

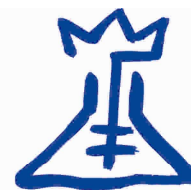


UNIWERSYTET GDAŃSKI



IN MARI VIA TERRA

WYDZIAŁ CHEMII
Katedra Chemii Fizycznej



CHEMIA UG

dr Artur Sikorski

Wydział Chemii UG, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, tel. (+48 58) 523 5112, fax (+48 58) 523 5012,
e-mail: artur.sikorski@ug.edu.pl, www.chem.ug.edu.pl

ZAŁĄCZNIK 3A

AUTOREFERAT

ARTUR SIKORSKI

**UNIWERSYTET GDAŃSKI
WYDZIAŁ CHEMII**

GDAŃSK 2016

1. Dane osobowe

Imię i Nazwisko: Artur Sikorski

2. Dyplomy i stopnie naukowe

26.06.2001 – tytuł zawodowy magistra; praca magisterska zatytułowana: „Struktura krystaliczna i sieć wiązań wodorowych w 2,4-diamino-6-piperydino-3-tlenku-pirymidyny (minoksidilu) i jego semichlorowodorku”

Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii

Opiekun naukowy: prof. dr hab. inż. Jerzy Błażejowski

01.03.2006 – stopień naukowy doktora nauk chemicznych; praca doktorska zatytułowana: „Struktura w fazie krystalicznej wybranych 9-karboksyloakrydynowych oraz 10-metylo-9-karboksyloakrydyniowych estrów fenylowych”

Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii

Promotor: prof. dr hab. inż. Jerzy Błażejowski

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Fizycznej

asystent: 21.10.2005 – 20.10.2006

adiunkt: 21.10.2006 – do dnia dzisiejszego

4. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

A) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Wieloskładnikowe kryształy z udziałem akrydyn – struktura i analiza oddziaływań międzycząsteczkowych

B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

[H1] Kowalska, K., Trzybiński, D., Sikorski, A.

Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystals formed from acridine and benzoic acids
CrystEngComm 17(2015) 7199-7212 (IF₂₀₁₄=4,034)

[H2] Sikorski, A. Trzybiński, D.

Co-crystals and salts formed from 4-fluorobenzoic acid and heteroaromatic nitrogenous bases
Tetrahedron Letters 54 (2013) 1463-1466 (IF₂₀₁₃=2,391)

[H3] Trzybiński, D., Sikorski, A.

Solvent-bridged frameworks of hydrogen bonds in crystals of 9-aminoacridinium halides
CrystEngComm 15 (2013) 6808-6818 (IF₂₀₁₃=3,858)

[H4] Sikorski, A. Trzybiński, D.

Anion-controlled networks of intermolecular interactions in the crystal structure of 9-aminoacridinium salts
Tetrahedron 67 (2011) 1479-1484 (IF₂₀₁₁=3,025)

[H5] Sikorski, A. Trzybiński, D.

The influence of benzoate anion substituents on the crystal packing and hydrogen-bonding network of 9-aminoacridinium salts
Tetrahedron 67 (2011) 2839-2843 (IF₂₀₁₁=3,025)

[H6] Sikorski, A. Trzybiński, D.

Networks of intermolecular interactions involving nitro groups in the crystals of three polymorphs of 9-aminoacridinium 2,4-dinitrobenzoate · 2,4-dinitrobenzoic acid
Journal of Molecular Structure 1049 (2013) 90-98 (IF₂₀₁₃=1,599)

[H7] Sikorski, A. Trzybiński, D.

Structural insight into the interactions between a cationic dye and an anionic surfactant in crystals of 9-aminoacridinium dodecyl sulfate
Journal of Molecular Structure 1076 (2014) 490-495 (IF₂₀₁₄=1,602)

[H8] Sikorski, A. Trzybiński, D.

Synthesis and structural characterization of a cocrystal salt containing acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid
Tetrahedron Letters 55 (2014) 2253-2255 (IF₂₀₁₄=2,379)

✉ – autor korespondencyjny

Sumaryczny współczynnik wpływu IF dla publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego: 21,913 – obliczony na podstawie danych z roku opublikowania pracy (średni IF: 2,739 na pracę).

Oświadczenia habilitanta dotyczące zakresu wykonanych prac i udziału procentowego, omówienie pozostałych osiągnięć badawczych oraz dalszych planów naukowych znajdują się w Załączniku 4.

Oświadczenia współautorów artykułów dotyczące ich indywidualnego wkładu w powstanie poszczególnych prac znajdują się w Załączniku 5.

Wieloskładnikowe kryształy z udziałem akrydyn – struktura i analiza oddziaływań międzycząsteczkowych

Wstęp

Pochodne akrydyny stanowią interesujący obiekt badań, gdyż wiele z nich to aktywne substancje farmaceutyczne. Związki te, głównie aminoakrydyny, wykazują wiele właściwości leczniczych, takich jak: przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe, przeciwprionowe, przeciwwirusowe i inne.¹⁻⁸ Znajdują one również zastosowanie jako barwniki oraz znaczniki chemiluminescencyjne we współczesnej analityce klinicznej.⁹⁻¹⁰ Wyjątkowe właściwości pochodnych akrydyny wynikają z możliwości ich oddziaływania z makromolekułami, czego najważniejszym przykładem jest interkalacja.¹¹⁻¹² Proces ten, w uproszczeniu, polega na tym, iż szkielet akrydyny, który stanowią trzy skondensowane pierścienie aromatyczne (w tym centralny – heteroaromatyczny, zawierający endocykliczny atom azotu) może wbudowywać się w podwójną helisę DNA, lokując się między komplementarnymi parami zasad nukleinowych. Do utworzenia kompleksu interkalacyjnego z DNA dochodzi głównie w wyniku oddziaływań z udziałem elektronów π układów aromatycznych interkalatora i zasad nukleinowych, a kompleks ten jest stabilizowany przez wiązania wodorowe, oddziaływania van der Waalsa, czy siły elektrostatyczne.

Jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej farmacji jest poszukiwanie nowych form leków w celu zmniejszenia czasu i kosztów ich wytwarzania oraz ulepszenia ich właściwości farmakodynamicznych oraz farmakokinetycznych.¹³⁻¹⁹ Rozwiązanie tych problemów jest możliwe między innymi dzięki inżynierii krystalicznej. Inżynieria krystaliczna to dynamicznie rozwijający się obszar nauki, której jednym z głównych celów jest projektowanie i otrzymywanie kryształów wieloskładnikowych o określonej (założonej) strukturze oraz pożądanych właściwościach.²⁰⁻²⁴ Dotyczy to nie tylko kryształów związków wykazujących działanie lecznicze¹³⁻²⁴, ale również takich, które mogą znaleźć zastosowanie w praktyce, na przykład jako materiały wykazujące właściwości optyczne nieliniowe, ferroelektryczne, katalityczne i wiele innych.²⁵⁻²⁷ Realizacja powyższych celów jest możliwa poprzez poznanie i zrozumienie oddziaływań, takich jak: silne i słabe wiązania wodorowe, oddziaływania z udziałem atomów halogenów, elektronów π układów aromatycznych i oddziaływania van der Waalsa, między grupami funkcyjnymi cząsteczek stanowiących poszczególne komponenty takich kryształów.^{14,16-25,28-33} Występowanie tych oddziaływań prowadzi do agregacji cząsteczek/ionów w kryształach i utworzenia charakterystycznych motywów strukturalnych (syntonów supramolekularnych).²⁰⁻²³ Pomimo wielu badań ukierunkowanych na otrzymywanie kryształów wieloskładnikowych oraz analizę oddziaływań między różnymi grupami funkcyjnymi i syntonów, mogących powstawać z ich udziałem, przewidywanie budowy takich kryształów i ich właściwości jest nadal zadaniem trudnym.²³⁻²⁴ Główne problemy to możliwość różnej orientacji cząsteczek w kryształach, niedokładność w oszacowaniu energii oraz wpływu czynników termodynamicznych i kinetycznych na proces wzrostu kryształów.³⁴⁻³⁵ Dlatego też wstępnym etapem projektowania wieloskładnikowych kryształów o oczekiwanej strukturze jest uwzględnienie małej liczby grup funkcyjnych w cząsteczkach stanowiących ich poszczególne komponenty, w celu ograniczenia ilości oddziaływań niekwalencyjnych mogących powstawać między nimi. Takie podejście nie tylko ogranicza możliwości rozmieszczenia cząsteczek w kryształach, ale również umożliwia określenie wpływu ich modyfikacji strukturalnych, na przykład dodatkowych podstawników w cząsteczkach, czy wpływu obecności molekuł rozpuszczalnika

(solwaty), na występowanie oraz powtarzalność oddziaływań i syntonów tworzących się między różnymi grupami funkcyjnymi tych cząsteczek oraz na ich upakowanie.

W ostatnich latach obserwuje się zwiększone zainteresowanie akrydyną w kontekście projektowania i otrzymywania kryształów wieloskładnikowych (trój- i więcej składnikowych) ze względu na jej zdolność do współkryształizacji z innymi związkami.³⁶⁻³⁹ W przypadku akrydyn podstawionych grupą/grupami aminowymi (aminoakrydyn), zainteresowanie to jest zdecydowanie mniejsze, a jednym z głównych powodów są problemy z uzyskaniem monokryształów nadających się do badań metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Powyższe powody stanowiły główną przesłankę podjęcia przeze mnie badań prowadzonych w ramach osiągnięcia naukowego.

Zaplanowane przeze mnie badania naukowe obejmowały otrzymanie wieloskładnikowych kryształów z udziałem akrydyn, określenie ich struktur metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach i analizę oddziaływań międzycząsteczkowych w nich występujących oraz określenie właściwości wybranych związków metodami termoanalitycznymi i spektralnymi.

Mając na uwadze rodzaj zasady heterocyklicznej stanowiącej jeden z komponentów kryształów wieloskładnikowych, wyniki badań przedstawione są dla trzech grup:

- a) kokryształów akrydyny z kwasami benzoowymi,
- b) soli 9-aminoakrydyniowych,
- c) wieloskładnikowych kryształów zawierających inne aminoakrydyny.

1. Kokryształy akrydyny z kwasami halogenbenzoowymi.^[H1-H2]

Z punktu widzenia badań krystalograficznych akrydyna jest dość dobrze poznanym związkiem heterocyklicznym. Do dnia dzisiejszego, w bazie *Cambridge Structural Database* (CSD, wersja 5.36; aktualizacja: maj 2015) zostało zdeponowanych 175 struktur kryształów z udziałem akrydyny, z czego 113 to struktury kryształów związków organicznych (w tym sześciu odmian polimorficznych akrydyny). Wśród wyżej wymienionych, znajdują się również struktury kryształów wieloskładnikowych zawierających akrydynę i kwasy karboksylowe (36 struktur zdeponowanych w bazie CSD, w tym 11 zawierających kwasy benzoowe),⁴⁰⁻⁴⁵ nie były jednak prowadzone badania strukturalne kompleksów akrydyny z monopodstawionymi atomem halogenu kwasami benzoowymi. Ogólnie, w bazie CSD znajduje się względnie niewiele struktur kryształów związków organicznych zawierających cząsteczki/jony takich kwasów (10, 21, 7 i 4 struktury kryształów zawierających cząsteczki/jony kwasów benzoowych podstawionych w pozycji *orto*-; 11, 32, 8 i 14 struktur kryształów zawierających cząsteczki/jony kwasów benzoowych podstawionych w pozycji *meta*- oraz 14, 40, 20 i 11 struktur kryształów zawierających cząsteczki/jony kwasów benzoowych podstawionych w pozycji *para*-, odpowiednio atomem fluoru, chloru, bromu oraz jodu – włączając w to struktury samych kwasów).

Mając na uwadze powyższe, otrzymałem serię kompleksów akrydyny z kwasami: benzoowym (związek **1**) 2-fluorobenzoowym (**2**), 2-chlorobenzoowym (**3**), 2-bromobenzoowym (**4**), 2-jodobenzoowym (**5**), 3-fluorobenzoowym (**6**), 3-chlorobenzoowym (**7**), 3-bromobenzoowym (**8**), 3-jodobenzoowym (**9**) oraz 4-fluorobenzoowym (**10**). Głównym celem podjętych przeze mnie badań było określenie wpływu podstawnika halogenowego w pierścieniu aromatycznym kwasu benzoowego na oddziaływania międzycząsteczkowe oraz upakowanie cząsteczek w kryształach badanych związków.

