana z różnymi orientacjami grupy COO⁻ w stosunku do pierścienia pirydyny.

Po przeanalizowaniu soli karboksybetain zawierających grupę aminową w pozycji 2 i 3 pierścienia pirydynowego, jako kolejny modelowy związek wybrałam półhydrat bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydynowego [H10]. Związek otrzymałam w reakcji 2-aminopirydyny z kwasem ω -bromopropionowym. Półhydrat bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydynowego krystalizuje w układzie jednoskośnym o grupie przestrzennej $P2_1/c$. Na podstawie badań ustaliłam, że w kryształce występuje nietypowa asocjacja grup karbonylowych kationu 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego, w którym jedna z dwóch symetrycznie niezależnych grup jest związana wodorowo z drugą; jedna tworzy centrosymetryczny dimer a druga jest związana wodorowo z cząsteczką wody (Rysunek 23).



Rysunek 23. Struktura krystalograficzna półhydratu bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydynowego [H10].

Kryształ jest zbudowany z połączonych łańcuchów Br--H₂O-kation-Br--kation-kation-Br--kation-H₂O-Br-, rozwidlonych na aniony Br i cząsteczki wody, każdy zaangażowany w trzech wiązaniach wodorowych. W strukturze związku występują dwa symetrycznie niezależne kationy 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowe, dwa symetrycznie niezależne aniony Br i jedna symetrycznie niezależna cząsteczka wody (Rysunek 24).



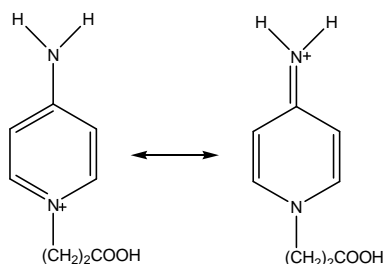
Rysunek 24. Upakowanie przestrzenne półhydratu bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego [H10].

Długości wiązań wodorowych zestawione są w Tabeli 4. Struktura tego związku jest unikatowa pod tym względem, że występują w niej dwa różne typy wiązań wodorowych grupy karboksylowej [56,57]. Dwa kationy (b) są podwójnie związane wodorowo przez charakterystyczny dla kwasów karboksylowych pierścien R_2^2 (8) [57], kationy (b) przechodzą jeden w drugi przez środek inwersji znajdujący się w centrum pierścienia R_2^2 (8). Grupa karboksylowa w kationie (a) jest związana wodorowo z cząsteczką wody, pośrednicząc w dalszych wiązaniach wodorowych do dwóch anionów bromkowych, Br(1) i Br(2) (Tabela 4).

Tabela 4. Wybrane parametry geometryczne dla półhydratu bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego.

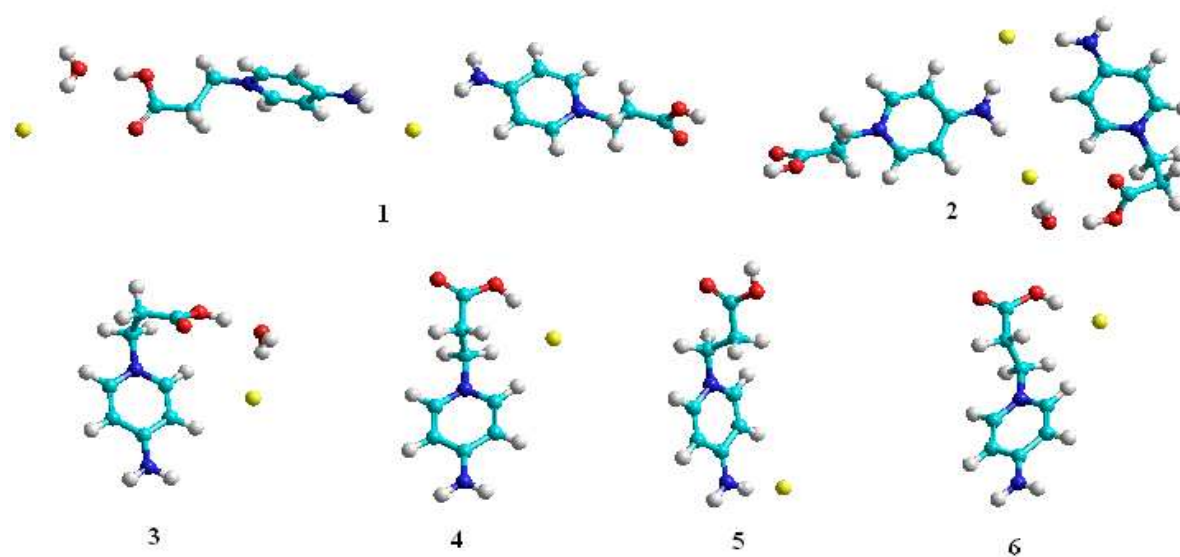
D-H...A	d(D...A)	<DHA	
N(2)-H(2b)··Br(1)	3.414(2)	170.6(21)	1-x, 0.5+y, 0.5-z
N(12)-H(12b)··Br(1)	3.444(2)	168.4(22)	x+1, y, z+1
O(1W)-H(2W)··Br(1)	3.308(2)	168(3)	
N(2)-H(2a)··Br(2)	3.409(2)	173.9(22)	
N(12)-H(12a)··Br(2)	3.446(2)	173.2(23)	
O(1W)-H(1W)··Br(2)	3.373(2)	159(3)	x, y, 1-z
O(1)-H(1)··O(1W)	2.631(2)	177.2(20)	
O1(1)-H(11)··O(12)	2.671(2)	170.7(19)	2-x, 1-y, 3-z
N(1)··Br(1)	4.285(2)		1-x, 1-y, -z
N(1)··Br(2)	4.316(2)		x, 0.5-y, z-0.5
N(1)··Br(2)	4.786(2)		1-x, 1-y, 1-z
N(11)··Br(1)	4.264(2)		1+z, 0.5-y, 1.5+z
N(11)··Br(2)	4.585(2)		x, 0.5-y, 0.5+z
N(11)··Br(2)	4.716(2)		2-x, 1-y, 2-z

Wiązanie wodorowe do cząsteczki wody jest krótsze o 0,040 (3) Å niż wiązanie wodorowe w pierścieniu R_2^2 (8) [57]. Charakterystyczne jest to, że cała amina i woda jako protonodonor są związane wodorowo z anionami bromkowymi przez cztery symetrycznie niezależne wiązania wodorowe N-H··Br. Cząsteczka wody jako protonoakceptor jest związana wodorowo z grupą karboksylową w kationie (a), a grupa karboksylowa w kationie (b) jest związana wodorowo z innym kationem (b) zmieniając się przez środek inwersji. W kryształach cząsteczka betainy jest sprotonowana i grupa COO tworzy wiązanie wodorowe z cząsteczką wody, O-H··O o długości 2.631(2) Å. Oba protony z grupy NH₂ są zaangażowane w wiązania wodorowe z anionem Br. Ich długości wynoszą: N(2)-H(2B)··Br(1) = 3.414(2) Å i N(2)-H(2A)··Br(2) = 3.409(2) Å (Tabela 4). Wiązania N(2)-C(4) i C(2)-C(3) w półhydracie bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego są krótsze, natomiast wiązania N(1)-C(2) i C(3)-C(4) są dłuższe w porównaniu do odpowiadających im wiązań w monohydracie chlorowodoru bis(2-karboksyetylo-3-aminopirydyniowego) (**H3**). Różnice te sugerują, że pierścień pirydynowy w badanym związku występuje w równowadze mezomerycznej (Rysunek 25).



Rysunek 25. Formy mezomeryczne kationu 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego.

Grupa $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ w półhydracie bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego jest bardzo zbliżona pod względem struktury do tej w hydracie 3-(2-amino-pirydiniowego)-propionianu [H3] i hydracie bromowodoru bis(2-karboksyetylo-3-aminopirydiniowego) [H9]. Długość wiązania pomiędzy grupą NH_2 a pierścieniem pirydynowym wynosi 1.332(2) Å. W 2-amino-4-metylopirydynie wiązanie C-NH₂ ma długość 1.363 Å [57], ale skraca się do 1.329 Å dla sprotonowanego związku [20]. Prototypem dla oddziaływań elektrostatycznych między dodatnio naładowanym atomem azotu i anion może być struktura $(\text{Me})_4\text{N}^+ \text{Br}^-$ [21], w której każdy atom N jest tetraedrycznie otoczony przez cztery jony Br⁻. W kilku kompleksach betain z HCl i HBr występują trzy elektrostatyczne kontakty $\text{N}^+ \cdots \text{X}^-$ dla $\text{X}^- = \text{Cl}^-$, Br^- , ponieważ czwarte oddziaływanie jest zablokowane przez grupę karboksylową [41,58]. Do obliczeń optymalizacji i częstości drgań poszerzyłam funkcje bazy o tzw. funkcje dyfuzyjną oznaczaną w bazach Pople'a symbolem „+”, ponieważ funkcje dyfuzyjne dobrze opisują funkcje falowe na większych odległościach, takich jak oddziaływania Van der Waals'a lub wiązania wodorowe (Rysunek 26). Długości wiązań i kąty obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p) wykazują dużą zgodność z danymi krystalograficznymi. Obliczona geometria pierścienia pirydynowego nieznacznie różni się od struktury w kompleksie ale zgadza się z danymi krystalograficznymi. Różnice pomiędzy strukturą w kryształach (1) i obliczonymi konformerami (2-6) dotyczą jedynie kątów torsyjnych N(1)-C(7)-C(8)-C(9) i O(1/2)-C(9)-C(8)-C(7).