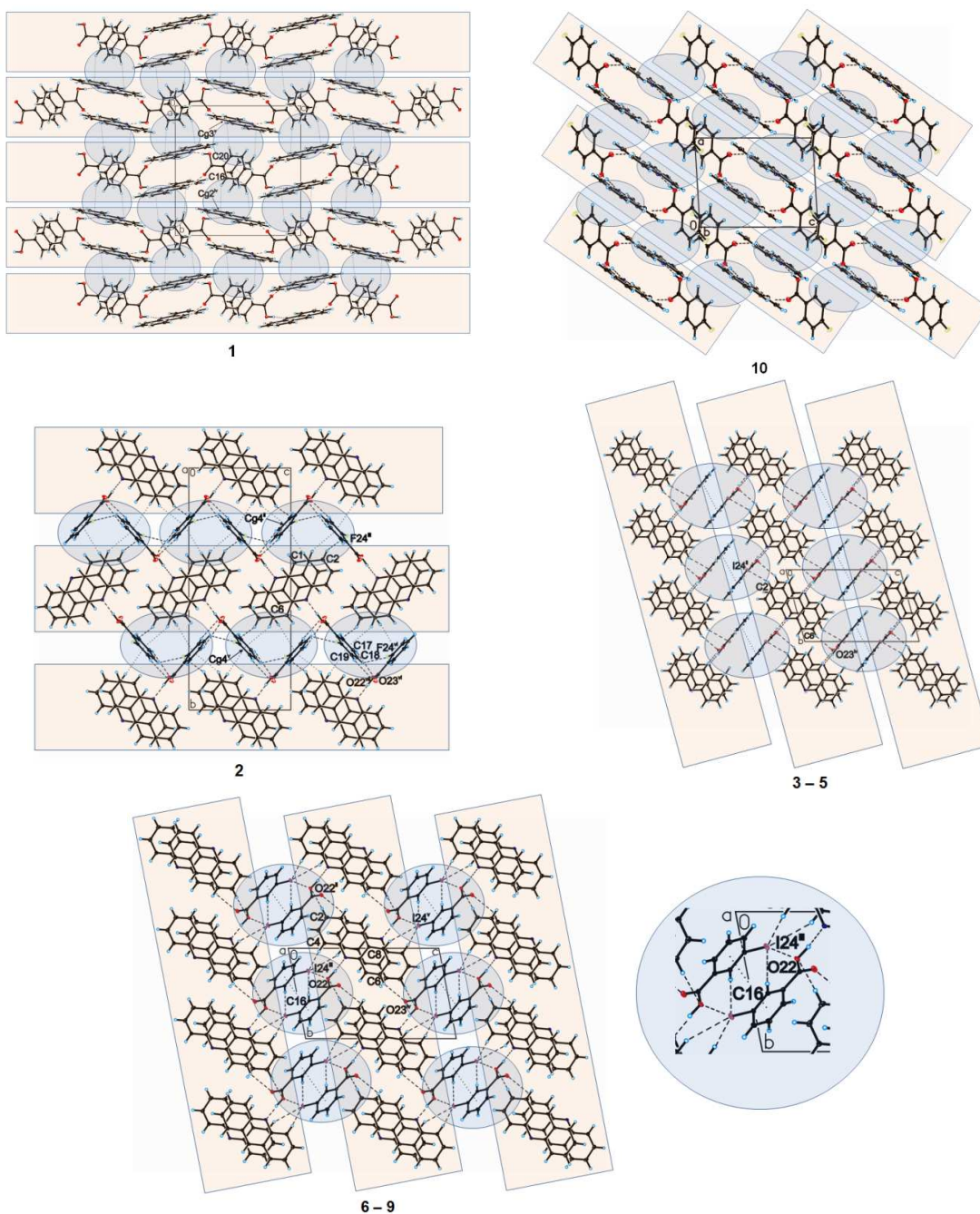
Z badań przeprowadzonych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach wynika, iż wszystkie badane kompleksy to kokryształy, w których

podstawowym motywem strukturalnym jest heterodimeryczny synton $O_{(kwas)}-H\cdots N_{(akrydyna)}$. Cząsteczki z sąsiednich heterodimerów są zaangażowane w oddziaływania z udziałem elektronów π układów aromatycznych akrydyny ($\pi_{(akrydyna)}\cdots\pi_{(akrydyna)}$) oraz wiązania wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(kwas)}=C$, w których uczestniczą atomy wodoru związane z atomami węgla C8 i/lub C9 szkieletu akrydyny i tworzą centrosymetryczne heterotetramery (rys. 1). W kokryształe akrydyny z kwasem benzoowym (1), między sąsiednimi tetramerami nie występują oddziaływania typu π -stacking z udziałem układów aromatycznych cząsteczki akrydyny. Obserwuje się natomiast wiązania wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(kwas)}$ oraz oddziaływania $\pi_{(kwas)}\cdots\pi_{(kwas)}$, a tetramery układają się w warstwy, między którymi występują słabe oddziaływania $C_{(kwas)}-H\cdots\pi_{(akrydyna)}$. Podobną budowę posiada kompleks akrydyny z kwasem 4-fluorobenzoowym (10), w kryształe którego sąsiednie tetramery w warstwie uczestniczą w oddziaływaniach $C_{(akrydyna)}-H\cdots F$, $C_{(akrydyna)}-H\cdots\pi_{(kwas)}$ oraz $\pi_{(kwas)}\cdots\pi_{(kwas)}$. W kryształach pozostałych związków, w których między tetramerami występują oddziaływania $\pi_{(akrydyna)}\cdots\pi_{(akrydyna)}$, zorientowane antyrównolegle względem siebie („głowa do ogona”) cząsteczki akrydyny układają się w stosy, a tetramery – w kolumny. W kokryształach akrydyny z podstawionymi w pozycji *orto*- atomem halogenu kwasami benzoowymi w kolumnach tych, oprócz oddziaływań z udziałem elektronów π układów aromatycznych cząsteczki akrydyny, obserwuje się oddziaływania, w których uczestniczą atomy halogenów ($C_{(kwas)}-H\cdots X$ (2-5), $C_{(akrydyna)}-H\cdots X$ (3-4), $F\cdots F$ (2) oraz $I\cdots O-C_{(karboksy)}$ (5)). W kryształach związków 2-9, sąsiednie kolumny tetramerów układają się w warstwy. W kryształach kompleksów akrydyny z podstawionymi w pozycji *orto*- atomem halogenu kwasami benzoowymi w obrębie warstwy występują oddziaływania $C_{(akrydyna)}-H\cdots X$ (2-5), $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(kwas)}$ (3-5) oraz $C_{(akrydyna)}-H\cdots\pi_{(kwas)}$ (2-4), a między warstwami – oddziaływania $C_{(kwas)}-H\cdots F$, $C_{(kwas)}-H\cdots O_{(kwas)}$, $C_{(akrydyna)}-H\cdots\pi_{(kwas)}$ (2) i $\pi_{(kwas)}\cdots\pi_{(kwas)}$ (3-5). W izostrukuralnych kryształach kompleksów akrydyny z podstawionymi w pozycji *meta*- atomem halogenu kwasami benzoowymi (6-9), w warstwach tych obserwuje się wiązania wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(kwas)}$ (jedynie w kryształe związku 6 pojawia się dodatkowo słabe wiązanie wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots X$ z udziałem nieuporządkowanego atomu fluoru), a między warstwami występują oddziaływania $C_{(akrydyna)}-H\cdots X$, $C_{(kwas)}-H\cdots X_{(kwas)}$, $\pi_{(kwas)}\cdots\pi_{(kwas)}$ oraz wiązanie halogenowe $X\cdots O-C_{(karboksy)}$.

Temperatury topnienia kokryształów akrydyny z podstawionymi atomem halogenu w pozycji *orto*- kwasami benzoowymi są niższe niż akrydyny oraz odpowiednich kwasów benzoowych i wzrastają w szeregu: $4 < 3 < 2 < 5$. Inna tendencja jest obserwowana w kompleksach akrydyny z kwasami benzoowymi podstawionymi atomem halogenu w pozycji *meta*-. Temperatury topnienia tych związków są wyższe niż akrydyny i niższe niż odpowiednich kwasów benzoowych i wzrastają w szeregu: $6 < 7 < 8 < 9$. Temperatury topnienia związków 6-9 wzrastają ze spadkiem elektroujemności atomu halogenu i wzrostem wartości ΔpK_a ($\Delta pK_a = pK_a(\text{zasada}) - pK_a(\text{kwas})$). W przypadku związków 2-5 obserwuje się wzrost temperatury topnienia ze wzrostem elektroujemności atomu halogenu oraz spadkiem wartości ΔpK_a . W tej grupie związków wyjątkiem jest kokryształ akrydyny z kwasem 2-jodobenzoowym (5), którego temperatura topnienia jest najwyższa, a ΔpK_a – jedną z najwyższych, spośród związków 2-5. Temperatura topnienia kokryształu akrydyny z kwasem benzoowym (1) jest jedną z najniższych, natomiast kompleks akrydyny z kwasem 4-fluorobenzoowym (10) topi się w temperaturze zbliżonej do temperatury topnienia akrydyny.

Obserwuje się zależności między temperaturami topnienia oraz oddziaływaniami międzycząsteczkowymi występującymi w kryształach kompleksów akrydyny z podstawionymi w pozycji *orto*-/*meta*- atomem halogenu kwasami benzoowymi.

W kryształach związków **2–5**, liczba i siła oddziaływań C–H...O oraz C–H... π jest porównywalna, jednakże, w przypadku wiązań wodorowych z udziałem atomów halogenów, C–H...X, ich liczba maleje ze spadkiem elektroujemności atomu halogenu i wynosi odpowiednio 6, 4, 4 oraz 2. W kompleksie akrydyny z kwasem 2-jodobenzoowym (**5**), oprócz wyżej wspomnianych wiązań wodorowych, występuje silne wiązanie halogenowe I...O–C (odległość $d(\text{I}\cdots\text{O}) = 3,26 \text{ \AA}$ jest mniejsza od sumy promieni van der Waalsa atomów jodu oraz tlenu wynoszącej $3,50 \text{ \AA}$). Z kolei, w kokryształe akrydyny z kwasem 2-fluorobenzoesowym (**2**), w którym obserwuje się największą liczbę wiązań wodorowych C–H...X, występuje dodatkowo oddziaływanie F...F z udziałem nieuporządkowanego atomu fluoru (odległość $d(\text{F}\cdots\text{F}) = 2,81 \text{ \AA}$ jest mniejsza od sumy promieni van der Waalsa wynoszącej $2,94 \text{ \AA}$).



Rys. 1. Upakowanie cząsteczek w kokryształach akrydyny z kwasem benzoowym (**1**) oraz z monopodstawionymi atomem halogenu kwasami benzoowymi (**2–10**).

Występowaniu wyżej wspomnianych oddziaływań w strukturach związków **5** oraz **2**, odpowiadają najwyższe temperatury topnienia spośród kompleksów akrydyny z podstawionymi w pozycji *orto*- atomem halogenu kwasami benzoesowymi. W przypadku związków **6-9** obserwuje się, że ich temperatury topnienia wzrastają ze wzrostem siły wiązania halogenowego $X\cdots O-C$ – odległość między atomami halogenu i tlenu jest większa o około 0,31, 0,13 i 0,05 Å (odpowiednio dla związków **6-8**) oraz mniejsza, o około 0,03 Å (**9**), od sumy promieni van der Waalsa atomu halogenu i atomu tlenu. Analogiczną zależność jak w przypadku związków **6-9**, stwierdza się w stosunku do obserwowanej w znanych strukturach kryształów monopodstawionych w pozycji *orto*-/*meta*- atomem halogenu kwasów benzoesowych. W kryształach tych związków, cząsteczki kwasów układają się w stosy, a między sąsiednimi stosami występują wiązania wodorowe $C-H\cdots X$ oraz wiązanie halogenowe $X\cdots X$, których siła odpowiednio słabnie (wiązania wodorowe) oraz rośnie (wiązanie halogenowe) ze zmniejszeniem elektroujemności atomu halogenu.