Rysunek 26. Porównanie struktur bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego w kryształach (1) i obliczonych metodą B3LYP/6-311++G(d,p) (2-6) [H10].

Cząsteczka wody tworzy dwa różne wiązania wodorowe, jedno z grupą COOH i drugie z anionem Br⁻. Intensywne pasma przy 3308 i 3278 cm^{-1} odpowiadają drganiom rozciągającym N-H. Po deuterowaniu pasma te przesuwają się w stronę niższych liczb falowych i wyróżnić można cztery pasma przy 2432, 2385, 2347 i 2309 cm^{-1} . Szeroka absorpcja w zakresie 2780-2400 cm^{-1} odpowiada nakładającym się drganiom νOH i jest typowa dla wiązań wodorowych $\text{O} \cdots \text{O}$ o długości pomiędzy 2.7 a 2.8 Å. Po deuterowaniu absorpcja ta przesuwa się do zakresu 2100-1850 cm^{-1} . W chlorowodoru betainy 2-aminopirydyny

drgania rozciągające NH i OH pokrywają się i pojawiają w zakresie 3350-2600 cm^{-1} [H2]. Pasma drgań deformacyjnych (δOH) występują przy 1473 cm^{-1} a (γOH) przy 612 cm^{-1} , po deuterowaniu przesuwają się odpowiednio do 1046 i 507 cm^{-1} . W widmie drugich pochodnych, d^2 , minima mają takie same liczby falowe jak maksima w widmie absorpcyjnym [59,60]. Natężenie względnej amplitudy ujemnych pasm w widmach d^2 jest odwrotnie proporcjonalne do kwadratu ich szerokości połówkowej. Dane te wykorzystałam do oszacowania częstości pokrywających się pasm.

Porównanie obliczonych i eksperymentalnych częstotliwości wykazuje różnice spowodowane zmianą fazy oraz zmianą drgań anharmonicznych w fazie stałej na drgania harmoniczne w fazie gazowej.

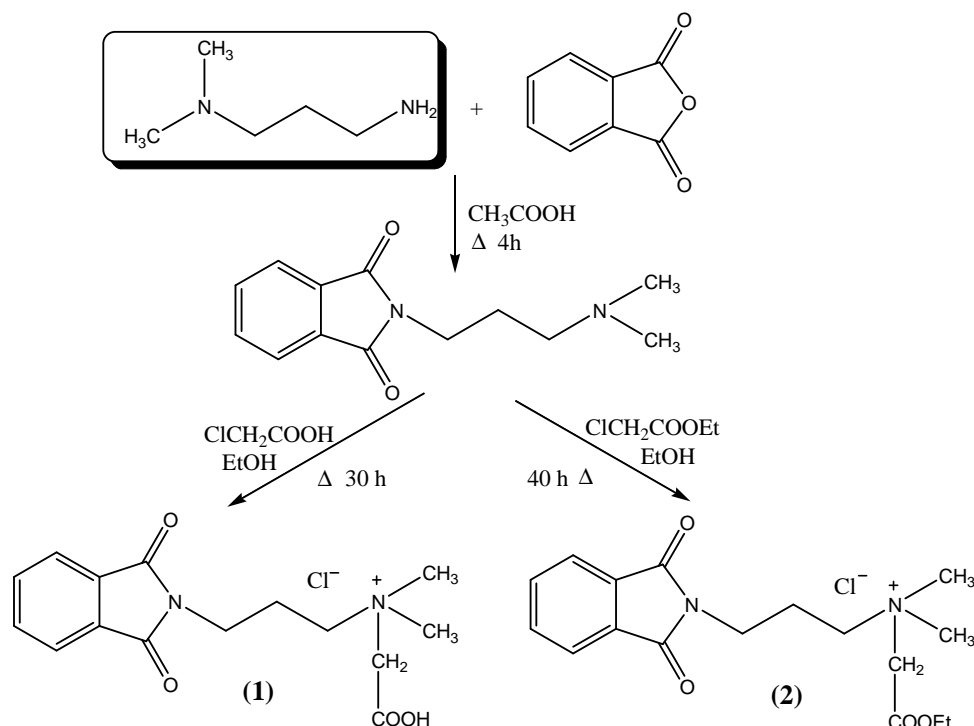
Podobne różnice między obliczonymi i eksperymentalnymi częstotliwościami odnotowano dla monohydratu betainy 2-aminopirydyny [H1] i jej chlorowodoru [H2]. Skalowanie harmonicznym częstotliwości drgań odzwierciedla eksperymentalne widmo FTIR w fazie stałej z błędem 59 cm^{-1} .

Dla porównania teoretycznych liczb falowych w podczerwieni z wartościami eksperymentalnymi stosowałam liniową korelację. Zastosowanie współczynników skalowania wyraźnie poprawiało współczynniki wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów dla teoretycznych liczb falowych.

2.3. Ftalimidowe pochodne betain

Pochodne *N*-ftalimidów posiadają bardzo szerokie zastosowania, a zdolność hamowania α -glukozydazy wykorzystana jest, m.in. w środkach leczniczych. Wiele prowadzonych w tej grupie związków badań skoncentrowanych jest na otrzymaniu skutecznie działających pochodnych *N*-ftalimidowych, umożliwiających eradykację *Plasmodium falciparum* ze środowisk zamieszkałych przez ludzi. *Plasmodium falciparum*, jako czynnik patogenny wywołujący malarię, jest przyczyną największej liczby zejść śmiertelnych w dziejach ludzkości. Stąd też, betainy ftalimidowe zostały przeze mnie wybrane do dalszych badań.

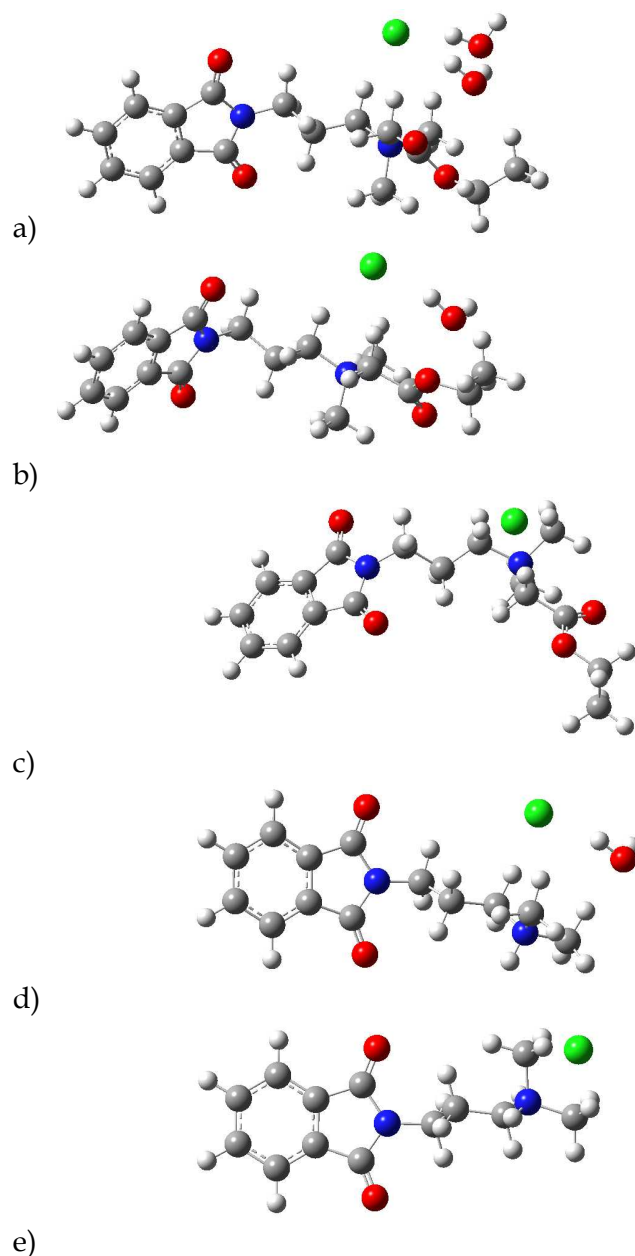
Schemat reakcji otrzymywania chlorku *N,N*-dimetylo(karboetoksymetylo)-3-ftalimidopropylamoniowego i chlorowodoru *N,N*-dimetylo-(karboksymetylo)-3-ftalimidopropylamoniowego przedstawiony został na Rysunku 27 [H11]. Porównując długości wiązań oraz kąty w otrzymanych związkach można zauważyć duże podobieństwo pomiędzy nimi. Różnice występują w przypadku kątów torsyjnych, co potwierdza znaczącą rolę wpływu cząsteczki wody na strukturę kationu (H11). Duża tendencja do tworzenia się hydratów w badanych pochodnych ftalimidowych wynika ze znacznie niższej energii tych związków w porównaniu z ich bezwodnymi analogami.



Rysunek 27. Schemat syntezy ftalimidowych pochodnych betain: chlorku *N,N*-dimetylo(karboetoksy-metylo)-3-ftalimidopropylamoniowego (1) i chlorowodorku *N,N*-dimetylo-(karboksymetylo)-3-ftalimidopropylamoniowego (2).

Obliczona energia dla dihydratu chlorku *N,N*-dimetylo(karboetoksy-metylo)-3-ftalimidopropylamoniowego jest około 5 % niższa w porównaniu do monohydratu a około 10% niższa w porównaniu z jego bezwodnym analogiem. Podobny efekt obserwuje się również dla monohydratu chlorowodorku *N,N*-dimetylo-3-ftalimidopropylamoniowego gdzie obliczona energia dla monohydratu jest niższa o około 7% w porównaniu z bezwodnym związkiem [61].

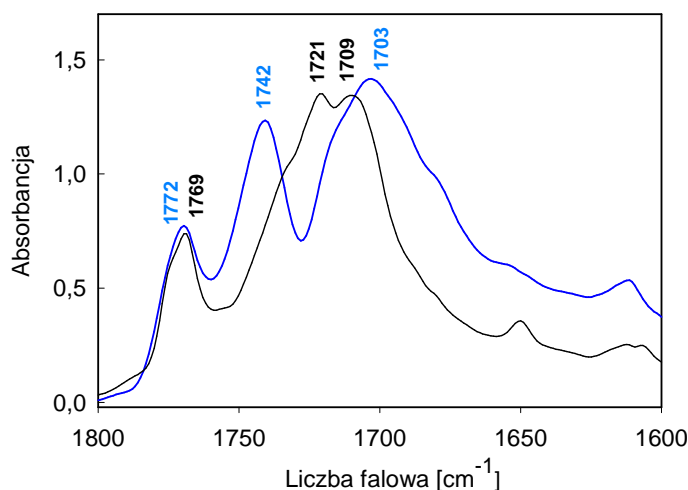
W dihydracie chlorku *N,N*-dimetylo(karboetoksy-metylo)-3-ftalimidopropylamoniowego anion chlorkowy jest zaangażowany w cztery nieliniowe wiązania wodorowe, trzy z atomami węgla i jedno z cząsteczką wody (Rysunek 28). Dodatkowo anion chlorkowy oddziałuje elektrostatycznie z dodatnio naładowanym atomem azotu. Jedna z cząsteczek wody zaangażowana jest w dwa różne wiązania wodorowe, $\text{O-H}\cdots\text{Cl} = 3.079 \text{ \AA}$ i $\text{O}\cdots\text{H-O} = 2.824 \text{ \AA}$. Świadczy to o dużym wpływie wody na strukturę molekularną badanego związku. Przyporządkowania drgań dokonałam w oparciu o obliczone widmo *N*-aminoftalimidu [62].



Rysunek 28. Obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p) struktury; a) dihydratu chlorku *N,N*-dimetylo(karboetoksy-metylo)-3-ftalimidopropylamonioowego b) monohydratu chlorku *N,N*-dimetylo-(karboetoksymetylo)-3-ftalimidopropylamonioowego c) chlorku *N,N*-dimetylo-(karboetoksymetylo)-3-ftalimidopropylamonioowego d) monohydratu chlorowodoru *N,N*-dimetylo-3-ftalimido-propylamonioego e) chlorowodoru *N,N*-dimetylo-3-ftalimido-propylamonioego (**H11**).

Widmo w podczerwieni badanego związku charakteryzuje się obecnością pięciu pasm drgań rozciągających przy 3565, 3513, 3435, 3359 i 3200 cm^{-1} przypisanych do cząsteczek wody. Pasma znajdujące się około 3600 cm^{-1} jest typowe dla grupy OH niezwiązanej wodorowo, co jednoznacznie pozwala określić taką grupę [63]. Natomiast szerokie pasmo w przedziale 3400-2500 cm^{-1} wskazuje na obecność wiązań wodorowych tworzonych przez cząsteczki wody. Te stwierdzenia zgadzają się z obliczeniami B3LYP/6-31G(d,p). Analogiczna sytuacja występuje dla hydratu chlorowodoru *N,N*-dimetylo-3-ftalimidopropylamonioowego [61]. Absorpcja ta jest typowa dla wiązań wodorowych o długości powyżej 3.0 Å. W tym przypadku obliczona długość wiązania wodorowego O-H \cdots Cl wynosi 3.079 Å. W widmie

Ramana absorpcja w tym zakresie nie występuje. Widmo FTIR przedstawia charakterystyczne pasma przy 1772 cm^{-1} odpowiadające drganiom rozciągającym grupy karbonylowej $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ w części ftalimidowej (Rysunek 29) [61,62]. W widmie Ramana absorpcja ta jest bardzo silna i występuje przy 1770 cm^{-1} .



Rysunek 29. Widmo FTIR w zakresie drgań grupy karbonylowej dla dihydratu chlorku *N,N*-dimetylo-(karboetoksymetylo)-3-ftalimidopropylamoniowego (linia niebieska) i hydratu chlorowodorku *N,N*-dimetylo(karboksyetylo)-3-ftalimidopropylamoniowego (linia czarna).

Symetryczne drgania rozciągające $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ występują w widmie FTIR jako szerokie, niesymetryczne pasmo o dużej intensywności przy 1703 cm^{-1} co sugeruje niewielką nierównocенność grupy karbonylowej w części ftalimidowej. W widmie Ramana absorpcja ta jest niewielka i występuje przy 1706 cm^{-1} [64]. Widmo FTIR chlorowodorku *N,N*-dimetylo(karboksymetylo)-3-ftalimidopropylamoniowego (**2**) (Rysunek 29. linia czarna) przedstawia charakterystyczne pasma drgań grupy karbonylowej $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ i $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ w części ftalimidowej odpowiednio przy 1769 cm^{-1} i 1709 cm^{-1} . W tym przypadku pasma drgań $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ i $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ są bardziej symetryczne w porównaniu z pasmami grupy karbonylowej dla (**1**).

Nierównocенność $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ w widmie FTIR obserwuje się również dla *N,N*-bis-(ftalimidopropyl)-*N*-propylaminy [65]. W przeciwieństwie do powyższego przykładu w monohydracie chlorowodorku *N,N*-dimetylo-3-ftalimidopropylamoniowym i *N*-n-butylotetrachloroftalimidzie nie zaobserwowano rozszczepienia pasma drgań grupy karbonylowej mimo różnych oddziaływań każdej grupy karbonylowej w strukturze supramolekularnej [66,67]. Drgania rozciągające $\nu(\text{COO})$ w grupie karboetoksylowej w podczerwieni występują przy 1742 cm^{-1} . W widmie FTIR drgania zginające OH w cząsteczce wody $\delta(\text{HOH})$ dają dość ostre i silne pasmo przy 1611 cm^{-1} , natomiast w widmie Ramana występuje małe pasmo przy 1612 cm^{-1} . Reasumując można stwierdzić, że częstości obliczone bazą 6-31G(d,p) są zbliżone do wartości eksperymentalnych liczb falowych. Dane eksperymentalne potwierdzają obecność dwóch cząsteczek wody które oddziałują zarówno ze sobą jak i dodatkowo z anionem chlorkowym.

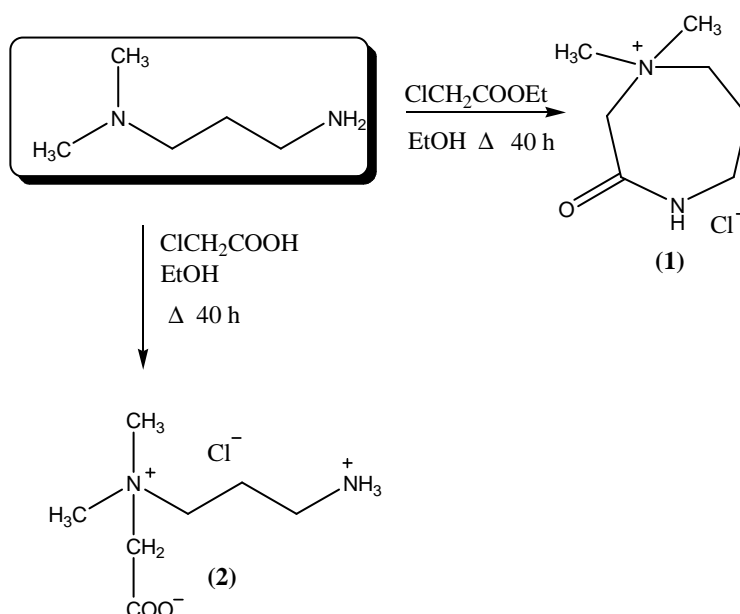
2.4. Alifatyczne aminokarboksybetainy i ich pochodne

W dalszym etapie badań jako związek wyjściowy wybrałam 1,1-dimetylo-1,3-propylenodiaminę, będącą substratem do otrzymywania wielu betain o aplikacyjnym znaczeniu. Jak wynika z moich poprzednich prac, 2-NHR-pirydyny w reakcji czwartorzędowania z ω -halogenopropionowymi kwasami i estrami mogą tworzyć zarówno związki zwitterjonowe jak i cykliczne produkty. W wyniku czwartorzędowania 1,1-dimetylo-1,3-propylenodiaminy otrzymałam dwufunkcyjną alifatyczną aminoamoniową betainę i jej cykliczny analog [H12].