Podsumowując, w kokryształach akrydyny z monopodstawionymi atomem halogenu kwasami benzoesowymi podstawowym motywem strukturalnym jest heterodimeryczny synton $O_{(kwas)}-H\cdots N_{(akrydyna)}$. Cząsteczki z sąsiednich dimerów tworzą heterotetramery poprzez oddziaływania $\pi_{(akrydyna)}\cdots\pi_{(akrydyna)}$ oraz wiązania wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(kwas)}=C$. Tetramery takie są również obserwowane w strukturach kryształów kompleksów akrydyny z innymi kwasami benzoesowymi.⁴⁰⁻⁴⁵ Z badań przeprowadzonych dla tych kompleksów wynika, iż do takiej agregacji cząsteczek dochodzi głównie poprzez oddziaływania $\pi_{(akrydyna)}\cdots\pi_{(akrydyna)}$, a występowanie wiązań wodorowych $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(kwas)}=C$ jest zależne od wzajemnego ułożenia (przesunięcia) cząsteczek akrydyny w obrębie tetrameru oraz położenia i właściwości protonodonorowych/protonoakceptorowych podstawników w pierścieniu aromatycznym cząsteczki kwasu. W kryształach kompleksów akrydyny z podstawionymi w pozycji *orto*-/*para*- atomem halogenu kwasami benzoesowymi oddziaływania z udziałem atomów halogenu obserwuje się głównie w obrębie warstw, natomiast w kryształach kompleksów akrydyny z podstawionymi w pozycji *meta*- atomem halogenu kwasami benzoesowymi – między warstwami, w które układają się tetramery. W kokryształach akrydyny z kwasami benzoesowymi podstawionymi atomem fluoru, chloru oraz bromu istotnym czynnikiem determinującym upakowanie cząsteczek są wiązania wodorowe z udziałem atomu halogenu, natomiast w przypadku kwasów podstawionych atomem jodu – wiązania halogenowe. Potwierdza to ogólną obserwację dotyczącą kompleksów związków heterocyklicznych z halogenokwasami.⁴⁶⁻⁵⁰

2. Sole 9-aminoakrydyniowe.^[H2-H7]

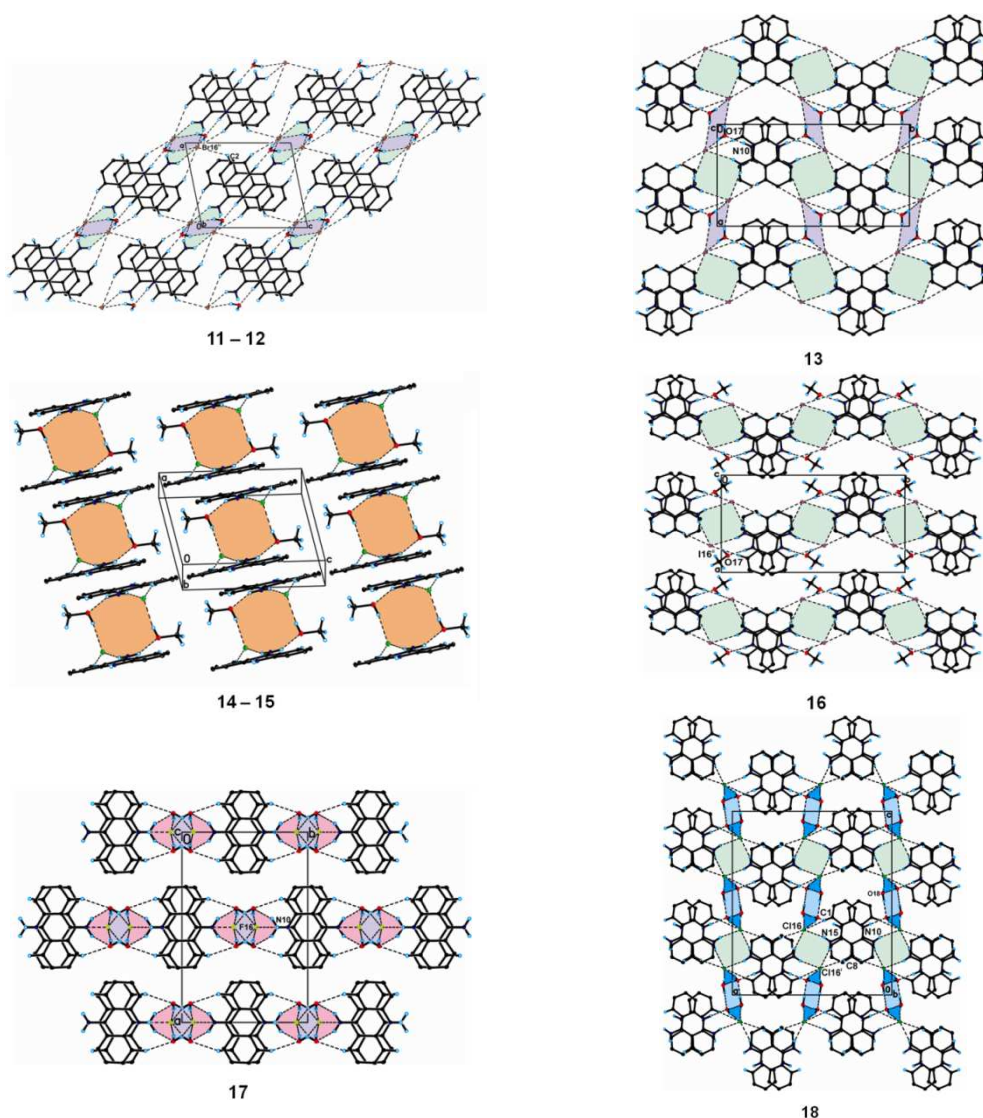
Gdy w 2010 roku rozpoczynałem badania dotyczące wieloskładnikowych kryształów z udziałem akrydyn, w bazie CSD było zdeponowanych zaledwie 12 struktur kryształów związków, w których jeden z komponentów jest 9-aminoakrydyna, w tym 6 struktur kryształów związków organicznych, to jest: monohydratu chlorku 9-aminoakrydyniowego (1974)⁵¹ (w nawiasach podany jest rok, w którym ukazało się doniesienie), dihydratu chlorku 9-aminoakrydyniowego (1980),⁵² półhydratu 9-aminoakrydyny (1983),⁵³ dwóch kompleksów 9-aminoakrydyny z nukleozydami: adenylo-(3'-3')-urydyną (1975)⁵⁴ i 5-jodocytydylo-(3'-5')-ganozyną (1979),⁵⁵ oraz soli wywodzącej się od 9-aminoakrydyny i sulfadymidyny (1988)⁵⁶. Aktualnie, w bazie CSD dostępne są dane dotyczące 55 struktur kryształów z udziałem 9-aminokakrydyny, wśród których 27 to struktury kompleksów metaloorganicznych, w których jeden z ligandów stanowi ten związek (badania prowadzone przez Z. Derikvand i in.⁵⁷⁻⁵⁹ oraz H. Eshtiagh-Hosseini in.⁶⁰⁻⁶²). Prowadzone przeze mnie badania są pierwszymi, regularnymi, dotyczącymi kryształów związków organicznych zawierających

9-aminoakrydynę. Świadczyć może o tym fakt, iż spośród 28 zdeponowanych w bazie CSD struktur kryształów związków organicznych zawierających 9-aminoakrydynę, 19 stanowi wynik badań prowadzonych w ramach osiągnięcia naukowego.

Głównym celem pierwszego etapu podjętych przeze mnie badań nad wieloskładnikowymi kryształami z udziałem 9-aminoakrydyny było określenie wpływu obecności cząsteczek rozpuszczalnika na oddziaływania z udziałem endocyklicznego atomu azotu/grupy aminowej kationu 9-aminoakrydyniowego oraz anionów halogenkowych. W tym celu otrzymałem kryształy i określiłem struktury monohydratów: bromku 9-aminoakrydyniowego (**12**) oraz jodku 9-aminoakrydyniowego (**13**), metanolatów: chlorku 9-aminoakrydyniowego (**14**), bromku 9-aminoakrydyniowego (**15**) i jodku 9-aminoakrydyniowego (**16**) oraz dihydratu fluorku 9-aminoakrydyniowego (**17**). Otrzymałem również kryształy i określiłem na nowo (z większą precyzją) wyżej wspomniane, znane struktury: monohydratu (**11**) oraz dihydratu (**18**) chlorku 9-aminoakrydyniowego (rys. 2).

W kryształach monohydratów halogenków 9-aminoakrydyniowych (**11–13**), podstawowym motywem strukturalnym są centrosymetryczne heterotetramery *bis[kation...anion]*, powstające poprzez wiązania wodorowe z udziałem grup aminowych ($-\text{NH}_2$) dwóch kationów 9-aminoakrydyniowych oraz dwóch anionów halogenkowych (X^-), tworzące cykliczny synton $[\dots\text{X}\dots\text{H}-\text{N}-\text{H}\dots]_2$.^{63–68} Tetramery te są stabilizowane przez słabe wiązania wodorowe $\text{C}_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\dots\text{X}^-$, w które zaangażowane są atomy wodoru związane z atomami węgla C1 i/lub C8 szkieletu akrydyny (oddziaływania te występują w kryształach wszystkich solwatów halogenków 9-aminoakrydyniowych i stabilizują tworzące się addukty jonów). W izostrukturnych kryształach monohydratów chlorku 9-aminoakrydyniowego i bromku 9-aminoakrydyniowego (**11–12**), tetramery tworzą warstwy, w których między zorientowanymi antyrównolegle względem siebie, układającymi się w stopy kationami 9-aminoakrydyniowymi występują oddziaływania z udziałem elektronów π układów aromatycznych ($\pi_{(\text{akrydyna})}\dots\pi_{(\text{akrydyna})}$). Cząsteczki wody wbudowują się w warstwy w taki sposób, że oddziałują z jonami halogenkowymi z sąsiednich tetramerów poprzez wiązania wodorowe $\text{O}_{(\text{woda})}-\text{H}\dots\text{X}^-$, z utworzeniem centrosymetrycznych klastrów $[\text{X}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$, oraz biorą udział w wiązaniu wodorowym z udziałem endocyklicznego atomu azotu kationu $\text{N}^+_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\dots\text{O}_{(\text{woda})}$. Na przemian ułożone tetramery oraz klastry tworzą nieskończone łańcuchy w obrębie warstwy, a między sąsiednimi warstwami obserwuje się słabe wiązania wodorowe $\text{C}_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\dots\text{X}^-$. W kryształach monohydratu jodku 9-aminoakrydyniowego (**13**) tetramery tworzą pofałdowane warstwy. W obrębie tych warstw obserwuje się stopy kationów 9-aminoakrydyniowych, w których sąsiednie kationy są obrócone na przemian o kąt około $\pm 130^\circ$ względem prostej przechodzącej, w przybliżeniu, przez środki centralnych pierścieni szkieletów akrydyny (kationy są rozmieszczone względem płaszczyzny ślizgowej przechodzącej przez szkielet akrydyny). Wskutek tego, w stosach tych dominującą rolę pełnią oddziaływania z udziałem elektronów π centralnego pierścienia kationu 9-aminoakrydyniowego. Cząsteczki wody wbudowują się między warstwy w taki sposób, że oddziałują z jonami halogenkowymi z sąsiednich warstw poprzez wiązania wodorowe $\text{O}_{(\text{woda})}-\text{H}\dots\text{X}^-$ – z utworzeniem wcześniej obserwowanych centrosymetrycznych klastrów $[\text{X}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$ – oraz biorą udział w wiązaniu wodorowym $\text{N}^+_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\dots\text{O}_{(\text{woda})}$.

W izostrukturnych kryształach metanolatów chlorku 9-aminoakrydyniowego i bromku 9-aminoakrydyniowego (**14–15**), obserwuje się centrosymetryczne addukty z udziałem cząsteczek rozpuszczalnika *bis[kation...anion...cząsteczka rozpuszczalnika]*, powstające poprzez wiązania wodorowe, w które zaangażowane są grupy $-\text{NH}_2$ dwóch kationów 9-aminoakrydyniowych, dwa aniony halogenkowe oraz grupy $-\text{OH}$ dwóch cząsteczek metanolu, tworzące cykliczny synton $[\dots\text{X}\dots\text{H}-\text{N}-\text{H}\dots\text{O}_{(\text{metanol})}-\text{H}\dots]_2$.



Rys. 2. Upakowanie jonów i cząsteczek w kryształach solwatów halogenków 9-aminoakrydyniowych (**11–18**) (synton $[\cdots X \cdots H-N-H \cdots]_2$ jest zaznaczony kolorem jasnozielonym, synton $[\cdots X \cdots H-N-H \cdots O_{(metanol)}-H \cdots]_2$ – kolorem pomarańczowym, synton $[\cdots F \cdots H-O_{(woda)} \cdots H-N-H \cdots O_{(woda)}-H \cdots]$ – kolorem różowym, klastry $[X_2(H_2O)_2]^{2-}$ – kolorem fioletowym, klastry $(H_2O)_4$ – kolorem jasnoniebieskim, klastry $[Cl_2(H_2O)_4]^{2-}$ – kolorem ciemnoniebieskim).

Sąsiednie addukty układają się w warstwy, w których zorientowane antyrównolegle względem siebie kationy 9-aminoakrydyniowe tworzą stosy oraz są zaangażowane w wiązania wodorowe $N^+_{(akrydyna)}-H \cdots X^-$ z jonami halogenkowymi, a między warstwami występują oddziaływania van der Waalsa. Kryształ metanolatu jodku 9-aminoakrydyniowego (**16**) posiada podobną budowę do izostrukuralnego z nim monohydratu jodku. Zastąpienie cząsteczki wody cząsteczką metanolu skutkuje tym, iż molekuly rozpuszczalnika są zaangażowane jedynie w wiązania wodorowe stabilizujące warstwę, $N^+_{(akrydyna)}-H \cdots O_{(metanol)}$ oraz $O_{(metanol)}-H \cdots I^-$, a między sąsiednimi warstwami występują oddziaływania van der Waalsa.