Chlorowodorek 1,1-dimetylo(karboksymetylo)-3-aminopropyloamoniowy otrzymany w reakcji 1,1-dimetylo-3-aminopropyloaminy z kwasem chlorooctowym zawiera w swej strukturze chlorek amoniowy i część betainową (Rysunek 30). Połączenie tych dwóch elementów zwiększa funkcjonalność działania biobójczego tego związku.

Natomiast w wyniku czwartorzędowania 1,1-dimetylo-1,3-propylenodiaminy z chlorooctanem etylu w bezwodnym etanolu otrzymałam chlorek 1,1-dimetylo-3-oxo-1,4-diazepan-1-ium (1) (Rysunek 30).

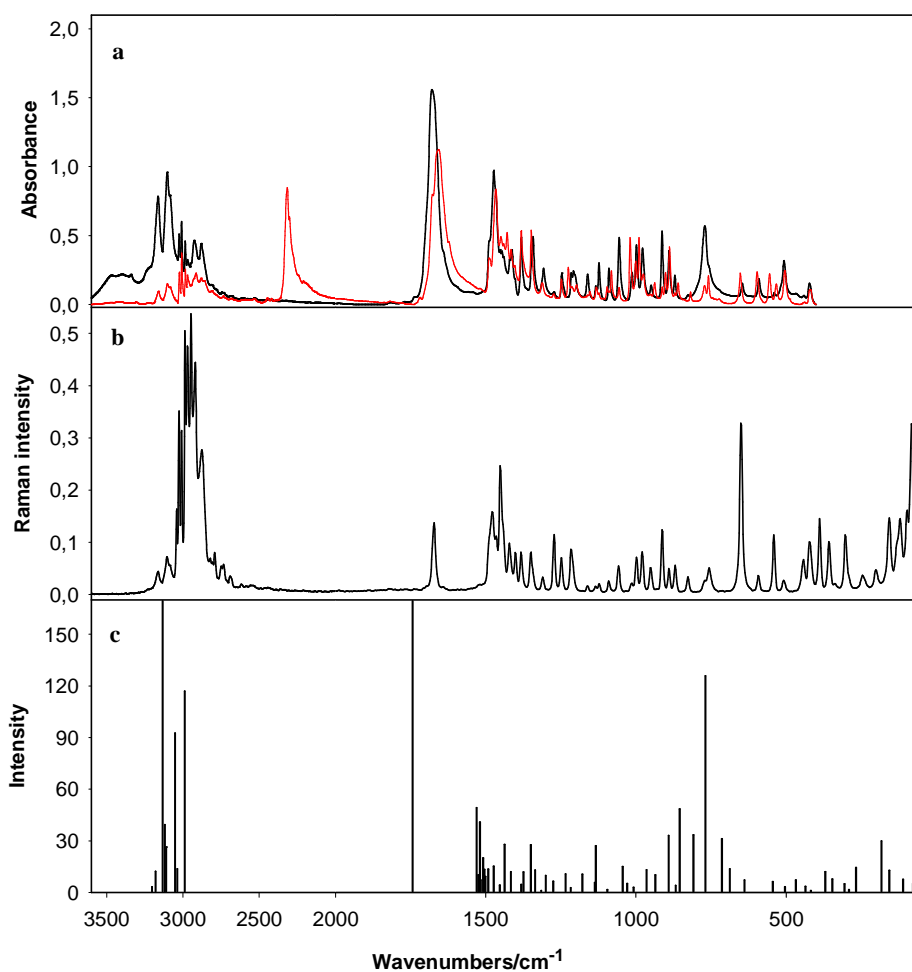
Pochodne 3-oxo-1,4-diazepiniowe mające siedmioczłonowy pierścień heterocykliczny stanowiły dla mnie interesującą grupę związków z uwagi na ich terapeutyczne własności i możliwość dużej liczby modyfikacji [68].



Rysunek 30. Schemat syntezy chlorku 1,1-dimetylo-3-oxo-1,4-diazepan-1-ium (1) i chlorowodoru 1,1-dimetylo(karboksymetylo)-3-aminopropyloamoniowego (2).

Struktury otrzymanych związków zoptymalizowałam wykorzystując metodę B3LYP/6-31G(d,p). W związku (1) anion chlorkowy oddziałuje elektrostatycznie z dodatnio naładowanym atomem azotu i również tworzy wiązanie wodorowe z grupą NH. W związku (2) grupa N^+H_3 tworzy wiązania wodorowe z anionem chlorkowym, $NH \cdots Cl = 2.906 \text{ \AA}$ i protony w grupie amoniowej nie są równocenne. Dodatkowo grupa $N^+(CH_3)$ jest

zaangażowania w wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania z grupą COO⁻. Analizując widmo FTIR stwierdziłam, że drgania rozciągające $\nu(\text{C}=\text{O})$ dla związku (1) występują jako szerokie i intensywne pasmo przy 1687 cm^{-1} , które jest bardzo charakterystyczne dla grupy karbonylowej w związku cyklicznym. W widmie Ramana absorpcja ta jest mała i występuje przy 1671 cm^{-1} (Rysunek 31). Pasma drgań $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ i $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ dla chlorowodoru 1,1-dimetylo-1-karboksymetylo-3-aminopropylamoniumowego (2) obserwuje się przy 1658 i 1382 cm^{-1} , tj. przy nieznacznie wyższych wartościach w porównaniu do betain [23,71].



Rysunek 31. Widma dla chlorku 1,1-dimetylo-3-oxo-1,4-diazepan-1-ium (1); a) FTIR (czerwoną linią oznaczone jest widmo po deuterowaniu); b) Ramana; c) obliczone metodą B3LYP/6-31G(d,p).

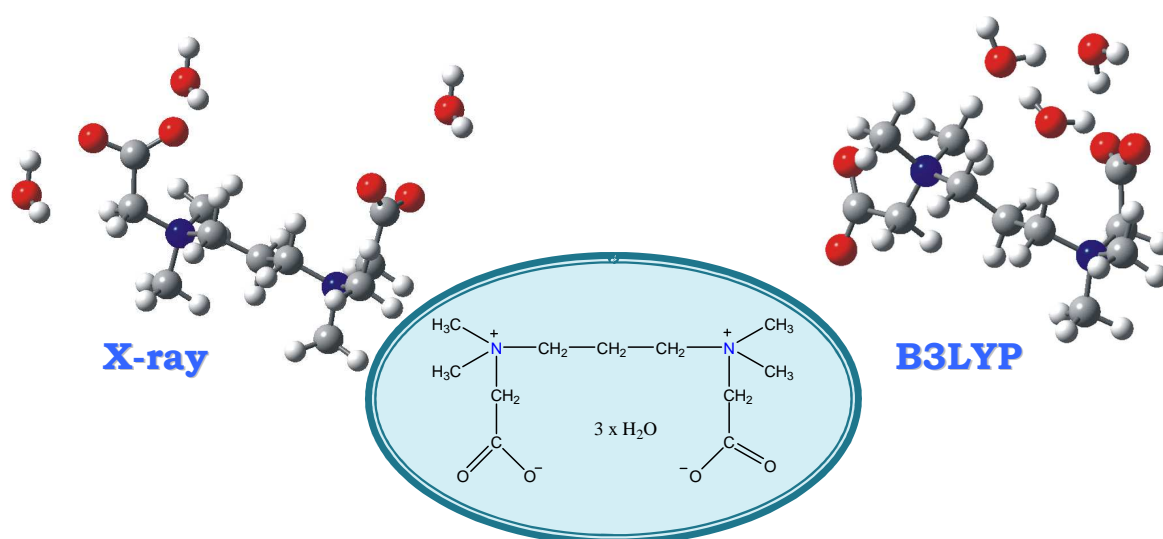
Silna absorpcja w rejonie $3170\text{--}3080\text{ cm}^{-1}$ dla (1) odpowiada drganiom rozciągającym NH. Po deuterowaniu pasmo to przesunęło się w stronę niższych częstotliwości, do 2515 cm^{-1} . W widmie Ramana nie obserwuje się absorpcji tej grupy. Po deuterowaniu grupy NH, pasma drgań deformacyjnych w płaszczyźnie i poza płaszczyznę obserwowanych przy 1416 i 859 cm^{-1} przesuwają się odpowiednio do 1096 i 555 cm^{-1} (Rysunek 31a). W chlorowodoru 1,1-dimetylo(karboksymetylo)-3-aminopropylamoniumowym (2) występuje silna absorpcja w przedziale $3070\text{--}2370\text{ cm}^{-1}$ odpowiadającym drganiom $\nu(\text{N}^+\text{H}\cdots\text{Cl})$. Pasma to jest typowe dla

wiązań wodorowych o długości pomiędzy 2.8 a 2.9 Å . W widmie Ramana absorpcja ta nie występuje.

2.5. Gemini betainy

Jak wynika z przeprowadzonych badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej dla *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, otrzymane betainy aminodiamoniowe, są około 1000 razy bardziej skuteczne, aniżeli monomeryczne czwartorzędowe sole aminoalkiloamoniowe. Efekt ten spowodowany jest, m.in. znacznie silniejszą adsorpcją kationu na ujemnie naładowanej ścianie komórkowej i sekwestrowaniem jonów wapnia i magnezu. Ponieważ czynnikiem warunkującym biobójcze działanie czwartorzędowych soli amoniowych jest elektrostatyczne oddziaływanie kationu amoniowego z ujemnie naładowaną ścianą komórkową, dlatego też, im więcej jest w cząsteczce dodatnio naładowanych atomów azotu, tym oddziaływanie jest silniejsze i tym samym związek wykazuje skuteczniejsze działanie biobójcze. W związku z takim mechanizmem działania, od kilku lat prowadzi się intensywne badania nad podwójnymi („gemini surfactants”) i wielokrotnymi solami amoniowymi zawierającymi w cząsteczce co najmniej dwa dodatnio naładowane atomy azotu. Związki te, oprócz zwiększonej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, wykazują również bardzo dużą aktywność powierzchniową, co jest podstawą ich wykorzystania jako środków emulgujących i dyspergujących nowej generacji. Dlatego też, otrzymując nowe betainy oraz ich pochodne, jako kolejną grupę modelowych związków wybrałam betainy aminodiamoniowe tzw. „gemini betaines”.

W wyniku reakcji czwartorzędowania *N,N,N',N'*-tetrametylo-1,3-propanodiaminy oraz *N,N,N',N'*-tetrametyletylenodiaminy z chlorooctanem sodu w etanolu powstaje odpowiednio trihydrat *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylo-1,3-propanodiamoniowy (1) i dihydrat *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiamoniowy (2) [H13].

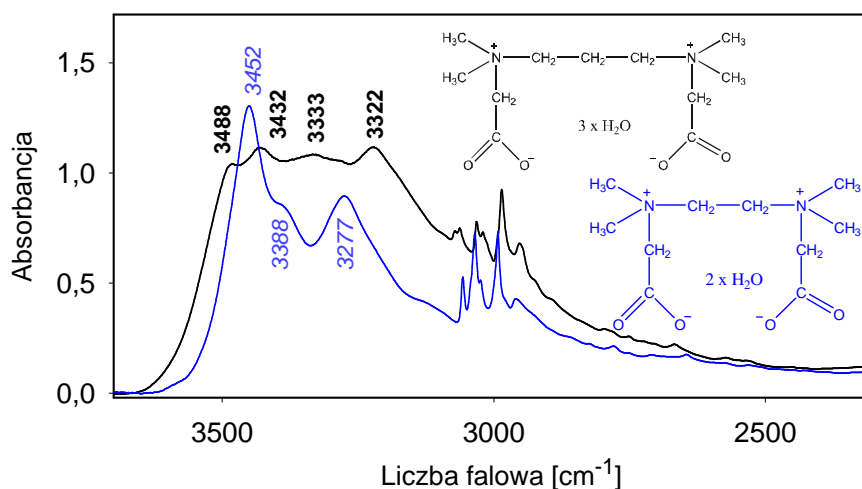


Rysunek 32. Struktura trihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylo-1,3-propanodiamoniowego w kryształach i obliczona metodą B3LYP/6-31G(d,p).

W strukturze krystalograficznej (1) upakowanie cząsteczek charakteryzują dwuwymiarowe sieci połączone wiązaniami wodorowymi. Wiązania wodorowe łączą dwie grupy karboksylowe oraz dwie niezależne cząsteczki wody, powodując powstanie dwóch centrosymetrycznych niepłaskich pierścieni ośmioczłonowych [72]. W przeciwieństwie do kryształu w optymalizowanej strukturze (1) tylko jedna grupa karboksylowa jest zaangażowana w wiązania wodorowe z trzema cząsteczkami wody $O(1) \cdots O(1w) \cdots O(3w) \cdots O(2w) \cdots O(2)$, 2.833 Å, 2.825 Å, 2.660 Å, 2.698 Å. W kryształach związku (2) dwie cząsteczki wody tworzą wiązania wodorowe jako protonodonory z parą podwójnych betain generując nieskończony zygzakowaty łańcuch cząsteczek rozciągającej się w kierunku osi *c* [72]. Wiązania wodorowe pomiędzy dwoma atomami tlenu, należącymi do podwójnych betain i dwoma atomami tlenu z wody tworzą centrosymetryczny równoległobok $O(1W) \cdots O(1) \cdots O(1b) \cdots O(1W)$ 2.831(4) Å, $O(1W) \cdots O(1b)$ 2.849(4) Å, $O(1) \cdots O(1W) \cdots O(1b)$ 86.0(2)°.

Eksperymentalne i obliczone długości wiązań, kąty i kąty torsyjne są porównywalne w większości przypadków z danymi krystalograficznymi; nieznaczny wzrost długości ma średnią wartość 0.009 Å. Niewielkie rozbieżności pomiędzy danymi eksperymentalnymi a obliczonymi występują w przypadku kątów torsyjnych. Różnice te są związane z siłami upakowania w kryształach, zależnymi od liczby cząsteczek wody, której obecność odgrywa kluczową rolę w strukturze związków. Analizując kąty dwuścienne stwierdziłam, że cząsteczki w fazie gazowej są bardziej pofałdowane w porównaniu z cząsteczkami w kryształach. Różnice w konformacji związków związane są z występowaniem międzycząsteczkowych oddziaływań w kryształach, które wpływają na różnice pomiędzy fazą stałą i gazową. Duża tendencja do tworzenia hydratów przez kationy (1) i (2) wynika ze znacznie niższej energii hydratów w stosunku do bezwodnych analogów. Dla trihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylo-1,3-propanodiamoniowego (1) obliczona energia jest o około 21% niższa w porównaniu z jego bezwodnym analogiem.

W widmach w podczerwieni związków (1) i (2) zmiany szerokiej absorpcji w zakresie 3500-3000 cm^{-1} odpowiadające drganiom νOH odzwierciedlają zmiany długości wiązań wodorowych w strukturze krystalograficznej (Rysunek 33).



Rysunek 33. Widma FTIR trihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylo-1,3-propanodiamoniowego (linia czarna) i dihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiamoniowego (linia niebieska).

Analiza widma w podczerwieni badanych podwójnych betain wykazuje dobrą zgodność ze strukturą krystalograficzną. W widmie FTIR dla związku (1) występują cztery drgania rozciągające przypisane cząsteczkom wody (Rysunek 33). Częstość pasm ($O\cdots HOH$) w związku (1) jest typowa dla wiązania wodorowego $O\cdots O$ o długości pomiędzy 2.7 i 2.8 Å [30]. W widmie Ramana, intensywność pasm drgań rozciągających O-H jest zwykle bardzo słaba [31], i w widmie badanego związku absorpcja ta nie występuje. W związku (2) silna absorpcja w zakresie 3452-3277 cm^{-1} odpowiada drganiom rozciągającym OH (Rysunek 33). Drgania zginające OH z cząsteczki wody $\delta(HOH)$ dla (1) i (2) dają stosunkowo ostre i silne pasmo przy 1673 cm^{-1} . Pasma drgań $\nu_{as}(COO^-)$ i $\nu_s(COO^-)$ znajdują się przy 1628 i 1399 cm^{-1} dla (1) i przy 1630 oraz 1398 cm^{-1} dla (2) i są zbliżone do tych w pojedynczych betainach [H3, 71].

W widmie FTIR dla (1) i (2) drgania rozciągające grup νCH_2 i νCH_3 występują w zakresie 3081-2951 cm^{-1} a drgania deformacyjne δCH_2 i δCH_3 w zakresie 1472-1352 cm^{-1} . Intensywne pasmo drgań deformacyjnych grupy metylenowej $\gamma(CH_2)$, znajduje się w zakresie 870-610 cm^{-1} .