Asymetryczną część komórki elementarnej fluorku 9-aminoakrydyniowego (**17**) stanowi pół kationu 9-aminoakrydyniowego, pół anionu fluorkowego oraz jedna cząsteczka wody (atomy N15, C9, N10 i H10 kationu 9-aminoakrydyniowego oraz anion F^- zajmują położenie szczególne – leżą na dwukrotnej osi symetrii). W kryształzie związku **17** obserwuje się addukt o symetrii C_2 , $[kation \cdots (cząsteczka\ rozpuszczalnika)_2 \cdots anion]$, powstający poprzez wiązania wodorowe z udziałem grup $-NH_2$ dwóch kationów

9-aminoakrydyniowych, dwóch cząsteczek wody oraz jonu fluorkowego, tworzące cykliczny synton $[\cdots F \cdots H - O_{(woda)} \cdots H - N - H \cdots O_{(woda)} - H \cdots]$. Sąsiednie addukty tworzą warstwy, w których zorientowane antyrównolegle względem siebie kationy układają się w stosy oraz są zaangażowane w wiązania wodorowe $N^+_{(akrydyna)} - H \cdots F^-$. W warstwach tych, cząsteczki wody oraz jony fluorkowe z sąsiednich adduktów biorą udział w wiązaniach wodorowych $O_{(woda)} - H \cdots F^-$, tworząc centrosymetryczny klaster $[X_2(H_2O)_2]^{2-}$, wcześniej obserwowany w kryształach monohydratów. Na przemian ułożone addukty oraz klastry tworzą nieskończone taśmy w obrębie warstw, a między sąsiednimi warstwami występują oddziaływania van der Waalsa.

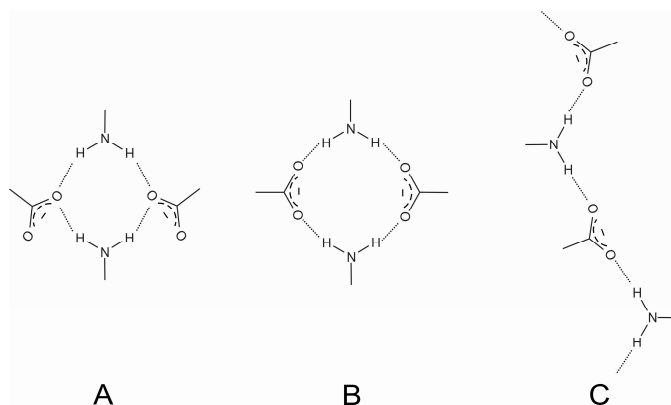
Kryształ dihydratu chlorku 9-aminoakrydyniowego (**18**) posiada podobną budowę do solwatów jodku 9-aminoakrydyniowego – jony rozmieszczone wokół dwukrotnej osi symetrii tworzą heterotetramer *bis[kation \cdots anion]*, a sąsiednie tetramery układają się w pofałdowane warstwy. W warstwach tych kationy 9-aminoakrydyniowe z sąsiednich stosów nie są jednak ułożone równolegle, jak miało to miejsce w kryształach jodków 9-aminoakrydyniowych, lecz układają się pod kątem około 30°. Jest to związane z tym, iż cząsteczki rozpuszczalnika wbudowują się między warstwy w taki sposób, że jedna z cząsteczek wody jest zaangażowana w wiązania wodorowe $N^+_{(akrydyna)} - H \cdots O_{(woda)}$ z endocyklicznym atomem azotu, a obie cząsteczki wody – w wiązania wodorowe $O_{(woda)} - H \cdots O_{(woda)}$ oraz $O_{(woda)} - H \cdots Cl^-$, co prowadzi do utworzenia centrosymetrycznych klastrów $(H_2O)_4$ oraz $[Cl_2(H_2O)_4]^{2-}$. Na przemian ułożone klastry tworzą nieskończone wstęgi między warstwami.

Wyniki badań przeprowadzonych metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) oraz analiza termogravimetryczna (TG) wskazują stopniowy ubytek masy związany z utratą cząsteczek rozpuszczalnika. Temperatury, w których następują utraty cząsteczek rozpuszczalnika są tym wyższe, im wyższa jest elektroujemność jonów halogenkowych i w przypadku hydratów wzrastają w szeregu: **13** < **12** < **11** < **17** (dla związku **17** dotyczy to temperatury, w której dochodzi do utraty drugiej cząsteczki wody), a metanolatów: **16** < **15** < **14**. Podobną tendencję obserwuje się w przypadku temperatur topnienia badanych związków, które są wyższe dla hydratów niż metanolatów (w przypadku bromków metanolat posiada wyższą temperaturę topnienia niż hydrat). Ponadto, w solwatach chlorków utrata cząsteczki wody zachodzi w temperaturze niższej niż ta, w której następuje utrata cząsteczki metanolu, natomiast odwrotną zależność obserwuje się w odpowiednich solwatach bromków oraz jodków.

Podsumowując, jeśli endocykliczny atom azotu kationu 9-aminoakrydyniowego bierze udział w wiązaniu wodorowym z atomem tlenu cząsteczki rozpuszczalnika, $N^+_{(akrydyna)} - H \cdots O$, to w kryształach solwatów halogenków 9-aminoakrydyniowych obserwuje się heterotetramery *bis[kation \cdots anion]*, z utworzeniem cyklicznego syntonu $[\cdots X \cdots H - N - H \cdots]_2$ (**11–13**, **16**, **18**). Gdy endocykliczny atom azotu uczestniczy w wiązaniu wodorowym z jonami halogenkowymi, $N^+_{(akrydyna)} - H \cdots X^-$, to powstają addukty jonów z udziałem cząsteczek rozpuszczalnika: *bis[kation \cdots anion \cdots cząsteczka rozpuszczalnika]*, z utworzeniem cyklicznego syntonu $[\cdots X \cdots H - N - H \cdots O_{(metanol)} - H \cdots]_2$ (**14–15**) lub *[kation \cdots (cząsteczka rozpuszczalnika) $_2$ \cdots anion]*, z utworzeniem cyklicznego syntonu $[\cdots X \cdots H - O_{(woda)} \cdots H - N - H \cdots O_{(woda)} - H \cdots]$ (**17**). Syntony takie są również obserwowane w strukturach kryształów halogenków innych aminoakrydyn/związków zawierających ugrupowanie aminowe.^{69–79} Addukty obserwowane w kryształach wszystkich badanych związków tworzą warstwy, w których kationy 9-aminakrydyniowe układają się w stosy poprzez oddziaływania z udziałem elektronów π układów aromatycznych. Gdy cząsteczki rozpuszczalnika lokują się w obrębie tych warstw (**11–12**, **14–15**, **17**), to sąsiednie kationy 9-aminoakrydyniowe w stosach układają się antyrównolegle i warstwy te są niepofałdowane. Gdy cząsteczki rozpuszczalnika wbudowują się między te warstwy (**13**, **16**, **18**), to sąsiednie kationy

9-aminoakrydyniowe w stosach są obrócone na przemian o kąt około $\pm 130^\circ$ względem prostej przechodzącej, w przybliżeniu, przez środki centralnych pierścieni szkieletów akrydyny i obserwuje się pofałdowane warstwy tetramerów. W kryształach hydratów cząsteczki wody tworzą klastry z udziałem jonów halogenkowych: $[X_2(H_2O)_2]^{2-}$ (**11–13**, **17**) i $[X_2(H_2O)_4]^{2-}$ (**18**) lub klastry wody $(H_2O)_4$ (**18**). Zarówno w przypadku monohidratów jak i metanolatów występowanie pofałdowanych warstw tetramerów odpowiada najniższym temperaturom topnienia związków (kryształy jodków 9-aminoakrydyniowych).

Celem kolejnego etapu podjętych przeze mnie badań nad wieloskładnikowymi kryształami z udziałem 9-aminoakrydyny było określenie wpływu podstawnika/podstawników w pierścieniu aromatycznym kwasu benzoesowego na oddziaływania z udziałem endocyklicznego atomu azotu/grupy aminowej kationu i grupy karboksylanowej anionu. Z wcześniejszych badań dotyczących kompleksów amin/podstawionych grupą aminową zasad heterocyklicznych z kwasami karboksylowymi wiadomo, iż w kryształach takich kompleksów najczęściej obserwuje się trzy rodzaje syntonów powstających z udziałem tych grup funkcyjnych (rys. 3).^{80–82} W związku z powyższym, otrzymałem serię kompleksów wywodzących się od 9-aminoakrydyny oraz kwasów: benzoesowego (**19**), 4-fluorobenzoesowego (**20**), 4-chlorobenzoesowego (**21**), 3-chlorobenzoesowego (**22**), 2-hydroksybenzoesowego (**23**), 3-hydroksybenzoesowego (**24**), 1,2-benzenodikarboksylowego (ftalowego) (**25**) oraz 2,4-dinitrobenzoesowego (**26–28**) (rys. 4). Mając na uwadze, iż pięć spośród wyżej wymienionych soli krystalizuje w postaci hydratów (**19–21**, **24–25**) dodatkowym celem było określenie wpływu obecności cząsteczki wody na oddziaływania między wyżej wymienionymi grupami funkcyjnymi występujące w kryształach tych kompleksów.



Rys. 3. Trzy główne syntony powstające z udziałem amin/grupy aminowej i grupy karboksylanowej.

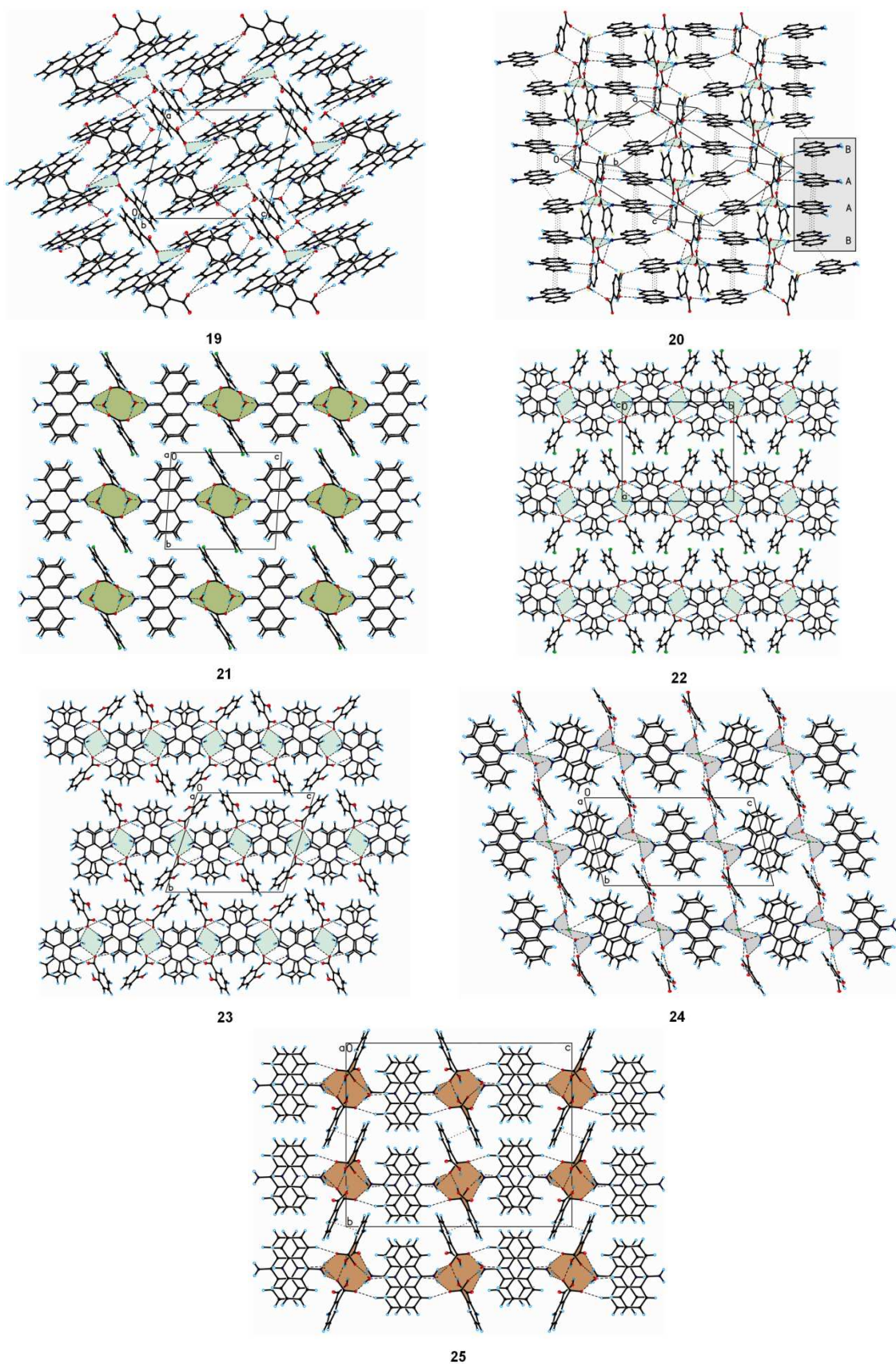
W izostrukтурalnych kryształach monohidratów benzoesanu 9-aminoakrydyniowego (**19**) oraz 4-fluorobenzoesanu 9-aminoakrydyniowego (**20**) podstawowym motywem strukturalnym są heterotetramery *bis[kation...anion]*, powstające poprzez wiązania wodorowe z udziałem grup $-NH_2$ dwóch symetrycznie niezależnych kationów 9-aminoakrydyniowych oraz jednego atomu tlenu grup $-COO^-$ dwóch symetrycznie niezależnych anionów benzoesanowych, tworzące cykliczny synton $[...O^-...H-N-H...]_2$ (synton A). Tetramery te są stabilizowane przez słabe wiązania wodorowe $C_{(akrydyna)}-H...O^-$ z udziałem atomów wodoru związanych z atomami węgla C1 i/lub C8 szkieletu akrydyny (podobnie jak w solwatach halogenków 9-aminoakrydyniowych, oddziaływania te występują w kryształach wszystkich badanych benzoesanów 9-aminoakrydyniowych i stabilizują tworzące się addukty jonów). Cząsteczki wody są zaangażowane w wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H...O^-$ (karboksy) z atomami tlenu grup $-COO^-$ anionów, nieuczestniczącymi w wiązaniach wodorowych z udziałem grup aminowych oraz wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H...O_{(woda)}$, co prowadzi

do utworzenia krótkich taśm łączących dwa sąsiednie tetramery. Powstałe w ten sposób addukty tworzą warstwy, w których kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stopy o sekwencji *BAAB*, cząsteczki wody biorą udział w wiązaniu wodorowym $N^+_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(woda)}$, a między sąsiednimi warstwami występują słabe oddziaływania $C_{(akrydyna)}-H\cdots\pi_{(kwas)}$ (**19–20**) oraz $C_{(kwas)}-F\cdots\pi_{(kwas)}$ (**20**).