Podobnie jak dla poprzednich związków, do uzyskania przewidywanych częstości zastosowałam procedurę skalowania zgodnie z zaleceniami Alcolea Palafox [49]. Obliczone widmo dla trihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylo-1,3-propano-diamoniowego pokazuje dwa pasma drgań $\nu_{as}(COO^-)$, co sugeruje brak ich równoważności, ponieważ trzy cząsteczki wody związane są z jedną grupą karboksylanową, podczas gdy druga grupa karboksylanowa nie jest związana wodorowo. Skalowanie harmonicznych częstości drgań metodą B3LYP/6-31G(d,p) dobrze odtwarza eksperymentalne częstości w fazie stałej. Można stąd wysunąć wniosek, że zastosowana metodologia może pomóc w interpretacji widm oscylacyjnych badanych cząsteczek w fazie stałej.

Zależność pomiędzy eksperymentalnymi 1H i ^{13}C przesunięciami chemicznymi (δ_{exp}) i izotropowymi stałymi ekranowania GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbitals) (σ_{calc}) jest liniowa, opisane przez równanie: $\delta_{exp} = a + b \cdot \sigma_{calc}$. Dobre współczynniki korelacji potwierdzają zoptymalizowaną geometrię trihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetylo-1,3-propano-diamoniowego i dihydratu *N,N'*-dikarboksymetylo-*N,N,N',N'*-tetrametyloetyleno-diamoniowego. Protony znajdują się na obrzeżu cząsteczki, a tym samym są bardziej podatne na wpływ rozpuszczalnika niż atomy węgla i zwykle zgodność między doświadczalnych i obliczonymi przesunięciami dla 1H jest gorsza niż w przypadku ^{13}C [47].

2.6. Podsumowanie i wnioski

Zadaniem naukowym, którego rozwiązania się podjęłam, było otrzymanie i zbadanie właściwości, zróżnicowanych strukturalnie aminokarboksybetain heterocyklicznych i alifatycznych, które z uwagi na obecność czwartorzędowego atomu azotu i wolnej grupy aminowej, mogą stanowić alternatywę dla stosowanych obecnie środków terapeutycznych, zwłaszcza przeciwdrobnoustrojowych.

Prowadzone przeze mnie badania skoncentrowałam na:

(1) betainach 2-aminopirydyny, 3-aminopirydyny i 4-aminopirydyny i ich solach,

- (2) solach betain ftalimidowych,
- (3) alifatycznych karboksybetainach
- (4) podwójnych betainach (gemini betainach).

Ramy pracy obejmowały: (1) syntezę nowych karboksybetain oraz określenie ich struktury, (2) zbadanie oddziaływań wewnątrz i międzycząsteczkowych, (3) określenie wpływu wiązań wodorowych na struktury otrzymanych związków, (4) analizę geometrii wiązań wodorowych i określenie ich wpływu na widma absorpcyjne i (5) zbadanie właściwości spektroskopowych badanych związków.

Badania przeprowadziłam przy wykorzystaniu technik rentgenostrukturalnych, spektroskopii w podczerwieni, spektroskopii Ramana, magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H i ^{13}C NMR) oraz obliczeń kwantowo chemicznych.

Rezultatem przeprowadzonych przeze mnie badań, które stanowią istotny wkład do nauki, jest:

1. Opracowanie unikatowych metod otrzymywania szeregu nowych aminopirydyniowych betain i ich pochodnych oraz modyfikacja opisanych wcześniej syntez.

W trakcie realizacji założonego przeze mnie programu badań przeprowadziłam syntezę nowych betain 2-NHR pirydyny i ich halogenowodorków, syntezę cyklicznych pięcio, sześć i siedmioczłonowych soli amoniowych, syntezę ftalimidowych pochodnych betain, syntezę dwufunkcyjnych alifatycznych aminoamoniowych betain i ich cyklicznych analogów oraz syntezę alifatycznych podwójnych betain. Zsyntezowane związki, to m.in.: *betaina 2-amino(karboksymetylo)pirydyny*, *chlorowoderek betainy 2-amino(karboksymetylo)pirydyny*, *betaina 2-amino(karboksyetylo)pirydyny*, *chlorowoderek betainy 3-aminopirydyny*, *bromowoderek bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydyniowy)*, *bromek 4-amino-1-(2-karboksyetylo) pirydyniowy*, *bromek 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2b][3,4]dihydropyrimidyniowy*, *chlerek 1-H-2-oxo-[1,2-b][3,4]-dihydro-pyrimidyniowy*, *nadchloran 1-H-2-oxo-pirydo[1,2-a][2,3]dihydroimidazoliowy*, *chlerek 1-H-2-oxo-pirydo[1,2-a][2,3]dihydroimidazoliowy*, *bromek 1-H-2-oxo-pirydo[1,2-a][2,3]dihydroimidazoliowy*, *chlerek N,N-dimetylo(karboetoksymetylo)-3-ftalimidopropyloamoniowy*, *chlorowoderek N,N-dimetylo(karboksymetylo)-3-ftalimidopropyloamoniowy*, *chlorowoderek 1,1-dimetylo-1-karboksymetylo-3-aminopropyloamoniowy*, *chlerek 1,1-dimetylo-3-oxo-1,4-diazepiniowy*, *trihydrat N,N'-dikarboksymetylo-N,N,N',N'-tetrametylo-1,3-propanodiamoniowy*, *dihydrat N,N'-dikarboksymetylo-N,N,N',N'-tetrametyletylenediamoniowy*.

2. Określenie struktury krystalograficznej otrzymanych betain i ich pochodnych.

Po raz pierwszy w literaturze światowej zostały opisane struktury krystalograficzne 8 związków:

1. *chlorowoderek betainy 2-amino(karboksymetylo)pirydyny*
2. *monohydrat betainy 2-amino(karboksyetylo)pirydyny*
3. *chlorowoderek betainy 3-aminopirydyny*

4. bromowodorek bis(1-karboksyetylo-3-aminopirydyniowy)
5. półhydrat bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo) pirydyniowego
6. bromek 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2b][3,4]dihydro pirymidyniowy
7. chlorek 1-H-2-oxo-[1,2-b][3,4]-dihidropirymidyniowy,
8. nadchloran 1-H-2-oxo-2,-dihydroimidazo[1,2-a]pirydyniowy

Struktury tych związków zostały wpisane do bazy danych struktur związków organicznych-CCDC (Cambridge Crystallographic Data-base Centre).

3. Przeprowadzenie badań fizykochemicznych oraz spektroskopowych pozwalających na określenie struktury otrzymanych związków w fazie gazowej i skondensowanej.

Z przeprowadzonych badań wynika że:

- w betainach i ich halogenowodorkach, obok wiązań wodorowych, występują oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy przeciwnie naładowanymi ugrupowaniami; powyższe oddziaływania mają duży wpływ na strukturę i konformację betain
- grupa NH₂ spełnia istotną rolę w strukturze otrzymanych związków a jej udział w tworzeniu wiązań wodorowych jest znaczący. Nierównocенność atomów wodoru w grupie NH₂ powoduje tworzenie różnych wiązań wodorowych, co ma duże znaczenie w procesach biochemicznych. Udział grup NH₂ w oddziaływaniach elektrostatycznych cząsteczek zwitterjonowych jest znaczący.
- hydratacja betain i ich pochodnych wpływa na strukturę, trwałość związków i typ oddziaływań elektrostatycznych w ciele stałym, roztworze i fazie gazowej (FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, B3LYP, X-ray). Dotyczy to zarówno betain aminopirydyny, ftalimidowych pochodnych betain jak i alifatycznych pojedynczych i podwójnych betain.
- w układach jonowych, tendencja do tworzenia najbardziej trwałych konformerów prowadzi do różnic w oddziaływaniach elektrostatycznych, wiązań wodorowych oraz planarności kątów.
- reakcje 2-NHR-pirydyn z kwasami bądź estrami w zależności od warunków reakcji prowadzą do powstania odpowiednich halogenowodorków betain bądź do utworzenia cyklicznych czwartorzędowych soli w których zachowana jest aromatyczność pierścienia pirydynowego. W reakcji 2-NHCH₃-pirydyny z kwasem β-bromopropionowym powstały bromowodorek betainy ulega szybkiej cyklizacji z wydzieleniem cząsteczki H₂O i powstaje bromek 1-metylo-2-oxo-pirydo[1,2b][3,4]dihidropirymidyniowy w postaci dwóch enancjomorficznych konformerów. W reakcji 2-NH₂-pirydyny z kwasem β-chloropropionowym powstaje chlorek 2-oxo-[1,2b][3,4]dihidropirymidyniowy będący w równowadze prototropowej z chlorowodorkiem 3-(2-aminopirydyno)propionowym. Reakcja tego związku z tlenkiem propylenu prowadzi do hydratu 3-(2-aminopirydyniowego)propionianu, co potwierdza fakt występowania równowagi prototropowej.
- chlorowodorek 1,1-dimetylo(karboksymetylo)-3-aminopropyloamoniowy otrzymany w reakcji 1,1-dimetylo-3-aminopropyloaminy z kwasem chlorooctowym zawiera w swej strukturze chlorek amoniowy i część betainową. Połączenie tych dwóch elementów zwiększa potencjalną funkcjonalność działania biobójczego tego związku.