W kryształach monohydratu 4-chlorobenzoesanu 9-aminoakrydyniowego (**21**) kation i anion oddziałują poprzez wiązania wodorowe $N_{(amino)}-H\cdots O^-(\text{karboksy})$ i tworzą heterotetramer *bis[kation...anion]*. Jednakże, w odróżnieniu od związków **19–20**, grupa $-NH_2$ kationu jest zaangażowana w wiązania wodorowe z udziałem obu atomów tlenu grupy $-COO^-$ anionu, co prowadzi do utworzenia cyklicznego syntonu $[\cdots(O\equiv C\equiv O)\cdots H-N-H\cdots]_2$ (synton B). W kryształach związku **21** sąsiednie tetramery tworzą warstwy, w których zorientowane antyrównolegle kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stopy. Cząsteczki wody wbudowują się w warstwy w taki sposób, że oddziałują z atomami tlenu grup $-COO^-$ anionów z sąsiednich heterotetramerów, poprzez wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots O^-(\text{karboksy})$, tworząc klastr $[(O\equiv C\equiv O)_2(H_2O)_2]^{2-}$, oraz biorą udział w wiązaniu wodorowym $N^+_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(woda)}$ z udziałem endocyklicznego atomu azotu kationu. Na przemian ułożone heterotetramery oraz klastry tworzą nieskończone wstęgi w obrębie warstwy, a między sąsiednimi warstwami występują słabe wiązania wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots Cl$.

W kryształach 3-chlorobenzoesanu 9-aminakrydyniowego (**22**) obserwuje się centrosymetryczny heterotetramer *bis[kation...anion]*, powstający poprzez wiązania wodorowe $N_{(amino)}-H\cdots O^-(\text{karboksy})$, tworzące cykliczny synton $[\cdots O\cdots H-N-H\cdots]_2$ (synton A) – wcześniej występujący w kryształach związków **19–20**. W kryształach związku **22** asymetryczną część komórki elementarnej stanowi jednak jeden kation i jeden anion, a sąsiednie tetramery tworzą pofałdowane warstwy, wcześniej obserwowane w strukturach kryształów solwatów jodków 9-aminoakrydyniowych. W warstwach tych endocykliczny atom azotu bierze udział w wiązaniu wodorowym $N^+_{(akrydyna)}-H\cdots O^-(\text{karboksy})$ z atomem tlenu grupy karboksylanowej niezaangażowanym w wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej, a między sąsiednimi warstwami występują oddziaływania van der Waalsa. Podobną budowę posiada kryształ 2-hydroksybenzoesanu 9-aminoakrydyniowego (**23**), w którym wskutek zwielokrotnienia (podwojenia) liczby cząsteczek w części asymetrycznej tworzą się dwa centrosymetryczne heterotetramery *bis[kation...anion]* – każdy z nich zawiera po jednym kationie i anionie z asymetrycznej części komórki elementarnej (w przeciwieństwie do kryształów związków **19** oraz **20**, w których kationy i aniony występujące w asymetrycznej części komórki elementarnej tworzą jeden heterotetramer). Co ciekawe, pomimo iż związek **23** krystalizuje w układzie trójskośnym, heterotetramery tworzą pofałdowane warstwy – wcześniej obserwowane jedynie w kryształach soli 9-aminoakrydyniowych krystalizujących w układzie jednoskośnym (**13**, **16**, **22**) oraz rombowym (**18**). W warstwach tych kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stopy o sekwencji *AB*, a między sąsiednimi warstwami występują słabe wiązania wodorowe $C_{(kwas)}-H\cdots O_{(hydroksy)}$.

Ciekawe wyniki udało się uzyskać podejmując próby otrzymania 3-hydroksybenzoesanu 9-aminoakrydyniowego (**24**). Zamiast oczekiwanego produktu, powstał hydrat soli podwójnej, krystalizujący w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P\bar{1}$, z dwoma kationami 9-aminoakrydyniowymi, anionem 3-hydroksybenzoesanowym, anionem chlorkowym oraz dwiema cząsteczkami wody w asymetrycznej części komórki elementarnej. Z analizy bazy CSD wynika, że jest to pierwsza opisana w literaturze struktura organicznej soli podwójnej zawierającej kation 9-aminoakrydyniowy.



Rys. 4. Upakowanie jonów i cząsteczek w kryształach benzoesanów 9-aminoakrydyniowych (19–25) (synton $[\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots]_2$ jest zaznaczony kolorem jasnozielonym, synton $[\cdots(\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots]_2$ – kolorem ciemnozielonym, synton $[\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}^-\cdots\text{H}-\text{O}_{(\text{woda})}\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{woda})}-\text{H}\cdots]$ – kolorem szarym, synton $[\cdots(\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}^--\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots]$ – kolorem brązowym).

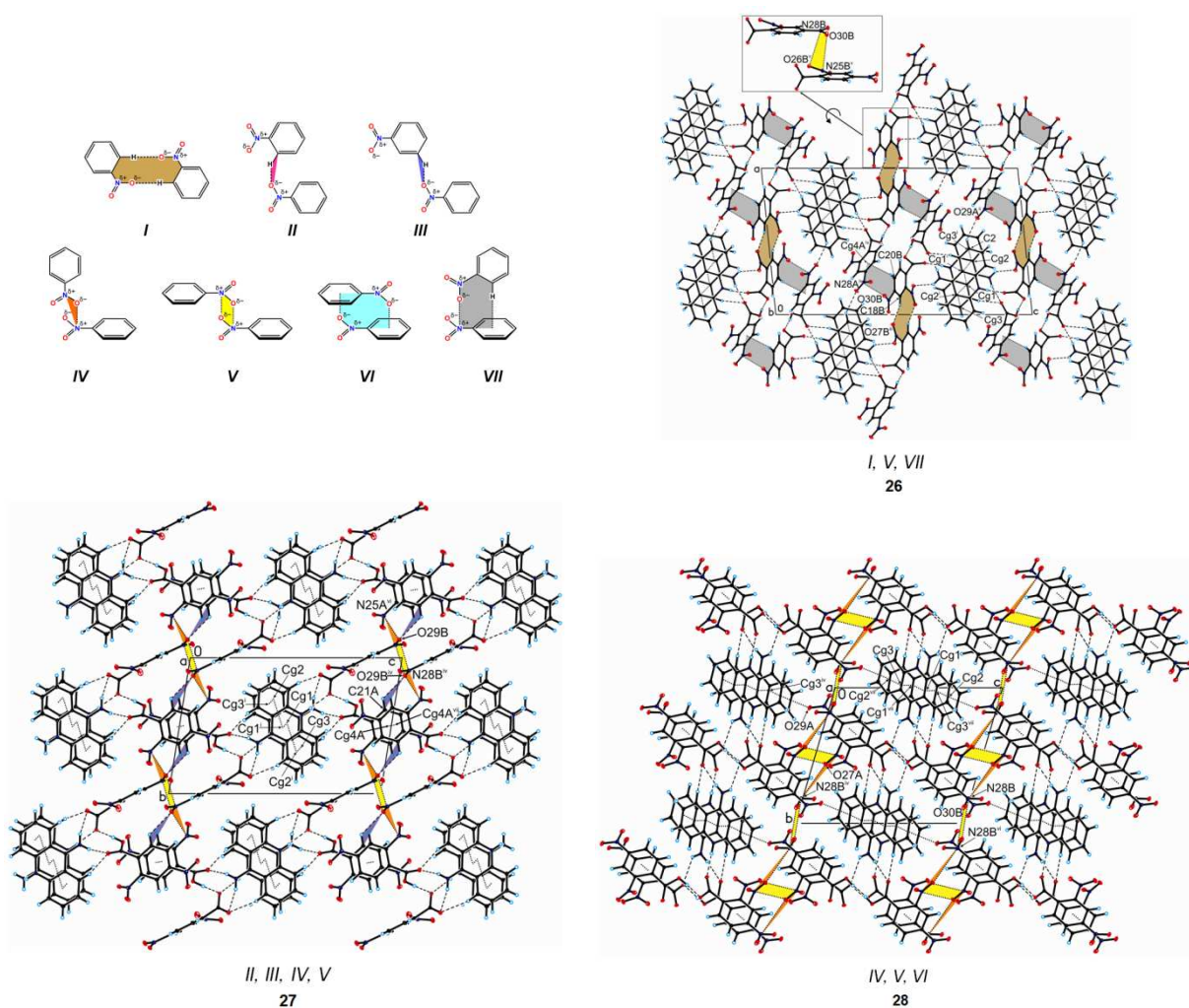
W kryształach związku **24** dominującą rolę pełni wiązanie wodorowe z udziałem grupy hydroksylowej i grupy karboksylanowej, $O_{(\text{hydroksy})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$, między anionami 3-hydroksybenzoesanowymi, które tworzą łańcuchy. Rozpatrując budowę kryształu związku **24** pod kątem oddziaływań z udziałem grup aminowej można zaobserwować, iż jony tworzą niecentrosymetryczny addukt z udziałem cząsteczek rozpuszczalnika *bis[kation...anion...cząsteczka rozpuszczalnika]*. W addukcie tym grupa $-NH_2$ jednego kationu 9-aminoakrydyniowego jest zaangażowana w wiązania wodorowe $N_{(\text{amino})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$ z dwiema cząsteczkami wody, zaś grupa $-NH_2$ drugiego kationu – w wiązania wodorowe $N_{(\text{amino})}-H\cdots Cl^-$ oraz $N_{(\text{amino})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$ z anionem chlorkowym oraz atomem tlenu grupy karboksylanowej anionu 3-hydroksybenzoesanowego. Między wyżej wspomnianymi cząsteczkami wody oraz anionami występują natomiast wiązania wodorowe $O_{(\text{woda})}-H\cdots Cl^-$ oraz $O_{(\text{woda})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$, co prowadzi do utworzenia cyklicznego syntonu $[...O\cdots H-N-H\cdots Cl\cdots H-O_{(\text{woda})}\cdots H-N-H\cdots O_{(\text{woda})}-H\cdots]$. Jony z sąsiednich adduktów biorą udział w wiązaniach wodorowych $N^+_{(\text{akrydyna})}-H\cdots Cl^-$, $O_{(\text{woda})}-H\cdots O_{(\text{hydroksy})}$ oraz w wyżej wymienionym wiązaniu wodorowym $O_{(\text{hydroksy})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$ i tworzą warstwy. W warstwach tych zorientowane antyrównolegle kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stopy w taki sposób, że każdy z kationów stanowiących asymetryczną część komórki elementarnej tworzy oddzielne stopy, a kationy z sąsiednich stosów są ułożone pod kątem około 20° . Między warstwami występują wiązania wodorowe $O_{(\text{woda})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$ z udziałem jednej z cząsteczek wody oraz atomem tlenu grupy karboksylanowej anionu, zaangażowanym w wiązanie wodorowe z udziałem grupy hydroksylowej.

W kryształach monohydratu soli wywodzącej się od 9-aminakrydyny i kwasu 1,2-benzenodikarboksylowego (ftalowego) (**25**) dominującą rolę pełni wiązanie wodorowe z udziałem grupy karboksylowej i grupy karboksylanowej, $O_{(\text{karboksy})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$, między anionami kwasu ftalowego, które tworzą łańcuchy. Obserwuje się również, iż rozmieszczone wokół dwukrotnej osi śrubowej jony tworzą heterotetramer *bis[kation...anion]*. Jednakże do jego utworzenia dochodzi poprzez wiązania wodorowe, w których uczestniczy grupa aminowa kationu oraz protonowana i deprotonowana grupa karboksylowa anionu, wskutek czego obserwuje się cykliczny synton $[... (O\cdots C\cdots O)\cdots H-N-H\cdots O-C-C-C-C=O\cdots H-N-H\cdots]$. Wyżej wspomniane wiązanie wodorowe $O_{(\text{karboksy})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$ występuje zarówno w obrębie tetramery, jak i między sąsiednimi tetramerami, wskutek czego tworzą one wstęgi. Cząsteczka wody stabilizuje powstałe wstęgi poprzez wiązania wodorowe $O_{(\text{woda})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$ oraz uczestniczy w wiązaniu wodorowym z endocyklicznym atomem azotu $N^+_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$ łącząc sąsiednie wstęgi w warstwy. W warstwach tych zorientowane antyrównolegle kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stopy, kationy z sąsiednich stosów są ułożone pod kątem około 54° , a między sąsiednimi warstwami występują oddziaływania $\pi_{(\text{kwas})}\cdots\pi_{(\text{kwas})}$.

Interesujące są wyniki badań dotyczące soli wywodzącej się od 9-aminoakrydyny oraz kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego. Otrzymany związek występuje w postaci trzech odmian polimorficznych, które krystalizują w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/n$ (polimorf I – **26**) oraz trójskośnym, w grupie przestrzennej $P\bar{1}$ (polimorf II – **27** – oraz polimorf III – **28**). Wszystkie odmiany polimorficzne związku to kokryształy soli, w których część asymetryczną komórki elementarnej stanowi kation 9-aminoakrydyniowy, anion 2,4-dinitrobenzoesowy oraz cząsteczka kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego. W kryształach wszystkich polimorfów cząsteczka i anion kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego oddziałują poprzez wiązanie wodorowe $O_{(\text{karboksy})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}^-$ i tworzą ujemnie naładowany dimer. Dimer ten posiada odmienną budowę wynikającą z różnic we wzajemnym ułożeniu grup funkcyjnych cząsteczki i anionu kwasu w strukturach kryształów polimorfów I–III. Z przeszukania bazy

CSD wynika, iż zostało w niej zdeponowanych tylko 15 struktur kryształów związków organicznych zawierających kwas 2,4-dinitrobenzoesowy (włączając w to strukturę samego kwasu), a struktury trzech odmian polimorficznych badanego związku były pierwszymi opisanymi w literaturze, w których zidentyfikowane zostały ujemnie naładowane dimery kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego.

W kryształach wszystkich odmian polimorficznych kokryształu soli wywodzącej się od 9-aminoakrydyny oraz kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego między kationem, a dimerem występuje wiązanie wodorowe z udziałem endocyklicznego atomu azotu $N^+(\text{akrydyna})-\text{H}\cdots\text{O}^-(\text{karboksy})$. Jednakże, tylko w przypadku polimorfu II w wiązaniu tym uczestniczy atom tlenu anionu 2,4-dinitrobenzoesanowego, który jest zaangażowany w wiązanie wodorowe $\text{O}(\text{karboksy})-\text{H}\cdots\text{O}^-(\text{karboksy})$ w obrębie dimeru. Występują również wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej kationu 9-aminoakrydyniowego. W kryształach polimorfu III grupa $-\text{NH}_2$ kationu jest zaangażowana w wiązania wodorowe z atomami tlenu grupy karboksylowej i grupy karboksylanowej dimeru kwasu, tworzące cykliczny, heterotrimeryczny synton $[\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots]$.



Rys. 5. Upakowanie jonów i cząsteczek w kryształach trzech odmian polimorficznych soli wywodzącej się od 9-aminoakrydyny oraz kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego (**26–28**).

Heterotrimeryczny synton obserwuje się również w kryształach polimorfu I, w którym jeden z atomów wodoru grupy aminowej kationu bierze udział w wiązaniu wodorowym $\text{N}(\text{amino})-\text{H}\cdots\text{O}(\text{karboksy})=\text{C}$ z atomem tlenu grupy karboksylowej cząsteczki kwasu, a drugi

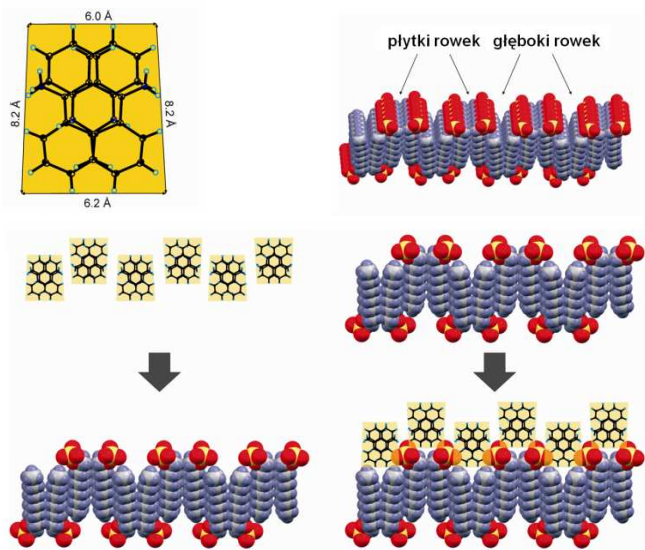
atom wodoru – w wiązaniu wodorowym $N_{(amino)}-H\cdots O_{(nitro)}$ z atomem tlenu grupy nitrowej w położeniu *orto*- anionu 2,4-dinitrobenzoesanowego. W przypadku polimorfu II, grupa $-NH_2$ kationu jest zaangażowana w wiązania wodorowe $N_{(amino)}-H\cdots O_{(karboksy)}=C$ oraz $N_{(amino)}-H\cdots O_{(karboksy)}$, w których uczestniczą dwa dimery kwasu. Oprócz wyżej wymienionych oddziaływań, między kationem 9-aminoakrydyniowym oraz dimerami kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego obserwuje się wiązanie wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(nitro)}$ (polimorf I) oraz oddziaływanie $N-O\cdots\pi_{(akrydyna)}$ (polimorf III) z udziałem grupy nitrowej w położeniu *para*- cząsteczki kwasu. W kryształach wszystkich odmian polimorficznych związku, kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stopy poprzez oddziaływania $\pi_{(akrydyna)}\cdots\pi_{(akrydyna)}$, a między dimerami kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego występują oddziaływania $\pi_{(kwas)}\cdots\pi_{(kwas)}$ (polimorf II i III) oraz siedem typów oddziaływań z udziałem grup nitrofenylowych jonu/cząsteczki kwasu: $C_{(kwas)}-H\cdots O_{(nitro)}$ (typ I), $N-O\cdots N_{(nitro)}$ (typ V) oraz $C_{(kwas)}-H\cdots\pi_{(kwas)}$ i $N-O\cdots N_{(nitro)}$ (typ VII) – polimorf I; $C_{(kwas)}-H\cdots O_{(nitro)}$ (typ II oraz typ III) i $N-O\cdots N_{(nitro)}$ (typ IV oraz typ V) – polimorf II; oraz $N-O\cdots N_{(nitro)}$ (typ IV i typ V) i $N-O\cdots\pi_{(kwas)}$ (typ VI) – polimorf III (rys. 5). W kryształach polimorfów I oraz II dimery kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego tworzą warstwy, między którymi występują ułożone w stopy kationy 9-aminoakrydyniowe, natomiast w kryształach polimorfu III dimery kwasu tworzą porowatą sieć organiczną, w lukach której umiejscowione są stopy kationów 9-aminoakrydyniowych.

Podsumowując, z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika, iż w kryształach benzoesanów 9-aminoakrydyniowych jony najczęściej tworzą heterotetramery, poprzez wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej kationu oraz jednego (19–20, 22–23) lub dwóch (21) atomów tlenu grupy karboksylanowej, względnie atomami tlenu grup: karboksylanowej i karboksylowej anionu (24). Odpowiadające tym oddziaływaniom syntony są również obserwowane w strukturach kryształów innych kompleksów amin/podstawionych grupą aminową zasad heterocyklicznych z kwasami karboksylowymi.^{37,63,80–90} Jeśli w kryształach badanych związków są obecne cząsteczki wody (19–21, 24–25), to lokują się one w obrębie niepołałdowanych warstw tworzonych przez addukty jonów i biorą udział w wiązaniach wodorowych $N^+_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(woda)}$ z endocyklicznym atomem azotu oraz wiązaniach wodorowych $O_{(woda)}-H\cdots O_{(karboksy)}$ z grupą karboksylanową/karboksylową. Jedynie w kryształach soli podwójnej (25) cząsteczki wody są zaangażowane w wiązania wodorowe $N_{(amino)}-H\cdots O_{(woda)}$ z udziałem grupy aminowej oraz wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots X^-$ z udziałem anionów, a endocykliczny atom azotu uczestniczy w wiązaniu wodorowym $N_{(akrydyna)}-H\cdots Cl^-$ z jonem chlorkowym. W przypadku braku cząsteczek wody (22–23), jeden z atomów tlenu grupy karboksylanowej bierze udział w wiązaniu wodorowym $N_{(amino)}-H\cdots O_{(karboksy)}$ z udziałem grupy aminowej, a drugi w wiązaniu wodorowym $N^+_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(karboksy)}$ z udziałem endocyklicznego atomu azotu i tetramery tworzą połałdowane warstwy. Grupa protonodonorowa obecna w pierścieniu aromatycznym kwasu benzoesowego może (24–25), ale nie musi (23) być konkurencyjna względem grupy aminowej w kontekście oddziaływań z atomami tlenu grupy karboksylanowej anionu. Występowanie ujemnie naładowanego dimeru kwasu w kryształach trzech odmian polimorficznych kokryształu soli 9-aminoakrydyny i kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego (26–28) powoduje, iż nie powstają heterotetramery poprzez wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej kationu oraz grupy karboksylanowej/karboksylowej, a grupy nitrowe mogą brać udział w oddziaływaniach z grupą aminową kationu 9-aminoakrydyniowego.

Celem kolejnego etapu podjętych przeze mnie badań było otrzymanie kryształów zawierających 9-aminoakrydynę oraz fosfolipidy – główne składniki błon lipidowych. Poznanie struktur krystalicznych tego typu połączeń mogłoby dostarczyć wstępnych informacji dotyczących sposobu oddziaływania 9-aminoakrydyny z błonami

komórkowymi. Niestety, nie udało się otrzymać dla takich kompleksów kryształów, które nadawałyby się do badań strukturalnych. Przeprowadziłem zatem – z sukcesem – próby otrzymania soli wywodzącej się od 9-aminoakrydyny oraz dodecylosiarczanu sodu – surfaktanta stosowanego w badaniach fizykochemicznych jako prostego modelu ujemnie naładowanej błony lipidowej. Z przeglądu bazy CSD pod kątem struktur związków zawierających anion dodecylosiarczanowy wynika, że określonych zostało jedynie 12 struktur kryształów soli zawierających ten jon, a struktura otrzymanego związku jest pierwszą, zawierającą anion dodecylosiarczanowy oraz kation barwnika organicznego.

W kryształach dodecylosiarczanu 9-aminoakrydyniowego (**29**) kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stosy wcześniej obserwowane w kryształach soli 9-aminoakrydyniowych, w których tworzą się pofałdowane warstwy tetramerów, a sąsiednie aniony dodecylosiarczanowe oddziałują poprzez słabe wiązania wodorowe C–H...O_(siarczan) oraz oddziaływania van der Waalsa i tworzą monowarstwy (rys. 6). Na powierzchni tej monowarstwy można wyróżnić dwa rodzaje zagłębień: „płytki rowek” oraz „głęboki rowek”. Stosy kationów lokują się na powierzchni monowarstwy anionów w taki sposób, że w „płytkim rowku” jony oddziałują poprzez wiązania wodorowe N_(amino)–H...O_(siarczan)⁻, a w „głębokim rowku” – poprzez wiązanie wodorowe N⁺_(akrydyna)–H...O_(siarczan)⁻. Rozpatrując budowę kryształów pod kątem oddziaływań z udziałem grupy aminowej i siarczanowej można zaobserwować, iż kationy 9-aminoakrydyniowe z sąsiednich stosów oraz aniony dodecylosiarczanowe z sąsiednich monowarstw agregują z utworzeniem centrosymetrycznego, tetramerycznego syntonu [···O⁻···H–N–H···]₂ – charakterystycznego dla wiązań wodorowych z udziałem amin/grupy aminowej oraz grupy siarczanowej/sulfonowej.⁹¹⁻⁹³ Analiza upakowania jonów dodecylosiarczanowych w 12 strukturach krystalicznych soli zdeponowanych w bazie



Rys. 6. Upakowanie jonów w kryształach związku **29**.