- w kryształach półhydratu bromku 4-amino-1-(2-karboksyetylo)pirydyniowego występuje unikatowa asocjacja grupy karboksylowej.
- połączenia między sąsiednimi cząsteczkami betainy aminopirydyny zależą od położenia grupy NH_2 i liczby grup CH_2 w podstawniku 1-karboksyalkilowym.
- zastosowanie kwantowo chemicznych metod obliczeniowych pozwoliło na jednoznaczne przypisanie drgań normalnych w widmach IR wszystkich opisanych związków. Skalowanie harmonicznego częstotliwości drgań metodą B3LYP/6-31G(d,p) dobrze odtwarza eksperymentalne częstotliwości w fazie stałej, co pozwala na interpretację widm oscylacyjnych badanych cząsteczek w fazie stałej.

Zastosowanie szeregu metod fizykochemicznych w połączeniu z wynikami obliczeń kwantowo chemicznych pozwoliło na sformułowanie wniosków dotyczących właściwości strukturalnych i spektroskopowych pochodnych aminokarboksybetain. Przeprowadzone badania jednoznacznie wskazują na fundamentalną rolę wiązań wodorowych i oddziaływań elektrostatycznych w strukturze badanych związków. Tak jak w procesach życiowych, w których, jak to wyrazili Jeffrey i Saenger *"life without hydrogen bonds would be impossible"*, tak i wiele właściwości betain, jak ferroelektryczność, termoplastyczność, czy też aktywność powierzchniowa w istotny sposób zależą od wiązań wodorowych. Można również przypuszczać, że obserwowane różnice właściwości aminokarboksybetain i ich pochodnych będą wpływały na zróżnicowaną aktywność biobójczą tych układów. Otrzymanie związków o wielofunkcyjnym działaniu biobójczym pozwoli na zminimalizowanie narastania oporności drobnoustrojów.

2.7. Literatura

- H1. M. Szafran, I. Kowalczyk, J. Koput, J. Mol. Struct. 754 (2005) 85.
H2. M. Szafran, I. Kowalczyk, J. Koput, A. Katrusiak, J. Mol. Struct. 744-747 (2005) 59.
H3. M. Szafran, I. Kowalczyk, A. Katrusiak, J. Mol. Struct. 786 (2006) 25.
H4. M. Szafran, I. Kowalczyk, A. Katrusiak, J. Mol. Struct. 875 (2008) 244.
H5. M. Szafran, I. Kowalczyk, E. Bartoszak-Adamska, M. Jaskólski, B. Nowak-Wydra, J. Mol. Struct. 843 (2007) 107.
H6. I. Kowalczyk, M. Szafran, Arkivoc, vi (2007) 55.
H7. I. Kowalczyk, E. Bartoszak-Adamska, Z. Dega-Szafran, M. Jaskólski, M. Szafran, J. Mol. Struct. 976 (1-3) (2010) 119.
H8. I. Kowalczyk, J. Mol. Struct. 979 (1-3) (2010) 12.
H9. I. Kowalczyk, A. Katrusiak, A. Komasa, M. Szafran, J. Mol. Struct. 994 (2011) 13.
H10. I. Kowalczyk, A. Katrusiak, M. Szafran, Z. Dega-Szafran, J. Mol. Struct. 1026 (2012) 150.
H11. I. Kowalczyk, J. Mol. Struct. 928 (2009) 12.
H12. I. Kowalczyk, Molecules, 13 (2008) 379.
H13. I. Kowalczyk, J. Mol. Struct. 973 (1-3) (2010) 163.
1. M. Viertorinne, J. Valkonen, I. Pitkänen, M. Mathlouthi, J. Nurmi, J. Mol. Struct., 477, (1999) 23.
2. F.J. de Zwart, S. Slow, R.J. Payne, M. Lever, P.M. George, J.A. Gerrard, S.T. Chambers, Food Chemistry, 83, 197-204 (2003).
3. A. Schmidt, Adv. Heterocycl. Chem., 85, (2003) 67.
4. M. Szafran, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, P. Barczyński, Przemysł Chemiczny, 89/11 (2010) 1189.
5. Y. Goldberg, E. Åbele, G. Bremanis, P. Trapenciers, A. Gaukhman, J. Popelis, A. Gomtsyan, I. Kalviņš, M. Shymanska, E. Lukevics Tetrahedron, 46, (1990) 1911.
6. Z. Dega-Szafran, M. Gdaniec, M. Grunwald-Wyspiańska, I. Kowalczyk, M. Szafran, J. Mol. Struct. 322 (1994) 297.
7. Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, M. Szafran, Bull. Pol. Acad., 43, (1995) 303.
8. G. Schaack, M. Le Maire, Ferroelectric, 208, (1998) 1.
9. W. Schildkamp, J. Spilker, Z. Kristallogr. 168, (1984) 159.

10. W. Schildkamp, G. Schäfer, J. Spilker, Z. Kristallogr. 168, (1984) 187.
11. S. Hausstühl, J. Schreuer Z. Kristallogr., 211, (1996) 903.
12. J. Albers, Ferroelectrics 78, (1988) 3.
13. Ilczyszyn M.M., Ratajczak H., J. Mol. Struct. 375, (1996) 23.
14. I. Effencdy, H.I. Maibach, *Detergent and Skin Irritation*. Clinics in Dermatology, 14, (1996) 15.
15. R. Brand, T. A. Delaney, Australian Journal of Dermatology, 39, (1998) 121.
16. C. Delgado, M.D. Merchán, M.M. Velázquez, J. Anaya, Colloids and Surfaces A 280, (2006) 17.
17. P. Carmona, M. Molina, Spectrochim. Acta Part A, 49 (1993) 1.
18. J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky, P. Linda Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1, The Tautomerism of Heterocycles, New York, 1976, pp.10.
19. O. Büyükgüngör, M. Odabassoglu, C. Albayrak, P. Lönnecke, Acta Cryst. C 60 (2004) o470, and references therein.
20. A. Kvick, J. Noordick, Acta Cryst. B33 (1977) 2862.
21. K. Wijaya, O. Moers, P.G. Jones, A. Blaschette, Acta Cryst. C57 (2001) 167.
22. W. B. Rybakow, S. G. Żykw, E. W. Babajew, O. S. Mazina, Ł. A. Aslanow, Kristalografija 44(6) (1999) 1067.
23. K.M. Harmon, G.F. Avci, J. Mol. Struct. 117 (1984) 295.
24. E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data, Springer-Verlag, Berlin 2000.
25. H. Rostowska, M.J. Nowak, L. Lapinski, M. Bretner, T. Kulikowska, A. Leś, L. Adamowicz, Spectrochim. Acta 49A (1993) 551.
26. W. B. Person, K. Szczepaniak, M. M. Szczesniak, J. E. Del Bene, in Recent Experimental and Computational Advances in Molecular Spectroscopy; R. Fausto (Ed.), NATO, ASI Series, Kluwer, Dordrecht, 1993, pp. 141-169.
27. M. E. Jacox, Vibrational and Electronic Energy Levels of Polyatomic Transient Molecules. J. Phys. Chem. Ref. Data, (1994) No 3, A.C.S.; A.I.P.; N.S.R.D.S. and references therein.
28. M. Szafran, J. Koput, J. Baran, T. Głowiak, J. Mol. Struct. 436-437 (1997) 123.
29. S. Bratos, H. Ratajczak, P. Viot, in: J.C. Dore, J. Teixeira (Eds.) Hydrogen Bonded Liquids, Kluwer Academic Publishers, 1991, p. 221 and references cited therein.
30. H. Ratajczak, W. J. Orville-Thomas (Eds.) Molecular Interactions, vol. I, Wiley, New York, 1980.
31. S. Bratos, D. Hadzi, J. Chem. Phys. 27 (1957) 991.
32. A. Lautie, Y. Belabbles, Spectrochim. Acta A 52 (1996) 1903.
33. Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, J. Mol. Struct. 570 (2001) 165.
34. G. Buczak, Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, J. Mol. Struct., 436-437 (1997) 143.
35. Z. Dega-Szafran, A. Katrusiak, M. Szafran, J. Mol. Struct., 555 (2000) 203.
36. M. Szafran, J. Koput, J. Mol. Struct., 381 (1996) 157.
37. Z. Dega-Szafran, M. Szafran, Bull. Acad. Pol. Sci. Chem. 43 (1995) 295.
38. V. B. Rybakov, S.G. Zhukov, E.V. Babaev, O.S. Mazina, L.A. Aslanov, Crystallography Reports, 45 (2000) 108.
39. A. Plutecka, M. Hoffmann, U. Rychlewska, Z. Kucybała, J. Pączkowski, I. Pyszka, Acta Cryst. B62 (2006) 135.
40. Z. Dega-Szafran, M. Gdaniec, M. Grunwald-Wyspiańska, I. Kowalczyk, M. Szafran J. Mol. Struct. 322 (1994) 297
41. M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, S. Dymarska, M. Grunwald-Wyspiańska, J. Mol. Struct., 609 (2002) 10.
42. Pulay, X. Zhou, G. Fogarasi, In Recent Experimental and Computational Advances in Molecular Spectroscopy, R. Fausto, Ed.; Kluwer Academic; Netherlands, 1993; pp. 88-111.
43. M. Alcolea Palafox, Recent Res. Dev. Phys. Chem. Transworld Research Network; Trivandrum, India 2 (1998) 213.
44. P. Scott, L. Radom, J. Phys. Chem. 100 (1996) 16502.
45. M. Alcolea Palafox, Int. J. Quant. Chem. 77 (2000) 661.
46. M. Alcolea Palafox, V. K. Rastogi, Spectrochim. Acta A 58 (2002) 411.
47. K. Szczepaniak, M. M. Szcześniak, W. B. Person, J. Phys. Chem. A 104 (2000) 3852.
48. K. Szczepaniak, W. B. Person, D. Hadzi, J. Phys. Chem. A 109 (2005) 6710.
49. M. Alcolea Palafox, M. Gill, N.J. Nunez, V.K. Rastogi, L. Mittal, R. Sharma, Int. J. Quant. Chem. 103 (2005) 394.
50. Y.I. Binev, M.K. Georgieva, L.I. Daskalova, Spectrochim. Acta A 60 (2004) 2601.
51. D.A. Forsyth, A. B. Sebag, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 9483.
52. J. Emsley, Chem. Soc. Rev., 9 (1980) 91.
53. M. Szafran, A. Katrusiak, I. Kowalczyk, Z. Dega-Szafran, M. Drozd, J. Mol. Struct. 689 (2004) 213
54. J. Baran, M. Drozd, T. Głowiak, M. S' ledz', H. Ratajczak, J. Mol. Struct. 372 (1995) 131.
55. L. Leiserowitz, Acta Crystallogr. B32 (1976) 775.
56. M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, J. Mol. Struct. 995 (2011) 29.
57. M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein, Acta Crystallogr. B46 (1990) 256.