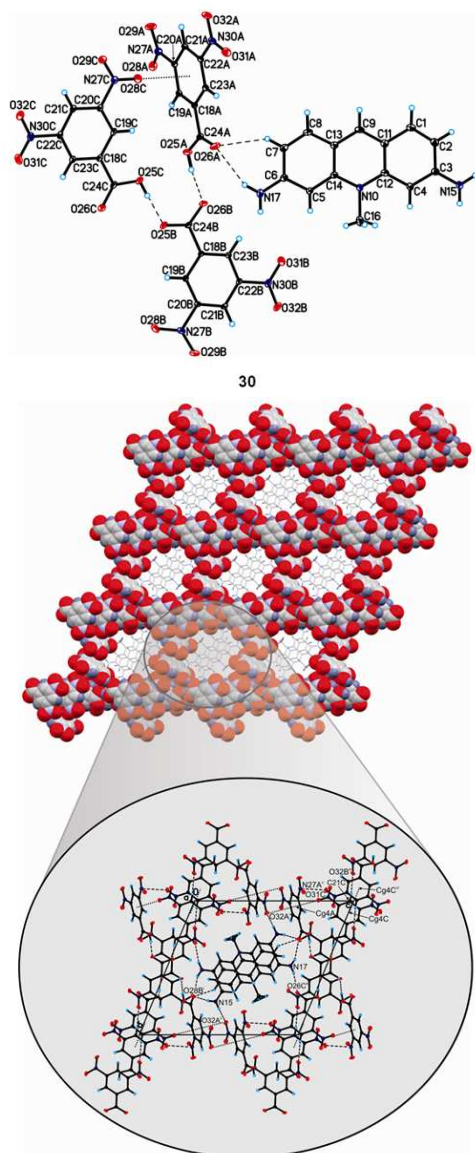
CSD dowodzi, iż w dwóch przypadkach tworzą one monowarstwy, natomiast w siedmiu – dwuwarstwy. W kryształach dwóch związków obserwuje się warstwy mieszane (kationowo-anionowe), natomiast w jednym przypadku jony te nie tworzą warstw. Analiza parametrów charakteryzujących upakowanie jonów dodecylosiarczanowych w kryształach⁹⁴ dowodzi, iż w kryształach związku **29** średnie pole powierzchni zajmowane przez jeden anion dodecylosiarczanowy w krystalograficznej płaszczyźnie równoległej do powierzchni monowarstwy jest

równa 0,30 nm², natomiast średnia gęstość ładunku grup siarczanowych w tej płaszczyźnie wynosi 1,67 e⁻/nm². Dla porównania, dla struktur zdeponowanych w bazie CSD wartości te mieszczą się w przedziałach 0,22–0,23 nm² i 2,17–2,27 e⁻/nm² oraz 0,27–0,42 nm² i 2,51–3,97 e⁻/nm², odpowiednio dla kryształów, w których jony dodecylosiarczanowe tworzą monowarstwy oraz dwuwarstwy.

Podsumowując, upakowanie anionów dodecylosiarczanowych w kryształach dodecylosiarczanu 9-aminoakrydyniowego (**29**) reprezentuje nowy typ samoorganizujących się monowarstw, wcześniej nieobserwowany w strukturach soli zawierających ten jon. Duża wartość średniego pola powierzchni zajmowanego przez jeden anion dodecylosiarczanowy oraz mała wartość średniej gęstości ładunku grup

siarczanowych w krystalograficznej płaszczyźnie równoległej do monowarstwy jest związana ze wzajemnym dopasowaniem monowarstwy anionów i układających się w stopy kationów 9-aminoakrydyniowych. Analiza oddziaływań między jonami w kryształach związku **29** może być pomocna w kontekście zrozumienia sposobu oddziaływania aminoakrydyn w układach biologicznych oraz podczas projektowania nowych układów typu surfaktant-barwnik z udziałem innych akrydyn.

3. Wieloskładnikowe kryształy zawierające inne aminoakrydyny.^[H8]



Rys. 7. Upakowanie jonów i cząsteczek w kryształach związku **30**.

wodorowe $O_{(\text{karboksy})}-H\cdots O_{(\text{karboksy})}$, oddziaływanie $N-O\cdots\pi_{(\text{kwas})}$ między cząsteczkami kwasu. Sąsiednie trimery są zaangażowane w oddziaływania z udziałem grup nitrofenyloowych: $C_{(\text{kwas})}-H\cdots O_{(\text{nitro})}$, $N-O\cdots\pi_{(\text{kwas})}$, $N-O\cdots N_{(\text{nitro})}$ oraz $\pi_{(\text{kwas})}\cdots\pi_{(\text{kwas})}$. Poprzez te oddziaływania cząsteczki i anion kwasu 3,5-dinitrobenzoowego tworzą porowatą sieć organiczną, w lukach której znajdują się stopy ułożonych antyrównolegle kationów akryflawiniowych, które oddziałują z trimerami kwasu poprzez wiązania wodorowe $N_{(\text{amino})}-H\cdots O$. Interesującym jest fakt, że tylko jedna z grup aminowych kationu jest zaangażowana w wiązania wodorowe $N_{(\text{amino})}-H\cdots O=C_{(\text{karboksy})}$

W wyniku prowadzonych przez ostatnie dziesięciolecie badań zostały określone struktury wieloskładnikowych kryształów z udziałem różnych aminoakrydyn, między innymi: 9-aminoakrydyny, proflawiny,⁹⁵⁻⁹⁶ czy oranżu akrydyny.⁹⁷⁻⁹⁸ Nie udało się jednak dotychczas określić struktur wielu ważnych, z punktu widzenia aktywności biologicznej, pochodnych akrydyny. Należała do nich również akryflawina (chlorek 3,6-diamino-10-metyloakrydyniowy) – związek wykazujący interesujące właściwości lecznicze, między innymi: przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe oraz przeciw-pierwotniakowe.⁹⁹⁻¹⁰¹ Mając na uwadze powyższe, podjąłem próby otrzymania kryształów wywodzących się od akryflawiny oraz mono- i dipodstawionych kwasów benzoowych. W wyniku ponad 100 prób otrzymania takich układów, kryształy udało się uzyskać w zaledwie jednym przypadku, mianowicie związku wywodzącego się od akryflawiny oraz kwasu 3,5-dinitrobenzoowego (**30**).

Z badań przeprowadzonych metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach wynika, iż związek **30** to kokryształ soli krystalizujący w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej $P\bar{1}$, z jednym kationem akryflawiniowym, jednym anionem 3,5-dinitrobenzoanowym oraz dwiema cząsteczkami kwasu 3,5-dinitrobenzoowego w części asymetrycznej komórki elementarnej (rys. 7). W kryształach związku **30**, cząsteczki oraz anion kwasu 3,5-dinitrobenzoowego tworzą ujemnie naładowany trimer poprzez wiązania

z grupami karboksylowymi cząsteczek kwasu, tworzące cykliczny synton $[\cdots\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})-\cdots\text{H}-\text{O}-\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots]_2$, natomiast druga z grup $-\text{NH}_2$ uczestniczy w wiązaniach wodorowych z udziałem grup nitrowych $\text{N}_{(\text{amino})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{nitro})}$.

Analiza bazy CSD dowodzi, iż struktura związku **30** jest jedyną, wyznaczoną metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach, zawierającą kation akryflawiniowy. Struktura tego związku jest również interesująca z punktu widzenia chemii supramolekularnej, gdyż ujemnie naładowany trimer kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego został wcześniej zaobserwowany jedynie w kryształach jednego kompleksu.¹⁰² Ponadto, na podstawie badań strukturalnych związków **26–28** i **30** oraz analizy bazy CSD można wyciągnąć wniosek, że podstawione grupami nitrowymi aromatyczne kwasy karboksylowe mogą być „dobrym” komponentem w kontekście otrzymywania wieloskładnikowych kryształów z udziałem akrydyn – również tych akrydyn, których struktura nie została dotąd określona.

Podsumowanie

Głównym osiągnięciem naukowym wynikającym z prowadzonych przeze mnie badań jest otrzymanie 30 wieloskładnikowych kryształów z udziałem akrydyn, określenie ich struktur metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach oraz dokonanie szczegółowej analizy oddziaływań między poszczególnymi komponentami kryształów uzyskanych związków.

Osiągnięcia szczegółowe scharakteryzowane są poniżej.

1. Otrzymanie dziesięciu kokryształów akrydyny z kwasami benzoowymi (**1–10**), określenie ich struktur krystalicznych, określenie wpływu podstawnika halogenowego w pierścieniu aromatycznym kwasu benzoowego na oddziaływania międzycząsteczkowe w kryształach oraz określenie wpływu tych oddziaływań na temperatury topnienia badanych związków **[H1], [H2]**.

2. Otrzymanie ośmiu solwatów halogenków 9-aminoakrydyniowych (**11–18**), określenie ich struktur krystalicznych, określenie wpływu cząsteczki rozpuszczalnika na oddziaływania między jonami w kryształach oraz określenie stabilności termicznej badanych związków **[H3]**.

3. Otrzymanie siedmiu soli wywodzących się od 9-aminoakrydyny oraz kwasów benzoowych (**19–25**), określenie ich struktur krystalicznych, określenie wpływu podstawnika w pierścieniu aromatycznym kwasu benzoowego oraz cząsteczek rozpuszczalnika na oddziaływania z udziałem jonów w kryształach badanych związków **[H2], [H4], [H5]**.

4. Otrzymanie trzech odmian polimorficznych kokryształu soli wywodzącej się od 9-aminoakrydyny i kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego (**26–28**), określenie ich struktur krystalicznych oraz identyfikacja i analiza oddziaływań międzycząsteczkowych, w tym oddziaływań z udziałem grup nitrofenylowych, w kryształach badanych polimorfów **[H6]**.

5. Otrzymanie dodecylosiarczanu 9-aminoakrydyniowego (**29**), określenie jego struktury krystalicznej, analiza oddziaływań między jonami oraz analiza parametrów charakteryzujących upakowanie jonów dodecylosiarczanowych w kryształach badanego związku **[H7]**.

6. Otrzymanie wieloskładnikowego kryształu z udziałem akryflawiny i kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego (**30**), określenie jego struktury krystalicznej oraz identyfikacja i analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach badanego związku [**H8**].

Badania prowadzone w ramach osiągnięcia naukowego mają znaczenie poznawcze i wzbogacają wiedzę w zakresie syntezy, struktury i właściwości kompleksów zawierających akrydyny. Są również źródłem informacji o oddziaływaniach akrydyn ze związkami zawierającymi różne grupy funkcyjne. Jest to istotne dla zrozumienia specyficznych właściwości pochodnych akrydynowych związanych z ich zdolnością do oddziaływania z makromolekułami w układach biologicznych. Badania te mogą mieć również znaczenie praktyczne z punktu widzenia inżynierii krystalicznej – pod kątem możliwości projektowania nowych materiałów wywodzących się od akrydyn.

Literatura:

1. Ciric, L.; Mullany, P.; Roberts, A. P. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2011**, *66*, 2235.
2. Vehar, B.; Hrast, M.; Kovač, A.; Konc, J.; Mariner, K.; Chopra, I.; O'Neill, A.; Janežič, D.; Gobec, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 5137.
3. Neidle, S. *FEBS J.*, **2010**, *277*, 1118.
4. Bilsland, A.E.; Cairney, C.J.; Nicol Keith, W. *J. Cell. Mol. Med.*, **2011**, *15*, 179.
5. Csuk, R.; Barthel, A.; Raschke, C.; Kluge, R.; Ströhl, D.; Trieschmann, L.; Böhm, G. *Arch. Pharm.*, **2009**, *342*, 699.
6. Bongarzone, S.; Bolognesi, M.L. *Expert Opin. Drug Discov.*, **2011**, *6*, 251.
7. Guendel, I.; Carpio, L.; Easley, R.; van Duyne, R.; Coley, W.; Agbottah, E.; Dowd, C.; Kashanchi, F.; Kehn-Hall, K. *Viol. J.*, **2009**, *6*, 1.
8. Tonelli, M.; Vettoretti, G.; Tasso, B.; Novelli, F.; Boido, V.; Sparatore, F.; Busonera, B.; Ouhtit, A.; Farci, P.; Blois, S.; Giliberti, G.; La Colla, P. *Antivir. Res.*, **2011**, *91*, 133.
9. Krzymiński, K.; Ożóg, A.; Malecha, P.; Roshal, A.D.; Wróblewska, A.; Zadykiewicz, B.; Błażejowski, J. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1072.
10. Natrajan, A.; Sharpe, D.; Wen, D. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3432.
11. Lerman, L. S. *J. Mol. Biol.*, **1961**, *3*, 8.
12. Martínez, R.; Chacón-García L. *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 127.
13. McNamara, D.P.; Childs, S.L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M.S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A. *Pharm. Res.*, **2006**, *23*, 1888.
14. Schultheiss, N.; Newman, A. *Cryst. Growth Des.*, **2009**, *9*, 2950.
15. Kawabata, Y.; Wada, K.; Nakatani, M.; Yamada, S.; Onoue, S. *Int. J. Pharm.*, **2011**, *420*, 1.
16. Almarsson O.; Zaworotko, M.J. *Chem. Commun.*, **2004**, *17*, 1889.
17. Shan, N.; Zaworotko, M.J. *Drug Discov. Today*, **2008**, *13*, 440.
18. Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A.K.; Biradha, K.; Cheney, M.L.; Choudhury, A.R.; Desiraju, G.R.; Dikundwar, A.G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P.P.; Ghosh, S.; Goswami, P.K.; Goud, N.R.; Jetty, R.R.K.R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A.S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C.M.; Rodriguez-Hornedo, N.; Rogers, R.D.; Row, T.N.G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C.C.; Swift, J.A.; Thaimattam, R.; Thakur, T.S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S.P.; Tothadi, S.; Vangala, V.R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D.R.; Zaworotko, M.J. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 2147.
19. Steed, J.W. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2013**, *34*, 185.
20. Schmidt, G.M. *J. Pure Appl. Chem.*, **1971**, *27*, 647.
21. Desiraju, G.R. *Crystal Engineering: The design of Organic Solids*, **1989**, Elsevier, Amsterdam.
22. Desiraju, G.R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2311.
23. Aakeröy, C.B. *Acta Cryst.*, **1997**, *B53*, 569.
24. Day, G.M.; Cooper, T.G.; Cruz-Cabeza, A.J.; Hejczyk, K.E.; Ammon, H.L.; Boerrigter, S.X.M.; Tan, J.S.; Della Valle, R.G.; Venuti, E.; Jose, J.; Gadre, S.R.; Desiraju, G.R.; Thakur, T.S.; Van Eijck, B.P.; Facelli, J.C.; Bazterra, V.E.; Ferraro, M.B.; Hofmann, D.W.M.; Neumann, M.A.; Leusen, F.J.J.; Kendrick, J.; Price, S.L.; Misquitta, A.J.; Karamertzanis, P.G.; Welch, G.W.A.; Scheraga, H.A.; Arnautova, Y.A.; Schmidt, M.U.; Van De Streek, J.; Wolf, A.K.; Schweizer, B. *Acta Cryst.*, **2009**, *B65*, 107.