58. Yu Cheban, A.A. Dvorkin, W.K. Rotaru, T.I. Malinovskij, *Kristallografiya* 32(1987) 1027.
59. R. Rudert, B. Schultz, G. Reck, D. Volhardt, J. Krivanek, *Acta Crystallogr.* B56 (2000) 124.
60. G. Talsky, *Derivative Spectrophotometry*, VCH, Verlagsgesellschaft, mbH, Weinheim, 1994.
61. T. Borowiak, I. Wolska, P. Jenz, I. Kowalczyk, B. Brycki, A. Sztul, *J. Mol. Struct.* 891 (2008) 205.
62. N. Puviarasan, V. Arjunan, S. Mohan, *Turk. J. Chem.* 26 (2002) 323.
63. Y. Marechal, *The Hydrogen Bond and the Water Molecule, The Physics and Chemistry of Water, Aqueous and Bio Media*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2007.
64. E. Tatsch, B.J. Schrader, *Raman Spectrosc.* 26 (1995) 467.
65. B. Brycki, I. Kowalczyk, J. Werner, T. Borowiak, I. Wolska, *J. Mol. Struct.* 791 (2006) 137.
66. R. Dichfield, *Mol. Phys.* 27 (1974) 789.
67. I. M. Gulis, A.I. Komyak, K.A. Saechnikov, V.A. Tsvirko, *J. Appl. Spectrosc.* 58 (1994) 36.
68. N. Włodarczyk, P. Gilleron, R. Millet, R. Houssin, J.P. Henichart, *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2583.
69. D.-D. Wu, T.C.W. Mak, *Acta Cryst.* C52 (1996) 526.
70. Y. Li, J.-P. Zou, W.-Q. Zou, F.-K. Zheng, G.-C. Guo, C.-Z. Lu, J.-S. Huang, *Inorg. Chem. Commun.* 10 (2007) 1026.
71. Y. Buyukmurat, S. Akyuz, *S. J. Mol. Struct.* 651-653 (2003) 533.
72. D.-D. Wu, T.C.W. Mak, *J. Mol. Struct.* 326 (1994) 193.

3. Dalsze perspektywy pracy badawczej

Badania, które zamierzam realizować w najbliższej przyszłości będą kontynuacją prowadzonych przeze mnie dotychczas prac w zakresie betain, zwłaszcza w aspekcie wykorzystania ich właściwości przeciwdrobnoustrojowych. Związki te będą również wykorzystane w dużym, przygotowywanym przeze mnie projekcie dotyczącym otrzymywania i modyfikacji kropek kwantowych oraz ich wykorzystania w mikrobiologii i medycynie.

Jak wynika z przeprowadzonych dotychczas badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej w stosunku do bakterii *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, niektóre spośród otrzymanych betain, zwłaszcza betainy aminodiamoniowe, są około 1000 razy bardziej skuteczne, aniżeli dotychczas stosowane monomeryczne czwartorzędowe sole aminoalkiloamoniowe. Efekt ten spowodowany jest, m.in.: znacznie silniejszą adsorpcją kationu na ujemnie naładowanej ścianie komórkowej, wskutek większej liczby dodatnio naładowanych atomów azotu, jak również możliwością sekwestrowania jonów wapnia i magnezu. Betainy oraz ich pochodne, mają szczególne znaczenie w degradacji struktury biofilmu, w którym bytuje ponad 90% populacji drobnoustrojów w określonym środowisku, i który jest podstawowym zagrożeniem dla organizmów wyższych oraz biodeterioracji materiałów technicznych. Zniszczenie biofilmu ma fundamentalne znaczenie dla ograniczenia populacji mikroorganizmów. Badania będą zmierzały do otrzymania synergistycznie działających agregatów z gemini surfaktantami i potrójnymi betainami o dobranym do danego typu biofilmu parametrze HLB oraz potencjale *zeta*.

Skuteczność terapii z użyciem odpowiednich leków w zasadniczy sposób zależy od sposobu podania leku i wielkości wchłoniętej dawki substancji czynnych. Stąd też postać leku w wielu przypadkach decyduje o pozytywnym przebiegu leczenia. Rozwój technologii postaci leku umożliwia coraz dokładniejsze dawkowanie i doprowadzenie leku do ogniska choroby. Najnowszym sposobem pozwalającym na precyzyjne sterowanie lekiem w organizmie jest wykorzystanie kropek kwantowych. Kropka kwantowa (QD) jest nanokryształem o

wymiarach kilku nanometrów, w którym ruch uwięzionych elektronów jest ograniczony we wszystkich kierunkach. Kropki kwantowe są półprzewodnikami, których charakterystyka elektronowa jest ściśle związana z rozmiarem i kształtem indywidualnego nanokryształu.

Kropki kwantowe zostały odkryte w 1980 r. przez A. Akimova w matrycy szklanej i L. Brusa w koloidach, a nazwę wprowadził M. Reed. Dotychczasowe zastosowania kropek kwantowych związane były z tranzystorami, bateriami słonecznymi i obrazowaniem medycznym.

Wyniki badań opublikowane w 2013 r. pokazują, że kropki kwantowe mogą być bardzo dobrym nośnikiem leków. Kropki kwantowe z ZnO, pokryte ketoprofenem i dexketoprofenem pozwalają na efektywny transport transdermalny tych leków. Z kolei kropki kwantowe CdS o wymiarach cząstek od 1 do 7 nm wykazują bardzo dobrą aktywność grzybobójczą w stosunku do *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida auris*. Badania wykonane za pomocą MALDI-MS i TEM pozwoliły na stwierdzenie, że kropki kwantowe CdS uszkadzają zewnętrzną warstwę polimerów na ścianie grzybów, doprowadzając do śmierci komórki.

Wielofunkcyjne kropki kwantowe CdTe posiadają dobrze zdefiniowaną strukturę, potwierdzoną badaniami SEM, TEM, FTIR, XRD i mikroskopem fluorescencyjnym. Powyższe kropki kwantowe otrzymano przy wykorzystaniu poliglicydylometakrylanu, a następnie pokryto poliheksametylenobiguanidyną, skutecznym mikrobiocydem o strukturze czwartorzędowych soli amoniowych. Kropki kwantowe CdTe posiadają właściwości magnetyczne, przeciwdrobnoustrojowe i fluoroscencyjne. Kombinacja powyższych właściwości w pojedynczej kropce kwantowej pozwala na jej szerokie zastosowanie, m.in. w celach diagnostycznych.

Kropki kwantowe TiO₂ domieszkowane neodymem i srebrem otrzymano za pomocą metody zol-żel. Właściwości badano przy użyciu XRD, DTUV i BET. Kropki kwantowe TiO₂ z Nd i Ag wykazują aktywność w stosunku do *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*, zarówno w ciemności jak i przy świetle.

Powyższe przykłady pokazują możliwości kropek kwantowych w badaniach medycznych i mikrobiologicznych. Stąd też, planowane przeze mnie badania dotyczą otrzymania kropek kwantowych, przede wszystkim ZnO i kropek kwantowych o właściwościach magnetycznych, jak CdTe, i modyfikowanie ich zarówno betainami jak i gemini surfaktantami o zróżnicowanych wartościach HLB, w celu wykorzystania ich w badaniach biomedycznych.