25. E.R.T. Tiekink, J. Vittal, M. Zaworotko (Eds.), *Organic Crystal Engineering—Frontiers in Crystal Engineering*, **2010**, John Wiley and Sons, New York.
26. Huang, K.-S.; Britton, D.; Etter, M.C.; Byrn, S.R. *J. Mat. Chem.*, **1997**, *7*, 713.
27. Tayi, A.S.; Shveyd, A.K.; Sue, A.C.-H.; Szarko, J.M.; Rolczynski, B.S.; Cao, D.; Jackson Kennedy, T.; Sarjeant, A.A.; Stern, C.L.; Paxton, W.F.; Wu, W.; Dey, S.K.; Fahrenbach, A.C.; Guest, J.R.; Mohseni, H.; Chen, L.X.; Wang, K.L.; Fraser Stoddart, J.; Stupp, S.I. *Nature*, **2012**, *488*, 485.
28. Etter M.C. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 120.
29. Sarma, J.A.R.P.; Desiraju, G.R. *Cryst. Growth Des.*, **2002**, *2*, 93.
30. Desiraju, G.R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8342.
31. Aakeröy, C. B.; Champness, N.R.; Janiak, C. *CrystEngComm*, **2010**, *12*, 22.
32. Desiraju, G.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9952.
33. Tothadi, S.; Desiraju, G.R. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 7791.
34. MacDonald, J.C.; Whitesides, G.M. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2383.
35. Kumar, D.K.; Ballabh, A.; Jose, D.A.; Dastidar, P.; Das, A. *Cryst. Growth Des.*, **2005**, *5*, 651.
36. Lemmerer, A.; Adsmoond, D.A.; Bernstein J. *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, 2011.
37. Adsmoond, D.A.; Sinha, A.S.; Khandavilli, U.B.R.; Maguire, A.R.; Lawrence, S.E. *Cryst. Growth Des.*, **2016**, *16*, 59.
38. Dubey, R.; Mir, N.A.; Desiraju, G.R. *IUCrJ*, **2016**, *3*, 102.
39. Mir, N.A.; Dubey, R.; Desiraju, G.R. *IUCrJ*, **2016**, *3*, 96.
40. Shaameri, Z.; Shan, N.; Jones W. *Acta Cryst.*, **2001**, *E57*, o945.
41. Mei, X.; Wolf, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4340.
42. Derikvand, Z.; Aghabozorg, H.; Gharamaleki J.A. *Acta Cryst.*, **2009** *E65*, o1173.
43. Eshtiagh-Hosseini, H.; Hassanpoor, A.; Mirzaei, M.; Salimi A.R. *Acta Cryst.*, **2010**, *E66*, o2996.
44. Aghabozorg, H.; Goodarzi, S.; Mirzaei, M.; Notash B. *Acta Cryst.*, **2011**, *E67*, o126.
45. Lemmerer, A.; Adsmoond, D.A.; Esterhuysen, C.; Bernstein, J. *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*, 3935.
46. Aakeröy, C.B.; Wijethunga, T.K.; Haj, M.A.; Desper, J.; Moore, C. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 7218.
47. Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju G. R. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2514.
48. Aakeröy, C.B.; Spartz, C.L.; Dembowski, S.; Dwyre, S.; Desper, J. *IUCrJ*, **2015**, *2*, 498.
49. Takemura, A.; McAllister, L.J.; Hart, S.; Pridmore, N.E.; Karadakov, P.B.; Whitwood, A.C.; Bruce, D. *W. Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 6721.
50. Ding, H.; Lu, Y.; Wu, W.; Liu, H. *Chem. Phys.*, **2014**, *441*, 30.
51. Talacki, R.; Carrell, H.L.; Glusker, J.P. *Acta Cryst.*, **1974**, *B30*, 1044.
52. Courseille, C.; Geoffre, S.; Busetta, B. *Cryst. Struct. Commun.*, **1980**, *9*, 287.
53. Chaudhuri S. *Chem. Commun.*, **1983**, 1242.
54. Seeman, N.C.; Day, R.O.; Rich A. *Nature*, **1975**, *253*, 324.
55. Sakore, T.D.; Reddy, B.S.; Sobell H.M. *J. Mol. Biol.*, **1979**, *135*, 763.
56. Ghose, S.; Chakrabarti, C.; Dattagupta, J.K.; Le Page, Y.; Trotter J. *Acta Cryst.*, **1988**, *C44*, 1810.
57. Derikvand, Z.; Olmstead, M.M.; Mercado, B.Q.; Shokrollahi, A.; Shahryari, M. *Inorg. Chim. Acta*, **2013**, *406*, 256.
58. Derikvand, Z.; Olmstead, M.M. *Acta Cryst.*, **2010**, *E66*, m642.
59. Derikvand, Z.; Attar Gharamaleki, J.; Stoeckli-Evans, H. *Acta Cryst.*, **2010**, *E66*, m1316.
60. Eshtiagh-Hosseini, H.; Mirzaei, M.; Zarghami, S.; Bauzá, A.; Frontera, A.; Mague, J.T.; Habibi, M.; Shamsipur, M. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 1359.
61. Mirzaei, M.; Eshtiagh-Hosseini, H.; Karrabi, Z.; Molčanov, K.; Eydizadeh, E.; Mague, J.T.; Bauzá, A.; Frontera, A. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 5352.
62. Eshtiagh-Hosseini, H.; Mirzaei, M.; Biabani, M.; Lippolis, V.; Chahkandi, M.; Bazzicalupi, C. *CrystEngComm*, **2013**, *15*, 6752.
63. Thakur, T.S.; Desiraju, G.R. *Cryst. Growth Des.*, **2008**, *8*, 4031.
64. Smith, G.; Wermuth, U.D.; White, J.M. *Acta Cryst.*, **2009**, *C65*, o103.
65. Ebenezer, S.; Muthiah, P.T.; Butcher, R.J. *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, 3579.
66. Mukherjee, A.; Dixit, K.; Sarma, S.P.; Desiraju, G.R. *IUCrJ*, **2014**, *1*, 228.
67. Kaur, R.; Gautam, R.; Cherukuvada, S.; Guru Row, T.N. *IUCrJ*, **2015**, *2*, 341.
68. Mukherjee, A. *Cryst. Growth Des.*, **2015**, *15*, 3076.
69. McKenna, R.; Agbandje, M.; Neidle, S. *Acta Cryst.*, **1992**, *C48*, 188.
70. Bandoli, G.; Dolmella, A.; Gatto, S.; Nicolini, M. *J. Chem. Crystallogr.*, **1994**, *24*, 301.
71. Gray, L.; Jones P.G. *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.*, **2002**, *57*, 73.
72. Childs, S.L.; Chyall, L.J.; Dunlap, J.T.; Smolenskaya, V.N.; Stahly, B.C.; Stahly, G.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13335.
73. Ilioudis, C.A.; Tocher, D.A.; Steed, J.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12395.

74. Haynes, D.A.; Jones, W.; Motherwell, W.D.S. *CrystEngComm*, **2005**, *7*, 342.
75. Ilioudis, C.A.; Steed, J.W. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2935.
76. Chakravarty, P.; Suryanarayanan, R. *Cryst. Growth Des.*, **2010**, *10*, 4414.
77. Maltman, B.A.; Dunsmore, C.J.; Couturier, S.C.M.; Tirnaveanu, A.E.; Delbederi, Z.; McMordie, R.A.S.; Naredo, G.; Ramage, R.; Cotton, G. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 6929.
78. Martínez-Alejo, J.M.; Domínguez-Chávez, J.G.; Rivera-Islas, J.; Herrera-Ruiz, D.; Höpfl, H.; Morales-Rojas, H.; Senosiain, J.P. *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, 3078.
79. Hoque, M.N.; Das, G. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 4447.
80. Melendez, R.E.; Krishnamohan Sharma, C.V.; Zaworotko, M.J.; Bauer, C.; Rogers, R.D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2213.
81. Biradha, K.; Dennis, D.; MacKinnon, V.A.; Krishnamohan Sharma, C.V.; Zaworotko, M.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11894.
82. Ballabh, A.; Trivedi, D.R.; Dastidar, P. *Cryst. Growth Des.*, **2005**, *5*, 1545.
83. Bis, J.A.; Zaworotko, M.J. *Cryst. Growth Des.*, **2005**, *5*, 1169.
84. Vishweshwar, P.; McMahan, J.A.; Bis, J.A.; Zaworotko, M.J. *J. Pharm. Sci.*, **2006**, *95*, 499.
85. Sarma, B.; Nath, N.K.; Bhogala, B.R.; Nangia, A. *Cryst. Growth Des.*, **2009**, *9*, 1546.
86. Ebenezer, S.; Muthiah, P.T. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 3766.
87. Goud, N.R.; Gangavaram, S.; Suresh, K.; Pal, S.; Manjunatha, S.G.; Nambiar, S.; Nangia, A. *J. Pharm. Sci.*, **2012**, *101*, 664.
88. Montis, R.; Hursthouse, M.B. *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 7466.
89. Galcera, J.; Frišćić, T.; Molins, E.; Jones, W. *CrystEngComm*, **2013**, *15*, 1332.
90. Nanubolu, J.B.; Sridhar, B.; Ravikumar, K.; Sawant, K.D.; Naik, T.A.; Patkar, L.N.; Cherukuvada, S.; Sreedhar, B. *CrystEngComm*, **2013**, *15*, 4448.
91. Haynes, D.A.; Chisholm, J.A.; Jones, W.; Motherwell, W.D.S. *CrystEngComm*, **2004**, *6*, 584.
92. Chisholm, J.; Pidcock, E.; Van De Streek, J.; Infantes, L.; Motherwell, S.; Allen, F.H. *CrystEngComm*, **2006**, *8*, 11.
93. Nowak, A.M.; Kurc, T.; Janczak, J.; Videnova-Adrabsinska, V. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 591.
94. Volkmer, D.; Mayr, N.; Fricke, M. *Dalton Trans.*, **2006**, *41*, 4889.
95. Reddy, B.S.; Seshadri, T.P.; Sakore, T.D.; Sobell, H.M. *J. Mol. Biol.*, **1979**, *135*, 787.
96. Aggarwal, A.; Islam, S.A.; Kuroda, R.; Neidle, S. *Biopolymers*, **1984**, *23*, 1025.
97. Wang, A.H.-J.; Quigley, G.J.; Rich, A. *Nucleic Acids Res.*, **1979**, *6*, 3879.
98. Mattia, C.A.; Mazzarella, L.; Vitagliano, V.; Puliti, R. *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.*, **1984**, *14*, 71.
99. Lee, K.; Zhang, H.; Qian, D.Z.; Rey, S.; Liu, J.O.; Semenza, G.L. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2009**, *106*, 17910.
100. Gavini, E.; Sanna, V.; Juliano, C.; Bonferoni, M.C.; Giunchedi, P. *AAPS PharmSciTech*, **2002**, *3*, 7.
101. Polat, Z.A.; Karakus, G. *Parasitol. Res.*, **2013**, *112*, 529.
102. Xu, W.; Clinger, K.; Hackert, M.L.; Poonia, N.S. *J. Incl. Phen.*, **1985**, *3*, 163.

Antur Sikorski